



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Ιατρική Σχολή

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Αναπαραγωγική-Αναγεννητική Ιατρική»

«Χρόνια Ενδομητρίτιδα: Πιθανή Αιτία
Υπογονιμότητας και Μαιευτικές
Επιπλοκές»

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ

Σταύρος Σοφοκλής
Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δρακάκης Πέτρος Καθηγητής ΕΚΠΑ
Ντόμαλη Αικατερίνη Αν. Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΠΑΠΑΔΑΤΟΥ ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ

ΑΜ 7450012100019

Αθήνα 2024

Ευχαριστίες

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία ξεκίνησε το ακαδημαϊκό έτος 2022-2023 και ολοκληρώθηκε με επιτυχία το 2023-2024, από τη φοιτήτρια του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών του Τμήματος Ιατρικής στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Αναπαραγωγική-Αναγεννητική Ιατρική», Παπαδάτου Νικολέττα. Το ερευνητικό περιεχόμενο της εργασίας ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης της χρόνιας ενδομητρίτιδας με τη γυναικεία υπογονιμότητα και οι ενδεχόμενες μαιευτικές επιπλοκές που προκαλεί στις περιπτώσεις εγκυμοσύνης. Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή στην Ιατρική Σχολή, Σταύρο Σοφοκλή, για την ευκαιρία που μου έδωσε να αναλάβω την συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία και να συνεργαστώ μαζί του προκειμένου να την ολοκληρώσω. Οι επιστημονικές συμβουλές και η καθοδήγησή του σε κρίσιμα σημεία της εργασίας ήταν πολύτιμες για την περάτωση αυτής της εργασίας. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους, Δρακάκης Πέτρος Καθηγητής ΕΚΠΑ και Ντόμαλη Αικατερίνη Αν. Καθηγήτρια ΕΚΠΑ οι οποίοι με επέλεξαν να ξεκινήσω αυτό το μεταπτυχιακό και να εκπαιδευτώ πάνω στον τομέα αυτό που τόσο με ενδιέφερε. Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ επίσης στην Δρ. Μαυρογιάννη Δέσποινα η οποία είναι Μοριακή Βιολόγος-Εμβρυολόγος και μέλος Ε.ΔΙ.Π. της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, η οποία με συμβούλεψε και με στήριξε καθ' όλη την διάρκεια του μεταπτυχιακού αυτού, η συνεργασία ήταν άψογη και η ανταλλαγή επιστημονικών γνώσεων μαζί της βοήθησε εξαιρετικά για την περάτωση των σπουδών μου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τους συμμαθητές μου για την άριστη συνεργασία και κατανόηση που οδήγησαν στη δημιουργία ενός φιλικού περιβάλλοντος στα μαθήματα που παρακολουθήσαμε. Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου που με στήριξε και με βοήθησε να ολοκληρώσω τις φοιτητικές μου υποχρεώσεις.

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα	v
Κατάλογος εικόνων	viii
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – Εισαγωγικό μέρος	1
1.1 Σκοπός της εργασίας.....	1
1.2 Δομή της εργασίας.....	2
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – Χρόνια ενδομητρίτιδα	4
2.1 Ορισμός-Περιγραφή	4
2.2 Παθοφυσιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά	5
2.3 Αιτιολογία της χρόνιας ενδομητρίτιδας	7
2.4 Διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας	9
2.4.1 Ο ρόλος της υστεροσκόπησης	10
2.4.2 Διαγνωστική σημασία και ερμηνεία των πλασματοκυττάρων.....	11
2.4.3 Διάγνωση μετά τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας ή επίμονης χρόνιας ενδομητρίτιδας	14
2.4.4 Ο ρόλος της μικροβιακής καλλιέργειας	15
2.4.5 Απεικονιστικές τεχνικές	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – Υπογονιμότητα.....	16
3.1 Η έννοια της υπογονιμότητας	16
3.2 Παράγοντες κινδύνου.....	17
3.3 Διάγνωση – Διαγνωστικά εργαλεία.....	23
3.3.1 Φυσική εξέταση	23
3.3.2 Λειτουργία ωορρηξίας	24
3.3.3 Υπερηχογραφική εξέταση.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – Γονιμοποίηση και χρόνια ενδομητρίτιδα	29
4.1 Η συμβολή του γυναικείου αναπαραγωγικού σώματος στη γονιμοποίηση	29
4.1.1 Οι σάλπιγγες	29
4.1.2 Οι ωοθήκες.....	31
4.1.3 Η μήτρα	32
4.1.4 Ο κόλπος	35
4.2 Η επίδραση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στη γονιμότητα.....	38
4.2.1 Επισκόπηση της γονιμοποίησης.....	38

<i>4.2.2 Αιτίες υπογονιμότητας</i>	39
<i>4.2.3 Επίδραση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην υπογονιμότητα και μαιευτικές επιπλοκές</i>	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – Συμπεράσματα	43
Βιβλιογραφία.....	46

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1. Οι σάλπιγγες στο γυναικείο αναπαραγωγικό σώμα.....	29
Εικόνα 2. Απόφραξη των σαλπίγγων.....	31
Εικόνα 3. Απεικόνιση του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος – Ωθήκες.....	32
Εικόνα 4. Λεπτομερής απεικόνιση της μήτρας.....	34
Εικόνα 5. Γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα – Κόλπος.....	36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – Εισαγωγικό μέρος

1.1 Σκοπός της εργασίας

Το ζήτημα της υπογονιμότητας, παρόλο που στη βάση του είναι ιατρικό, με την ευρύτερη οπτική του αφορά σε πολύ περισσότερους τομείς, όπως τον ψυχολογικό, τον φυσικό, τον πνευματικό και τον ψυχικό, εξαιτίας της γενικότερης επίδρασης που έχει στον/στην ασθενή και το περιβάλλον του/της. Υπό αυτήν την έννοια, επομένως, το εν λόγω πρόβλημα χρήζει άμεσης αντιμετώπισης, καθώς επηρεάζει τη γενικότερη ευημερία του ανθρώπου ή των ανθρώπων που εμπλέκονται σε μια τέτοια κατάσταση. Αν, μάλιστα, σε αυτό προστεθούν και τα ποσοστά των ανθρώπων στην αναπαραγωγική ηλικία παγκοσμίως που εμφανίζουν σημάδια υπογονιμότητας (8%-12% για τα ζευγάρια και 15% για τις γυναίκες) (Ombelet et al, 2008. Datta et al, 2016), η ανάγκη επίλυσής του γίνεται κάτι περισσότερο από επιτακτική. Για να υπάρξει, όμως, αντιμετώπιση ουσιαστική και κυρίως οριστική, είναι απαραίτητο να προηγηθεί σοβαρή και μακροχρόνια μελέτη ως προς τις αιτίες της. Σε αυτό το πλαίσιο, λοιπόν, θα πρέπει η διερεύνηση να συμπεριλάβει όλους τους παράγοντες που δείχνουν ή υπάρχει και η παραμικρή υπόνοια ότι μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση και ανάπτυξή της. Για να γίνει, ωστόσο, εμπειρισταωμένη έρευνα, ο εκάστοτε ερευνητής οφείλει να επικεντρωθεί σε μία μόνο αιτία και να την εξετάσει διεξοδικά, αφού βεβαίως πρώτα φροντίσει να ξεκαθαρίσει ποια είναι η πτυχή ακριβώς που πρόκειται να μελετήσει.

Σήμερα, αυτό που είναι γνωστό, με τα έως τώρα δεδομένα από τη βιβλιογραφία, ως αιτίες υπογονιμότητας εμφανίζονται τόσο κοινωνικοί παράγοντες, όπως για παράδειγμα η ηλικία όσο και ιατρικοί, όπως για παράδειγμα, οι πολυκυστικές ωοθήκες (Liu et al, 2018). Αυτή η αιτία, ωστόσο, που έχει προσελκύσει, τις τελευταίες δεκαετίες, μεγάλη προσοχή μεταξύ των επιστημόνων και των παρόχων φροντίδας γονιμότητας, λόγω της πιθανής του συσχέτισης με αναπαραγωγικά ζητήματα, είναι η χρόνια ενδομητρίτιδα. Συγκεκριμένα, αρκετές μελέτες έχουν βρει ότι η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι εξαιρετικά διαδομένη σε γυναίκες που πάσχουν από ανεξήγητη υπογονιμότητα (ποσοστό 40,7%-55,7%), επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εξωσωματικής γονιμοποίησης (13,95%-57,55%) και επαναλαμβανόμενη πρόωμη απώλεια εγκυμοσύνης (42,9%-56%) (Vitagliano et al, 2017. McQueen et al, 2014. Kitaya & Yasuo, 2010). Αυτό που δεν έχει μελετηθεί, παρ' όλα αυτά, μέχρι σήμερα, είναι αν η χρόνια ενδομητρίτιδα μπορεί να συνιστά ικανό παράγοντα αυτή καθαυτή, χωρίς την επίδραση

δηλαδή και άλλων παραγόντων από τους μέχρι τώρα γνωστούς, για την υπογονιμότητα των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία.

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της συσχέτισης της χρόνιας ενδομητρίτιδας με τη γυναικεία υπογονιμότητα και οι ενδεχόμενες μαιευτικές επιπλοκές που προκαλεί στις περιπτώσεις εγκυμοσύνης.

Αντίστοιχα, τα ερευνητικά ερωτήματα είναι τα εξής:

- Συνδέεται η χρόνια ενδομητρίτιδα με τη γυναικεία υπογονιμότητα;
- Μπορεί η χρόνια ενδομητρίτιδα να θεωρηθεί κυρίαρχη αιτία υπογονιμότητας;
- Είναι σε θέση η χρόνια ενδομητρίτιδα να προκαλέσει μαιευτικές επιπλοκές;

1.2 Δομή της εργασίας

Η παρούσα εργασία, παρόλο που αναφέρεται στην αναζήτηση μιας συσχέτισης δύο παθοφυσιολογικών καταστάσεων δεν θα διερευνηθεί μέσω κάποιου πειράματος, αλλά μέσα από τη σύγχρονη και τη λιγότερο σύγχρονη βιβλιογραφία. Η δομή, ωστόσο, που θα ακολουθηθεί, θα είναι αυτή που υποδεικνύει ο σκοπός της εργασίας και, βεβαίως, τα ερευνητικά ερωτήματα. Συνεπώς, η εργασία θα χωριστεί σε πέντε μέρη:

Στο πρώτο μέρος, θα παρουσιαστεί το θεωρητικό υπόβαθρο ή, διαφορετικά, το θεωρητικό πλαίσιο που διαμορφώνει το αντικείμενο της εργασίας, ενώ, παράλληλα, θα διατυπωθεί με σαφήνεια ο σκοπός της και τα ερευνητικά ερωτήματα που διαμορφώνουν αυτόν τον σκοπό, ώστε με την απάντησή τους στο τέλος της εργασίας να έχει πραγματοποιηθεί και αυτός (ενν. ο σκοπός της εργασίας).

Στο δεύτερο μέρος, θα αναλυθεί το κομμάτι της χρόνιας ενδομητρίτιδας, που αποτελεί και το πρώτο σκέλος της παρούσας εργασίας. Στο πλαίσιο αυτό, αφού περιγραφεί και οριστεί με ακρίβεια η συγκεκριμένη παθογένεια, θα δοθεί η πλήρης και επαρκής εικόνα της σχετικά με τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της, τις αιτίες που την προκαλούν και τους τρόπους με τους οποίους μπορεί να διαγνωστεί, ώστε ο αναγνώστης και μελλοντικός ερευνητής να γνωρίζει όλα τα βασικά χαρακτηριστικά της.

