



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
<<ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ>>**

**ΚΥΚΛΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΝΕΧΟΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΕ
ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ**

**Όνομα μεταπτυχιακού φοιτητή : ΒΩΡΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ
Ιδιότητα : ΙΑΤΡΟΣ
Α.Μ. : 2014294**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. ΒΛΑΧΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ.
2. ΔΗΜΗΤΡΑΚΑΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, Α ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ.
3. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΟΥ ΟΛΓΑ, ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

Αθήνα, 2020

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	8
<i>ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</i>	12
0. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
1. Αιτιοπαθογένεια της ενδομητρίωσης.....	15
1.1 Η Θεωρία εμφύτευσης (Implantation theory).....	16
1.2 Η θεωρία της μετάπλασης του μεσοθηλίου (Coelomic Metaplasia Theory).....	16
1.3 Η θεωρία της άμεσης επέκτασης (Direct extension theory).....	17
1.4 Η θεωρία της πρόκλησης (Induction Theory).....	17
1.5 Η θεωρία της ενεργοποίησης υπολειμμάτων εμβρυϊκών κυττάρων (Embryonic rests theory).....	18
1.6 Θεωρία της αιματογενούς και λεμφογενούς μεταστάσεως (Lymphatic and vascular metastasis theory).....	18
1.7 Σύνθετη θεωρία (Composite theory).....	19
1.8 Φυσική εξέλιξη.....	21
1.9 Ορμονική Επίδραση.....	22
1.10 Επιδημιολογία.....	23
1.11 Προγνωστικοί παράγοντες.....	23
1.12 Γενετικοί Παράγοντες.....	24
2. Ταξινόμηση-Εντόπιση της ενδομητρίωσης.....	25
2.1 Συμπτωματολογία.....	29
2.2 Διάγνωση.....	32
2.2.1 Φυσικά ευρήματα σε γυναίκες με ενδομητρίωση.....	32
2.3 Διαφορική διάγνωση.....	33
2.3.1 Γυναικολογικές παθήσεις.....	33
2.3.2 Μη γυναικολογικές παθήσεις.....	33
2.4 Εργαστηριακά Ευρήματα.....	34
2.4.1 Απεικονιστικές μέθοδοι.....	34
2.5 Διαγνωστική Λαπαροσκόπηση.....	36
2.6 Θεραπεία.....	36
2.6.1 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.....	37
2.6.2 Συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά.....	38
2.6.3 Προγεστανοειδή.....	39

2.6.4 Ανταγωνιστές Προγεστερόνης - Εκλεκτικοί Ρυθμιστές Υποδοχέων Προγεστερόνης	41
2.6.5 Ανδρογόνα.....	41
2.6.6 GnRH Αγωνιστές.....	42
2.6.7 Ανταγωνιστές GnRH	44
2.6.8 Χειρουργική θεραπεία της ενδομητρίωσης	44
2.6.9 Εξωπυελική ενδομητρίωση	45
2.6.10 Ενδομητρίωση και υπογονιμότητα	46
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	51
3. Η παρούσα έρευνα.....	51
3.1 Άξονες της παρούσας έρευνας.....	51
3.3.1 Ασθενείς	52
3.3.2 Μεθοδοι.....	53
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	56
4. Στατιστική ανάλυση	57
4.1 Αποτελέσματα	58
4.1.1 Αποτελέσματα περιγραφικής στατιστικής.....	61
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	93
5. Συμπεράσματα.....	93
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	101

Ευχαριστίες

Πρώτα από όλα, ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Βλάχο Νικόλαο, για την πολύτιμη βοήθειά του κατά τη διάρκεια της συγγραφής της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Ένα θερμό ευχαριστώ οφείλω στα μέλη της τριμελούς επιτροπής ,Δημητρακάκη Κωνσταντίνο και Τριανταφυλλίδου Όλγα, για τις πολύ βοηθητικές παρατηρήσεις τους και τις χρήσιμες συμβουλές τους.

Τέλος, ευχαριστώ τους αγαπημένους μου γονείς, που με στηρίζουν σε κάθε μου επιλογή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ενδομητρίωση είναι μία συχνή γυναικολογική πάθηση που επηρεάζει περίπου το 10% των γυναικών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Σε γυναίκες που πάσχουν από υπογονιμότητα η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 25% και 40%. Προσβάλλει κυρίως τις ωοθήκες, τους ιερομητρικούς συνδέσμους και τις σάλπιγγες. Η συμπτωματολογία της νόσου επηρεάζει την ποιότητα ζωής, τις προσωπικές σχέσεις και την γονιμότητα των ασθενών. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται το άλγος κατά την διάρκεια της σεξουαλικής επαφής (δυσπαρευνία), το άλγος πριν και/ή κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσης, χρόνιο μη κυκλικό πυελικό άλγος καθώς και τα συμπτώματα που σχετίζονται με την προσβολή άλλων οργάνων, όπως της ουροδόχου κύστεως και του εντέρου. Συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, οι γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση είναι 10 φορές πιο πιθανό να αναφέρουν δυσμηνόρροια και επτά φορές συχνότερο να εμφανίζουν δυσπαρευνία. Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει τη χειρουργική αντιμετώπιση, φαρμακευτική αγωγή ή τον συνδυασμό και των δύο. Ο κίνδυνος υποτροπής όμως αποτελεί ένα από τα κύρια προβλήματα της ενδομητρίωσης. Η συμπτωματική επανεμφάνισή της έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 21,5% στα δύο χρόνια και 50% στα πέντε χρόνια μετά από την χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου. Η χρήση αντισυλληπτικών σκευασμάτων (ΑΣ) έχει αποδειχθεί πως είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων σε γυναίκες που δεν επιθυμούν άμεση τεκνοποίηση και μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα για τον τρόπο χορήγησης, διάρκεια και αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών δισκίων έναντι της δυσμηνόρροιας, της δυσπαρευνίας και του μη ειδικού πυελικού άλγους, μετά από χειρουργική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης.

Σκοπός της μελέτης: Ο σκοπός αυτής της προοπτικής μελέτης κοόρτης είναι να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της συνεχούς έναντι της κυκλικής χορήγησης των από του στόματος μονοφασικών αντισυλληπτικών δισκίων μετά από λαπαροσκοπική αντιμετώπιση της συμπτωματικής ενδομητρίωσης στην ένταση της δυσμηνόρροιας και της δυσπαρευνίας στους 3,6,9 και 12 μήνες μετά από την επέμβαση.

Υλικό και Μέθοδοι: Σε αυτή την έρευνα συμμετείχαν 55 συμπτωματικές ασθενείς, οι οποίες υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης λαπαροσκοπικά στη Β Γυναικολογική-Μαιευτική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, <<Αρεταίειον >> Νοσοκομείο και στο Μαιευτήριο <<Λητώ>> από το Σεπτέμβριο του 2016 έως τον Σεπτέμβριο του 2017. Πριν από το χειρουργείο όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν ειδικά ερωτηματολόγια ([www.endometriosisfoundation.org/WERF-WHSS- Questionnaire-English.pdf](http://www.endometriosisfoundation.org/WERF-WHSS-Questionnaire-English.pdf)), εκτιμήθηκαν κλινικά, με διακολπικό υπερηχογράφημα για την επιβεβαίωση των ευρημάτων και επί αμφιβολίας των ευρημάτων πραγματοποιήθηκε και η μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν στην ίδια χειρουργική τεχνική, σύμφωνα με το πρωτόκολλο των κλινικών, από τους ίδιους χειρουργούς. Η παρουσία και η σοβαρότητα της νόσου βαθμολογήθηκε με βάσει τα αναθεωρημένα κριτήρια American Fertility Society.

Σε όλους τους ασθενείς δόθηκε η οδηγία να ξεκινήσουν την θεραπεία με χαμηλή δοσολογία αντισυλληπτικών σκευασμάτων (ΑΣ) (drospirinone β+ ethiny-lestradiol [3 β 0.03 mg] Yasmin) την πρώτη ημέρα έμμηνου ρύσεως μετά την επέμβαση. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι 20 ασθενείς που επιθυμούσαν την γονιμότητα καθοδηγήθηκαν να ξεκινήσουν αμέσως τις προσπάθειες τεκνοποίησης ή να χρησιμοποιήσουν υποβοηθούμενη αναπαραγωγή εάν χρειαζόνταν. Πέντε ασθενείς είχαν αντενδείξεις στη χορήγηση των ΑΣ (ιστορικό θρομβοφιλίας, καπνίστριες, κλπ). Μία γυναίκα αποφάσισε να μην συμμετάσχει στην έρευνα για προσωπικούς λόγους. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης των αντισυλληπτικών σκευασμάτων: Κυκλική χορήγηση (17 ασθενείς) και συνεχόμενη (11 ασθενείς). Ο τρόπος χορήγησης των σκευασμάτων ήταν επιλογή των ασθενών. Δόθηκαν οδηγίες σε όλους τους ασθενείς να ξεκινήσουν την θεραπεία την πρώτη ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου για 21 ημέρες με 7 μέρες διακοπή χωρίς ΑΣ κατά την διάρκεια των οποίων αναμένονταν υποστροφή της αιμορραγίας. Οι γυναίκες στην συνεχόμενη ομάδα συνέχιζαν την θεραπεία χωρίς καμία διακοπή. Οι γυναίκες και των δύο ομάδων εκτιμήθηκαν ανά τρίμηνο μετά το χειρουργείο και για διάστημα ενός έτους. Στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης οι ασθενείς εκτιμήθηκαν κλινικά, κολπικά και από το ορθό, και με διακολπικό υπερηχογράφημα. Τους ζητήθηκε να συμπληρώσουν ερωτηματολόγιο σε κάθε επίσκεψη στους 3,6,9,και 12 μήνες μετεγχειρητικά. Η ένταση της δυσμηνόρροιας και της δυσπαρέυνιας μετρήθηκε με βάσει 10-point visual analog scale (VAS). Επιβεβαιώσαμε την συμμόρφωση με την θεραπεία ρωτώντας τις γυναίκες σε κάθε επίσκεψη και υπολογίζοντας τον αριθμό των ημερών μεταξύ κάθε επίσκεψης και των δισκίων που καταναλώθηκαν.

Στατιστική ανάλυση: Για την στατιστική ανάλυση των συμπτωμάτων χρησιμοποιήσαμε το IBM SPSS 19 Statistics, το οποίο είναι ένα λογισμικό στατιστικής ανάλυσης παραμετρικών και μη μεταβλητών. Χρησιμοποιήσαμε το Shapiro-Wilk test για τον έλεγχο της κανονικότητας των μεταβλητών. T-test χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο των μεταβλητών που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και το Mann-Whitney U test και X test (μη παραμετρικές δοκιμασίες), όταν τα κριτήρια κανονικότητας δεν τηρούνταν. Ως στατιστικό επίπεδο αναφοράς χρησιμοποιήθηκε το $p\text{-value}=0,05$.

Αποτελέσματα: Συνολικά, 28 ασθενείς ολοκλήρωσαν τα ερωτηματολόγια απαντώντας στις ερωτήσεις. Η ένταση της δυσμηνόρροιας και της δυσπαρεύνιας και στις δύο ομάδες μειώθηκε σημαντικά. Η δυσμηνόρροια στη κυκλική ομάδα μειώθηκε από 7.46 (προ χειρουργείου) στο 6.23 ($p=0.041$) στους 6 μήνες, 5.52 ($p=0.016$) στους 9 μήνες και τέλος 4.05 ($p=0.001$) στους 12 μήνες. Η μείωση της έντασης της δυσμηνόρροιας ήταν πιο εντυπωσιακή στη συνεχόμενη ομάδα ασθενών: από 7.75 στο 0.91 (0.04) στο τέλος του χρόνου. Παρομοίως μειώθηκε και η ένταση της δυσπαρεύνιας και στις δύο ομάδες με μεγαλύτερη βελτίωση να παρατηρείται στην ομάδα με συνεχόμενη χορήγηση ΑΣ (από 8.70 στο 1.91, $p=0.001$, ενώ στη κυκλική ομάδα από 7.50 στο 4.88, $p=0.001$).

Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, όσον αφορά τη δυσμηνόρροια, άρχισε να εμφανίζεται στους 6 μήνες ($p=0.003$) όπου οι γυναίκες που έλαβαν την αγωγή με συνεχόμενο τρόπο είχαν μεγαλύτερη βελτίωση της έντασης του πόνου έναντι αυτών με τον κυκλικό. Η διαφορά ήταν ακόμα μεγαλύτερη στους 9 ($p=0.001$) και στη συνέχεια στους 12 μήνες ($p=0.001$) παρακολούθησης.

Αντιστοίχως, και η ένταση της δυσπαρεύνιας μειώθηκε περισσότερο σε γυναίκες στη συνεχόμενη ομάδα σε σχέση με αυτές της κυκλικής ομάδας. Η διαφορά αυτή όμως εμφανίστηκε στους 9 μήνες παρακολούθησης ($p=0.004$) και έγινε ακόμα μεγαλύτερη στο 12 μήνες ($p=0.001$).

Συμπέρασμα: Μετά την επέμβαση, η συνεχόμενη χορήγηση από του στόματος ΑΣ φαίνεται να είναι περισσότερο αποδοτική για τις γυναίκες που υποφέρουν από δυσμηνόρροια και δυσπαρεύνια. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων για τη δυσμηνόρροια στους 3 μήνες και τη δυσπαρεύνια στους 6 μήνες μετεγχειρητικά. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν από τους θεράποντες ιατρούς, όταν ενημερώνουν τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής.

Εξαιτίας του μικρού αριθμού των γυναικών που συμμετείχαν στην μελέτη, χρειάζεται περισσότερη έρευνα σε αυτή την κατεύθυνση για την επιβεβαίωση των ευρημάτων.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a common gynecological disease which affects about 10% of women of reproductive age. In infertile women the prevalence of endometriosis ranges from 25% to 40%. The organs most commonly involved include the ovaries, the uterosacral ligaments, the fallopian tubes, the cervix, and the cul-de-sac. Endometriosis may be asymptomatic, otherwise the symptoms generally present early in reproductive life and improve after menopause. The adverse effects of endometriosis affect the quality of life, personal relationship and work productivity. Symptoms include painful intercourse (deep dyspareunia) and pain before and/or during menstruation (dysmenorrhoea), bladder and bowel pain, and chronic pelvic pain. Endometriosis is also associated with infertility. According to a large case-control study 58% of women with endometriosis had abdominal and pelvic pain. Half of women with endometriosis are experiencing deep dyspareunia. Compared to women without endometriosis, affected women were 10 times more likely to report dysmenorrhoea and seven times more likely to report symptoms related to sexual intercourse.

The risk of recurrence is a major problem in women who are suffering from endometriosis. Symptomatic recurrence rates of endometriosis have been reported to range from 21,5% at two years to 50% at five years after surgical treatment. The use of oral contraceptives (OCs) has been a time-validated approach for the treatment of endometriosis-related pain in women who do not desire fertility. A few studies have shown the effectiveness of the OCs in the treatment dysmenorrhea, dyspareunia and non-specific pelvic pain associated with endometriosis.

Aim of the cohort study: The aim of this study is to evaluate the efficacy of continuous versus cyclic administration of oral monophasic contraceptives postoperatively on the intensity of dysmenorrhea and dyspareunia in 3,6,9 and 12 months after surgery.

Materials and methods: This prospective cohort study involved 55 symptomatic patients who underwent surgical treatment for endometriosis by laparoscopy in the department of Obstetrics and Gynecology of the «Aretaieion» University Hospital and «Leto» Maternity Hospital of Athens from September 2016 to September 2017. Before surgery, all patients were evaluated by clinical examination and transvaginal sonography to confirm the findings. The patients in both groups were submitted in the same surgical technique, according to the protocol of our clinic, by the same surgeon. All patients were instructed to begin therapy with a low-dose monophasic OC (drospirenone þ ethiny-lestradiol [3 þ 0.03 mg]) on the first day of their period after surgery. It's important to be mentioned that 20 patients, who desired fertility, were instructed to proceed immediately to conception or to use assisted reproduction techniq if needed. Five patients had contraindications in the use of OCs (history of thrombophilia, smokers, etc). The way of OCs administration was patients' choice. The number of patients in the cyclic group was 17, the number of woman in the continuous group was 11 and 1 woman decided not to participate. All patients were instructed to initiate the treatment with the OCs on the first day of their attendant menstrual cycle for 21 days with 7 days interval without OC, during which time they were expected to have withdrawal bleeding. The women in the continuous group initiated the therapy immediately after the first package without any interruption. The women from both groups were estimated 3 months after surgery and then at three months intervals for one year. At the follow-up period the patients underwent clinical assessment, vaginal and rectal examination and transvaginal ultrasonography. Patients were requested to fulfill self-administered questionnaire ([www.endometriosisfoundation.org/WERF-WHSS- Questionnaire-English.pdf](http://www.endometriosisfoundation.org/WERF-WHSS-Questionnaire-English.pdf)). The intensity of dysmenorrhea and dyspareunia was measured in 10-point visual analog scale (VAS). All the patients had to conform with the treatment and to fill in the questionnaires in each visit 3,6,9 and 12 months after surgery.

For the statistical analysis we used IBM SPSS 19 Statistics, which is a software package used for logical batched and non-batched statistical analysis. We used Shapiro-Wilk test as a test of normality in frequentist statistics. T-test was used for a normal distribution and nonparametric Mann-Whitney U test when the criteria for normality were non-compliant. If the value of a scaling term in the test statistic were known, the chi-square test was used for comparisons between proportions was $P < .05$ was considered statistically significant.

Results: In total, 28 patients fulfilled the questionnaires answering all the questions. Only one woman did not complete the questionnaires for personal reasons.

Looking at the impact of treatment in the mean intensity (MI) of dysmenorrhea and dyspareunia at each specific observational period within each group, the conclusions are remarkable. Patients in the cyclic group entered the study with a MI score of 7.46 for dysmenorrhea and there was a gradual reduction, as expected, with a value of 6.23 at 6 months ($p=0.041$) and even a greater reduction of the intensity of this symptom at 9 (5.52, $p=0.016$) and 12 months (4.05, $p=0.001$). Changes in dysmenorrhea scores were much more pronounced, however, in the continuous group: from a mean intensity of 6.33 at three months to a final elimination of dysmenorrhea at the end of the observational period (MI of 0.91, $p=0.04$). The rate of reduction of dyspareunia was statistically significant from the beginning of the observational period in both groups, however, significantly more pronounced in the continuous group: from an MI of 7.00 at three months after surgery to 4.16 ($p=0.001$) and 1.91 ($p=0.001$) at 9 and 12 months respectively. Whereas in the cyclic group there was a reduction from 7.47 after surgery to 5.47 ($p=0.001$) at 9 months to 4.88 ($p=0.001$) at 12 months.

At the primary endpoint, three months after surgery there was no significant difference in dysmenorrhea VAS scores between two groups, ($p=0.331$). Nevertheless, at the 6-month follow up point, women in the continuous group had a significant reduction in the intensity of dysmenorrhea as compared to the cyclic group ($p=0.003$). At 9 months postoperatively, there was an even more pronounced reduction on the intensity of dysmenorrhea scores 2.5 (± 0.313 SE) in the continuous group vs 5.52 (± 0.53 SE) in the cyclic group ($p=0.001$). At the end of the observational period (12 months), women treated in the continuous fashion experienced an even further reduction in dysmenorrhea scores (0.91 mean, ± 0.312 SE) whereas in the cyclic group the dysmenorrhea scores reached a plateau (4.05 mean, ± 0.51 SE) ($p=0.001$).

There were no differences in the mean intensity of dyspareunia between the two groups at 3 months ($p=0.679$) as well as at 6 months ($p=0.303$) after surgery. The difference between the cyclic and the continuous group became appreciable at 9 months after surgery. The mean reduction of pain was significantly more pronounced in the continuous group (4.16 mean, ± 0.32 SE) as compared to the cyclic group (5.47 mean, ± 0.212 SE) ($p=0.004$). At the end of the 12-months observational period the mean pain VAS score in the continuous group was significantly reduced as compared to the cyclic group (1.91 vs 4.88, $p = 0.001$).

Conclusion: The risk of recurrence after surgery is a major problem in women who are suffering from endometriosis. There is adequate evidence that continuous treatment with OCs seems to be more effective for women who are suffering from endometriosis associated dysmenorrhea and dyspareunia. Our study elaborated the differential impact of these two therapeutic modalities on the intensity of dysmenorrhea and dyspareunia. These findings should be taken into account when consulting patients on the efficacy of each fashion of OCs use after surgery for endometriosis.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

0. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως ενδομητρίωση ορίζεται η παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία έκτοπου λειτουργικού ενδομητρικού ιστού στις ωοθήκες, στους ιερομητρικούς συνδέσμους, στο δουγλάσιο, αλλά και σε άλλες περιοχές με μικρότερη συχνότητα, όπως για παράδειγμα στις σάλπιγγες, στην επιφάνεια του ορογόνου της μήτρας, στο ορθοκολπικό διάφραγμα, στο σιγμοειδές κόλον, στο περιτόναιο της πυέλου και στο λεπτό έντερο. Έκτοπος ενδομητρικός ιστός έχει επίσης βρεθεί στον ομφαλό, σε κοιλιακές ουλές, στους μαστούς, στα άκρα, στην υπεζωκοτική κοιλότητα και στο πνευμονικό παρέγχυμα. Η νόσος αυτή παρουσιάζεται σε γυναίκες κάθε ηλικίας, με ιδιαίτερη συχνότητα στην αναπαραγωγική ηλικία.

Η ενδομητρίωση αποτελεί μία αινιγματική νόσο, της οποίας η σαφής αιτιοπαθογένεση παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστη, παρόλο τον αριθμό των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί κατά καιρούς. Η έρευνα σχετικά με τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εμφάνιση της ενδομητρίωσης, αλλά και η εξέλιξη και οι επιπτώσεις της στη γυναικεία γονιμότητα έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την επιστημονική κοινότητα. Βασικότερα κλινικά χαρακτηριστικά της ενδομητρίωσης αποτελούν η δυσπαρεύνια, η δυσμηνόρροια, το χρόνιο πυελικό άλγος και η υπογονιμότητα. Όσο αφορά την κλινική εικόνα της δεν είναι ξεκαθαρισμένη, πράγμα που δυσχεραίνει και καθυστερεί τη διάγνωσή της.

Στην παθογένεια της ενδομητρίωσης έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι ανοσολογικοί, αγγειογενείς και αυξητικοί παράγοντες που συμμετέχουν στη σύνδεση, διείσδυση και ανάπτυξη των ενδομητρικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι τρεις θεωρίες που έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν την αιτιοπαθογένεσή της είναι η θεωρία της εμφύτευσης, της μεταπλασίας και της επαγωγής. Άλλες θεωρίες βασιζόμενες στην διασπορά των ενδομητρικών κυττάρων μέσω της λέμφου και του αίματος προσπαθούν να δώσουν μια εξήγηση στην αιτιοπαθογένεση της νόσου. Το αίμα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως παλινδρομεί διαμέσου των ωαγωγών και φτάνει στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Με αυτό τον τρόπο ευνοείται η ανάπτυξη και η αύξηση ενδομητρικού ιστού στην περιτοναϊκή κοιλότητα κάποιων γυναικών. Ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός συμπεριφέρεται με τον ίδιο τρόπο όπως και το φυσιολογικό ενδομήτριο κατά την φυσιολογική έμμηνο ρύση, υπακούοντας στα κυκλικά ορμονικά ερεθίσματα αποπίπτοντας και αιμορραγώντας κατά τη διάρκεια του κύκλου. Συνθήκες, όπως η στένωση του τραχηλικού στομίου, οι επίκτητες ανωμαλίες και η ατρησία και το εγκάρσιο διάφραγμα του κόλπου συμβάλλουν στην ανάπτυξη του έκτοπου ενδομητρικού ιστού.

Η ενδομητρίωση προσβάλλει 1 στις 10 γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Συχνά καταλήγει σε ένα εύρος γυναικολογικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένων των: δυσπαρευνία, δυσμηνόρροια, πυελικός πόνος και υπογονιμότητα. Η αιτιολογία και ο μοριακός μηχανισμός για την ανάπτυξη αυτής της ασθένειας, είναι ακόμη ασαφή. Πάντως, ένας μεγάλος αριθμός εργαστηριακών και κλινικών μελετών, προτείνει ότι κληρονομικοί γενετικοί παράγοντες, σε συσχέτιση με το περιβάλλον, ευθύνονται για αυτή τη γυναικολογική ανωμαλία.

Κάποιοι από αυτούς τους γενετικούς παράγοντες, που έχουν συνδεθεί με την ενδομητρίωση, είναι το κυτόχρωμα P450IA1 (CYP1A1), ένα ένζυμο της φάσης I υπεύθυνο για την ενεργοποίηση λιπόφιλων χημικών ενώσεων, με την μετατροπή τους σε ελεύθερες ρίζες, η γλουταθειόνη S-μεταφοράση μ1 (GSTM1) και θ1 (GSTT1), ένζυμα της φάσης II που είναι υπεύθυνα για την κατάλυση πολλών αντιδράσεων μεταξύ των ενεργοποιημένων ελευθέρων ριζών προϊόντων των ενζύμων φάσεως I και της γλουταθειόνης (GSH). Χημικές οργανικές ουσίες, όπως το 2,3,7,8- τετραχλωροδιβενζο-p-διοξίνη (TCDD) και η ευρύτερη ομάδα των διοξινών, υποστρώματα των CYP1A1 και GSTM1, τα οποία επιπλέον επάγουν και την έκφραση αυτών των γονιδίων, συμβάλλουν σημαντικά στον κίνδυνο για την εκδήλωση ενδομητρίωσης στα πρωτεύοντα, στα ποντίκια και είναι ύποπτα για τη πρόκληση του ίδιου αποτελέσματος στους ανθρώπους.

Η επίπτωση της ενδομητρίωσης τείνει να μειώνεται μετά την εμμηνόπαυση ή από υστερεκτομή, προτείνοντας ότι είναι οιστρογόνο-εξαρτώμενη. Εξωγενώς χορηγούμενα οιστρογόνα, ως μέρος θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, φαίνονται να αυξάνουν τον κίνδυνο ενδομητρίωσης (17), ενώ συγκεκριμένες οργανοχλωρικές ενώσεις, μιμούνται τα αποτελέσματα των οιστρογόνων. Το CYP19 γονίδιο, κωδικοποιεί μια στεροειδή αρωματάση, που μεσολαβεί στο καθοριστικό βήμα του μεταβολισμού του C19 στεροειδούς ανδρογόνου προς οιστρογόνα, μια διαδικασία που πραγματοποιείται κυρίως στον συγκυτιοτροφοβλάστη του πλακούντα και στα ωθηκικά σωληνώδη κύτταρα. Το mRNA και η πρωτεΐνη CYP19, ανιχνεύθηκαν σε ενδομήτριους ιστούς και σε ευτοπικό ενδομήτριο ασθενών με ενδομητρίωση, αλλά όχι και σε τμήματα ενδομητρίου από φυσιολογικές γυναίκες με έμμηνο ρύση.

1. Αιτιοπαθογένεια της ενδομητρίωσης

Η αιτιολογία και παθογένεια της ενδομητρίωσης είναι ασαφής. Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία πολλές θεωρίες, καμιά όμως από αυτές δεν καλύπτει όλες τις κλινικές μορφές της νόσου. Πρέπει να δεχθεί κανείς είτε ότι υπάρχουν πολλές μορφές της νόσου, που η καθεμιά έχει διαφορετική αιτία, ή ότι υπάρχει μια μορφή με διαφορετικές αιτίες.

