



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**&**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»**



## **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ**

**Όνομα μεταπτυχιακής φοιτήτριας : Μαργαρίτη Χριστοφύλη**

**Ιδιότητα : Ειδικευόμενη Ιατρός Μαιευτικής-Γυναικολογίας ΓΝΑ “Αλεξάνδρα”**

**A.M. : 20180339**

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Καλμαντής Κωνσταντίνος: Μαιευτήρας-Χειρουργός Γυναικολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιμελητής ΓΝΑ “Αλεξάνδρα”
2. Πρωτόπαπας Αθανάσιος: Μαιευτήρας-Χειρουργός Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Μέλος ΔΕΠ Α’ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
3. Επιβλέπων Δασκαλάκης Γεώργιος: Μαιευτήρας-Χειρουργός Γυναικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Μέλος ΔΕΠ Α’ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αθήνα, 2021

**THE ROLE OF HYSTEROSCOPY IN THE  
INVESTIGATION OF FEMALE INFERTILITY**

## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Κωνσταντίνο Καλμαντή για τις οδηγίες και την πλήρη καθοδήγηση του, καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής Πρωτόπαππα Αθανάσιο και Δασκαλάκη Γεώργιο.

## **Περιεχόμενα/Σελίδες**

Περίληψη	6
Abstract	7
Εισαγωγή	8
Γενικό μέρος	
Κεφάλαιο 1. Διάγνωση υπογονιμότητας	10
1.1. Διαγνωστική προσπέλαση γυναικών	12
1.2. Διαγνωστική προσπέλαση ανδρών	16
1.3. Φάρμακα και άλλες ουσίες	17
1.4. Κλινική εξέταση	20
1.5. Περιγραφή διαγνωστικών εργαστηριακών εξετάσεων	21
Κεφάλαιο 2. Εφαρμογή και καταλληλότητα της υστεροσκόπησης στην κλινική πράξη	23
2.1. Περιγραφή της υστερόσκόπησης	26
Ειδικό μέρος	
Κεφάλαιο 1. Ο ρόλος της διαγνωστικής υστεροσκόπησης στην αξιολόγηση της βατότητας των σαλπίγγων	27
1.1. Η αξία της υστεροσκοπικής απεικόνισης των στομίων των σαλπίγγων	28
1.2. Μεταβολή στην ποσότητα υγρού του δουλγασσειου χώρου μετά από υστεροσκόπηση	29
1.3. Εκλεκτική υστεροσκόπηση με χρωματογραφία σαλπίγγων	30
Κεφάλαιο 2. Υστεροσκόπηση, καθέξιν αποβολές και IVF	31
2.1. Υστεροσκόπηση για την αξιολόγηση των καθ'έξιν αποβολών	31
2.2. Υστεροσκόπηση και IVF	31
2.2.1. <u>Υστεροσκοπική απόξεση ενδομητρίου και οι επιδράσεις της στη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF)</u>	32
2.2.2. <u>Επίδραση της υστεροσκόπησης σε ασθενείς με επανειλημμένη αποτυχία εμφύτευσης κατά την IVF (RIF)</u>	32
Κεφάλαιο 3. Υστεροσκόπηση και καλοήθεις παθήσεις σχετιζόμενες με υπογονιμότητα	36

<b>3.1. Υστεροσκόπηση και AUB</b>	36
<b>3.2. Υστεροσκόπηση και ανωμαλίες των πόρων του Muller</b>	38
<b>3.3. Υστεροσκόπηση και ενδομητρίτιδα</b>	39
<b>3.4. Υστεροσκόπηση και σαλπινγική απόφραξη</b>	40
<b>3.5. Υστεροσκόπηση και ινομώματα</b>	41
<b>3.6. Υστεροσκόπηση και πολύποδες ενδομητρίου</b>	42
<b>3.7. Υστεροσκόπηση και αδеноμύωση</b>	43
<b>3.8. Υστεροσκόπηση και ενδομήτριες συμφύσεις</b>	44
3.8.1. <u>Μη χειρουργική και χειρουργική θεραπεία της IUA</u>	45
3.8.2. <u>Υποτροπή της IUA μετά από συμφυσιόλυση</u>	45
<b>3.9. Υστεροσκόπηση και υπολειμματικά προϊόντα σύλληψης</b>	47
<b>3.10. Υστεροσκόπηση και καισαρική ισθμοκήλη</b>	48
<b>Κεφάλαιο 4. Υστεροσκόπηση, καρκίνωμα του ενδομητρίου και γονιμότητα</b>	48
<b>4.1. Υστεροσκόπηση για καρκίνωμα του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας διατήρησης της γονιμότητας</b>	48
<b>Κεφάλαιο 5. Δυσκολίες στην εφαρμογή της υστεροσκόπησης</b>	49
<b>5.1. Τεχνικές δυσκολίες και παράγοντες που επηρεάζουν τις τεχνικές που περιγράφονται</b>	49
<b>5.2. Πόνος κατά τη διαγνωστική υστεροσκόπηση για τη διερεύνηση υπογονιμότητας</b>	51
<b>Κεφάλαιο 6. Εξελίξεις στην υστεροσκόπηση</b>	55
<b>6.1. Η υστεροσκοπική αναγνώριση και θεραπεία της ενδομήτριας παθολογίας βελτιώνει τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα;</b>	55
<b>6.2. Πώς εξελίσσεται η υστεροσκόπηση στη σύγχρονη πρακτική</b>	56
<b>6.3. Πώς πρέπει να εξελιχθεί η υστεροσκόπηση</b>	58
<b>Συμπεράσματα</b>	60
<b>Βιβλιογραφία</b>	64

## Περίληψη

Με τις εξελίξεις στην τεχνολογία των εργαλείων και μεσών που σχεδιάζονται για ιατρικές εξετάσεις, η υστεροσκόπηση αποτελεί το πρότυπο εργαλείο για την εξερεύνηση της ενδομήτριας παθολογίας, καθώς προσφέρει τη δυνατότητα ταυτόχρονης διάγνωσης και εκτέλεσης επεμβατικών διαδικασιών. Η επιστημονική κοινότητα έχει αναβαθμίσει την κλινική σημασία της υστεροσκόπησης καθώς αποτελεί πλέον το “gold standard” στη διάγνωση και θεραπεία ενδομήτριων παθολογιών. Επιπροσθέτως αποτελεί αναπόσπαστο εργαλείο στην διάγνωση και αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, χάρη στην πιθανή ικανότητά της να βελτιώνει τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα.

Οι προβληματισμοί των επαγγελματιών περιλαμβάνουν τα κριτήρια υστεροσκόπησης που εφαρμόζονται στις πολυάριθμες ασθενείς που πάσχουν από μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας ή υπογονιμότητα. Συζητούν και τη συχνότητα της επανάληψης της υστεροσκόπησης σε ορισμένους τύπους ασθενειών, όπως ο καρκίνος του ενδομητρίου κατά τη θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας, ή σε σοβαρές συμφύσεις του ενδομητρίου που χρειάζονται συμφυσιόλυση για να ακολουθήσει σύλληψη. Στην περίπτωση αυτή, το κατάλληλο πρωτόκολλο επανειλημμένης εφαρμογής υστεροσκόπησης στερείται συναίνεσης. Γενικότερα, η διαγνωστική και επεμβατική υστεροσκόπηση είναι, ως επί το πλείστον, μια διαδικασία ήπιας δυσφορίας για τις περισσότερες γυναίκες.

Σ’ αυτή την ανασκόπηση, εξετάζεται η βιβλιογραφία ώστε να βρεθούν τα καλύτερα διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της υστεροσκόπησης, σε σύγκριση με άλλα κλινικά διαγνωστικά εργαλεία, καθώς και οι τρέχουσες απόψεις και ανταλλαγές επιχειρημάτων για την εφαρμογή της. Συνοψίζονται μια επισκόπηση της υστεροσκόπησης, λεπτομέρειες σχετικά με τη διαγνωστική αξιοπιστία και εκτιμήσεις σχετικά με την ευκολία χρήσης της και τις ανάλογες δυσκολίες. Με βάση αυτές τις πληροφορίες, η υστεροσκοπική αξιολόγηση της βατότητας των σαλπίνγων φαίνεται ότι είναι ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο για μελλοντική κλινική έρευνα. Απαιτούνται όμως περισσότερες μελέτες πριν προταθεί επισήμως η υστεροσκόπηση ως διαδικασία υποβοήθησης της γονιμότητας, στο γενικό πληθυσμό των γυναικών που αντιμετωπίζουν προβλήματα κατά την προσπάθεια τεκνοποίησης.

**Λέξεις-κλειδιά:** υστεροσκόπηση, στειρότητα, μη φυσιολογική μήτρα, παθολογία των σαλπίνγων, κακοήθεια ενδομητρίου, διατήρηση γονιμότητας, θεραπεία, ενδομήτρια σύμφυση

## **Abstract**

As medical instruments keep advancing, hysteroscopy has become the standard tool to explore intrauterine pathology, with the ability to perform some minor procedures concomitantly. The scientific community is enhancing the clinical significance of hysteroscopy since it is currently considered the “gold standard” in the diagnosis and treatment of intrauterine pathology. Moreover, hysteroscopy plays a significant role in the treatment of infertility, thanks to its potential ability to improve reproductive outcomes.

The concerns of professionals include the hysteroscopy criteria applied to the numerous patients suffering from abnormal uterine bleeding or infertility. They also discuss the frequency repeated hysteroscopy in certain types of diseases, such as endometrial cancer during fertility-sparing treatment, or in severe intrauterine adhesions that require adhesiolysis for subsequent conception. In this case, the appropriate protocol for repeated application of hysteroscopy lacks consensus. In general, diagnostic and surgical hysteroscopy are, for the most part, a process of mild discomfort for most women.

In this review, the literature is researched to find the best available data on the effectiveness of hysteroscopy, compared to other clinical diagnostic tools, as well as current views and exchanges of arguments for its implementation. An overview of hysteroscopy, details about diagnostic reliability, and considerations with regard to ease of use and difficulties are summarized. Based on this information, hysteroscopic evaluation of tubal patency seems to be a promising field for future clinical research. More studies are needed before hysteroscopy can be officially proposed as a fertility-enhancing procedure in the general population of women having difficulty becoming pregnant.

**Keywords:** hysteroscopy, infertility, abnormal uterine, tubal pathology, endometrial malignancy, fertility-sparing, treatment, intrauterine adhesion

## **Εισαγωγή**

Αν και η μήτρα είναι όργανο κρίσιμο για την επίτευξη των αναπαραγωγικών διεργασιών, συχνά στρεφόμαστε σε λιγότερο ακριβείς και πιο επίπονες μεθόδους από την υστεροσκόπηση, για την αξιολόγηση της κοιλότητας της μήτρας. Με τόσο μεγάλο μέρος της πρακτικής της

αναπαραγωγικής ενδοκρινολογίας και αντιμετώπισης της στειρότητας (REI) σταθμισμένο προς το «I» (infertility), και το «I» να υποστηρίζει όλο και περισσότερο τη γονιμοποίηση in vitro (IVF), ο οικονομικός «ανταγωνισμός εξοπλισμών» για ιδανικές συνθήκες εμβρυοκαλλιέργειας μπορεί να υπερτιμηθεί, σε σύγκριση με τη βελτιστοποίηση του περιβάλλοντος στο οποίο το έμβρυο θα εμφυτευθεί και αναπραχθεί. Δεν χρησιμοποιούνται όσο συχνά θα έπρεπε σχετικά χαμηλού κόστους δυνατότητες για τη βελτίωση της φυσικής αναπαραγωγικής ικανότητας, μέσω μιας ακριβούς, ήπιας, γρήγορης και ασφαλούς υστεροσκοπικής εξέτασης. Είναι αδύνατο να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά μια παθολογία που δεν έχει γίνει αντιληπτή, ενώ αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω του υστεροσκοπίου (Parry and Isaacson, 2019).

Η υπογονιμότητα είναι «μια ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος που ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης μετά από 12 μήνες ή περισσότερο χρόνο κανονικής σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία», σύμφωνα με τη Διεθνή Επιτροπή Παρακολούθησης Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγικής Τεχνολογίας (ICMART) και το αναθεωρημένο γλωσσάριο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) (Zegers-Hochschild et al., 2017).

Εκτιμάται ότι 72,4 εκατομμύρια γυναίκες είναι υπογόνιμες και ότι 40,5 εκατομμύρια από αυτές αναζητούν θεραπεία γονιμότητας. Η ανεξήγητη υπογονιμότητα αναφέρεται συνήθως σε μια διάγνωση (ή και έλλειψη διάγνωσης), σε ζευγάρια στα οποία όλες οι εξετάσεις που προβλέπονται, όπως έλεγχος ωοθυλακιορρηξίας, βατότητας σαλπίγγων και ανάλυση σπέρματος (σπερμοδιάγραμμα), είναι φυσιολογικές και ανευρίσκεται σε έως και 30% - 40% των υπογόνιμων ζευγαριών (Ray et al., 2012; Bosteels et al., 2018; Thable et al., 2020).

Ο επιπολασμός της υπογονιμότητας αυξάνεται σταθερά λόγω καθυστερημένης τεκνοποίησης και αυξανόμενων ποσοστών ανδρικής υπογονιμότητας. Η ηλικία των γυναικών είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα. Η γυναικεία γονιμότητα μειώνεται με την ηλικία ως φυσικό επακόλουθο, οπότε οι γυναίκες στη 2<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ηλικία. Συνιστάται πλήρης διερεύνηση υπογονιμότητας για όλες τις γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω που είχαν κολπική επαφή χωρίς προστασία επί 6 μήνες και για όλες τις γυναίκες κάτω των 35 ετών που είχαν κολπική επαφή χωρίς προστασία επί 12 μήνες ή περισσότερο και δεν έχουν επιτύχει εγκυμοσύνη. Μπορεί να δικαιολογηθεί διερεύνηση και για γυναίκες κάτω των 35 ετών, που δεν προσπάθησαν να συλλάβουν για 12 μήνες, όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου. Οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να περιλαμβάνουν την παρουσία μίας ωοθήκης, γνωστή νόσο ή υποψία νόσου μήτρας/σαλπίγγων/περιτοναίου, σταδίου III-IV ενδομητρίωσης, ή ιστορικό καθέξιν αποβολών. (Thable et al., 2020).

Η αξιολόγηση της ενδομήτριας κοιλότητας φαίνεται να αποτελεί ένα βασικό βήμα στη διερεύνηση όλων των υπογόνιμων γυναικών, δεδομένου ότι η κοιλότητα και το εσωτερικό της στρώμα, το ενδομήτριο, παίζουν κρίσιμο ρόλο στην εμφύτευση της βλαστοκύστης. Παρ' όλα αυτά,



οι περίπλοκοι μηχανισμοί που οδηγούν σε επιτυχημένη εμφύτευση εξακολουθούν να είναι ελάχιστα κατανοητοί. Παρά την τεράστια επένδυση στην έρευνα και τις εξελίξεις των τεχνολογιών και των γνώσεων βιολογίας που εμπλέκονται στην ιατρικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, το μέγιστο ποσοστό εμφύτευσης στη IVF, ανά έμβρυο που μεταφέρεται, παραμένει στο 30%. Οι διαφορετικές φάσεις της διαδικασίας εμφύτευσης καθορίζονται από τις πολύπλοκες εσωτερικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ βλαστοκύστης και ενδομητρίου (Bosteels et al., 2018).

Οι συζητήσεις σχετικά με τη γονιμότητα θα πρέπει να πραγματοποιηθούν ως μέρος μιας ευρύτερης συνομιλίας σχετικά με θέματα αναπαραγωγικής υγείας, που περιλαμβάνουν τις πρακτικές αντισύλληψης και σεξουαλικής υγείας, πριν από τον προγραμματισμό της σύλληψης. Έχει διαπιστωθεί ότι ο κοινωνικός και συναισθηματικός αντίκτυπος της αδυναμίας σύλληψης μπορεί να είναι καταστροφικός για τις ασθενείς, με υψηλά ποσοστά άγχους (23,2%) και κατάθλιψης (17%) μεταξύ των γυναικών που δε μπορούν να συλλάβουν χωρίς τεχνικές υποβοήθησης. Ακόμη και όταν τελικά πραγματοποιηθεί η επαφή με έναν ειδικό σε θέματα γονιμότητας (σημειώνεται ότι το 20% των ασθενών περιμένει μέχρι και 2 ή περισσότερα χρόνια για την παραπομπή), τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας είναι υψηλά και παραδόξως ιδιαίτερα υψηλά σε ασθενείς με ασφάλιση υγείας που κάλυπταν θεραπείες γονιμότητας και επομένως η οικονομική υποστήριξη δεν ήταν το κύριο εμπόδιο για την πραγματοποίησή τους. Οι επαγγελματίες μπορούν να αντιμετωπίσουν και να υποστηρίξουν ασθενείς που βιώνουν συναισθηματικά ή ψυχολογικά εμπόδια που απαιτούν συμβουλευτική, στρατηγικές αντιμετώπισης και παρεμβάσεις που απευθύνονται σε ζευγάρια, τονίζοντας ξανά τη σημασία της υποστήριξης και της στενής παρακολούθησης του ζευγαριού πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία (Thable et al., 2020).

Πίνακας 1. Ενδομήτρια παθολογία που μπορεί να ταυτοποιηθεί με υστεροσκόπηση και είναι πιθανό να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στις αναπαραγωγικές εκβάσεις (Parry and Isaacson, 2019).

Αδενομύωση
Πολύποδες του ενδομητρίου, υπερπλασία και καρκίνος
Ενδομητρίτιδα
Ενδομήτριες συμφύσεις (synechiae)
Ισθμοκήλη μετά από υστερεκτομή
Λειομύωμα
Μυλλερειανές ανωμαλίες
Διατηρούμενα προϊόντα σύλληψης
Απόφραξη των σαλπίγγων

Σκοπός: Αυτή η μελέτη ανατρέχει στη βιβλιογραφία για να εντοπίσει τα καλύτερα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της υστεροσκόπησης, σε σύγκριση με άλλα κλινικά διαγνωστικά εργαλεία, καθώς και τις τρέχουσες απόψεις για αμφιλεγόμενα θέματα στην εφαρμογή της.

Το ερώτημα που τίθεται είναι, με ποιο τρόπο η μακροσκοπικά παρατηρούμενη νόσος της ενδομητριας κοιλότητας επηρεάζει τις προγεννητικές εκβάσεις. Συζητούνται επίσης τρόποι αποτελεσματικής χρήσης της υστεροσκόπησης, που μπορούν να βελτιώσουν την καθημερινή κλινική πρακτική, επιτυγχάνοντας καλύτερα αποτελέσματα για τις γυναίκες που εμπιστεύονται τους ιατρούς και τη διαδικασία. Εξετάζονται επίσης οι τάσεις της τεχνολογικής προόδου που θα αυξήσουν στο μέλλον τη χρήση της υστεροσκόπησης, από ενδοκρινολόγους αναπαραγωγής και γυναικολόγους (Parry and Isaacson, 2019).

Μέθοδος: Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έγινε διαδικτυακά, χρησιμοποιώντας τις βάσεις δεδομένων “PubMed” και “Google Scholar” για να βρεθούν μελέτες σχετικά με την υστεροσκοπική αξιολόγηση. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους όρους αναζήτησης: «απεικόνιση της κατάστασης των σαλπίγγων»· «παθολογία των σαλπίγγων ΚΑΙ υστεροσκόπηση»· «υστεροσκόπηση στο ιατρείο»· «ρόλος της υστεροσκόπησης ΚΑΙ διαγνωστικός ΚΑΙ στείρα/αγόνιμη»· και «διάγνωση υστεροσκόπησης ΚΑΙ μήτρα». Τα κριτήρια συμπερίληψης περιλάμβαναν δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα, με πρωταρχικό θέμα τη διαγνωστική ακρίβεια των υστεροσκοπικών μεθόδων για την αξιολόγηση της ενδομητριας κοιλότητας και της βατότητας των σαλπίγγων, με έμφαση σ’ αυτές της τελευταίας δεκαετίας (Hager et al., 2019).

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

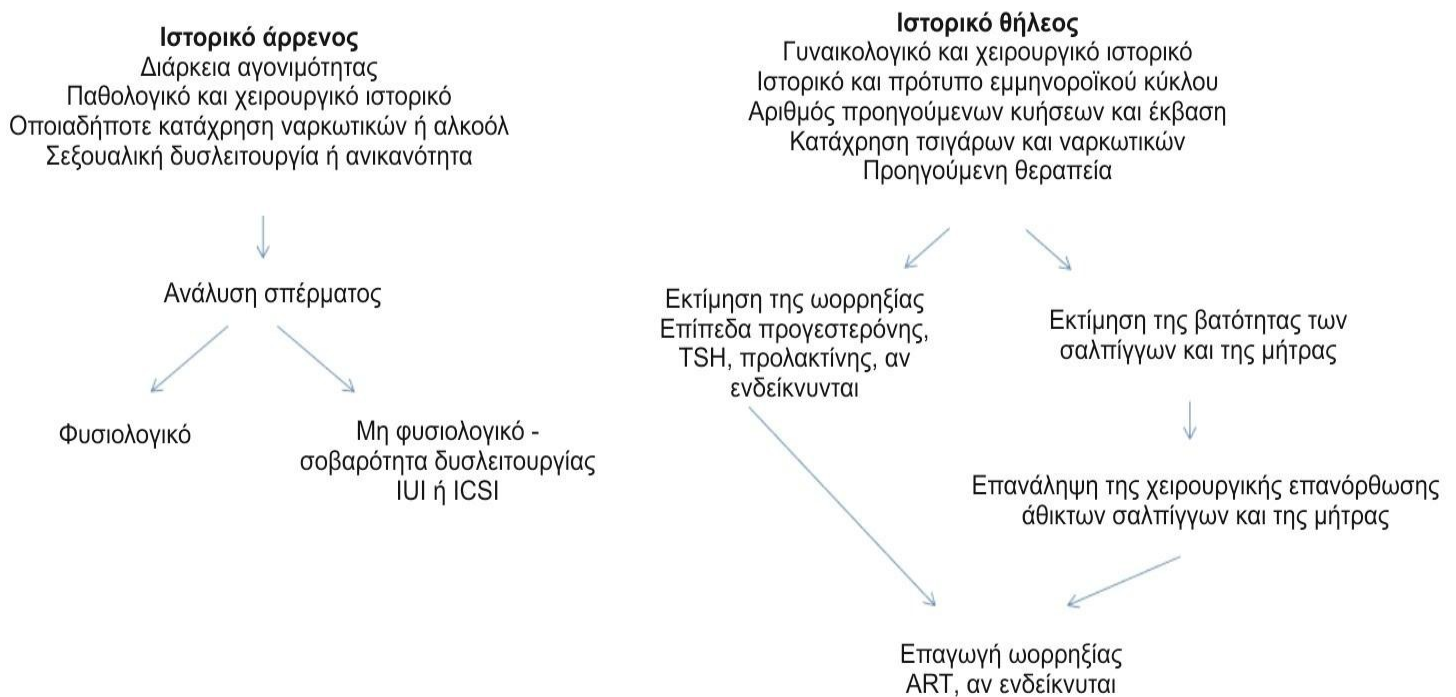
### **Κεφάλαιο 1. Διάγνωση υπογονιμότητας**

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η υπογονιμότητα είναι μια ασθένεια και γι’ αυτό έχει συμπεριληφθεί στη Διεθνή Ταξινόμηση Νοσημάτων (ICD) με καθορισμένο κωδικό. Είναι μια εξαιρετική και ειδική ασθένεια, της οποίας το κύριο χαρακτηριστικό είναι η αδυναμία απόκτησης απογόνων. Αναμφίβολα όμως, η διαδικασία αναπαραγωγής στον άνθρωπο είναι πολυπαραγοντική και περίπλοκη (Szamatowicz and Szamatowicz, 2020).

Ωστόσο, πρέπει να έχει κανείς υπόψη του ότι η διάγνωση και η θεραπεία της στειρότητας είναι δαπανηρή και δεν υπάρχει διαδικασία που οδηγεί αναμφίβολα σε εγκυμοσύνη και τη γέννηση ενός υγιούς βρέφους. Οι γιατροί καταβάλλουν προσπάθειες με βάση τη λεγόμενη «στατιστική προσέγγιση για την πιθανότητα εγκυμοσύνης και γέννησης». Στην καθημερινή πρακτική, δεν διαθέτουν πάντα αξιόπιστους «προγνωστικούς παράγοντες». Το λεγόμενο «ποσοστό επιτυχίας» για

τη θεραπεία της στειρότητας, είναι αρκετά σταθερό και είναι περίπου 25-35% γεννήσεις ζώντος ανά κύκλο - ένα αποτέλεσμα που μπορεί να φαίνεται αρκετά ικανοποιητικό. Ωστόσο, αυτό σημαίνει επίσης ότι το «ποσοστό αποτυχίας» είναι περίπου 65-75%, γεγονός το οποίο είναι επώδυνο για τα ζευγάρια που υποβάλλονται σε μεγάλο οικονομικό και ψυχολογικό κόστος από τη διαδικασία (Szamatowicz and Szamatowicz, 2020).

Η υπογονιμότητα μπορεί να καταστεί ένα περίπλοκο ζήτημα, επομένως είναι σημαντικό να αξιολογηθούν και οι δύο σύντροφοι, κατά προτίμηση από κοινού. Και οι δύο πρέπει να αξιολογηθούν για ιστορικό λοιμώξεων από χλαμύδια ή γονόρροια, το οποίο μπορεί να οδηγήσει στο γυναικείο πληθυσμό σε φλεγμονώδη νόσο της πυέλου (pelvic inflammatory disease, PID). Τα χλαμύδια και η γονόρροια είναι σημαντικές αιτίες που προηγούνται της PID και της στειρότητας (Thable et al., 2020).



Σχήμα 1. Παρουσίαση αλγόριθμου για τη διάγνωση και τη θεραπεία της υπογονιμότητας.

### 1.1. Διαγνωστική προσπέλαση γυναικών

Το πρώτο και κρίσιμο βήμα στη διαγνωστική διερεύνηση του ζευγαριού με προβλήματα γονιμότητας, είναι το ιστορικό επειδή η λήψη του είναι απλή, αλλά και πολύ σημαντική ταυτόχρονα. Σ' αυτό το στάδιο, το ζεύγος σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ερωτηθεί για τη σεξουαλική δραστηριότητα. Οι γυναίκες προσπαθούν να μείνουν έγκυες και αν ναι για πόσο καιρό

προσπαθούν; Μόλις τεθεί η διάγνωση της στειρότητας, θα πρέπει να υποβληθούν και άλλες ερωτήσεις, ιδανικά και προς τους δύο συντρόφους, σχετικά με την ηλικία της γυναίκας και τη γνώση ότι η γονιμότητα μειώνεται με την ηλικία και ότι η ηλικία είναι ένας από τους βασικούς προγνωστικούς παράγοντες, τόσο για τη διάγνωση, όσο και για το αποτέλεσμα της θεραπείας. Επίσης η λήψη γυναικολογικού ιστορικού πρέπει να περιέχει ερωτήσεις σχετικά με τον εμμηνορροϊκό κύκλο. Σε γυναίκες κάτω των 35 ετών, η διάρκεια και η κανονικότητα του εμμηνορροϊκού κύκλου μπορεί να δώσει πληροφορίες για την ωοθυλακιορρηξία. Η μνημομητρορραγία μπορεί να υποδηλώνει την παρουσία πολυπόδων ή ινομυωμάτων της μήτρας, ενώ η σοβαρή δυσμηνόρροια μπορεί να υποδηλώνει ενδομητρίωση. Η αραιομηνόρροια ή η αμηνόρροια μπορεί να είναι ενδείξεις της ανωοθυλακιορρηξίας ή παθολογίας του ενδομητρίου, όπως η φυματίωση ή οι ενδομήτριες συμφύσεις. Δεν πρέπει να παραληφθεί η πιθανότητα εγκυμοσύνης ή η διάγνωση της πρωτοπαθούς ανεπάρκειας των ωοθηκών (primary ovarian insufficiency, POI). Οι γυναίκες με επανειλημμένες αποβολές ή με επιπλοκές εγκυμοσύνης μπορεί να χρήζουν διαφορετικής διαγνωστικής διερεύνησης. Η περαιτέρω διαγνωστική διαδικασία στις γυναίκες πρέπει να περιλαμβάνει κλινική εξέταση και ενδοκολπικό υπερηχογράφημα πυέλου. (Szamatowicz and Szamatowicz, 2020).