Στο τρίτο μέρος, θα αναλυθεί το κομμάτι της υπογονιμότητας, που αποτελεί και το δεύτερο σκέλος της παρούσας εργασίας. Ακολουθώντας την ίδια λογική με το πρώτο σκέλος, τη χρόνια ενδομητρίτιδα, θα περιγραφεί με τη μέγιστη σαφήνεια, η έννοια της υπογονιμότητας,

οι παράγοντες κινδύνου της και οι τρόποι διάγνωσής της για να είναι και το δεύτερο αυτό σκέλος απόλυτα κατανοητό στον εκάστοτε ενδιαφερόμενο όλα εκείνα τα στοιχεία που τη διαμορφώνουν ως πρόβλημα.

Στο τέταρτο μέρος, αφού έχουν προηγηθεί οι αναλύσεις των δύο βασικών εννοιών της εργασίας, γίνεται η μεταξύ τους συσχέτιση, προκειμένου να απαντηθεί το κεντρικό ερώτημα της εργασίας. Έτσι, πιο συγκεκριμένα, στο πρώτο τμήμα του κεφαλαίου γίνεται περιγραφή της φυσιολογίας του γυναικείου αναπαραγωγικού σώματος, ώστε ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης να γνωρίζει με ποιον τρόπο μπορεί να επηρεάζει ή όχι η συγκεκριμένη συσχέτιση και, στο δεύτερο τμήμα, αναλύεται με επιχειρήματα ο τρόπος που μπορεί η χρόνια ενδομητρίτιδα να επηρεάζει την γονιμότητα στη γυναίκα και γίνεται αιτία υπογονιμότητας σε αυτήν.

Τέλος, στο πέμπτο μέρος, θα βρίσκονται τα συμπεράσματα από την όλη έρευνα και ανάλυση, τα οποία, αφού παρουσιαστούν περιληπτικά τα δεδομένα της εργασίας, θα αφορούν στην ανάλυση των ερευνητικών ερωτημάτων που τέθηκαν στο εισαγωγικό μέρος της εργασίας. Έτσι, η εργασία θα κλείσει με την επιβεβαίωση ή διάψευση του σκοπού που διατυπώθηκε εξ αρχής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – Χρόνια ενδομητρίτιδα

2.1 Ορισμός-Περιγραφή

Η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι μία επίμονη φλεγμονώδης διαταραχή της επένδυσης του ενδομητρίου, που χαρακτηρίζεται από επιφανειακή οιδηματώδη μεταβολή του ενδομητρίου, υψηλή πυκνότητα στρωματικών κυττάρων, διασπασμένη ωρίμανση μεταξύ επιθηλίου και στρώματος και διήθηση των στρωματικών πλασμοκυττάρων του ενδομητρίου (Cicinelli et al, 2017). Η παθογένειά της φαίνεται να σχετίζεται με μια ποιοτική και ποσοτική αλλοίωση του μικροβιώματος του ενδομητρίου, καθώς και με τον μη ομαλό πολλαπλασιασμό διαφορετικών τύπων μικροοργανισμών, κυρίως αρνητικά κατά Gram και ενδοκυτταρικά βακτήρια (π.χ. *enterococcus faecalis*, *mycoplasma*, *ureaplasma*, *chlamydia*, *Escherichia coli* και *streptococcus* spp.) (Liu et al, 2018. Moreno et al, 2018).

Ο επιπολασμός της κυμαίνεται μεταξύ 8% και 72% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (Kitaya & Yasuo, 2011. Knudtson et al, 2007). Αυτή η μεγάλη απόκλιση μεταξύ των μελετών πιστεύεται ότι προκαλείται από τον σχετικά μικρό αριθμό ασθενών και τις διαφορές στα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται. Αρκετοί παράγοντες έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με τη χρόνια ενδομητρίτιδα. Είναι γνωστό εδώ και πολύ καιρό ότι η εισαγωγή ενδομήτριου σπινάλ (Intrauterine device – IUD) (Kitaya & Yasuo, 2011. Moyer et al, 1970), ακόμη και η βραχυπρόθεσμη εισαγωγή, προκαλεί χρόνια ενδομητρίτιδα και η χρόνια αυτή ενδομητρίτιδα παραμένει ακόμα και μετά την αφαίρεση του ενδομήτριου σπινάλ (Moyer et al, 1970). Αρκετά χαρακτηριστικά του ασθενούς που σχετίζονται με το μαιευτικό ιστορικό και τα γυναικολογικά συμπτώματα, όπως η πολλαπλή αιμορραγία και η άτυπη αιμορραγία της μήτρας, έχουν αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου για τη χρόνια ενδομητρίτιδα (Kitaya & Yasuo, 2011).

Σχετίζεται με γυναικολογικές ασθένειες, όπως η βακτηριακή κολπίτιδα, οι πολύποδες του ενδομητρίου και η ενδομητρίωση (Beruchashvili et al, 2010. Takebayashi et al, 2014). Επιπλέον, κατά την εξέταση χαρακτηριστικών του ευτοπικού ενδομητρίου στην ενδομητρίωση, που παρουσιάζεται στη βιβλιογραφία, αναφέρθηκε η συσχέτιση μεταξύ ενδομητρίωσης και χρόνιας ενδομητρίτιδας σε ασθενείς με καλοήγη γυναικολογική πάθηση. Η συσχέτιση αυτή φάνηκε και σε υπογόνιμες ασθενείς (Cicinelli et al, 2017), αν και αυτό θα αναλυθεί εκτενέστερα σε επόμενο κεφάλαιο. Η σχέση μεταξύ χρόνιας ενδομητρίωσης και υπογονιμότητας έχει αναδειχθεί πρόσφατα ως σημαντική κλινική πρόκληση. Στην

πραγματικότητα, 2,8-56,8% των υπογόνιμων γυναικών (Cicinelli et al, 2018. Liu et al, 2018), 14-67,5% των γυναικών με επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης (Repeated Implantation Failure – RIF) (Bouet et al, 2016. Song et al, 2018. Tersoglio et al, 2015) και 9,3%-67,5% των γυναικών με υποτροπιάζουσα απώλεια εγκυμοσύνης διαγιγνώσκονται με χρόνια ενδομητρίτιδα (Cicinelli et al, 2014). Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα υψηλά ποσοστά επιπολασμού, η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι μία κατάσταση που δεν πρέπει να αγνοηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας γονιμότητας. Αρκετές αναφορές έχουν διερευνήσει την επίδραση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην επακόλουθη σύλληψη μετά τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας, καθώς και τον επιπολασμό της χρόνιας ενδομητρίτιδας.

2.2 Παθοφυσιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά

Τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών, για παράδειγμα, της ιντερλευκίνης-6, της ιντερλευκίνης-1β και του παράγοντα νέκρωσης όγκου α, είναι αυξημένα στα έμμηνα απόβλητα των γυναικών με χρόνια ενδομητρίτιδα (Tortorella et al, 2014). Αυτή η αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών μπορεί να επηρεάσει τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των κυττάρων. Έτσι, παρόμοια με άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες, η χρόνια ενδομητρίτιδα τροποποιεί την κατανομή και τη λειτουργία των ενδομητριακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του ανοσοποιητικού, των επιθηλιακών κυττάρων και των στρωματικών κυττάρων.

Τα Β κύτταρα βρίσκονται σε ολόκληρο τον εμμηνορροϊκό κύκλο και βρίσκονται κυρίως στη βασική στιβάδα, αν και αποτελούν μόνο ένα μικρό συστατικό (<1%) όλων των κυττάρων του ανοσοποιητικού στο φυσιολογικό ενδομήτριο (Lee et al, 2015). Στη χρόνια ενδομητρίτιδα, ένας αριθμός Β κυττάρων όχι μόνο διεισδύει και συσσωματώνεται στη στρωματική περιοχή της λειτουργικής στιβάδας, αλλά εισρέει επίσης και στον αδενικό αυλό περνώντας από αδενικά επιθηλιακά κύτταρα. Αυτό το φαινόμενο σχετίζεται με μη ομαλή έκφραση μορίων προσκόλλησης και κυτοκινών, όπως η σελεκτίνη Ε (E-selectin) και οι συνδέτες χημειοκίνης CXCL1 και CXCL13, με ρόλο στην εξαγγείωση των Β κυττάρων (Kitaya & Yasuo, 2010). Η διήθηση των Β κυττάρων μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία πλασματοκυττάρων στο στρωματικό πεδίο της λειτουργικής στιβάδας.

Τα Τ κύτταρα κατανέμονται κυρίως στα βασικά λεμφοειδή συσσωματώματα και είναι διάσπαρτα στο στρώμα και στα επιθηλιακά σημεία. Σε αντίθεση με τα Τ κύτταρα στο περιφερικό αίμα, τα 2/3 των Τ κυττάρων του ενδομητρίου είναι κύτταρα CD8+ στο ενδομήτριο

(Lee et al, 2015). Η επίδραση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στη σύνθεση των υποπληθυσμών των T κυττάρων παραμένει άγνωστη. Ο κύριος φαινότυπος των ενδομητρικών φυσικών κυττάρων «φονιάδων» (Natural killer cells – NK) είναι τα CD56brightCD16-, τα οποία διακρίνονται από τα CD56dimCD16+ NK κύτταρα στο περιφερικό αίμα (King, 2000). Δεδομένου ότι τα κύτταρα CD56brightCD16- NK έχουν χαμηλή κυτταροτοξικότητα και ο αριθμός των NK κυττάρων αυξάνεται έως και 30-40% των κυττάρων στο στρωματικό διαμέρισμα στην όψιμη εκκριτική φάση, αυτά τα κύτταρα πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο για την επιτυχή εγκυμοσύνη (Inoue et al, 1996). Έρευνα της τελευταίας 15ετίας έδειξε ότι ένας υποπληθυσμός CD56brightCD16- ή CD56+CD16- NK κυττάρων μειώνεται με την αύξηση των κυττάρων CD3+ στο ενδομήτριο της μήτρας ασθενών με χρόνια ενδομητρίτιδα (Matteo et al, 2009). Αυτό το γεγονός σχετίζεται στενά με τη διαταραχή της δεκτικότητας της μήτρας σε ασθενείς με χρόνια ενδομητρίτιδα.

Έχει αναφερθεί ότι οι γυναίκες με χρόνια ενδομητρίτιδα εμφάνισαν αλλοιωμένη συσταλτικότητα της μήτρας τόσο στην περιωορρηξιακή όσο και στη μεσοωχρινική φάση (Pinto et al, 2015). Αυτή η μεταβολή μπορεί να σχετίζεται με συμπτώματα που σχετίζονται με τη χρόνια ενδομητρίτιδα, όπως ο πυελικός πόνος, οι κηλίδες και η αποτυχία εμφύτευσης. Στη βιβλιογραφία εικάζεται ότι η χρόνια ενδομητρίτιδα θα μπορούσε να επηρεάσει τη συσταλτικότητα, καθώς οι μη φυσιολογικοί υποπληθυσμοί λεμφοκυττάρων και το αλλοιωμένο μοτίβο των παρακρινών παραγόντων στο ενδομήτριο θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη συγχρονισμένη κίνηση του ενδομητρίου και του μυομητρίου, συμπεριλαμβανομένης της ζώνης σύνδεσης.