Εξετάζοντας διαχρονικά το φαινόμενο, η πρώτη ιστολογική περιγραφή αλλοιώσεως συμβατή με ενδομητρίωση δόθηκε από τον Von Rokitansky το 1860. Στη συνέχεια, ο Von Recklinghausen (1885) πρότεινε τη θεωρία της προέλευσης της ενδομητρίωσης από εμβρυϊκά στοιχεία του μεσονέφρου. Η θεωρία της μεταπλασίας του ορογόνου πετάλου του περιτοναίου αναπτύχθηκε από τον Iwanhof (1898). Άλλοι ερευνητές υποστήριξαν την άποψη, πως κάτω από την επίδραση ορμονών, η φλεγμονή στο πυελικό περιτόναιο θα μπορούσε να σχηματίσει σωληνώδεις σχηματισμούς. Οι σχηματισμοί αυτοί βυθίζονται προοδευτικά σε γειτονικά όργανα. Ταυτόχρονα μετατρέπεται το πλακώδες περιτοναϊκό ενδοθήλιο σε κυλινδρικό, το οποίο παίρνει την αδενική εμφάνιση του έκτοπου ενδομητριωτικού ιστού.

Στην ίδια λογική, ο John Sampson δημοσίευσε τα ευρήματα των ερευνών του πάνω στην παθολογία και τη θεραπεία της ενδομητρίωσης το 1920. Σύμφωνα με τη θεωρία του, τα κύτταρα του ενδομητρίου παλινδρομούν κατά την εμμηνορρυσία. Με αποτέλεσμα μερικά από αυτά είτε να εμφυτεύονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα και στις ωθήκες ή να διεγείρουν τη διαφοροποίηση των περιτοναϊκών επιθηλιακών κυττάρων σε ενδομητριωτικού τύπου ιστό. Για να εξηγήσουν την εξωπυελική εντόπιση της ενδομητρίωσης, ο Halban (1924) και ο Sampson δέχτηκαν ότι υπάρχει διασπορά ενδομητριωτικών κυττάρων διά μέσου της λέμφου. Η άποψη αυτή επιβεβαιώθηκε και από τον Javert (1951), ενώ οι Navrital και Kramer (1936), ως αιτία της απομακρυσμένης εξωπυελικής εντόπισης της νόσου πρότειναν την αιματογενή διασπορά.

Σύγχρονες απόψεις βασίζονται στις ανωτέρω θεωρίες και τις θεωρούν ισχύουσες. Οι απόψεις αυτές επικεντρώνονται σε δύο βασικούς άξονες. Ο πρώτος προτείνει την "in situ" ανάπτυξη της ενδομητρίωσης από μετάπλαση του περιτοναϊκού επιθηλίου, ενώ ο δεύτερος άξονας προτείνει τη διασπορά του ενδομήτριου. Οι πιο σύγχρονες απόψεις σχετικά με την αιτιολογία και την παθογένεια της ενδομητρίωσης αναφέρονται στην ωθηκική μορφολογία και λειτουργία, την ανοσολογία, το ρόλο των προστα-γλανδινών, τους ενδοκρινολογικούς

παράγοντες τους σχετιζόμενους με τον άξονα υποθάλαμος –υπόφυση– ωθήκης και τους μηχανικούς παράγοντες εμφύτευσης.

1.1 Θεωρία εμφύτευσης (Implantation theory)

Η θεωρία της εμφύτευσης υποστηρίζει ότι ενδομητρικός ιστός παλινδρομεί ως αιμορραγική "μάζα" που δημιουργείται κατά την έμμηνο ρύση. Αυτή η μάζα περιέχει λειτουργικά κύτταρα τόσο του στρώματος όσο και των αδένων του ενδομήτριου και μέσω των ωαγωγών εμφυτεύεται στην επιφάνεια του περιτοναίου και των οργάνων της περιτοναϊκής κοιλότητας. Ο παθογενετικός μηχανισμός είναι γνωστός σαν θεωρία του Sampson. Προς επιβεβαίωση αυτής της θεωρίας έρευνες έδειξαν πως κατά την διάρκεια λαπαροσκοπικών και υστεροσκοπικών επεμβάσεων αίμα περιόδου ανευρίσκεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα όταν η επέμβαση γίνεται κατά την διάρκεια της περιόδου. Το περιτοναϊκό υγρό των γυναικών, που υποβάλλονται σε λαπαροσκόπηση κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, είναι στο 90% των περιπτώσεων αιμορραγικό. Βασικές προϋποθέσεις για την εμφύτευση των ενδομήτριων ιστών στο περιτόναιο είναι η ζωτικότητα των κυττάρων του ενδομήτριου, που αποίπτον και η ικανότητα τους να εμφυτεύονται και να πολλαπλασιάζονται.

Το προϊόν της εμμήνου ρύσεως απαρτίζεται από εξωκυττάριο υγρό, αίμα και τμήματα του ενδομήτριου έχει αποπέσει. Το μυομήτριο, όπως ονομάζεται, υπο την επίδραση προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως υπόκειται σε συσπάσεις που αυξάνουν την πίεση της ενδομητριακής κοιλότητας. Με αυτό τον τρόπο προωθείται το "προϊόν" της εμμήνου ρύσεως προς τους οδούς της μικρότερης αντίστασης που είναι το τραχηλικό και τα δύο σαλπινγικά στόμια. Έπειτα εξαιτίας και της μεγάλης διαφοράς της διαμέτρου του έσω τραχηλικού στομίου και των ωαγωγών αυτό διοχετεύεται μέσω του τραχηλικού σωλήνα ενώ ένα πολύ μικρό μέρος του διαφεύγει μέσω των σαλπίγγων και διασπείρεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

1.2 Η θεωρία της μετάπλασης του μεσοθηλίου (Coelomic Metaplasia Theory)

Η θεωρία της μετάπλασης του μεσοθηλίου υποστηρίζει ότι τα κύτταρα μπορούν να αλλάξουν χαρακτήρα αλλά και λειτουργικότητα υπό την επίδραση ορισμένων ερεθισμάτων. Κατά αυτό τον τρόπο το έκτοπο ενδομήτριο μπορεί να προέλθει από μετάπτωση – μεταπλασία των κυττάρων του περιτοναϊκού μεσοθηλίου, κάτω από την επίδραση ορμονικών ή φλεγμονωδών παραγόντων. Η βάση αυτής της θεωρίας θεωρείται πως είναι εμβρυολογική

πρόελευση των πόρων του Muller, του γενετικού επιθηλίου της ωοθήκης και του μεσοθηλίου του περιτοναίου από το επιθήλιο του αρχέγονου εντέρου. Η θεωρία της μετάπλασης από εμβρυϊκά υπολείμματα, κατάλοιπα των πόρων του Muller, στηρίχθηκε στην υπόθεση ότι οι ιστοί που δημιουργούν τους πόρους του Muller εμπεριέχουν κύτταρα που περικλείουν δυναμικό ανάπτυξης λειτουργικού ενδομήτριου. Πιο συγκεκριμένα, το βλαστικό επιθήλιο και το πυελικό περιτόναιο περιέχουν κύτταρα ικανά να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα ενδομητρικά ή αυτά τα κύτταρα αρχικά διαφοροποιούνται και στη συνέχεια αποκτούν την ικανότητα να μεταλλαχθούν σε ενδομήτριο. Η θεωρία αυτή μπορεί να ερμηνεύσει και την ανάπτυξη ενδομητρίωσης σε απομακρυσμένα όργανα. Η πλευριτική ενδομητρίωση εξηγείται από την εστιακή μετάπλαση των κυττάρων του επιθηλίου του υπεζωκότος. Αν και στην περίπτωση της πλευριτικής ενδομητρίωσης έχει αναφερθεί και ως πιθανώς μηχανισμός δημιουργίας της η αιματογενής μετάσταση στοιχείων ενδομήτριου στην θωρακική κοιλότητα. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί πως, αν και σπάνια, η νόσος μπορεί να εντοπισθεί σε άνδρες που λαμβάνουν οιστρογόνα. Αυτό παρατηρείται προφανώς λόγω της διέγερσης των μυλλεριανών καταλοίπων από τις ορμόνες. Ενισχυτικό της παραπάνω θεωρίας είναι πως η νόσος εμφανίζεται σε γυναίκες με απουσία εμμήνου ρύσεως είτε με σύνδρομο Mayer- Rokitansky -Küster - Hauser.

1.3 Η θεωρία της άμεσης επέκτασης (Direct extension theory)

Η θεωρία αυτή υποστηρίζει την άμεση «εισβολή» κι επέκταση έκτοπου ενδομήτριου διαμέσου του μυομητρίου. Ο Cullen ήταν αυτός που πρώτος υποστήριξε την θεωρία αυτή αναφέροντας μετά από με έρευνα σε μήτρες με αδеноμύωση υπήρχαν αδενικά στοιχεία που βρισκόνταν σε άμεση σχέση με το ενδομήτριο. Γενικά η θεωρία αυτή θεωρείται αδύναμη να δικαιολογήσει την ανάπτυξη έκτοπου ενδομητρικού ιστού σε απομακρυσμένα όργανα.

1.4 Η θεωρία της πρόκλησης (Induction Theory)

Η θεωρία της επαγωγής των Levander και Norman αποτελεί προέκταση της θεωρίας της μετάπλασης. Αναφέρεται ότι διάφοροι ενδογενείς, βιοχημικοί και ανοσολογικοί παράγοντες, που εκκρίνονται από τα κύτταρα του ενδομητρίου διεγείρουν αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα εκτός της μήτρας να διαφοροποιηθούν σε ενδομητρικούς αδένες και στρώμα. Ωστόσο, πειραματικές μελέτες στις οποίες έγινε εμφύτευση αποδομημένου ενδομητρίου σε πειραματόζωα απέδειξαν τη δυνατότητα ανάπτυξης μόνο ενδομητρικού επιθηλίου και όχι ενδομητρικών αδένων και στρώματος. Οι Levander and Normann για να τεκμηριώσουν την

Θεωρία τους εμφύτευσαν φρέσκα και μετουσιωμένα τμήματα από ολόκληρο το τοίχωμα της μήτρας από κουνέλια που κυοφορούσαν στο υποδόριο θήλεων κουνελιών. Ακολούθως τα δείγματα από τα εμφυτεύματα υποβάλλονταν σε ιστολογική εξέταση 7 ημέρες αργότερα. Με αυτό τον τρόπο κατέδειξαν πως και τα φρέσκα και τα μετουσιωμένα τμήματα της μήτρας έλαβαν κυστική μορφή ενώ «έδωσαν» γέννηση σε κύτταρα ενδομήτριου. Το σημαντικό συμπέρασμα από είναι το γεγονός ότι το μετουσιωμένο ενδομήτριο ήταν αυτό που μεταλλάχθηκε περισσότερο. Έτσι, οδηγήθηκαν στο αποτέλεσμα πως τα παράγωγα του ενδομήτριου και όχι τα καθεαυτά ενδομητρικά κύτταρα συμβάλλουν περισσότερο στην παθογένεση της ενδομητρίωσης.

1.5 Η θεωρία της ενεργοποίησης υπολειμμάτων εμβρυϊκών κυττάρων (Embryonic rests theory)

Οι Von Reclinghausen & Russe πρότειναν την θεωρία της ενεργοποίησης υπολειμμάτων εμβρυϊκών κυττάρων. Σύμφωνα με αυτή η ενδομητρίωση οφείλεται σε κυτταρικά υπολείμματα των πόρων του Muller, που ύστερα από ένα ειδικό ερέθισμα ενεργοποιούνται και είναι ικανά να δημιουργήσουν ενδομητρικό ιστό. Με τη θεωρία αυτή μπορούν να δικαιολογηθούν οι σπάνιες περιπτώσεις ανεύρεσης ενδομητρίωσης σε άνδρες που βρίσκονταν σε θεραπεία με οιστρογόνα λόγω καρκίνου του προστάτη. Εδώ βέβαια υπάρχει και η άλλη άποψη που αμφισβητεί την βάση αυτής της θεωρίας, μιας και όπως είναι γνωστό η ωοθήκη κάθε γυναίκας βρίθκει τέτοιων καταλοίπων, όμως δεν είναι τόσο μεγάλη η ωοθηκική επίπτωση της ενδομητρίωσης.

1.6 Θεωρία της αιματογενούς και λεμφογενούς μεταστάσεως (Lymphatic and vascular metastasis theory)

Ο Halban αναπτύσσοντας τη θεωρία αυτή κατέδειξε ότι η ενδομητρίωση μπορεί να αναπτυχθεί οπισθοπεριτοναϊκά σε τμήματα που δεν συμφύονται με το περιτόναιο. Είναι επίσης πλέον κοινώς αποδεκτό πως κύτταρα από το ενδομήτριο μπορούν να μεθίστανται τόσο αιματογενώς όσο και λεμφογενώς. Έτσι λοιπόν, τα ενδομητρικά κύτταρα εισέρχονται στα αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία της μήτρας κατά την έμμηνη ρύση και μεταφέρονται σε μακρινά όργανα, όπως ο πνεύμονας, τα οστά ή και ο εγκέφαλος, όπου και μπορούν να εμφυτεύονται.

1.7 Σύνθετη θεωρία (Composite theory)

Κατά την θεωρία αυτή η ανάπτυξη της ενδομητρίωσης είναι αποτέλεσμα εμφύτευσης, αιματο-λεμφογενούς μετάστασης κι άμεσης επέκτασης, άρα συνδυασμός των τριών ομώνυμων θεωριών. Έτσι για την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης συμβάλλουν οι εξής μηχανισμοί: (α) απευθείας επέκταση στο μυομήτριο και τα συμφυόμενα όργανα π.χ. ουροδόχος κύστη, έντερο, (β) αποφολίδωση βιώσιμων κυττάρων ενδομήτριου δια του κωδωνικού στομίου των σαλπίνγων, (γ) εμφύτευση των κυττάρων αυτών στο περιτό-ναιο ή στα παρακείμενα όργανα π.χ. έντερο, (δ) μετάσταση δια της λεμ-φικής οδού στους περιοχικούς λεμφαδένες και όργανα, (ε) αιματογενής μετάσταση σε απομακρυσμένα όργανα όπως οι πνεύμονες.

Από τις προαναφερθείσες θεωρίες, η πλέον αποδεκτή είναι αυτή της παλίνδρομης εμμηνορρυσίας και άμεσης εμφύτευσης των ενδομητρικών κυττάρων. Βέβαια στις μέρες μας η έρευνα έχει στραφεί στον ρόλο του ανοσολογικού συστήματος της γυναίκας και αυτό γιατί όλες οι γυναίκες με παλινδρόμηση προιόντος εμμήνου ρύσεως δεν αναπτύσσουν ενδο-μητρίωση. Ίσως μια ανώμαλη ανοσολογική απόκριση ή ελαττω-ματική απόκριση σε ιστική βλάβη μπορεί να αυξάνει την πιθανότητα ενδομητρίωσης. Σε ένα φυσιολογικό άτομο, το περιτόναιο και το υγρό που περιέχει αναγενώνται συνεχώς κυρίως λόγω των μακροφάγων. Αυτά τα κύτταρα καθαρίζουν μόνιμα την περιτοναϊκή κοιλότητα και συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού ενάντια σε τέτοιου είδους μοσχεύματα. Στη περίπτωση της ενδομητρωσικής νόσου, χάνουν την ικανότητά τους να καθαρίζουν αποτελεσματικά την περιτοναϊκή κοιλότητα. Διαπιστώνεται μία αύξηση της δραστηριότητας των μακροφάγων σε υπογόνιμες ασθε-νείς οι οποίες παρουσιάζουν ενδομητρωσικές βλάβες. Εάν διαταραχθεί αυτή η ευαίσθητη ενδοπεριτοναϊκή ισορροπία, εγκαθίσταται η ενδο-μητρωσική νόσος. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι σε πάσχουσες από ενδομητρίωση αυτοαντισώματα που συνδέονται με τις μεταλλοπρω-τεΐνάσες της θεμέλιας ουσίας και διαταράσσουν την έκφρασή τους στα έκτοπα κύτταρα με αποτέλεσμα αυτά να παρουσιάζουν αυξημένη διηθητικότητα και να αναπτύσσονται σε έκτοπες θέσεις. Η άποψη αυτή θεωρεί την ενδομητρίωση μία αυτοάνοση νόσο. Φαγοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα και μεσοεπιθηλιακά κύτταρα περιέχονται στο περιτοναϊκό υγρό. Τα ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα χαρακτηρίζονται από τα παρακάτω:

- i. αυξημένη φαγοκυττάρωση,
- ii. αυξημένη παραγωγή ριζών οξυγόνου,

iii. αυξημένη παραγωγή ουσιών, IL-1, TNF-a, MAF, PGE.

Με την ενεργοποίηση των περιτοναϊκών Τ-λεμφοκυττάρων δραστηριοποιείται η ανοσολογική ανταπόκριση και η ενεργοποίηση των φυσικών κυττάρων φονέων (NK κύτταρα) του περιτοναϊκού υγρού. Τα κύτταρα φυσικοί φωνείς αποτελούν την βασική άμυνα κατά της εμφύ-τευση των ενδομητρικών κυττάρων σε έκτοπες θέσεις. Στις γυναίκες με ενδομητρίωση τοπικά παρατηρείται, η ανάπτυξη άσηπτης μικροβιακής φλεγμονώδους αντίδρασης. Η αναφερόμενη αυξημένη συγκέντρωση κυτταροκινών, μακροφάγων, ιντερλευκινών, λυσοζύμης, παράγοντα TNF, προσταγλανδινών και αυξητικών παραγόντων επιβεβαιώνουν τον ανοσολογικό χαρακτήρα της ενδομητρίωσης. Από τις ουσίες αυτές, οι κυττα-ροκίνες προσελκύουν τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα με συνέπεια τη φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ η τοπική δραστηριότητα των NK-κυττάρων είναι ελαττωμένη και έτσι οδηγεί σε ελαττωμένη αντίσταση των ιστών στην εμφύτευση του ενδομητρικού ιστού.

Ένας άλλος παράγοντας που χρειάζεται να προσμετράται είναι αυτός της αγγειογένεσης. Τα κύτταρα του έκτοπου ενδομητρίου έχουν αυξημένη ικανότητα σε σχέση με τα φυσιολογικά ενδομητρικά κύτταρα να προκαλούν την δημιουργία νέων αγγείων. Το περιτοναϊκό υγρό περιέχει μία αγγειογενετική δραστικότητα η οποία φαίνεται να οφείλεται σε υψηλή συγκέντρωση TGF-B και IL-8. Εξαιτίας της παρουσίας αυτών των αυξητικών παραγόντων, οι εστίες υπεραγγειώνονται, κοκκινίζουν, αναπτύσσονται και καταστρέφουν τους φυσιολογικούς ιστούς λόγω της επέκτασής τους. Στη συνέχεια ακολουθεί η έντονη φλεγμονή που επάγεται από την εγκατάσταση των έκτοπων ενδομητρικών κυττάρων που απελευθερώνουν προσταγλανδίνες, οι οποίες με τη σειρά τους επάγουν την ωχρινόλυση, την δυσκινησία του ωαγωγού, και τελικά το σχηματισμό συμφύσεων.

Μικροσκοπικά παρατηρούνται δύο μορφές ο διαμεσοθηλιακός τύπος και ο υπομεσοθηλιακός τύπος. Ο πρώτος χαρακτηρίζεται από μεσοθήλιο που αντικαθίσταται από ένα επιθήλιο με αδενώδη επιφάνεια και ο δεύτερος από μία μάζα αδενώδους ιστού που περιβάλλει το στρώμα. Εάν οι βλάβες είναι ενεργείς, πολλαπλασιάζονται και παράγουν κλινικά ορατές κόκκινες βλάβες της μορφής των βλατίδων ή αδενωδών πολυπόδων (υπεραγγειωτικών, ορωδών η αιμορραγικών). Αυτές ακολούθως είτε βαίνουν προς ομαλοποίηση είτε οδηγούνται σε έξαρση. Έπειτα, η βλάβη εξελίσσεται προς μία μετα-φλεγμονώδη αντιδραστική ίνωση που καταλείπει άσπρες ουλές οι οποίες σημειώνονται από τη συγκέντρωση ινών κολλαγόνου και επίσης από συμφύσεις. Σε ορισμένα σημεία, λόγω της καταστροφής της αρχιτεκτονικής του

περιτοναίου προκαλείται ο σχηματισμός σπών. Οι ερυθρές βλάβες είναι οι πλέον ενεργείς. Οι λευκές βλάβες ευρίσκονται σε ύφεση ή σε αυτόματη θεραπεία. Οι τυπικές μαύρες εγκυστωμένες βλάβες είναι οι ανενεργείς.

Παρόλες τις θεωρίες καμία δεν εξηγεί απόλυτα γιατί κάποιες γυναίκες εμφανίζουν ενδομητρίωση και κάποιες άλλες όχι. Παρόλα αυτά ένα χρήσιμο εργαλείο στην σταδιοποίηση και αντιμετώπιση της νόσου είναι η λαπαροσκόπηση που συμβάλει στην χαρτογράφηση μέσω του συστήματος ASRM και στην λήψη βιοψιών από τις πάσχουσες περιοχές. Τα τμήματα αυτά του ενδομητρικού ιστού αποστέλλονται για ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου.

1.8 Φυσική εξέλιξη

Τα έκτοπα ενδομητρικά κύτταρα αρχικά προσκολλόνται στο περιτοναϊκό επιθήλιο, πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι τα κύτταρα αυτά προσκολλονται σε περιοχές που έχουν βλάβη στο περιτόναιο με συνακόλουθη καταστροφή του μεσοθηλίου και εμφάνιση της βασικής μεμβράνης. Στην αρχική αυτή προσκόλληση παίρνουν μέρος στρωματικά κύτταρα και αρκετά σηματοδοτικά μόρια όπως ιντεγκρίνες, προσταγλανδίνες, το αγγειακό κυτταρικό προσκολλητικό μόριο-1 (VCAM-1), η λαμινίνη και η ινονεκτίνη. Οι ιντεγκρίνες είναι γλυκοπρωτεΐνες που δρουν σαν υποδοχείς για πρωτεΐνες του εξωκυττάρου διαμέσου ιστού και παίζουν σημαντικό ρόλο στην σύνδεση των κυττάρων μεταξύ τους. Οι ιντεγκρίνες $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$ και το υαλουρονικό οξύ εκφράζονται στα μεσοθηλιακά κύτταρα και συμμετέχουν στην σύνδεση μεσοθηλίου με το ενδομήτριο ενώ ο υποδοχέας του υαλουρονικού οξέος CD44 εκφράζεται στα επιθηλιακά και στρωματικά ενδομητρικά κύτταρα. Οι παράγοντες αυτοί είναι σημαντικοί πράγμα που συμπαίρνεται από το γεγονός ότι τα ενδομητρικά κύτταρα που προέρχονται από φυσιολογικές γυναίκες παράγουν μικρότερες ποσότητες από αυτά τα μόρια σε σχέση με τις γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση που παράγουν αυξημένες ποσότητες. Στη συνέχεια, ακολουθεί η διείσδυση των ενδομητρικών κυττάρων στο μεσοθήλιο. Η διαδικασία αυτή υποβοηθάται κυρίως από δύο κατηγορίες ενζύμων α) τις μεταλλοπρωτεϊνάσες της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP) και β) αναστολείς TIMPS (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases). Φυσιολογικά, η παραγωγή και η δράση αυτών των ενζύμων εξαρτάται από την δράση κυτοκινών και ορμονών. Η προγε-στερόνη δρα αναστέλλοντας την έκφραση των MMPs. Η μείωσή της κατά το τέλος της εκκριτικής και την αρχή της παραγωγικής φάσης στο φυσιολογικό εμμηνορυσιακό κύκλο σηματοδοτεί την σύνθεση των MMPs, που με τη σειρά τους συμβάλλουν στη διάσπαση και καταστροφή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του ενδομητρίου και την

έναρξη της εμμηνου ρύσεως. Ουσίες που γνωρίζουμε ότι παραγονται σε μεγάλο βαθμό σε γυναίκες με ενδομητρίωση λειτουργούν συνεργικά με τα ένζυμα MMP βοηθώντας τη λυτική δράση των δεύτερων. Τέτοια μόρια είναι IL-1a, IL-8, TNF-a, TGF-b. Οι IL-1 και TNF-a είναι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που έχουν ως δράση να ενεργοποιούν τα φλεγμονώδη λευκοκύτταρα και να διεγείρουν τα μακροφάγα κύτταρα στην περαιτέρω παραγωγή κυτοκινών, όπως της IL-1, της IL-6 και του TNF-a. Οι IL-6, -8 παράγονται από διάφορους τύπους κυττάρων, όπως τα μονοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους ινοβλάστες και τα ενδομήτρια στρωματικά κύτταρα.

Η IL-6 είναι μια πολυλειτουργική κυτοκίνη που συμμετέχει στη ρύθμιση της ανοσοποιητικής αντίδρασης, στην αιμοποίηση και στη φλεγμονή. Η IL-8 είναι μια χημειοτακτική κυτοκίνη για τα ουδετερόφιλα κύτταρα και ένας ισχυρός αγγειογενετικός παράγοντας. Επίσης, άλλοι δύο παράγοντες που φυσιολογικά παράγονται από φλεγμονώδη κύτταρα και φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο και να υπερεκφράζονται στην ενδομητρίωση είναι ο GM-CSF που παράγεται από μια ποικιλία κυττάρων, όπως τα T και B λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ιστιοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες και ο παράγοντας RANTES (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted).

Ολοκληρώνοντας, γυναίκες με ενδομητρίωση εμφανίζουν αυξημένη έκφραση των παραγόντων MMP-1, -3, -7, του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και του αναστολέα TIMP-1 καθώς και άλλων φλεγμονοδών κυτοκινών. Τα μόρια αυτά υπερεκφράζονται και η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ MMPs και TIMPs στην περιτοναϊκή κοιλότητα διευκολύνει την διεύθυνση των παλινδρομούντων ενδομητρικών κυττάρων στο περιτόναιο.

1.9 Ορμονική Επίδραση

Είναι γνωστό, ότι οι έκτοπες εστίες του ενδομήτριου αντιδρούν στις στεροειδείς ορμόνες με τρόπο ο οποίος ομοιάζει με αυτόν του φυσιολογικού ενδομήτριου, ανευρίσκονται υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης που όμως δεν εμφανίζουν τις κυκλικές μεταβολές του φυσιολογικού ενδομήτριου. Λόγω του ότι τα οιστρογόνα διεγείρουν το ενδομήτριο (υπερτρέφεται και πολλαπλασιάζεται), η προκλητή υπο-οιστρογοναιμία συχνά χρησιμοποιήθηκε στη κλινική πράξη με σκοπό τη δημιουργία ατροφίας και υποστροφή της ενδομητρίωσης. Στο ενδομητρίωτικό περιβάλλον υπάρχουν τοπικά αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων, που με αυτοκρινικό και παρακρινικό τρόπο, ενέχονται στην ανάπτυξη των ενδομητρίωσικών βλαβών. Σκοπός της ορμονοθεραπείας της ενδομητρίωσης είναι ή

δημιουργία ενός ορμονικού περιβάλλοντος με σκοπό την τελική υποστροφή και απορρόφηση των έκτοπων ενδομητρωσικών εστιών. Η δράση της αρωματάσης του κυτοχρώματος P450 έχει ενοχοποιηθεί για την τοπική οιστρογονική αύξηση. Πρόκειται για ένα ένζυμο που εκφράζεται σε διάφορους τύπους κυττάρων όπως τα κοκκώδη κύτταρα της ωθήκης, το λιπώδη ιστό, τη συγκυτιοτροφοβλάστη κ.α. και καταλύει την μετατροπή της ανδρονστενδιόνης σε οιστρόνη. Η οιστρόνη με τη δράση της 17β-ύδροξυ-στεροειδο-αφυδρογονάσης τύπου 1 (17β-HSD type 1) μετατρέπεται στην πιο οιστρογονικά ενεργό οιστραδιόλη.