Υπάρχει μεγάλος αριθμός εξετάσεων για τη διάγνωση αιτιών υπογονιμότητας. Σύμφωνα με τις συστάσεις της “UnitedHealthcare” (2017), οι ακόλουθες εξετάσεις ή διαδικασίες είναι εδραιωμένες και ιατρικά απαραίτητες για τη διάγνωση της στειρότητας στις γυναίκες: μέτρηση ωοθυλακίων με κοιλότητα (ή άντρο), δοκιμή πρόκλησης κιτρικού κλομφαινίου, συγκεντρώσεων αντιμυλλεριανής ορμόνης (AMH), ορμόνη διέγερσης ωοθυλακίων (FSH), ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), προλακτίνης (PRL), ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς (TSH), στεροειδών -επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης. Επιπλέον, υπάρχουν επίσης διαδικασίες όπως η υστεροσαλπιγγογραφία (hysterosalpingogram, HSG), η διαγνωστική υστεροσκόπηση και η διαγνωστική λαπαροσκόπηση με ή χωρίς χρωματογραφία (χρωματοϋδροδιαβιβασμό). Τέλος υπάρχουν και οι ακόλουθες, μη ακόμη εδραιωμένες, δοκιμασίες: εκτιμήσεις της ανασταλτίνης-B και το τεστ ή φάσμα δεκτικότητας ενδομητρίου. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση αυτών των εξετάσεων και απαιτείται περισσότερη έρευνα για να υποστηριχθεί ο ισχυρισμός της θετικής συνεισφοράς τους στη θεραπεία της υπογονιμότητας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ένα μόνο και κοινώς αποδεκτό «ελάχιστο σύνολο διαγνωστικών εξετάσεων» για τη στειρότητα δεν υπάρχει. Υπάρχουν μόνο γενικές αρχές που προτείνουν την επιλογή των διαγνωστικών βημάτων για ζευγάρια με υπογονιμότητα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η διαγνωστική διαδικασία θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερές ιστορικό, με ιδιαίτερη προσοχή στην ηλικία της γυναίκας, ακολουθούμενο από λεπτομερή εξέταση. Θα πρέπει να εκτελεστούν περαιτέρω εξετάσεις, έχοντας υπόψη ότι οι λιγότερο επεμβατικές διαδικασίες δίνουν μεγάλη πιθανότητα να ανακαλυφθούν οι περισσότερες από τις αιτίες της υπογονιμότητας. Επίσης, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη. Στις γυναίκες, η ωοθυλακιορρηξία, το μειωμένο αποθεματικό

των ωοθηκών, η παθολογία της μήτρας ή των ωοθηκών, οι ενδοπυελικές συμφύσεις, η ενδομητρίωση και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS ή ΣΠΩ) παρατίθενται μεταξύ των πιο κοινών αιτίων υπογονιμότητας (Szamatowicz and Szamatowicz, 2020).

Ο κατάλογος των διαγνωστικών εξετάσεων για γυναίκες, που σχετίζονται με εγκυμοσύνη και γέννηση ζώντος νεογνού, είναι πολύ σύντομος και περιέχει την αξιολόγηση των ωαγωγών (HSG ή λαπαροσκόπηση) και την εκτίμηση της συγκέντρωσης της προγεστερόνης στη δεύτερη φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου. Σήμερα η HSG αντικαθίσταται από υπερηχοσαλπιγγογραφία αντίθεσης (Hy-CoSy), η οποία φαίνεται ότι είναι εξίσου αποτελεσματική στην εκτίμηση της βατότητας των σαλπίνγων, όσο και η HSG (Exalto, & Emanuel, 2019).

Στις γυναίκες, οι πιο συχνές αιτίες της στειρότητας είναι: δυσλειτουργία των ωοθηκών με ωορρηξία (25-35%), παθολογία των ωοθηκών (20-25%), ενδομητρίωση (10-20%), παθολογία της μήτρας (ινομύματα, συμφύσεις 5-10%) και ανεξήγητη στειρότητα (20-30%). Η πιο αποτελεσματική θεραπεία θα πρέπει να συνιστάται ανάλογα με την αιτία της στειρότητας που έχει τεθεί (Szamatowicz and Szamatowicz, 2020).

Θα χρειαστεί διεξοδικό ιστορικό εμμήνου ρύσεως, με λεπτομέρειες για τον κανονικό εμμηνορροϊκό κύκλο της ασθενούς, που περιλαμβάνει το διάστημα μεταξύ κύκλων, τη διάρκεια και την ποσότητα αιμορραγίας, καθώς και την ηλικία της εμμηναρχής. Η εμμηναρχή σε μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ενδομητρίωσης. Επιπλέον, η παρουσία ή απουσία υποκειμενικών και αντικειμενικών σημείων ωοθυλακιορρηξίας [που ονομάζονται επίσης “molimina”, δηλ. η εμφάνιση τριών ή τεσσάρων ήπιων συμπτωμάτων όπως ευαισθησία στο μαστό ή μασταλγία, έντονη επιθυμία για φαγητό, κόπωση, προβλήματα ύπνου, πονοκέφαλοι και κατακράτηση υγρών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης του εμμηνορροϊκού κύκλου (ο χρόνος μεταξύ ωορρηξίας και έναρξης της περιόδου)], σε όλη τη διάρκεια του κύκλου, μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό της ωοθυλακιορρηξίας. Η έλλειψη ωορρηξίας με ορισμένες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του ΣΠΩ, συχνά προκαλεί ανωμαλίες του κύκλου, όπως αμηνόρροια ή αραιομηνόρροια (Thable et al., 2020). Πυελικός πόνος με χρόνιο, κυκλικό, επίμονο ή εξελισσόμενο πρότυπο μπορεί να υποδηλώνει ενδομητρίωση. Οι γυναίκες μπορεί επίσης να παραπονεθούν για δυσπαρεύνια, διαταραχές αφόδευσης, δυσουρία ή μηννορραγία, που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση (Agarwal, et al., 2019).

Οι γυναίκες ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για οποιοδήποτε ιστορικό λειομυωμάτων, γνωστά και ως ινομύματα της μήτρας, καθώς αυτοί είναι οι συνηθέστεροι καλοήθεις όγκοι σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα λειομύματα μπορούν να προκαλέσουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, όπως μηννορραγία, αναιμία, πυελικό πόνο και υπογονιμότητα (Thable et al., 2020).

Προηγούμενη επιτυχημένη εγκυμοσύνη που την ακολούθησε η ανάπτυξη στειρότητας, γνωστή ως δευτερογενής στειρότητα, αποτελεί βασικό συστατικό του ιστορικού της ασθενούς, το οποίο πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την ομαλότητα της προηγούμενης

εγκυμοσύνης και τις συνθήκες του τοκετού. Αυτό το ιστορικό μπορεί να αποκαλύψει μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να έχουν συμβάλει στη δευτερογενή στειρότητα, συμπεριλαμβανομένων προηγούμενων αποβολών, προηγούμενων θεραπειών υπογονιμότητας και τραυματικών τοκετών, οι οποίοι μπορεί να έχουν προκαλέσει τραυματισμό ή ουλές στη γεννητική οδό. Εάν παρατηρηθούν θετικά ευρήματα κατά την αρχική εξέταση, ο/η επαγγελματίας που παρακολουθεί θα πρέπει να τα αντιμετωπίσει ή να κάνει την ανάλογη παραπομπή. Εάν ανακαλυφθούν παθήσεις που μπορεί να απαιτούν χειρουργική επέμβαση, όπως η παρουσία λειομυωμάτων, ο/η επαγγελματίας θα πρέπει να παραπέμψει αμέσως την ασθενή στον κατάλληλο ειδικό (Thable et al., 2020).

Το αθροιστικό ποσοστό επιτυχούς εγκυμοσύνης σε νεαρά ζευγάρια 25-29 ετών είναι 60% μέσα στους πρώτους έξι μήνες, ενώ όταν η ηλικία των γυναικών είναι άνω των 35 ετών το ποσοστό αυτό φθάνει μόλις το 25% και μειώνεται όσο μεγαλώνει η ηλικία των γυναικών και η διάρκεια της προσπάθειας επιτυχούς σύλληψης. Για να μεγιστοποιηθούν οι πιθανότητες σύλληψης, τα ζευγάρια μπορούν να πληροφορηθούν σχετικά με τη γόνιμη περίοδο, η οποία γενικά περιλαμβάνει τις 5 ημέρες πριν από την ωοθυλακιορρηξία καθώς και την ημέρα της ωοθυλακιορρηξίας. Τα ζευγάρια μπορούν να έχουν συχνή σεξουαλική επαφή για να εξασφαλίσουν τη μέγιστη κάλυψη της γόνιμης περιόδου (Thable et al., 2020).

#### Χειρουργικό ιστορικό

Το ιστορικό της ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει οποιαδήποτε προηγούμενη κοιλιακή ή πυελική χειρουργική επέμβαση, όπως διαστολή και απόξεση, από επιλεκτική, αυτόματη ή θεραπευτική έκτρωση, ή χειρουργική σάλπιγγας από προηγούμενη έκτοπη κύηση. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για ιστορικό επεμβάσεων τραχήλου όπως κωνοειδής εκτομή με ηλεκτροχειρουργικό βρόγχο ή αγκύλη (loop electrosurgical excision procedure, LEEP), κρυσταλλοχειρουργικής τραχήλου ή βιοψία τραχήλου μετά από προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που οδηγεί σε παθολογικό αποτέλεσμα (Thable et al., 2020).

#### Προηγούμενη και παρούσα κατάσταση υγείας

Η παρελθούσα και η παρούσα κατάσταση της υγείας θα πρέπει να αξιολογούνται και να τεκμηριώνονται λεπτομερώς, επισημαίνοντας τυχόν παράγοντες που πυροδοτούν ή επιταχύνουν συμβάντα που μπορεί να συμβάλλουν στη στειρότητα. Είναι ευρέως γνωστό ότι ο καρκίνος και οι θεραπείες του μπορούν να επηρεάσουν τη γονιμότητα. Οποιοσδήποτε τύπος χειρουργικής παρέμβασης όπως αναφέρθηκε κοντά ή στην αναπαραγωγική οδό μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό ουλώδους ιστού και συμφύσεων, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν τη μελλοντική γονιμότητα. Απαιράιτητος είναι ο αποκλεισμός καρδιαγγειακών και μεταβολικών διαταραχών ενώ οι γυναίκες με ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο στειρότητας που δεν σχετίζεται με τις άμεσες επιδράσεις των αντισωμάτων στη γονιμοποίηση και την εμφύτευση

(Thable et al., 2020).

### Ψυχική και συναισθηματική υγεία

Η συναισθηματική υγεία των ζευγαριών συχνά παραβλέπεται στην πρωτοβάθμια φροντίδα και πρέπει να συμπεριληφθεί στις αξιολογήσεις γονιμότητας. Τα ποσοστά δυσαρέσκειας για τη σεξουαλική λειτουργία, κατάθλιψης, άγχους και συζυγικής διαφωνίας είναι εντυπωσιακά υψηλά μεταξύ των ζευγαριών που αντιμετωπίζουν διάγνωση στειρότητας (Shahraki, et al., 2018).

Ιδιαίτερα, τα υψηλά ποσοστά άγχους και κατάθλιψης μεταξύ των στειρών γυναικών αντιπροσωπεύουν σημαντικό εμπόδιο στην επίτευξη εγκυμοσύνης. Οι επαγγελματίες μπορούν να εντοπίσουν νωρίς τις ασθενείς που ενδέχεται να χρειάζονται παραπομπές σε επαγγελματίες ψυχικής υγείας, μέσω της χρήσης προσυμπτωματικού ελέγχου, με την Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης στο Νοσοκομείο, την απογραφή κατάθλιψης Beck ή την Κλίμακα Κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών-κατάθλιψης (the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Beck Depression Inventory, the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Η έρευνα των Thable et al. (2020) υποστηρίξε την ιδέα ότι οι σωστές ψυχολογικές παρεμβάσεις διπλασίασε το ποσοστό εγκυμοσύνης σε μη γόνιμες γυναίκες που συμμετείχαν, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (μαρτύρων).

### Συσχετισμοί με τον τρόπο ζωής

Είναι σημαντικό να διερευνηθεί το κοινωνικό ιστορικό των ζευγαριών, για να εντοπιστούν πιθανοί παράγοντες κινδύνου για τη στειρότητα και να υποστηριχθεί ο σχεδιασμός της προκαταρκτικής διαδικασίας, πριν από τη σύλληψη. Ο σχεδιασμός πρέπει να περιλαμβάνει την τυπική προγεννητική χρήση βιταμινών με φολικό οξύ, από όλες τις γυναίκες που θέλουν να επιτύχουν εγκυμοσύνη. Και οι δύο σύντροφοι αλλά ιδίως οι γυναίκες θα πρέπει να ενθαρρύνονται να κάνουν υγιεινές επιλογές τρόπου ζωής, που προάγουν τη συνολική καλή υγεία όπως το να τρέφονται ποιοτικά και να αποφεύγουν δυνητικές πηγές τοξικότητας στο εμβryo. Οι γυναίκες πρέπει να ενθαρρύνονται να λαμβάνουν προγεννητικά βιταμίνη με φολικό οξύ (400 - 800 mcg καθημερινά) για τον περιορισμό του κινδύνου πρόκλησης ατελειών στο νευρικό σωλήνα του εμβρύου (Thable et al., 2020).

### **1.2. Διαγνωστική προσπέλαση ανδρών**

Παράγοντες που οφείλονται στους άρρενες αντιπροσωπεύουν το 40% όλων των περιπτώσεων στειρότητας και συχνά συνυπάρχει γυναικείος και ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας. Επομένως, είναι σημαντικό να συζητηθεί οποιαδήποτε πιθανή στυτική ή εκσπερματική δυσλειτουργία και να προσδιοριστεί εάν ο άρρεν σύντροφος είχε γίνει προηγουμένως πατέρας. Οι ασθενείς πρέπει να απέχουν από τη χρήση φραγμών για το σπέρμα, όπως τα μη συνταγογραφούμενα προϊόντα που περιέχουν σπερματοκτόνα. Ο τράχηλος, η βλέννα που παράγει

και το κέρασ της μήτρας αποτελούν επίσης ένα ανατομικό και φυσιολογικό φραγμό για τη διέλευση του σπέρματος. Οι συμπεριφορές μετά τη συνουσία που επηρεάζουν την ανατομική διέλευση, όπως η κένωση ή ο ψεκασμός με νερό του κόλπου αμέσως μετά τη σεξουαλική επαφή, θα πρέπει να αποθαρρύνονται για στείρα ζευγάρια. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εξάλειψης δραστηριοτήτων ή προϊόντων ώστε να ελαχιστοποιούνται οι φραγμοί στη γραμμική προοδευτική κινητικότητα του σπέρματος και το πέρασμα από τον κόλπο, τη μήτρα και σάλπιγγες για ένα ζευγάρι με υπογονιμότητα (Thable et al., 2020).

Στους άνδρες, το τεστ που συσχετίζεται σημαντικά με την εγκυμοσύνη είναι η αξιολόγηση του σπέρματος (σπερμοδιάγραμμα). Σύμφωνα με τις συστάσεις της “UnitedHealthcare”, ο κατάλογος των δοκιμασιών ή των διαδικασιών που είναι αποδεδειγμένες και ιατρικά απαραίτητες για τη διάγνωση της στειρότητας σε άνδρες ασθενείς, είναι ο ακόλουθος: αντισώματα κατά του σπέρματος (αντισπερματικά), γενετικός προσυμπτωματικός έλεγχος (μεταλλάξεις γονιδίων κυστικής ίνωσης, καρύοτυπος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, δοκιμή μικροδιαγραφής χρωμοσώματος Y), επίπεδα ορμονών LH, FSH, προλακτίνης, τεστοστερόνης (ολική και ελεύθερη), αριθμός λευκοκυττάρων στο σπέρμα, ανάλυση ούρων μετά από εκσπερμάτιση, υπερηχογράφημα όσχεως, όρχεων βιοψία όρχεων, αγγειογραφία και, όπως προαναφέρθηκε, ανάλυση σπέρματος. Υπενθυμίζεται ότι υπάρχει ένας μακρύς κατάλογος εξετάσεων που δεν έχουν καθιερωθεί και δεν είναι ιατρικά απαραίτητες για τη διάγνωση της στειρότητας σε άνδρες ασθενείς: ανάλυση σπέρματος υποβοηθούμενη από H/Y (computer-assisted sperm analysis, CASA), δοκιμασία πρόσδεσης σε υαλουρονικό οξύ (HBA), διείδυσης του σπέρματος στην τραχηλική βλέννη μετά την συνουσία, δοκιμασία δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), δοκιμασία αντίδρασης ακροσωμάτων σπέρματος και δοκιμασίες ακεραιότητας/κατακερματισμού DNA σπέρματος (υπάρχουν πολλές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής αποδιάταξης της χρωματίνης (sperm chromatin dispersion test, SCD) και δοκιμασία αποσυμπύκνωσης DNA σπέρματος -SDD) (Szamatowicz and Szamatowicz, 2020).

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχει καμία εγγύηση ότι ακόμη και μετά από όλες τις καθιερωμένες δοκιμές και συνεδρίες συμβουλευτικής, το τελικό αποτέλεσμα θα είναι η εγκυμοσύνη και η γέννηση ενός υγιούς νεογνού. Η ανάλυση του σπέρματος (σπερμοδιάγραμμα) και η αξιολόγηση της FSH σε περιπτώσεις που προετοιμάστηκαν για αναρρόφηση σπέρματος (testicular sperm aspiration, TESA) έχουν την υψηλότερη πρακτική αξία για την περαιτέρω θεραπεία υπογονιμότητας (Szamatowicz and Szamatowicz, 2020).

Ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει τη διαδικασία λήψης αποφάσεων στη θεραπεία της στειρότητας θα πρέπει να είναι η αιτία της στειρότητας αλλά και η ηλικία της γυναίκας, η διάρκεια της στειρότητας και ο αριθμός των κύκλων θεραπείας που είχαν προηγουμένως εκτελεστεί. Το πρόγραμμα θεραπείας στειρότητας πρέπει να είναι όσο το δυνατόν περισσότερο προσαρμοσμένο στις ατομικές ανάγκες. Στο ζευγάρι θα πρέπει να προσφέρεται συμβουλευτική υψηλής ποιότητας μαζί με σωστά επιλεγμένα διαγνωστικά τεστ και την πιο αποτελεσματική θεραπεία, που



περιλαμβάνει τη φαρμακευτική (συντηρητική), την χειρουργική επέμβαση -κυρίως την χειρουργική ενδοσκόπηση- και την ART. Οι βασικές απαιτήσεις στη θεραπεία της στειρότητας πρέπει να βασίζονται στον κανόνα ότι η προσφερόμενη θεραπεία πρέπει πάντα να είναι η πιο αποτελεσματική από τις διαθέσιμες, αυτή τη στιγμή, επιλογές (Szamatowicz and Szamatowicz, 2020).

#### Χειρουργικό ιστορικό

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο για προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις στην ουρογεννητική οδό, που μπορεί να επηρεάσουν τη γονιμότητα, συμπεριλαμβανομένης της αντιστροφής της αγγειεκτομής, της χειρουργικής επέμβασης για καρκίνο των όρχεων ή της χειρουργικής αποκατάστασης κρυπορχίας. Εάν αποκαλυφθεί μια πάθηση που μπορεί να δικαιολογεί χειρουργική επέμβαση, ο/η επαγγελματίας υγείας θα πρέπει αμέσως να παραπέμψει τον ασθενή στον κατάλληλο ειδικό (Thable et al., 2020).

#### Συσχετισμοί με τον τρόπο ζωής

Οι άρρενες πρέπει να γνωρίζουν ότι η χρήση νερού υψηλής θερμοκρασίας, εφαρμοστών εσωρούχων καθώς και ορισμένες αθλητικές δραστηριότητες όπως ποδηλασία μπορούν να αυξήσει τη θερμοκρασία των όρχεων και να οδηγήσουν σε αλλοιωμένη σπερματογένεση (Thable et al., 2020).

#### Οικογενειακό ιστορικό

Ένα διεξοδικό οικογενειακό ιστορικό μπορεί να επισημάνει μια πιθανή γενετική προδιάθεση σε διάφορες παθήσεις που εμπλέκονται στη στειρότητα. Στις γενετικές παθήσεις που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα ποσοστά γονιμότητας περιλαμβάνονται ΣΠΩ, σύνδρομο εύθραυστου χρωματοσώματος X, πρόωρη ανεπάρκεια των ωοθηκών, ενδομητρίωση, σύνδρομο Klinefelter και κυστική ίνωση στους άνδρες. Η παραπομπή σε γενετικό σύμβουλο μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό γενετικών παθήσεων. Αυτό γίνεται ιδανικά εν αναμονή των ηλικιών τεκνοποίησης, για τον προσδιορισμό του συνολικού κινδύνου (Thable et al., 2020).

### **1.3. Φάρμακα και άλλες ουσίες**

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός συνταγογραφούμενων φαρμάκων και παράνομων ουσιών που εμπλέκονται στην ανδρική και γυναικεία υπογονιμότητα. Αυτές οι ουσίες συμβάλλουν στη στειρότητα τόσο μέσω πρωτογενών, όσο και δευτερογενών οδών. Πολλά φάρμακα και ουσίες επηρεάζουν την σπερματογένεση στους άρρενες, συμπεριλαμβανομένων της μαριχουάνας, των αναβολικών στεροειδών και της νικοτίνης. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη και των δυσουρικών συμπτωμάτων του κατώτερου

ουροποιητικού συστήματος, μπορεί να επηρεάσουν σοβαρά την γονιμότητα στους άνδρες και περιλαμβάνουν άλφα-αδρενεργικούς αναστολείς (όπως ταμσουλοσίνη ή δοξαζοσίνη) και αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης (φινναστερίδη, dutasteride). Αυτοί οι τύποι φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν οπισθοδρομική εκσπερμάτωση, ανικανότητα, μειωμένη λίμπιντο (σεξουαλική ορμή) και συνολική μείωση του όγκου εκσπερμάτωσης. Όταν είναι απαραίτητο, αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να διακόπτονται ή να αντικαθίστανται με έναν εναλλακτικό παράγοντα, μετά από διαβούλευση με έναν ουρολόγο για μια συνεργατική διαχείριση (Thable et al., 2020).

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της υπέρτασης και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί να έχουν επιζήμια αποτελέσματα στη γονιμότητα των ανδρών. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα σ' αυτό τον τομέα. Για παράδειγμα, η προπρανολόλη μπορεί να προκαλέσει χαμηλή λίμπιντο μέσω χαμηλότερων επιπέδων τεστοστερόνης και στυτικής δυσλειτουργίας. Όταν απαιτείται, πρέπει να αντικαθίστανται από ασφαλέστερους παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να περιλαμβάνουν αμλοδιπίνη ή υδροχλωροθειαζίδη, που προκαλούν λιγότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με τη γονιμότητα των ανδρών, από τους β-αποκλειστές, τους αναστολείς μετατροπής της αγγιοτενσίνης ή άλλους τύπους αναστολέων διαύλων ασβεστίου (Thable et al., 2020).

Τα φάρμακα που αναγνωρίζονται ευρύτερα και έχουν ερευνηθεί εκτεταμένα, που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν σημαντικά τη γονιμότητα τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών, ανήκουν στις κατηγορίες ψυχοθεραπευτικών, αντιψυχωσικών και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Παρόλο που η αντικαταθλιπτική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει αποτελεσματικά την εκδήλωση της μείζονος κατάθλιψης, μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα της σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συχνά οδηγούν σε μη τήρηση και επακόλουθες υποτροπές στα συμπτώματα κατάθλιψης. Τα σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά συσχετίζονται συχνά με την έναρξη της σεξουαλικής δυσλειτουργίας, επηρεάζοντας περισσότερο από το 70% των σεξουαλικά ενεργών ασθενών. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη αυτών των φαρμάκων πρέπει να σταθμίζονται σε ατομική βάση, πριν από τη διακοπή τους (Thable et al., 2020).

Δεδομένου ότι το αλκοόλ είναι η πιο διαδεδομένη ψυχαγωγική ουσία, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τις επιπτώσεις του στη γονιμότητα των γυναικών και των ανδρών. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η βαριά κατανάλωση αλκοόλ, που ορίζεται ως περισσότερα από οκτώ τυποποιημένα ποτά την εβδομάδα για τις γυναίκες, μπορεί να μειώσει τα αποθέματα των ωοθηκών και τη δυνατότητα γονιμοποίησης. Η βαριά κατανάλωση αλκοόλ στους άνδρες, που ορίζεται ως περισσότερα από 15 τυποποιημένα ποτά την εβδομάδα, μπορεί επίσης να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα μειώνοντας την ποιότητα του σπέρματος, με περιστασιακές περιπτώσεις αζωοσπερμίας (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Επιπλέον, έχει τεκμηριωθεί ότι η διαταραχή χρήσης αλκοόλ και η οξεία δηλητηρίαση από αλκοόλ σχετίζονται με τη σεξουαλική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλής λίμπιντο και της στυτικής / εκσπερματικής δυσλειτουργίας. Η επίδραση της ελαφριάς έως μέτριας

κατανάλωσης αλκοόλ στη γονιμότητα των ανδρών και των γυναικών δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική. Η διαταραχή χρήσης αλκοόλ συχνά δεν συζητείται στο πλαίσιο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης σε σχέση με πιθανές αιτίες στειρότητας και πρέπει να διερευνηθεί για όλους τους ασθενείς. (Thable et al., 2020).

Φάρμακα και άλλες ουσίες που επηρεάζουν τη γονιμότητα (Thable et al., 2020).

- μαριχουάνα
- νικοτίνη
- αναβολικά στεροειδή
- άλφα-αδρενεργικοί αποκλειστές
- Αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης
- προπρανολόλη
- σπιρονολακτόνη
- αντιψυχωσικά φάρμακα
- τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
- βαριά χρήση αλκοόλ
- οπιοειδή
- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Επιπλέον, η γυναικεία γονιμότητα μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από τη χρήση οπιούχων, ανεξάρτητα από το εάν αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ψυχαγωγικά ή για χρόνιες διαταραχές του πόνου. Αν και η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη, φαίνεται ότι η χρήση οπιούχων μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το σύστημα άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης. Επομένως, ένα περιεκτικό ιστορικό λήψης φαρμάκων και ουσιών είναι σημαντικό και η παροχή συμβουλών σχετικά με την ψυχαγωγική χρήση οπιοειδών πρέπει να αντιμετωπίζεται στο στάδιο πριν από τη σύλληψη, όταν είναι δυνατόν (Thable et al., 2020).

Τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα πωλούνται σε εκατομμύρια ασθενείς σε όλο τον κόσμο κάθε μέρα. Η ασπιρίνη, η ιβουπροφαίνη και η ναπροξένη είναι ΜΣΑΦ με αναλγητική δράση, αναστέλλοντας τα ένζυμα που εμπλέκονται στη σύνθεση προσταγλανδίνης. Η αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδίνης μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τον τύπο ΜΣΑΦ, με την ασπιρίνη να είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει προβλήματα και τη ναπροξένη το πιο πιθανό (McInerney et al., 2017).

Η χρήση καθημερινής χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε φαινομενικά υγιείς γυναίκες, δεν συνιστάται όταν προσπαθούν να συλλάβουν. Μόνο οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων μπορούν να επωφεληθούν από την καθημερινή χαμηλή δόση ασπιρίνης, εκτός από την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, και θα πρέπει να δίνεται και να διαχειρίζεται η δόση της από ένα μαιευτήρα-γυναικολόγο (Thable et al., 2020).

#### **1.4. Κλινική εξέταση**

Οι συγκεκριμένες αιτίες των προβλημάτων γονιμότητας των ζευγαριών είναι απίθανο να αποκαλυφθούν κατά τη κλινική/σωματική εξέταση. Ωστόσο, μερικές φυσικές αιτίες στειρότητας είναι ανιχνεύσιμες κατά την εξέταση αυτή, ιδιαίτερα εκείνες που σχετίζονται με PCOS ή ενδομητρίωση. Οι γυναίκες ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων έχουν συχνά υψηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), υπερβολική τριχοφυΐα στο πρόσωπο, ακμή και αλωπεκία, που είναι όλοι ισχυροί δείκτες PCOS. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι μεγαλύτερες γυναίκες με PCOS μπορεί να έχουν χαμηλότερα ποσοστά υπερανδρογονικών συμπτωμάτων και μπορεί να έχουν ανακτήσει τους κανονικούς κύκλους της εμμηνού ρύσεως. Επιπλέον, οι υψηλοί και χαμηλοί ΔΜΣ μπορούν να επηρεάσουν τη γενική γονιμότητα και πρέπει να τεκμηριωθούν (Thable et al., 2020).

Η κλινική εξέταση των γυναικών πρέπει να περιλαμβάνει και ψηλάφηση του θυρεοειδούς αδένος για το μέγεθος και την παρουσία οζιδίων. Μια αμφίχειρη πυελική εξέταση και πλήρης επισκόπηση των γυναικείων γεννητικών οργάνων με κολποδιαστολέα θα πρέπει να ολοκληρωθεί για να εκτιμηθεί η βατότητα του τραχήλου της μήτρας, η παρουσία πολυπόδων, πιθανές ανατομικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας και του κόλπου ή σημεία που υποδηλώνουν την παρουσία ενεργής λοίμωξης, όπως ευαισθησία κατά την μετακίνηση τραχήλου, ψηλάφηση επώδυνης μάζας στην ανατομική θέση των εξαρτημάτων (σαλπγγοωθηκικό απόστημα). Το γενικό μέγεθος, το σχήμα και η κινητικότητα της μήτρας θα πρέπει να αξιολογείται. Επίσης απαιτείται δακτυλική εξέταση για έλεγχο των ιερομητρικών συνδέσμων, του ορθοκολπικού χώρου, του δουγλάσειου χώρου και των παραμητρίων (adnexa), ιδιαίτερα σε υποψία ενδομητρίωσης (Thable et al., 2020).

Γενικά, δεν απαιτείται κλινική/σωματική εξέταση του άρρενος συντρόφου, εκτός εάν έχουν εντοπιστεί παράγοντες κινδύνου στο ιστορικό υγείας, το οποίο στη συνέχεια θα οδηγούσε σε μια εστιασμένη σωματική εξέταση (Thable et al., 2020).