Για επιτυχή εμφύτευση και εδραίωση εγκυμοσύνης, κατάλληλος πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση που ρυθμίζεται από τις στεροειδείς ορμόνες του φύλου στο ενδομήτριο είναι απαραίτητα. Στη χρόνια ενδομητρίτιδα, αυτές οι διαδικασίες και εκφράσεις των σχετικών μορίων είναι ανώμαλες. Οι εκφράσεις του Ki-67 (πυρηνικός δείκτης για τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων), του BCL2 και του BAX (ρυθμιστής της απόπτωσης) ρυθμίζονται προς τα πάνω (Di Petro et al, 2013). Πρόσφατα, σε έρευνα φάνηκε ότι η χρόνια ενδομητρίτιδα τροποποιεί την αποκέντρωση μέσω της ανώμαλης έκφρασης των υποδοχέων οιστρογόνου και προγεστερόνης. Σε αυτή τη μελέτη, τα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου (Endometrial stromal cells – ESC) σε ασθενείς με χρόνια ενδομητρίτιδα είχαν σημαντικά χαμηλότερη έκκριση προλακτίνης και πρωτεΐνης-1 που δεσμεύει τον αυξητικό παράγοντα που μοιάζει με ινσουλίνη in vitro μετά την επαγωγή της αποκέντρωσης σε σύγκριση με τα ESC σε ασθενείς

χωρίς χρόνια ενδομητρίτιδα (Wu et al, 2017). Επιπλέον, ο αριθμός των ESC μετά την επαγωγή της αποκέντρωσης με οιστραδιόλη και προγεστερόνη για 13 μέρες ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με χρόνια ενδομητρίτιδα. Οπότε, η χρόνια ενδομητρίτιδα διαταράσσει την αποκέντρωση *in vitro* και αποδυναμώνει τη δράση της προγεστερόνης στα ESC (επαγωγή αντίστασης στην προγεστερόνη), με αποτέλεσμα τη μικρότερη πιθανότητα διαφοροποίησης και τη μεγαλύτερη πιθανότητα πολλαπλασιασμού. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να παρέχουν θεμελιώδεις αποδείξεις για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η χρόνια ενδομητρίτιδα διαταράσσει τη διαδικασία αποθεματοποίησης και κατά συνέπεια επηρεάζει την εμφύτευση και την εδραίωση της εγκυμοσύνης.

2.3 Αιτιολογία της χρόνιας ενδομητρίτιδας

Δεδομένου ότι, τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί η ύπαρξη μικροοργανισμών στη μήτρα, αυτή καταγράφεται και ως κύρια αιτία της χρόνιας ενδομητρίτιδας, επιχείρημα που ενισχύεται εφόσον η αντιβιοτική θεραπεία κρίνεται αποτελεσματική (McQueen et al, 2014. Cicinelli et al, 2015). Επειδή η οξεία ενδομητρίτιδα και η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (pelvic inflammatory disease – PID) προκαλούνται από μικροοργανισμούς που ανεβαίνουν από την κάτω γεννητική οδό (Vicetti et al, 2011), τα *chlamydia gonorrhoeae* και *Neisseria gonorrhoeae* μπορούν να θεωρηθούν κύριοι παθογόνοι μικροοργανισμοί της χρόνιας ενδομητρίτιδας. Ωστόσο, ανίχνευση ενός χαμηλότερου ποσοστού αυτών των βακτηρίων έχει αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ενδομητρίτιδα. Εντός της κοιλότητας της μήτρας των ασθενών με χρόνια ενδομητρίτιδα υπάρχουν συνήθως κοινά βακτήρια (Cicinelli et al, 2008), όπως τα *streptococcus spp*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp*, *Corynebacterium* και *Mycoplasma/Ureaplasma spp*, που ανιχνεύονται συχνά σε μικροβιακές καλλιέργειες ή δοκιμές αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης για DNA μικόπλασμα/ουρεόπλασμα (Cicinelli et al, 2008. Kitaya et al, 2017). Έτσι, αυτά που λαμβάνονται ως ένα αποτέλεσμα αυτών των καλλιιεργειών ή PCR πιστεύεται μέχρι στιγμής ότι είναι οι αιτιολογικοί οργανισμοί της χρόνιας ενδομητρίτιδας.

Όσον αφορά, ωστόσο, στην προέλευση των βακτηρίων στην ενδομήτρια κοιλότητα, σε έρευνα της τελευταίας 15ετίας, όπου πραγματοποιήθηκαν βακτηριακές καλλιέργειες ενδομητρικού ιστού σε ασθενείς με χρόνια ενδομητρίτιδα, βρέθηκε το 73% της κοόρτης τους (Cicinelli et al, 2008). Επιπλέον, σε ασθενείς θετικές για παθογόνα βακτήρια, τόσο στις κοιλικές εκκρίσεις όσο και στον ενδομήτριο ιστό, μόνο το 32,6% καλλιέργησε το ίδιο είδος βακτηρίου. Αυτά τα ποσοστά δείχνουν ότι τα αποτελέσματα των βακτηριακών καλλιιεργειών

της κολπικής κοιλότητας δεν μπορούν να προβλέψουν το ενδομήτριο μικροβίωμα σε ασθενείς με χρόνια ενδομητρίτιδα. Ακόμα, η αιτία της χρόνιας ενδομητρίτιδας μπορεί να μην είναι απαραίτητα ανερχόμενη λοίμωξη από την ενδοκολπική βακτηριακή χλωρίδα ή η εξέλιξη του ενδομητρίου βακτηριακού αποικισμού να είναι ανεξάρτητη από την κολπική βακτηριακή χλωρίδα μόλις σχηματιστεί.

Σε ζωικά μοντέλα υπήρξε επίσης η παρουσία μικροβιώματος της μήτρας. Ειδικά βακτηριακά είδη, όπως το *Fusobacterium*, έχουν αναφερθεί ότι αποικίζουν στη μήτρα του ποντικού και της αγελάδας (Santos & Bicalho, 2012. Han et al, 2004). Αποικισμός με αυτό το συγκεκριμένο βακτήριο σε ποντίκια έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται με μετάδοση μέσω της αιματογενούς οδού (bloodstream) (Han et al, 2004). Επιπλέον, παραβίαση του επιθηλιακού φραγμού (π.χ. ουλίτιδα και διαρροή φραγμού) πυροδοτεί αιματογενή εξάπλωση βακτηρίων του στόματος ή του εντέρου (Fardini et al, 2010), επιτρέποντας τα μόνιμα βακτήρια σε βλεννογονικές θέσεις της στοματικής κοιλότητας και της γαστρεντερικής οδού για τον αποικισμό των περιφερικών βλεννογόνων θέσεων (Aagard et al, 2014. Jeon et al, 2017).

Πρόσφατη έρευνα έδειξε επίσης μικροοργανισμούς στο περιτόναιο (Chen et al, 2017. Campos et al, 2018), το οποίο σημαίνει ότι υπάρχει πιθανότητα, οι περιτοναϊκοί μικροοργανισμοί από τον γαστρεντερικό σωλήνα, να φτάνουν μέσω της σάλπιγγας στη μήτρα. Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί νέες τεχνικές με τις οποίες μπορεί να ανιχνευθεί μικρός αριθμός βακτηρίων με υψηλή ευαισθησία. Μελέτες που χρησιμοποιούν αυτές τις νέες τεχνικές έχουν αναφέρει ότι συμβαίνει ενδομήτρια βακτηριακός αποικισμός ακόμη και στη φυσιολογική κατάσταση (Fang et al, 2016. Verstraelen et al, 2016). Προηγουμένως, η ανίχνευση βακτηριακού αποικισμού εξαρτιόταν από την καλλιεργητική τεχνική που χρησιμοποιείται, η οποία τυπικά δεν επέτρεπε τον χαρακτηρισμό των μικρών αποικιών (Baker et al, 2018). Ωστόσο, πρόσφατα, η μικροχλωρίδα χαμηλής βιομάζας μπορεί να χαρακτηριστεί, με την πρόοδο της τεχνολογίας, με ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και προσδιορισμό επόμενης γενιάς αλληλουχίας του 16S γονιδίου rRNA (Chen et al, 2017. Mitchell et al, 2015).

Με αυτές τις τεχνικές, έχει βρεθεί ότι οι γαλακτοβάκιλλοι κυριαρχούν στο ενδομήτριο των υγιών γυναικών, όπως η φυσιολογική κολπική κοιλότητα. Ωστόσο, μη γαλακτοβάκιλλοι είναι επίσης κυρίαρχοι σε υγιείς γόνιμες γυναίκες, υποδηλώνοντας ότι η παρουσία μικροοργανισμών, εκτός των γαλακτοβάκιλλων, θα μπορούσε να θεωρηθεί φυσιολογική (Fang et al, 2016. Verstraelen et al, 2016). Αντίθετα, σε άλλη έρευνα αναφέρθηκε υψηλότερο ποσοστό ανίχνευσης του γαλακτοβάκιλλου σε ασθενείς με ενδομήτριους πολύποδες ή με

ενδομήτριους πολύποδες και χρόνια ενδομητρίτιδα (38,6% και 33,2% αντίστοιχα) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (6,2%), αν και η κυριαρχία γαλακτοβάκιλλων είναι γενικά αποδεκτή ως υγιής κατάσταση στην κοιλική κοιλότητα (Fang et al, 2016).

Επιπλέον, η παρουσία 9 παθογόνων εντοπίστηκε σε δείγματα ενδομητρίου από ασθενείς που αξιολογήθηκαν για χρόνια ενδομητρίτιδα από CD138 ανοσοχρώση οι οποίες αξιολογήθηκαν με PCR σε πραγματικό χρόνο. Παρόμοια ποσοστά ανίχνευσης των παθογόνων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με χρόνια ενδομητρίτιδα και σε ασθενείς χωρίς χρόνια ενδομητρίτιδα (24/40 vs 14/25) (Moreno et al, 2018). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ασυνέπεια στην ανίχνευση των μικροοργανισμών μέσα στην κοιλότητα της μήτρας σε χρόνια ενδομητρίτιδα. Επομένως, το κύριο ζήτημα της χρόνιας ενδομητρίτιδας πιστεύεται ότι είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ μικροοργανισμών και ενδομήτριας ανοσίας και όχι απλώς η παρουσία μικροοργανισμών στο ενδομήτριο.

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδηλώνουν ότι η εμπλοκή μικροοργανισμών μέσα στην κοιλότητα της μήτρας στην εμφάνιση χρόνιας ενδομητρίτιδας και ο μηχανισμός εξέλιξής του απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Αν και έχει αναφερθεί ότι ο απλός ερπητοϊός και ο κυτταρομεγαλοϊός μπορούν να προκαλέσουν ενδομητρίτιδα (Giraldo-Isaza et al, 2011), η σχέση μεταξύ ιογενούς μόλυνσης και εμφάνισης χρόνιας ενδομητρίτιδας παραμένει άγνωστη.

2.4 Διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας

Η χρόνια ενδομητρίτιδα διαγιγνώσκεται με συνδυασμό βιοψίας ενδομητρίου, ιστοπαθολογίας και ανοσοϊστοχημείας. Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν αυξημένη στρωματική πυκνότητα, μη συγχρονισμένη διαφοροποίηση μεταξύ του ενδομητρικού επιθηλίου και του στρώματος, επιφανειακό οίδημα και διήθηση των CD138(+) πλασματοκυττάρων, τα οποία είναι τα πιο συγκεκριμένα και ευαίσθητα ευρήματα της χρόνιας ενδομητρίτιδας. Τα πλασματοκύτταρα είναι διάσπαρτα και συγκεντρωμένα κύτταρα που βρίσκονται στο ενδομήτριο στρώμα. Ωστόσο, η ιστολογική ταυτοποίηση των πλασματοκυττάρων μπορεί να είναι δύσκολη και χρονοβόρα. Η εισαγωγή της ανοσοϊστοχημείας για τα CD138 βελτίωσε σημαντικά την ευαισθησία, την εξειδίκευση, τη μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών και τη μεταβλητότητα εντός των παρατηρητών της διάγνωσης χρόνιας ενδομητρίτιδας. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν ορισμένες προφυλάξεις κατά τη χρήση της ανοσοϊστοχημείας για τα CD138. Λεπτομερέστερα, τα CD138 μπορούν επίσης να εκφραστούν σε ενδομήτρια επιφάνεια/αδενικά επιθηλιακά κύτταρα. Επομένως, αυτή η

θετικότητα στα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας. Επιπλέον, η ανοσοϊστοχημεία των CD138 δεν είναι ακόμα τυποποιημένη για τον ανθρώπινο ενδομήτριο ιστό. Εργαστηριακοί παράγοντες, όπως η αραίωση και οι περίοδοι επώασης των πρωτογενών αντισωμάτων, το πάχος του τμήματος, καθώς και οι συσκευές που χρησιμοποιούνται για βιοψία του ενδομητρίου, μπορούν να επηρεάσουν τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας (Yang et al, 2014. Herlihy et al, 2022).