1.10 Επιδημιολογία

Στις μέρες μας η νόσος παρουσιάζει μεγαλύτερη επίπτωση συγκριτικά με τις προηγούμενες δεκαετίες. Αυτό είναι απόρροια αφ'ενός στην καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση και αφ'ετέρου στο ότι οι ασθενείς προσέρχονται ευκολότερα σε γυναικολογικές κλινικές λόγω προβλημάτων υπογονιμότητας και χρόνιου πυελικού άλγους. Ως επίπτωση ορίζουμε τον αριθμό των καινούριων περιστατικών που έχουμε σε κάποιο πληθυσμό σε κάποια συγκεκριμένη χρονική περίοδο ενώ με τον όρο επιπολασμός ορίζεται ο αριθμός των ατόμων που νοσεί σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η επίπτωση της νόσου είναι κατά μέσο όρο 15 %. Η ενδομητρίωση έχει αναφερθεί και σε εφήβους αλλά και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Βρίσκεται σε γυναίκες όλων των εθνοτικών και κοινωνικών ομάδων. Ακόμη, η ενδομητρίωση εμφανίζει υψηλό επιπολασμό (από το χαμηλό των 20 % έως το υψηλό των 90 %) σε γυναίκες με πυελικό πόνο. Ο επιπολασμός της νόσου σε γυναίκες που εμφανίζουν υπογονιμότητα (ενώ ο σύντροφος τους έχει φυσιολογικό σπέρμα) με ή χωρίς την παρουσία πόνου ανέρχεται κατά μέσο όρο στο 50%. Το εύρος του επιπολασμού ποικίλει ανάλογα με τη διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιείται.

1.11 Προγνωστικοί παράγοντες

Οι παράγοντες κινδύνου για την ενδομητρίωση σχετίζονται με κοινωνικο-οικονομικά, δημογραφικά χαρακτηριστικά, στη χρήση αντισύλληψης και σε αυτούς που αναφέρονται στην έμμηνο ρύση. Η ηλικία έχει μία σταθερή στατιστικά τεκμηριωμένη συσχέτιση με τη νόσο σε όλη την αναπαραγωγική περίοδο, με "κορύφωση" τη δεκαετία 30-40 ετών. Ακόμη, η εθνικότητα παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ενδομητρίωσης με τις Ασιάτισσες και τις Γιαπωνέζες

καθώς και στις γυναίκες των ανωτέρων οικονομικών στρωμάτων να πάσχουν συχνότερα από τη νόσο.

Επιπροσθέτως, γυναίκες με χαρακτηριστικά όπως τα κόκκινα μαλλιά, το χαμηλό βάρος γέννησης, η έκθεση των γυναικών αυτών, όταν οι ίδιες ήταν έμβρυα, σε διαιθυλοσιλβεστρόλη (DES), η υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και λίπους φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ενδομητρίωσης. Επίσης, χαρακτηριστικά που είναι συνυφασμένα με την έμμηνο ρύση, όπως η πρόωμη εμμηναρχή, η βραχεία διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου (< 25 ημερών), η μνηορραγία, η απουσία ή ο μικρός αιθμός κυήσεων λειτουργούν επιβαρυντικά στην εμφάνιση της νόσου. Επίσης, οι συγγενείς ανωμαλίες που αφορούν την μήτρα ή τον κόλπο, με αποτέλεσμα την παρακώλυση της ροής του αίματος προς τα έξω. Γυναίκες με απλασία τραχήλου, στένωση τραχήλου, διαφράγματα κόλπου, τυφλό κέρασ μήτρας ή πολύ στενή επικοινωνία κέρατος - μήτρας έχουν πολύ υψηλά ποσοστά ενδομητρίωσης που φθάνουν το 90%, ενώ σε αντίστοιχο πληθυσμό το ποσοστό κυμαινόταν από 6% - 1 %.

Αξίζει να αναφερθεί ότι η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης, ενώ η χρήση ενδομητριακού σπειράματος και η χρήση μεθόδων φραγμού μάλλον δεν σχετίζονται με την εκδήλωση της νόσου. Το κάπνισμα και η έντονη άσκηση λειτουργούν ανασταλτικά στην ανάπτυξη ενδομητρίωσης. Αυτό συμβαίνει γιατί και στις δύο περιπτώσεις παρατηρείται μείωση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων στο σώμα της γυναίκας εξαιτίας της νικοτίνης και της υψηλής έντασης άσκησης. Τέλος, η κατανομή του λίπους στο γυναικείο σώμα παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς γυναίκες με αυξημένη περιφερική κατανομή του λίπους (μεγάλη περιφέρεια μέσης, γλουτών, μηρών) έχουν μεγαλύτερο αριθμό κυκλοφορούντων οιστρογόνων συγκριτικά με τις γυναίκες με τα αντίθετα σωματικά χαρακτηριστικά.

1.12 Γενετικοί Παράγοντες

Υπάρχουν αρκετές αναφορές στην διεθνή βιβλιογραφία που συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η ενδομητρίωση είναι μία μερικώς γενετική νόσος. Στις γυναίκες συγγενείς πρώτου βαθμού ο επιπολασμός κυμαίνεται μεταξύ 6-9% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου ανέρχεται στο 7%. Σε μονοζυγωτικά δίδυμα ασθενών ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου είναι 75%. Ο τρόπος κληρονομικότητας της νόσου δεν αποτελεί ένα απλό "μεντελικό" μοντέλο μετάδοσης, αλλά είναι μάλλον σύνθετος, πολυπαραγοντικός, κατά τον

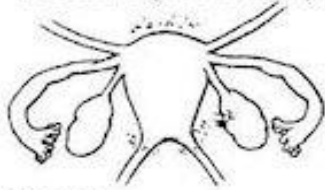
οποίο πολλαπλοί γόνι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και ίσως και με το περιβάλλον, για να καθορίσουν το φαινότυπο. Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, παράγοντες που αλληλεπιδρούν με το γενετικό υλικό του ανθρώπου προκαλώντας μεταλλάξεις, τέτοιες ουσίες είναι η διοξίνες και η ιονίζουσα ακτινοβολία, προάγουν την ανάπτυξη της νόσου με χρονοεξαρτώμενο και δόσο-εξαρτώμενο τρόπο. Ένα πειραματικό εύρημα που συνηγορεί υπέρ αυτής της άποψης είναι η επαγωγή της νόσου μετά από την ενεργοποίηση του ογκογονιδίου K-ras. Έχει παρατηρηθεί, επίσης, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας σχέση μεταξύ ενδομητρίωσης και συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου και μελανώματος. Έρευνες έχουν αποδείξει πως υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ ενδομητρίωσης και πολυμορφισμών του γενετικού υλικού φλεγμονωδών κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων, ορμονικών υποδοχέων, ορμονών κυρίως του μεταβολισμού των οιστρογόνων, ενζύμων που συμμετέχουν στην απόπτωση του κυττάρου και ογκογονιδίων. Μελέτες έχουν δείξει σχέση ενδομητρίωσης με την ύπαρξη ανευλοειδίων του γενετικού υλικού. Πιο συγκεκριμένα, μετά από in situ υβριδισμό DNA από έκτοπο ενδομητρικό ιστό παρατηρήθηκε ανευλοειδισμός στα χρωμοσώματα 11, 16, 17 και απώλειες των 1p και 22q (50 %), 5p (33 %), 6q (27 %), 7q (22%), 9q(22%), 16 (22%) και του 18.

2. Ταξινόμηση-Εντόπιση της ενδομητρίωσης

Η κύρια μέθοδος διάγνωσης της ενδομητρίωσης είναι μέσω οπτικοποίησης των ενδομητριωτικών βλαβών με λαπαροσκόπηση, με ή χωρίς βιοψία για ιστολογική επιβεβαίωση. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα συστήματα σταδιοποίησης βασιζόμενα στα ποικίλα χαρακτηριστικά στοιχεία της νόσου, όπως η παθογένεια και οι επιπτώσεις της ενδομητρίωσης. Η Αμερικάνικη Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) πρότεινε ένα νέο σύστημα ταξινόμησης (1997), το οποίο επιτρέπει την περιγραφή της έκτασης της νόσου, τη διαφοροποίηση μεταξύ των επιφανειακών βλαβών και της διεισδυτικής νόσου. Επίσης βοηθάει στην καλύτερη συσχέτιση των χειρουργικών ευρημάτων με τα κλινικά αποτελέσματα και την περιγραφή της μορφολογίας της ενδομητριωτικής αλλοίωσης. Σε αυτό το σύστημα, η ενδομητρίωση ταξινομείται ως I-minimal, II-mild, III-moderate, and IV-severe ανάλογα με την τοποθεσία, την έκταση και το βάθος των εμφυτευμάτων, την παρουσία και την σοβαρότητα των συμφύσεων και τέλος την παρουσία ωοθηκικών ενδομητριωμάτων. Αξίζει να αναφερθεί, ότι οι περισσότερες γυναίκες έχουν ελάχιστη ή ήπια ενδομητρίωση, η οποία χαρακτηρίζεται από επιφανειακά εμφυτεύματα και ήπιες συμφύσεις. Η μέτρια και σοβαρή ενδομητρίωση

χαρακτηρίζεται από σοκολατοειδείς κύστες και πιο σοβαρές συμφύσεις. Το στάδιο της ενδομητρίωσης δεν συσχετίζεται με την παρουσία ή την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Σε ενδομητρίωση σταδίου IV η εμφάνιση υπογονιμότητας είναι συνήθης.

STAGE I (MINIMAL)



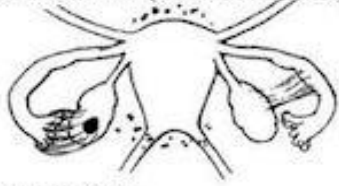
PERITONEUM		
Superficial Endo	1-3cm	2
Right OVARY		
Superficial Endo	<1 cm	1
Filmy Adhesions	1/3	1
TOTAL POINTS 4		

STAGE II (MILD)



PERITONEUM		
Deep Endo	>3cm	6
Right OVARY		
Superficial Endo	<1 cm	1
Filmy Adhesions	<1/3	1
Left OVARY		
Superficial Endo	<1 cm	1
TOTAL POINTS 9		

STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM		
Deep Endo	>3cm	6
CULDESAC		
Partial Obliteration		4
Left OVARY		
Deep Endo -	1-3cm	16
1-3cm		16
TOTAL POINTS 26		

STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM		
Superficial Endo	>3cm	4
Right TUBE		
Filmy Adhesions	<1/3	1
Right OVARY		
Filmy Adhesions	<1/3	1
Left TUBE		
Dense Adhesions	<1/3	16*
Left OVARY		
Deep Endo	1-3cm	4
Dense Adhesions -	<1/3	4
TOTAL POINTS 30		

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM		
Deep Endo	>3cm	6
CULDESAC		
Complete Obliteration		40
Right OVARY		
Deep Endo	1-3cm	16
Dense Adhesions	<1/3	4
Left TUBE		
Dense Adhesions	>2/3	16
Left OVARY		
Deep Endo	1-3cm	16
Dense Adhesions	>2/3	16
TOTAL POINTS 114		

STAGE IV (SEVERE)



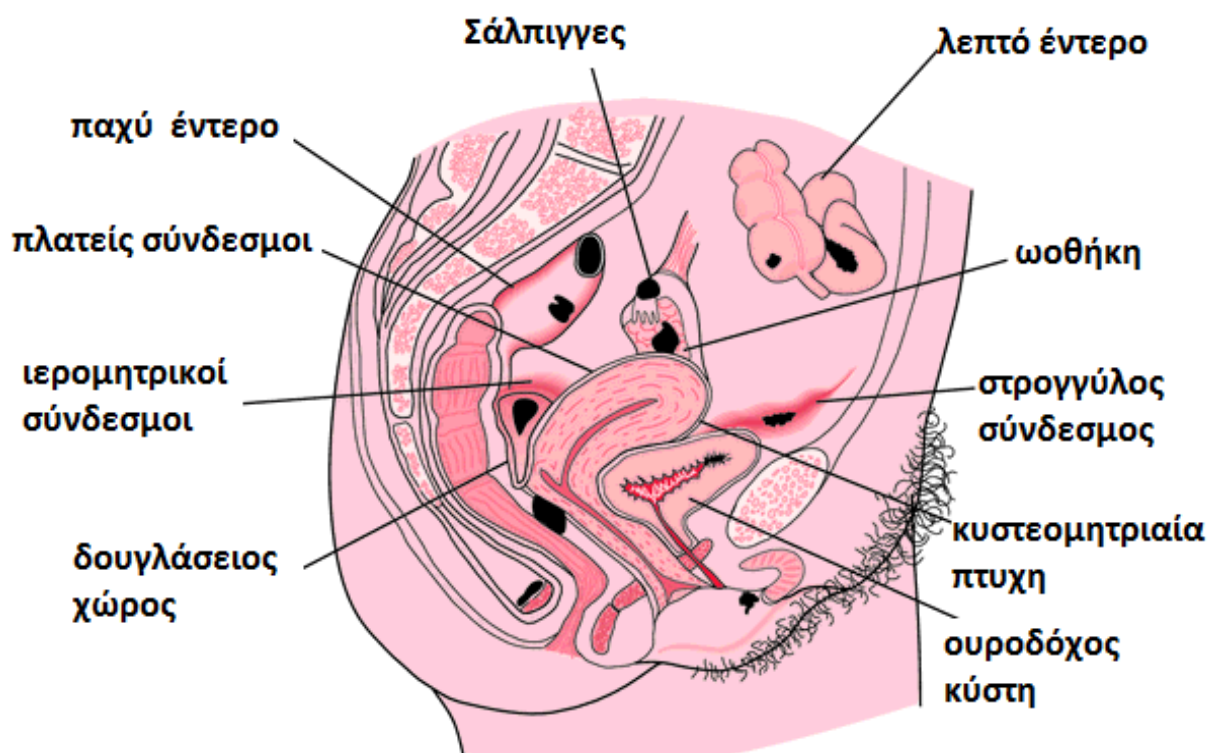
PERITONEUM		
Superficial Endo	>3cm	4
Left OVARY		
Deep Endo -	<1 cm	32**
Dense Adhesions -	<1/3	8**
Left TUBE		
Dense Adhsions -	<1/3	8**
TOTAL POINTS 52		

*Point assignment changed to 16

** Point assignment doubled

Η ενδομητρίωση μπορεί να αναπτυχθεί οπουδήποτε εντός της πυελικής κοιλότητας, καθώς επίσης και σε άλλες εξωπυελικές επιφάνειες. Συνηθέστερα, η ενδομητρίωση εντοπίζεται στις ωθήκες, στο πυελικό περιτόναιο, πρόσθια και οπίσθια cul-de-sac και στους ιερομητρικούς συνδέσμους. Επιπλέον, συναντάται στο ορθοκολπικό διάφραγμα, στον ουρητήρα και σπανίως είναι πιθανόν να εμπλέκεται η κύστη, το περικάρδιο, χειρουργικές ουλές. Ακόμη και ο υπεζωκότας μπορεί να επηρεαστεί. Σπάνιες μορφές ενδομητρίωσης μπορεί να εμφανιστούν με άτυπα συμπτώματα ανάλογα με συμμετοχή του ουροποιητικού ή του γαστρεντερικού συστήματος.

Κυριότερες εντοπίσεις εστιών ενδομητρίωσης



Τα ενδομητρίωματα αποτελούν μία κοινή εμφάνιση της ενδομητρίωσης, πρόκειται για κυστικού τύπου μορφώματα με λείο τοίχωμα και σοκολατοειδές περιεχόμενο. Οι κύστες μπορεί να έχουν διαφράγματα ή να είναι μονόχωρες.



2.1 Συμπτωματολογία

Σε ασθενείς που πάσχουν από ενδομητρίωση το πιο συχνό σύμπτωμα είναι ο πόνος. Αξιοσημείωτο βέβαια είναι ότι τα τρία τέταρτα των συμπτωματικών ασθενών εμφανίζουν πυελικό πόνο και δυσμηνόρροια. Περίπου το 80% των ασθενών εμφανίζουν δυσμηνόρροια, πράγμα που σημαίνει ότι σχεδόν όλες οι ασθενείς πάσχουν. Αξίζει να σημειωθεί πως το 30% παρουσιάζει πόνο εκτός περιόδου και δυσπαρέυνια. Άλλα συμπτώματα σε γυναίκες με ενδομητρίωση που εμφανίζονται σε μικρότερο ποσοστό είναι:

- 1) Υπογονιμότητα
- 2) Μη κυκλικό χρόνιο πυελικό άλγος
- 3) Συμπτώματα σχετιζόμενα με την προσβολή από ενδομητρίωση του εντέρου, ουροδόχου κύστεως, πνεύμονα κλπ (π.χ. δυσχεσία, φούσκωμα, δυσκοιλιότητα, ορθική αιμορραγία διάρροια, αιματουρία). Η χρόνια κόπωση εντέρου ή της ουροδόχου κύστης είναι συμπτώματα συχνά κυκλικά.
- 4) Μη κανονική αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση
- 5) Πόνος στην οσφύ

Αξίζει να αναφερθεί πως τα προαναφερθέντα συμπτώματα μπορούν να εμφανιστούν και σε γυναίκες που δεν πάσχουν από ενδομητρίωση ή μπορεί να σχετίζονται και με άλλες παθολογίες. Υπάρχουν γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση και παρόλ' αυτά το 22 % είναι ασυμπτωματικές. Ο πόνος που σχετίζεται με την ενδομητρίωση μπορεί να οφείλεται στην

αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση αλλά και εκτός του κύκλου. Ταυτόχρονα, ο πόνος, όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι πολύ πιθανόν να αποδοθεί στην παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών και σε εμφυτεύματα, τα οποία προκαλούν νευρική δυσλειτουργία. Το στάδιο της ενδομητρίωσης δεν συσχετίζεται με την παρουσία ή την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Αυτό το παράδοξο μπορεί να εξηγηθεί από την υπόθεση ότι τα συμπτώματα σχετίζονται περισσότερο με μια τοπική περιτοναϊκή φλεγμονώδη αντίδραση από τον όγκο των εμφυτευμάτων. Πυελικό άλγος μπορεί να είναι το πιο συχνό και σοβαρό σύμπτωμα σε γυναίκες με μικρά άλλα βαθιά εμφυτεύματα. Η θέση και το βάθος της διείδυσης συσχετίζονται με τον τύπο και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δυσμηνόρροια ή χρόνια πυελικό πόνο, δυσπαρευνία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, δυσχεσία. Ειδικότερα, η σοβαρή δυσπαρευνία και επώδυνη αφόδευση κατά την έμμηνο ρύση είναι ενδεικτικά νόσου που διηθεί τα οπίσθια τοιχώματα της πυέλου. Όταν η ενδομητρίωση προσβάλλει την ουροδόχο κύστη μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή η συχνότητα των συμπτωμάτων να έχει άμεση συνάφεια με τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας (με το να εκδηλώνεται με οξύ πόνο κατά την ούρηση ή κυστική τεινεσμό). Η νόσος μπορεί να προσβάλλει τον ουρητήρα, όπου είναι πιθανόν να είναι ασυμπτωματική ή να συνδέεται με κολικό πόνο στα πλευρά ή ακαθάριστη αιματουρία. Η ενδομητρίωση σχετίζεται υδρονέφρωση με αποτέλεσμα την εν δυνάμει απώλεια της νεφρικής λειτουργίας.

Ο πόνος στην ενδομητρίωση μπορεί να χαρακτηριστεί ως ασαφής, ειδικότερα μπορεί να σχετίζεται με την έμμηνο ρύση, σε άλλες όμως περιπτώσεις είναι πιθανόν να πρόκυται για ένα χρόνια άλγος. Η υποκείμενη αιτία αυτού του πόνου δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και προσταγλανδίνες που απελευθερώνονται από ενδομητρίωσικα εμφυτεύματα μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορεί να είναι μία πηγή. Επιπλέον, τα στοιχεία δείχνουν ότι ο πόνος από την ενδομητρίωση συσχετίζεται με το βάθος της διείδυσης και ότι η περιοχή του πόνου μπορεί να υποδεικνύει την τοποθεσία βλάβης.

Δύο από τα συχνότερα συμπτώματα γυναικών με ενδομητρίωση είναι η δυσμηνόρροια και η δυσπαρευνία, υπάρχουν όμως και άλλα όπως η δυσουρία και η επώδυνη αφόδευση που παρατηρούνται σε μικρότερο αριθμό γυναικών. Η δυσμηνόρροια ορίζεται ως κυκλικός πόνος με την εμμηνορρυσία, σημειώνεται συχνά σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Το 58% των γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση εμφανίζουν κοιλιακό και πυελικό πόνο. Γυναίκες με εν τω βάθει ενδομητρίωση εμφανίζουν συχνότερα δυσμηνόρροια σε σχέση με τις υπόλοιπες. Περίπου

οι μισές από τις γυναίκες που πάσχουν απο ενδομητρίωση αναφέρουν πόνο κατά τη σεξουαλική επαφή, Συγκριτικά με τις μη πάσχουσες, οι γυναίκες με εδομητρίωση έχουν 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν δυσμηνόρροια και 7 φορές δυσπαρεύνια. Η δυσπαρεύνια ορίζεται ως πόνος κατά την συνουσία, όταν σχετίζεται με την ενδομητρίωση συναντάται κυρίως σε γυναίκες όπου διηθούνται οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι ή το ορθοκολπικό διάφραγμα και λιγότερο σε όσες εμπλέκονται οι ωοθήκες. Ο πόνος κατά την συνουσία προκαλείται από την τάση που ασκείται πάνω στους συνδέσμους που έχουν επηρεαστεί από τα εμφυτεύματα. Ένα από τα λιγότερο συχνά συμπτώματα που συναντώνται σε πάσχουσες από ενδομητρίωση γυναίκες είναι η δυσουρία, ο πόνος που σχετίζεται με την ούρηση. Τέλος, η δυσχεσία αναπτύσσεται σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τα άλλα είδη του πυελικού πόνου και τυπικά παρατηρείται όταν τα ενδομητριωτικά εμφυτεύματα εμπλέκουν το ορθοσιγμοειδές. Τα συμπτώματα μπορεί να έχουν χρόνια ή κυκλικό χαρακτήρα, και μπορεί να σχετίζεται με δυσκοιλιότητα, διάρροια, ή κυκλική αιματοχυσία.

Το χρόνια πυελικό άλγος είναι το πιο κοινό σύμπτωμα που συνδέεται με την ενδομητρίωση. Περίπου 40 έως 60 τοις εκατό των γυναικών με χρόνια πυελικό πόνο βρέθηκαν να έχουν ενδομητρίωση κατά τη στιγμή της λαπαροσκόπησης. Ορισμένες μελέτες έχουν καταδείξει μια συσχέτιση της σοβαρότητας του πόνου με προχωρημένο στάδιο της νόσου. Το επίκεντρο του χρόνιου πόνου μπορεί να διαφέρει και εξαρτάται από τις ανατομικές δομές που έχουν γίνει οι εμφυτεύσεις του έκτοπου ενδομητρικού ιστού. Αυτές μπορεί να είναι το ορθοκολπικό διάφραγμα ή ιερομητρικοί σύνδεσμοι. Έτσι λοιπόν ανάλογα με την θέση των εμφυτευμάτων ο πόνος μπορεί να αντανακλά στον ορθό ή χαμηλά στην πλάτη. Εναλλακτικά, ο πόνος ακτινοβολεί προς τα κάτω στο πόδι προκαλώντας κυκλική ισχιαλγία με άμεση προσβολή του ισχιακού νεύρου. Ορισμένα άτομα παραπονούνται για κοιλιακό άλγος επιφανειακά στην κοιλιακή χώρα. Σε τέτοιες περιπτώσεις η νόσος είναι πιθανόν να αναπτύχθηκε στην κοιλιακή ουλή μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η χειρουργική της μήτρας ή καισαρική, ενώ άλλες δεν έχουν σχέση με προηγούμενη χειρουργική επέμβαση και αναπτύσσονται αυθόρμητα.

Η συχνότητα εμφάνισης της ενδομητρίωσης σε γυναίκες με υπογονιμότητα είναι 20 με 30 τοις εκατό. Επιπλέον, αν και έχει αναφερθεί ευρεία μεταβλητότητα, οι ασθενείς με υπογονιμότητα φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη επίπτωση της ενδομητρίωσης από γόνιμες μάρτυρες. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί αύξηση του επιπολασμού της όσο πιο σοβαρό είναι το στάδιο της ενδομητρίωσης σε γυναίκες με υπογονιμότητα. Συμφύσεις που προκαλούνται από την ενδομητρίωση μπορεί να επηρεάσουν την κανονική λήψη του ωαρίου και τη μεταφορά

αυτού από την σάλπιγγα. Τέλος, φαίνεται ότι στην υπογονιμότητα παίζουν ρόλο προβλήματα που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα της γυναίκας, καθώς και λάθη κατά την εμφύτευση.

2.2 Διάγνωση

Η φυσική εξέταση δίνει περισσότερες πληροφορίες όταν πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης των συμπτωμάτων. Συνεπώς, το χρονικό διάστημα της εμμήνου ρύσεως θεωρείται η καλύτερη περίοδος για την ανίχνευση και τον εντοπισμό περιοχών ύποπτων για την ενδομητρίωση. Η ενδομητρίωση συνήθως προσβάλλει τα όργανα της ελάσσονος πυέλου. Η προσβολή της ωοθήκης μπορεί να εκδηλωθεί σαν κύστη (ενδομητρίωμα) ή πυελική μάζα. Μερικές φορές ακόμη και χωρίς την έντονη συμμετοχή της ωοθήκης είναι δυνατόν να παρατηρηθούν ανωμαλίες της περιόδου. Η γενική κλινική εξέταση σπάνια δίνει πληροφορίες. Αυτό συμβαίνει μόνο όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν περιοδικά εστιακά συμπτώματα, που υποδηλώνουν ενδομητρίωση μη γυναικολογικών οργάνων. Η εξέταση της κοιλιάς αποκαλύπτει εντοπισμένη εν τω βάθει ευαισθησία. Στις σπάνιες περιπτώσεις επιφανειακής νόσου όπως εκείνη που εμφανίζεται σε ουλή καισαρικής τομής, παρουσιάζεται οίδημα και εντοπισμένη κυκλική ευαισθησία. Η ψηλάφηση της μήτρας μπορεί να αποκαλύψει κάμψη, ελάττωση ή απουσία κινητικότητας και ευαισθησία. Τα ενδομητρίωματα ανιχνεύονται ως ευαίσθητες ή μη, μάζες των εξαρτημάτων, συνήθως καθηλωμένες στη μήτρα ή στο πυελικό τοίχωμα. Ευαίσθητες μάζες, όγκοι και ίνωση βρίσκονται στην ψηλάφηση του άνω τμήματος του κόλπου, των ιερομητρικών συνδέσμων ή του ευθυκολεϊκού διαφράγματος.