#### **1.5. Περιγραφή διαγνωστικών εργαστηριακών εξετάσεων**

Στις γυναίκες, οι εργαστηριακές εξετάσεις επιτρέπουν την ανίχνευση ορμονικών ανισορροπιών. Οι αρχικές έρευνες σε γυναίκες ασθενείς θα πρέπει να περιλαμβάνουν μέτρηση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και των επιπέδων οιστραδιόλης κατά τη διάρκεια της 2ης έως 4ης ημέρας του εμμηνορροϊκού κύκλου. Η ωοθυλακιόρρηξία μπορεί να επιβεβαιωθεί μετρώντας τα επίπεδα προγεστερόνης την 21η ημέρα του εμμηνορροϊκού κύκλου. Οι γυναίκες που πραγματοποιούν βασική παρακολούθηση της θερμοκρασίας του σώματος και γνωρίζουν την ημέρα της ωοθυλακιόρρηξίας τους, μπορούν να μετρούν επίπεδα προγεστερόνης 7 ημέρες μετά. Όλες οι άλλες εργαστηριακές εξετάσεις μπορούν να γίνουν ανά πάσα στιγμή στον εμμηνορροϊκό κύκλο και πρέπει να περιλαμβάνουν τα εξής: μέτρηση θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), επιπέδων προλακτίνης, ορολογικός έλεγχος για

ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, HIV και σύφιλη, ερυθρά και ανεμευλογία, γενική εξέταση ούρων και τραχηλικού επιχρίσματος για χλαμύδια και γονόρροια (Thable et al., 2020).

Πίνακας 2. Εργαστηριακές φυσιολογικές τιμές ορμονών.

CD 2-4 FSH	<10 mIU/mL
CD 2-4 LH	2-13 mIU/mL
CD 2-4 Οιστραδιόλη	<60-80 pg/mL
AMH*	<1.0 ng/mL**
CD 21 Προγεστερόνη	>5 ng/mL or >15.9 nmol/L
TSH***	0.4-2.5 mIU/mL
Προλακτίνη	4-23 ng/mL

CD, cycle day, ημέρα κύκλου

Όλες οι δοκιμασίες εξαρτώνται από το εργαστήριο.

\* προσδιορισμός εξαρτώμενος από την ηλικία.

\*\*<1 ng/mL δείχνει πολύ χαμηλά επίπεδα.

\*\*\*TSH εύρος για τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.

Πρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να εξετάζονται με βάση τους παράγοντες κινδύνου των ασθενών και τα αποτελέσματα των κλινικών εξετάσεων. Αυτές οι εξετάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν γενική εξέταση αίματος, ολοκληρωμένο μεταβολικό προφίλ, αιμοσφαιρίνη A1C, μέτρηση τιμών λιπιδίων και αντιμυλεριανής ορμόνης (AMH). Η AMH εκφράζεται από τα προκοιλιακά ωοθυλάκια και πρώιμα ωοθυλάκια και αντανακλά τα εναπομένοντα αρχέγονα θυλάκια (ή αυτά που μόλις αρχίζουν να αναπτύσσονται) ή το απόθεμα των ωοθηκών σε ώρια. Είναι ο καλύτερος βιοχημικός δείκτης της λειτουργίας των ωοθηκών, ακόμη και σε σύγκριση με την FSH, η οποία έχει μεγαλύτερη μεταβλητότητα μεταξύ κύκλων. Τα αποτελέσματα των δοκιμών AMH είναι ειδικά για την ηλικία, επειδή τα επίπεδα συνήθως μειώνονται με την ηλικία, μαζί με την αναπαραγωγική υγεία και ικανότητα. Τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα της ορμόνης στον ορό πρέπει να οδηγούν σε άμεση παραπομπή σε ειδικό γονιμότητας για περαιτέρω αξιολόγηση και θεραπεία (Thable et al., 2020).

Εάν υπάρχει υποψία ΣΠΩ, θα πρέπει επίσης να μετρηθούν τα επίπεδα τεστοστερόνης. Ένα ενδοκολπικό υπερηχογράφημα μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση πολλαπλών μικρής διαμέτρου ωοθυλακίων, τα οποία είναι συνήθως εμφανή σε ασθενείς με ΣΠΩ. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο πυελικός υπέρηχος δεν απαιτείται αποκλειστικά για τη διάγνωση του ΣΠΩ, σύμφωνα με τα κριτήρια του Ρότερνταμ (Thable et al., 2020).

Άνδρες: Παρόλο που δεν είναι τόσο αποτελεσματικός προγνωστικός παράγοντας της συνολικής ανδρικής γονιμότητας, μια ανάλυση σπέρματος (σπερμοδιάγραμμα) παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος κατά την αξιολόγηση της ανδρικής γονιμότητας. Όπως περιγράφεται από τον ΠΟΥ, το πιο πρόσφατο κανονικό εύρος αναφοράς για την ανάλυση σπέρματος είναι (World Health Organization, 2010):

- όγκος >1.5 mL
- συγκέντρωση σπέρματος >15 x 10<sup>6</sup>/mL
- ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων >39 x 10<sup>6</sup>
- ολική κινητικότητα >40%
- ζωτικότητα (%) >58%
- μορφολογία σπέρματος (% κανονικού) >4% (Thable et al., 2020).

Προκειμένου να επιτευχθούν πιο ακριβή αποτελέσματα, το δείγμα θα πρέπει να συλλέγεται μετά από μια περίοδο αποχής από σεξουαλική δραστηριότητα (2 έως 7 ημέρες), να διατηρείται θερμό και να μεταφέρεται κατάλληλα σε χώρο εργαστηρίου, εντός 60 λεπτών από την εκσπερμάτωση. Εάν βρεθεί ένα μη φυσιολογικό αποτέλεσμα, μια επανάληψη SA πρέπει να γίνει εντός 3 μηνών. Τυχόν μη φυσιολογικοί δείκτες SA πρέπει να σημάνουν την άμεση παραπομπή σε ουρολόγο και ειδικό στη γονιμότητα. Εκτός από την SA, οι άνδρες σύντροφοι θα πρέπει επίσης να κάνουν ορολογικές εξετάσεις ηπατίτιδας B, ηπατίτιδας C, HIV και σύφιλης (Thable et al., 2020).

## **Κεφάλαιο 2. Εφαρμογή και καταλληλότητα της υστεροσκόπησης στην κλινική πράξη**

Με τις εξελίξεις στα όργανα μικροσκόπησης, η υστεροσκόπηση στο εξωτερικό ιατρείο είναι πρότυπη διαδικασία για τη διερεύνηση της παθολογίας του ενδομητρίου, με την δυνατότητα ταυτόχρονης εκτέλεσης μικρής έκτασης και βαρύτητας επεμβάσεων. Οι ασθενείς εκτιμούν συνήθως τις αποτελεσματικές επεμβάσεις του τύπου «διαπιστώνω επιτόπου και αντιμετωπίζω», με τόσο περιορισμένη ενόχληση, ώστε να μην χρειάζεται η ταλαιπωρία της εισόδου στο χειρουργείο και η ανάγκη για αναισθησία. Ωστόσο, υπάρχουν αντιπαραθέσεις σχετικά με την καταλληλότητα της εφαρμογής της σε ορισμένες κλινικές παθήσεις. Οι ανησυχίες περιλαμβάνουν (1) τα κριτήρια υστεροσκόπησης που εφαρμόζονται στον ιδιαίτερα αυξημένο αριθμό ασθενών που πάσχουν από μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας και υπογονιμότητα (2) τη συχνότητα επαναλαμβανόμενης υστεροσκόπησης σε ορισμένους τύπους ασθενών, όπως σε περίπτωση καρκίνου του ενδομητρίου υπό θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας, για παρακολούθηση της νόσου ή σε άτομα με σοβαρές

ενδομήτριες συμφύσεις, που χρειάζονται συμφυσιολύσεις για να ακολουθήσει επιτυχής σύλληψη. Σ' αυτά τα θέματα, το κατάλληλο πρωτόκολλο επανειλημμένης εφαρμογής υστεροσκόπησης στερείται συναίνεσης (Yen et al., 2019).

Η υστεροσκόπηση είναι ένα ισχυρό εργαλείο για τη διάγνωση και τη θεραπεία ενδομήτριων παθολογιών. Οι ενδείξεις της διαγνωστικής υστεροσκόπησης περιλαμβάνουν την μη φυσιολογική ή ανώμαλη αιμορραγία της μήτρας (AUB), ύποπτες βλάβες ή ξένο σώμα που δημιουργεί πρόβλημα στην ενδομήτρια κοιλότητα, ή παρακολούθηση μετά από συγκεκριμένη θεραπεία, όπως παρατίθενται στον Πίνακα 2. Η διαγνωστική υστεροσκόπηση πρέπει να εκτελείται στη φάση κυτταρικού πολλαπλασιασμού του εμμηνορροϊκού κύκλου για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και η στοχευμένη βιοψία μπορεί να πραγματοποιείται όποτε χρειάζεται. Ωστόσο, η εγκυμοσύνη καθώς και οι λοιμώξεις της γεννητικής οδού, όπως η πυελική φλεγμονώδης νόσος (PID), η πυομήτρα και οι ενεργές λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ή του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων, αποτελούν αντενδείξεις για την υστεροσκόπηση. Αν και η διαγνωστική υστεροσκόπηση είναι εφικτή σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου, φαίνεται ότι στον εξωφυτικού τύπου καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αντενδείκνυται, γιατί υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας (Yen et al., 2019).

Η τάση έδειξε ότι η διαγνωστική υστεροσκόπηση, καθώς και επιλεκτικές, μικρές χειρουργικές επεμβάσεις, θα μπορούσαν να εκτελεστούν στο ιατρείο, σε ασθενείς που έχουν τις αισθήσεις τους, αντί σε χειρουργικό τραπέζι (OR) υπό γενική αναισθησία. Ευέλικτα υστεροσκόπια οπτικών ινών είναι διαθέσιμα σε μικρές διαμέτρους, 3,2-3,5 mm, με εκτρεπόμενο άκρο σε εύρος 90°-120°. Τα παραπάνω προσφέρουν το πλεονέκτημα μη απαιτούμενης διαστολής του τραχήλου και μειωμένου μετεγχειρητικού πόνου για τις ασθενείς. Το άκαμπτο υστεροσκόπιο με φακό ράβδου, συνήθως σε διάφορα άκρα πλάγιας λοξής γωνίας θέασης, χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εξωτερικό περίβλημα 4 έως 5 mm που επιτρέπει τη διέλευση ημι-άκαμπτων οργάνων όπως ψαλίδι, λαβές και λαβίδα βιοψίας, έτσι ώστε επιλεκτικές, μικρές επεμβάσεις να μπορούν να εκτελεστούν ασφαλώς, όπως πολυπεκτομή ή συμφυσιόλυση (Salazar and Isaacson, 2018).

Σε μια μελέτη της υστεροσκόπησης που διεξάγεται στο ιατρείο, χωρίς αναισθησία, σε 2402 περιπτώσεις, η μέση βαθμολογία πόνου κατά την εξέταση ήταν 3,57 στα 10 [3,48-3,66] και 0,89 [0,83-0,95] 5 λεπτά αργότερα (Carpas et al., 2016).

Οι γυναίκες εκτίμησαν την προσέγγιση «διαπιστώνω επιτόπου και αντιμετωπίζω», όπως χαρακτηρίστηκε πιο πάνω, με την οποία αποφεύγονται οι κινδύνοι από την αναισθησία, απαιτείται λιγότερος χρόνος απουσίας από την εργασία σε σύγκριση με τις διαδικασίες OR, και μειώνεται το χρηματικό κόστος που επιβαρύνει την ασθενή (Yen et al., 2019).

Σε σύγκριση με αυτές τις έμμεσες αλλά λιγότερο επεμβατικές μεθόδους απεικόνισης, όπως η διακολλική υπερηχογραφία (TVS), η υστεροσαλπιγγογραφία (HSG) και η υπερηχογραφία (US) με έγχυση αλατούχου διαλύματος, η υστεροσκόπηση θεωρείται ως η πρότυπη διαδικασία ("gold standard") για την εκτίμηση της ενδομήτριας κοιλότητας, διότι παρέχει τη δυνατότητα άμεσης οπτικοποίησης, βιοψίας και θεραπείας της βλάβης. Ωστόσο, υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με την

καταλληλότητα της χρήσης της (1) στην παρακολούθηση της AUB και της υπογονιμότητας ως ρουτίνα, λόγω της σχετικά επεμβατικής και δαπανηρής φύσης της (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015), (2) στην παρακολούθηση του καρκίνου του ενδομητρίου υπο θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας λόγω ανησυχίας διασποράς καρκινικών κυττάρων και (3) στο πρωτόκολλο αντιμετώπισης ασθενών με σοβαρές ενδομήτριες σύμφυσεις καθώς δεν εγγυάται επαναλαμβανόμενη αποτελεσματικότητα (IUA) (Yen et al., 2019).

Πίνακας 3. Ενδείξεις για διαγνωστική υστεροσκόπηση (Yen et al., 2019).

#### Υποψία ενδοκοιλοτικής μάζας

- Μάζα ενδομητρίου: π.χ. πολύποδας ενδομητρίου
- Μυομητρική μάζα: π.χ. λειομύωμα
- Παραμένον ιστός κύησης
- Ξένο σώμα: π.χ. παραμένον κατάλοιπο IUD ή μετατόπιση

Μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας (εκτός από αιτιολογία προερχόμενη από τον τράχηλο της μήτρας)

- Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας<sup>a</sup>
- Περιεμμηνοπαυσιακή και/ή μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία

#### Μη φυσιολογική πάχυνση του ενδομητρίου

- Υποψία υπερπλασίας του ενδομητρίου ή κακοήθεια

#### Υποψία στειρότητας ή προβλήματα εμφύτευσης

- Επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης
- Καθέξιν αποβολές
- Έρευνα για ενδομητρικό παράγοντα υπογονιμότητας

#### Υποψία συγγενούς ανωμαλίας

- Διάφραγμα της μήτρας: πλήρες ή ατελές
- Μονόκερως / Δίκερως / Δίδελφος μήτρα

#### Υποψία ενδομήτριας σύμφυσης ή σύνδρομο Asherman

Παρακολούθηση μετά τη θεραπεία (φαρμακευτική ή χειρουργική)

- Καρκίνος του ενδομητρίου με θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας<sup>b</sup>



- Ασθενείς με καρκίνο του μαστού σε θεραπεία με ταμοξιφαίνη<sup>a</sup>

Υστεροσκόπηση ως «δεύτερη ματιά» σε χειρουργικές επεμβάσεις που περιλαμβάνουν την ενδομήτρια κοιλότητα, ως εξής<sup>e</sup>

- Λειομυομεκτομή: για λειομύωμα FIGO τύπου 0 - τύπου 3
- Αποκατάσταση διαφράγματος μήτρας
- Συμφυσιόλυση

#### Λοιπά θέματα

- Υποψίες για άλλα μη φυσιολογικά ευρήματα εντός της ενδομήτριας κοιλότητας

<sup>a</sup>Προτείνεται υπερηχογράφημα πριν από την υστεροσκόπηση για την αρχική παρακολούθηση, στην οποία ενδείκνυται υστεροσκόπηση αν υπάρχει υποψία ενδοκοιλοτικής αλλοίωσης ή παθολογίας.

<sup>b</sup>Ανά 3 μήνες για 2 χρόνια, ανά 6 μήνες μέχρι την τεκνοποίηση καθώς μετά προτείνεται υστερεκτομή.

<sup>c</sup>Για ανίχνευση ενδομήτριων συμφύσεων, για ασθενείς που σχεδιάζουν σύλληψη.

Το ενδοκολπικό υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται για την ανίχνευση πιθανών ανωμαλιών ενδομητρίου ή της ενδομήτριας κοιλότητας κατά τη διεξαγωγή εξετάσεων υπογόνιμων γυναικών. Αυτή η αξιολόγηση μπορεί να επεκταθεί με υστεροσαλιπγογραφία (HSG), έγχυση φυσιολογικού ορού/ηχογραφία με ενστάλαξη γέλης (SIS/GIS) και διαγνωστική υστεροσκόπηση (Bosteels et al., 2018).

Η διαγνωστική υστεροσκόπηση θεωρείται γενικά ως η τυπική διαδικασία -gold standard- για την αξιολόγηση της ενδομήτριας κοιλότητας, καθώς επιτρέπει την άμεση οπτικοποίηση της. Επιπλέον, η θεραπεία της ενδομήτριας παθολογίας μπορεί να γίνει στο ίδιο περιβάλλον (Bosteels et al., 2018). Ωστόσο, ακόμη και για έμπειρους γυναικολόγους, η υστεροσκοπική διάγνωση και αντιμετώπιση των μείζονων ανωμαλιών της μήτρας μπορεί να είναι προβληματική (Kasius, et al. 2011a).

### **2.1. Περιγραφή της υστεροσκοπικής διαδικασίας**

Η υστεροσκόπηση πραγματοποιείται για την αξιολόγηση ή για τη θεραπεία της ενδομητριας κοιλότητας, των στομίων των σαλπίγγων και του ενδοτραχηλικού αυλού σε γυναίκες με διαταραχές αιμορραγίας της μήτρας, ανωμαλίες της μυλλεριακής οδού, διατηρούμενα ενδομήτρια αντισυλληπτικά ή άλλα ξένα σώματα, παραμένοντα προϊόντα σύλληψης, επανειλημμένες αποβολές και υπογονιμότητα. Εάν η επεμβατική διαδικασία προορίζεται μόνο για την αξιολόγηση της

ενδομητρικής κοιλότητας, ονομάζεται διαγνωστική υστεροσκόπηση. Εάν η παρατηρούμενη παθολογία απαιτεί περαιτέρω θεραπεία, η διαδικασία ονομάζεται χειρουργική υστεροσκόπηση. Στην καθημερινή πρακτική, μια διαγνωστική υστεροσκόπηση που επιβεβαιώνει την παρουσία παθολογίας, θα ακολουθηθεί από μία επεμβατική υστεροσκόπηση, σε μια συμπτωματική γυναίκα (Bosteels et al., 2018).

Η υστεροσκόπηση επιτρέπει την άμεση απεικόνιση της ενδομήτριας κοιλότητας μέσω ενός άκαμπτου, ημι-άκαμπτου ή εύκαμπτου ενδοσκοπίου. Το υστεροσκόπιο αποτελείται από ένα άκαμπτο τηλεσκόπιο με έναν εγγύς προσοφθάλμιο φακό και έναν απομακρυσμένο αντικειμενικό φακό. Ο δεύτερος μπορεί να ρυθμιστεί υπό γωνία  $0^\circ$  για να επιτρέπεται η άμεση προβολή ή η μετατόπιση σε διάφορες γωνίες, για να παρέχει μια πρόσθιο-πλάγια όψη. Η πρόοδος στην τεχνολογία των οπτικών ινών οδήγησε στη σμίκρυνση των τηλεσκοπίων χωρίς να διακυβεύεται η ποιότητα της εικόνας. Οι συνολικές διάμετροι λειτουργίας των σύγχρονων διαγνωστικών υστεροσκοπίων είναι συνήθως 2,5 έως 4,0 mm. Η επεμβατική υστεροσκόπηση απαιτεί καθαρή εικόνα μέσω συνεχούς κυκλοφορίας υγρού, χρησιμοποιώντας ένα δίαυλο εισροής και έναν εκροής. Οι εξωτερικές διάμετροι των σύγχρονων επεμβατικών υστεροσκοπίων έχουν πλέον διάμετρο μεταξύ 4,0 και 5,5 mm. Το σύστημα θήκης περιέχει ένα ή δύο διαύλους εργασίας 1,6 έως 2,0 mm για την εισαγωγή μικρών λαβίδων σύλληψης ή βιοψίας, ψαλιδιού, οργάνων στερέωσης, βρόγχων συστολής, morcellators (χειρουργικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για να διαιρούν/τεμαχίζουν και να αφαιρούν ιστό κατά τη διάρκεια της ενδοσκοπικής χειρουργικής) και αγωγούς αναρρόφησης, ή όργανα μονοπολικής ή διπολικής ηλεκτροδιαθερμίας (Bosteels et al., 2018).

Οι διαγνωστικές και πολλές χειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να γίνουν σε μια κλινική χρησιμοποιώντας τοπική αναισθησία και διατακτικά υγρά μέσα, ενώ πιο πολύπλοκες διαδικασίες, γενικά εκτελούνται στο χειρουργικό τραπέζι υπό γενική αναισθησία. Οι επεμβατικές υστεροσκοπικές διαδικασίες απαιτούν μια σύνθετη οργάνωση εργαλείων, ειδική εκπαίδευση του χειρουργού και κατάλληλη γνώση και διαχείριση των επιπλοκών (Bosteels et al., 2018).

Αν και οι επιπλοκές από την υστεροσκόπηση είναι σπάνιες, μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή. Μια πολυκεντρική μελέτη που περιλάμβανε 13.600 διαγνωστικές και επεμβατικές υστεροσκοπήσεις σε 82 κέντρα, ανέφερε συνολικό ποσοστό επιπλοκών 0,28%. Η διαγνωστική υστεροσκόπηση είχε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επιπλοκών σε σύγκριση με τη χειρουργική υστεροσκόπηση (0,13% με διαγνωστική έναντι 0,95% με χειρουργική). Η πιο κοινή επιπλοκή και των δύο τύπων υστεροσκόπησης ήταν η διάτρηση της μήτρας (0,13% με διαγνωστική έναντι 0,76% με χειρουργική επέμβαση). Η υπερφόρτωση με υγρά εμφανίστηκε σχεδόν αποκλειστικά σε επεμβατικές διαδικασίες (0,02%). Η ενδομήτρια συμφυσιόλυση συσχετίστηκε με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών (4,5%). Όλες οι άλλες επεμβάσεις/χειρουργικές διαδικασίες είχαν ποσοστά επιπλοκών κάτω του 1% (Jansen et al., 2000).

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1. Ο ρόλος της διαγνωστικής υστεροσκόπησης στην αξιολόγηση της βατότητας των σαλπίνγων

Η ρόλος της διαγνωστικής υστεροσκόπησης, ειδικά όταν εκτελείται σε περιβάλλον εξωτερικού ιατρείου, στη διαδικασία αξιολόγησης της υπογονιμότητας, έχει αναγνωρισθεί τα τελευταία χρόνια. Υπάρχουν πρόσφατες δημοσιεύσεις σχετικά με ελπιδοφόρες υστεροσκοπικές τεχνικές (Hager et al., 2019) με πιθανό ρόλο στην αξιολόγηση του λειτουργικού δυναμικού των σαλπίνγων. Η οπτικοποίηση ενός «φαινομένου ροής» ή διασκορπισμένων φυσαλίδων αέρα μέσω των σαλπινγικών στομίων, οι υπερηχογραφικές μεταβολές που υπολογίστηκαν στον δουλγάσσειο χώρο και η επιλεκτική χρωματογραφία των σαλπίνγων

Η HSG αποτελεί την πρωταρχική μέθοδο αξιολόγησης της σαλπινγικής βατότητας. Παρ'όλα αυτη υστεροσκόπηση, όταν συνδυάζεται με λαπαροσκόπηση/λαπαροσκόπηση με χρωματογραφία (χρωματουδροδιαβιβασμό), θεωρείται επέμβαση εκλογής στην αξιολόγηση της σαλπινγικής βατότητας και ενδομητρικής κοιλότητας. Μαζί με τον υπερηχογράφημα, αντιπροσωπεύουν διαγνωστικά εργαλεία πρώτης γραμμής για την αξιολόγηση της αναπαραγωγικής ικανότητας της μήτρας. Τα πλεονεκτήματα της HSG είναι το υψηλό ποσοστό συμμόρφωσης της ασθενούς, οι λίγες επιπλοκές που παρατηρήθηκαν και η δυνατότητα άμεσης δειγματοληψίας ιστού (Hager et al., 2019).

Αποδεικτικά στοιχεία που αυξάνονται, δείχνουν ότι η διενέργεια υστεροσκόπησης σε περιβάλλον εξωτερικού ιατρείου προκαλεί σημαντικά λιγότερο άγχος για τις ασθενείς, καθώς είναι λιγότερο επεμβατική και χαμηλότερου κόστους για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης (Török and Major, 2012).

Έτσι, η διαγνωστική υστεροσκόπηση σε εξωτερικό ιατρείο έχει αποκτήσει μεγαλύτερη σημασία κατά τη διάρκεια της διαγνωστικής αξιολόγησης της στειρότητας και έχει υποστηριχθεί ότι είναι το χρυσό πρότυπο για την αξιολόγηση της υπογονιμότητας που εντοπίζεται στη μήτρα, καθώς στην ασθενή μπορούν να προσφερθούν διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες χαμηλού κινδύνου. Αυτές περιλαμβάνουν στοχευμένη δειγματοληψία με βιοψία, πολυπεκτομή, αφαίρεση υποβλενογόννιου λειομώματος, λύση των συμφύσεων (synechiae), απομάκρυνση των κατακρατούμενων ή διατηρούμενων προϊόντων σύλληψης, μητροπλαστική και ανάκτηση αποσυνδεδεμένων ενδομήτριων συσκευών ή ξένων σωμάτων. Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες ανέφεραν ότι η διαγνωστική υστεροσκόπηση θα μπορούσε επίσης να διαδραματίσει έναν πιθανό ρόλο στην εκτίμηση της βατότητας των σαλπίνγων, η οποία θα επέκτεινε ακόμη περισσότερο τη σημασία της. Εάν μια υστεροσκόπηση πραγματοποιείται σε μια υπογόνιμη ασθενή, φαίνεται ενδιαφέρον να αντληθούν όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, ακόμη και

για τη βατότητα των σαλπίνγων (Hager et al., 2019).

### **1.1. Η αξία της υστεροσκοπικής απεικόνισης των στομίων των σαλπίνγων**

Σε μια αναδρομική μελέτη των Promberger et al. (2018), έγινε ανασκόπηση της εμπειρίας που απέκτησαν στη ροή υστεροσκοπικού υγρού στο σαλπινγικό στόμιο κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης. Τα ευρήματα συγκρίθηκαν με μετέπειτα λαπαροσκόπηση με χρωματογραφία (χρωματουδροδιαβιβασμό). Μια θετική υστεροσκοπική ροή ορίστηκε ως «η παρατήρηση είτε ενός στροβιλισμού του αλατούχου διαλύματος προς τα σαλπινγικά στόμια, είτε του αλατούχου διαλύματος που διέρχεται άμεσα από τα σαλπινγικά στόμια». Χρησιμοποιώντας αυτό το κριτήριο, η απουσία ροής θα ήταν υποδηλωτική για οποιοδήποτε είδος απόφραξης των σαλπίνγων, είτε εγγύς είτε απομακρυσμένη, ενώ η παρουσία ροής θα έδειχνε βατότητα. Οι θετικές (PPV) και αρνητικές προγνωστικές τιμές (NPV) για την εγγύς απόφραξη των σαλπίνγων ήταν 92,9% (90,7-94,7) και 64,3% (95% CI: 58,3-69,9,  $p < 0,001$ ), αντίστοιχα. Οι PPV και NPV για απομακρυσμένη απόφραξη των σαλπίνγων ήταν 98,1% (95% CI: 96,8-99,0) και 23,3% (95% CI: 16,3-31,5;  $p < 0,001$ ), αντίστοιχα.