Ιστολογικές τροποποιήσεις των αδενικών και στρωματικών τμημάτων που σχετίζονται με τον εμμηνορροϊκό κύκλο, όπως η διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων, η αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα και ο στρωματικός κυτταρικός πολλαπλασιασμός, μπορεί επίσης να επηρεάσει την ταυτοποίηση των πλασματοκυττάρων. Επιπλέον, εντοπίζονται κυρίως τα Β λεμφοκύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα στη βασική στιβάδα του ενδομητρίου. Επομένως, δεδομένου ότι το λειτουργικό στρώμα του ενδομητρίου είναι πιο λεπτό κατά τη φάση του πολλαπλασιασμού, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα απόκτησης περισσότερων πλασματοκυττάρων CD138+ αν ληφθούν βιοψίες ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της φάσης του πολλαπλασιασμού (Yang et al, 2014. Herlihy et al, 2022).

Η ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης MUM1 (ογκογονίδιο-1 πολλαπλού μυελώματος) αναδύεται ως πρόσθετο διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση των πλασματοκυττάρων στη χρόνια ενδομητρίτιδα. Η MUM1 (ρυθμιστικός παράγοντας της ιντερφερόνης 4) είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που εκφράζεται στα τελευταία στάδια της διαφοροποίησης των Β κυττάρων προς πλασματοκύτταρα (Li et al, 2022). Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η MUM1 δείχνει μια μικρή χρώση στο φόντο σε σύγκριση με τα CD138 και μια υψηλότερη συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών (Parks et al, 2019. Cicinelli et al, 2022). Επομένως, η χρήση συνοδευτικού τόσο της IHC-CD138 όσο και της IHC-MUM1 μπορεί ενδεχομένως να αντισταθμίσει τις ελλείψεις κάθε μεθόδου στην ιστοπαθολογική διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας.

2.4.1 Ο ρόλος της υστεροσκόπησης

Η υστεροσκόπηση υγρών έχει αποδειχθεί πρόσφατα ως ένα ευέλικτο και πρακτικό διαγνωστικό εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη γυναικολογική πρακτική για την ανίχνευση βλαβών στην κοιλότητα της μήτρας που σχετίζονται με τη γυναικεία υπογονιμότητα, όπως πολύποδες ενδομητρίου, υποβλεννογόνα λειομύματα, ενδομήτριες συμφύσεις και διάφραγμα της μήτρας (Toson et al, 2022). Πρόσφατες μελέτες έχουν επίσης

δείξει τις δυνατότητες χρησιμότητας της υστεροσκόπησης υγρών για την ενδοσκοπική διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας, δεδομένου ότι αντιπροσωπεύει μια λιγότερο επώδυνη και χρονοβόρα εναλλακτική από την παραδοσιακή ενδομήτρια βιοψία (Toson et al, 2022. Mihara et al, 2023).

Το 2019, η Διεθνής Ομάδα Εργασίας για την Τυποποίηση της Χρόνιας Ενδομητρίτιδας Διάγνωσης πρότεινε διαγνωστικά κριτήρια για την υστεροσκοπική αξιολόγηση της χρόνιας ενδομητρίτιδας (Cicinelli et al, 2019). Αυτά τα κριτήρια περιλαμβάνουν πέντε υστεροσκοπικά χαρακτηριστικά: την όψη φράουλας στην επένδυση του ενδομητρίου, την εστιακή υπεραϊμία, τις αιμορραγικές κηλίδες, τη μικροπολυποδίαση και το στρωματικό οίδημα. Μεταξύ αυτών των χαρακτηριστικών, η μικροπολυποδίαση του ενδομητρίου είναι η πιο εύκολα ορατή και συνδέεται έντονα με την παρουσία ιστοπαθολογικής χρόνιας ενδομητρίτιδας.

Από αυτήν την άποψη, η ενδομήτρια μικροπολυποδίαση μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί με υστεροσκόπηση υγρών. Επιπλέον, ιστοπαθολογικές ενδείξεις πλασματοκυττάρων εντοπίστηκαν λιγότερο συχνά σε γυναίκες χωρίς υστεροσκοπικές ενδείξεις μικροπολυποδίασης (Cicinelli et al, 2005). Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη, οι θετικές και αρνητικές προγνωστικές τιμές της υστεροσκόπησης υγρών που ανιχνεύει την τριάδα της ενδομήτριας μικροπολυποδίασης, του στρωματικού οιδήματος και της εστιακής/διάχυτης υπεραϊμίας για την παρουσία ιστοπαθολογικής χρόνιας ενδομητρίτιδας, ήταν 98,4% και 94,5% αντίστοιχα (Mihara et al, 2023). Με βάση αυτές τις μελέτες, η ανίχνευση της ενδομήτριας μικροπολυποδίασης με χρήση υστεροσκόπησης υγρών μπορεί να αποτελεί ένα δυνητικά χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για χρόνια ενδομητρίτιδα σε υπογόνιμες γυναίκες.

2.4.2 Διαγνωστική σημασία και ερμηνεία των πλασματοκυττάρων

Επίσης, συστηματική ανασκόπηση που παρουσιάζεται στη σύγχρονη βιβλιογραφία, έδειξε υψηλή ετερογένεια στα κριτήρια επιλογής και στο κατώφλι (όριο) κυτταρικού πλάσματος που χρησιμοποιήθηκε μεταξύ των πολλών μελετών. Αυτή η ετερογένεια εξηγεί την ασυμφωνία στον αναφερόμενο επιπολασμό της χρόνιας ενδομητρίτιδας σε όλες τις μελέτες (Santoro et al, 2023). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι υστεροσκοπικές ενδείξεις οιδήματος του βλεννογόνου, άφθονου μικροπολυποδικού ιστού και υπεραϊμία, είναι εξαιρετικό προγνωστικό της χρόνιας ενδομητρίτιδας, με ποσοστό ακρίβειας 92,7%. Ωστόσο, αν και η υστεροσκόπηση έχει αποδειχθεί ως εναλλακτική μέθοδος για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας, η ενδομήτρια υστεροσκοπική βιοψία με ιστοπαθολογικές ενδείξεις διήθησης

πλασματοκυττάρων παραμένει ο χρυσός κανόνας και η πιο ευρέως διαδομένη μέθοδος για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας (Cicinelli et al, 2019. Cicinelli et al, 2008). Τα πλασματοκύτταρα τεκμηριώθηκαν για πρώτη φορά στο ενδομήτριο των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο της πυέλου και λοίμωξη μετά τον τοκετό (Moreno et al, 2018). Τα τελευταία χρόνια, η αυξημένη χρήση του Syndecan-1 (CD138), ενός ανοσοϊστοχημικού δείκτη που εκφράζεται στην πλασματοκυτταρική επιφάνεια, έχει βελτιώσει την ικανότητα του παθολόγου να ανιχνεύει πλασματοκύτταρα στα ενδομήτρια βιοπτικά δείγματα (Herlihy et al, 2022). Ωστόσο, αρκετές μελέτες τόνισαν ότι η διείδυση χαμηλών επιπέδων πλασματοκυττάρων θα μπορούσαν να παρατηρηθούν επίσης στον ενδομήτριο ιστό υγιών γυναικών (Herlihy et al, 2022. Murtinger et al, 2022). Επομένως, απαιτείται ένα πιο ακριβές και τυποποιημένο κατώφλι (όριο) για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας και για πρόβλεψη των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει συναίνεση για το καταλληλότερο ιστολογικό κατώφλι (όριο) πλασματοκυττάρων για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα κατώφλια περιλαμβάνουν ένα πλασματοκύτταρο ανά 10 πεδία υψηλής ισχύος (HPF), 5 πλασματοκύτταρα διασκορπισμένα πάνω από 10 HPF και 10 πλασματοκύτταρα ανά 10 HPF, τα οποία αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας (Chen et al, 2016. Song et al, 2018. Herlihy et al, 2022. Zhang et al, 2019). Επιπλέον, άλλοι τύποι ορίων αποκοπής που συνδέονται με τη στειρότητα, το RM, το RIF, όπως 1 πλασματοκύτταρο/τομή (Kasius et al, 2011. Zolghadri et al, 2011. McQueen et al, 2021. Bouet et al, 2016. Cicinelli et al, 2014. Cicinelli et al, 2015), 5 πλασματοκύτταρα/20 HPF, 1-5/HPF ή διακριτές ομάδες, 1/HPF2, ESPDI (δείκτης ενδομητρίου πυκνότητας στρωματικών πλασματοκυττάρων, καθώς το άθροισμα των στρωματικών κυττάρων CD138+ διαιρείται με τον αριθμό των πεδίων υψηλής ισχύος που αξιολογήθηκαν) 0,2537 και η πυκνότητα των πλασματοκυττάρων (αριθμός πλασματοκυττάρων ανά μονάδα επιφάνειας, υπολογισμένο από ολόκληρη την περιοχή του δείγματος, που αποτελείται από όλα τα πεδία είτε είναι πλήρη είτε όχι) >5,15 κελιά/10mm² (Kitaya et al, 2012). Επιπλέον, τα περισσότερα από αυτά τα προτεινόμενα κατώφλια (όρια) έχουν επιλεγεί αυθαίρετα (συντά δεν βασίζονται σε εύρη αναφοράς που προέρχονται από κανονικούς γόνιμους πληθυσμούς) και ελέγχονται σε ιδιαίτερα ετερογενείς πληθυσμούς με αυτόν τον τρόπο, με αποτέλεσμα την υπερεκτίμηση των ποσοστών επικράτησης χρόνιας ενδομητρίτιδας.

Δεν έχει επιτευχθεί συναίνεση σχετικά με τη διαγνωστική αξία και τη σκοπιμότητα πρόσθετων μορφολογικών χαρακτηριστικών που συνδέονται κλασικά με τη χρόνια ενδομητρίτιδα, αλλά δεν είναι εύκολο ποσοτικά (επιφανειακά στρωματικό οίδημα, στρωματικό φλεγμονώδες διήθημα, αυξημένη στρωματική πυκνότητα, εστιακή στρωματική αιμορραγία και ατράκτους του σώματος, κυρίως στο άνω μισό του βλενογόνου) (Kitaya et al, 2017). Ένα άλλο αξιοσημείωτο ζήτημα αντιπροσωπεύεται από τον χρόνο συλλογής ιστολογικών δειγμάτων που, σε διαφορετικά στάδια του κύκλου, θα μπορούσε να είναι μια συγχυτική μεταβλητή. Τα πλασματοκύτταρα μελετώνται συχνά στην προ-ωορρηξία, αφού οι περισσότερες ενδομήτριες επεμβάσεις σε υπογόνιμες γυναίκες εκτελούνται σε περιβάλλον προ-ωορρηξίας. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, ο επιπολασμός της χρόνιας ενδομητρίτιδας είναι υψηλότερος όταν η βιοψία ενδομητρίου λαμβάνεται στην πολλαπλασιαστική φάση από ό,τι στη φάση μετά την ωορρηξία (Liu et al, 2018. Greenwood & Moran, 1981. Punnonen et al, 1989). Τα Β λεμφοκύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται μέσα στα πλασματοκύτταρα, εντοπίζονται κυρίως στο βασικό στρώμα του ενδομητρίου. Όταν το λειτουργικό στρώμα του ενδομητρίου είναι λεπτότερο, κατά τη φάση του πολλαπλασιασμού, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα απόκτησης υψηλότερης πυκνότητας ενδομήτριων στρωματικών πλασματοκυττάρων αν ληφθούν βιοψίες ενδομητρίου κατά την πολλαπλασιαστική φάση.