2.2.1 Ευρήματα σε γυναίκες με ενδομητρίωση

- 1) Φυσιολογικά
- 2) Εντοπισμένη ευαισθησία στο δουλγάσσειο
- 3) Ευαισθησία ιερομητρικών συνδέσμων
- 4) Πάχυνση του δουλγάσσειου
- 5) Πάχυνση των ιερομητρικών συνδέσμων
- 6) Οζίδια στο δουλγάσσειο
- 7) Κολπική μάζα
- 8) Ορθοκολπική μάζα
- 9) Διόγκωση ωοθήκης

- 10) Περιορισμός κινητικότητας της μήτρας
- 11) Χρωματισμένη βλάβη
- 12) Ομφαλική μάζα
- 13) Βουβωνική μάζα
- 14) Μάζα εγχειρητικής τομής

2.3 Διαφορική διάγνωση

2.3.1 Γυναικολογικές παθήσεις

Στις γυναικολογικές παθήσεις συγκαταλλέγονται οι εξής:

- 1) Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (ωοθηκικό απόστημα, σαλπινγγίτιδα, φλεγμονή του ενδομητρίου)
- 2) Αιμορραγία ωοθηκικής κύστης
- 3) Συστροφή ωοθήκης
- 4) Πρόωρη δυσμηνόρροια
- 5) Εκφύλιση λειομύματος
- 6) Έκτοπη κύηση

2.3.2 Μη γυναικολογικές παθήσεις

Μη γυναικολογικές παθήσεις είναι οι ακόλουθες:

- 1) Διάμεση κυστίτιδα
- 2) Χρόνια λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
- 3) Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
- 4) Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου
- 5) Εκκολπωματίτιδα
- 6) Μεσεντέρια λεμφαδενίτιδα
- 7) Μυοσκελετικές διαταραχές

2.4 Εργαστηριακά Ευρήματα

Οι διαθέσιμες εργαστηριακές εξετάσεις στερούνται της απαραίτητης ευαισθησίας και ειδικότητας για να χρησιμεύσουν σαν υπεύθυνες δοκιμασίες ελέγχου της ενδομητρίωσης. Όμως αυξάνουν οι ενδείξεις ότι το καρκινικό αντιγόνο 125(CA-125), και σε μικρότερο βαθμό άλλες πρωτεΐνες, μπορεί να βοηθήσουν στην επιλογή των γυναικών που είναι σε κίνδυνο. Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους (M.B. >200 KD), η οποία ταυτοποιείται με το μονοκλωνικό αντίσωμα OC-125. Η μέτρηση του γίνεται με ανοσοενζυμικές τεχνικές, με ιστοτοπική ή μη σήμανση. Το CA-125 είναι ένα επιφανειακό αντιγόνο που βρίσκεται στα κύτταρα ιστών που προέρχονται από το αρχέγονο σπλαχνικό επιθήλιο, όπως το ενδομήτριο, ο ενδοτράχηλος, οι σάλπιγγες, το περιτόναιο, ο υπεζωκότας, το περικάρδιο κ.λ.π. Μεγάλες συγκεντρώσεις του αντιγόνου CA-125 έχουν βρεθεί σε φυσιολογικά υγρά, όπως στην τραχηλική βλέννα, στο γάλα, στον σίελο, στο αμνιακό και περιτοναϊκό υγρό. Αυξημένα επίπεδα CA-125 βρίσκονται μέχρι και στο 80% των περιπτώσεων επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών και σε μικρότερα ποσοστά σε άλλες καλοήθειες και κακοήθειες καταστάσεις και στην κυήση.

Ο συνδυασμός των κλινικών ευρημάτων κατά την έμμηνο ρύση και των αυξημένων επιπέδων του CA-125 (> 35U/ml) είχε μια ευαισθησία 87% και ειδικότητα 83% στην διάγνωση της ενδομητρίωσης σε σχέση με ευαισθησία 36% σε εξέταση ρουτίνας. Βέβαια ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται στην εκτίμηση των ωοθηκών καρκίνων και στην παρακολούθηση αυτών. Η πιο σημαντική εφαρμογή της μέτρησης του CA-125 στον ορό είναι στην διάγνωση της εν τω βάθει ενδομητρίωσης και ιδιαίτερα για σταδίου II-III που διαφεύγουν ακόμη της λαπαροσκόπησης, καθώς επίσης και στον έλεγχο για ενδομητρίωση σε γυναίκες με χρόνια πυελικό πόνο που οφείλεται συνήθως στην εν τω βάθει ενδομητρίωση. Έχει γίνει προσπάθεια ανεύρεσης και άλλων αξιόπιστων δεικτών που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην διάγνωση αλλά και στην παρακολούθηση της νόσου. Τέτοιοι δείκτες είναι CA-15-3 (καρκινικό αντιγόνο 15-3), CEA (Καρκινοεμβρυικό αντιγόνο), CA-19-9 (Καρκινικό αντιγόνο 19-9), CA-72 (Καρκινικό αντιγόνο 72), PP-14 (πλακουντιακή πρωτεΐνη 14).

2.4.1 Απεικονιστικές μέθοδοι

Τόσο το διακοιλιακό όσο και το διακολπικό υπερηχογράφημα έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην διάγνωση της ενδομητρίωσης. Η υπερηχογραφική εξέταση ασθενών, με κλινική εικόνα ύποπτη για ενδομητρίωση, γίνεται καλύτερα με την διακολπική εξέταση και με

υπερήχους υψηλής συχνότητας (> 5MHz). Η αξιοπιστία της υπερηχογραφικής εξέτασης εξαρτάται από τη φύση της βλάβης. Το διακολπικό υπερηχογράφημα, λοιπόν, είναι ο στυλοβάτης στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ενδομητρίωση. Είναι ακριβές στην ανίχνευση ενδομητριομάτων και βοηθήματα αποκλεισμό άλλων αιτιών του πυελικού πόνου. Στην υπερηχογραφική εξέταση τα ενδομητρίωματα μπορεί να μοιάζουν με ωθηκικά αποστήματα, νεοπλάσματα, ή έκτοπη κύηση. Η πιθανότητα κακοήθειας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με υψηλούς καρκινικούς δείκτες και υπερηχογραφικά ευρήματα σύνθετων μαζών, με διαφράγματα, ασκίτη και ύποπτη ηχογένεια για συμπαγή μάζα, με παχιά τοιχώματα (> 0,3) και προσεκβολές.

Ωστόσο, η απεικόνιση της επιπολής ενδομητρίωσης ή οι ενδομητριοτικές συμφύσεις είναι ανεπαρκής. Μικρές ενδομητριοτικές πλάκες ή οζίδια μπορεί περιστασιακά να ταυτοποιηθούν. Η διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφικής εξέτασης μπορεί να αυξηθεί με την βοήθεια του Doppler. Η ροή του αίματος είναι περικυστική, ειδικά στην περιοχή της πύλης και τα αγγεία έχουν ομαλή διάμετρο. Το διακολπικό υπερηχογράφημα φαίνεται να είναι τόσο αποτελεσματικό όσο το διορθικό στον εντοπισμό οπίσθιας πυελικής ενδομητρίωσης. Βέβαια, η προσέγγιση της νόσου με το διορθικό υπερηχογράφημα μπορεί να οριοθετήσει τη συμμετοχή του ορθού με μεγαλύτερη ακρίβεια και μπορεί να είναι πιο κατάλληλη όταν σχεδιάζουν τη χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, τα ενδομητρίωματα μπορεί να διαγνωστούν με διακολπικό υπερηχογράφημα με επαρκή ευαισθησία στις περισσότερες ρυθμίσεις εάν είναι 20 mm σε διάμετρο ή μεγαλύτερη. Συγκεκριμένα, ευαισθησία και η ειδικότητα της TVS για τη διάγνωση ενδομητριομάτων κυμαίνεται από 64 έως 90 τοις εκατό και από τις 22 έως 100 τοις εκατό αντίστοιχα.

Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί η αξονική τομογραφία σε συνδιασμό με διάταση του έντερου μετά από εντερόκλυση, για να προσδιοριστεί το μέγεθος και ο βαθμός διείσδυσης στο έντερο των ενδομητριοτικών βλαβών. Η τεχνική αυτή εμφανίζει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα, για αυτό θεωρείται αξιόπιστη για τον εντοπισμό ενδομητρίωσης στο έντερο.

Η πιο αξιόπιστη εξέταση που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο ως μη επεμβατική μέθοδο για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης, είναι η μαγνητική τομογραφία. Όλο και περισσότερο χρησιμοποιείται η μαγνητική τομογραφία για την επιβεβαίωση υπερηχογραφικών ευρημάτων ή για την εντόπιση της εν τω βάθει ενδομητρίωσης και κυρίως του ορθοκολπικού διαφράγματος. Μικρά οζίδια μπορεί να αναγνωριστούν ως βλάβες υψηλού σήματος έντασης στις ακολουθίες T1 και ενδομητριοτικές πλάκες έχουν παρόμοια εμφάνιση, με ένα μεταβλητό

σήμα στις T2 ακολουθίες. Το ενδομητρίωμα εμφανίζεται ως μια μάζα υψηλής σήμα έντασης στις ακολουθίες T1 και χαμηλής σήμα έντασης στις ακολουθίες T2. Τέλος, οι ενδομητριοτικές συμφύσεις εμφανίζονται με χαμηλής έντασης σήμα.

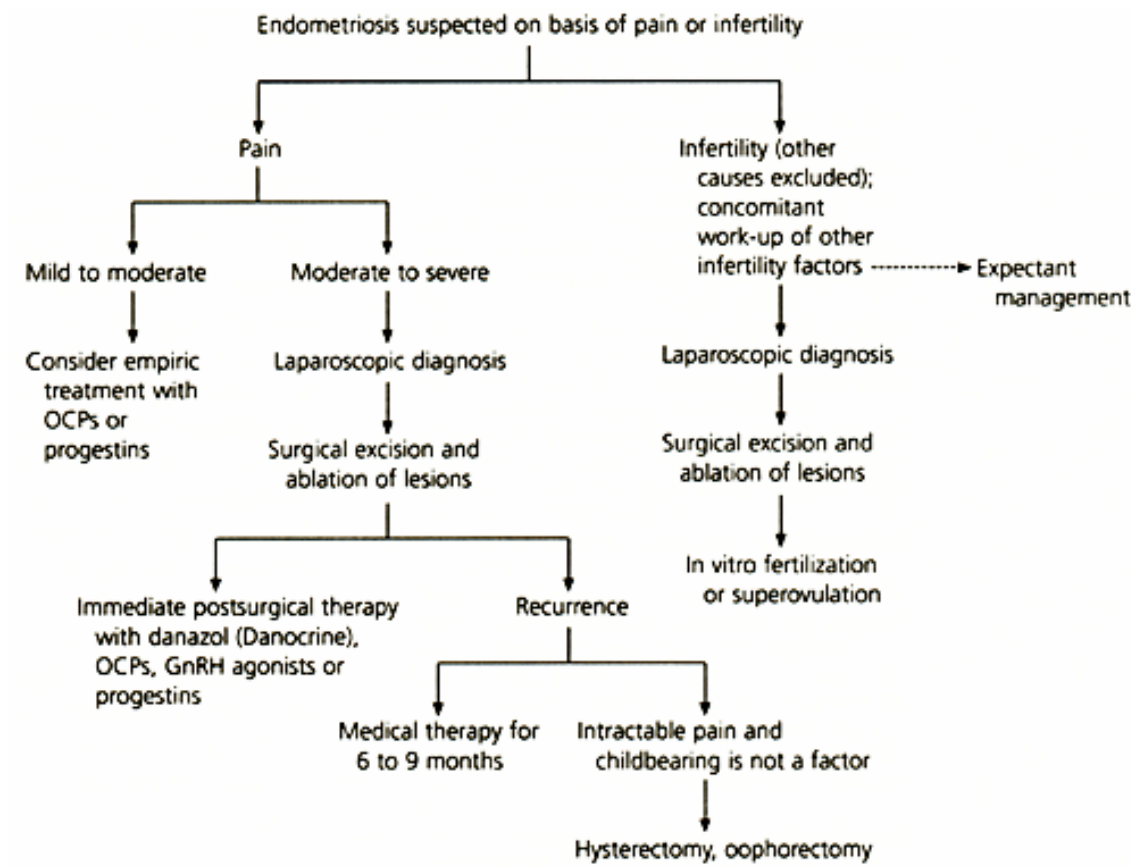
2.5 Διαγνωστική Λαπαροσκόπηση

Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση θεωρείται η πιο αξιόπιστη μέθοδος για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης. Τα λαπαροσκοπικά ευρήματα είναι μεταβλητά και μπορεί να περιλαμβάνουν διακριτές ενδομητριοτικές βλάβες, ενδομητρίωματα και ενδομητριοτικές συμφύσεις. Τα όργανα της πυέλου και του πυελικού περιτοναίου είναι χαρακτηριστικές τοποθεσίες για την ενδομητρίωση. Οι βλάβες κατά την λαπαροσκόπηση έχουν μεταβλητά χρώματα, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν κόκκινο (κόκκινο, κόκκινο-ροζ), λευκό (λευκό ή κίτρινο-καφέ), και το μαύρο (μαύρο ή μαύρο-μπλε). Οι σκουρόχρωμες βλάβες προκύπτουν με εναπόθεση αιμοσιδηρίνης από παγιδευμένα προϊόντα εμμήνουρύσεως. Οι λευκές και κόκκινες βλάβες συνήθως συσχετίζονται με τα ιστολογικά ευρήματα της ενδομητρίωσης. Εκτός από το χρώμα οι ενδομητριοτικές βλάβες μπορεί να διαφέρουν μορφολογικά. Μπορούν να εμφανίζονται ως ομαλής επιφάνειας φλύκταινες στην περιτοναϊκή επιφάνεια ή σαν τρύπες ή ελαττώματα εντός του περιτοναίου είτε ως επίπεδες αστεροειδείς αλλοιώσεις οι οποίες οριοθετούνται ουλώδη ιστό. Οι ενδομητριοτικές βλάβες μπορεί να είναι επιφανειακές ή μπορεί να εισβάλουν βαθιά στο περιτόναιο ή στα ίδια τα πυελικά όργανα. Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση έχει μεγάλη ευαισθησία 97% και ειδικότητα 95%, πράγμα που σημαίνει ότι η λήψη βιοψίας για την ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου, για παράδειγμα σε ωθηκική νόσο, δεν κρίνεται απαραίτητη.

2.6 Θεραπεία

Η διάγνωση και θεραπεία της ενδομητρίωσης εξαρτάται από συγκεκριμένα συμπτώματα μιας γυναίκας, τέτοια είναι η σοβαρότητα των συμπτωμάτων, η θέση των ενδομητριοτικών βλαβών, τους στόχους της θεραπείας, καθώς επίσης και την επιθυμία για τη μελλοντική διατήρηση της γονιμότητας. Η θεραπεία της ενδομητρίωσης εξ' ατομικεύεται ανάλογα με το εάν ένας ασθενής αναζητά θεραπεία για υπογονιμότητα ή τον πόνο. Η θεραπεία για αυτά τα δύο είναι διαφορετική. Αν η υπογονιμότητα είναι το σύμπτωμα, απαιτείται θεραπεία αποκατάστασης και διατήρησης της γονιμότητας χωρίς καταστολή της ωορρηξίας. Αντίθετα, αν

η ασθενής έχει σοβαρό πόνο και έχει ολοκληρώσει την τεκνοποίηση, η οριστική χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι δικαιολογημένη.



2.6.1 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Αυτοί οι παράγοντες αναστέλλουν μη εκλεκτικά το ισοένζυμο κυκλοοξυγενάση 1 και 2 (COX-1 και COX-2). Σε αυτή την ομάδα υπάρχουν οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 που αναστέλλουν ειδικά το COX-2 ισοένζυμο. Και τα δύο αυτά τα ένζυμα είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των προσταγλανδινών που εμπλέκονται στον πόνο και τη φλεγμονή που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Γνωρίζουμε ότι ο ενδομητριωσικός ιστός εκφράζει COX-2 σε υψηλότερα επίπεδα συγκρητικά με το φυσιολογικό ενδομήτριο. Ως εκ τούτου, η θεραπεία στοχεύει στη μείωση των επιπέδων των προσταγλανδινών, πράγμα που μπορεί να παίζει ρόλο στην

ανακούφιση του πόνου σε γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση. Τα ΜΣΑΦ είναι συχνά θεραπεία πρώτης γραμμής σε γυναίκες με πρωτογενή δυσμηνόρροια ή πυελικό πόνο πριν από την λαπαροσκοπική επιβεβαίωση της ενδομητρίωσης και σε γυναίκες με ελάχιστα ή ήπια συμπτώματα πόνου που σχετίζονται με τις γνωστές πάσχουσες. Λόγω των καρδιαγγειακών κινδύνων με μακροχρόνια χρήση εκλεκτικών αναστολέων COX-2, αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στη χαμηλότερη δυνατή δόση και για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται.

2.6.2 Συνδιασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά

Αυτοί οι παράγοντες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για τη θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Αυτά τα φάρμακα φαίνεται να δρουν με αναστολή απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης, μειώνοντας την έμμηνο ρύση. Γνωρίζουμε ότι τα εμφυτεύματα του έκτοπου ενδομητριωσικού ιστού συμπεριφέρονται σαν το φυσιολογικό ενδομήτριο, έχοντας τις ίδιες μεταβολές και συμπεριφορά κατά την έμμηνο ρύση. Επιπλέον, τα από του στόματος αντισυλληπτικά έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν την πυκνότητα των νευρικών ινών, καθώς και την ανάπτυξη νευρικού ιστού στις ενδομητριωσικές βλάβες. Ακόμη, τα από του στόματος αντισυλληπτικά έχουν προστιθέμενο όφελος στην αντισύλληψη με καταστολή της ωορρηξίας. Τα COCs μπορεί να χρησιμοποιηθούν συμβατικά σε μια κυκλική αγωγή ή μπορεί να χρησιμοποιείται συνεχώς χωρίς διακοπή.

Βασικό συστατικό τους είναι η αιθινυλοιστραδιόλη. Είναι ένα παράγωγο της οιστραδιόλης, το μεγαλύτερο ενδογενές οιστρογόνο στον άνθρωπο. Συγκεκριμένα, η 17αιθινυλοιστραδιόλη είναι ένα από του στόματος ενεργό οιστρογόνο που χρησιμοποιείται σε όλα σχεδόν τα σκευάσματα των συνδυασμένων αντισυλληπτικών από του στόματος (COCs).

Χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν για θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στην εμμηνόπαυση, τη θεραπεία του γυναικείου υπογοναδισμού, την απώλεια της εμμήνου ρύσεως, τη δυσμηνόρροια, την ακμή, τον καρκίνο του προστάτη, και τον καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, στις μέρες μας χρησιμοποιείται κυρίως στα από του στόματος αντισυλληπτικά. Στην αντισύλληψη, εξαιτίας της πιθανής αύξησης του κινδύνου του καρκίνου του ενδομητρίου χορηγείται σε συνδυασμό με προγεστίνες. Τέλος, ελάχιστα χρησιμοποιείται σε εμμηνόπαυσιακή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Επιπλέον, θα πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με ιστορικό ή γνωστή ευαισθησία σε θρόμβωση ιδιαίτερα φλεβική θρομβοεμβολή (VTE). Ακόμη λόγω του κινδύνου χολοστατικής

ηπατοτοξικότητας θα πρέπει να αποφεύγεται από γυναίκες με ιστορικό χολόστασης της κύησης, ηπατικών όγκων, ενεργό ηπατίτιδα, και οικογενειακό ιστορικό απέκκρισης της χολής. Τέλος, όπως όλα τα οιστρογόνα έτσι η αιθυνιλοιστραδιόλη μπορεί να προκαλέσει ναυτία, πόνο στο στήθος, ζάλη, κατακράτηση υγρών και πονοκεφάλους.

2.6.3 Προγεστανοειδή

Τα προγεστανοειδή χρησιμοποιούνται εδώ και καιρό για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Οι παράγοντες αυτοί είναι γνωστό ότι ανταγωνίζονται την οιστρογονική δράση στο ενδομήτριο, προκαλώντας αρχικά προετοιμασία του ενδομητρίου για εν δυνάμει εμφύτευση και επακόλουθη ατροφία ενδομητρίου. Παρόμοια με τα από του στόματος αντισυλληπτικά, τα προγεσταγόνα έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την πυκνότητα των νευρικών ινών και την έκφραση του νευρικού αυξητικού παράγοντα στις ενδομητριωσικές βλάβες. Οι προγεστίνες μπορούν να χορηγηθούν ως θεραπεία της ενδομητρίωσης με πολλούς τρόπους. Αυτά περιλαμβάνουν τα από του στόματος προγεσταγόνα, οξική μεδροξυπρογεστερόνη βραδείας αποδέσμευσης (DMPA) (Depo-Provera), την λεβονοργεστρέλη η οποία είναι σε θέση να απελευθερωθεί με ενδομήτρια συσκευή (IUD), και οινεότεροι εκλεκτικοί ρυθμιστές του προγεστερονικού υποδοχέα (SPRMs).

Στις παρενέργειες της μεδροξυπρογεστερόνης MPA υψηλής δόσης περιλαμβάνονται ακμή, οίδημα, αύξηση του σωματικού βάρους και ακανόνιστη έμμηνος ρύση. Στην πράξη, MPA συνταγογραφείται σε δόσεις από το στόμα κυμαίνονται από 20 έως 100 mg ημερησίως. Εναλλακτικά, MPA μπορεί να δίνεται ενδομυϊκά σε μία δόση των 150 mg κάθε 3 μήνες. Εάν δοθεί με τον τελευταίο τρόπο τότε μπορεί να καθυστερήσει την επανέναρξη των κανονικών εμμήνων ρύσεων και την ωορρηξία, για αυτό τον λόγο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που σχεδιάζουν επικείμενη εγκυμοσύνη. Το 2004, η αμερικανική FDA εξέδωσε μια προειδοποίηση όσο αφορά την μεδροξυπρογεστερόνη, για να τονιστεί ότι η παρατεταμένη χρήση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια οστικής πυκνότητας, η οποία γίνεται όλο και μεγαλύτερη ανάλογα με τον χρόνο χορήγησης του φαρμάκου, και ότι η απώλεια της οστικής πυκνότητας μπορεί να μην είναι πλήρως αναστρέψιμη. Η προειδοποίηση αναφέρει επίσης ότι μια γυναίκα θα πρέπει να περιορίσει τη χρήση του Depo-Provera έως 2 έτη, εκτός εάν άλλες αντισυλληπτικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς. Είναι ακόμα άγνωστο εάν η χρήση της DMPA κατά την εφηβεία ή την πρώιμη ενήλικη ζωή μπορεί να προκαλέσει μείωση της μέγιστης οστικής μάζας και να αυξήσει τους κινδύνους οστεοπορωτικών καταγμάτων αργότερα στη ζωή. Η

μέτρηση της οστικής πυκνότητας με διπλή ενεργειακή απορρόφηση ακτίνων χ (DEXA) σάρωση δεν συνιστάται. Ως εκ τούτου, οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να σταθμιστεί αν σχεδιάζουν μακροχρόνια θεραπεία DMPA.

Ένα ακόμη προγεσταγόνο που χρησιμοποιείται ευρέως είναι η οξική νορεθινδρόνη (NETA). Πρόκειται για την 19-νορτεστοστερόνη συνθετική προγεστίνη που έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Η NETA σε συνδυασμό με τη μακροπρόθεσμη χορήγηση αγωνιστών γοναδοτροπίνης αποτελούν θεραπεία για την ενδομητρίωση. Με τον τρόπο αυτό, NETA, 5 mg ημερησίως από του στόματος χορήγηση, σε συνδυασμό με την παρατεταμένη θεραπεία με αγωνιστές GnRH, οδηγεί σε σημαντική ανάλυση σύμπτωμα ενώ προστατεύει ενάντια στην απώλεια οστού. Η διενογέστη, ένα ακόμη συνθετικής προέλευσης προγεσταγόνο, έχει επίσης μελετηθεί για χρήση στην ενδομητρίωση, όταν ο πόνος είναι το κύριο σύμπτωμα που απαιτεί θεραπεία. Αξίζει να αναφέρουμε το σύστημα ενδομήτριας απελευθέρωσης λεβονογεστρέλης (LNG- IUS) (Mirena) το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά για αντισύλληψη και σε λειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας. Ωστόσο, το LNG-IUS έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Η ενδομήτρια απελευθέρωση λεβονογεστρέλης απευθείας στο ενδομήτριο είναι αποτελεσματική για έως και 5 έτη.

Η δροσπιρενόνη γνωστή και ως 1,2-διυδροσπιρενόνη είναι ένα προγεσταγόνο της οικογένειας της σπιρονολακτόνης που χρησιμοποιείται εδώ και καιρό στην ορμονική υποκατάσταση σε γυναίκες όταν αυτό απαιτείται. Η δροσπιρενόνη είναι ένας ανταγωνιστής της αλδοστερόνης με ιδιότητες καλιοσυντηρητικών. Σε γυναίκες με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, ή σε συνδυασμό με χρόνια καθημερινή χρήση άλλων καλιοσυντηρητικών φαρμάκων (αναστολείς MEA, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, ηπαρίνη, ανταγωνιστές αλδοστερόνης, ή ΜΣΑΦ), θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα καλίου μετά από δύο εβδομάδες χρήσης για την αποφυγή της υπερκαλιαιμίας. Οι γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά χάπια που περιέχουν δροσπιρενόνη έχουν έξι έως επτά φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν κανένα αντισυλληπτικό χάπι και έχουν διπλάσιο κίνδυνο σε σύγκριση με τις γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά χάπια που περιέχουν λεβονογεστρέλη. Θα ήταν χρήσιμο να αναφερθεί ο τρόπος δράσης της δροσπιρενόνης, δεσμεύεται ισχυρά με τον υποδοχέα της προγεστερόνης (PR), τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MR), με χαμηλότερη συγγένεια με τον υποδοχέα ανδρογόνων (AR), και πολύ χαμηλή συγγένεια για τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών (GR). Είναι ένας αγωνιστής του PR και ένας ανταγωνιστής του MR και AR,

και ως εκ τούτου, ένα προγεσταγόνο, αντιαλατοκορτικοειδές και αντιανδρογόνο. Η Δροσπιρενόνη στερείται οιστρογονικής και γλυκοκορτικοειδικής ή αντιγλυκοκορτικοειδικής δράσης. Έχει ισχυρά αντιανδρογονικά αποτελέσματα σε επαρκείς δόσεις, ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης PR. Έχει θεωρηθεί ότι η δροσπιρενόνη έχει ένα φαρμακολογικό προφίλ που είναι πολύ στενά συνδεδεμένο με αυτό της φυσικής προγεστερόνης, λόγω του συνδυασμού των δύο προγεστογόνου και αντιαλατοκορτικοειδούς.

Η δροσπιρενόνη είναι 8-10 φορές πιο ισχυρή ως αντιαλατοκορτικοειδές σε σχέση με την σπειρονολακτόνη. Είναι πιο ισχυρή ως αντιανδρογόνο σε σχέση με την σπειρονολακτόνη αλλά είναι λιγότερο ισχυρή σε σχέση με την οξική κυπροτερόνη, έχοντας περίπου το ένα τρίτο της ισχύος αυτού του φαρμάκου. Οι αντιαλατοκορτικοειδικές ιδιότητες του φαρμάκου προάγουν την απέκκριση νατρίου και προλαμβάνουν την κατακράτηση νερού.

2.6.4 Ανταγωνιστές Προγεστερόνης - Εκλεκτικοί Ρυθμιστές Υποδοχέων Προγεστερόνης

Μία νέα επιλογή για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης αποτελεί η χρήση των ανταγωνιστών προγεστερόνης (PA) και οι εκλεκτικοί ρυθμιστές του υποδοχέα προγεστερόνης (SPRMs). Οι πρώτοι προσδένονται ισχυρά και απενεργοποιούν τους υποδοχείς προγεστερόνης. Οι δεύτεροι, SPRMS, αποτελούν ανάλογα με φαρμακολογικητική του εκάστοτε σκευάσματος, μπορεί να ενεργοποιήσουν ή να απενεργοποιήσουν τους υποδοχείς προγεστερόνης μεταβλητά εξαρτώμενοι από τον ιστό. Η μιφεπριστόνη είναι ένας PA και σήμερα έχει εγκριθεί από τον FDA αποκλειστικά και μόνο για τον τερματισμό της πρόωρης εγκυμοσύνης. Επιπλέον, έχει μελετηθεί σε γυναίκες με ενδομητρίωση, μειώνει τον πυελικό πόνο και την έκταση της ενδομητρίωσης, όταν χρησιμοποιείται για 6 μήνες σε από του στόματος δόσεις των 50 mg ημερησίως. Οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων της προγεστερόνης επάγουν την ατροφία του ενδομητρίου και την πρόκληση αμηνόρροιας, βρίσκονται όμως σε πειραματικό στάδιο. Παρόλα αυτά αποτελούν υπόσχεση για μελλοντική θεραπεία.