Μια συγκρίσιμη τεχνική χρησιμοποιήθηκε στη δημοσιευμένη προοπτική μελέτη των Paryy et al. (2017), οι οποίοι αξιολόγησαν την ακρίβεια μιας επίδρασης αεροφυσαλίδων («τεχνική Paryyscope») κατά τη ροή του υστεροσκοπικού υγρού μέσω των σαλπινγικών στομίων, που προκλήθηκε από έγχυση αέρα στην ενδομήτρια κοιλότητα. Η τεχνική επέτρεψε στους ερευνητές να διατυπώσουν ακριβέστερα τις διαπιστώσεις τους σχετικά με τη βατότητα των σαλπίνγων. Αναλυτικά, 435 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση σε ιατρείο συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και, για 89 από αυτές τις ασθενείς, ήταν διαθέσιμα χειρουργικά δεδομένα από διαδοχική λαπαροσκόπηση. Πρώτον, πραγματοποιήθηκε εκτίμηση της ενδομητρικής κοιλότητας, η οποία έπρεπε να διαρκέσει τουλάχιστον δέκα δευτερόλεπτα, προκειμένου να επιτραπεί η εξισορρόπηση της πίεσης πριν από την αξιολόγηση του φαινομένου του αεραγωγού. Στη συνέχεια, μια μικρή ποσότητα αέρα (περίπου 0,25 ml) εγχύθηκε μέσω του εύκαμπτου υστεροσκοπίου. Ο αέρας που εισέρχεται στην ενδομητρική κοιλότητα σχημάτισε είτε μια μεγάλη φυσαλίδα αέρα, είτε ένα ρεύμα φυσαλίδων αέρα που διέρχονταν από τα σαλπινγικά στόμια, η οποία θεωρήθηκε ένδειξη της βατότητας των σαλπίνγων. Αντίθετα, εάν υπήρχε μόνο μια μικρή φυσαλίδα αέρα (<2 mm) στο στόμιο, ή εάν οι φυσαλίδες αέρα εισήχθησαν μόνο πριν από την ολοκλήρωση της εξισορρόπησης πίεσης, αυτό δεν θεωρήθηκε ως ένδειξη της βατότητας των σαλπίνγων. Εάν οι φυσαλίδες αέρα δεν περνούσαν γρήγορα από τα σαλπινγικά στόμια, παρατηρήθηκαν για άλλα 40 έως 60 δευτερόλεπτα. Αυτό πιστεύεται ότι επιτρέπει τη διαφοροποίηση μεταξύ απόφραξης και παροδικού σπασμού. Για τη σύγκριση μεταξύ υστεροσκοπικών και λαπαροσκοπικών ευρημάτων, ήταν διαθέσιμα δεδομένα από 170 σάλπιγγες. Η τεχνική “Paryyscope” [Επινοημένη από τον John Preston, η οποία αξιολογεί τις βασικές πτυχές της γυναικείας γονιμότητας -αποθεματικό ωοθηκών, βατότητα σαλπίνγων (κατά πόσον οι σάλπιγγες είναι ανοιχτές, ώστε σπέρμα και ωάρια να μπορούν να έρθουν σε επαφή) και

παράγοντες οφειλόμενοι στη μήτρα, σε μία μόνο διαγνωστική διαδικασία. Περιγράφεται αναλυτικά στη διεύθυνση: <https://parryscope.com/>] είχε ευαισθησία 98,3% και ειδικότητα που κυμαινόταν από 69,5 έως 83,7% για την ευκρίνεια των σαλπίγγων. Το τελευταίο εξαρτάται από την υποκειμενική ποσότητα δύναμης που ασκήθηκε κατά τη διάρκεια της λαπαροσκόπησης με χρωματογραφία/χρωματοϋδροδιαβιβασμό (Parry et al., 2017). Αυτό το στοιχείο φαίνεται ότι έχει πρόσθετο ενδιαφέρον, δεδομένου ότι

- 1.η χαμηλή πίεση μπορεί να αντικατοπτρίζει καλύτερα τις φυσιολογικές συνθήκες και
- 2.η υψηλή αρτηριακή πίεση σε προηγούμενες έρευνες, έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλότερη αυθόρμητη φυσική αναπαραγωγική ικανότητα των ατόμων, τουλάχιστον στην υστεροσαλπιγγογραφία (Hager et al., 2019).

### **1.2. Μεταβολή στη ποσότητα του υγρού του δουλγασσειου χώρου μετά από υστεροσκόπηση**

Η αναφερθείσα μελέτη από τους Parry et al. (2017), αξιολόγησε μια επιπρόσθετη προσέγγιση: πραγματοποιήθηκε ενδοκολπικό υπερηχογράφημα για να αξιολογηθεί η παρουσία και η ποσότητα υγρού στο δουλγασσειο χώρο πριν και μετά την υστεροσκόπηση στο ιατρείο. Η συντριπτική πλειονότητα των γυναικών, δηλ., 92%, με αμφοτερόπλευρη απόφραξη των σαλπίγγων, από εκτιμήσεις που παρέχει η υστεροσκόπηση, δεν είχε καμία ουσιαστική αλλαγή του υγρού του δουλγασσειου χώρου πριν και μετά την υστεροσκόπηση. Επιπλέον, έγινε προφανές ότι το υπόλοιπο 8% των γυναικών με αμφοτερόπλευρη απόφραξη, είχαν εξαρχής αυξημένη ποσότητα υγρού στο δουλγασσειο χώρο. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η διακύμανση της επαναλαμβανόμενης παρατήρησης θα μπορούσε να εξηγεί τη διαφορά. Συγκεκριμένα, τα ευρήματα ήταν συγκρίσιμα με το αμφοτερόπλευρο λειτουργικό δυναμικό που διαπιστώθηκε στη λαπαροσκόπηση για τις σάλπιγγες. Υπήρχε σημαντικά χαμηλότερος ρυθμός συσσώρευσης υγρού στο δουλγασσειο χώρο κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης, στις ασθενείς που είχαν αμφοτερόπλευρη απόφραξη, σε διαδοχική λαπαροσκόπηση (Parry et al., 2017). Αξίζει να σημειωθεί, όπως είχε ήδη αναφερθεί προηγουμένως, ότι η διακολπική υπερηχογραφία που πραγματοποιήθηκε αμέσως μετά τη διαγνωστική υστεροσκόπηση θα παρείχε πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με το λειτουργικό δυναμικό των σαλπίγγων (Hager et al., 2019).

### **1.3. Εκλεκτική υστεροσκόπηση με χρωματογραφία σαλπίγγων**

Οι Torok και Major (2012) δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης σχετικά με την ακρίβεια της αξιολόγησης του λειτουργικού δυναμικού των σαλπίγγων, χρησιμοποιώντας επιλεκτική χρωματογραφία / χρωματοϋδροδιαβιβασμό κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης στο ιατρείο. Αυτά τα ευρήματα συγκρίθηκαν επίσης με λαπαροσκόπηση. Πρώτα πραγματοποίησαν διαγνωστική υστεροσκόπηση, στην οποία καταγράφηκαν δεδομένα σχετικά με παραμορφώσεις της κοιλότητας της μήτρας και του ενδομητρίου. Στη συνέχεια, ένας πλαστικός καθετήρας εισήχθη

μέσω ενός λειτουργικού διαύλου στο υστεροσκόπιο. Η άκρη του καθετήρα τοποθετήθηκε απευθείας στο σαλπγγικό στόμιο και εγχύθηκαν 210 ml κυανού του μεθυλενίου. Το σκεπτικό ήταν ότι, οι σάλπιγγες με λειτουργικό δυναμικό, θα επιτρέψουν στη χρώση να περάσει και δεν θα πρέπει να διακρίνεται υγρό χρώματος μπλε στην ενδομητρική κοιλότητα. Αντίθετα, οι αποφραγμένες σάλπιγγες δεν θα επέτρεπαν να περάσει η χρωστική ουσία και, επομένως, η ενδομητρική θα διαπιστωνόταν ότι έχει μπλε χρώμα λόγω της αντίστροφης ροής. Μετά την αξιολόγηση των σαλπγγων μέσω υστεροσκόπησης, πραγματοποιήθηκε λαπαροσκόπηση που περιλάμβανε χρωματογραφία / χρωματοϋδροδιαβιβασμό. Η προοπτική μελέτη περιλάμβανε 70 σάλπιγγες, 35 γυναικών. Συγκεκριμένα, το λειτουργικό δυναμικό των σαλπγγων θα μπορούσε να προβλεφθεί με PPV 87,5% και NPV 76,7% (συνολική ακρίβεια 82,9%) (Torok και Major, 2012).

## **Κεφάλαιο 2. Υστεροσκόπηση, καθ'έξιν αποβολές και IVF**

### **2.1. Υστεροσκόπηση για την αξιολόγηση των καθέξιν αποβολών**

Η κλινική εγκυμοσύνη ορίζεται από τα κλινικά αποδεικτικά στοιχεία (καρδιακός παλμός του εμβρύου) ή την υπερηχογραφική απεικόνιση ενός εμβρυϊκού πόλου στον σάκο κύησης, με καρδιακό παλμό. Μόνο <5% των γυναικών θα υποστούν δύο διαδοχικές απώλειες εγκυμοσύνης κατά το πρώτο τρίμηνο και μόνο το 1% αντιμετωπίζει τρεις ή περισσότερες απώλειες. Διάφορες αιτιολογίες μπορεί να οδηγήσουν σε επανειλημμένη απώλεια εγκυμοσύνης. Γι' αυτές τις ασθενείς, πρέπει να πραγματοποιηθούν αξιολογήσεις (Yen et al., 2019).

Οι ανωμαλίες της μήτρας είναι από τις σημαντικές αιτίες καθέξιν αποβολών εκτός των γενετικών παραγόντων, του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου ή της κακής ποιότητας σπέρματος. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας εμφανίστηκαν στο 4,3% του γενικού πληθυσμού των γόνιμων γυναικών και στο 12,6% των ασθενών με επανειλημμένες απώλειες εγκυμοσύνης. Επομένως, σ' αυτές τις ασθενείς συνιστάται η υστεροσκοπική αξιολόγηση της ενδομητρικής κοιλότητας (Yen et al., 2019).

### **2.2. Υστεροσκόπηση και IVF**

Η γονιμοποίηση in vitro (IVF) χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε υπογόνιμα ζευγάρια με διάφορες ενδείξεις (Yang et al., 2019). Ωστόσο, η απλή υστεροσκοπική εξέταση δεν βελτιώνει το αποτέλεσμα της γονιμότητας σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, επομένως η υστεροσκόπηση δεν πρέπει να προσφέρεται συνήθως σε υπογόνιμες γυναίκες που έχουν φυσιολογικά ευρήματα TVS. Ορισμένοι παράγοντες, όπως η AUB, η υπομηνόρροια και η προηγηθείσα D&C, μπορεί να αυξήσουν το ποσοστό ανίχνευσης ενδομήτριων βλαβών κατά την υστεροσκόπηση, σε υπογόνιμες γυναίκες με υπερηχογραφικά φυσιολογική ενδομητρική κοιλότητα

(Yen et al., 2019).

Οι ανωμαλίες στην ενδομητρική κοιλότητα αποτελούν θεραπεύσιμες αιτίες υπογονιμότητας. Οι γυναίκες με υποβλεννογόνια ινομώματα της μήτρας που υποβλήθηκαν σε υστεροσκοπική ινομωματοεκτομή θα επιτύχουν σημαντική βελτίωση του ποσοστού κλινικής εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με εκείνες που δεν το έκαναν [39% έναντι 21%, αναλογία πιθανοτήτων (OR) 2,44], με οριακή στατιστική σημασία μειωμένης, σχεδόν στο μισό, συχνότητας εμφάνισης αποβολής (OR 0,58, P = 0,50) (Bosteels et al., 2015). Γυναίκες με πολύποδες ενδομητρίου που υποβλήθηκαν σε υστεροσκοπική αφαίρεση πολύποδων πριν από την ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI), έδειξαν μια πιο σημαντική βελτίωση της επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης από ό,τι όσες δεν υποβλήθηκαν σ' αυτή (63% έναντι 28%, OR4.41) (Bosteels et al., 2015; Yen et al., 2019). Αν και η καλή ποιότητα του εμβρύου είναι κρίσιμη για μια επιτυχημένη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης, οι ασθενείς με γνωστή δομική ανωμαλία θα πρέπει να υποβληθούν σε υστεροσκόπηση για να διερευνηθεί αυτή και να θεραπευθεί (Hoshino et al., 2017; Yen et al., 2019).

#### 2.2.1 Υστεροσκοπική απόξεση ενδομητρίου και οι επιδράσεις της στη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF)

Για την αντιμετώπιση της επανειλημμένης αποτυχίας της IVF θεραπείας, έχουν δοκιμαστεί πολλές προσπάθειες για τη βελτίωση της ποιότητας του εμβρύου ή της δεκτικότητας του ενδομητρίου. Για παράδειγμα, η υστεροσκοπική πρόκληση αμυχής στο ενδομήτριο (εσκεμμένος τραυματισμός) σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ART, είναι μία από τις διαδικασίες που προτείνονται για τη βελτίωση της δεκτικότητας του ενδομητρίου (Nastri et al., 2015). Μια ανασκόπηση στη βάση δεδομένων “Cochrane” διαπίστωσε ότι το “scratching” ή βλάβη (μηχανικός τραυματισμός ή ελαφρά κάκωση ενδομητρίου ή τεχνική πρόκλησης τοπικής φλεγμονής μέσω ήπιας απόξεσης του ενδομητρίου) που πραγματοποιήθηκε μεταξύ της 7<sup>ης</sup> ημέρας του προηγούμενου κύκλου και της 7<sup>ης</sup> ημέρας του κύκλου εμβρυομεταφοράς (ET), συνδέεται με βελτιωμένα ποσοστά γέννησης ζώντος και κλινικής εγκυμοσύνης (RR 1,34, 95% CI 1,21 έως 1,61), έναντι εκείνων χωρίς πρόκληση βλάβης, σε γυναίκες με >2 προηγούμενες εμβρυομεταφορές (Nastri et al., 2015). Η επεμβατική διαδικασία δεν αύξησε τα ανεπιθύμητα συμβάματα αποβολής, πολλαπλής εγκυμοσύνης ή αιμορραγίας. Ωστόσο, μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) ενδομήτριας τραυματισμού την ημέρα της ανάκτησης των ωοκυττάρων, διαπίστωσε σημαντική μείωση των ποσοστών γέννησης ζώντων (RR0,31, 95% CI 0,14 έως 0,69) και κλινικής εγκυμοσύνης (RR 0,36, 95% CI 0,18 έως 0,71), σε σχέση με εκείνες χωρίς τραυματισμό (Nastri et al., 2015; Yen et al., 2019).

Ωστόσο, τα τρέχοντα αποδεικτικά στοιχεία ήταν σε χαμηλή έως μέτρια ποιότητα και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστούν τα πραγματικά οφέλη της.

#### 2.2.2. Επίδραση της υστεροσκόπησης στον έλεγχο γυναικών με επανειλημμένη αποτυχία

### εμφύτευσης κατά την IVF (RIF)

Μεταξύ όλων των δυσκολιών που μπορεί να απαντηθούν κατά τη διάρκεια της in vitro γονιμοποίησης (IVF), η επανειλημμένη αποτυχία θεραπείας εμφύτευσης (RIF) παραμένει η πιο προβληματική, επειδή τα συνολικά ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες με RIF είναι εξαιρετικά χαμηλά (Zohni et al., 2016).

Η επανειλημμένη αποτυχία εμφύτευσης ορίστηκε ως η αποτυχία για τουλάχιστον 3 διαδοχικούς κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης, με μεταφορά ενός έως δύο εμβρύων υψηλής ποιότητας στον καθένα. Η πιθανότητα επιτυχούς εμφύτευσης εμβρύου είναι περίπου 30% μόνο. Είναι πιθανό ότι η αποτυχία εμφύτευσης μπορεί να επηρεαστεί από διαφορετικούς εμβρυϊκούς ή ενδομητρικούς παράγοντες. Αν και πολλές μελέτες επικεντρώθηκαν σε αυτό το θέμα, δεν υπάρχει ακόμη συναίνεση σχετικά με τον ορισμό της RIF (Mao et al., 2019).

Είναι από καιρό γνωστό ότι οι ενδομήτριες παθολογίες μπορούν να επηρεάσουν τα ποσοστά εγκυμοσύνης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Συνιστάται η εξέταση ενδομήτριων παθολογιών πριν από την έναρξη της IVF/ενδοκυτταροπλασματικής ένεσης σπέρματος (ICSI) (Fatemi and Popovic-Todorovic, 2013).

Οι καλύτερες μέθοδοι για την αξιολόγηση των ανωμαλιών της μήτρας συνήθως περιλαμβάνουν κάποιο συνδυασμό ενδοκολπικού υπερηχογραφήματος, υστεροσαλπιογραφίας και υστεροσκόπησης (HSC). Ωστόσο, η υστεροσαλπιογραφία έχει χαμηλή εξειδίκευση, υψηλά ψευδώς αρνητικά και ψευδώς θετικά ποσοστά. Αν και η ενδοκολπικό υπερηχογράφημα είναι μια μη επεμβατική και προσιτή τεχνική, δεν είναι πολύ ευαίσθητη. Η HSC σε εξωτερικές ασθενείς είναι η πιο συχνά εκτελούμενη επέμβαση μετά από αποτυχία εξωσωματικής γονιμοποίησης, επειδή η HSC συνήθως εκτελείται εάν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία μη φυσιολογικής κοιλότητας της μήτρας από προηγούμενες έρευνες (Mao et al., 2019). Η HSC επιτρέπει αξιόπιστη οπτική εκτίμηση του τραχήλου της μήτρας και της ενδομητρικής κοιλότητας για συμφύσεις, πολύποδες ενδομητρίου, υποβλενογόνια ινομυώματα, ενδομητρίτιδα ή δυσπλασίες της μήτρας που θα μπορούσαν να παρεμποδίσουν την εμφύτευση και παρέχει την ευκαιρία να πραγματοποιηθεί θεραπεία στο ίδιο περιβάλλον. Επομένως, η HSC είναι η μόνη άμεση μέθοδος για την παρακολούθηση φυσιολογικών και παθολογικών αλλαγών του ενδομητρίου, καθώς και για ακριβείς βιοψίες και θεραπείες (Gao et al., 2015).

Έχει αναφερθεί ότι ο επιπολασμός μικρών ενδομήτριων ανωμαλιών που εντοπίστηκαν με την HSC είναι υψηλός, στο 30 έως 45% υπό φυσιολογική διακολπική υπερηχογραφία. Οι ανωμαλίες που διαπιστώθηκαν με την HSC είναι σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Δύο προοπτικές και τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (RCTs) επιβεβαίωσαν την αξία της HSC σε γυναίκες με RIF, καταδεικνύοντας σημαντικά αυξημένα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης. Η HSC ως ρουτίνα πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2008 έδειξε ότι η HSC θα



μπορούσε να βελτιώσει τα αποτελέσματα σε γυναίκες με RIF. Από την άλλη πλευρά, ορισμένοι συγγραφείς έχουν προτείνει ότι η δρομολόγηση της HSC σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αξιολόγηση για IVF ή σε ασθενείς με RIF δεν ενέχει κάποια αξία. Μια πρόσφατη μελέτη RCT σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει κατά πόσον η HSC ρουτίνας, πριν από τον πρώτο κύκλο θεραπείας εξωσωματικής γονιμοποίησης, θα μπορούσε να αυξήσει το ποσοστό γεννήσεων ζώντων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η HSC ρουτίνας δεν βελτιώνει τα ποσοστά γεννήσεων σε υπογόνιμες γυναίκες με φυσιολογικό ενδοκολπικό υπερηχογράφημα. Μια αναδρομική μελέτη 866 διαδοχικών ασθενών πρότεινε ότι η HSC πρέπει να χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας για την υπογονιμότητα, επειδή το διαγνωστικό ποσοστό από την HSC είναι υψηλό σε ασθενείς με επανειλημμένη αποτυχία εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ωστόσο, συγκρίνοντας τις κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με επανειλημμένη αποτυχία IVF που έκαναν HSC, χωρίς παθολογία και με παθολογία, οι συγγραφείς δεν βρήκαν στατιστικές διαφορές. Γι' αυτό, η εκτέλεση της HSC στο ιατρείο πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση, δεν ενέχει σημαντική αξία ώστε να βελτιωθούν τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας του 2012 από τον Surrey (2012), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο αριθμός προοπτικών RCTs, αν και ανεπαρκής, μπορεί σαφώς να δείξει ότι η αφαίρεση των ανωμαλιών της μήτρας με HSC μπορεί να βελτιώσει τις εκβάσεις της IVF (Mao et al., 2019).

Ο σκοπός της μετα-ανάλυσης του Surrey (2012) ήταν να προσδιοριστεί εάν η HSC, πριν από έναν κύκλο IVF σε ασθενείς με RIF, βελτίωσε τις εκβάσεις της εγκυμοσύνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η HSC βελτίωσε σαφώς το ποσοστό εμφύτευσης και το κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης, αλλά δεν βελτίωσε το ποσοστό γεννήσεων ζώντων και δε μείωσε το ποσοστό αποβολής. Οι επικρατέστερες από τις μελέτες έχει δείξει ότι η HSC πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση βελτιώνει τα αποτελέσματα σε ασθενείς που υποβάλλονται στον πρώτο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης και σε ασθενείς με RIF. Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν υψηλότερο ποσοστό ανωμαλιών της μήτρας σε ασθενείς με RIF από ό, τι στο γενικό πληθυσμό εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η μελέτη του Surrey (2012) έδειξε ότι η HSC μπορεί να εντοπίσει παθολογίες της μήτρας που προηγουμένως είχαν προσδιοριστεί με διακολπικό υπερηχογράφημα ως κάτι φυσιολογικό και ότι αυτή η διόρθωση μπορεί να βελτιώσει το ποσοστό εγκυμοσύνης και τα ποσοστά γεννήσεων ζώντων.

Οι Palshetkar et al. (2009) μελέτησαν 292 γυναίκες με μεταβλητό αριθμό αποτυχημένων κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης και έδειξαν ότι η HSC εντόπισε το 25% των ενδομήτριων παθολογιών. Όταν εντοπίστηκε η ανωμαλία, το ποσοστό εγκυμοσύνης μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση αυξήθηκε σημαντικά.

Από την άλλη πλευρά, η μελέτη των Chung et al. (2006) ανέφερε ότι η HSC βελτίωσε το ποσοστό γεννήσεων ζώντων σε γυναίκες με RIF, ανεξάρτητα από ανωμαλίες της μήτρας. Συνολικά, αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η HSC πρέπει να καταστεί υποχρεωτική στην αξιολόγηση των ασθενών με RIF (Mao et al., 2019).

Ενώ φαίνεται σαφές ότι η HSC είναι χρήσιμη σε ασθενείς με RIF, άλλοι συγγραφείς έχουν εξετάσει εάν είναι τόσο σημαντική ως ρουτίνα, πριν από τον πρώτο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης. Σε μελέτη RTC που ανέφεραν οι Shawki et al. (2012) τυχαιοποιήθηκαν 240 ασθενείς με φυσιολογικά υστεροσαλπιγγογραφήματα και/ή φυσιολογική κολπική υπερηχογραφία, για να εξεταστούν με HSC πριν από το ICSI. Ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό εγκυμοσύνης παρατηρήθηκε στην ομάδα που έκανε HSC, σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς HSC.

Παρομοίως, οι Elsetohy et al. (2015) διαμόρφωσαν 2 ομάδες ασθενών με φυσιολογικό διακολλικό υπερηχογράφημα. Η μια ομάδα έκανε HSC πριν από το ICSI και η άλλη ομάδα όχι. Η HSC εντόπισε ανωμαλίες στο 50% περίπου των ασθενών που διαγνώστηκαν ως φυσιολογικές, με φυσιολογικό υπερηχογράφημα, και η HSC βελτίωσε σημαντικά το ποσοστό εγκυμοσύνης με OR = 2,77.

Δύο μετα-αναλύσεις που προηγήθηκαν, εξέτασαν την αξία της HSC πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση. Το 2008, η μετα-ανάλυση των El-Toukhy et al. (2008) περιλάμβανε 2 RCTs και 3 NRS με συνολικά 1691 ασθενείς.

Η συνολική ανάλυση έδειξε ότι η HSC βελτίωσε το ποσοστό εγκυμοσύνης στον επόμενο κύκλο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν στον πρώτο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης και σε ασθενείς με προηγούμενους αποτυχημένους κύκλους (RIF). Οι συγγραφείς ισχυρίστηκαν ότι η βελτίωση του ποσοστού εγκυμοσύνης έγκειται στον εντοπισμό και την επακόλουθη θεραπεία των ανωμαλιών της μήτρας, αλλά προειδοποίησαν ότι χρειάζονται περισσότερες κλινικές δοκιμές υψηλής ποιότητας, για να επιβεβαιωθεί η επίδραση της HSC σε ασθενείς που υποβάλλονται σε IVF. Η μετα-ανάλυση το 2014 περιλάμβανε 1 RCT και 5 NRS και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η HSC σε ασυμπτωματικές γυναίκες πριν από τον πρώτο κύκλο IVF βελτίωσε τα αποτελέσματα (Pundir et al., 2014). Και οι δύο μετα-αναλύσεις δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για γυναίκες με RIF (Mao et al., 2019).

Η μελέτη των Mao et al. (2019) απέτυχε να αποδείξει ότι η HSC βελτίωσε το ποσοστό γεννήσεων. Ωστόσο, η ανάλυση ευαισθησίας των περιλαμβανόμενων μελετών των Mao et al. (2019) έδειξε ότι το αποτέλεσμα της ανάλυσης ποσοστών γεννήσεων ζώντων επηρεάστηκε υπερβολικά από 1 μελέτη (Hosseini et al., 2014). Όταν η μελέτη αφαιρέθηκε, το ποσοστό γεννήσεων ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που έλαβαν HSC. Τα αποτελέσματα, ωστόσο, πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή καθώς μόνο 5 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση του ποσοστού γεννήσεων ζώντων και συμπεριλήφθηκαν μόνο 2 RCT. Επιπλέον, η μελέτη των Hosseini et al. (2014) ήταν μια μη τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη.

Ο μηχανισμός που σχετίζεται με τη βελτίωση του ποσοστού εμφύτευσης και του ποσοστού κλινικής εγκυμοσύνης δεν είναι σαφής. Το αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης μπορεί να βελτιωθεί με τη θεραπεία αποτελεσματικών μικρών ενδομήτριων βλαβών χρησιμοποιώντας την HSC στο ιατρείο, πράγμα το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην αλλαγή του περιβάλλοντος της μήτρας και

τελικά στη βελτίωση του αποτελέσματος της εγκυμοσύνης. Μια μόνο βιοψία ενδομητρίου («νεαροποίηση του ενδομητρίου», μηχανικός τραυματισμός που αναφέρθηκε ήδη) κατά τη διάρκεια της HSC συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό εμφύτευσης, κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης και ποσοστό γεννήσεων ζώντων μετά την ICSI, από ό,τι εάν δεν πραγματοποιούνταν βιοψία. Ομοίως, η «νεαροποίηση του ενδομητρίου» κατά τη διάρκεια της HSC βελτίωσε τα ποσοστά εμφύτευσης και εγκυμοσύνης σε γυναίκες με RIF, σε σύγκριση με την HSC μόνο. Πρόσφατα, μια ανασκόπηση της “Cochrane” προτείνει επίσης τα ευεργετικά αποτελέσματα της «νεαροποίησης του ενδομητρίου». Η ανασκόπηση υποστήριξε ότι η «νεαροποίηση του ενδομητρίου» ή η βιοψία κατά τη διάρκεια της HSC μπορεί να μεταβάλει τα φλεγμονώδη χαρακτηριστικά ή την αναπτυξιακή κατάσταση του ενδομητρίου και να την κάνει πιο ευνοϊκή για την εμφύτευση εμβρύου (Seval et al., 2016).

Η εμφύτευση και η επακόλουθη εγκυμοσύνη συνεπάγονται μια εξαιρετικά περίπλοκη αλληλεπίδραση ενδομητρικών και εμβρυϊκών παραγόντων, καθώς και μια ευαίσθητη ισορροπία προ-φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, θέματα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την ενδομητριακή δεκτικότητα και την εμφύτευση (Mao et al., 2019).

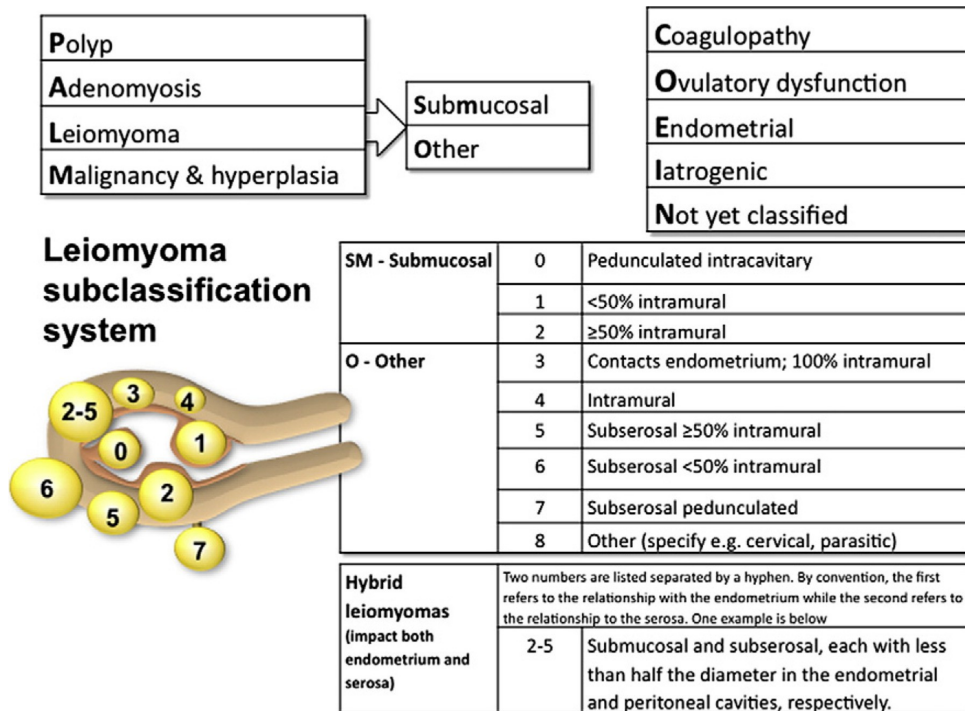
Υπάρχουν πολλοί περιορισμοί στην αναφορά των Mao et al. (2019), πέρα από τον περιορισμένο αριθμό μελετών, όπως η μέτρια ετερογένεια μεταξύ των περιλαμβανόμενων μελετών. Στη μελέτη των Mao et al. (2019) συμπεριλήφθηκαν μόνο 3 RCTs (υψηλό επίπεδο στοιχείων). Οι υπόλοιπες μελέτες ήταν είτε μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, είτε αναδρομικές μελέτες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης δεν έδειξαν κάποια διαφορά, όταν συμπεριλήφθηκαν μόνο RCTs. Συμπερασματικά, η HSC βελτίωσε σημαντικά το ποσοστό εμφύτευσης και τα κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης, αλλά απέτυχε να βελτιώσει το ποσοστό γεννήσεων ζώντων νεογνών και να επηρεάσει το ποσοστό αποβολής σε γυναίκες με RIF που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Επιπλέον, ο ρόλος της HSC σε ασθενείς με IVF με RIF πρέπει να διερευνηθεί με περισσότερες RCT μελέτες (Mao et al., 2019).