Είναι ευρέως γνωστό ότι οι αποκλίσεις στις ημερομηνίες δειγματοληψίας του ενδομητρίου δυνητικά προκαλούν προκαταλήψεις στη διάγνωση της ιστοπαθολογικής χρόνιας ενδομητρίωσης. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, η πιθανότητα παρατήρησης πλασματοκυττάρων στην πρώιμη ωοθυλακική φάση (ημέρες κύκλου 5-8) είναι υψηλότερη παρά στην όψιμη ωοθυλακική φάση (ημέρες κύκλου 9-14) και στην ωχρινική φάση (Ryan et al, 2022).

Οι περιορισμοί της μελέτης είναι η έλλειψη μιας υγιούς ομάδας ελέγχου, η ετερογένεια του πληθυσμού της μελέτης που διέφερε ως προς την ηλικία, το ιστορικό υπογονιμότητας και την ένδειξη βιοψίας και την αναδρομική φύση της μελέτης (Sokalska et al, 2022). Σε αυτό το κύμα, πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας, όπως ο χρόνος βιοψίας του ενδομητρίου, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν καθιερώνεται ένα παγκοσμίως αποδεκτό σύνολο διαγνωστικών κατευθυντήριων γραμμών για τη χρόνια ενδομητρίτιδα. Στο μέλλον, απαιτούνται ακόμα περισσότερες αναπαραγωγίμες μελέτες και μετα-αναλύσεις για τον προσδιορισμό χρονοδιαγράμματος της βέλτιστης βιοψίας για την τυποποίηση της κλινικοπαθολογικής διάγνωσης.

2.4.3 Διάγνωση μετά τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας ή επίμονης χρόνιας ενδομητρίτιδας

Τα δεδομένα για τη βέλτιστη θεραπευτική στρατηγική για τη χρόνια ενδομητρίτιδα είναι σπάνια. Ευρέως φάσματος αντιβιοτικά θεωρούνται η συμβατική θεραπεία, με διάφορα σχήματα και επαναλαμβανόμενους κύκλους που εφαρμόζονται στις μελέτες. Ωστόσο, η χωρίς διάκριση χορήγησή τους μπορεί να προκαλέσει τη διακοπή των υγιών βακτηριακών μικροβιωμάτων της μήτρας και την ανάπτυξη αντίστασης στα αντιβιοτικά, που αποτελεί μείζον ανησυχία για τη δημόσια υγεία και επιπλέον δαπάνες για οποιοδήποτε σύστημα υγείας. Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη περιπτώσεων ελέγχου αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της εξατομικευμένης, καθοδηγούμενης από αντιβιογράμμα αντιβιοτικής θεραπείας για τη χρόνια ενδομητρίτιδα, προκειμένου να πετύχει ένα καλό σωρευτικό ποσοστό ίασης (81,3% έπειτα από 3 κύκλους αντιβιοτικών), αποφεύγοντας ταυτόχρονα το φαινόμενο της αντοχής στα αντιβιοτικά (Cicinelli et al, 2021). Τα συνολικά ποσοστά ίασης κυμαίνονται μεταξύ 64% και 100%, αλλά ο ορισμός της θεραπείας διαφέρει μεταξύ των μελετών (Espinos et al, 2021). Ειδικότερα, οι γυναίκες έχουν θεωρημένη θεραπεία με ιστολογία/ανοσοϊστοχημεία αρνητικών πλασματοκυττάρων ή ομαλοποίηση της υστεροσκόπησης (Kitaya et al, 2018. Cicinelli et al, 2021). Ομοίως, σε μια άλλη μελέτη, αυτοί οι ασθενείς στους οποίους η υστεροσκόπηση ελέγχου έδειξε την εξαφάνιση των «σημείων» χρόνιας ενδομητρίτιδας είχαν μεγαλύτερη επιτυχία εξωσωματικής γονιμοποίησης σε σύγκριση με γυναίκες στις οποίες η ανοσοϊστοχημεία έδειξε θεραπεία χρόνιας ενδομητρίτιδας (δηλαδή, χωρίς υπολειμματικά πλασματοκύτταρα), υπογραμμίζοντας τον υστεροσκοπικό ρόλο στην αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της αντιβιοτικής θεραπείας (Yang et al, 2014).

Άλλες μελέτες έχουν διερευνήσει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές, όπως αντιφλεγμονώδη φάρμακα, προγεσταγόνα και προβιοτικά, αλλά τα τρέχοντα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να ληφθούν υπόψη και να τα εφαρμόζουν στην καθημερινή κλινική πράξη. Παραμένει ότι η κατανόηση της συσχέτισης μεταξύ θεραπείας χρόνιας ενδομητρίτιδας και γυναικείας γονιμότητας/μειωμένης έκβασης φαίνεται να είναι η πιο δύσκολη ουσία. Μελλοντικές πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες μελέτες θα πρέπει να στοχεύουν στη διερεύνηση της επίδρασης των αντιβιοτικών θεραπευτικών σχημάτων όχι μόνο για την ιστολογία του ενδομητρίου και την εξαφάνιση των πλασματοκυττάρων ως υποκατάστατη παράμετρος έκβασης, αλλά και ως προς την αναπαραγωγική επιτυχία.

2.4.4 Ο ρόλος της μικροβιακής καλλιέργειας

Η βακτηριακή καλλιέργεια του ενδομητρίου αντιπροσωπεύει ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας. Αυτή η τεχνική επιτρέπει την αναγνώριση συγκεκριμένων ενδομήτριων παθογόνων, παρέχοντας έτσι χρήσιμες πληροφορίες για τη συνταγογράφηση στοχευμένων θεραπειών. Η εισαγωγή του στην κλινική πράξη έχει βελτιώσει σημαντικά τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα σε γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές και επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης (Moreno et al, 2018). Οι κύριοι περιορισμοί που σχετίζονται με την καλλιέργεια του ενδομητρίου περιλαμβάνουν: (1) κίνδυνο μόλυνσης από τα βακτήρια του κόλπου, (2) περιορισμένη ικανότητα καλλιέργειας επιλεγμένων μικροοργανισμών, (3) καθυστερήσεις στην καλλιέργεια βακτηρίων και (4) μακρύς χρόνος διεκπεραίωσης. Πρόσφατα, η RC-PCR έχει αποδειχθεί ως μια πιο αποτελεσματική και λιγότερο χρονοβόρα εναλλακτική λύση στη βακτηριακή καλλιέργεια για την ταυτοποίηση μικροοργανισμών που ευθύνονται για τη χρόνια ενδομητρίτιδα (Espy et al, 2006). Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη κοόρτης διεξήχθη σε δείγματα ενδομητρίου που ελήφθησαν από ασθενείς με ύποπτη χρόνια ενδομητρίτιδα και κατέδειξε τους περιορισμούς της διάγνωσης της χρόνιας ενδομητρίτιδας με τεχνικές κλασικής καλλιέργειας. Οι συγγραφείς απέδειξαν ότι η δοκιμή RT-PCR ξεπέρασε άλλες παραδοσιακές μεθόδους στη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας. Η RT-PCR ήταν επίσης ικανή να ανιχνεύσει το ενδομήτριο μικροβίωμα όταν η ιστολογία είναι αρνητική (Moreno et al, 2018). Ωστόσο, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες σε μεγαλύτερες κοόρτες πριν από την εισαγωγή της μοριακής διάγνωσης της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην καθημερινή διαγνωστική πρακτική.

2.4.5 Απεικονιστικές τεχνικές

Η υπερηχογραφική εξέταση σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ενδομητρίτιδα συνήθως σχετίζεται με λεπτό ενδομήτριο που εμφανίζει υπερηχητικές περιοχές που σχετίζονται με ασβεστοποίηση ή ίνωση. Η υστεροσαλπιγγογραφία είναι μία χρήσιμη τεχνική για την αξιολόγηση της κατάστασης των σαλπίγγων σε υπογόνιμες γυναίκες, αφού μπορεί εύκολα να ανιχνεύσει ασβεστώσεις και ανωμαλίες της ενδομήτριας κοιλότητας, ίνωση και ουλές (Shah et al, 2015). Ωστόσο, δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί αν υπάρχει κλινική υποψία οξείας λοίμωξης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – Υπογονιμότητα

3.1 Η έννοια της υπογονιμότητας

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία ενός ζευγαριού να φτάσει σε εγκυμοσύνη σε μια μέση περίοδο ενός έτους για γυναίκες μικρότερες των 35 ετών και έξι μηνών για γυναίκες μεγαλύτερες των 35 ετών, το οποίο έχει επαρκή, τακτική (3-4 φορές την εβδομάδα) και χωρίς προστασία σεξουαλική επαφή (Cooper et al, 2010). Η ίδια έννοια, ωστόσο, αναφέρεται επίσης και στην αδυναμία μετατροπής της εγκυμοσύνης σε τοκετό ενός ζωντανού μωρού. Μπορεί να οφείλεται είτε στη γυναίκα, είτε στον άνδρα, είτε και στους δύο, και διακρίνεται σε πρωτογενή και δευτερογενή, όπου, στη μεν πρώτη (πρωτογενή), τα ζευγάρια εμφανίζουν αδυναμία σύλληψης, στη δε δεύτερη (δευτερογενή), εμφανίζεται δυσκολία στη σύλληψη και αδυναμία πραγμάτωσης του τοκετού (συνήθως με αποβολή), αν υπάρξει σύλληψη. Η δευτερογενής υπογονιμότητα δεν υφίσταται εφόσον έχει υπάρξει αλλαγή συντρόφου εντός της περιόδου του ενός έτους που θεωρείται ως μέση περίοδος μέτρησης της γονιμότητας (Olooto et al, 2012).

Θεωρείται παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, καθώς υπολογίζεται ότι περίπου 48,5 εκατ. ζευγάρια και 186 εκατ. άτομα σε όλο τον κόσμο επηρεάζονται (WHO, 2022). Βέβαια, ο επιπολασμός της υπογονιμότητας ποικίλλει ανάλογα με τον ορισμό (κλινική είναι όταν αυτή εκτείνεται σε διάστημα 1 έτους, επιδημιολογική, όταν εκτείνεται σε διάστημα 2 ετών και δημογραφική, όταν εκτείνεται σε διάστημα 5 ετών), ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα (Mascarenhas et al, 2012). Ο επιπολασμός της πρωτογενούς υπογονιμότητας υπολογίζεται στο 1,9% του πληθυσμού και η δευτερογενής στο 10,5% του πληθυσμού (Mascarenhas et al, 2012), ενώ εκτιμάται ότι, οι αριθμοί αυτοί αυξάνονται κατά 2,5 φορές χρησιμοποιώντας τον επιδημιολογικό ορισμό της υπογονιμότητας (WHO, 2020). Υψηλότερο, όμως, είναι και το ποσοστό όταν γίνεται αναφορά στον κλινικό ορισμό της σύλληψης, καθώς τα περισσότερα ζευγάρια συλλαμβάνουν φυσικά με την πρόοδο του χρόνου (τα περισσότερα ζευγάρια μπορεί να αποτύχουν να συλλάβουν κατά τύχη τον πρώτο χρόνο απόπειράς τους (Abdelazim et al, 2018).