2.6.5 Ανδρογόνα

Τα ανδρογόνα πριν από τη διαθεσιμότητα των νεότερων φαρμάκων, έπαιξαν το βασικότερο ρόλο στη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Στην πραγματικότητα, το πρώτο φάρμακο που είχε εγκριθεί για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν το ανδρογόνο δαναζόλη. Σήμερα, αυτή η κατηγορία φαρμάκων χρησιμοποιείται όλο και λιγότερο

στην θεραπεία της ενδομητρίωσης εξαιτίας των δευτερογενών παρενεργειών των ανδρογόνων. Η Δαναζόλη είναι ένα συνθετικό ανδρογόνο που είναι ένα παράγωγο της 17-α-αιθινυλτεστοστερόνης.

Ο κυριότερος μηχανισμός δράσης φαίνεται να είναι η καταστολή της αύξησης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) στη μέση του κύκλου και έτσι να δημιουργήσει μια χρόνια κατάσταση χωρίς ωορρηξία. Επίσης, η Δαναζόλη καταλαμβάνει θέσεις στους υποδοχείς της τεστοστερόνης, σεξουαλική ορμόνη-δεσμευτική σφαιρίνη (SHBG), αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης του ορού. Ακόμη συνδέεται άμεσα με τους υποδοχείς των ανδρογόνων και προγεστερόνης. Ως αποτέλεσμα, η δαναζόλη δημιουργεί ταυτόχρονα ένα υποοιστρογονική, υπερανδρογονική κατάσταση που προκαλεί ατροφία του ενδομητρικού ιστού των ενδομητριωσικών εμφυτευμάτων.

Οι παρενέργειες αυτού του φαρμάκου το έχουν κάνει να χάσει την θέση που κατείχε στην θεραπεία της ενδομητρίωσης. Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται ακμή, εξάψεις, υπερτρίχωση, αρνητικό προφίλ των λιπιδίων του ορού, βραχνάδα της φωνής (πιθανώς μη αναστρέψιμη), αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, καθώς και αλλαγές στη διάθεση. Επιπλέον, λόγω της πιθανής τερατογένεσης, αυτό το φάρμακο θα πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με αποτελεσματική αντισύλληψη. Λόγω αυτού του προφίλ των ανεπιθύμητων παρενεργειών, η δαναζόλη συνταγογραφείται λιγότερο συχνά και εάν χορηγηθεί η διάρκειά της θα πρέπει να είναι περιορισμένη.

2.6.6 GnRH Αγωνιστές

Η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών είναι ορμόνη που διεγείρει την έκκριση γοναδοτροπινών. Η ενδογενής παλμική απελευθέρωση της GnRH κάθε 120-150 λεπτά και η επακόλουθη δράση της σε υποδοχείς των γοναδοτρόπων κυττάρων της πρόσθιας υπόφυσης οδηγεί σε παλμική εκκριτική δραστηριότητα εντός του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης. Με αυτό τον τρόπο διεγείρεται η απελευθέρωση γοναδοτροπινών, που με τη σειρά τους ρυθμίζουν την παραγωγή γαμετών και στεροειδών ορμονών του φύλου από τους γαμέτες (ωθήκες και όρχεις).

Η συνεχής, μη-παλμική χορήγηση GnRH οδηγεί σε απευαισθητοποίηση της υπόφυσης με απουσία παραγωγής των γοναδοτροπινών και την επακόλουθη απώλεια της στεροειδογένεσης από τις ωθήκες. Αυτά τα χαρακτηριστικά επιτρέπουν φαρμακολογική χρήση των αγωνιστών GnRH για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Οι αγωνιστές της GnRH είναι συνθετικά δεκαπεπτίδια, τα οποία παρουσιάζουν υποκατάσταση της γλυκίνης στη θέση 6 με

άλλα αμινοξέα, τα οποία προστατεύουν από την πρωτεόλυση, και υποκατάσταση στο C-άκρο, η οποία αυξάνει τη συγγένεια με τον υποδοχέα. Οι αγωνιστές παρουσιάζουν μεγάλη δραστικότητα και παρατεταμένη διάρκεια δράσης, σε αντίθεση με τη φυσική GnRH που έχει ημιπερίοδο ζωής 2-4 λεπτά. Οι αγωνιστές της GnRH διεγείρουν τους υποδοχείς στα γοναδοτρόπα κύτταρα και προκαλούν αρχικά αύξηση της παραγωγής γοναδοτροπινών από την υπόφυση (flare-up).

Λόγω όμως της παρατεταμένης δράσης τους, γρήγορα (εντός 3-21 ημερών) επέρχεται απευαισθητοποίηση των υποδοχέων της GnRH, με αποτέλεσμα την καταστολή της έκκρισης των γοναδοτροπινών και της παραγωγής στεροειδών ορμονών από τις γονάδες. Η απευαισθητοποίηση αυτή των υποδοχέων της GnRH έχει ευρεία κλινική εφαρμογή στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και στη θεραπεία ορμονο-εξαρτώμενων όγκων, καθώς και άλλων καταστάσεων στις οποίες επιζητείται ορμονική καταστολή. Οι κυριότεροι αγωνιστές της GnRH είναι: λευπρολίδη (leuprolide), μπουσερελίνη (buserelin), τριπτορελίνη (triptorelin), ναφαρελίνη (nafarelin), γοσερελίνη (goserelin), ιστρελίνη (histrelin), δεσλορελίνη (deslorelin). Με την απώλεια της παραγωγής οιστραδιόλης των ωοθηκών, το υποοιστρογονικό περιβάλλον που προκύπτει αφαιρεί τη διέγερση που παρέχεται κατά κανόνα στα ενδομητριοειδή εμφυτεύματα και δημιουργεί μία ψευδο-εμμηνοπαυσιακή κατάσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εκτός από την άμεση επίδρασή τους στην παραγωγή οιστρογόνων, οι αγωνιστές GnRH έχουν επίσης αποδειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα COX-2 σε ασθενείς με ενδομητρίωση, παρέχοντας έναν άλλο μηχανισμό για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης.

Οι αγωνιστές GnRH εγείρουν ανησυχίες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της παρατεταμένης ανεπάρκειας οιστρογόνων, για το λόγο αυτό η διάρκεια της χρήσης τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 6 μήνες. Υποοιστρογονικά συμπτώματα περιλαμβάνουν εξάψεις, αϋπνία, μειωμένη λίμπιντο, κολπική ξηρότητα, πονοκεφάλους και οι επιδράσεις τους στην οστική πυκνότητα. Το μεγαλύτερο μειωνέκτημα αυτών των σκευασμάτων είναι η επαναφορά των συμπτωμάτων και σημείων ενδομητρίωσης (υποτροπή της νόσου) μετά τη διακοπή τους. Για την αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών χορηγούνται οιστρογόνα συμπληρωματικά των αγωνιστών GnRH, αυτή είναι η λεγόμενη add-back therapy και με αυτο τον τρόπο οι δεύτεροι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών με ταυτόχρονη αποφυγή απώλειας της οστικής πυκνότητας των οστών.

2.6.7 Ανταγωνιστές GnRH

Οι ανταγωνιστές της GnRH είναι είτε πεπτιδικά είτε μη πεπτιδικά μόρια που έχουν την ικανότητα για αμιγή ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς των γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης. Με αυτό τον τρόπο προκαλείται άμεση καταστολή της παραγωγής γοναδοτροπινών χωρίς να χωρίς να προηγείται η αρχική διέγερση της παραγωγής γοναδοτροπινών που προκαλείται από τους αγωνιστές. Δύο απο αυτούς τους ανταγωνιστές είναι cetrorelix και ganirelix. Οι GnRH ανταγωνιστές χρησιμοποιούνται κυρίως για την καταστολή της πρόωρης ωορρηξίας σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης και δεν έχουν καλά μελετηθεί για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης.

2.6.8 Χειρουργική θεραπεία της ενδομητρίωσης

Η χειρουργική θεραπεία μπορεί να είναι συντηρητική ή ριζική και έχει σκοπό να μειώσει την υπογονιμότητα και την επιδείνωση της νόσου, καθώς και να εξαιρέσει τη νόσο στα σημεία που αυτό είναι εφικτό. Χειρουργική θεραπεία απαιτείται στα μεγάλα ενδομητρίωματα άνω των 4 εκατοστών και σε αυτά που δεν ανταποκρίνονται σε καμία φαρμακευτική αγωγή. Η παραμονή τους στην ωοθήκη μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας. Χειρουργική εκτομή ή καυτηριασμός των εμφυτευμάτων, λύση των σαλπγγικών συμφύσεων, εκτομή του ισχιακού νεύρου στην προΐερή χώρα για ανακούφιση του άλγους αποτελούν επεμβάσεις που επιτελούνται στους ασθενείς που επιθυμούν να διατηρήσουν την ικανότητα τεκνοποίησης και στους οποίους έχουν αποτύχει όλα τα άλλα συντηρητικά θεραπευτικά σχήματα. Συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση έχει τον κίνδυνο 30% υποτροπής της νόσου. Τα τελευταία χρόνια η λαπαροσκόπηση έχει μειώσει κατά πολύ την ανάγκη λαπαροτομίας και αποτελεί πλέον το gold standart στη χειρουργική αντιμετώπιση ενδομητρίωσης. Στα χέρια έμπειρων χειρουργών ακόμα τα πιο δύσκολα περιστατικά, με συμμετοχή του εντέρου ή του ουροποιητικού συστήματος, αντιμετωπίζονται λαπαροσκοπικά.

2.6.9 Εξωπυελική ενδομητρίωση

Παράλληλα με την ανεύρεση ενδομητρίωσης στη μήτρα, στις ωοθήκες, στις σάλπιγγες και στο περιτόναιο που καλύπτει αυτές τις δομές και που περιγράφεται σε όλα τα κλασικά συγγράμματα, έκτοπες εστίες ενδομητρικού ιστού ανευρίσκονται σε περιοχές, όπως η σκωληκοειδής απόφυση, η ουροδόχος κύστη, ο τράχηλος της μήτρας, τα άκρα, νεύρα, η υπεζωκοτική κοιλότητα, ο πνεύμονας, το ορθό, οι λεμφαδένες, το σιγμοειδές κόλον, το λεπτό έντερο, ο ομφαλός, ο κόλπος και το αιδοίο. Οι ασθενείς που πάσχουν από εξωπυελική ενδομητρίωση παραπονούνται συνήθως για συμπτώματα που συσχετίζονται με τη φυσιολογική λειτουργία της έκτοπης εστίας. Σε αυτούς τους ασθενείς τα συμπτώματα σχετίζονται με την έμμηνο ρύση, αλλά όχι απόλυτα, γεγονός που δυσχεραίνει τη διάγνωση. Η αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή συνήθως θεραπεύει από τη νόσο. Η αιτιολογία της συνήθως εξηγείται μέσω της θεωρίας της μεταπλασίας, καθώς και της λεμφογενούς και αιματογενούς μετάστασης. Ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός στις εξωπυελικές εστίες παρουσιάζει ποικιλία ιστολογικών χαρακτηριστικών από τυπικά ενδομητρικά αδένια, μέχρι και στρώμα με ινώδη στοιχεία. Κυστικές μορφές είναι πιο συχνές στο πνευμονικό παρέγχυμα, ενώ βλάβες που αποτελούνται από στρώμα και αδένια είναι πιο συνηθισμένες στις περιοχές του εντέρου. Η εξωπυελική ενδομητρίωση μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις ανατομικές περιοχές:

- 1) ενδομητρίωση του πνεύμονα,
- 2) ενδομητρίωση εντέρου-επιπλόου
- 3) ενδομητρίωση ουροποιητικού συστήματος
- 4) ενδομητρίωση άλλων περιοχών.

Τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης του πνεύμονα συμπεριλαμβάνουν με μεγαλύτερη συχνότητα καταμήνιο αιμοθώρακα, πνευμοθώρακα και αιμόπτυση. Η ενδομητρίωση του εντέρου συμπεριλαμβάνει το παχύ και το λεπτό έντερο και το επίπλου. Το ουροποιητικό σύστημα μπορεί να εμπλέκεται με ενδομητρίωση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως, του ουρητήρα και των νεφρών. Η ενδομητρίωση του ουρητήρα μπορεί να είναι άμεση με εμπλοκή του μυϊκού τοιχώματος και έμμεση μέσω εμπλοκής των γύρω οργάνων και κυρίως των ιερομητρικών συνδέσμων και της ωοθήκης. Η εμπλοκή του ουρητήρα συχνά παρουσιάζεται με άλγος από απόφραξη, δυσουρικά ενοχλήματα, αιματουρία, υδρονέ-φρωση και πυελονεφρίτιδα. Το άλγος, τα δυσουρικά ενοχλήματα και η αιματουρία παρουσιάζονται κυκλικά και

συσχετίζονται με την έμμηνο ρύση. Η εμπλοκή του νεφρού είναι πολύ σπάνια, αλλά πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών με κυκλικό άλγος στην οσφυϊκή χώρα και αιματουρία. Εξωπυελική ενδομητρίωση θεωρητικά θα μπορούσε να προκύψει σε κάθε σημείο του ανθρώπινου σώματος. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν περιπτώσεις ενδομητρίωσης στον κόλπο, στους βαρθολίνιους αδένες, στην ουρήθρα, σε επισιοτομη στο αιδοίο, σε κοιλιακές ουλές, στον ομφαλό, στο πάγκρεας, σε νεύρα και στα άκρα. Από τις εστίες που προαναφέραμε συχνότερος είναι ο ομφαλός και παρουσιάζεται με άλγος και ψηλαφητή μάζα γύρω από την περιοχή του ομφαλού. Θεραπεία των έκτοπων ενδομητρικών εξωπυελικών βλαβών έχουμε με εξαίρεση της βλάβης, όταν αυτό είναι εφικτό, αλλιώς η θεραπεία είναι εφικτή μόνο μέσω της ορμονικής καταστολής, φαρμακευτικά ή χειρουργικά.

2.6.10 Ενδομητρίωση και υπογονιμότητα

Έχει παρατηρηθεί από παλιά μια σχέση ανάμεσα στην ενδομητρίωση και την υπογονιμότητα. Στο 25-50% των γυναικών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επέμβαση για υπογονιμότητα, υπήρχε ενδομητρίωση κάποιου σταδίου, ενώ το 30-50% των γυναικών με ενδομητρίωση είχε πρόβλημα υπογονιμότητας. Η μεγαλύτερη συχνότητα υπογονιμότητας σε γυναίκες με ενδομητρίωση ήταν 66%. Σε σύγχρονες μελέτες η συχνότητα της ενδομητρίωσης σε ασθενείς με υπογονιμότητα κυμαίνεται από 21-48%. Ενώ είναι σχετικά εύκολο να εξηγηθεί η στειρότητα μετά από ενδομητρίωση σοβαρής μορφής με απόφραξη των σαλπίνγων, πυελικές συμφύσεις, ή ωθηκική ενδομητρίωση, που προκαλούν έντονη παραμόρφωση των ανατομικών σχέσεων και οι περιπτώσεις αυτές είναι σχετικά πιο λίγες, είναι δύσκολο να εξηγηθεί η υπογονιμότητα σε γυναίκες με ήπια ή μέτρια ενδομητρίωση, περιπτώσεις που αποτελούν την πλειονότητα των περιπτώσεων.

Οι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να προκαλέσουν υπογονιμότητα στην ενδομητρίωση, χωρίζονται σε οκτώ (6) κατηγορίες, τις οποίες παρουσιάζω επιγραμματικά παρακάτω:

1. Ανατομική παραμόρφωση και απόφραξη των σαλπίνγων
2. Σύνδρομο ωχρινοποιημένου άρρηκτου θυλακίου (LUFs)
3. Αυτοάνοση, άνοση δυσλειτουργία
4. Περιτοναϊκά μακροφάγα κύτταρα και φλεγμονώδη αντίδραση του περιτοναίου
5. Εικοσανοειδή του περιτοναίου
6. Αυτόματες εκτρώσεις

Πιο αναλυτικά, οι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να προκαλέσουν υπογονιμότητα στην ενδομητρίωση παρουσιάζουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

1. Ανατομική παραμόρφωση και απόφραξη των σαλπίνγων:

Τα ενδομητρίωματα και οι συμφύσεις περιορίζουν την κινητικότητα των κροσσών και καταστρέφουν ή αποφράσσουν τις σάλπιγγες. Η χειρουργική παρέμβαση στις περιπτώσεις αυτές είναι αποτελεσματική.

2. Σύνδρομο ωχρινοποιημένου άρρηκτου ωοθυλακίου (LUFS):

Ο μηχανισμός δράσης των ωχρινοποιημένων άρρηκτων ωοθυλακίων στην εμφάνιση της ενδομητρίωσης δεν έχει αποσαφηνιστεί. Ένας πιθανός μηχανισμός δράσης είναι ότι η μεσοκυκλική αύξηση της LH, είναι ανεπαρκής. Είναι επίσης πιθανόν ότι το σύνδρομο LUF θα μπορούσε να είναι μια εκδήλωση της διαταραχής της ωοθηκικής λειτουργίας. Φαίνεται ότι το σύνδρομο LUF είναι αυξημένο στην ενδομητρίωση, όμως αυτό δεν συμβαίνει τόσο συχνά ώστε να θεωρείται συνηθισμένη, προέχουσα ή και αποκλειστική αιτία της υπογονιμότητας στην ενδομητρίωση.

3. Αυτοάνοση δυσλειτουργία:

Έχουν ενοχοποιηθεί διαταραχές στην ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού για την έναρξη και την συντήρηση της ενδομητρωσικής βλάβης και για την υπογονιμότητα σε γυναίκες με ενδομητρίωση.

Από πολλούς η ενδομητρίωση έχει χαρακτηριστεί ως «αυτοάνοσο σύνδρομο». Ερευνήθηκαν και προτάθηκαν τρεις (3) μεγάλες διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος.

1. Ότι οι ενδομητρωσικές βλάβες ενεργοποιούν ειδική αντίδραση των Β-λεμφοκυττάρων που οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων ενάντια στα ειδικά ενδομήτρια αντιγόνα.

2. Ότι υπάρχει διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας, ιδιαίτερα της λειτουργίας των Ν.Κ.Σ και των κυτταρο-τοξικών Τ κυττάρων. Η υπόθεση αυτή εξηγεί κατά ένα μέρος την έναρξη και τη συντήρηση των ενδομητρωσικών βλαβών.

3. Οτι υπάρχει μια μη ειδική πολυκλωνική δραστηριότητα των Β κυττάρων.

6. Μακροφάγα κύτταρα του περιτοναίου και περιτοναϊκή φλεγμονώδη αντίδραση:

Το περιτοναϊκό υγρό περιέχει μια ποικιλία από ελεύθερα επιπλέοντα κύτταρα, όπως τα μακροφάγα κύτταρα, τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα Β λεμφοκύτταρα, τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και τα μεσοθηλιακά κύτταρα. Από τα ανωτέρω το είδος των κυττάρων που επικρατεί είναι τα μακροφάγα κύτταρα, που αποτελούν το 50% των κυττάρων του περιτοναϊκού υγρού (ΠΥ). Τα μακροφάγα κύτταρα προέρχονται από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και αυτά από τα πρόδρομα μονοκύτταρα του μυελού των οστών. Όταν τα μονοκύτταρα του αίματος εισέρχονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα, διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Η αύξηση των μακροφάγων κυττάρων του ΠΥ έχει σχετισθεί με προβλήματα υπογονιμότητας. Σε πιθανή δράση των μακροφάγων κυττάρων οφείλεται η απομάκρυνση του σπέρματος και των μικροοργανισμών που φθάνουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω της γεννητικής οδού, καθώς και η απομάκρυνση των υπολειμμάτων του φυσιολογικού ενδομητρίου. Έχει δειχθεί η φαγοκυτταρική ικανότητα των μακροφάγων στην γεννητική οδό, τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*. Εκτός από την φαγοκυττάρωση, τα μακροφάγα κύτταρα επιδρούν στην κινητικότητα, στη μεταφορά και στη σύνδεση του σπέρματος με το ωάριο. Ακόμη επιδρούν δυσμενώς στην *in vitro* εμβρυϊκή ανάπτυξη και στην εξέλιξη της σύλληψης του ωαρίου από τους κροσσούς. Στην ενδομητρίωση παρατηρείται αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των μακροφάγων κυττάρων, καθώς επίσης και αύξηση της φαγοκυτταρικής τους ικανότητας. Στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση των CD 23, CD 71 & CD 14 υποδοχείς της IgE, τρανσφερίνης και λιποπολυσακχαρίδης που είναι δείκτες ενεργοποίησης των μακροφάγων κυττάρων.

Επίσης η αυξημένη έκκριση προσταγλανδινών, θρομβοξάνης, υδροξυλάσης, κυτοκινών και χυμοκινών στο Π.Υ. ομοίως δείχνει την ενεργοποίηση των μακροφάγων κυττάρων. Ακόμη στην ενδομητρίωση παρατηρείται αύξηση σε παράγοντες του Π.Υ., όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου -α (TNF-α) και η μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 (MCP-1), ενώ παρατηρείται ελάττωση των κυτοκινών που αναστέλλουν την δράση των μακροφάγων κυττάρων, όπως είναι οι ιντερλευκίνες-4 και 13 (IL-4, IL-13). Η μαρτυρία για ένα φλεγμονώδες περιτοναϊκό περιβάλλον με κύριο χαρακτηριστικό την ενεργοποίηση των μακροφάγων κυττάρων είναι ουσιώδης για την περαιτέρω έρευνα στην σχέση της ενδομητρίωσης με την υπογονιμότητα.

7. Περιτοναϊκά εικοσανοειδή:

Τα εικοσανοειδή είναι 20- καρβονικά λιπαρά οξέα που προέρχονται από βασικά λιπαρά οξέα και χωρίζονται σε τρεις (3) κατηγορίες.

- 1) Τις προσταγλανδίνες
- 2) Τις θρομβοξάνες
- 3) Τις λευκοτριένες.

Έχει προταθεί η θεωρία ότι τα ενδομητρωσικά εμφυτεύματα του περιτοναίου προκαλούν χρόνια αύξηση των προσταγλανδινών που παρεμβαίνει στην γονιμότητα με τέσσερις (4) τρόπους δράσης.

- 1) Με την απευαισθητοποίηση του ωοθυλακίου και την παρεμπόδιση της απελευθέρωσης του ωαρίου.
- 2) Με την επίδραση τους στην κινητικότητα της σάλπιγγας και στη μεταφορά του ωαρίου.
- 3) Με τη διαταραχή της λειτουργίας του ωχρού σωματίου. (Η PGF είναι η φυσιολογική ωχρινολυσίνη στα κατώτερα θηλαστικά.). Μολονότι δεν υπάρχει ισχυρή μαρτυρία ότι η PGF έχει ωχρινολυτικές ιδιότητες στα ανώτερα θηλαστικά και στον άνθρωπο, υπάρχουν κάποιες μαρτυρίες ότι η POP2 ελαττώνει σε κάποιο βαθμό τη λειτουργία του ωχρού σωματίου.
- 4) Με την αύξηση της συσταλτικότητας της μήτρας και την πρόκληση αυτόματων εκτρώσεων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Η παρούσα έρευνα

3.1 Άξονες της παρούσας έρευνας

Οι βασικοί άξονες της έρευνας αυτής θα κλιθούν να απαντήσουν τα ακόλουθα ερωτήματα:

- 1) Ποιά είναι τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών.
- 2) Ποιά είναι η ένταση της δυσπαρεύνιας μετά από την χορήγηση αντισυλληπτικών (με τον κυκλικό ή με τον συνεχόμενο τρόπο) σε ασθενείς ύστερα από λαπαροσκοπική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης.
- 3) Ποιά είναι η ένταση της δυσμηνόρροιας μετά από την χορήγηση αντισυλληπτικών (με τον κυκλικό ή με τον συνεχόμενο τρόπο) σε ασθενείς ύστερα από λαπαροσκοπική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης.

3.2 Σκοπός της παρούσας έρευνας

Η ενδομητρίωση ορίζεται ως η παρουσία λειτουργικού ιστού του ενδομητρίου, έξω από την κοιλότητα της μήτρας. Προσβάλλει 1 στις 10 γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Συχνά καταλήγει σε ένα εύρος γυναικολογικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένων των: δυσπαρευνία, δυσμηνόρροια, πυελικός πόνος και υπογονιμότητα. Η αιτιολογία και ο μοριακός μηχανισμός για την ανάπτυξη αυτής της ασθένειας, είναι ακόμη ασαφή. Πάντως, ένας μεγάλος αριθμός εργαστηριακών και κλινικών μελετών, προτείνει ότι κληρονομικοί γενετικοί παράγοντες, σε συσχέτιση με το περιβάλλον, ευθύνονται για αυτή τη γυναικολογική ανωμαλία. Στις μέρες μας, τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά έχουν καίριο ρόλο στην αντιμετώπιση της συμπτωματικής ενδομητρίωσης. Συμπτώματα όπως η δυσπαρεύνια, η δυσμηνόρροια και το χρόνια πυελικό άλγος προβληματίζουν και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση. Ταυτόχρονα επηρεάζεται εξίσου η ζωή και του συντρόφου τους, καθώς η σεξουαλική επιθυμία και η ποιότητα των επαφών μειώνονται σημαντικά. Έτσι λοιπόν, η ποιότητα ζωής των ασθενών ελαττώνεται δημιουργώντας αισθήμα κατωτερότητας συγκριτικά με γυναίκες μη πάσχουσες.

Πολλές έρευνες κατά καιρούς έχουν ασχοληθεί με τα από του στόματος αντισυλληπτικά και την επίδραση τους στον πόνο σε πάσχουσες από ενδομητρίωση. Τα φάρμακα φαίνεται να δρουν αναστέλλοντας την απελευθέρωση γοναδοτροπίνης, μειώνοντας την έμμηνο ρύση και τον πολλαπλασιασμό των έκτοπων ενδομητριωσικών κυττάρων. Στο πλαίσιο του

Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, με τίτλο «Έρευνα στην γυναικεία αναπαραγωγή» εκπονήθηκε η διπλωματική αυτή εργασία (προοπτική μελέτη κοόρτης) που σκοπό έχει να μελετήσει την διαφορά στην ένταση της δυσμηνόρροιας και της δυσπαρεύνιας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, που χειρουργήθηκαν λόγω ενδομητρίωσης, μετά από χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ) με συνεχόμενο ή κυκλικό τρόπο.