### **Κεφάλαιο 3. Υστεροσκόπηση και καλοήθεις παθήσεις σχετιζόμενες με υπογονιμότητα**

#### **3.1. Υστεροσκόπηση και AUB**

Η AUB θα μπορούσε να προκαλέσει διάφορες διαταραχές, είτε σε αναπαραγωγικές ηλικίες είτε σε περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει πρώτα να αποκλείσουν την εγκυμοσύνη. Η έρευνα πρέπει πάντα να ξεκινά από την πυελική εξέταση για να αποκλείει τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και άλλες αιμορραγικές πηγές που εντοπίζονται στον κόλπο.

Η Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) δημοσίευσε ένα νέο σύστημα ταξινόμησης της AUB στο ακρωνύμιο "PALM-COEIN" για τις μη κυφορούσες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Munro et al., 2011). Γενικά, οι αιτιολογίες στην ομάδα PALM (πολύποδας, αδеноμύωση, λειομύωμα, κακοήθεια και υπερπλασία) είναι δομικές βλάβες· ενώ οι αιτιολογίες στην ομάδα COEIN (διαταραχές πηκτικότητας, διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας, ενδομητρικές, ιατρογενείς και όσες δεν έχουν ακόμη ταξινομηθεί) είναι συνήθως μη δομικές και δύσκολα μπορούν να καθοριστούν με απεικόνιση ή ιστοπαθολογία (Munro et al., 2011). Καθώς οι αιτιολογίες μπορεί να προκύψουν από μια ποικιλία οργάνων, εργαλεία απεικόνισης που μπορούν να προσφέρουν μια ευρεία έρευνα της πυελικής κοιλότητας, όπως το υπερηχογράφημα, θα πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή για την αρχική επιτήρηση (Yen et al., 2019).



Εικόνα 1. Σύστημα ταξινόμησης, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος υποταξινόμησης του λειομώματος. Το σύστημα που περιλαμβάνει την τριτοβάθμια ταξινόμηση των λειομωμάτων κατηγοριοποιεί την ομάδα υποβλεννογόνιου (SM, submucosal) σύμφωνα με το σύστημα των Wamsteker et al. (1993) και προσθέτει κατηγοριοποιήσεις για ενδοτοιχωματικές (intramural), υποορογόνιες (subserosal) και διατοιχωματικές αλλοιώσεις. Οι ενδοκοιλιακές αλλοιώσεις ανευρίσκονται στο ενδομήτριο με στενό μίσχο και ταξινομούνται ως τύπος 0, ενώ οι τύποι 1 και 2 απαιτούν ένα τμήμα της αλλοίωσης να είναι ενδομυϊκό -με τον τύπο 1 να είναι μικρότερο από 50% και τον τύπο 2 τουλάχιστον 50%. Οι αλλοιώσεις τύπου 3 είναι εντελώς ενδοτοιχωματικές αλλά πλησιάζουν το ενδομήτριο. Οι αλλοιώσεις τύπου 4 είναι ενδοτοιχωματικά λειομώματα που

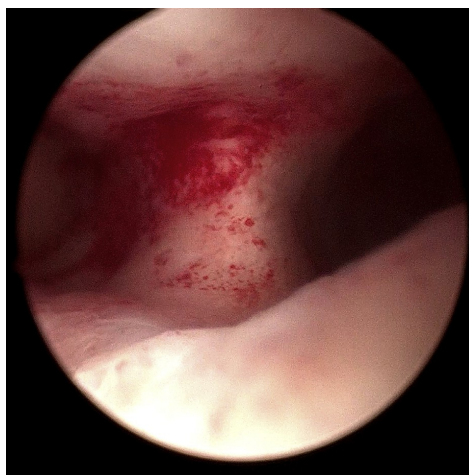
βρίσκονται εξ ολοκλήρου στο μυομήτριο, χωρίς επέκταση στην επιφάνεια του ενδομητρίου ή στον ορογόνο. Τα υποορογόνια (τύποι 5-7) λειομύματα αντιπροσωπεύουν την εικόνα ειδώλου σε καθρέφτη, των υποβλεννογόνιων λειομυμάτων -με τον τύπο 5 να είναι τουλάχιστον 50% ενδοτοιχωματικός, τον τύπο 6 να είναι λιγότερο από 50% ενδοτοιχωματικός, και τον τύπο 7 να συνδέεται με την ορογόνο επιφάνεια με έναν μίσχο. Η ταξινόμηση των βλαβών ή αλλοιώσεων που είναι διατοιχωματικές θα ταξινομηθεί από τη σχέση τους τόσο με το ενδομήτριο, όσο και με τις επιφάνειες με ορογόνο υμένα. Η σχέση με το ενδομήτριο θα επισημανθεί πρώτη, με δεύτερη την σχέση με τον ορογόνο (π.χ. 2-3). Μια επιπρόσθετη κατηγορία, ο Τύπος 8, προορίζεται για λειομύματα που δεν σχετίζονται καθόλου με το μυομήτριο, και περιλαμβάνονται τραχηλικές αλλοιώσεις, εκείνες που υπάρχουν στους στρογγύλους ή ευρείς συνδέσμους χωρίς άμεση προσκόλληση στη μήτρα και άλλες λεγόμενες «παρασιτικές» αλλοιώσεις (Munro et al., 2011). Κατόπιν αδείας, ανατύπωση από: International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 113(1), Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Frazier IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders, FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age, 3–13, ©2011 Apr, with permission from Elsevier.

### **3.2. Υστεροσκόπηση και ανωμαλίες των πόρων του Muller**

Αν και δίνεται έμφαση στη διαφραγματοφόρο μήτρα (septate uteri) (εικ. 2), όλες οι μυλλεριανές ανωμαλίες εκτός από την τοξοειδή μήτρα, σχετίζονται τόσο με αυξημένα ποσοστά αποβολής, όσο και πρόωρο τοκετό. Η τρισδιάστατη απεικόνιση υπερήχων και η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού χρησιμοποιείται συνήθως για την επιβεβαίωση του περιγράμματος του πυθμένα, που διακρίνει τη δίκερω από τη διαφραγματοφόρο μήτρα, ενώ η διαγνωστική υστεροσκόπηση στο ιατρείο δίνει μια γρήγορη αίσθηση του βάθους της εσωτερικής εσοχής και των αναμενόμενων συνθηκών για τη επεμβατική υστεροσκόπηση (Parry and Isaacson, 2019).

Η διαφραγματοφόρος μήτρα είναι μια συγγενής δυσπλασία στην οποία η διαμήκης ζώνη που διαχωρίζει τον αριστερό και το δεξιό μυλλεριανό πόρο, που σχηματίζουν τη μήτρα στο ανθρώπινο θήλυ έμβρυο, δεν έχει απορροφηθεί πλήρως (Bosteels et al., 2018). Ένα διάφραγμα της μήτρας εμφανίζεται στο 1% έως 3,6% των γυναικών με κατά τα άλλα ανεξήγητη υπογονιμότητα (Saravolos et al., 2008).

Εν αναμονή των αποτελεσμάτων της κλινικής μελέτης “TRUST” (The Randomized Uterine Septum Transection trial) (Rikken et al., 2018), οι μη τυχαιοποιημένες προοπτικές δοκιμές έδειξαν ότι η διαφραγματοφόρος μήτρα συσχετίζεται με 47% χαμηλότερη φυσική αναπαραγωγική ικανότητα (σε σχέση με τη μεταμόσχευση) και 67% πιθανότητα αποβολής (Parry and Isaacson, 2019).



Εικόνα 2. Διάφραγμα μήτρας (Parry and Isaacson, 2019).

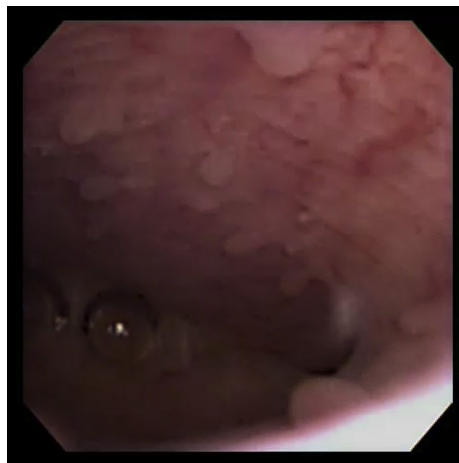
Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχουν ευρήματα που υποδηλώνουν ότι η αγγείωση του διαφράγματος ενδέχεται να επηρεάσει το κατά πόσο μια γυναίκα είναι πιο πιθανό να έχει υπογονιμότητα ή αποβολή, αλλά απαιτείται περισσότερη έρευνα γι' αυτό το θέμα. Εάν εφαρμοστεί καθορισμός εσωτερικής εγκοπής ή αυλάκωσης  $>1,5$  cm σε σχέση με τη μέση μητριαία γραμμή, οι οδηγίες της επιτροπής πρακτικής της Αμερικανικής Εταιρείας για την Αναπαραγωγική Ιατρική (ASRM) δηλώνουν ότι μπορεί να είναι λογικό να πραγματοποιείται διατομή διαφράγματος σε ασθενείς με ή χωρίς υπογονιμότητα ή προηγούμενη απώλεια εγκυμοσύνης (Parry and Isaacson, 2019).

Η μελέτη TRUST θα είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση των συνεπειών της διαφραγματοφόρου μήτρας, καθώς πολλές δημοσιεύσεις είχαν σημαντικές προκαταλήψεις εγγραφής συμμετεχόντων. Για παράδειγμα, σε μια συχνά αναφερόμενη συστηματική ανασκόπηση για τη διαφραγματοφόρο μήτρα, ο μέσος αριθμός αποβολών ήταν μόνο 1,61, αυξάνοντας την πιθανότητα ότι ορισμένες απώλειες προήλθαν από ανευπλοειδία σε σχέση με ασθενείς στις οποίες η πραγματική επανειλημμένη απώλεια εγκυμοσύνης προήλθε από μια διαφραγματοφόρο μήτρα (Homer and Cooke, 2000).

Η αναμφισβήτητη ύπαρξη 14 διαφορετικών τύπων διαφραγματοφόρου και τοξοειδούς μήτρας περιπλέκει περαιτέρω τις συζητήσεις σχετικά με τη δυνητικά επιβλαβή επίδραση της παρέμβασης. Λαμβάνοντας υπόψιν τη μεταβλητότητα στους ορισμούς, μόνο στο σύστημα της Αμερικανικής Εταιρείας Γονιμότητας (Buttram et al., 1988), ενώ υπάρχει πρόσθετη, νεότερη, από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας/Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γυναικολογικής Ενδοσκόπησης (ESHRE/ESGE) ή CONUTA (CONgenital UTerine Anomalies, συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας) (Grimbizis et al., 2013), μπορεί να κατακερματιστεί περαιτέρω η στατιστική ισχύ στην έρευνα για τις εκβάσεις (Parry and Isaacson, 2019).

### 3.3. Υστεροσκόπηση και ενδομητρίτιδα

Η ενδομητρίτιδα (εικ. 3) μπορεί να προκαλέσει καθυστερημένη ωρίμανση του ενδομητρίου, οδηγώντας σε ασυγχρονία με την εμφύτευση. Εκτιμάται ότι αποτελεί αιτία για το 9% έως 67% των επανειλημμένων απωλειών εγκυμοσύνης και για το 30,3% των γυναικών με επανειλημμένη αποτυχία εμφύτευσης. Αν και είναι πιθανό να διαπιστωθεί ενδομητρίτιδα με υπερηχογράφημα έγχυσης φυσιολογικού ορού, η υψηλή ευαισθησία μπορεί να έρθει με σημαντική μείωση της ειδικότητας: οι μικροπολύποδες του 1 mm μπορούν να απεικονιστούν παρομοιώς με την ελάχιστη μετατόπιση του ενδομητρίου στη ωοθυλακική φάση. Ωστόσο, η διάκριση του φυσιολογικού ενδομητρίου από αυτό με παθολογία είναι εύκολη με υστεροσκόπηση στο ιατρείο. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτός ο τύπος παθολογίας ήταν ευκολότερο να διαφύγει της προσοχής με παλαιότερα, χαμηλής ανάλυσης, εύκαμπτα υστεροσκόπια, αλλά με τα σύγχρονα ενδοσκόπια υψηλής ανάλυσης εντοπίζεται με απόλυτη ευκρίνεια. Μόλις προσδιοριστεί, το 70% έως 77% των περιπτώσεων αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με ένα μόνο κύκλο δοξυκυκλίνης και μπορεί να υπάρχει έως και 100% ικανότητα απόκρισης με δύο κύκλους (McQueen et al., 2014). Η αντιβιοτική θεραπεία για την ενδομητρίτιδα φαίνεται να αποκαθιστά τη φυσιολογική γονιμότητα σε πάσχουσες ασθενείς (Parry and Isaacson, 2019).



Εικόνα 3. Χρόνια ενδομητρίτιδα. (Parry and Isaacson, 2019)

#### **3.4. Υστεροσκόπηση και σαλπγγική απόφραξη**

Η υστεροσαλπιγγογραφία, που χρησιμοποιείται από το 1911, παραμένει το βασικό κριτήριο της αξιολόγησης της βατότητας των σαλπίγγων, παρά τα επίμονα ζητήματα που αφορούν την ακρίβεια, την ταλαιπωρία των ασθενών και τις αντιδράσεις που προξενεί το σκιαγραφικό. Το κόστος του εξοπλισμού καθιστά συχνά τη διαδικασία πιο πιθανό να εκτελεστεί σε ακτινολογική εγκατάσταση, παρά σε ιατρείο. Η ηχοσαλπιγγογραφία, η οποία χρησιμοποιεί αλατούχο διάλυμα με έγχυση αέρα, με υπερηχογραφική παρακολούθηση για την αξιολόγηση της βατότητας των σαλπίγγων, μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ιατρείο, αλλά η διαδικασία συνήθως έχει μεγάλη καμπύλη εκμάθησης και ο πόνος είναι συγκρίσιμος με αυτόν που προκαλεί η

υστεροσαλπιγγογραφία. Ορισμένες φορές είναι ευκολότερο να εφαρμοστεί σε μονόπλευρη αξιολόγηση της σάλπιγγας (Parry and Isaacson, 2019).



Εικόνα 4. Μη διασπορά αέρα σε αποφραγμένη σάλπιγγα (Parry and Isaacson, 2019).

Οπτικοποίηση αλατούχου διαλύματος με έγχυση αέρα, μέσω υστεροσκόπησης, μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί χωρίς αναισθησία στο ιατρείο. Αυτή η διαδικασία είναι εξαιρετικά ακριβής (98,3% έως 100% ευαισθησία, 83,7% ειδικότητα), υπό την προϋπόθεση ότι χρησιμοποιείται εύκαμπτο υστεροσκόπιο με εξωτερική διάμετρο <math><3\text{ mm}</math> και άλλες ειδικές συνθήκες (εικ. 4). Μια δοκιμή στροβιλισμού για να παρατηρηθεί η διασπορά ενδοκοιλοτικών υπολειμμάτων σε σχέση με το στόμιο, μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί για την αξιολόγηση της βατότητας, αλλά το σκιαγραφικό υλικό δεν βρίσκεται πάντοτε στο επιθυμητό σημείο, δηλ. δεν φτάνει πάντα στο στόμιο. Η ακρίβεια αυτού του τεστ φαίνεται ότι είναι μικρότερη, με ευαισθησία 86,4% και ειδικότητα 77,6% (Promberger et al., 2018).

Χρησιμοποιήθηκε επίσης διάυλος με έγχυση χρωστικής, αλλά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι αυτή η προσέγγιση έχει υποβέλτιστη ακρίβεια (ευαισθησία 82,1% και ειδικότητα 83,3%), όταν χρησιμοποιείται υπό γενική αναισθησία με μεγαλύτερα υστεροσκόπια που μπορούν να δεχθούν καθετήρες (Parry and Isaacson, 2019).

### **3.5. Υστεροσκόπηση και ινομώματα**

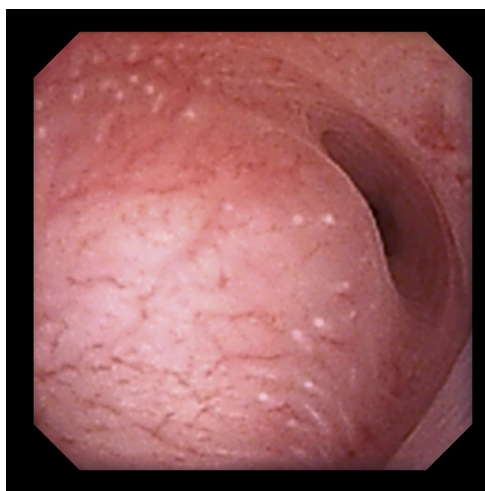
Τα λειομώματα υπήρξαν μια διαρκής πηγή ανταλλαγής επιχειρημάτων στην αναπαραγωγική ιατρική, όπου η ετερογένεια του αριθμού, του μεγέθους και της θέσης, καθώς και το περιορισμένο μέγεθος δείγματος και ο ποικίλος ερευνητικός σχεδιασμός, έχουν δημιουργήσει ασάφεια στον καθορισμό των αναπαραγωγικών εκβάσεων. Εάν οι ασθενείς που μελετήθηκαν έχουν μόνο λίγα, μικρά ινομώματα σε απόσταση από το ενδομήτριο (Hartmann et al., 2017), αυτό δεν θα πρέπει να ερμηνευθεί ως υπονοούμενο ότι όλα τα ινομώματα δεν έχουν σχέση με τις αναπαραγωγικές εκβάσεις (Parry and Isaacson, 2019).



Τα υποβλεννογόνια ινομύωματα τύπου FIGO 0, I και II έχουν τη σαφέστερη επιζήμια επίδραση στην φυσική αναπαραγωγική ικανότητα (εικ. 7). Η μοναδική τυχαιοποιημένη δοκιμή για υποβλεννογόνια ινομύωματα μικρότερα από 4cm έδειξε ότι το 43,3% των γυναικών με υστεροσκοπική ινομυωμεκτομή συνέλαβαν, σε σχέση με το 27,2% αυτών που τυχαιοποιήθηκαν για συνεχιζόμενες προσπάθειες αυτόματης σύλληψης κατά τη διάρκεια ενός έτους. Η υστεροσκοπική ινομυωματαεκτομή προτιμάται από τη λαπαροσκοπική ινομυωματαεκτομή όταν είναι εφικτό, για τη διαχείριση της ενδοκοιλοτικής νόσου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ASRM αναφέρουν ότι, «υπάρχουν δίκαιες ενδείξεις ότι η υστεροσκοπική ινομυωματαεκτομή για υποβλεννογόνα ινομύωματα βελτιώνει τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης» (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2017).

Το μέγεθος της επίδρασης γίνεται λιγότερο σαφές με τα ινομύωματα τύπου 3, όπου σε μέγεθος <2 cm δεν φαίνεται να επηρεάζουν τα αποτελέσματα της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος IVF (ICSI), αλλά σε >2 cm υπάρχει λόγος πιθανότητας 0,57 για τη γέννηση ζώντος νεογνού, σε σχέση με τους μάρτυρες (Yan et al., 2018).

Η συνδυασμένη υστεροσκοπική και λαπαροσκοπική ινομυωματαεκτομή μπορεί μερικές φορές να είναι απαραίτητη λόγω της θέσης, του μεγέθους και της φροντίδας για την ασφάλεια της ασθενούς. Ωστόσο, δεδομένου ότι πολλά υποβλεννογόνια ινομύωματα που είναι επιδεκτικά υστεροσκοπικής εκτομής σχετίζονται με μηνομητρορραγίες, η αφαίρεσή τους ενδείκνυται περισσότερο από τα ενδοτοιχωματικά και τα υποορογόνια, όπου μπορεί να είναι δυσκολότερο να γίνει μια αναμφισβήτητα ασυμπτωματική ασθενής «καλύτερα». Είναι σημαντικό, για τη γονιμότητα και για τη μείωση των συμπτωμάτων και της επανεμφάνισης, ότι το 100% του υποβλεννογόνιου ινομύωματος αφαιρείται ακόμη και αν αυτό απαιτεί περισσότερες από μία υστεροσκοπικές διαδικασίες (Parry and Isaacson, 2019).



Εικόνα 7. Υποβλεννογόνιο ινομύωμα τύπου I (Parry and Isaacson, 2019).

### 3.6. Υστεροσκόπηση και πολύποδες του ενδομητρίου

Η αφαίρεση των πολύποδων γιατί υπάρχουν ενδείξεις διατήρησης της αναπαραγωγικής ικανότητας, παραμένει επίσης αμφιλεγόμενο συζήτησης. Μια απλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή για πολυπεκτομή, έδειξε σχετικό κίνδυνο αυξημένης εγκυμοσύνης 2,1. Ωστόσο, σ' αυτή η μελέτη παρατίθενται τα ενδιαφέροντα ευρήματα ότι τα δύο τρίτα των συλλήψεων συνέβησαν αυθόρμητα μέσα σε 3 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση (Parry and Isaacson, 2019). Αυτό έρχεται σε αντίθεση με πιο πρόσφατα ευρήματα που υποδηλώνουν ότι, αν και η αφαίρεση των πολύποδων μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά βιοχημικής εγκυμοσύνης κατά δύο φορές, τα συνολικά ποσοστά κλινική εγκυμοσύνης, αποβολής και γεννήσεων ζώντων νεογνών δεν επηρεάζονται (Elias et al., 2015).

Πέρα από την υστεροσκόπηση που είναι προτιμότερη από την τυφλή δειγματοληψία γι' αυτούς τους τύπους παθολογίας, όταν αναγνωριστούν, το να παραμείνει μια πιθανή πηγή υπερπλασίας ή ακόμη και καρκίνου χωρίς θεραπεία, είναι συχνά απαράδεκτο για τις ασθενείς, για γυναικολογικούς, μη αναπαραγωγικούς λόγους. Πρέπει να τονιστεί επίσης ότι μπορεί να υπάρχει υψηλό ποσοστό επιβλαβούς παθολογίας μετά από θεραπεία υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου του ενδομητρίου, σταδίου I. Η τυφλή διαστολή και απόξεση μπορεί να μην εντοπίσουν τους υπολειπόμενους πολύποδες και την υπερπλασία και η θεραπεία με οξική μεγεστρόλη μετά τη διαστολή και την απόξεση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ενδομήτριων συμφύσεων ή συνδρόμου Asherman (Parry and Isaacson, 2019).



Εικόνα 8. Πολύποδες του ενδομητρίου (Parry and Isaacson, 2019).

### 3.7. Υστεροσκόπηση και αδеноμύωση

Αν και η αδеноμύωση συχνά αναγνωρίζεται μέσω υπερηχογραφήματος και επιβεβαιώνεται μέσω απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό, τα υστεροσκοπικά ευρήματα μπορεί επίσης να υποδηλώσουν την παρουσία της, αν και η ευαισθησία μπορεί να είναι λιγότερη από την ιδανική,

στο 40% έως 63%. Επειδή η αδеноμύωση ορίζεται ως ενδομήτριοι αδένες και στρώμα εντός του μυομητρίου σε απόσταση >2,5 mm κάτω από το βασικό χιτώνα ή τη βαθύτερη στοιβάδα του ενδομητρίου, τα υστεροσκοπικά ευρήματα είναι μόνο ενδεικτικά της νόσου. Αυτά τα ευρήματα περιλαμβάνουν υπεραγγείωση, ανωμαλία του ενδομητρίου και κυστικές αιμορραγικές αλλοιώσεις (Parry and Isaacson, 2019). Η υστεροσκοπική βιοψία του οπίσθιου τοιχώματος φαίνεται πιο ευαίσθητη παρά ειδική (78,5% και 54,3%, αντίστοιχα), αν και αυτό είναι σχετικά συγκρίσιμο με το διακολπικό υπερηχογράφημα (84% και 60%, αντίστοιχα) (Dakhly et al., 2016).

Αν και η κατανόηση σχετικά με το ρόλο της αδеноμύωσης στα αναπαραγωγικά αποτελέσματα εξελίσσεται, σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε 2,2 φορές υψηλότερη αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio) για αποβολή παρουσία αδеноμύωσης και μείωση 41% στα ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών (Younes and Tulandi, 2017). Η υστεροσκοπική εκτομή είναι εφικτή σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά όταν ο όγκος που καταλαμβάνει η νόσος είναι σημαντικός, μπορεί να αντιμετωπιστεί καλύτερα μέσω GnRH αγωνιστών έτσι ώστε να μην αποδυναμωθεί υπερβολικά η ακεραιότητα του μυομητρίου (Parry and Isaacson, 2019).

### **3.8. Υστεροσκόπηση και ενδομήτριες συμφύσεις**

Οι ενδομήτριες συμφύσεις (Εικ. 5), που συχνά αναφέρονται ως σύνδρομο Asherman, μπορεί να είναι μια πηγή μη φυσιολογικής πλακουντοποίησης, επαναλαμβανόμενης αποβολής και πρόωρου τοκετού. Μια μεμονωμένη προοπτική μελέτη γυναικών με ενδομήτριες συμφύσεις και δευτεροπαθή υπογονιμότητα ή επαναλαμβανόμενη απώλεια εγκυμοσύνης, έδειξε βελτίωση γονιμότητας κατά 48% μετά την υστεροσκοπική συμφυσιόλυση. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη, μεταξύ των γυναικών με επαναλαμβανόμενη απώλεια εγκυμοσύνης, το ποσοστό αποβολής μετά την συμφυσιόλυση μειώθηκε στο 42,8% από 86,5%. Η συζήτηση συνεχίζεται, για το εάν η διατομή με εκπομπή ενέργειας είναι εξίσου αποτελεσματική όσο τα μηχανικά μέσα. Η μετεγχειρητική χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης, η θεραπεία με μπαλόνη και επαναληπτική υστεροσκόπηση με συμφυσιόλυση, έχουν όλα χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία επανειλημμένων synechiae μετά την αρχική συμφυσιόλυση (Parry and Isaacson, 2019).

Σε καταστάσεις που προκαλούν τραύμα στον ενδομήτριο χιτώνα, η φλεγμονώδης αντίδραση της επούλωσης του τραύματος μπορεί να οδηγήσει σε μια ινωτική αλλαγή και σχηματισμό σύμφυσης εντός της κοιλότητας της μήτρας. Αυτή η διαταραχή έγινε γνωστή επειδή ο Δρ Joseph Asherman ανέφερε το σχηματισμό IUA μετά από αποβολή, απόξεση και/ή ενδομητρίτιδα της κυοφορούσας μήτρας (Hanstede et al., 2015). Σήμερα ο όρος «σύνδρομο Asherman» είναι αποδεκτός ως συνώνυμο του “IUA” ή του “synechia”, αλλά ορισμένοι συγγραφείς εξακολουθούν να προτιμούν τον περιορισμό του στις συμφύσεις/synechiae της κυοφορούσας μήτρας (Yen et al., 2019).

Οι IUAs στη μη κυοφορούσα μήτρα παράγονται συχνά μετά από ενδομήτρια χειρουργική

επέμβαση και/ή λοιμώξεις που προκαλούν σημαντική ενδομητρίτιδα. Επεμβάσεις που δημιουργούν τραυματίζουν αρκετά τον ενδομήτριο χιτώνα (π.χ., διαφραγματική τομή ή συμφυσιόλυση) ή εισέρχονται στο μυομήτριο (π.χ., ινομυεκτομή) έδωσαν υψηλότερη συχνότητα σχηματισμού IUA. Ωστόσο, εκείνες που τραυματίζουν επιφανειακά και πάνω από τον ενδομήτριο χιτώνα (π.χ., πολυπεκτομή) είχαν τον χαμηλότερο κίνδυνο (Yang et al., 2013; AAGL, 2017). Χωρικά, η σύμφυση και/ή η ινωτική αλλαγή θα μπορούσαν να συμβούν κατά μήκος της επιφάνειας του ενδομητρίου ή να επεκταθούν βαθιά στο μυομήτριο και/ή να παράγουν ταινίες/ζώνες ινώδους σύμφυσης μεταξύ δύο απέναντι επιφανειών. Η υστεροσκοπηση στο ιατρείο εξυπηρετεί καλά τη μετεγχειρητική παρακολούθηση, για τον έλεγχο του σχηματισμού de novo IUAs (Yen et al., 2019). Μια μελέτη διαπίστωσε ότι ο de novo σχηματισμός IUAs μετά από τομή, συμφυσιόλυση και ινομυεκτομή ήταν στο 88%, 76% και 40%, αντίστοιχα, σε αντίθεση με μηδενικό ποσοστό μετά από πολυπεκτομή (Yang et al., 2013).

### 3.8.1. Μη χειρουργική και χειρουργική θεραπεία της IUA

Δεδομένου ότι οι IUAs θα μπορούσαν να εμφανιστούν de novo μετά από πρωταρχικές χειρουργικές επεμβάσεις ή μετά από συμφυσιόλυση, η ιδέα της πρόληψης της IUA πρέπει να ληφθεί υπόψη από την έναρξη των υστεροσκοπικών χειρουργικών επεμβάσεων. Έχουν προταθεί αρκετές μετεγχειρητικές ανοσοενισχυτικές θεραπείες για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης και της σοβαρότητας των IUAs (Yen et al., 2019).