Η υπογονιμότητα έχει αντίκτυπο τόσο σε προσωπικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Σε προσωπικό, γιατί επιδρά στη γενική ευημερία των γυναικών, συμπεριλαμβανομένης της ψυχικής, συναισθηματικής, σεξουαλικής και πνευματικής τους υγείας, με το άγχος και την κατάθλιψη να είναι ιδιαίτερα διαδομένες διαταραχές (Ezzell, 2016). Σε κοινωνικό επίπεδο, γιατί η ακούσια ατεκνία αποτελεί ζήτημα δημόσιας υγείας, καθώς απαιτεί λειτουργικές

υπηρεσίες και κατάλληλη υποστήριξη γύρω από την αναπαραγωγή (UNFPA, 2016), όπως, για παράδειγμα, ιατρικές έρευνες, ορμονική θεραπεία ή εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Σήμερα, αν και οι έρευνες μπορούν και προσδιορίζουν τον επιπολασμό και τις ενδείξεις των αρνητικών επιπτώσεων της υπογονιμότητας, καθώς και τις θεραπείες στις γυναίκες και στα ζευγάρια για τη θεραπεία της, σε πολιτικό επίπεδο, εξακολουθεί να παραμελείται και να επηρεάζει ιδιαίτερα τους ανθρώπους σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (Taebi et al, 2021). Οι πολιτικές σε επίπεδο Ηνωμένων Εθνών (ΟΗΕ), ενώ δίνουν έμφαση στην πρόληψη της εγκυμοσύνης για όποιο άτομο ή ζευγάρι δεν την επιθυμεί, παραβλέπει το πρόβλημα της υπογονιμότητας για όποιο άτομο ή ζευγάρι επιθυμεί να αποκτήσει παιδί (Morshed-Behbahani et al, 2020). Η υπογονιμότητα μπορεί να μην θεωρείται επίσημα ή κρίσιμη για ένα άτομο ή για τη ζωή ενός ζευγαριού, για την κοινωνία, όμως, εξακολουθεί να συνιστά στίγμα, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για την ψυχολογία ή τη συναισθηματική κατάσταση του ατόμου ή του ζευγαριού που την υφίσταται (Taebi et al, 2021).

3.2 Παράγοντες κινδύνου

Η υπογονιμότητα μπορεί να προκύψει από ένα ευρύ φάσμα ανωμαλιών οι οποίες διαγιγνώσκονται είτε στο ένα (άνδρας ή γυναίκα) είτε και στα δύο άτομα από το ζευγάρι. Ωστόσο, η υπογονιμότητα δεν είναι πολύ διαφορετική στα δύο φύλα και μπορεί οι παράγοντες κινδύνου να ποικίλλουν (Palihawadana et al, 2012). Πρωτογενείς παράγοντες έχουν αναδειχθεί οι γενετικοί παράγοντες, οι ορμονικές διαταραχές, οι γενετικές διαταραχές, οι συγγενείς ανωμαλίες ή οι ασθένειες αναπαραγωγικού συστήματος, ενώ, δευτερογενείς, είναι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως η παχυσαρκία, η διαίτα, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και τα χημικά περιβάλλοντα, καθώς επίσης και παράγοντες που σχετίζονται με την ανθρώπινη υπογονιμότητα, όπως οι μη ασφαλείς μέθοδοι τοκετού και μετά τον τοκετό, καθώς και συμπτώματα σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών (Deyhool et al, 2017).

Έτσι, με πιο απλά λόγια, στους πρωτογενείς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται οι ιατρικές καταστάσεις που μπορεί να βλάψουν τις σάλπιγγες, παρεμποδίζουν την ωορρηξία ή προκαλούν ορμονικές διαταραχές, όπως, για παράδειγμα, η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου, η ενδομητρίωση, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και τα ινομύωματα της μήτρας, ενώ, στους δευτερογενείς παράγοντες, συμπεριλαμβάνονται όλα όσα συμβάλλουν σε βλάβη των σαλπίγγων και παρεμπόδιση της ωορρηξίας ή πρόκληση ορμονικών διαταραχών, όπως η ηλικία, η προηγούμενη απολίνωση των σαλπίγγων και η ορμονική ανισορροπία (Olooto et al, 2012). Για τις γυναίκες, ειδικότερα, επειδή η γονιμότητα

είναι μία κατάσταση πλήρους ψυχοκοινωνικής και σωματικής ευεξίας, έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη συσχέτιση μεταξύ της γυναικείας υπογονιμότητας και των διαταραχών ψυχικής υγείας και τρόπου ζωής (Hanson et al, 2017). Για παράδειγμα, μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με υπογονιμότητα έχουν ποικίλους βαθμούς άγχους και κατάθλιψης (Evans-Hoeker et al, 2018. Massarotti et al, 2019. Rooney & Damar, 2018). Επίσης, η υπογονιμότητα είναι ένα σημαντικός ψυχολογικός στρεσογόνος παράγοντας που μπορεί να σχετίζεται με τις συζυγικές συγκρούσεις και την ενδοοικογενειακή βία (Rahebi et al, 2019).

Οι κακές συνθήκες ψυχικής υγείας, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, επιδεινώνουν τη στειρότητα. Επιπλέον, μια πρόσφατη ανασκόπηση αποκάλυψε μια συσχέτιση μεταξύ πολλών παραγόντων του τρόπου ζωής, όπως το βάρος και η άσκηση με τη γονιμότητα (Sharma et al, 2013). Η γυναικεία υπογονιμότητα είναι μία ετερογενής κατάσταση, η γενετική συμβολή στην οποία παραμένει άγνωστη (Joshi & Chan, 2017. Meng et al, 2020. Patel et al, 2018). Η γενετική συσχέτιση, η οποία είναι η αναλογία διακύμανσης που μοιράζονται δύο ή περισσότερα γνωρίσματα λόγω κοινών γενετικών αιτιών, μπορεί να εξηγήσει τις αιτίες που κρύβονται πίσω πολύπλοκες ασθένειες και χαρακτηριστικά (Bulik-Sullivan et al, 2015). Οπότε, οι παράγοντες κινδύνου και οι αιτίες μόνο κατά μία γενική έννοια μπορούν να περιγραφούν, γιατί το κάθε άτομο είναι μοναδικό και, ως εκ τούτου, ο κάθε οργανισμός αντιδρά με διαφορετικό τρόπο στην οποιαδήποτε διαταραχή ή οποιονδήποτε ζημιογόνο παράγοντα εμφανιστεί. Σε γενικές γραμμές, ωστόσο, παράγοντες υπογονιμότητας θεωρούνται οι εξής:

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος. Μια ανασκόπηση άρθρων δείχνει ότι η γυναικεία υπογονιμότητα μπορεί να είναι ένδειξη για την επίλυση προβλημάτων ωορρηξίας, ανατομικών προβλημάτων, όπως η βλάβη της σάλπιγγας ή η ενδομητρίωση. Η ενδομητρίωση, ωστόσο, ενώ επηρεάζει περισσότερο από το 10-15% των γυναικών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εξακολουθεί να θεωρείται αμφιλεγόμενη αιτία υπογονιμότητας (Sabarre et al, 2013). Στη μήτρα, διαταραχές που μπορεί να μειώσουν τη γονιμότητα αποτελούν οι συγγενείς διαταραχές, ο αδένας μυϊκού ιστού, η ενδομητρίωση, οι πολύποδες και οι συμφύσεις (Palihawadana et al, 2012).

Λοιμώξεις και ασθένειες των γεννητικών οργάνων. Οι σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις που δεν αντιμετωπίζονται, είναι μεταξύ των παραγόντων που προκαλούν βλάβες στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και των γυναικών. Τα χλαμύδια και η γονόρροια είναι οι πιο κοινά σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις που οδηγούν σε υπογονιμότητα τους

άνδρες και τις γυναίκες. Στις γυναίκες ιδιαίτερα, τα χλαμύδια, αν δεν θεραπευτούν θα αυξήσουν τον κίνδυνο για πυελική φλεγμονώδη νόσο (pelvic inflammatory disease – PID), η οποία συνιστά μια σοβαρή κατάσταση όπου το άνω μέρος του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και οι υποστηρικτικές του δομές γεμίζουν φλεγμονή (Goundry et al, 2013). Έγκυρα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι οι γυναίκες με PID διατρέχουν κίνδυνο εξωμήτριας κύησης, υπογονιμότητας της σάλπιγγας και χρόνιου πυελικού πόνου (Akande et al, 2010).

Η ηλικία. Άλλος ένας παράγοντας υπογονιμότητας, όπως έχει αποδειχθεί σε πλήθος ερευνών, θεωρείται η ηλικία, η οποία εμφανίζει αναλογική σχέση μαζί της (δηλαδή, όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνος υπογονιμότητας) (Sabarte et al, 2013). Έτσι, η εγκυμοσύνη πριν από τα 30 για τις γυναίκες και πριν από τα 35 για τους άνδρες, έχει περισσότερες πιθανότητες να είναι επιτυχής. Γι' αυτόν τον λόγο, τα ζευγάρια πρέπει να γνωρίζουν αυτά τα ηλικιακά όρια και να συμφωνήσουν για την έναρξη των προσπαθειών που θα τους οδηγήσει σε ένα θετικό αποτέλεσμα (Sarvari et al, 2010). Σήμερα, το ελπιδοφόρο είναι ότι η γνώση των νέων σχετικά με την υπογονιμότητα τους οδηγεί στη συντήρηση και στη βελτίωση της υγείας για μία αποτελεσματική εγκυμοσύνη (Li et al, 2014).

Ορμονικές διαταραχές. Υπάρχουν πολλές ορμονικές διαταραχές που προκαλούν υπογονιμότητα. Υποθυρεοειδισμός, υπερπρολακτιναιμία (υψηλά επίπεδα ανδρικής ορμόνης) και ελάττωμα ωχρινικής φάσης (χαμηλή προγεστερόνη) είναι μερικά μόνο παραδείγματα αυτών των διαταραχών. Οι ορμονικές διαταραχές αποτελούν την κύρια αιτία υπογονιμότητας στις γυναίκες, καθώς ευθύνονται για το έλλειμμα ικανότητας των γυναικών στην ωορρηξία. Αυτές οι ορμονικές διαταραχές χαρακτηρίζονται με συμπτώματα όπως οι ακανόνιστοι εμμηνορροϊκοί κύκλοι, η υπερβολική αιμορραγία, η πολύ μικρή ροή αίματος, οι πυελικές και κοιλιακές κράμπες, η απουσία εμμήνου ρύσεως ή η μεγάλης διάρκειας έμμηνο ρύση και η υπερβολική απώλεια ή αύξηση βάρους. Οι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν ορμονικές διαταραχές είναι προβλήματα του αδένου, όπως στον θυροειδή αδένου, στην υπόφυση και στον υποθάλαμο. Αυτοί οι θεμελιώδεις αδένες είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή ορμονών του φύλου. Τα αντισυλληπτικά χάπια, το άγχος και ορισμένες ασθένειες όπως ο υποθυρεοειδισμός, επηρεάζουν τους αδένες. Αν κάποιος από αυτούς (ενν. τους αδένες) αντιμετωπίσει οποιοδήποτε πρόβλημα, η διαταραχή μπορεί να αποτρέψει την πλήρη διαδικασία της ωορρηξίας και, ως εκ τούτου, τα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης θα μειωθούν. Ορμονικές διαταραχές, όμως, μπορεί να προκληθούν και από ορισμένες θεραπείες. Για παράδειγμα, στοχευμένες θεραπείες για τον καρκίνο μπορεί να προκαλέσουν ανατομικές και ορμονικές

μεταβολές που επηρεάζουν αρνητικά τη σεξουαλική δυναμική του ασθενή με καρκίνο του μαστού. Υπάρχουν πολλές διαφορές στα επιστημονικά στοιχεία που μελετούν την πιθανότητα υγιούς εγκυμοσύνης μετά τη θεραπεία του καρκίνου (Meneses & Holland, 2014).

Κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ. Χημικές ουσίες, όπως η νικοτίνη, το κυάνιο και το μονοξείδιο του άνθρακα, στα τσιγάρα, προκαλούν ταχεία καταστροφή των ωαρίων. Και επειδή τα ωάρια δεν μπορούν να αντικατασταθούν, αν καταστραφούν, οι γυναίκες καπνίστριες βιώνουν εμμηνόπαυση ένα με τέσσερα χρόνια νωρίτερα. Παράλληλα, οι γυναίκες καπνίστριες έχουν λιγότερες πιθανότητες, σε σχέση με τις μη καπνίστριες, να μείνουν έγκυες. Δηλαδή, το ποσοστό υπογονιμότητάς τους είναι διπλάσιο από ό,τι στις μη καπνίστριες γυναίκες. Ο αναπαραγωγικός κίνδυνος αυξάνεται με τον καθημερινό αριθμό των τσιγάρων. Ακόμη και οι θεραπείες γονιμότητας, όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), μπορεί να μην είναι σε θέση να επιφέρουν πλήρη εξάλειψη των επιπτώσεων του καπνίσματος στη γονιμότητα. Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης, οι γυναίκες καπνίστριες χρειάζονται περισσότερα φάρμακα για την τόνωση της ωορρηξίας και έχουν λιγότερα ωάρια. Οι γυναίκες καπνίστριες έχουν 30% λιγότερες πιθανότητες να μείνουν έγκυες σε σχέση με τις μη καπνίστριες (Meneses & Holland, 2014).

Από την άλλη πλευρά, η κατανάλωση αλκοόλ και ο αντίκτυπος που έχει στη γυναικεία υπογονιμότητα δεν μπορεί να διευκρινιστεί με σαφήνεια, καθώς τα αποτελέσματα των διάφορων ερευνών παρουσιάζουν ασυνέπεια μεταξύ τους. Ορισμένες μελέτες, για παράδειγμα, έχουν αποκαλύψει ότι η μέτρια χρήση αλκοόλ μπορεί να μην σχετίζεται με τη γυναικεία υπογονιμότητα, αν και αυξάνει τον κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων στην εγκυμοσύνη (de Angelis et al, 2020. Anderson et al, 2010). Οπότε, ο συγκεκριμένος παράγοντας επίσης είναι από τους αμφιλεγόμενους που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Ανοσολογικές αποκρίσεις. Ο ανοσολογικός μηχανισμός παίζει σημαντικό ρόλο στα σεξουαλικά προβλήματα, όπως οι επαναλαμβανόμενες αποβολές, η υπογονιμότητα και η αποτυχία εμφύτευσης. Αυτό δείχνει ότι η επιτυχημένη εγκυμοσύνη εξαρτάται από την ανοσολογική απόκριση της μητέρας στο αναπτυσσόμενο αλλογενές έμβρυο (Tang et al, 2011). Η εμφύτευση εμβρύου επηρεάζεται από τοπικές και συστηματικές ανοσολογικές αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοσφαιρινών, των κυτοκινών και ορμονικών και ενδομήτριων παραγόντων. Η συνεισφορά αυτών των παραγόντων για την επιτυχία της εμφύτευσης και της εγκυμοσύνης είναι κρίσιμη. Τα φυσικά κύτταρα δολοφόνοι παίζουν σημαντικό ρόλο στη σεξουαλική λειτουργία της γυναίκας. Αυτά τα κύτταρα συσχετίζονται με επαγωγικές

αποτυχίες, επαγόμενη από την κυτταροτοξικότητα των φυσικών κυττάρων δολοφόνων αποβολή ή υπογονιμότητα και γονιδιακή έκφραση (Seshadri & Sunkara, 2014).

Η σεξουαλική βία. Η βιβλιογραφία δείχνει ότι ιστορικό σεξουαλικής βίας σχετίζεται με την υπογονιμότητα. Το ψυχολογικό τραύμα που προκαλείται από σεξουαλική βία οδηγεί σε υπογονιμότητα ωορρηξίας ή σεξουαλική δυσλειτουργία. Οι υπογόνιμες γυναίκες είχαν βιώσει σεξουαλική βία τρεις φορές στη ζωή τους σε σύγκριση με γόνιμες γυναίκες. Αν και η σχέση μεταξύ της σεξουαλικής βίας και της υπογονιμότητας των σαλπίνγων θα μπορούσαν εύκολα να εξηγηθούν, αυτή η σχέση, με οποιουδήποτε τύπου υπογονιμότητα εκτός από την υπογονιμότητα των σαλπίνγων, είναι ασαφής και προκαλεί σύγχυση. Βέβαια, εδώ παίζει ρόλο και ο τρόπος διάγνωσης, καθώς η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη θεωρείται λιγότερο αξιόπιστη μέθοδος σε σχέση με τη λαπαροσκόπηση (Dhont et al, 2010).

Η παχυσαρκία. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η παχυσαρκία και, ιδιαίτερα, το κοιλιακό λίπος επηρεάζει αρνητικά την ικανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης, ενώ, χαμηλές είναι και οι πιθανότητες υπογονιμότητας. Σε γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) >25, το ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης είναι 10,5%, ενώ, στις γυναίκες που έχουν ΔΜΣ<25, το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται στο 253%. Η συσχέτιση της παχυσαρκίας με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome – PCOS) συμβάλλει στην υπογονιμότητα στις παχύσαρκες γυναίκες (Nadine & Hastings-Tolsma, 2012). Το σύνδρομο αυτό είναι μια κατάσταση περίσσειας ανδρογόνων με αντίσταση στην ινσουλίνη που δυσκολεύει την εγκυμοσύνη. Ο ρόλος της παχυσαρκίας στην εγκυμοσύνη εστιάζει στη φυσιολογία του λίπους του σώματος και τις μεταβολικές διαταραχές (Jaiswal et al, 2015). Η αρθρογραφία δείχνει ότι σχεδόν το 10% των ημι-γόνιμων ή υπογόνιμων γυναικών είχαν διαγνωστεί με μειωμένες ωοθήκες (diminished reduced ovarian – DOR) (Pastore et al, 2014). Οι πολυκυστικές ωοθήκες είναι ένας από τους συνηθισμένους λόγους διαταραχής της ωορρηξίας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Tsai et al, 2013). Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι, συνήθως το 30-70% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, είναι παχύσαρκες. Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών επιδεινώνει τη σοβαρότητα των ανδρογόνων και των διαταραχών του μεταβολικού προφίλ (Christofani et al, 2014).

Ασθένειες που προκαλούν υπογονιμότητα. Μία τέτοια ασθένεια που συγκαταλέγεται στη συγκεκριμένη κατηγορία είναι ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (systemic lupus erythematosus – SLE). Το γενετικό σύστημα των γυναικών και των ανδρών μπορεί να

επηρεαστεί από την κυτταροτοξική θεραπεία λόγω της δραστηριότητας της νόσου. Η διαταραχή γονιμότητας μπορεί να οφείλεται σε προβλήματα που εμποδίζουν την επιτυχία γονιμοποίησης και έτσι οδηγούν σε υπογονιμότητα, αποφυγή αποτελεσματικής εμφύτευσης στο τοίχωμα της μήτρας και, ως εκ τούτου, πρόκληση προβλημάτων στη διατήρηση της εγκυμοσύνης μετά την εμφύτευση και επιπλοκές κατά τον τοκετό (Hickman & Gordon, 2011). Μία δεύτερη ασθένεια, η οποία, ωστόσο, αφορά αποκλειστικά στην υπογονιμότητα στους άνδρες, είναι η κισσοκήλη, που αποτελεί μια παθολογική διόγκωση του παπινιόμορφου (rampiniform) φλεβικού πλέγματος μέσα στο όσχεο, το οποίο επηρεάζει τη λειτουργία των όρχεων και μπορεί να οδηγήσει σε υπογονιμότητα. Βέβαια, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που οδηγεί σε κισσοκήλη δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι πέντε μηχανισμοί που φαίνεται ότι συμβάλλουν στην επίδραση της κισσοκήλης στη λειτουργία των όρχεων είναι η ροή μειωμένου αίματος, που οδηγεί σε υποξία, το θερμικό στρες, το οξειδωτικό στρες, η ορμονική ανισορροπία και η αποτοξίνωση (Sheehan et al, 2014).

Άλλες ασθένειες που έχουν συνδεθεί με τη γυναικεία υπογονιμότητα είναι διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη (Dong et al, 2021), το άγχος (Cao et al, 2022) και οι διατροφικές διαταραχές (Kimmel et al, 2016), που παρατηρούνται στις γυναίκες με υπογονιμότητα και, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα, μπορούν να την επηρεάσουν κιάλας (Szkodziak et al, 2020. Grinstead & Stevenson, 2022. Grover et al, 2019). Θα πρέπει να τονιστεί, ωστόσο, ότι, ενώ όλες αυτές οι ασθένειες συνδέονται αρνητικά με τον κίνδυνο της γυναικείας υπογονιμότητας, δεν έχει παρατηρηθεί αιτιώδης σχέση μεταξύ των δύο (ψυχιατρικές ασθένειες και γυναικεία υπογονιμότητα) (Zeng et al, 2024). Η διπολική διαταραχή, για παράδειγμα, ενώ ευθύνεται στις γυναίκες για τις διαταραχές του εμμηνορροϊκού τους κύκλου (Rasgon et al, 2003), υποδηλώνοντας μια ανισορροπία στις στεροειδείς γοναδοτροπικές ορμόνες, συμπεριλαμβανομένων των μειωμένων επιπέδων οιστρογόνων και της προγεστερόνης και των αυξημένων επιπέδων τεστοστερόνης (Gogos et al, 2019. Sher, 2023), δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη γυναικεία υπογονιμότητα, γεγονός που δείχνει ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη σχέση μεταξύ διπολικής διαταραχής και γυναικείας υπογονιμότητας.

Η διατροφή. Αν και δεν ανακαλύφθηκε οριστική σχέση, η επιλογή συμπληρωμάτων ή ομάδων τροφίμων είναι ζωτικής σημασίας πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που προσπαθούν να βελτιώσουν τη γονιμότητα στις γυναίκες και στους άνδρες (Clementi et al, 2008). Μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά συνδέεται με μειωμένη

ποιότητα σπέρματος. Αλλαγή στη διατροφή τις τελευταίες δεκαετίες μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την υψηλή συχνότητα των μη φυσιολογικών στον αριθμό των σπερματοζωαρίων. Μείωση της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών γενικά προσφέρει όφελος για την αναπαραγωγική ηλικία (Jensen et al, 2013). Η χαμηλότερη συγκέντρωση σπέρματος και ο συνολικός αριθμός των σπερματοζωαρίων συσχετίζεται στους άνδρες με διατροφή κορεσμένων λιπαρών (Sabarre et al, 2013).

Άγνωστοι παράγοντες. Υπάρχουν πολλοί άγνωστοι παράγοντες που επηρεάζουν την υπογονιμότητα και η φύση έχει πολλαπλούς ρόλους σε αυτό το γεγονός. Ο ιδιαίτερος αντίκτυπος ορισμένων από αυτούς τους παράγοντες στη γονιμότητα είναι ακόμη αβέβαιος. Η σχέση αυτών των παραγόντων με τη γονιμότητα στον άνθρωπο παραμένει ασαφής και απαιτείται περαιτέρω έρευνα από την άποψη αυτή (Sarvari et al, 2014).