3.3 Ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα και Μέθοδοι ίασης

3.3.1 Ασθενείς και μέθοδοι

Σε αυτή την προοπτική μελέτη κοόρτης συμμετείχαν 29 ασθενείς, οι οποίες υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση ενδομητρίωσης λαπαροσκοπικά στη Β' Μαιευτική-Γυναικολογική κλινική στο "Αρεταίειον" Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο και στο "Λητώ" Μαιευτικό νοσοκομείο της Αθήνας από το Σεπτέμβριο του 2016 έως το Σεπτέμβριο 2017. Πριν από το χειρουργείο, όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν κλινικά και υπερηχογραφικά διακολπικά. Για την επιβεβαίωση των ευρημάτων πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία. Σε όλες τις ασθενείς ζητήθηκε να συμπληρώσουν ατομικά ένα ερωτηματολόγιο αυτοαξιολόγησης (www.endometriosisfoundation.org/WERF-WHSS-Questionnaire-English.pdf) που περιλαμβάνει 25 ερωτήσεις σχετικά με την παρουσία ή όχι πόνου (δυσμηνόρροια, δυσπαρεύνια, πυελικός πόνος που δεν σχετίζεται με τον εμμηνορρυσιακό κύκλο) και τη ανάγκη ή όχι αναλγητικών. Η ένταση της δυσμηνόρροιας και της δυσπαρεύνιας μετρήθηκε με βάση οπτική αναλογική κλίμακα πόνου από το 1 έως 10. (VASC)

Όλες οι ασθενείς χειρουργήθηκαν από την ίδια ομάδα χειρουργών και χρησιμοποιήθηκαν κάθε φορά οι ίδιοι τύποι χειρουργικών εργαλείων και λαπαροσκοπικού εξοπλισμού (αναρρόφηση, διπολική λαβίδα, ψαλίδι) για την εκτομή όλων των ορατών ενδομητριοειδών εστιών. Όλες οι επεμβάσεις έγιναν κατά τη διάρκεια της πρώιμης παραγωγικής φάσης και σύμφωνα με το πρωτόκολλο που έχει περιγραφεί σε προηγούμενη δημοσίευση (Vlahos et al., 2013). Η τεχνική Hasson χρησιμοποιήθηκε για την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα, και 3 επιπλέον trocars. Μετά από την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα ακολουθεί προσεκτική παρατήρηση της άνω και της κάτω κοιλιακής χώρας, η οποία και βιντεοσκοπήθηκε. Ιδιαίτερη προσοχή εδόθη στα αναπαραγωγικά όργανα, στην σκληροκοειδή απόφυση, στον πρόσθιο και οπίσθιο cul-de-sac χώρο. Η σοβαρότητα της νόσου εκτιμήθηκε με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια της American Fertility Society (rAFS) (Rock,

1995). Σε περιπτώσεις ενδομητριωμάτων, πραγματοποιήθηκε κυστεκτομή κατά την συνήθη διαδικασία με προσοχή στην παραμονή υγιούς ωθηκικού ιστού. Όπου χρειάστηκε έγιναν επιπλέον παρεμβάσεις (εκτενής συμφυσίωση, εκτομή υδρόσάλπιγγας).

Οι ασθενείς που επιθυμούσαν να συλλάβουν καθοδηγήθηκαν να το κάνουν άμεσα με φυσικό τρόπο είτε χρησιμοποιώντας κάποια μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όταν αυτό ήταν απαραίτο. Εκείνες που δεν επιθυμούσαν εγκυμοσύνη το επόμενο 1 έτος συμβουλευθήκαν να ξεκινήσουν θεραπεία με χαμηλής δόσης μονοφασικά συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία (δροσπερινόνη + εθυλοιστραδιόλη [3 + 0,03 mg]) την πρώτη μέρα της περιόδου τους μετά από το χειρουργείο είτε αυτές άνηκαν στην ομάδα της κυκλικής είτε της συνεχόμενου χορήγησης σύμφωνα με την επιλογή που οι ίδιες έχουν κάνει. Στους ασθενείς της κυκλικής ομάδας εδόθη η οδηγία να ξεκινήσουν την αγωγή την πρώτη μέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου για 21 ημέρες με 7 ημέρες διακοπή των φαρμάκων, κατά τη διάρκεια ελεύθερου ορμονών διαστήματος αναμενόμενα να έχουν έμμηνο ρύση. Η ομάδα των ασθενών που έλαβαν τα δισκία με συνεχόμενο τρόπο, συνέχισαν την αγωγή χωρίς διακοπή μετά από την έναρξη της.

Οι γυναίκες των δύο ομάδων εκτιμήθηκαν 3 μήνες μετά από το χειρουργείο και στη συνέχεια ανά τρίμηνο έως και την ολοκλήρωση 1 έτους. Στη διάρκεια κάθε επανελέγχου οι ασθενείς επανελέγχονταν κλινικά καθώς επίσης και με διακολπικό υπερηχογράφημα. Σε κάθε επίσκεψη τους όπως έχει ήδη αναφερθεί συμπλήρωναν ένα ερωτηματολόγιο αυτοαξιολόγησης των συμπτωμάτων του πόνου. Διασφαλίσαμε τη συμμόρφωση των ασθενών με την αγωγή ρωτώντας αυτές σε κάθε επίσκεψη τους μετεγχειρητικά και μετρώντας τις ημέρες μεταξύ των επισκέψεων και τον αριθμό των δισκίων που είχαν καταναλώσει. Όλες οι γυναίκες έπρεπε να είχαν συμμορφωθεί με την αγωγή και με την συμπλήρωση των ερωτηματολογίων σε κάθε επίσκεψη στους 3,6,9 και 12 μήνες μετά από το χειρουργείο.

Στο διάστημα αυτό έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για την εθελοντική συμμετοχή τους στην έρευνα και υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη επεμβατική θεραπεία αντιμετώπισης ενδομητρικής νόσου. Όλες οι ασθενείς ήταν καταταγμένες στο 3-4 στάδιο της ενδομητρίωσης, σύμφωνα με τη βαθμολόγηση της American Society for reproductive Medicine (ASRM). Τα δικαιώματα των ασθενών διαφυλάχθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι ερευνητές διασφάλισαν τη συναίνεση των συμμετεχόντων μετά από ενημέρωσή τους και προστατεύτηκε το δικαίωμα σωματικής και ψυχικής ακεραιότητας και αποφυγής οποιασδήποτε βλάβης τους

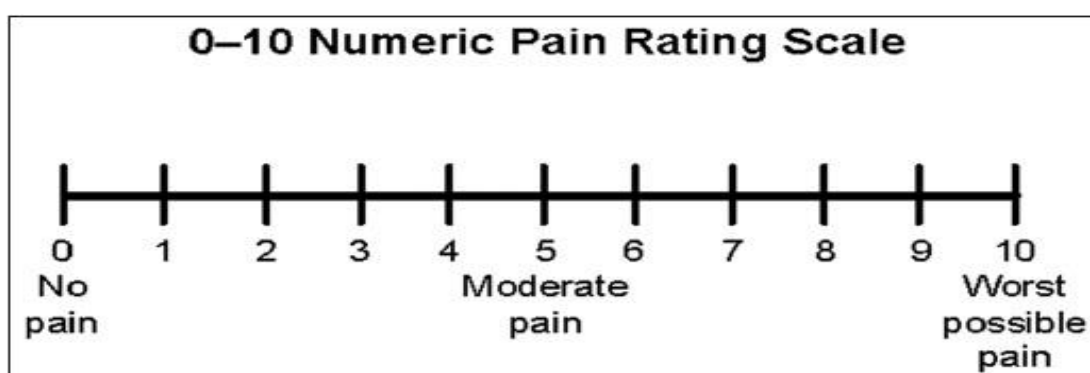
όπως επίσης και το δικαίωμα της αυτονομίας και της ιδιωτικότητας. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη λαπαροσκοπική θεραπεία της ενδομητρικής νόσου. Ιστικά δείγματα, που περιείχαν εύτοπο και έκτοπο ενδομητρικό ιστό, κύστεις, καθώς και δείγμα ιστού από το φυσιολογικό και παθολογικό πειτόναιο και περιτοναϊκό υγρό αποστάλλησαν για ιστολογική τεκμηρίωση της ενδομητρικής νόσου

3.3.2 Μεθοδοι

Οι συνεντεύξεις των ασθενών πραγματοποιήθηκαν στο «Αρεταίειο» νοσοκομείο και σε συνεργασία με τη Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, όπου μετά τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού από κάθε ασθενή για την έναρξη, την διάρκεια και την ένταση των συμπτωμάτων, συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια (<http://www.endometriosisfoundation.org/WERF-WHSS-Questionnaire-English.pdf>). Οι ερωτήσεις του ερωτηματολογίου σχετίζονται με το ιστορικό της ασθενούς και με αυτό του άμεσου οικογενειακού τους περιβάλλοντος. Από τα ερωτηματολόγια μελετήθηκαν πληροφορίες σχετικές με τα συμπτώματα της δυσπαρεύνιας και της δυσμηνορροιας σε διαφορετικές καταστάσεις της καθημερινότητας των γυναικών. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων εκτιμήθηκε σύμφωνα με την κλίμακα Visual Analogue Scale 0-10. Οι ασθενείς είχαν την δυνατότητα να μην απαντήσουν σε ερωτήσεις που μπορεί να θεωρήσουν αδιάκριτες και σχετιζόμενες με την προσωπική τους ζωή.

Τα ερωτηματολόγια χρειαζόταν να απαντηθούν και μετά την επέμβαση καθώς και κατά τη συνέχεια της παρακολούθησης της γυναίκας σε διάστημα 3,6,9 και 12 μηνών.

VISUAL ANALOGUE SCALE 0-10



Η επιλογή του τρόπου χορήγησης των ανασυνδυασμένων αντισυλληπτικών σε κάθε γυναίκα είναι επιλογή της ίδιας γυναίκας. Η ομάδα των γυναικών που ακολούθησαν τον συνεχή τρόπο ονομάστηκε κατά συνθήκη ομάδα Α και οι ασθενείς που ακολούθησαν τον κυκλικό τρόπο ομάδα Β. Τόσο η ομάδα Α όσο και η ομάδα Β έπρεπε να απαντήσουν στο ερωτηματολόγιο πριν και μετά την επέμβαση.

2.3. Ethical approval

Η μελέτη έγινε αποδεκτή από την επιτροπή δεοντολογίας του «Αρεταιείου» Πανεπιστημικού Νοσοκομείου Νοσοκομείου και του μαιευτηρίου «Λητώ» στην Αθήνα. Η μελέτη επιπλέον αναφέρθηκε στο μητρώο κλινικών δοκιμών με αριθμό εγγραφής NCT0223713.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

4. Στατιστική ανάλυση

Για την περιγραφή των αποτελεσμάτων θα χρησιμοποιηθούν οι μέθοδοι της περιγραφικής και συμπερασματολογικής στατιστικής. Κατά τη διάρκεια της στατιστικής ανάλυσης των ποσοτικών συνεχών μεταβλητών όπως η σοβαρότητα και η ένταση του πόνου, τα μέτρα θέσης (μέση τιμή, διάμεσος) ως μέθοδοι περιγραφικής βιοστατιστικής θα αποτελέσουν τις αντιπροσωπευτικές τιμές των κατανομών συχνοτήτων. Ακόμη για τις γραφικές παραστάσεις κατανομών συχνοτήτων των ποιοτικών μεταβλητών θα χρησιμοποιηθούν ιστογράμματα, κυκλικά διαγράμματα και ραβδογράμματα με τη βοήθεια του ειδικού στατιστικού προγράμματος SPSS 19. Ολοκληρώνοντας, για την σύγκριση των συμπτωμάτων πριν και μετά το χειρουργείο στις δυο κατηγορίες ασθενών θα χρησιμοποιηθούν μη παραμετρικοί έλεγχοι λόγω έλλειψης της κανονικής κατανομής συχνοτήτων των μεταβλητών και παραμετρικοί έλεγχοι όταν υπάρχει κανονική κατανομή συχνοτήτων. Ο έλεγχος της κανονικότητας θα γίνει με βάση Shapiro-Wilk, καθώς ο αριθμός των ασθενών είναι $N < 50$. Ως στατιστικό επίπεδο αναφοράς θα χρησιμοποιηθεί το p -value 0.05. Οι μη-παραμετρικές δοκιμασίες θα είναι οι ακόλουθες:

- η δοκιμασία χ^2 για δύο κατηγορηματικές μεταβλητές, όπου εξαιτίας του μικρού δείγματος τα συμπεράσματα θα ερμηνευτούν βασιζόμενα στο “exact sig (2-sided)”.
- Mann-Whitney-Wilcoxon test μη παραμετρικό κριτήριο για δύο συσχετισμένα δείγματα για να ελέγξουμε κατά πόσο έχουμε σημαντικές αλλαγές των χαρακτηριστικών ενός πληθυσμού σε 2 χρονικές περιόδους με τη μεσολάβηση κάποιου γεγονότος.

Οι παραμετρικές δοκιμασίες που θα χρησιμοποιηθούν είναι οι ακόλουθες:

- T test όταν θέλουμε να εξετάσουμε μία ποσοτική και μία ποιοτική μεταβλητή με μόνο δύο κατηγορίες σε δύο ανεξάρτητα δείγματα.

4.1 Αποτελέσματα

Συνολικά 55 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν λαπαροσκοπικά για συμπτωματική ενδομητρίωση κατά την περίοδο της έρευνας, 20 από αυτές επιθυμούσαν να διατηρήσουν την ικανότητα τους για τεκνοποίηση και για αυτό το λόγο δεν εξαιρέθηκαν από την έρευνα. Πέντε ασθενείς είχαν αντενδείξεις για την χρήση αντισυλληπτικών δισκίων OCs (ιστορικό θρομβοφιλίας, κάπνισμα, κ.α.). Μία ασθενής δεν συμφώνησε με την αγωγή για προσωπικούς λόγους. Τελικά 29 ασθενείς συμφώνησαν με τη χρήση των ανασυνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων. Από το σύνολο αυτών των ασθενών 28 ολοκλήρωσαν 12 μήνες ελάχιστης θεραπείας και μετεγχειρητικής παρακολούθησης, συμπληρώνοντας τα ερωτηματολόγια. Υπήρχαν 17 γυναίκες στην κυκλική ομάδα και 11 σε αυτή με τη συνεχόμενη χορήγηση των δισκίων, 1 γυναίκα αποφάσισε να μην λάβει μέρος για προσωπικούς λόγους.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται συνοπτικά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με τον κυκλικό και τον συνεχή τρόπο χορήγησης των αντισυλληπτικών.

	CYCLIC OCs		CONTINUOUS OCs		P-VALUE
	N=17		N=11		
AGE	35,92 SE 1,82		36,66 SE 1,07		0,901 ^a
FIRST PERIOD	12,31 SE 0,38		12,38 SE 0,18		0,753
NON SPECIFIC	9	52,9%	7	63,6%	0,576
PELVIC PAIN					
DYSMENORRHEA	14	82,4%	10	90,9%	0,527
ENDOMETRIOMA	8	47,1%	3	27,3%	0,295
MENORRAGIA	5	29,4%	3	27,3%	0,903
OVARIAN CYST (benign)	7	41,2%	4	36,4%	0,799
DYSPAREUNIA	13	76,5%	8	72,7%	0,823

^a No statistically significant differences between the two groups. P>.05

Table 1. Demographic characteristics and symptoms before surgery.

	CYCLIC OCs (Mean-SE)	95% Confidence Interval for Mean	CONTINUOUS OCs (Mean-SE)	95% Confidence Interval for Mean	P-Value
Dyspareunia	7,46 (0,82)	5,7-9,2	7,75 (0,25)	7,1-8,3	0,294
Dysmenorrhea	7,50 (0,40)	6,6-8,3	8,70 (0,3)	8,0-9,3	0,037 ^a

Table 2. Intensity of dyspareunia and dysmenorrhea before surgery in 10-point visual analog scale (VASC)..

A. Δημογραφικά στοιχεία - Συμπτωματολογία πριν από έναρξη θεραπευτικής αγωγής

Το ηλικιακό φάσμα των ασθενών και των δύο ομάδων όπως αναφέρεται στον ανωτέρω πίνακα δεν διαφέρει σημαντικά. Ο μέσος όρος είναι 35,92 έτη για τις ασθενείς που ακολούθησαν τον κυκλικό τρόπο, ενώ αυτές με τον συνεχή 36,66. Συγκρίνοντας τις δύο ομάδες δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά (p value 0,901). Οι ασθενείς και των δύο ομάδων κατά μέσο όρο εμφάνισαν περίοδο περίπου στην ίδια ηλικία, η ομάδα με τον συνεχή τρόπο χορήγησης 12,38 έτη και στην ομάδα με τον κυκλικό τρόπο χορήγησης 12,3. Οι δύο ομάδες δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά (p value 0,753). Τη στιγμή του χειρουργείου, όπως φαίνεται από τον ανωτέρω πίνακα οι δυο ομάδες δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά (p-value >0.05) στον μέσο όρο της ηλικίας και στον χρόνο εμφάνισης της πρώτης περιόδου. Όπως αναφέρεται στον πίνακα το 52,9% των ασθενών που έλαβαν την αγωγή με κυκλικό τρόπο και 63,7% των ασθενών που έλαβαν την αγωγή με συνεχή τρόπο ανέφεραν μη ειδικό πυελικό πόνο. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική όπως φαίνεται από το p-value=0,576. Αναφορικά με την παρουσία ενδομητριομάτων, το 47,1% και 27,3% των δύο ομάδων αντίστοιχα τά εμφάνισαν, χωρίς η διαφορά να είναι σημαντική p-value=0,295. Επίσης, το 29,4% και το 27,3% των γυναικών αντίστοιχα επισήμαναν την ύπαρξη μηνορραγίας χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων p-value=0,903. Σε ότι αφορά την ύπαρξη καλοηθών ωθηθικών κύστεων, αυτή αναφέρθηκε στο 41,2% και 36,4% αντίστοιχα με ένα μη στατιστικό p-value=0,799. Όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα για τις δύο ομάδες

ασθενών δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το στάδιο της ενδομητρίωσης είτε σταδίου 1-2 με p-value 0,672, στάδιο 3 με p-value 0,578, στάδιο 4 με p-value 0,342.

OVARIAN (BENIGN)	CYST	7	41.2%	4	36.4%	0.799
Stage of endometriosis (rAFS score)						
I-II		3		2		0.672
III		6		4		0.578
IV		8		5		0.342

Αξίζει να γίνει ιδιαίτερη μνεία στην ύπαρξη δυσμηνόρροιας και δυσπαρεύνιας. Το 82,4% των ασθενών που έλαβαν την αγωγή με κυκλικό τρόπο και το 90,9% των ασθενών που την έλαβαν με συνεχόμενο ανέφεραν πως έπασχαν από δυσμηνόρροια χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική p-value=0,527. Ο μέσος όρος της έντασης της δυσμηνόρροιας είναι 7,46 και 8,70 για τις ασθενείς της κυκλικής και της συνεχόμενης ομάδας αντίστοιχα. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (p-value=0,037). Το 76,5% και το 72,7% αντίστοιχα των ασθενών δήλωσαν ότι πονούσαν κατά την εν τω βάθει διείσδυση, αλλά οι δύο ομάδες ασθενών ήταν όμοιες με βάση το p-value=0,527. Η ένταση της δυσπαρεύνιας είναι 7,46 και 7,75 για τις ασθενείς της κυκλικής και της συνεχόμενης ομάδας αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών, όμως η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική p-value=0,294.

Συμπερασματικά, και οι δύο ομάδες ασθενών μπορούν να θεωρηθούν όμοιες, άρα μπορούν να συμμετάσχουν στην έρευνα μας. Παρατηρώντας τον ανωτέρω πίνακα όπου το p-value είναι >0,05, οι ασθενείς δεν έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσο αφορά τα επιδημιολογικά στοιχεία και τα συμπτώματα προεγχειρητικά.

B. Ένταση της Δυσμηνόρροιας και της Δυσπαρεύνιας πριν από θεραπεία

Επεξηγηματικά, η ομάδα των γυναικών που ακολούθησαν την αγωγή με κυκλικό τρόπο εμφάνισαν κατά μέσο όρο 7,46/10 ένταση του πόνου προεγχειρητικά. Παρόμοια ήταν και η ένταση του πόνου που ακολούθησε την αγωγή με συνεχόμενο τρόπο 7,75/10. Ακολούθως, μόλις 1/10 είναι η διαφορά της δυσπαρεύνιας μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.

4.1.1 Αποτελέσματα περιγραφικής στατιστικής

Παρακάτω, αναφέρεται αναλυτικά ο τρόπος με τον οποίο προέκυψαν τα παραπάνω αποτελέσματα.

Group Statistics

	medication	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Age	cyclic	13	35.9231	6.57599	1.82385
	continuously	9	36.2222	3.23179	1.07726

1a. Mean-Deviation-Std. error mean

Tests of Normality

	medication	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Age	cyclic	.154	13	.200*	.962	13	.789
	continuously	.153	9	.200*	.930	9	.481

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

1b. Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper

Age	Equal									
	variances	2.028	.170	-.126	20	.901	-.29915	2.3799	-	4.6654
	assumed							9	5.2637	2
	Equal									
	variances				18.4			2.1182	-	4.1431
	not			-.141	63	.889	-.29915	4	4.7414	2
	assumed								1	

1c. p-Value

Πίνακες 1a-1c: Σύγκριση της ηλικίας μεταξύ των δύο δειγμάτων (γυναίκες που έλαβαν αντισυλληπτική αγωγή με κυκλική χορήγηση και γυναίκες που έλαβαν συνεχόμενη αγωγή).

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p=0,901$), συμπεραίνουμε ότι οι δύο ομάδες δεν διαφέρουν σημαντικά ως προς την ηλικία.

Group Statistics

	medication	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
first_period	cyclic	16	12.3125	1.53704	.38426
	continiously	11	12.3636	.67420	.20328

2a. Mean-Deviation-Std. error mean

Tests of Normality

	medication	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
first_period	cyclic	.206	16	.069	.929	16	.238
	continiously	.282	11	.015	.786	11	.006

a. Lilliefors Significance Correction

2b. Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of first_period is the same across categories of medication.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.753 ₁	Retain the null hypothesis.

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

₁ Exact significance is displayed for this test.

2c. p-Value

Πίνακες 2a-2c: Σύγκριση της εμμηναρχής μεταξύ των δύο δειγμάτων (γυναίκες που έλαβαν αντισυλληπτική αγωγή με κυκλική χορήγηση και γυναίκες που έλαβαν συνεχόμενη αγωγή).

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p=0,753$), συμπεραίνουμε ότι οι δύο ομάδες δεν διαφέρουν σημαντικά ως προς την ηλικία εμφάνισης περιόδου.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
medication *						
non_specific_pelvic_pain	28	96.6%	1	3.4%	29	100.0%

3a. Missing-Total Cases

medication * non_specific_pelvic_pain Crosstabulation

	Non_specific_pelvic_pain	Total

			NO	YES	
medication	cyclic	Count	8	9	17
		% within medication	47.1%	52.9%	100.0%
	continiously	Count	4	7	11
		% within medication	36.4%	63.6%	100.0%
Total		Count	12	16	28
		% within medication	42.9%	57.1%	100.0%

3b. Crosstabulation

Το 52,9 % των γυναικών που ανήκουν στην ομάδα της κυκλικής χορήγησης αντισυλληπτικής αγωγής, απάντησαν ότι έπασχαν από μη-κυκλικό πυελικό άλγος πριν από το χειρουργείο. Αντίστοιχα, το 63,6% των γυναικών που έλαβαν συνεχόμενη αντισυλληπτική αγωγή παρουσίαζαν τα ίδια συμπτώματα.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.312 ^a	1	.576		
Continuity Correction ^b	.028	1	.867		
Likelihood Ratio	.314	1	.575		
Fisher's Exact Test				.705	.435
Linear-by-Linear Association	.301	1	.583		
N of Valid Cases	28				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.71.

b. Computed only for a 2x2 table

3.c p-Value

Πίνακες 3a-3c: Σύγκριση ύπαρξης γενικευμένου πυελικού άλγους μεταξύ των δύο δειγμάτων πριν από το χειρουργείο.

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p > 0,05$), συμπεραίνουμε ότι οι δύο ομάδες δεν διαφέρουν σημαντικά ως προς το πυελικό άλγος.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
medication * dysmenorrhea	28	96.6%	1	3.4%	29	100.0%

4a. Missing-Total Cases

medication * dysmenorrhea Crosstabulation

			dysmenorrhea		Total
			NO	YES	
medication	cyclic	Count	3	14	17
		% within medication	17.6%	82.4%	100.0%
	continuously	Count	1	10	11
		% within medication	9.1%	90.9%	100.0%
Total		Count	4	24	28
		% within medication	14.3%	85.7%	100.0%

4b. Crosstabulation

Όπως παρατηρούμε από τον παραπάνω πίνακα, το 82,4% των γυναικών που έλαβαν αντισυλληπτικά δισκία με κυκλικό τρόπο, είχαν έντονο πόνο κατά την έμμηνο ρύση πριν από

την χειρουργική επέμβαση. Παρόμοια ποσοστά, 90,9% των γυναικών που έλαβαν αντισυλληπτικά δισκία με συνεχόμενο τρόπο παρουσίαζαν δυσμηνόρροια πριν από την χειρουργική επέμβαση.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.399 ^a	1	.527	1.000	.482
Continuity Correction ^b	.006	1	.937		
Likelihood Ratio	.421	1	.517		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.385	1	.535		
N of Valid Cases	28				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.57.

b. Computed only for a 2x2 table

4c. p-Value

Πίνακες 4a-4c: Γίνεται σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την ύπαρξη της δυσμηνόρροιας προεγχειρητικά.

Σύμφωνα με το μη στατιστικά σημαντικό p-value (0,527) συμπεραίνουμε ότι οι δύο ομάδες γυναικών που έλαβαν μέρος ήταν όμοιες σε ό,τι αφορά τη δυσμηνόρροια.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
medication endometrioma	28	96.6%	1	3.4%	29	100.0%

5a. Missing-Total cases

medication * pelvic_mass Crosstabulation

			endometrioma		Total
			NO	YES	
medication	cyclic	Count	9	8	17
		% within medication	52.9%	47.1%	100.0%
	continuously	Count	8	3	11
		% within medication	72.7%	27.3%	100.0%
Total		Count	17	11	28
		% within medication	60.7%	39.3%	100.0%

5b. Crosstabulation

Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία, παρατηρούμε ότι 8 (47,1%) από τις ασθενείς που έλαβαν την αγωγή με κυκλικό τρόπο διαγνώστηκαν με ενδομητρίωμα, ενώ μόλις 3 (27,3%) εκ των γυναικών που συμμετείχαν στην ομάδα της συνεχόμενης αγωγής, είχαν διαγνωσθεί με ενδομητρίωμα πριν την έναρξη της θεραπείας.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.096 ^a	1	.295		
Continuity Correction ^b	.424	1	.515		
Likelihood Ratio	1.121	1	.290		
Fisher's Exact Test				.435	.260

Linear-by-Linear Association	1.057	1	.304		
N of Valid Cases	28				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.32.

b. Computed only for a 2x2 table

5c. p-Value

Πίνακες 5a-5c: Σύγκριση της ύπαρξης ενδομητριώματος μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p=0,295$), συμπεραίνουμε ότι οι δύο ομάδες δεν διαφέρουν σημαντικά ως προς την ύπαρξη ενδομητριώματος.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
medication * menorrhagia	28	96.6%	1	3.4%	29	100.0%

6a. Missing-Total Cases

medication * menorrhagia Crosstabulation

			menorrhagia		Total
			NO	YES	
medication	cyclic	Count	12	5	17
		% within medication	70.6%	29.4%	100.0%
	continuously	Count	8	3	11
		% within medication	72.7%	27.3%	100.0%

Total	Count	20	8	28
	% within medication	71.4%	28.6%	100.0%

6b. Crosstabulation

Από τα αποτελέσματα των απαντήσεων, προκύπτει, ότι το 29,4% των γυναικών της κυκλικής ομάδας και το 27,3% αυτών της συνεχόμενης έπασχαν από μηνορραγία πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.015 ^a	1	.903		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.015	1	.902		
Fisher's Exact Test				1.000	.624
Linear-by-Linear Association	.014	1	.904		
N of Valid Cases	28				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.14.

b. Computed only for a 2x2 table

6c. p-Value

Πίνακες 6a-6c: Σύγκριση του αριθμού των γυναικών που κατα την έμμηνο ρύση εμφάνισαν έντονη αιμορραγία.