Η υστεροσκοπική συμφυσιόλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί ευκολότερα με τη χρήση ψυχρού ψαλιδιού καθώς μπορεί να εκτελεστεί χωρίς αναισθησία σε περιβάλλον ιατρείου και αποφεύγει τις επιδράσεις κατάλυσης από τις πηγές ενέργειας. Τεχνικά, ξεκινά συνήθως από το κατώτερο όριο της μήτρας και προχωράει μέχρι τον πυθμένα, έως ότου ομαλοποιηθεί η αρχιτεκτονική της μήτρας. Η αναγνώριση των αμφοτερόπλευρων στομιών των σαλπίνγων μπορεί να είναι ένας χρήσιμος δείκτης για τη σωστή ανατομική αποκατάσταση. Γενικά, οι τύπου αραιές και οι κεντρικές συμφύσεις μπορούν εύκολα να διακριθούν και να διαχωριστούν. Ωστόσο, οι πυκνές συμφύσεις και αυτές που εντοπίζονται στα όρια (marginal) είναι πιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν (Yen et al., 2019).

### 3.8.2 Υποτροπή της IUA μετά από συμφυσιόλυση

Ακόμη και με τις στρατηγικές πρόληψης, η συχνότητα εμφάνισης επανασχηματισμού της σύμφυσης έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 6,5% έως 62,5% μετά από χειρουργική συμφυσιόλυση, και είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ασθενείς με σοβαρές IUAs. Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό σύλληψης μειώθηκε όταν αυξήθηκε η σοβαρότητα της IUA (ήπια, 60,7% , μέτρια, 53,4% και σοβαρή, 25%), που υποδηλώνει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επανασχηματισμού της IUA και ουλής στο ενδομήτριο. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε αυξημένη πιθανότητα υποτροπής, όταν εντοπίστηκαν οι αρχικές IUAs στο κέρασ της μήτρας, στον τραχηλο

περιοχή, ή αφορούσαν μεγάλο τμήμα της ενδομητρικής κοιλότητας (Yang et al., 2016). Μια άλλη διαπίστωση ήταν ότι η ηλικία αποτελεί ένα σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα για την επανεμφάνιση συμφύσεων (Yen et al., 2019).

Πίνακας 3. Πρόληψη της ενδομήτριων συμφύσεων (Yen et al., 2019).

Ορμονική θεραπεία: Οιστρογόνα με ή χωρίς προγεσταγόνα
Ενδομήτρια αντισυλληπτική συσκευή
Μηχανικός φραγμός π.χ. καθετήρας Foley, μπαλόνι ενδομητρίου, μόσχευμα άμιου (amnion graft), γέλη κ.λπ.
Έγκαιρη επανάληψη με εκ νέου συμφυσιόλυση <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ευνοϊκή σε χρονικό σημείο στο οποίο οι ταινίες σύμφυσης είναι ακόμα χαλαρές και σε μορφή επίστρωσης (φιλμ).

Όπως αναφέρθηκε είναι δυνατή η υστεροσκόπηση στο ιατρείο για πρόιμη δευτεροπαθή συμφυσιόλυση. Σύμφωνα με τη διαδικασία αποκατάστασης και αναγέννησης του τραύματος, το κολλαγόνο και η ινωδεκτίνη (fibronectin) αρχίζουν να εναποτίθενται περίπου μεταξύ 10 ωρών και 3 ημερών και θα μπορούσαν να φτάσουν σε plateau σε 1-3 εβδομάδες. Οι μεμβράνες σύμφυσης, που έχουν μορφή ταινίας που δημιουργεί επίστρωση (φιλμ), θα μπορούσαν στο αρχικό στάδιο να διαχωριστούν εύκολα με μια απαλή κίνηση επαφής με ενδοσκόπιο οπτικών ινών, σε αντίθεση με το μεταγενέστερο στάδιο, στο οποίο θα χρειαζόταν μια τομή με αιχμηρό μέσο, με κινδύνους διάτρησης της μήτρας, ιδίως για τις πυκνές συμφύσεις. Επομένως, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την έγκαιρη επανάληψη της παρέμβασης, σε χρονικό σημείο στο οποίο οι μεμβράνες σύμφυσης είναι ακόμη χαλαρές και σε μορφή ταινίας (φιλμ), παρά αρκετούς μήνες αργότερα, όταν η σύμφυση θα μπορούσε να εξελιχθεί σε πυκνή και ευρεία (Yen et al., 2019).

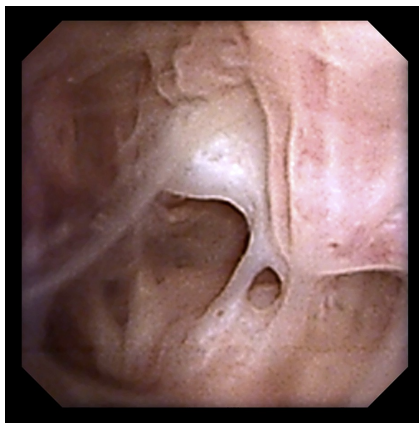
Η αρχική εμπειρία που απέκτησαν οι Yen et al. (2019) φανερώνει την αρχή ότι η έγκαιρη επέμβαση μπορεί να διαδραματίσει πιο σημαντικούς ρόλο σε μια επιτυχημένη θεραπεία, από τη χρήση ανοσοενισχυτικής θεραπείας με ενδομήτριο καθετήρα Foley και με οιστρογόνα υψηλής δόσης. Αρκετές μελέτες αφορούσαν στη σωστή επιλογή του χρονικού σημείου της έγκαιρης, επαναληπτικής εκτίμησης και των επεμβάσεων συμφυσιόλυσης. Οι Pabuccu et al. (2008) πραγματοποίησαν επαναληπτική υστεροσκόπηση στο ιατρείο, 1 εβδομάδα μετά την αρχική επέμβαση, υπό την καθοδήγηση σταθερά εντιθέμενης IUD.

Οι Robinson et al. (2008) εφάρμοσαν ορμονική θεραπεία και σειριακή ευέλικτη υστεροσκόπηση στο ιατρείο, αρχικά εντός 2 εβδομάδων από την πρωτογενή χειρουργική επέμβαση και στη συνέχεια κάθε 1-3 εβδομάδες, έως ότου παρέμειναν ελάχιστες έως καμία σύμφυση.

Οι Yang et al. (2008) καθιέρωσαν ένα πρωτόκολλο έγκαιρης λύσης στο ιατρείο, πιθανής

IUA, 1-2 εβδομάδες μετά την πρωτογενή υστεροσκοπική επέμβαση, σε μια σειρά μελετών. Επιβεβαίωσαν ότι η έγκαιρη επέμβαση βελτίωσε την επιτυχία της διαδικασίας, η οποία έδειξε επίσης υψηλότερο ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης. Ωστόσο, όλες αυτές οι μελέτες βασίστηκαν σε σειρά ασθενών και χωρίς ομάδες μαρτύρων, σε διαφορετικά χρονικά σημεία (Yen et al., 2019).

Δεν είναι γνωστός ο κατάλληλος αριθμός επεμβάσεων που απαιτούνται για την εξάλειψη των ανασχηματισμένων IUAs. Ασθενείς με σοβαρές ή εύκολα ανασχηματιζόμενες IUAs θα μπορούσαν να χρειάζονται ακόμη και 7 έως 9 επαναλήψεις υστεροσκοπικής συμφυσιόλυσης στο ιατρείο, μετά την αρχική χειρουργική επέμβαση. Οι Yen et al. (2019) αποδέχονται ένα έλλειμμα στη γνώση της αναγέννησης του ενδομητρίου και υπάρχουν επίσης προτάσεις για θεραπείες με βάση τα βλαστικά κύτταρα, εκτός από τη χειρουργική αναδιαμόρφωση του ενδομητρίου (Yen et al., 2019).



Εικόνα 5. Πυκνές συμφύσεις με μορφή μεμβράνης (Parry and Isaacson, 2019).

### **3.9. Υστεροσκόπηση και υπολειμματικά προϊόντα σύλληψης**

Όσο πιο πρόσφατη είναι μια αποβολή, τόσο πιο πιθανό είναι ότι στην υστεροσκόπηση θα βρεθούν υπολειμματικά προϊόντα σύλληψης. Παρ' όλο που συχνά απορρίπτονται με την έμμηνο ρύση, περιστασιακά χοριονικές λάχνες μπορεί να βρεθούν ένα χρόνο μετά την απώλεια της εγκυμοσύνης. Αν και οι ύστερες απώλειες με υπολειμματικό οστό (residual bone) είναι σαφείς στο υπερηχογράφημα, τα υπολειμματικά προϊόντα σύλληψης μπορεί να είναι ισοηχογενή με το ενδομήτριο και δυσκολότερο να εντοπιστούν χωρίς υστεροσκόπηση. Ο υπολειμματικός τροφοβλαστικός ιστός που δημιουργεί φλεγμονώδη κατάσταση, φαίνεται να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην γονιμότητα. Μία προοπτική μελέτη στην οποία αξιολογήθηκε η υστεροσκοπική εκτομή του υπολειμματικού τροφοβλαστικού ιστού, έδειξε ποσοστά γονιμότητας 88% για γυναίκες <35 ετών και 66% για αυτές >35 ετών (Parry and Isaacson, 2019).



Εικόνα 6. Υπολειμματικά προϊόντα σύλληψης. (Parry and Isaacson, 2019).

### **3.10. Υστεροσκόπηση και καισαρική ισθμοκήλη**

Η καισαρική ισθμοκήλη έχει συσχετιστεί με μετεμμηνορροϊκή ανώμαλη αιμορραγία. Τέτοια μετεμμηνορροϊκή αιμορραγία θεωρητικά θα μπορούσε να έχει αρνητική επίδραση στην τραχηλική βλέννα, στο σπέρμα και στην εμβρυϊκή εμφύτευση. Το μέγεθος της επίδρασης στη γονιμότητα δεν είναι σαφές και βρίσκεται σε διαφορετική κατηγορία σε σχέση με πολλές μακροσκοπικές ανωμαλίες της μήτρας, επειδή οι ασθενείς με αυτή την πάθηση έχουν εγγενώς αποδεδειγμένη ικανότητα τεκνοποίησης. Η απομάκρυνση μιας ισθμοκήλης με ρεζεκτοσκόπιο (επεμβατικό υστεροσκόπιο) ή τεμαχισμό (morcellation) ιστού με κατάλληλη συσκευή, φαίνεται να αποκαθιστά την φυσική αναπαραγωγική ικανότητα και να μειώνει τα ποσοστά αποβολής (Parry and Isaacson, 2019).

## **Κεφάλαιο 4. Υστεροσκόπηση, καρκίνωμα του ενδομητρίου και γονιμότητα**

### **4.1. Υστεροσκόπηση για καρκίνωμα του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας διατήρησης της γονιμότητας**

Η υστεροσκόπηση μπορεί να εφαρμοστεί στο καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC), κυρίως σε νεαρές γυναίκες που επιθυμούν θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας (FST), σε συνδυασμό με διάφορα σχήματα προγεσταγόνων και/ή ταμοξιφαίνης (Fan et al., 2018).

Μετά από επιτυχημένη θεραπεία, αναφέρθηκε ότι η υστεροσκόπηση προσέφερε πανοραμική εξέταση του όγκου στην ενδομήτρια κοιλότητα και την επακόλουθη ενδομήτρια ανταπόκριση στην ορμονοθεραπεία. Οι Yen et al. (2019) αναφέρουν ότι το ινστιτούτο στο οποίο εργάζονται έχει εισαγάγει ένα πρωτόκολλο θεραπείας για τη διατήρηση της γονιμότητας για ασθενείς ηλικίας κάτω των 40 ετών με βαθμό 1 EC FIGO στάδιο IA χωρίς μυομητριακή διήθηση από το 1991, σύμφωνα

με το οποίο ο όγκος αρχικά υποβλήθηκε σε αγωγή με υστεροσκοπική εκτομή και ακολούθησε ορμονοθεραπεία που αποτελείται από οξική μεγεστρόλη (MA) 160 mg/d συν ταμοξιφαίνη 30 mg/d ή MA μόνο. Στις 37 επιλέξιμες ασθενείς που προσδιορίστηκαν από το 1991 έως το 2010 (Wang et al., 2014), επιτεύχθηκε πλήρης απόκριση (CR) διάρκειας άνω των 6 μηνών σε 30 (81,1%) γυναίκες. Αν και 15 (50,0%) είχαν υποτροπή της νόσου σε διάμεσο χρόνο μηνών (εύρος 11-154 μήνες), όλες οι ασθενείς ήταν εν ζωή ως την ημερομηνία της αναφοράς των Yen et al. (2019).

Με μια μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υστεροσκοπική εκτομή, ακολουθούμενη από θεραπεία με προγεσταγόνα, πέτυχαν το υψηλότερο ποσοστό CR, στο 95,3% (95% CI, 87,8% -100%), το οποίο είναι σημαντικά υψηλότερο από εκείνες που έλαβαν από του στόματος μόνο προγεστεστερόνη (76,3 %, 95% CI, 70,7% -81,1%) και από εκείνες που ακολούθησαν θεραπεία ενδομήτριων προγεσταγόνων (72,9%, 95% CI, 60,4% -82,5%). Το ποσοστό υποτροπής για τις ομάδες υστεροσκοπικής, ενδομήτριας χορήγησης προγεσταγόνων και από του στόματος χορήγησης προγεστερόνη, ήταν 14,1%, 11,0% και 30,7%, αντίστοιχα· το οποίο υποδηλώνει υψηλό επαναλαμβανόμενο ποσοστό FST σε EC και την ανάγκη στενής παρακολούθησης πριν από την επιτυχή σύλληψη (Yen et al., 2019).

Ωστόσο, δεν υπάρχει τυποποιημένο πρωτόκολλο σχετικά με τη συχνότητα αξιολόγησης της κατάστασης του ενδομητρίου. Η υστεροσκόπηση στο ιατρείο είναι πιο κατάλληλη από ό, τι η διαστολή και απόξεση (D&C), καθώς είναι λιγότερη επεμβατική, δεν υπάρχει ανάγκης ολικής αναισθησίας και προσφέρει άμεση οπτική επαφή των καρκινικών βλαβών/αλλοιώσεων για βιοψία. Σε μια συστηματική ανασκόπηση αναφέρθηκε ότι περίπου οι μισές (46,2%) όσων αποκρίθηκαν πλήρως υπέφεραν από υποτροπιάζουσα νόσο σε διάμεσο χρόνο έως την υποτροπή, 24 μηνών (εύρος, 4-72 μήνες) (Gunderson et al., 2012). Επομένως, είναι λογικό ότι στις περισσότερες μελέτες έγιναν εξετάσεις παρακολούθησης σε διάστημα 3 μηνών κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η παρακολούθηση συνεχίστηκε μετά από πλήρη ανταπόκριση σε διαστήματα 3 μηνών επί 2 χρόνια και μετά κάθε 6 μήνες (Yen et al., 2019).

## **Κεφάλαιο 5. Δυσκολίες στην εφαρμογή της υστεροσκόπησης**

### **5.1. Τεχνικές δυσκολίες και παράγοντες που επηρεάζουν τις τεχνικές που περιγράφονται**

Πρέπει να αναφερθεί ότι όλες αυτές οι τεχνικές πιθανώς απαιτούν εμπειρία και, επομένως, κάποιο είδος εκπαίδευσης είναι απαραίτητη προτού επιτευχθεί υψηλή διαγνωστική ακρίβεια. Έχει ήδη επισημανθεί ότι υπάρχει μεγάλη καμπύλη εκμάθησης για την υστεροσκόπηση, τουλάχιστον για ειδικευόμενους γιατρούς, σε περιβάλλον διδασκαλίας. Ωστόσο, στη μελέτη των Parry et al. (2017), οι νεότεροι ειδικευόμενοι ιατροί, μετά την εκπαίδευση προσομοίωσης της πύελου, μπόρεσαν να πραγματοποιήσουν εξετάσεις τόσο αποτελεσματικές ή τουλάχιστον τόσο γρήγορα,



όσο οι ειδικευμένοι ιατροί στην υστεροσκόπηση. Παρ' όλα αυτά, θα μπορούσε να υπάρξει ανησυχία για ζητήματα εκμάθησης, ειδικά εάν θα πρέπει να εφαρμοστούν νέα διαγνωστικά κριτήρια σε μια τεχνική που είναι ήδη πολύ γνωστή ή αν νέα πρόσθετα βήματα θα πρέπει να εφαρμοστούν σε μια τέτοια διαδικασία (Hager et al., 2019).

Επιπλέον, οι Hager et al. (2019) πιστεύουν ότι, κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης στο ιατρείο, η αποδοχή μιας τεχνικής από την ασθενή θα είναι υψηλότερη εάν είναι λιγότερο επεμβατική, λόγω του μικρότερου χρόνου και του πιθανώς λιγότερου πόνου που σχετίζεται με τους χειρισμούς. Υποθέτοντας αυτό, η οπτικοποίηση των σαλπινγικών στομιών και οι περιεχειρητικές μεταβολές που υπολογίστηκαν με υπερηχογράφημα στο όγκο του υγρού στο δουγλάσσειο χώρο, μπορεί να είναι περισσότερο ανεκτές από τις ασθενείς, σε σύγκριση με την επιλεκτική διαταραχή των σαλπίγγων. Ωστόσο, δεν μπορεί κανείς να μιλήσει με βεβαιότητα για παρόμοια διαγνωστική αξιοπιστία αυτών των διαδικασιών. Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι Torok και Major (2012) υπέδειξαν ήδη ότι η τεχνική τους για επιλεκτική λαπαροσκοπική χρωματογραφία (χρωματουδροδιαβιβασμό), καθοδηγούμενη από υστεροσκόπηση στο ιατρείο, μπορεί να είναι ακόμη πιο ακριβής από τη λαπαροσκοπική χρωματογραφία, λόγω της άμεσης έγχυσης της χρώσης. Έτσι, στο μέλλον θα απαιτηθούν μελέτες που θα συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες αυτών των τεχνικών (Hager et al., 2019).

Επιπλέον, παρά το υψηλό επίπεδο ακριβείας, οι τεχνικές που εφαρμόζονται με οπτικοποίηση της σάλπιγγας μπορεί να επηρεαστούν από μια άλλη τεχνική δυσκολία: οι Promberger et al. (2018) ανέφεραν ότι εάν οι σάλπιγγες έρθουν σε επαφή με ψυχρό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ειδικά πριν από τη λαπαροσκοπική χρωματογραφία, οι σάλπιγγες ενδέχεται να τείνουν να κάνουν σπασμό, κάτι που στη συνέχεια θα είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερο ρυθμό απόφραξης των σαλπίγγων κατά τη διάρκεια της χρωματογραφίας, και ως εκ τούτου, επίσης και υψηλότερο ποσοστό ψευδούς θετικού αποτελέσματος υστεροσκοπικής «ροής» (Promberger et al., 2018). Συγκεκριμένα, πρόσφατη δημοσίευση σε βίντεο, των Parry et al. (2017), αναφέρθηκε άμεσα στο σαλπινγικό σπασμό, σημειώνοντας ότι πράγματι παρατηρήθηκε χρησιμοποιώντας την τεχνική «Parryscope». Επιπλέον, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι στην πραγματικότητα, ο πόνος μπορεί να προκαλέσει σπασμό τόσο, και ακόμη περισσότερο, όσο η θερμοκρασία φυσιολογικού ορού. Σ' αυτή την περίπτωση, η χρήση εύκαμπτων υστεροσκοπίων μικρού διαμετρήματος χωρίς διαστολή μήτρας με υψηλή πίεση, θα συνέβαλε στη διαγνωστική ακρίβεια (Hager et al., 2019).

Αυτό που πρέπει επίσης να αντιμετωπιστεί σε μελλοντικές μελέτες, είναι ο αντίκτυπος της υψηλής πίεσης που απαιτείται για να επιτευχθεί μια αδυναμία των σαλπίγγων κατά τη διάρκεια της χρωμο-διασωλήνωσης ή χρωματογραφίας. Με άλλα λόγια, οι υπερφυσιολογικές πιέσεις κατά τη διάρκεια της χρωμο-διασωλήνωσης υπό συνθήκες χειρουργείου και οι τυπικές πιέσεις χρωμο-διασωλήνωσης ή χρωματογραφίας μπορεί να είναι σημαντικές για τη γονιμότητα μιας γυναίκας. Συγκεκριμένα, η υψηλή αρτηριακή πίεση έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο οι πιέσεις έγχυσης στη

χρωμο-διασωλήνωση ή χρωματογραφία επηρεάζουν την φυσική αναπαραγωγική ικανότητα, προηγούνται χρονικά της σύγχρονης λαπαροσκοπησης και πρέπει να διερευνηθούν εκ νέου. Έτσι, η λαπαροσκοπική χρωμο-διασωλήνωση ή χρωματογραφία, η οποία χρησιμεύει ως το χρυσό πρότυπο για άλλες τεχνικές που έχουν σχεδιαστεί για την εξέταση της βατότητας των σαλπίνγων, μπορεί επίσης να επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες που θα πρέπει να αποσαφηνιστούν (Hager et al., 2019).

## **5.2. Πόνος κατά τη διαγνωστική υστεροσκόπηση για τη διερεύνηση υπογονιμότητας**

Η υστεροσκόπηση αντιπροσωπεύει το “gold standard” για την αξιολόγηση της ενδομητρικής κοιλότητας και την επαρκή δειγματοληψία ενδομητρίου, λόγω της ελάχιστης επεμβατικότητας και του υψηλού ποσοστού διαγνωστικής επιτυχίας. Ωστόσο, η υστεροσκόπηση παραμένει ακόμα επώδυνη διαδικασία καθώς το 30% των γυναικών αναφέρει σημαντικό πόνο. Δυνητικοί παράγοντες που συνδέονται με την αντίληψη του πόνου κατά τη διάρκεια αυτής της επέμβασης περιλαμβάνουν: διάμετρο πεδίου, (Paulo et al., 2016) ιατρική εμπειρία, αγχώδη διαταραχή και αναπαραγωγική κατάσταση (Pegoraro et al., 2019).

Για τη διερεύνηση του επιπολασμού και της έντασης της αντίληψης του πόνου κατά τη διαγνωστική υστεροσκόπηση σε γυναίκες και πιθανών συνδεδεμένων παραγόντων, συνολικά 489 γυναίκες διερευνήθηκαν σε κλινική υπογονιμότητας. Η διαγνωστική υστεροσκόπηση πραγματοποιήθηκε χωρίς αναλγησία ή αναισθησία, από γυναικολόγους με διαφορετικά επίπεδα εμπειρίας στη χειρουργική υστεροσκόπηση, χρησιμοποιώντας άκαμπτο υστεροσκόπιο 2,9 mm. Η Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analog Scale) χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της έντασης του πόνου μετά την εισαγωγή κολποδιαστολέα και μετά από υστεροσκόπηση. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιλαμβάνουν την ηλικία, την εθνικότητα, τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), το ιστορικό της στειρότητας και τη χειρουργική του ενδομητρίου (θεραπεία και/ή υστεροσκόπηση), καπνιστικές συνήθειες και διάγνωση υστεροσκόπησης. Μόνο η κατάσταση της αγχώδους διαταραχής αξιολογήθηκε από το Ευρετήριο Κατάστασης-Χαρακτηριστικών Αγχώδους Διαταραχής (State-Trait Anxiety Inventory) που δόθηκε σε κάθε ασθενή πριν από την επέμβαση (Pegoraro et al., 2019).

Η βαθμολογία της υστεροσκόπησης στην οπτική αναλογική κλίμακα συσχετίστηκε σημαντικά με την εμπειρία του χειρουργού και με την εισαγωγή κολποδιαστολέα (speculum), αλλά όχι με τη βαθμολογία στο “State-Trait Anxiety Inventory score”, την εθνικότητα ή τα μη φυσιολογικά υστεροσκοπικά ευρήματα. Η διαγνωστική υστεροσκόπηση έγινε ως επί το πλείστον αντιληπτή ως μια διαδικασία ήπιας δυσφορίας από τις περισσότερες γυναίκες. Όμως, σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων, οι γυναίκες θεώρησαν την υστεροσκόπηση ως επώδυνη. Η αντίληψη του πόνου συνδέθηκε με ατομικό κατώφλι (ουδό) πόνου και την εμπειρία του χειρουργού, αλλά όχι με επίπεδα κατάστασης αγχώδους διαταραχής πριν από την επέμβαση, την εθνικότητα ή με μη φυσιολογικά υστεροσκοπικά ευρήματα (Pegoraro et al., 2019).

Η χρήση μίνι-υστεροσκοπίων (διάμετρος εξωτερικού φύλλου από 3 έως 3,7 mm) μείωσε σημαντικά τα επίπεδα αντίληψης του πόνου σε σύγκριση με τις συμβατικές συσκευές 5 mm. Μ' αυτή την τεχνική επιτυγχάνεται μια λιγότερο τραυματική διέλευση μέσω του τραχήλου της μήτρας και του εσωτερικού της μήτρας, οδηγώντας σε μια λιγότερο επώδυνη και καλύτερα ανεκτή εξέταση. Ωστόσο, τα λεπτότερα υστεροσκόπια δεν έχουν μετατρέψει τη διαγνωστική υστεροσκόπηση σε ανώδυνη διαδικασία, καθώς ορισμένες γυναίκες εξακολουθούν να υφίστανται σημαντική δυσφορία (Paulo et al., 2016).

Η ευεργετική επίδραση της ιατρικής εμπειρίας στην αντίληψη του πόνου χρησιμοποιώντας συμβατικές συσκευές 5 mm για διαγνωστική υστεροσκόπηση, είναι αναμφισβήτητη. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η ιατρική εμπειρία μπορεί να χάσει τη σημασία της στη μείωση της αντίληψης του πόνου, όταν η εξέταση πραγματοποιείται με μίνι υστεροσκόπιο (Pegoraro et al., 2019).

Η αγχώδης διαταραχή μπορεί να ενισχύσει επώδυνες αισθήσεις σε όλα τα επίπεδα του νευρικού συστήματος, από τους περιφερικούς υποδοχείς έως το επίπεδο του φλοιού. Η αγχώδης διαταραχή πριν από την υστεροσκόπηση στο ιατρείο, έχει αναφερθεί ότι βρίσκεται σε συγκρίσιμα επίπεδα με αυτά των γυναικών που υποβάλλονται σε γυναικολογική χειρουργική υπό γενική αναισθησία. Παρ' όλα αυτά, η επίδραση της αγχώδους διαταραχής στην αντίληψη του πόνου κατά τη διαγνωστική υστεροσκόπηση δεν έχει ακόμη καθοριστεί καλά (Gambadauro et al., 2015).

Ο πόνος είναι ένας από τους περιοριστικούς παράγοντες για την ευρεία χρήση της υστεροσκόπησης. Για να βελτιωθεί η ποιότητα της διαχείρισης του πόνου και να αξιολογηθούν νέες τεχνικές διαχείρισης πόνου, ο πόνος πρέπει να μετρηθεί, τα αποτελέσματα να αναλυθούν και οι αλλαγές να αξιολογηθούν ως προς την κλινική τους σημασία. Για την . Αυτό το εργαλείο είναι εύκολο στη χρήση, τα αποτελέσματα είναι αναπαραγωγίμα και μπορεί να εφαρμοστεί σε πολλούς διαφορετικούς χώρους άσκησης πρακτικής (Pegoraro et al., 2019).

Τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να βοηθήσουν τις ασθενείς που πάσχουν με την τοπική αναισθησία. Με αυτό τον τρόπο, θα μπορούσαν μετά την αξιολόγηση της έντασης του πόνου, με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται συνήθως: την οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analog Scale, VAS), να εφαρμοστούν νέα μέτρα για τη βελτίωση της ικανοποίησης της ασθενούς (Pegoraro et al., 2019).

Η μελέτη των Pegoraro et al. (2019) αναφέρεται κυρίως στον επιπολασμό και την ένταση του πόνου που παρατηρείται κατά τη διαγνωστική υστεροσκόπηση σε επιλεγμένο πληθυσμό γυναικών που παρακολουθούνται σε κλινική αντιμετώπισης της υπογονιμότητας. Πράγματι, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 41,7% των γυναικών ανέφεραν VAS >4, βαθμός ο οποίος επιβεβαιώνει την υστεροσκόπηση ως επώδυνη εξέταση σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων. Σε προηγούμενες μελέτες με μικτό πληθυσμό (διαφορετικές ενδείξεις για υστεροσκόπηση), παρατηρήθηκε ένα ευρύ φάσμα γυναικών που αναφέρονται σε VAS >4, κυμαινόμενο από 21% έως 88%, ανάλογα με διάφορους παράγοντες, όπως αναπαραγωγική κατάσταση, μέσο διάτασης και

εμπειρία χειρουργού (Pegoraro et al., 2019).

Όσον αφορά την ένταση της αντίληψης του πόνου, η μέση βαθμολογία VAS στις 489 υστεροσκοπήσεις ήταν 3, υποδηλώνοντας ότι οι όλες οι γυναίκες αντιλήφθηκαν τον πόνο ως ήπια δυσφορία. Οι Paulo et al. (2016), σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, τόνισαν ότι ο πόνος εξακολουθεί να είναι ένα πρόβλημα στην υστεροσκόπηση παρά την εξέλιξη που παρατηρήθηκε τις τελευταίες δεκαετίες, και προέτρεψαν να συνεχιστεί η έρευνα σχετικά με τη διαχείρισή του, όπως ορίζεται από τη Διεθνή Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (International Association for the Study of Pain), ως μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με ή περιγράφεται με όρους δυνητικής ή πραγματικής βλάβης των ιστών. Η αξιολόγησή του είναι τώρα το λεγόμενο πέμπτο ζωτικό σημείο και η διαχείρισή του θεωρείται θεμελιώδες ανθρώπινο δικαίωμα (International Pain Summit Of The International Association For The Study Of Pain, 2011).