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p=0,903$), συμπεραίνουμε ότι οι δύο ομάδες δεν διαφέρουν σημαντικά ως προς την ύπαρξη μηνορραγίας κατά την έμμηνο ρύση.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
medication * ovarian_cyst	28	96.6%	1	3.4%	29	100.0%

7a. Missing-Total cases

medication * ovarian_cyst Crosstabulation

			ovarian_cyst		Total
			NO	YES	
medication	cyclic	Count	10	7	17
		Expected Count	10.3	6.7	17.0
		% within medication	58.8%	41.2%	100.0%
	continuously	Count	7	4	11
		Expected Count	6.7	4.3	11.0
		% within medication	63.6%	36.4%	100.0%
Total		Count	17	11	28
		Expected Count	17.0	11.0	28.0
		% within medication	60.7%	39.3%	100.0%

7b. Crosstabulation

Συμπερασματικά, το 41,2% των ασθενών που συμμετείχαν στην ομάδα που έλαβε τα αντισυλληπτικά δισκία με κυκλικό και τα 36,4% αυτών που ακολούθησαν την αγωγή με συνεχόμενο τρόπο, εμφάνισαν προεγχειρητικά ενδομητρωσικές κύστες στις ωοθήκες τους.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.065 ^a	1	.799	1.000	.558
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.065	1	.799	1.000	.558
Fisher's Exact Test				1.000	.558
Linear-by-Linear Association	.063 ^c	1	.803	1.000	.558
N of Valid Cases	28				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.32.

b. Computed only for a 2x2 table

7c. p-Value

Πίνακες 7a-7c: Σύγκριση παρουσίας ωθητικών κύστεων στις γυναίκες των δύο ομάδων.

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p=0,799$), συμπεραίνουμε ότι οι δύο ομάδες δεν διαφέρουν σημαντικά ως προς αυτή την παράμετρο.

Case Processing Summary

Cases					
Valid		Missing		Total	
N	Percent	N	Percent	N	Percent

medication dyspareunia	*	28	96.6%	1	3.4%	29	100.0%
---------------------------	---	----	-------	---	------	----	--------

8α. Missing-Total cases

medication * dyspareunia Crosstabulation

			dyspareunia		Total
			NO	YES	
medication	cyclic	Count	4	13	17
		% within medication	23.5%	76.5%	100.0%
	continuously	Count	3	8	11
		% within medication	27.3%	72.7%	100.0%
Total		Count	7	21	28
		% within medication	25.0%	75.0%	100.0%

8b. Crosstabulation

Από τα παραπάνω στοιχεία προκύπτει το 75% των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα έπασχαν από δυσπαρεούνια. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα της κυκλικής χορήγησης αντισυλληπτικών, το 76,5% αυτών παρουσίαζε συμπτωματολογία, ενώ αντίστοιχα το 72,7% των γυναικών της συνεχόμενης χορήγησης εμφάνιζαν παρόμοια συμπτώματα.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.050 ^a	1	.823		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.050	1	.824		
Fisher's Exact Test				1.000	.581

Linear-by-Linear Association	.048	1	.826		
N of Valid Cases	28				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.75.

b. Computed only for a 2x2 table

8C. p-Value

Πίνακες 8a-8c: Σύγκριση της δυσπαρευνίας μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p=0,823$), συμπεραίνουμε ότι οι δύο ομάδες είναι ομοιογενείς ως προς την ύπαρξη δυσπαρευνίας πριν από την χειρουργική επέμβαση.

Case Processing Summary

	medicatio n	Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
dyspareunia_vol	cyclic	15	88.2%	2	11.8%	17	100.0%
	continiously	8	66.7%	4	33.3%	12	100.0%

9a. Missing-Total Cases

Descriptives

	medication	Statistic	Std. Error
dyspareunia_vol	cyclic Mean	7.4667	.82154
	95% Lower Bound	5.7046	

	Confidence Interval for Mean	Upper Bound		
			9.2287	
	5% Trimmed Mean		7.7407	
	Median		8.0000	
	Variance		10.124	
	Std. Deviation		3.18179	
	Minimum		.00	
	Maximum		10.00	
	Range		10.00	
	Interquartile Range		2.00	
	Skewness		-1.967	.580
	Kurtosis		3.053	1.121
	continuously	Mean	7.7500	.25000
		95% Confidence Interval for Mean	7.1588	
		Lower Bound		
		Upper Bound	8.3412	
		5% Trimmed Mean	7.7222	
		Median	8.0000	

Variance	.500	
Std. Deviation	.70711	
Minimum	7.00	
Maximum	9.00	
Range	2.00	
Interquartile Range	1.00	
Skewness	.404	.752
Kurtosis	-.229	1.481

9b. Περιγραφική στατιστική

Tests of Normality

	medicatio	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dyspareun	cyclic	.308	15	.000	.684	15	.000
ia_vol	continiousl y	.263	8	.109	.827	8	.056

a. Lilliefors Significance Correction

9c. Έλεγχος κανονικότητας Shapiro-Wilk

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of dyspareunia_vol is the same across categories of medication.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.294 ₁	Retain the null hypothesis.

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

₁ Exact significance is displayed for this test.

9d. p-Value

Case Processing Summary

	medicatio	Cases		
		Valid	Missing	Total
	n			

		N	Percent	N	Percent	N	Percent
dysmenorrhea_vol	cyclic	14	82.4%	3	17.6%	17	100.0%
	continuously	10	83.3%	2	16.7%	12	100.0%

10a. Missing-Total Cases

Descriptives

	medication		Statistic	Std. Error
dysmenorrhea_vol	cyclic	Mean	7.5000	.40260
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound: 6.6302 Upper Bound: 8.3698	
		5% Trimmed Mean	7.5000	
		Median	7.5000	
		Variance	2.2690	
		Std. Deviation	1.50640	
		Minimum	5.00	
		Maximum	10.00	
		Range	5.00	
		Interquartile Range	2.25	
		Skewness	.236	.597
		Kurtosis	-.564	1.154
	continuously	Mean	8.7000	.30000

95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	8.021	
	Upper Bound	9.378	
5% Trimmed Mean		8.722	
Median		9.000	
Variance		.900	
Std. Deviation		.9486	
Minimum		7.00	
Maximum		10.00	
Range		3.00	
Interquartile Range		1.25	
Skewness		-.234	.687
Kurtosis		-.347	1.334

10b. Περιγραφική Στατιστική

Tests of Normality

	medication	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dysmenorrhea_	cyclic	.156	14	.200*	.942	14	.445
vol	continiously	.224	10	.168	.911	10	.287

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

10c. Έλεγχος Κανονικότητας Shapirp-Wilk

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
dysmenorrhoea_v ol	2.369	.138	-2.217	22	.037	-1.20000	.54128	-2.32255	-.07745
			-2.390	21.756	.026	-1.20000	.50208	-2.24194	-.15806

10d. p-Value

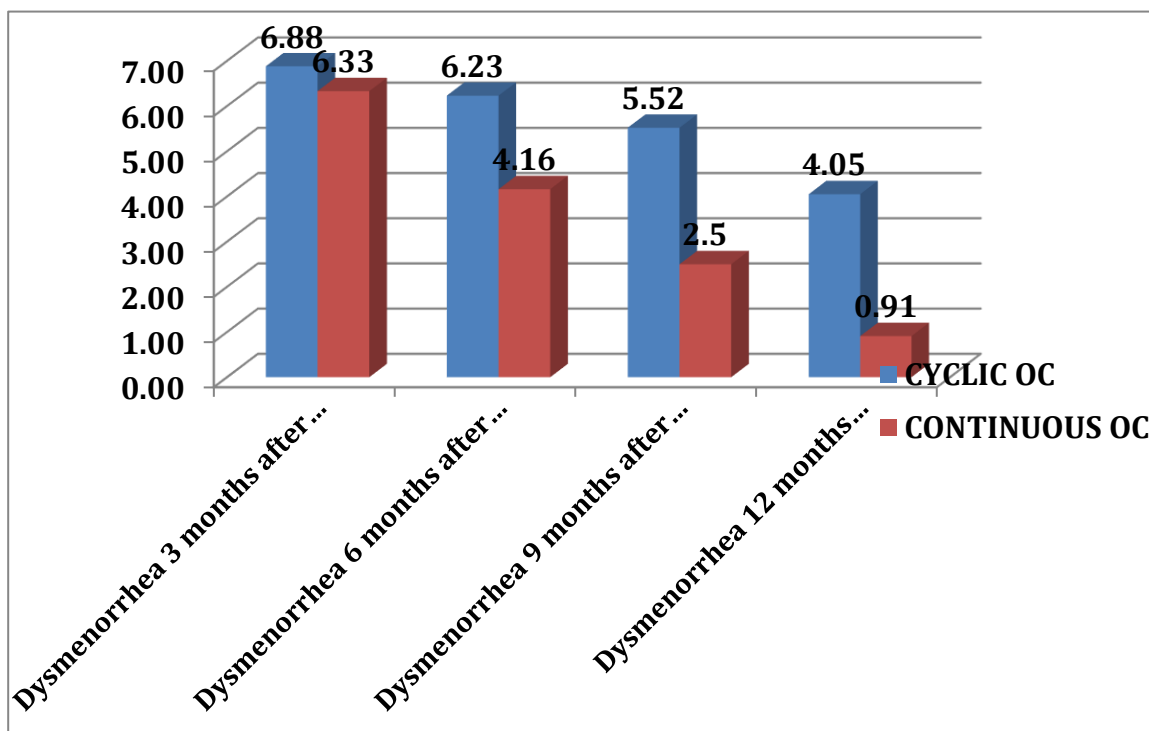
Σημαντικό είναι να αναφερθεί, σε αυτό το σημείο, πως όλα τα παραπάνω αποτελέσματα και οι πίνακες που δόθηκαν, διαμορφώθηκαν με βάση την χ^2 δοκιμασία, την δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα δείγματα και τον μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney.

Στις μέχρι τώρα αναλύσεις, έγινε συσχέτιση των δύο ομάδων γυναικών ως προς δημογραφικά στοιχεία και συμπτωματολογία εμμήνου ρύσεως, πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας (χειρουργική ή φαρμακευτική).

Παρακάτω συγκρίνονται δύο από τα κυρίαρχα συμπτώματα της ενδομητρίωσης (δυσμηνόρροια, δυσπαρεύνια) ως προς την εμφάνιση τους κατά τους 3,6,9 και 12 μήνες μετά από το χειρουργείο.

Symptoms after surgery		Cyclic OC Mean (SE)	Continuous OC Mean (SE)	P-value
Dysmenorrhea months after surgery	3	6,88 (0,59)	6,33 (0,309)	0,331
Dysmenorrhea months after surgery	6	6,23 (0,42)	4,16 (0,365)	0,003 ^b
Dysmenorrhea months after surgery	9	5,52 (0,53)	2,50 (0,313)	0,001 ^b
Dysmenorrhea months after surgery	12	4,05 (0,51)	0,91 (0,312)	0,001 ^b

11a. Πίνακας Δυσμηνόρροιας Μετεγχειρητικά



11b. Ραβδόγραμμα

Αξιολογώντας τον πόνο βάσει της κλίμακας VAS 1-10, παρατηρούμε, καταρχάς, ότι οι γυναίκες και των δύο ομάδων ανέφεραν παρόμοιο ποσοστό πόνου στους 3 μήνες μετά το χειρουργείο (p -value=0,331). Στους 6 μήνες μετεγχειρητικά, το ποσοστό μείωσης της δυσμηνόρροιας στην ομάδα της συνεχούς χορήγησης είναι εμφανώς πιο μεγάλο ($>2/10$) σε σχέση με την ομάδα της κυκλικής χορήγησης ($\sim 0,5/10$). Στους 9 και 12 μήνες, η διαφορά αυτή γίνεται ακόμη μεγαλύτερη, με μείωση $\sim 2/10$ και $>1,5/10$ αντίστοιχα για την ομάδα της συνεχόμενης χορήγησης, ενώ μόλις $0,7/10$ και $0,5/10$ για τις γυναίκες που έλαβαν κυκλική αντισυλληπτική αγωγή. Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνονται από το στατιστικά σημαντικό p -value ($<0,05$) που προκύπτει στους 6 (p -value=0,003), 9 (p -value=0,001) και 12 (p -value=0,001) μετεγχειρητικούς μήνες.

Παρακάτω παρουσιάζονται αναλυτικά οι πίνακες από τους οποίους προέκυψαν τα παραπάνω αποτελέσματα, χρησιμοποιώντας κάθε φορά την κατάλληλη μέθοδο στατιστικής ανάλυσης.

Group Statistics

	medication	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
dysmenorrhea_3m	cyclic	17	6.8824	1.69124	.41019
	continuously	12	6.3333	1.07309	.30977

11c. Mean-Std Deviation-Std. Error Mean

Tests of Normality

	medication	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dysmenorrhea_3m	cyclic	.216	17	.034	.898	17	.064
	continuously	.205	12	.174	.891	12	.123

a. Lilliefors Significance Correction

11d. Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
dysmenorrhea_3m Equal variances assumed	1.940	.175	.990	27	.331	.54902	.55466	-.58904	1.68708
dysmenorrhea_3m Equal variances not assumed			1.068	26.783	.295	.54902	.51402	-.50605	1.60409

11e. p-Value

Πίνακες 10c-10e: Σύγκριση της δυσμηνόρροιας 3 μήνες μετά από την χειρουργική επέμβαση μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Στους 3 μετεγχειρητικούς μήνες παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει αξιόλογη διαφορά στη δυσμηνόρροια μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Group Statistics

	medication	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
dysmenorrhea_6m	cyclic	17	6.2353	1.75105	.42469
	continiously	12	4.1667	1.26730	.36584

11f. Mean-Std. Deviation-Std. Error Mean

Tests of Normality

	medication	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dysmenorrhea_6m	cyclic	.196	17	.081	.867	17	.019
	continiously	.161	12	.200*	.936	12	.449

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

11g. Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of dysmenorrhea_6m is the same across categories of medication.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.003 ₁	Reject the null hypothesis.

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

₁ Exact significance is displayed for this test.

11h. p-Value

Πίνακες 11f-11h: Σύγκριση της δυσμηνόρροιας 6 μήνες μετά από την χειρουργική επέμβαση

μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p < 0,05$), συμπεραίνουμε ότι η ομάδα που έλαβε αντισυλληπτική αγωγή με συνεχόμενο τρόπο είχε στατιστικά σημαντική μείωση της δυσμηνόρροιας συγκριτικά με τις γυναίκες που έλαβαν τα αντισυλληπτικά με τον κυκλικό τρόπο.

Group Statistics

	medication	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
dysmenorrhea_9m	cyclic	17	5.5294	2.21127	.53631
	continuously	12	2.5000	1.08711	.31382

11i. Mean-Std. Deviation-Std. Error Mean

Tests of Normality

	medication	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dysmenorrhea_9m	cyclic	.172	17	.191	.908	17	.091
	continuously	.239	12	.056	.874	12	.074

a. Lilliefors Significance Correction

10j. Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk

Independent Samples Test

Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper

dysmenorr	Equal									
hea_9m	variances	4.771	.038	4.371	27	.000	3.02941	.69308	1.60733	4.45149
	assumed									
	Equal									
	variances				24.63					
	not			4.875	2	.000	3.02941	.62138	1.74868	4.31014
	assumed									

11k. p-Value

Πίνακες 11i-11k: Σύγκριση της δυσμηνόρροιας 9 μήνες μετά από την χειρουργική επέμβαση μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p < 0,05$), συμπεραίνουμε ότι η ομάδα που έλαβε αντισυλληπτική αγωγή με συνεχόμενο τρόπο είχε στατιστικά σημαντική μείωση της δυσμηνόρροιας στους 9 μετεγχειρητικούς μήνες συγκριτικά με τις γυναίκες που έλαβαν τα αντισυλληπτικά με τον κυκλικό τρόπο.

Group Statistics

	medication	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
dysmenorrhea	cyclic	17	4.0588	2.10566	.51070
_12m	continiously	12	.9167	1.08362	.31282

11l. Mean-Std. Deviation-Std. Error Mean

Tests of Normality

	medication	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dysmenorrhea	cyclic	.136	17	.200*	.982	17	.976
_12m	continiously	.303	12	.003	.756	12	.003

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

10m. Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of dysmenorrhea_12m is the same across categories of medication.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.000 ₁	Reject the null hypothesis.

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

₁Exact significance is displayed for this test.

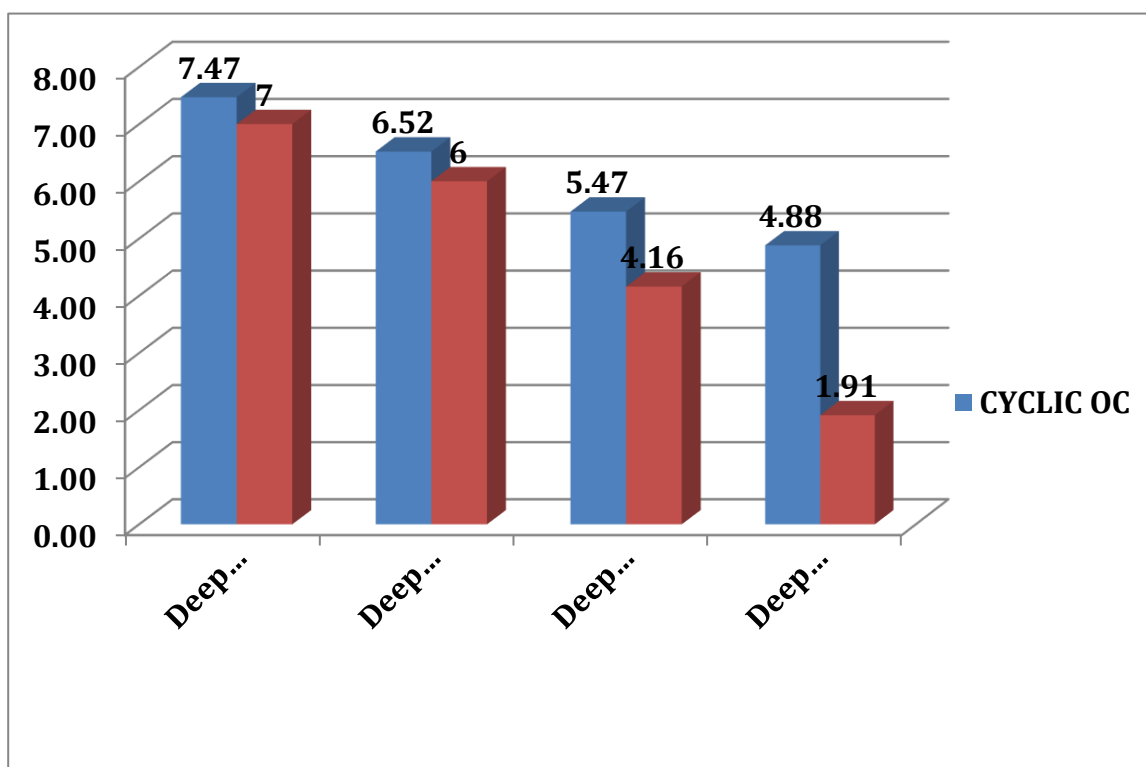
11n. p-Value

Πίνακες 11i-11k: Σύγκριση της δυσμηνόρροιας 12 μήνες μετά από την χειρουργική επέμβαση μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p < 0,05$), συμπεραίνουμε ότι η ομάδα που έλαβε αντισυλληπτική αγωγή με συνεχόμενο τρόπο είχε στατιστικά σημαντική μείωση της δυσμηνόρροιας στους 12 μετεγχειρητικούς μήνες συγκριτικά με τις γυναίκες που έλαβαν τα αντισυλληπτικά με τον κυκλικό τρόπο.

Symptoms after surgery	Cyclic OC Mean (SE)	Continuous OC Mean (SE)	P-Value
Dyspareunia 3 months after surgery	7,47 (0,311)	7,00 (0,564)	0,679 ^b
Dyspareunia 6 months after surgery	6,52 (0,310)	6,00 (0,408)	0,303 ^b
Dyspareunia 9 months after surgery	5,47 (0,212)	4,16 (0,321)	0,004 ^a
Dyspareunia 12 months after surgery	4,88 (0,330)	1,91 (0,378)	0,001 ^a

12a. Πίνακας δυσπαρεύνιας μετεγχειρητικά.



12b. Ραβδόγραμμα

Σύμφωνα με τους παραπάνω πίνακες παρατηρούμε ότι η παρουσία δυσπαρεύνιας ανάμεσα στις δύο ομάδες γυναικών είναι παρόμοια κατά τους 3 και 6 μετεγχειρητικούς μήνες, ενώ η διαφορά μεταξύ τους γίνεται αισθητή μετά τον 9^ο μήνα (~1/10 μείωση του πόνου κατά την διείδυση στην ομάδα της κυκλικής χορήγησης έναντι >2/10 μείωση στις γυναίκες με συνεχόμενη αντισυλληπτική αγωγή) και ειδικά στον ένα χρόνο, όπου η πρώτη ομάδα αναφέρει πόνο της κλίμακας των 5/10, ενώ η δεύτερη <2/10.

Επιβεβαίωση των παραπάνω είναι το στατιστικά μη σημαντικό p-value στους 3 (p-value=0,679) και 6 μήνες (p-value=0,303), εν αντιθέσει με το στατιστικά σημαντικό p-value των 9 (p-value=0,004) και 12 μηνών (p-value=0,001) (<0,05).

Παρακάτω παρουσιάζονται αναλυτικά οι πίνακες από τους οποίους προέκυψαν τα παραπάνω αποτελέσματα, χρησιμοποιώντας κάθε φορά την κατάλληλη μέθοδο στατιστικής ανάλυσης.

Group Statistics

	medication	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
dysp_3months	cyclic	17	7.47	1.281	.311
	continuously	12	7.00	1.954	.564

12c. Mean-Std. Deviation-Std. Error Mean

Tests of Normality

	medication	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dysp_3months	cyclic	.190	17	.105	.888	17	.043
	continuously	.196	12	.200*	.866	12	.058

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

12d. Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk

Independent Samples Test

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of dysp_3months is the same across categories of medication.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.679 ₁	Retain the null hypothesis.

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

₁ Exact signity is displayed for this test.

12e. p-Value

Πίνακες 12c-12e: Σύγκριση της δυσπαραεύνιας 3 μήνες μετά από την χειρουργική επέμβαση μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Στους 3 μετεγχειρητικούς μήνες, όπως φαίνεται από τον πίνακα, παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει αξιόλογη διαφορά στη δυσπαραεύνια μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Group Statistics

	medication	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
dysp_6monts	cyclic	17	6.5294	1.28051	.31057
	continuously	12	6.0000	1.41421	.40825

12f. Mean-Std. Deviation-Std. Error Mean

Tests of Normality

	medication	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dysp_6monts	cyclic	.232	17	.016	.938	17	.295
	continuously	.177	12	.200*	.917	12	.262

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

12g. Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
dysp_6monts	Equal variances assumed	.274	.605	1.051	27	.303	.52941	.50395	-.50460	1.56342

Equal variances not assumed			1.032	22.285	.313	.52941	.51295	-.53360	1.59242
-----------------------------	--	--	-------	--------	------	--------	--------	---------	---------

12h. p-Value

Πίνακες 12c-12e: Σύγκριση της δυσπαρεΰνιας 6 μήνες μετά από την χειρουργική επέμβαση μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Στους 6 μετεγχειρητικούς μήνες, όπως φαίνεται από τον πίνακα, παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει αξιόλογη διαφορά στη δυσπαρεΰνια μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Group Statistics

	medication	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
dysp_9months	cyclic	17	5.4706	.87447	.21209
	continiously	12	4.1667	1.11464	.32177

12i. Mean-Std. Deviation-Std. Error Mean

Tests of Normality

	medication	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dysp_9months	cyclic	.234	17	.014	.889	17	.044
	continiously	.191	12	.200*	.935	12	.440

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

12j. Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk

Independent Samples Test

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of dysp_9months is the same across categories of medication.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.004 ₁	Reject the null hypothesis.

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

₁ Exact significance is displayed for this test.

12k. p-Value

Πίνακες 12i-12k: Σύγκριση δυσπαρεΰνιας 9 μήνες μετά από την χειρουργική επέμβαση μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p < 0,05$), συμπεραίνουμε ότι η ομάδα που έλαβε αντισυλληπτική αγωγή με συνεχόμενο τρόπο είχε στατιστικά σημαντική μείωση της δυσπαρεΰνιας 9 μετεγχειρητικούς μήνες συγκριτικά με τις γυναίκες που έλαβαν τα αντισυλληπτικά με τον κυκλικό τρόπο.

Group Statistics

	medication	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
dysp_12monhs	cyclic	17	4.8824	1.36393	.33080
	continiously	12	1.9167	1.31137	.37856

12l. Mean-Std. Deviation-Std. Error Mean

Tests of Normality

	medication	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dyso_12monhs	cyclic	.200	17	.069	.863	17	.017
	continiously	.225	12	.096	.910	12	.211

a. Lilliefors Significance Correction

12m. Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of dyso_12months is the same across categories of medication.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.000 ₁	Reject the null hypothesis.

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

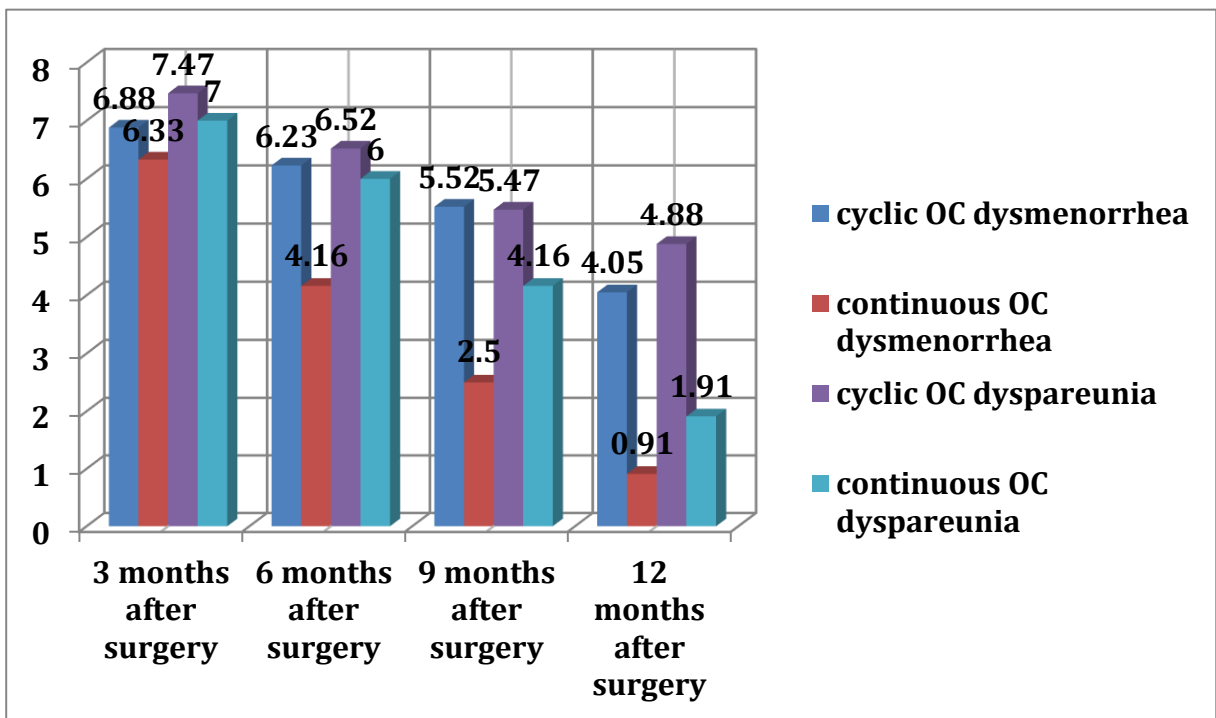
₁ Exact significance is displayed for this test.

12n. p-Value

Πίνακες 12l-12n: Σύγκριση δυσπαρεύνιας 12 μήνες μετά από την χειρουργική επέμβαση μεταξύ των δύο δειγμάτων.

Με βάση τους πίνακες και το στατιστικά σημαντικό p-value ($p < 0,05$), συμπεραίνουμε ότι η ομάδα που έλαβε αντισυλληπτική αγωγή με συνεχόμενο τρόπο είχε στατιστικά σημαντική μείωση της δυσπαρεύνιας 12 μετεγχειρητικούς μήνες συγκριτικά με τις γυναίκες που έλαβαν τα αντισυλληπτικά με τον κυκλικό τρόπο.