Πιθανοί παράγοντες που σχετίζονται με την αντίληψη του πόνου κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης διερευνήθηκαν στη μελέτη των Pegoraro et al. (2019). Η ανάλυση εντόπισε δύο παράγοντες: τον πόνο κατά την τοποθέτηση του κολποδιαστολέα και την εμπειρία του χειρουργού. Ο πόνος κατά την τοποθέτηση του κολποδιαστολέα μπορεί να σχετίζεται με μεμονωμένο κατώφλι (ουδό) πόνου. Το κατώφλι μπορεί να οριστεί ως η χαμηλότερη ένταση του επώδυνου ερεθίσματος στην οποία το άτομο αντιλαμβάνεται τον πόνο. Προσδιορίζεται από ένα μωσαϊκό νευροβιολογικών, πολιτισμικών και συναισθηματικών παραγόντων και η διακύμανσή του μεταξύ των ατόμων είναι εμφανής. Για ορισμένες γυναίκες, η εισαγωγή του κολποδιαστολέα είναι μια ενοχλητική και επώδυνη διαδικασία γυναικολογικής εξέτασης, η οποία μπορεί επίσης να σχετίζεται με πολιτισμικούς παράγοντες και προηγούμενες αρνητικές εμπειρίες. Έτσι, γίνεται η υπόθεση ότι ο πόνος κατά την τοποθέτηση του κολποδιαστολέα μπορεί να συνδέεται με τον πόνο κατά την υστεροσκόπηση, λόγω χαμηλότερου ουδού πόνου σε αυτές τις γυναίκες (Pegoraro et al., 2019).

Η επίδραση της εμπειρίας του χειρουργού στο θέμα της πρόκλησης πόνου που γίνεται αντιληπτή κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης με μικρά υστεροσκόπια, και της αποφυγής του, δεν προσδιορίζεται στη βιβλιογραφία με την επάρκεια που θα αναμενόταν. Οι Pegoraro et al. (2019) παρατήρησαν ότι οι έμπειροι χειρουργοί είχαν υψηλότερο ποσοστό γυναικών που ανέφεραν VAS <4, ενώ χειρουργοί χωρίς εμπειρία είχαν υψηλότερο ποσοστό γυναικών που ανέφεραν VAS >4. Άλλες μελέτες σε υπογόνιμο πληθυσμό διαπίστωσαν επίσης ότι ο έμπειρος χειρουργός είναι ένας προστατευτικός παράγοντας για την αντίληψη του πόνου κατά τη διαγνωστική υστεροσκόπηση (de Freitas Fonseca et al., 2014).

Αντιστρόφως, ορισμένες μελέτες με μικτούς πληθυσμούς έχουν δείξει ότι τα μίνι υστεροσκόπια μπορούν να αντισταθμίσουν τις περισσότερες από τις δυσκολίες που καθορίζονται από την ανατομία της μήτρας και από τον χειριστή, και κατά συνέπεια, καθίσταται ως μια λιγότερο επώδυνη διαδικασία (de Carvalho et al., 2007).

Ένα δευτερεύον αποτέλεσμα της μελέτης των Pegoraro et al. (2019) είναι το επίπεδο άγχους των γυναικών πριν από την υστεροσκόπηση. Αυτό το αυξημένο άγχος μπορεί να αποδοθεί στην προσδοκία ότι θα διενεργούνται επεμβατικές διαδικασίες στο περιβάλλον των εξωτερικών ασθενών και τον φόβο για μια σοβαρή υποκείμενη πάθηση. Παρόμοια επίπεδα άγχους έχουν επίσης παρατηρηθεί σε άλλες γυναικολογικές διαγνωστικές διαδικασίες, όπως η μαστογραφία και η κολποσκόπηση. Η επίδραση της κατάστασης αγχώδους διαταραχής στον πόνο, που παρατηρήθηκε κατά την υστεροσκόπηση, έχει επίσης αντιμετωπιστεί στη μελέτη των Pegoraro et al. (2019) και δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της αντίληψης του πόνου και της κατάστασης αγχώδους διαταραχής. Οι Carta et al. (2012) περιέγραψαν επίσης παρόμοια αποτελέσματα. Οι συγγραφείς βρήκαν μια συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας VAS και του χρόνου αναμονής, αλλά όχι με τη βαθμολογία STAI-S.

Αντίθετα, οι Kokanali et al. (2014) έδειξαν ότι η πριν από την επέμβαση βαθμολογία STAI-S επηρέασε σημαντικά τις βαθμολογίες VAS κατά τη διάρκεια και 60 λεπτά μετά την υστεροσκόπηση.

Οι Angioli et al. (2014), διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που άκουγαν μουσική κατά τη διάρκεια της επέμβασης ανέφεραν χαμηλότερο VAS και χαμηλότερο STAI-S. Πρότειναν ότι η κατάσταση αγχώδους διαταραχής και η αντίληψη του πόνου συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό. Ωστόσο, ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ VAS και STAI-S δεν αναφέρεται στη δημοσίευσή τους.

Η ερμηνεία αυτών των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων είναι δύσκολη λόγω της ετερογένειας των μελετών. Αντ' αυτού, οι Pegoraro et al. (2019) θα προτιμούσαν να επισημάνουν το κοινό εύρημά τους: υψηλή συχνότητα εμφάνισης γυναικών με μέτρια επίπεδα αγχώδους διαταραχής πριν από την υστεροσκόπηση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, επειδή η αγχώδης διαταραχή μπορεί να έχει επιπτώσεις στην επιτυχία της διαδικασίας, καθώς και στη συνολική εμπειρία και ικανοποίηση της ασθενούς (Gambadauro et al., 2015).

Η εφαρμογή μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων, όπως η εκπαίδευση των ασθενών, η επικοινωνία μέσω παραδοσιακών προσεγγίσεων ή πολυμέσων, η ακρόαση μουσικής, η αλληλεπίδραση και η υποστήριξη κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, είναι πιθανά εργαλεία που μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της αγχώδους διαταραχής κατά την υστεροσκόπηση. Ορισμένα αποδεικτικά στοιχεία δείχνουν ότι το νοσηλευτικό προσωπικό και οι τεχνικοί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μείωση της αγχώδους διαταραχής που σχετίζεται με την επέμβαση. Παρομοίως, στη μαιευτική έρευνα έχει αναφερθεί βελτίωση στους ουδούς του πόνου και τα ποσοστά κολπικών τοκετών, ως αποτέλεσμα της ψυχολογικής υποστήριξης των ασθενών. Οι Pegoraro et al. (2019) διατυπώνουν τη σκέψη ότι θα ήταν χρήσιμο να προσπαθήσουν να επαναλάβουν αυτά τα ευρήματα σε περιβάλλον υστεροσκόπησης εξωτερικών ασθενών.

Στη μελέτη των Pegoraro et al. (2019), ο πολύποδας του ενδομητρίου ήταν το πλέον μη φυσιολογικό υστεροσκοπικό εύρημα, ακολουθούμενο από ενδομήτριες συμφύσεις, εστιακή

υπερπλασία (πάχυνση) ενδομητρίου, υποβλεννογόνο ινομάωμα και μυλλεριανές δυσπλασίες. Η επίδραση αυτών των ανωμαλιών της μήτρας στον αντιληπτό πόνο κατά τη διάρκεια υστεροσκόπησης, σε γυναίκες που υποβάλλονται σε διερεύνηση υπογονιμότητας, είναι άγνωστη. Θα μπορούσε να αναμένεται ότι οι γυναίκες με αυτά τα προβλήματα θα βίωναν περισσότερο πόνο κατά την υστεροσκόπηση. Ωστόσο, στη μελέτη των Pegoraro et al. (2019) δεν βρέθηκε συσχέτιση πολυπόδων, ενδομήτριων συμφύσεων, μυωμάτων, ενδοτραχηλικής στένωσης ή δυσπλασίας των μυλλεριανών πόρων, και πόνου.

Η μελέτη των Pegoraro et al. (2019) έχει ορισμένους περιορισμούς. Η έλλειψη πληροφοριών σχετικά με την απεικόνιση (απεικόνιση μέσω υπερηχογραφήματος ή μαγνητικού συντονισμού) και το ιστορικό ασθενών με χρόνια πυελικό πόνο και δυσμηνόρροια, περιόρισε την επιβεβαίωση αυτών των συμπτωμάτων ως προγνωστικού παράγοντα πόνου κατά την υστεροσκόπηση. Αυτό πρέπει να διευκρινιστεί περαιτέρω, καθώς υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες που επηρεάζονται από ενδομητρίωση και αδеноμύωση μπορεί να εμφανίσουν έντονη υπεραλγησία κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης, λόγω διέγερσης ευαίσθητων νευρικών ινών στο επίπεδο της λειτουργικής στοιβάδας του ενδομητρίου. Ένας άλλος περιορισμός ήταν η έλλειψη της σωστής αξιολόγησης της ανοχής στον πόνο και ικανοποίησης των ασθενών. Ο όρος «ανοχή στον πόνο» καθορίζει ένα επίπεδο πόνου που μπορεί να αντέξει ένα άτομο χωρίς να εξουθενωθεί. Επηρεάζεται από τα συναισθήματα, το σώμα και τον τρόπο ζωής των ανθρώπων (Di Spiezio Sardo et al., 2015). Οι Pegoraro et al. (2019) ανέφεραν ότι 9 από τις 503 γυναίκες παρουσίασαν μη αποδεκτό πόνο κατά την υστεροσκόπηση. Δεν βρέθηκε καμία εύλογη εξήγηση γι' αυτή τη δυσανεξία.

Η διαγνωστική υστεροσκόπηση έγινε αντιληπτή ως μια διαδικασία ήπιας δυσφορίας. Ωστόσο, σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων, οι γυναίκες θεωρούσαν την υστεροσκόπηση ως επώδυνη εξέταση. Η αντίληψη του πόνου συνδέθηκε με τον ατομικό ουδό του πόνου και την εμπειρία του χειρουργού, αλλά όχι με τα επίπεδα της κατάστασης αγχώδους διαταραχής πριν από την επέμβαση, την εθνικότητα ή τα μη φυσιολογικά υστεροσκοπικά ευρήματα (Pegoraro et al., 2019).

## **Κεφάλαιο 6. Εξελίξεις στην υστεροσκόπηση**

### **6.1. Η υστεροσκοπική αναγνώριση και θεραπεία της ενδομήτριας παθολογίας βελτιώνει τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα;**

Ένα πρακτικό ερώτημα είναι, κατά πόσο το χρυσό πρότυπο υστεροσκόπησης για την ενδομήτρια αξιολόγηση βελτιώνει τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα, σε σχέση με την υπερηχογράφημα ή την ηχογραφία με έγχυση αλατούχου διαλύματος. Δύο πρόσφατες κλινικές δοκιμές, οι inSIGHT (Smit et al., 2016) και TROPHY (El-Toukhy et al., 2016), δεν υπέδειξαν

κάποιο όφελος από τη χρήση υστεροσκόπησης. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες είχαν διάφορους περιορισμούς που μπορεί να επηρεάσουν τη γενικευσιμότητά τους. Σ' αυτούς περιλαμβάνονται η υπογονιμότητα μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (24% και 29% αθροιστικά ποσοστά γέννησης ζώντων νεογνών μετά από ένα μόνο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης, αντίστοιχα), που δεν αντιστοιχεί στην ενδομητρίτιδα, χαμηλά ποσοστά (10%) παθολογίας που δεν αντιμετωπίστηκε στο ένα τρίτο των περιπτώσεων που εντοπίστηκαν (inSIGHT) (Smit et al., 2016), υστεροσκόπηση πριν από την εγγραφή των συμμετεχόντων, για το 45% από αυτές (TROPHY) (El-Toukhy et al., 2016), και άλλους περιορισμούς που προκαλούν προκατάληψη στα αποτελέσματα, προς τη μηδενική τιμή (Parry and Isaacson, 2019).

Εξίσου σημαντικό είναι ότι, οι ετερογενείς αιτίες της υπογονιμότητας καθιστούν εγγενώς δύσκολο για κ την ανάδειξη συνάφειας για κάθε μεμονωμένη εξέταση. Αρκετοί από τους ερευνητές που συμμετείχαν στην κλινική δοκιμή inSIGHT είχαν δημοσιεύσει στο παρελθόν μια συστηματική ανασκόπηση των εξετάσεων αποθέματος ωοθηκών που έδειξαν ότι για οποιαδήποτε αξιολόγηση του αποθέματος των ωοθηκών (συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των ωοθυλακικών άντρων και της αντιμυλλεριανής ορμόνης), «η ακρίβεια της πρόβλεψης της έναρξης μιας εγκυμοσύνης είναι πολύ περιορισμένη» (Broekmans et al., 2006). Ωστόσο, όπως η ακριβής αξιολόγηση του αποθέματος των ωοθηκών παραμένει κατάλληλη σε προγεννητικές εξετάσεις, το ίδιο μπορεί να ειπωθεί και για την αξιολόγηση της μήτρας (Parry and Isaacson, 2019).

## **6.2. Πώς εξελίσσεται η υστεροσκόπηση στη σύγχρονη πρακτική**

Οι μεγαλύτερες ευκαιρίες αξιοποίησης της υστεροσκόπησης σχετίζονται με το πώς εξελίσσεται και συμπεριλαμβάνουν την βελτιωμένη ασφάλεια, διαθεσιμότητα, οικονομική βιωσιμότητα και την ικανοποίηση των ασθενών. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η ενδοσκόπηση έχει προχωρήσει ουσιαστικά με την πάροδο των ετών, από τότε που ο Bozzini συνδύασε για πρώτη φορά έναν φανό με ένα κολποδιαστολέα, το 1805. Οι περισσότεροι έμπειροι επαγγελματίες της REI εξακολουθούν να θυμούνται τη μετάβαση από τις λαβίδες και το ψαλίδι πολυπόδων στη χρήση υστεροσκοπικού λείζερ και μονοπολικών ρεζεκτοσκοπιών. Η δυσκολία έκτασης της κοιλότητας με δεξτράνη 70 (Hyskon), καθώς και το μετεγχειρητικό άλγος της επομένης, λόγω της χειροκίνητης ώθησης μιας σύριγγας ενδοεγχειρητικά, υπάρχει η ελπίδα να γίνει μια ανάμνηση που θα απομακρύνεται όλο και περισσότερο. Τα συστήματα διαχείρισης υγρών που προστέθηκαν στη συνέχεια, όχι μόνο επιτρέπουν σταθερές πιέσεις εισροής, αλλά επιτρέπουν και ακριβέστερη εκτίμηση των υστεροσκοπικών ελλειμμάτων, μειώνοντας την μη ανιχνευμένη υπερφόρτωση όγκου (Parry and Isaacson, 2019).

Ομοίως, η χρήση διπολικής υστεροσκόπησης (με διπολικό ρεύμα) στα μέσα της δεκαετίας του 1990 ήταν ένα σημαντικό βήμα προόδου στη μείωση των αρρυθμιών και άλλων επιπλοκών που οφείλονταν στο χαμηλό ιξώδες μέσων χωρίς ηλεκτρολύτες. Πολλοί ειδικευόμενοι στη μαιευτική και γυναικολογία εκπαιδεύονται αποκλειστικά με αλατούχο διάλυμα για διπολική

εκτομή ή/και υστεροσκοπική απόξεση/τομή ιστού και είναι εξοικειωμένοι με τη διαχείριση της υπονατριαιμίας και των ηλεκτρολυτικών ανωμαλιών μόνο στη θεωρία, παρά από προσωπική εμπειρία.

Ορισμένοι ανησυχούν ότι η ταχεία εξοικείωση με την τεχνολογία απόξεσης/τομής ιστών θα οδηγήσει σε απώλεια δεξιοτήτων που αποκτήθηκαν με άλλες προσεγγίσεις, όπως και η υπερβολική χρήση ρομποτικά υποβοηθούμενης λαπαροσκόπησης, που μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη βασικών λαπαροσκοπικών δεξιοτήτων. Ωστόσο, οι συσκευές απόξεσης/τομής ιστού ενισχύουν τις τεχνολογίες και παράλληλα προϋποθέτουν υποκείμενη χειρουργική ικανότητα. Οι συσκευές απόξεσης/τομής ιστού και ο διπολικός βρόχος ή το ψαλίδι είναι εξαιρετικά εργαλεία για τους πολύποδες της μήτρας. Ως επί το πλείστον, οι διπολικοί βρόχοι είναι τα εργαλεία επιλογής για την απομάκρυνση του 100% των περισσότερων υποβλεννογόνιων μυωμάτων τύπου I, II και III (Parry and Isaacson, 2019).

Δεδομένης της ποικιλίας της παθολογίας, είναι σημαντικό οι σύγχρονοι γυναικολόγοι και οι επαγγελματίες της REI να μάθουν να χρησιμοποιούν μια ποικιλία προσεγγίσεων και να διαθέτουν τα κατάλληλα εργαλεία για τις σωστές εργασίες. Η πληροφόρηση μέσω σύγχρονων προσομοιωτών όπως ο “VirtaMed GynoS” μπορούν να επιταχύνουν την καμπύλη εκμάθησης για πολλές υστεροσκοπικές τεχνικές, αλλά μπορεί να είναι δύσκολο, ακόμη και επικίνδυνο να στραφεί κανείς σε μια άγνωστη μέθοδο στη μέση μιας χειρουργικής διαδικασίας, όταν η προσέγγιση που έχει επιλεγεί δεν λειτουργεί (Parry and Isaacson, 2019).

Επιπλέον, πολλοί έχουν δει την υστεροσκόπηση να εξελίσσεται κατά τη διάρκεια της ειδικότητας και της μετεκπαίδευσης στο παρελθόν, όταν πραγματοποιούνταν μόνο υπό γενική αναισθησία, αλλά πλέον όλες οι διαγνωστικές και οι περισσότερες επεμβατικές υστεροσκοπήσεις μπορούν να εκτελεστούν σε ιατρείο. Οι αποτυχίες πρόσβασης στην ενδομητρική κοιλότητα κυμαίνονται από 0 έως 2% σε γυναίκες χωρίς αναλγησία, εκτός από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή ακεταμινοφαίνη (Parry et al., 2017; Smit et al., 2019).

Η εκτίμηση των Parry and Isaacson (2019) είναι ότι το 75% των υστεροσκοπικών επεμβάσεων που εκτελούνται επί του παρόντος στο χειρουργείο, μπορεί να εκτελεστεί με ασφάλεια στο ιατρείο, χωρίς αναισθησία. Το κόστος κεφαλαίου για τον εξοπλισμό εκτιμάται στα 12.000 έως 15.000 \$ ανά εγκατάσταση. Τα γενικά έξοδα μπορούν να καλυφθούν με δύο επεμβατικές διαδικασίες ανά μήνα (δύο ειδικοί μπορούν να εκτελέσουν 10 ή περισσότερες την εβδομάδα). Κάθε διαδικασία μπορεί να προγραμματιστεί για να διαρκέσει 20 λεπτά, είναι λοιπόν συγκρίσιμη με μια ετήσια εξέταση. Οι ασθενείς εκτιμούν την ταχεία ανάρρωσή τους και την αίσθηση του ελέγχου που αποκτούν με την ενεργό συμμετοχή, παρά τη χορήγηση ηρεμιστικών και την απώλεια αίσθησης ελέγχου κατά τη διάρκεια μιας εγχείρησης (Parry and Isaacson, 2019).

Αν και οι ασθενείς που έχουν τις αισθήσεις τους εξακολουθούν να διαπιστώνουν το καλό αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης με κολποδιαστολέα στο ιατρείο, η χρήση συμβάλλει στην καλύτερη φροντίδα της ασθενούς. Το 1997, οι Bettocchi και Selvaggi



περιέγραψαν την τοποθέτηση του υστεροσκοπίου απευθείας στον κόλπο χωρίς κολποδιαστολέα, προωθώντας το στον οπίσθιο κολπικό θόλο, εκτείνοντας τον κόλπο με μέσο (medium), αποσύροντας ελαφρώς για να απεικονιστεί το εξωτερικό τραχηλικό στόμιο και στη συνέχεια προωθώντας το υστεροσκόπιο τραχηλικά. Από τους Parry and Isaacson, ο πρώτος αναφέρει τρεις μικρές βελτιώσεις: [1] Καλύπτεται το περιφερικό άκρο του υστεροσκοπίου (έτσι τα εξωτερικά γεννητικά όργανα της ασθενούς δεν εμφανίζονται αρχικά στην οθόνη). [2] Οδηγείται χειροκίνητα το υστεροσκόπιο μέσα στην ουρήθρα (μπορεί να συμβεί τυχαία κυστεοσκόπηση). [3] Εφαρμόζεται έκταση για να καθοδηγηθεί η κολπική πορεία, έως ότου εμφανιστεί το εξωτερικό τραχηλικό στόμιο (καθώς η οπτικοποίηση μειώνει τον κίνδυνο κολπικής εκτριβής από το απώτερο άκρο του υστεροσκοπίου). Αξίζει να σημειωθεί ότι για τις άτεκνες ασθενείς, είναι συχνά ευκολότερο να χρησιμοποιηθεί στο ιατρείο υστεροσκόπιο εξωτερικής διαμέτρου 2,5-3 mm, λόγω του στενότερου τραχηλικού αυλού, ο οποίος συχνά έχει μέση διάμετρο 2,7 mm (Bulletti et al., 2010).

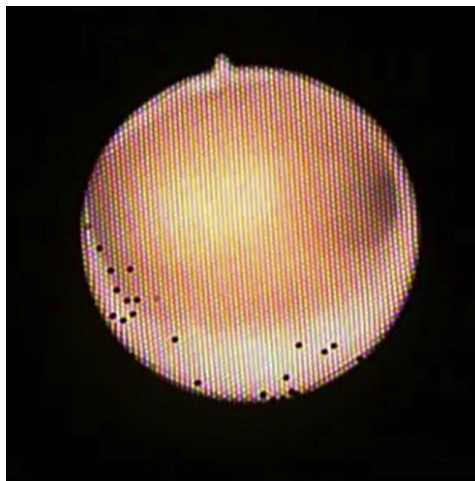
Ρολλά εμπόδια για μια επιτυχημένη υστεροσκόπηση μπορούν να προβλεφθούν. Η σοβαρή στένωση συχνά μπορεί να εντοπιστεί μέσω υπερηχογράφου προ-υστεροσκόπησης, όπου ένα στένωμα ή η δυσκολία να οπτικοποιηθεί ο τραχηλικός αυλός, καθώς και μια ελικοειδής διαδρομή, μπορεί να υποδηλώνει δυσκολία διαστολής και κίνδυνο διάτρησης. Η υδροδιαστολή, η αγγειοπιεσίνη, ακόμη και η επέμβαση έκτασης μπορούν να διευκολύνουν τη διαστολή. Αν και η μισοπροστόλη, ακόμη και η lamiprogel (είδος φυκιού), μπορεί να βοηθήσουν σε ορισμένες περιπτώσεις, χρησιμοποιούνται λιγότερο σε ασθενείς που κάνουν υστεροσκόπηση στο ιατρείο. Επίσης, τέτοιες προκαταρκτικές θεραπείες μπορούν να προκαλέσουν υπερδιαστολή, η οποία μπορεί να αντιμετωπιστεί μέσω μεγαλύτερων υστεροσκοπίων, εάν υπάρχουν, περιέδεση τραχήλου της μήτρας, επανάληψη της εφαρμογής του δακτυλίου για τη δημιουργία μιας «σφραγίδας» γύρω από το υστεροσκόπιο και την εισαγωγή ενός ενδομήτριου καθετήρα Foley με μπαλόνι, σε σπάνιες περιπτώσεις (Parry and Isaacson, 2019).

### **6.3. Πώς πρέπει να εξελιχθεί η υστεροσκόπηση**

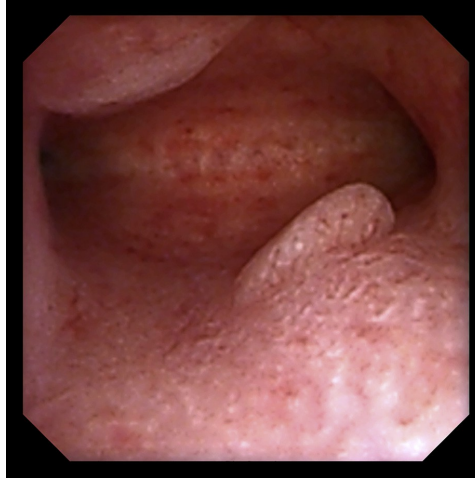
Είναι πολύ εύκολο να προβλέψεις το μέλλον, αλλά το να είναι σωστή η πρόβλεψη είναι δυσκολότερο. Οι καλύτεροι ερευνητές που κάνουν προγνώσεις συχνά δεν προέρχονται από το χώρο της υγείας, αλλά είναι οικονομολόγοι. Εάν τα οικονομικά ζητήματα οδηγούν στην πρόοδο, οι δυνάμεις της αγοράς ενδέχεται να διαμορφώσουν τον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται (Parry and Isaacson, 2019).

Διαπιστώνεται μια γρήγορη εξέλιξη στην ποιότητα της εικόνας, η οποία επηρεάζει την ακρίβεια, το μέγεθος και την προσιτή τιμή των υστεροσκοπίων. Η ενδοσκόπηση απομακρύνεται από συστήματα που βασίζονται σε φακούς και εξελίσσεται περισσότερο προς συστήματα αισθητήρων εικόνας, επειδή υπάρχουν πολύ περισσότερες βιομηχανίες που έχουν επιτύχει τεχνολογικές εξελίξεις για μικροεπεξεργαστές, σε σύγκριση με εκείνες που κατασκευάζουν φακούς. Οι αισθητήρες εικόνας με βάση τα μικροκυκλώματα μετατρέπουν το φως σε ρεύμα, έτσι

ώστε να μην χάνουν την ποιότητα της εικόνας όταν το μήκος του υστεροσκοπίου είναι αυξημένο. Αυτά τα συστήματα ήταν προηγουμένως κατώτερα από τα συστήματα που βασίζονται σε φακούς, η χωρητικότητα των τρανζίστορ για μικροσίπ/μικροκυκλώματα διπλασιάζεται κάθε 2 χρόνια (επηρεάζοντας την ανάλυση εικονοστοιχείων (pixels) σε τηλεοράσεις και κάμερες, ταχύτητες επεξεργαστών σε υπολογιστές, χωρητικότητα RAM/ROM και άλλα). Πρόκειται για το νόμο του Moore, συνιδρυτή της εταιρείας κατασκευής μικροεπεξεργαστών Intel, ο οποίος προέβλεψε αυτό τον διπλασιασμό. Στην πράξη, αυτό σημαίνει ότι κάθε 20 χρόνια η ανάλυση γίνεται 1.024 φορές καλύτερη. Φτάνουμε τώρα σε ένα σημείο όπου οι αισθητήρες εικόνας έχουν ανάλυση συγκρίσιμη με προσεγγίσεις φακών υψηλής ποιότητας. Μάλιστα, ο ένας από τους δύο ερευνητές, κάνει την προσωπική παραδοχή ότι με παλαιότερες κάμερες οπτικών ινών (Εικ. 8) είναι πιθανό να του διέφυγαν πολλές ενδομητρίτιδες, και ότι δεν έβλεπε ξεκάθαρα μικροπολύποδες του 1 -mL. Επίσης, ήταν δύσκολο να εκτελεστεί κολποσκόπηση, όταν οι εκκρίσεις του τραχήλου της μήτρας και του κόλπου σε συνδυασμό με χαμηλή πυκνότητα εικονοστοιχείων, έδειχναν σα να μην υπήρχε εικόνα στην οθόνη. Τα ενδοσκόπια υψηλής ανάλυσης (Εικ. 9) έχουν κάνει την οπτικοποίηση στο ιατρείο ευκολότερη (Parry and Isaacson, 2019).



Εικόνα 8. Ανάλυση εικόνας από παιδιατρικό υστεροσκόπιο οπτικών ινών 2,9 mm μετά από >500 χρήσεις (11262BCU1, Karl Storz) (Parry and Isaacson, 2019).



Εικόνα 9. Ανάλυση εικόνας από νευροενδοσκόπιο με αισθητήρα εικόνας 2,9 mm μετά από >500 χρήσεις (11161 VK, Karl Storz, μη προβλεπόμενη χρήση υστεροσκοπίου) (Parry and Isaacson, 2019).

Ο ανταγωνισμός της αγοράς για προηγμένους μικροεπεξεργαστές σε πολλά πεδία, οδήγησε με τη σειρά του σε χαμηλότερο κόστος για τα υστεροσκόπια αισθητήρων εικόνας. Αυτή η εξέλιξη είναι παρόμοια με αυτή των 4KTV που σήμερα κοστίζουν όσο οι τηλεοράσεις 720p πριν από 15 χρόνια. Πέρα από το άμεσο κόστος, υπάρχουν δύο μεταγενέστερα αποτελέσματα για το πώς οι μικροεπεξεργαστές επηρεάζουν τη σύγχρονη υστεροσκόπηση. Το πρώτο είναι ότι τα υστεροσκόπια μπορεί να είναι μικρότερα: αντί να έχουν περισσότερα pixels (οικονομοστοιχεία) στην ίδια περιοχή, μπορεί κανείς να έχει τον ίδιο αριθμό pixels σε μια μικρότερη περιοχή. Αυτό επιτρέπει υστεροσκόπια στενότερης διαμέτρου, τα οποία είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την αποφυγή ανεπιθύμητης διαστολής στον τράχηλο άτοκων γυναικών, διευκολύνοντας μια ήπια υστεροσκόπηση σε υπογόνιμες ασθενείς. Ως αποτέλεσμα, οι κατασκευαστές αναπτύσσουν εργαλεία μικρότερης διαμέτρου για διαγνωστικές και επεμβατικές υστεροσκοπικές διαδικασίες ιατρείου. Ένας ακόμη αντίκτυπος αυτής της τάσης, είναι τα προσιτά ενδοσκόπια μιας χρήσης. Αυτές οι συσκευές μίας χρήσης βοηθούν πολλούς να εκτελούν υστεροσκόπηση ιατρείου και οι εξελίξεις θα μειώσουν περαιτέρω το κόστος και το μέγεθος των υστεροσκοπίων μίας χρήσης. Ωστόσο, για γιατρούς που εκτελούν υστεροσκοπήσεις με μεγάλη συχνότητα, ο ανθεκτικός εξοπλισμός για την ώρα παραμένει πιο οικονομικός (Parry and Isaacson, 2019).

## Συζήτηση

Μέσω των ερευνών που διεξάγονται συνεχώς, έχει διατυπωθεί ότι οι μείζονες ανωμαλίες της ενδομητρικής κοιλότητας μπορεί να επιδράσουν σε παράγοντες που ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση

βλαστοκύστης-ενδομητρίου, για παράδειγμα σε ορμόνες και κυτοκίνες, αποκλείοντας την πιθανότητα φυσικής σύλληψης. Πολλές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί στη βιβλιογραφία για το πώς οι πολύποδες του ενδομητρίου, τα υποβλενογόνια ινομύματα, οι ενδομήτριες συμφύσεις και το διάφραγμα της μήτρας είναι πιθανό να διαταράξουν την εμφύτευση του εμβρύου. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης μέσω των οποίων καθεμία από αυτές τις σημαντικές ανωμαλίες της κοιλότητας της μήτρας επηρεάζει αυτή την ουσιαστική αναπαραγωγική διαδικασία, είναι ελάχιστα κατανοητές. Η υπόθεση «σύγκρουσης» εμβρύου-μητέρας προσπαθεί να εξηγήσει πώς μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη ενδέχεται να εδραιωθεί, παρά την εγγενή γονιδιωματική αστάθεια των ανθρώπινων εμβρύων, μέσω των εξειδικευμένων λειτουργιών του ενδομητρίου, ειδικότερα της ικανότητάς του για κυκλική αυθόρμητη φθαρτοποίηση, απόρριψη και αναγέννηση (Bosteels et al., 2018).

Για τη βελτιστοποίηση της γονιμότητας, οι συνθήκες καλλιέργειας εμβρύου για τις πρώτες 5 έως 6 ημέρες έχουν σημασία, αλλά και οι ανατομικοί παράγοντες που επηρεάζουν τους επόμενους 9 μήνες της κύησης. Η ενδομήτρια παθολογία επηρεάζει σαφώς τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα και οι τεχνολογικές εξελίξεις επιτρέπουν την ανάπτυξη πολλών ευκαιριών για καλύτερη διάγνωση και θεραπεία, μέσω υστεροσκόπησης που διεξάγεται στο ιατρείο. Οι ειδικοί στην αναπαραγωγική ενδοκρινολογία και την υπογονιμότητα είναι πολύ συχνά πρωτοπόροι στην ελάχιστη επεμβατική αναπαραγωγική χειρουργική. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας και των τεχνικών πρακτικής εφαρμογής του υστεροσκοπίου, αναζωπυρώνεται το ενδιαφέρον που λειτουργεί προς όφελος των ασθενών. Αυτές πάντα θα αξίζουν οποιαδήποτε βελτίωση που ανακύπτει στο χώρο της αναπαραγωγικής υγείας (Parry and Isaacson, 2019).

Φαίνεται ότι εγείρονται έντονοι προβληματισμοί και συζητήσεις, όχι για την αποτελεσματικότητα της υστεροσκόπησης καθαυτής, αλλά από τη σχετικά επεμβατική και δαπανηρή φύση της, σε σύγκριση με άλλες εξετάσεις απεικόνισης, όπως η TVS. Γι' αυτό η υστεροσκόπηση προτάθηκε ως επιβεβαιωτικό εργαλείο για ασθενείς με AUB, όταν υπάρχει ήδη υποψία αλλοίωσης στο εσωτερικό της κοιλότητας και για την αποφυγή τυφλής D&C.

Ακόμη, με δεδομένο ότι η εμμηνορροϊκή παλινδρόμηση είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο και ότι η υστεροσκόπηση δεν επηρεάζει αρνητικά τις εκβάσεις του καρκινώματος του ενδομητρίου, γίνεται πλέον αποδεκτή ως ένα ισχυρό εργαλείο για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του ενδομητρίου και την παρακολούθηση ασθενών που δέχονται FST. Η συζήτηση που γίνεται πάνω σ' αυτό το ζήτημα, θα μπορούσε έχει σαν θέμα τη συναίνεση για την καθιέρωση τυποποιημένου πρωτοκόλλου, σχετικά με τη συχνότητα της υστεροσκοπικής αξιολόγησης σ' αυτές τις ασθενείς (Yen et al., 2019).

Επί του παρόντος, η θεραπεία της IUA βασίζεται στις μηχανικές μεθόδους χειρουργικής λύσης και του φραγμού που εφαρμόζεται για την πρόληψη της αναμόρφωσης της σύμφυσης. Οι αντιπαράθεσεις που προκαλούνται στο θέμα της θεραπείας της σοβαρής IUA, αφορούν στη συχνότητα της επαναλαμβανόμενης υστεροσκοπικής συμφυσιόλυσης. Ωστόσο, πριν επιτευχθούν

ελπιδοφόρα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές άλλων τρόπων αντιμετώπισης, όπως οι θεραπείες βλαστικών κυττάρων που αναφέρθηκαν πιο πάνω, η επαναλαμβανόμενη υστεροσκόπηση με σκοπό την πρόληψη της δημιουργίας συμφύσεων, εξακολουθεί να αναφέρεται ως το χρυσό πρότυπο και είναι ο ευρύτερα γνωστός τρόπος για να εξασφαλιστεί η επιτυχία της θεραπείας ΙUA. Καθώς η ΙUA έχει αμφισβητηθεί ακόμη και ως ασθένεια που χρειάζεται χειρουργική επέμβαση, απαιτούνται σαφείς γνώσεις για την αναγέννηση του ενδομητρίου και την πρόληψη της σύμφυσης, για να βρεθούν καλύτερες στρατηγικές θεραπείας, επομένως η έρευνα πρέπει οπωσδήποτε να συνεχιστεί (Yen et al., 2019).

Για τους πολύποδες του ενδομητρίου, τα υποβλεννογόνια ινομύωματα, τις ενδομήτριες συμφύσεις και το διάφραγμα της μήτρας, μελέτες παρατήρησης έδειξαν σαφή βελτίωση στο ποσοστό φυσικής σύλληψης, μετά την υστεροσκοπική αφαίρεση της ανωμαλίας. Μεταξύ άλλων ερευνητών, οι Bosteels et al. (2018) έχουν εντοπίσει δύο μελέτες παρατήρησης που πρότειναν ένα καλύτερο αναπαραγωγικό αποτέλεσμα μετά από υστεροσκοπική πολυπεκτομή, σε γυναίκες πριν από την ενδομήτρια γονιμοποίηση (IUI). Η πιθανότητα εγκυμοσύνης είναι σημαντικά χαμηλότερη σε υπογόνιμες γυναίκες με υποβλεννογόνια ινομύωματα, σε σύγκριση με άλλες αιτίες υπογονιμότητας, σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυσή τους, 11 μελετών παρατήρησης. Τρεις μελέτες παρατήρησης βρήκαν ένα σημαντικό όφελος για την αφαίρεση διαφράγματος της μήτρας με υστεροσκοπική μητροπλαστική σε υπογόνιμες γυναίκες με διάφραγμα της μήτρας (Bosteels et al., 2018).

Χωρίς αμφιβολία, όλες οι προαναφερθείσες τεχνικές είναι αρκετά ελπιδοφόρες. Η άμεση οπτικοποίηση της ροής δεν χρειάζεται επιπλέον προσπάθεια, πράγμα το οποίο είναι σίγουρα ένα πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής, η επιτυχία της οποίας πιθανώς εξαρτάται από την εμπειρία του χειριστή. Η παρατήρηση μιας μεταβολής του όγκου υγρού στο δουλγασσειο χώρο, είναι επίσης μια τεχνική που είναι εύκολο να εκτελεστεί, καθώς απαιτείται μόνο διακολπικός υπέρηχος για την επιβεβαίωση μιας ενδεχόμενης αύξησης του υγρού. Το μειονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι ότι μόνο αμφοτερόπλευρες αποφράξεις σαλπίνγων μπορούν να ανιχνευθούν με υψηλή ακρίβεια. Επιπλέον, τα υπάρχοντα δεδομένα έχουν ήδη οδηγήσει σε διατύπωση πρότασης για την αναγκαιότητα ενός προ-υστεροσκοπικού υπερηχογραφήματος, προκειμένου να εντοπιστούν ασθενείς με προϋπάρχον υγρό στο δουλγασσειο χώρο, δεδομένου ότι αυτές φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ψευδώς θετική απεικόνιση στο υπερηχογράφημα.

Ωστόσο, απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες για την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων σχετικά με τη σκοπιμότητα διεξαγωγής, τα αίτια εξαιτίας των οποίων η εικόνα μπορεί να παραπλανήσει και την ακρίβεια όλων αυτών των τεχνικών. Όπως καταγράφουν και οι Promberger et al. (2018), μια ανάλυση των συνθηκών που αυξάνουν τον κίνδυνο μιας ασθενούς για ψευδώς αρνητικά ή ψευδώς θετικά αποτελέσματα, θα είχε κλινικό ενδιαφέρον.

Η προσέγγιση των Parry et al. (2017), να περιμένουν και να παρατείνουν την περίοδο παρατήρησης σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, για να κάνουν διάκριση μεταξύ των

σπασμών των σαλπίνγων και των πραγματικών αποφράξεων, φαίνεται επίσης πολύ ενδιαφέρουσα και πρέπει να ληφθεί υπόψη για μελλοντικές μελέτες. Επιπλέον, ως προαπαιτούμενο για όλες τις περαιτέρω μελέτες σχετικά με το λειτουργικό δυναμικό των σαλπίνγων, πρέπει να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της ανάγκης για υψηλή πίεση για την επίτευξη θετικού αποτελέσματος λαπαροσκόπησης με χρωματογραφία (Hager et al., 2019).

Παρά τον ενθουσιασμό που μπορούν να δημιουργήσουν αυτές οι πιθανές μελλοντικές επιλογές, μπορεί να ανησυχήσει κανείς για ορισμένους ακόμη περιορισμούς: υπάρχουν διαφορές μεταξύ υστεροσκόπησης στο ιατρείο και τυπικής διαγνωστικής υστεροσκόπησης. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Promberger et al. (2018), χρησιμοποιήθηκαν υστεροσκόπια με μεγαλύτερη διάμετρο. Επιπλέον, μπορεί να ασκεί επίδραση το κατά πόσον η επεμβατική διαδικασία θα πραγματοποιηθεί υπό γενική αναισθησία, ή τουλάχιστον καταστολή, ή χωρίς χορήγηση αυτών των παραγόντων. Χωρίς κανένα είδος καταστολής, δεν θα ήταν εφικτές υψηλότερες πιέσεις, όπως επίσης και στη λαπαροσκόπηση με χρωματογραφία. Από την άλλη πλευρά, η ανάγκη για καταστολή θα έκανε τη μέθοδο λιγότερο ελκυστική για τις ασθενείς και ενδέχεται να μην θεωρηθεί ως εργαλείο που διευκολύνει την πρακτική στο ιατρείο. Επιπλέον, πρέπει να τονιστεί ότι η υστεροσκόπηση στο ιατρείο θα πρέπει να συνοδεύεται από διακολπικό υπερηχογράφημα, καθώς η πρώτη δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με το τοίχωμα της μήτρας ή και για το τι συμβαίνει έξω από τη μήτρα, δηλαδή συμφύσεις, υδρόσάλπιγγες κ.λπ. Έτσι, η υστεροσκόπηση και μόνο, δε θα είναι σε θέση να αντικαταστήσει την πιο επεμβατική διαγνωστική διαδικασία της λαπαροσκόπησης, εάν υπάρχουν υποψίες για άλλες ανωμαλίες και για να αποδείξει / αποκλείσει την ενδομητρίωση. Με άλλα λόγια, παραμένει το ερώτημα, κατά πόσο θα ήταν η υστεροσκόπηση σημαντική χωρίς λαπαροσκόπηση, σε ασθενείς με υπογονιμότητα. Συνολικά, μπορεί να μιλάμε περισσότερο για τη μεγιστοποίηση της ενημερωτικής απόδοσης της διαγνωστικής υστεροσκόπησης, για εκείνες τις ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε συνακόλουθη λαπαροσκόπηση.

Επιπλέον, θα ήταν επιθυμητό να διεξαχθούν μελέτες που θα συγκρίνουν τις τεχνικές που υπάρχουν. Η υστεροσκοπική αξιολόγηση του λειτουργικού δυναμικού των σαλπίνγων φαίνεται να αποτελεί πολλά υποσχόμενο πεδίο για μελλοντική κλινική έρευνα και στα ερωτήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη σε μελλοντικές μελέτες, θα πρέπει να δοθούν απαντήσεις, όπως για την αποσαφήνιση της τεχνικής που θα παρέχει τις πιο ακριβείς πληροφορίες σχετικά με το λειτουργικό δυναμικό των σαλπίνγων και για την επιλογή τεχνικής που θα είναι η καταλληλότερη για κάθε ασθενή ξεχωριστά (Hager et al., 2019).

Συμπερασματικά, η εφαρμογή υστεροσκόπησης στο ιατρείο, με απλούστερες διαδικασίες και εξοπλισμό σε ασθενή με πλήρη συνείδηση, υπήρξε μια μεγάλη πρόοδος. Οι ασθενείς ήταν απόλυτα σύμφωνες με την άμεση διαδικασία «διαπιστώνω επιτόπου και αντιμετωπίζω», με ελάχιστη επεμβατικότητα και χωρίς την ταλαιπωρία της μετάβασης στο χειρουργείο. Για να επιλυθούν οι αντιπαραθέσεις επιχειρημάτων μεταξύ των ειδικών, απαιτούνται καλά σχεδιασμένες

προοπτικές, συγκριτικές μελέτες για να αποκαλυφθεί ο καλύτερος δυνατός τρόπος για να γίνουν αποτελεσματικές οι στρατηγικές θεραπείας και να μειωθεί το κόστος, ενώ θα διατηρείται η ποιότητα των ιατρικών υπηρεσιών και οι παροχές της υγειονομικής περίθαλψης. Ωστόσο, εκκρεμεί μια βαθύτερη εικόνα της βιολογικής φύσης και των μηχανισμών της υπογονιμότητας για να διευκολυνθεί η πρόοδος της υγειονομικής περίθαλψης των γυναικών (Yen et al., 2019).

## **Βιβλιογραφία**

AAGL Elevating Gynecologic Surgery (2017). AAGL Practice Report: Practice Guidelines on Intrauterine Adhesions Developed in Collaboration With the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). *J Minim Invasive Gynecol*. 24(5):695-705.

Agarwal, SK, Chapron, C, Giudice, LC, Laufer, MR, Leyland, N, Missmer, SA, Singh, SS, & Taylor, HS (2019). Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American journal of obstetrics and gynecology*, 220(4), 354.e1–354.e12.

Angioli, R, De Cicco Nardone, C, Plotti, F, et al. (2014). Use of music to reduce anxiety during office hysteroscopy: prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 21(3):454-459.

Bosteels, J, Kasius, J, Weyers, S, Broekmans, FJ, Mol, BW, D'Hooghe, TM (2015). Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. (2):CD009461.

Bosteels, J, van Wessel, S, Weyers, S, et al. (2018). Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. 12(12):CD009461.

Broekmans, FJ, Kwee, J, Hendriks, DJ, Mol, BW, Lambalk, CB (2006). A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 12(6):685-718.

Bulletti, C, Montini, A, Setti P, Palagianò, A, Ubaldi, F, Borini, A (2010). Vaginal parturition decreases recurrence of endometriosis. *Fertil Steril* 94:850–5.

Buttram, V, Gomel, V, Siegler, A, DeCherney, A, Gibbons, W, March, C (1988). The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal

occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 49:944–55.

Capmas, P, Pourcelot, AG, Giral, E, Fedida, D, Fernandez, H (2016). Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 45(5):445-450.

Carta, G, Palermo, P, Marinangeli, F, et al. (2012). Waiting time and pain during office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 19(3):360-364.

Centers for Disease Control and Prevention (2020). *Alcohol and public health. Frequently asked questions*. [www.cdc.gov/alcohol/faqs.htm](http://www.cdc.gov/alcohol/faqs.htm).

Chung, Y, Suh, C, Choi, Y (2006). Effects of endometrial evaluation with office hysteroscopy in IVF–ET patients with repeated failures. *Fertil Steril*. 86(Suppl. 2):S152[Abstract].

Dakhly, DM, Abdel, Moety, GA, Saber, W, Gad Allah, SH, Hashem, AT, Abdel Salam, LO (2016). Accuracy of Hysteroscopic Endomyometrial Biopsy in Diagnosis of Adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 23(3):364-371.

de Carvalho Schettini, JA, Ramos de Amorim, MM, Ribeiro Costa, AA, Albuquerque Neto, LC (2007). Pain evaluation in outpatients undergoing diagnostic anesthesia-free hysteroscopy in a teaching hospital: a cohort study. *J Minim Invasive Gynecol*. 14(6):729-735.

de Freitas Fonseca, M, Sessa, FV, Resende, JA Jr, Guerra, CG, Andrade, CM Jr, Crispi, CP (2014). Identifying predictors of unacceptable pain at office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 21(4):586-591.

Di Spiezio Sardo, A, Florio, P, Fernandez, LM, et al. (2015). The potential role of endometrial nerve fibers in the pathogenesis of pain during endometrial biopsy at office hysteroscopy. *Reprod Sci*. 22(1):124-131.

Elias, RT, Pereira, N, Karipcin, FS, Rosenwaks, Z, Spandorfer, SD (2015). Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*. 22(4):590-594.

Elsetohy, KA, Askalany, AH, Hassan, M, Dawood, Z (2015). Routine office hysteroscopy prior to ICSI vs. ICSI alone in patients with normal transvaginal ultrasound: a randomized



controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 291(1):193-199.

El-Toukhy, T, Campo, R, Khalaf, Y, et al. (2016). Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 387(10038):2614-2621.

El-Toukhy, T, Sunkara, SK, Coomarasamy, A, Grace, J, Khalaf Y (2008). Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 16(5):712-719.

Exalto, N, & Emanuel, MH (2019). Clinical Aspects of HyFoSy as Tubal Patency Test in Subfertility Workup. *BioMed research international*, 2019, 4827376.

Fan, Z, Li, H, Hu, R, Liu, Y, Liu, X, Gu L (2018). Fertility-Preserving Treatment in Young Women With Grade 1 Presumed Stage IA Endometrial Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 28(2):385-393.

Fatemi, HM, Popovic-Todorovic, B (2013). Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 27(5):530-538.

Gambadauro, P, Navaratnarajah, R, Carli, V (2015). Anxiety at outpatient hysteroscopy. *Gynecol Surg*. 12(3):189-196.

Gao, M, Sun, Y, Xie, H, Fang, S, Zhao, X (2015). Hysteroscopy prior to repeat embryo transfer may improve pregnancy outcomes for asymptomatic women with repeated implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 41(10):1569-1576.

Grimbizis, GF, Gordts, S, Di Spiezio Sardo, A, et al. (2013). The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 28(8):2032-2044. doi:10.1093/humrep/det098 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712660/>

Grimbizis, GF, Tsolakidis, D, Mikos, T, et al. (2010). A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril*. 94(7):2720-2725.

Gunderson, CC, Fader, AN, Carson, KA, Bristow, RE (2012). Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1

adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 125(2):477-482.

Hager, M, Simek, IM, Promberger, R, Ott J (2019). The Role of Diagnostic Hysteroscopy in the Evaluation of Fallopian Tube Patency: a Short Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 79(5):483-486.

Hanstede, MM, van der Meij, E, Goedemans, L, Emanuel, MH (2015). Results of centralized Asherman surgery, 2003-2013. *Fertil Steril.* 104(6):1561-8.e1.

Hartmann, KE, Velez Edwards, DR, Savitz, DA, et al. (2017). Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *Am J Epidemiol.* 186(10):1140-1148.

Homer, HA, Li, TC, Cooke, ID (2000). The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril.* 73(1):1-14.

Hoshino, T, Yanagawa, M, Matsubayashi, AU, Yoshioka, S (2017). Useful technique for submucous myomectomy under direct transcervical resectoscope observation. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 6(3):120-122.

Hosseini, MA, Ebrahimi, N, Mahdavi, A, et al. (2014). Hysteroscopy in patients with repeated implantation failure improves the outcome of assisted reproductive technology in fresh and frozen cycles. *J Obstet Gynaecol Res.* 40(5):1324-1330.

International Pain Summit Of The International Association For The Study Of Pain (2011). Declaration of Montréal: declaration that access to pain management is a fundamental human right. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 25(1):29-31.

Kasius, JC, Broekmans, FJ, Veersema, S, et al. (2011). Observer agreement in the evaluation of the uterine cavity by hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 26(4):801-807.

Kokanali, MK, Cavkaytar, S, Guzel, AI, et al. (2014). Impact of preprocedural anxiety levels on pain perception in patients undergoing office hysteroscopy. *J Chin Med Assoc.* 77(9):477-481.

Jansen, FW, Vredevoogd, CB, van Ulzen, K, Hermans, J, Trimbos, JB, Trimbos-Kemper, TC (2000). Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol.* 96(2):266-270.

Mao, X, Wu, L, Chen, Q, Kuang, Y, Zhang, S (2019). Effect of hysteroscopy before starting in-vitro fertilization for women with recurrent implantation failure: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 98(7):e14075.

McQueen, DB, Bernardi, LA, Stephenson, MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril*. 2014;101(4):1026-1030.

McInerney, KA, Hatch, EE, Wesselink, AK, Rothman, KJ, Mikkelsen, EM, & Wise, LA (2017). Preconception use of pain-relievers and time-to-pregnancy: a prospective cohort study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 32(1), 103–111.

Munro, MG, & Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group (2013). Acute uterine bleeding unrelated to pregnancy: a Southern California Permanente Medical Group practice guideline. *The Permanente journal*, 17(3), 43–56.

Munro, MG, Critchley, HO, Broder, MS, Fraser, IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders (2011). FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 113(1):3-13.

Nastri, CO, Lensen, SF, Gibreel, A, et al. (2015). Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. (3):CD009517. Published 2015 Mar 22.

Pabuccu, R, Onalan, G, Kaya, C, et al. (2008). Efficiency and pregnancy outcome of serial intrauterine device-guided hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine synechiae. *Fertil Steril*. 90(5):1973-1977.

Palshetkar, N, Pai, H, Pisat, S (2009). Role of hysteroscopy prior to assisted reproductive techniques. *J Gynecol Endosc Surg*. 1(1):27-30.

Parry, JP, Isaacson, KB (2019). Hysteroscopy and why macroscopic uterine factors matter for fertility. *Fertil Steril*. 112(2):203- 210.

Parry, JP, Riche, D, Aldred, J, et al. (2017). Proximal Tubal Patency Demonstrated Through Air Infusion During Flexible Office Hysteroscopy Is Predictive of Whole Tubal Patency. *J Minim Invasive Gynecol*. 24(4):646-652.

Parry, JP, Riche, D, Rushing, J, Linton, B, Butler, V, Lindheim, SR (2017). Performing the Parryscope technique gently for office tubal patency assessment. *Fertil Steril*. 108(4):718.

Paulo, AAS, Solheiro, MHR, Paulo, COS, Afreixo, VMA (2016). What proportion of women refers moderate to severe pain during office hysteroscopy with a mini-hysteroscope? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 293(1):37-46.

Pegoraro, A, Santos, ME, Takamori, JT, et al. (2019). Prevalence and intensity of pain during diagnostic hysteroscopy in women attending an infertility clinic: analysis of 489 cases. *Einstein (Sao Paulo)*. 18:eAO4916.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2015). Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 103(6):e44-e50.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2017). Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 108(3):416-425.

Promberger, R, Simek, IM, Nouri, K, Obermaier, K, Kurz, C, Ott, J (2018). Accuracy of Tubal Patency Assessment in Diagnostic Hysteroscopy Compared with Laparoscopy in Infertile Women: A Retrospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 25(5):794-799.

Pundir, J, Pundir, V, Omanwa, K, Khalaf, Y, El-Toukhy, T (2014). Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 28(2):151-161.

Ray, A, Shah, A, Gudi, A, Homburg, R. (2012). Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online*. 24(6):591-602.

Rikken, JFW, Kowalik, CR, Emanuel, MH, et al. (2018). The randomised uterine septum transection trial (TRUST): design and protocol. *BMC Womens Health*. 18(1):163.

Robinson, JK, Colimon, LM, Isaacson, KB. (2008). Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *Fertil Steril*. 90(2):409-414.

Salazar, CA, Isaacson, KB (2018). Office Operative Hysteroscopy: An Update. *J Minim Invasive Gynecol*. 25(2):199-208.

Saravelos, SH, Cocksedge, KA, Li, TC (2008). Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 14(5):415-429.

Seval, MM, Şükür, YE, Özmen, B, et al. (2016). Does adding endometrial scratching to diagnostic hysteroscopy improve pregnancy rates in women with recurrent in-vitro fertilization failure?. *Gynecol Endocrinol*. 32(12):957-960.

Shahraki, Z, Tanha, FD, & Ghajarzadeh, M. (2018). Depression, sexual dysfunction and sexual quality of life in women with infertility. *BMC women's health*, 18(1), 92.

Shawki, HE, Elmorsy, M, Eissa, MK (2012). Routine office hysteroscopy prior to ICSI and its impact on assisted reproduction program outcome: a randomized controlled trial. *Middle East Fertil Soc J* 17:14–21.

Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, et al. (2016). Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 15;393(10189):2394]. *Lancet*. 387(10038):2622-2629.

Surrey, ES (2012). Should diagnostic hysteroscopy be performed before in vitro fertilization-embryo transfer?. *J Minim Invasive Gynecol*. 19(5):643-646.

Szamatowicz, M., & Szamatowicz, J. (2020). Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Advances in medical sciences*, 65(1), 93–96.

Thable, A., Duff, E, & Dika, C (2020). Infertility management in primary care. *The Nurse practitioner*, 45(5), 48–54.

Török, P, Major, T (2012). Accuracy of assessment of tubal patency with selective perturbation at office hysteroscopy compared with laparoscopy in infertile women. *J Minim Invasive Gynecol*. 19(5):627-630.

UnitedHealthCare Commercial Medical Policy. *Infertility diagnosis and treatment*. Available at: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/infertility-diagnosis-treatment.pdf>; 2017.

Wamsteker, K, Emanuel, MH, de Kruif, JH (1993). Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 82(5):736–40. [Abstract]

Wang, CJ, Chao, A, Yang, LY, et al. (2014). Fertility-preserving treatment in young women with endometrial adenocarcinoma: a long-term cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 24(4):718-728.

World Health Organization (2010). *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*. 5th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press.

Yan, L, Yu, Q, Zhang, YN, et al. (2018). Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Steril*. 109(5):817-822.e2.

Yang, JH, Chen, CD, Chen, SU, Yang, YS, Chen, MJ (2016). The influence of the location and extent of intrauterine adhesions on recurrence after hysteroscopic adhesiolysis. *BJOG*. 123(4):618-623.

Yang, JH, Chen, MJ, Chen, CD, Chen, SU, Ho, HN, Yang, YS (2013). Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries. *Fertil Steril*. 99(7):2092-6.e3.

Yang, JH, Chen, MJ, Wu, MY, Chao, KH, Ho, HN, Yang, YS (2008). Office hysteroscopic early lysis of intrauterine adhesion after transcervical resection of multiple apposing submucous myomas. *Fertil Steril*. 89(5):1254-1259.

Yang, PK, Wu, MY, Chao, KH, Chang, CH, Chen, MJ, Chen, SU (2019). Lower rate of early pregnancy loss in patients experiencing early-onset low LH in GnRH antagonist cycles supplemented with menotropin. *J Formos Med Assoc*. 118(1 Pt 1):92-98.

Yen, CF, Chou, HH, Wu, HM, Lee, CL, Chang, TC (2019). Effectiveness and appropriateness in the application of office hysteroscopy. *J Formos Med Assoc*. 118(11):1480-1487.

Younes, G, Tulandi, T (2017). Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 108(3):483-490.e3.

Zegers-Hochschild, F, Adamson, GD, Dyer, S, et al. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 108(3):393-406.

Zohni, KM, Gat, I, Librach, C (2016). Recurrent implantation failure: a comprehensive review. *Minerva Ginecol*. 68(6):653-667.