Συγκεντρωτικός πίνακας εμφάνισης δυσμηνόρροιας και δυσπαρεύνιας στις δύο ομάδες γυναικών, κατά τους 3,6,9 και 12 μετεγχειρητικούς μήνες.



Εξετάζοντας την επίπτωση της θεραπείας στο μέσο όρο της έντασης (mean intensity MI) για τη δυσμηνόρροια και τη δυσπαρεΰνια στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών κάθε ομάδας μετεγχειρητικά τα αποτελέσματα ήταν αξιοσημείωτα. Ο μέσος όρος της έντασης της δυσμηνόρροιας ξεκινώντας την μελέτη για τους ασθενείς της ομάδας με την κυκλική χορήγηση των αντισυλληπτικών δισκίων ήταν 7,46. Ο αριθμός αυτός βαθμιαία μειώθηκε , όπως ήταν αναμενόμενο, στο 6,23 στους 6 μήνες ($p=0,041$). Ακόμη μεγαλύτερη μείωση υπήρξε στην ένταση της δυσμηνόρροιας στους 9 μήνες (5.52, $p=0,016$) και στους 12 μήνες (4.05, $p=0,001$). Οι μεταβολές στην ένταση της δυσμηνόρροιας ήταν περισσότερο εντυπωσιακές για την ομάδα της συνεχούς χορήγησης, όπου στους 3 μήνες ήταν 6,33 και με τελικό μέσο όρο στην ένταση της δυσμηνόρροιας στο τέλος της περιόδου παρατήρησης 0,91 ($p=0,04$). Ο βαθμός της μείωσης της δυσπαρεΰνιας ήταν στατιστικά σημαντικός από την αρχή της περιόδου παρατήρησης και στις δύο ομάδες ασθενών, αλλά ήταν περισσότερο εμφανής στην ομάδα της συνεχόμενης χορήγησης. Ειδικότερα, η ένταση του πόνου από το 7.00 στους 3 πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες μειώθηκε στο 4.16 ($p=0,001$) και εν συνεχεία στο 1.91 ($p=0,001$) στους 9 και 12 μήνες αντίστοιχα. Σε ό,τι αφορά στην ομάδα της κυκλικής χορήγησης υπήρξε μείωση από 7.47 μετά από το χειρουργείο στο 5.47 ($p=0,001$) στους 9 μήνες μετά από την επέμβαση στο 4.88 ($p=0,001$) στους 12 μήνες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5. Συμπεράσματα

Ενδομητρίωση ορίζεται ως η παρουσία λειτουργικού ενδομητρικού ιστού σε έκτοπη θέση, όπως οι ωθήκες, οι σάλπιγγες, ο δουλγασσειος χώρος και η περιτοναϊκή κοιλότητα. Είναι μία συχνή, καλοήθης, χρόνια, οιστρογονοεξαρτώμενη διαταραχή. Ευθύνεται για μία πληθώρα συμπτωμάτων όπως η έντονη δυσμηνόρροια, η δυσπαρέυνια, χρόνιο πυελικό άλγος και υπογονιμότητα, ενώ μπορεί να είναι και εντελώς ασυμπτωματική και να διαγνωσθεί τυχαία κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπικής επέμβασης. Παρά τον μεγάλο αριθμό ερευνών που

ασχολούνται με τη συγκεκριμένη πάθηση, παραμένει ακόμη άγνωστη η ακριβής αιτιολογία, παθογένεια και επίπτωση της νόσου.

Συγκεντρωτικά, η νόσος αφορά^[1-3]:

- 1% των γυναικών που υποβάλλονται σε μείζονα γυναικολογική επέμβαση
- 1-7% των γυναικών που υποβάλλονται σε απολίνωση σαλπίνγων
- 12-32% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική επέμβαση για διευκρίνηση της αιτίας χρόνιου πυελικού άλγους
- 9-50% των γυναικών που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική επέμβαση για υπογονιμότητα έναντι 6,7% των γυναικών που υπόκεινται την ίδια διαδικασία χωρίς ιστορικό υπογονιμότητας
- 50% των εφήβων που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική επέμβαση για διερεύνηση χρόνιου πυελικού άλγους ή δυσμηνόρροιας

Ο πόνος είναι το πιο συχνό σύμπτωμα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Περίπου τα $\frac{3}{4}$ των συμπτωματικών γυναικών, βιώνουν πυελικό άλγος και / ή δυσμηνόρροια. Το εύρος των συμπτωμάτων περιλαμβάνει ^[4-6]:

- Χρόνιο πυελικό άλγος
- Δυσμηνόρροια
- Δυσπαρέυνια
- Συμπτωματολογία από το έντερο και την ουροδόχο κύστη (δυσχεσία, τυμπανισμό, δυσκοιλιότητα, αιμορραγία από το ορθό, διάρροια αιματουρία)
- Υπογονιμότητα
- Μηνορραγία
- Χρόνια κόπωση
- Οσφυαλγία

Ο ενδεδειγμένος τρόπος διάγνωσης της εδομητρίωσης είναι η μακροσκοπική εντόπιση των έκτοπων εστιών κατά την λαπαροσκόπηση. Ιδανικά, εάν το χειρουργείο πραγματοποιείται για διαγνωστικούς λόγους, συνήθως η χειρουργική εξαίρεση/καυτηριασμός των εστιών γίνεται την ίδια ώρα. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι η βιοψία και ιστολογική εξέταση των ύποπτων περιοχών είναι σημαντική όταν η διάγνωση είναι αμφιλεγόμενη, καθώς η διάγνωση βασιζόμενη στο μακροσκοπικό κριτήριο από μόνη της μπορεί να είναι λανθασμένη σε πολλές υποεπιθηλιακές περιπτώσεις.^[7] Για παράδειγμα, σε μία μελέτη στην οποία 544 ύποπτες

περιοχές ενδομητρίωσης εξαιρέθηκαν απο 110 συμπτωματικές γυναίκες, η ιστολογική επιβεβαίωση έγινε μόλις στο 65% αυτών των περιοχών.^[8] Σε αντίθεση, σε μία αρνητική λαπαροσκόπηση, μικροσκοπικές εστίες μπορεί να υπάρχουν υποεπιθηλιακά σε ένα κατά τ'άλλα μακροσκοπικά φυσιολογικό περιτόναιο.^[7]

Επιπροσθέτως, η διάγνωση πρέπει να είναι εξατομικευμένη και κάποια test-απεικονιστικές μέθοδοι μπορούν να συμβάλλουν σε αυτό:

- Ο υπέρηχος (διορθικός και/ή διακολπικός και/ή ορθικός) ή η μαγνητική απεικόνιση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για χαρτογράφηση της έκτασης της νόσου^[9-16].
- Γυναίκες με ενδομητρίωση συχνά έχουν υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης ca-125 (> 35 IU/ml)^[17-18].
- Απουσία επιπέδων της πρωτεΐνης HE4 (Human Epididymal secretory protein E4) είναι χρήσιμα στο να αποκλείσουν ωοθηκικό καρκίνο σε ασθενείς με ενδομητρίωση και πυελική μάζα^[19-21].

Αναφορικά με θεραπεία, στόχος είναι η αντιμετώπιση των κυρίαρχων συμπτωμάτων της νόσου, όπως η δυσμηνόρροια, η υπογονιμότητα και η δυσπαρεύνια. Δεν υπάρχουν ευρήματα που να αποδεικνύουν πως μόνο μία θεραπεία είναι αποτελεσματική για την θεραπεία του πυελικού άλγους ή την εξάλειψη της υπογονιμότητας, τα οποία οφείλονται στην ενδομητρίωση. Για αυτό το λόγο, η θεραπεία είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή και λαμβάνει υπόψη την σοβαρότητα των συμπτωμάτων, την έκταση και τη διάγνωση της νόσου, την επιθυμία ή μη μίας εγκυμοσύνης, την ηλικία της ασθενούς, τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, τα ποσοστά χειρουργικών επιπλοκών και το συνολικό κόστος. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν:

- Συμπτωματική θεραπεία
- Αναλγησία
- Ορμονοθεραπεία
- Οιστρογονοπρογεστανοειδη (αντισυλληπτικά δισκία), χορηγούμενα με κυκλικό ή συνεχόμενο τρόπο
- GnRH αγωνιστές
- Προγεστανοειδή (από του στόματος, παρεντερικά ή ενδοκολπικά)
- Αναστολείς αρωματάσης
- Χειρουργική επέμβαση
- Συνδυασμένη θεραπεία, στην οποία φαρμακευτική αγωγή δίνεται πριν και/ή μετά το χειρουργείο

Στη συγκεκριμένη έρευνα εξετάσαμε την ανταπόκριση των γυναικών μετά απο τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων και χειρουργικής επέμβασης. Τα ευρήματά μας εστιάζουν σε αυτές τις δύο τεχνικές θεραπείας. Προέκυψε πως τα αντισυλληπτικά δισκία (OCs) είναι μία καλή επιλογή για γυναίκες με ελάχιστο ως μέτριο πόνο, οι οποίες δεν επιθυμούν να κυοφορήσουν άμεσα. Μία placebo-controlled randomized trial υπέδειξε ότι τα αντισυλληπτικά δισκία είναι αποτελεσματικά για την εξάλειψη της δυσμηνόρροιας^[22]. Η χρήση τους μπορεί, επίσης, να αναχαιτίσει την εξέλιξη της νόσου, αλλά τα ευρήματα, σχετικά με αυτή την εξέλιξη, είναι αμφιλεγόμενα^[22-30]. Μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε 133 γυναίκες πάσχουσες απο άλγος σχετιζόμενο με ενδομητρίωση, συγκρίνει τη θεραπεία με GnRH αγωνιστή μόνο του με τη θεραπεία με αντισυλληπτικά δισκία συνεχόμενης χορήγησης. Οι ασθενείς που έλαβαν GnRH αγωνιστές είχαν εντυπωσιακά μεγαλύτερη μείωση του πυελικού πόνου δυσμηνόρροιας και δυσπαρέυνιας σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν αντισυλληπτικά δισκία^[31].

Στον αντίποδα αυτής της έρευνας βρίσκεται εκείνη που πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 47 γυναικών. Σε αυτή τη μελέτη βρέθηκε ότι οι δύο αυτοί τρόποι θεραπείας ήταν εξίσου αποτελεσματικοί ως προς τη μείωση του πόνου^[32].

Η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με ενδομητρίωση ενδείκνυται όταν ο πόνος είναι σοβαρός και επί παρουσίας υπογονιμότητας ή οξέων συμπτωμάτων (ρήξη ή συστροφή ενδομητρώματος). Επίσης, αν η νόσος είναι σε προχωρημένο στάδιο ή/και η φαρμακευτική αγωγή ήταν αναποτελεσματική. Αυτή μπορεί να είναι είτε συντηρητική, αν διατηρείται η μήτρα και όσο το δυνατόν περισσότερος ωθητικός ιστός, είτε ριζική με υστερεκτομή με ή χωρίς αφαίρεση σαλπίγγων και ωθηκών. Σε ό,τι αφορά την συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου μπορεί να πραγματοποιηθεί με λαπαροσκόπηση ή με λαπαροτομή. Κατά την λαπαροσκόπηση παρέχεται καλύτερη οπτική επαφή των εστιών μέσω του λαπαροσκοπίου, σε σχέση με την ανοιχτή μέθοδο. Επιπλέον, μετεγχειρητική αναλγησία επιτυγχάνεται στην πλειοψηφία των ασθενών που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπική εκτομή, καυτηριασμό και συμφυσιώλυση των εστιών^[33]. Μία τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπικό καυτηριασμό με laser των ενδομητρικών εστιών έναντι αυτών που αντιμετωπίστηκαν μόνο με διαγνωστική λαπαροσκόπηση, έδειξε ότι οι ασθενείς αυτές είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα βελτίωσης ή εξάλειψης των συμπτωμάτων 63% συγκριτικά με όσες υπεβλήθησαν σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση 23%, 6 μήνες μετά από τους χειρισμούς^[34]. Ακόμη, μία δεύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η λαπαροσκοπική εκτομή οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων στο 80% των περιπτώσεων σε σχέση με το 32% που υποβλήθησαν

σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση^[35]. Οι δύο τρόποι λαπαροσκοπικής αφαίρεσης της νόσου (καυτηριασμός ή εκτομή) έχει φανεί ότι παρέχουν περίπου την ίδια μείωση του πόνου^[36,37].

Για την οριστική επέμβαση χρειάζεται να λαμβάνεται υπόψιν η επιθυμία ή μη της γυναίκας να αποκτήσει μελλοντικά παιδί, ιδιαίτερα σε ασθενείς <40 ετών^[38]. Οι ωοθήκες μπορεί να παραμείνουν σε νέες γυναίκες για να αποφευχθεί η πρόωρη εμφάνιση εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και η χορήγηση οιστρογονικών σκευασμάτων. Βέβαια, η αφαίρεση και των δύο ωοθηκών θεωρείται αναγκαία όταν υπάρχει εκτεταμένη καταστροφή τους, εξαιτίας της ενδομητρίωσης. Σε αυτή την περίπτωση η αποκατάσταση με οιστρογόνα και/ή προγεστανοειδή έχει το ρόλο της για την πρόληψη των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, ακόμη και όταν δεν έχουν εξαιρεθεί πλήρως οι ενδομητρικές εστίες^[39].

Εντούτοις, ο κίνδυνος επανεμφάνισης είναι υψηλός, περίπου 40% για τα επόμενα 10 έτη μετεγχειρητικής παρακολούθησης^[40,41] και περίπου 20% των ασθενών είναι πιθανόν να υποβληθούν σε συμπληρωματική επέμβαση σε χρονικό διάστημα 2 ετών από την αρχική επέμβαση^[42]. Η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια νόσος και παύση της μετεγχειρητικής φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να σχετίζεται με υψηλά ποσοστά επανεμφάνισης συμπτωμάτων. Τα αποτελέσματα μίας ανασκόπησης που περιελάμβανε δεδομένα από 217 μελέτες έδειξαν ότι γυναίκες που έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία για 6-12 μετεγχειρητικούς μήνες είχαν σημαντική μείωση στη δυσμηνόρροια, στη δυσπαρεύνια και στον πόνο κατά την αφόδευση, αλλά τα ποσοστά επανεμφάνισης των συμπτωμάτων ήταν υψηλά όταν η φαρμακευτική θεραπεία διεκόπη (Vercellini P. 2009)^[43]. Σε μία μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2010 από Chapron C. έλαβαν μέρος 75 ασθενείς με ενδομητρίωση στην ουροδόχο κύστη, οι οποίες υποβλήθηκαν σε μερική κυστεκτομή. Οι ασθενείς δεν χρειάστηκαν επιπλέον επέμβαση εξαιτίας επανεμφάνισης της νόσου στην ουροδόχο κύστη.^[44] Αντίθετα, μία έρευνα του 2006 από τον Busaca και την ομάδα του, στην οποία συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από 1106 γυναίκες νεοδιαγνωσθείσες με ενδομητρίωση έδειξε ότι τα ποσοστά επανεμφάνισης μετά από 4 χρόνια ήταν 24.6%, 17.8%, 30.6% και 23.7% , αντίστοιχα, για περιπτώσεις ωοθηκικής, πυελικής, εν τω βάθει, ωοθηκικής και πυελικής νόσου. Τα ποσοστά επανεμφάνισης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένα (p value <0,05) και μόνο στην ομάδα των γυναικών με εν τω βάθει ενδομητρίωση αυτά ήταν υψηλότερα^[45]. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από Vercellini και δημοσιεύθηκε το 2005 σε δείγμα 90 γυναικών, έδειξε ότι η χορήγηση αντισυλληπτικών (συνδυασμός οιστρογόνο-προγεσταγόνο είτε οξική νορεθιδρόνη) μετά από χειρουργική εκτομή

των ενδομητρικών εστιών βελτιώνει τη δυσμηνόρροια και τη δυσπαρεύνια, 12 μήνες μετά την επέμβαση ^[46].

Σύμφωνα με την έρευνα μας, όσον αφορά στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, προκύπτει ότι ο μέσος όρος ηλικίας είναι τα 35,92 έτη για τις ασθενείς που ακολούθησαν τον κυκλικό τρόπο ενώ τα 36,66 έτη για αυτές που ακολούθησαν την συνεχόμενη χορήγηση. Οι ασθενείς και των δύο ομάδων κατά μέσο όρο εμφάνισαν περίοδο περίπου στην ίδια ηλικία (περίπου 12 έτη). Στην έρευνά μας ασχοληθήκαμε εκτενέστερα με την πορεία δύο εκ των κυρίαρχων συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης, της δυσμηνόρροιας και της δυσπαρεύνιας, μετά από χειρουργική επέμβαση και χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων. Παρατηρήσαμε ότι οι γυναίκες και των δύο ομάδων (αυτές που έλαβαν OCs με κυκλικό τρόπο και αυτές που τα έλαβαν με συνεχόμενο τρόπο) ανέφεραν παρόμοιο ποσοστό δυσμηνόρροιας στους 3 μετεγχειρητικούς μήνες, ενώ στους 6,9 και 12 μήνες, το ποσοστό μείωσης πόνου γίνεται όλο και μεγαλύτερο στην ομάδα της συνεχόμενης χορήγησης, σε σχέση με την ομάδα της κυκλικής χορήγησης. Αυτό επιβεβαιώνεται και από άλλες έρευνες και ανασκοπήσεις που συμπεραίνουν ότι η συνεχόμενη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων είναι πιο αποτελεσματική ως προς την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της δυσμηνόρροιας ^[47,48]. Μία από αυτές δημοσιεύθηκε το 2013 από τον Vlahos N. και την ομάδα του, όπου συμμετείχαν 356 ασθενείς με ενδομητρίωση. Σε αυτές αφαιρέθηκαν λαπαροσκοπικά οι ενδομητρωσικές εστίες και ακολούθως έλαβαν συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία με τον κλασσικό κυκλικό τρόπο ή με συνεχόμενη χορήγηση για 12 μήνες μετά από την επέμβαση. Με το πέρας των 12 μηνών, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της δυσμηνόρροιας στις 65 γυναίκες που ακολούθησαν την αγωγή με συνεχόμενο τρόπο συγκριτικά με τις 167 με τον κυκλικό (p value= 0,021) ^[47]. Παρόμοια αποτελέσματα με βελτίωση της μετεγχειρητικής δυσμηνόρροιας σε γυναίκες που ακολούθησαν συνεχόμενη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων δημοσιεύθηκαν σε μία ανασκόπηση του 2015 από τον Konstantinos A. Zorbas ^[48].

Επιπροσθέτως, όσον αφορά στη δυσπαρεύνια, προέκυψε ότι, ενώ μέχρι και τους 6 μετεγχειρητικούς μήνες ο πόνος ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες γυναικών, για τους επόμενους έξι μήνες η ομάδα που ακολούθησε τη συνεχόμενη αντισυλληπτική αγωγή, είχε αξιοσημείωτα μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωσης των συμπτωμάτων του πόνου κατά τη βαθιά διείδυση, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε κυκλική αγωγή. Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε αντιδιαστολή με εκείνα της προοπτικής μελέτης που εκπονήθηκε από τον Vlahos N. στην οποία δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών σε ό,τι αφορά τη

δυσπαρεύνια (p value= 0,193) 12 μήνες μετά από την χειρουργική αποκατάσταση των ενδομητρικών εστιών^[47]. Πολλές μελέτες έχουν γίνει με αντικείμενο τη μετεγχειρητική δυσπαρεύνια οφειλόμενη σε ενδομητρίωση, καθώς αυτή επηρεάζει σε μεγάλο ποσοστό τη σεξουαλική ζωή, τόσο της ασθενούς όσο και του συντρόφου^[49,50]. Αναφορικά, οι γυναίκες αυτές παραπονιούνται ότι επηρεάζεται σημαντικά τόσο η φυσική όσο και η συναισθηματική και κοινωνική ζωή τους, κατά τη διάρκεια των παραγωγικών χρόνων της ζωής τους, όπως δημοσιεύθηκε το 2010 από Fourquet J. και την ομάδα του όπου συγκέντρωσαν πληροφορίες από 107 ασθενείς ^[49]. Η ενδομητρίωση επιδρά σε κάθε τομέα της καθημερινής τους ζωής, όπως ο ύπνος, η κίνηση και οι διατροφικές συνήθειες⁵⁰, ενώ η κυρίαρχη επίδραση αφορά στη σεξουαλική ζωή, καθώς όλο και περισσότερες γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση, έχουν επαφές όλο και πιο σπάνια λόγω του πόνου κατά τη συνουσία⁵¹.

Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης που τα αποτελέσματά της κοινοποιήθηκαν το 2012 από Setala M. αναφέρεται στατιστικά σημαντική βελτίωση του πόνου κατά τη βαθιά διεύδυση (p -value= 0,001) σε 22 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή ενδομητρικών εστιών και ολική υστερεκτομή και παρακολούθηθηκαν 12 μήνες μετά από την επέμβαση^[52]. Στο ίδιο μήκος κύματος είναι και τα αποτελέσματα μίας δεύτερης προοπτικής μελέτης που δημοσιεύθηκε το 2007 από τον Ferrero, στην οποία συμμετείχαν 68 ασθενείς. Αυτές παρακολούθηθηκαν για 12 μήνες μετεγχειρητικά, τους ζητήθηκε να χρησιμοποιήσουν μη ορμονικά μέτρα αντισύλληψης και είχαν σαφή βελτίωση της δυσπαρεύνιας και της ποιότητας των σεξουαλικών επαφών τους ^[53]. Φαίνεται από τις παραπάνω έρευνες, ότι η χειρουργική εκτομή των ενδομητρικών εστιών βοηθά στην αντιμετώπιση της δυσπαρεύνιας σε γυναίκες που παρακολούθηθηκαν 12 μήνες μετά από την επέμβαση.

Σε αντιδιαστολή με ό,τι αναφέρουμε παραπάνω, στην πρόσφατη βιβλιογραφία εντοπίζονται και έρευνες, οι οποίες αναφέρουν ότι η μετεγχειρητική χρήση αντισυλληπτικών δισκίων έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα, είτε χορηγείται με κυκλικό είτε με συνεχόμενο τρόπο. Σε μία ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε το 2009 από Seracchioli R., μελετήθηκαν τα αποτελέσματα από 7 έρευνες. Σε αυτές οι ασθενείς έλαβαν ανασυνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία μετεγχειρητικά όπως οι ίδιες το επιθυμούσαν είτε με κυκλικό είτε με συνεχόμενο τρόπο. Η ανασκόπηση αυτή έδειξε ότι η μακροχρόνια χορήγηση βελτιώνει την επανεμφάνιση και την ένταση της δυσμηνόρροιας, αλλά δεν φαίνεται να έχει αποτέλεσμα στην πρόληψη της δυσπαρεύνιας^[54].

Συμπέρασμα: Ολοκληρώνοντας, τόσο ο συνεχόμενος όσο και ο κυκλικός τρόπος χορήγησης ανασυνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων καλυτερεύουν τον έντονο πόνο κατά την βαθιά διείσδυση και τον έντονο πόνο κατά την έμμηνο ρύση σε γυναίκες που παρακολουθήθηκαν 12 μήνες μετά από χειρουργική αποκατάσταση ενδομητρικών εστιών. Παρόλα αυτά, η μετεγχειρητική χορήγηση ανασυνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων από του στόματος με συνεχόμενο τρόπο φαίνεται ότι είναι περισσότερο αποτελεσματική βελτιώνοντας τη δυσμηνόρροια στους 6, 9, 12 μήνες και τη δυσπαρεύνια στους 9 και 12 μήνες μετά από την επέμβαση, συγκριτικά με τις ασθενείς που έλαβαν τα ίδια φαρμακευτικά σκευάσματα με κυκλικό τρόπο. Τα αποτελέσματα αυτά είναι πολύ ενθαρρυντικά ακόμη και αν προέρχονται από ένα μικρό δείγμα ασθενών. Για αυτό το λόγο, χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση που έχουν τέτοιου είδους σκευάσματα ή και ανάλογα τους σε γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. USangi-Haghpeykar H, Poindexter AN 3rd. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:983.
2. Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1982; 27:156.
3. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160:784.
4. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698.
5. Engemise S, Gordon C, Konje JC. Endometriosis. *BMJ* 2010; 340:c2168.
6. Seaman HE, Ballard KD, Wright JT, de Vries CS. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study-- Part 2. *BJOG* 2008; 115:1392.
7. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004; 111:1204.
8. Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, et al. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril* 2008; 89:1632.
9. Berlanda N, Vercellini P, Carmignani L, et al. Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. *Obstet Gynecol Surv* 2009; 64:830.
10. Hudelist G, Tuttlies F, Rauter G, et al. Can transvaginal sonography predict infiltration depth in patients with deep infiltrating endometriosis of the rectum? *Hum Reprod* 2009; 24:1012.
11. Bazot M, Malzy P, Cortez A, et al. Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:994.
12. Faccioli N, Manfredi R, Mainardi P, et al. Barium enema evaluation of colonic involvement in endometriosis. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:1050.
13. Piketty M, Chopin N, Dousset B, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod* 2009; 24:602.

14. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, et al. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24:1018.
15. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, et al. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92:1825.
16. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, et al. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* 2010; 25:665.
17. Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99:375.
18. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70:1101.
19. Bordin L, Fiore C, Donà G, et al. Evaluation of erythrocyte band 3 phosphotyrosine level, glutathione content, CA-125, and human epididymal secretory protein E4 as combined parameters in endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 94:1616.
20. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal* 2009; 23:331.
21. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009; 100:1315.
22. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ* 1993; 306:182.
23. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 1991; 6:1404.
24. Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, et al. Risk factors for endometrioid, mucinous and serous benign ovarian cysts. *Int J Epidemiol* 1989; 18:108.
25. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90:1583.
26. Buttram VC Jr. Cyclic use of combination oral contraceptives and the severity of endometriosis. *Fertil Steril* 1979; 31:347.

27. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ 3rd. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38:667.
28. Kirshon B, Poindexter AN 3rd. Contraception: a risk factor for endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 71:829.
29. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6:544.
30. Moen MH. Endometriosis in women at interval sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66:451.
31. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004; 82:1303.
32. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2011; 95:1568.
33. Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; :CD001300.
34. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62:696.
35. Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82:878.
36. Yeung PP Jr, Shwayder J, Pasic RP. Laparoscopic management of endometriosis: comprehensive review of best evidence. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16:269.
37. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010; 94:2536.
38. MacDonald SR, Klock SC, Milad MP. Long-term outcome of nonconservative surgery (hysterectomy) for endometriosis-associated pain in women <30 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1360.
39. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, et al. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002; 77:303.

40. Wheeler JM, Malinak LR. Recurrent endometriosis: incidence, management, and prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:247.
41. Taylor E, Williams C. Surgical treatment of endometriosis: location and patterns of disease at reoperation. *Fertil Steril* 2010; 93:57.
42. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008; 111:1285.
43. Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, et al. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? *Hum Reprod* 2009; 24:2504.
44. Chapron C, Bourret A, Chopin N, et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum Reprod* 2010; 25:884.
45. Busacca M, Chiaffarino F, Candiani M, et al. Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian, and pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:426.
46. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, et al. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril* 2005; 84:1375.
47. Vlahos N, Vlachos A, Triantafyllidou O, Vitoratos N, Creatsas G. Continuous versus cyclic use of oral contraceptives after surgery for symptomatic endometriosis: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2013;100: 1337-42.
48. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:37-43.
49. Fourquet J, Gao X, Zavala D, Orengo JC, Abac S, Ruiz A, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril*. 2010;93:2424–8.
50. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GAJ, Dirksen CD, Hummelshoj L, WERF Endo Cost Consortium, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Human Reprod*. 2013;28:2677–85.
51. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. 2013;19:625–39.
52. Setälä M, Harkki P, Matomäki J, Mäkinen J, Kossi J. Sexual functioning, quality of life and pelvic pain 12 months after endometriosis surgery including vaginal resection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:692–8.

53.Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:1142–8

54.Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:2729-35.