3.3 Διάγνωση – Διαγνωστικά εργαλεία

Η διάγνωση για την ύπαρξη ή μη υπογονιμότητας στις γυναίκες γίνεται με τρεις μεθόδους: φυσική εξέταση, εξέταση ωορρηξίας και υπερηχογραφική εξέταση. Αρχικά, ωστόσο, ιδιαίτερα σημαντικές κρίνονται κάποιες ερωτήσεις σχετικά με την έμμηνο ρύση και τους συναφείς παράγοντες, όπως για παράδειγμα, το ιστορικό γάμου και τοκετού, καθώς επίσης και οι παράγοντες υψηλού κινδύνου που μπορούν να επηρεάσουν τη σάλπιγγα ή το πυελικό περιβάλλον και ενδεχομένως να προκαλούν δυσλειτουργία της ωορρηξίας ή ανωμαλία στην πύελο (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2017).

3.3.1 Φυσική εξέταση

Τόσο στις γενικές όσο και στις γυναικολογικές εξετάσεις, πρωταρχικός σκοπός είναι μια γενική εξέταση που επικεντρώνεται κυρίως στην ανάπτυξη και τη διατροφική κατάσταση της ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της θυρεομεγαλίας, των αλλαγών του δέρματος, των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, του βάρους, του ύψους και της κατανομής του σωματικού λίπους. Είναι απαραίτητο να επιβεβαιωθούν τα ακόλουθα:

Η θέση, το μέγεθος, η υφή, το σχήμα και η κινητικότητα της μήτρας, το μοτίβο της ηβικής τρίχας, το μέγεθος της κλειτορίδας, η ύπαρξη μη φυσιολογικής κολπικής έκκρισης, αν ο τράχηλος είναι λείος χωρίς ανώμαλη έκκριση, αν η επικουρική περιοχή πυκνώνει, μαζεύεται ή έχει ευαισθησία και αν τα προαναφερθέντα συμπτώματα είναι αισθητά (Chen et al, 2020).

3.3.2 Λειτουργία ωορρηξίας

Δεδομένου ότι ένα ποσοστό 40% της γυναικείας υπογονιμότητας προκαλείται από διαταραχή της ωορρηξίας, είναι απαραίτητο να ελεγχθεί με προσοχή ο συγκεκριμένος παράγοντας, καθώς έχει βρεθεί στο 15% όλων των υπογόνιμων ζευγαριών (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2017). Η δυσλειτουργία της ωορρηξίας προκαλείται συχνότερα από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, την παχυσαρκία, την αύξηση ή απώλεια βάρους, την έντονη δραστηριότητα, τα προβλήματα του θυρεοειδούς και την υπερπρολακτιναιμία. Παρόλο που ο κύκλος μιας γυναίκας διαρκεί περισσότερο από 25 μέρες, οι ακανόνιστοι εμμηνορροϊκοί κύκλοι, δηλαδή όσοι διαρκούν <21 μέρες ή >35 μέρες, καθώς και η μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας ή αμηνόρροια, μπορεί να προκαλέσουν υποψία για καρκίνο των ωοθηκών (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015). Συνήθως, η ωορρηξία συμβαίνει 14 μέρες πριν από την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Ένα επίπεδο προγεστερόνης ορού μετά την ωορρηξία που μετράται στην αναμενόμενη μέση ωχρινή φάση, περίπου μια εβδομάδα πριν από την αναμενόμενη έμμηνο ρύση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της ωορρηξίας σε περιπτώσεις όπου το ιστορικό της εμμήνου ρύσεως λείπει ή είναι ασαφές. Το 70% των γυναικών με ανωορρηξία έχουν σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), το οποίο είναι η πιο διαδομένη αιτία της πάθησης (Sirmans & Pate, 2013).

Μαζί με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με την ανωορρηξία. Γυναίκες με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) >27 διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανωορρηξίας, κατ' επέκταση, και υπογονιμότητας από τις γυναίκες με ΔΜΣ στο φυσιολογικό εύρος. Πρόσθετες αιτίες περιλαμβάνουν τη νόσο του θυρεοειδούς (2-3%), τη νόσο της υπόφυσης (13%), τα αυξημένα ανδρογόνα από όγκο ή υπερπλασία των επινεφριδίων (2%), ιδιοπαθή χρόνια ωορρηξία (7-8%) και λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια (προκαλούμενη, για παράδειγμα, λόγω λιποβαρών, διατροφικών διαταραχών ή ακραίας άσκησης). Η ανωορρηκτική υπογονιμότητα είναι πιο συχνή σε ασθενείς με διατροφικές διαταραχές από ό,τι σε γυναίκες χωρίς διατροφικές διαταραχές (Boutari et al, 2020. Carson & Kallen, 2021). Τεχνικές για την αξιολόγηση της ωορρηξιακής λειτουργίας είναι οι παρακάτω:

- Το ιστορικό της εμμήνου ρύσεως της γυναίκας.
- Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της θερμοκρασίας του σώματος. Οι επτά μέρες πριν από την αύξηση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος στα μέσα του κύκλου είναι όταν η

γονιμότητα βρίσκεται στο αποκορύφωμά της σε κύκλους που παρακολουθούνται από τη βασική θερμοκρασία του σώματος. Γυναίκες με πιο μέτρια ωορρηκτική ανεπάρκεια μπορεί να αναγνωριστούν από τη βασική θερμοκρασία του σώματος (10 μέρες αύξησης της θερμοκρασίας). Το τεστ, ωστόσο, μπορεί να γίνει κουραστικό και να μην είναι σε θέση να προσδιορίσει με ακρίβεια τον χρόνο ωορρηξίας. Ως αποτέλεσμα, για την πλειονότητα των υπογόνιμων γυναικών, η βασική θερμοκρασία του σώματος δεν θεωρείται πλέον το καλύτερο συνιστώμενο εργαλείο για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της ωορρηξίας (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2017).

- Τα επίπεδα προγεστερόνης στον ορό παρέχουν μια αξιόπιστη και αντικειμενική αξιολόγηση της ωορρηκτικής λειτουργίας αν μετρηθούν την κατάλληλη στιγμή του κύκλου. Δεδομένου του εύρους της φυσικής διακύμανσης στους κύκλους ωορρηξίας (π.χ. 21^η μέρα του κύκλου), μια μέτρηση της προγεστερόνης στο αίμα θα πρέπει κανονικά να πραγματοποιείται μια εβδομάδα πριν από την αναμενόμενη έναρξη της επόμενης έμμηνης ρύσης και όχι σε οποιαδήποτε συγκεκριμένη μέρα του κύκλου. Οι συγκεντρώσεις προγεστερόνης που είναι μεγαλύτερες από 3ng/mL παρέχουν ύποπτες αλλά αξιόπιστες ενδείξεις πρόσφατης ωορρηξίας. Το κριτήριο είναι αναξιόπιστο λόγω της παλμικής φύσης της έκκρισης προγεστερόνης του ωχρού σωματίου και της πιθανότητας για έως και επταπλάσιες διακυμάνσεις στη συγκέντρωση στον ορό σε λίγες ώρες, παρόλο που έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά υψηλότερες τιμές κατωφλίου (όπως R10ng/mL για την αξιολόγηση της ποιότητας της ωχρινικής λειτουργίας) (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2017).

- Αρκετά εμπορικά «κιτ πρόβλεψης ωορρηξίας» που μετρούν την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό της αιχμής της LH στο μέσο του κύκλου, η οποία λαμβάνει χώρα 1-2 μέρες πριν από την ωορρηξία. Η ανίχνευση της LH στα ούρα είναι ένας έμμεσος δείκτης της ωορρηξίας και βοηθά στον εντοπισμό του χρόνου μεγαλύτερης γονιμότητας, που είναι η ημέρα αύξησης της LH και οι δύο μέρες που ακολουθούν. Ιδιαίτερα όταν η εξέταση πραγματοποιείται σε δείγματα ούρων το μεσημέρι ή το βράδυ, τα αποτελέσματα συχνά ταιριάζουν πολύ με την κορυφή του ορού LH. Η ακρίβεια, η χρηστικότητα και η αξιοπιστία των προϊόντων ποικίλλει και οι δοκιμές μπορούν να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Το εκκριτικό ενδομήτριο που προκαλείται από προγεστερόνη μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της βιοψίας του ενδομητρίου (EBM) και της ιστολογίας, η οποία υποστηρίζει την ωορρηξία. Η έλλειψη ακρίβειας και η αδυναμία διάκρισης μεταξύ γόνιμων και υπογόνιμων γυναικών, έχει οδηγήσει

στο συμπέρασμα ότι η ιστολογική χρονολόγηση του ενδομητρίου δεν είναι έγκυρο διαγνωστικό εργαλείο. Επομένως, δεν συνιστάται πλέον ο έλεγχος της ωορρηξίας ή της ωχρινικής λειτουργίας μιας υπογόνιμης γυναίκας και η βιοψία ενδομητρίου θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο όταν υπάρχει ισχυρή υποψία για μια συγκεκριμένη πάθηση του ενδομητρίου (π.χ. νεοπλασία ή χρόνια ενδομητρίτιδα). Το διακολπικό υπερηχογράφημα έχει την ικανότητα να μετράει τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια, να μετράει το μέγεθός τους και να μετράει τις πιθανές ενδείξεις ωορρηξίας και ωχρινοποίησης. Η απότομη κατάρρευση του ωοθυλακίου πριν από την ωορρηξία, η απώλεια σαφώς καθορισμένων ορίων του ωοθυλακίου, η εμφάνιση εσωτερικών ήχων και η αύξηση του όγκου του υγρού του cul de sac είναι μερικά από αυτά τα συμπτώματα. Η μέθοδος θα πρέπει συνήθως να χρησιμοποιείται μόνο για γυναίκες σε περιπτώσεις όπου οι απλούστερες προσεγγίσεις δεν είναι σε θέση να προσφέρουν τις βασικές πληροφορίες λόγω του κόστους και των πρακτικών προκλήσεων (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2017).

- Οι μετρήσεις της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroid-stimulating hormone – TSH) και της προλακτίνης στον ορό μπορούν να εντοπίσουν υπερπρολακτιναιμία ή/και προβλήματα θυρεοειδούς, τα οποία μπορεί να απαιτούν εξειδικευμένη φροντίδα (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2017).

- Σε αμηνορροϊκές γυναίκες, οι μετρήσεις της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (follicle-stimulating hormone – FSH) και της οιστραδιόλης μπορούν να κάνουν διάκριση μεταξύ εκείνων που έχουν υποθαλαμική αμηνόρροια (χαμηλή ή φυσιολογική FSH, χαμηλή οιστραδιόλη), η οποία απαιτεί εξωγενή διέγερση γοναδοτροπίνης για να προκαλέσει ωορρηξία και εκείνων που έχουν ωοθηκική ανεπάρκεια (υψηλή FSH, χαμηλότερη οιστραδιόλη), που μπορεί να είναι υποψήφιοι για δωρεά ωαρίων (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2017).

3.3.3 Υπερηχογραφική εξέταση

Υπερηχογράφημα πύελου. Αυτό απαιτεί την τοποθέτηση ενός συγκεκριμένου οργάνου στον κόλπο σε αντίθεση με ένα τυπικό εξωτερικό υπερηχογράφημα. Προβάλλει μια εικόνα της μήτρας και άλλων αναπαραγωγικών οργάνων σε μια οθόνη, χρησιμοποιώντας ηχητικά κύματα υψηλής συχνότητας. Ο γιατρός μπορεί στη συνέχεια να εντοπίσει τυχόν δομικά προβλήματα ή ινομυώματα που μπορεί να εμποδίζουν την εγκυμοσύνη. Αυτό γίνεται συνήθως δύο εβδομάδες πριν από την περίοδο του ασθενούς (Carobianco et al, 2015).

Υστεροσαλπιγγογραφία (Hysterosalpingography – HSG). Μια ακτινοσκοπική χρωστική εγχέεται στην κοιλότητα της μήτρας μέσω καθετήρα κατά τη διάρκεια μιας ακτινοσκοπικής εξέτασης για την αξιολόγηση της μορφολογίας της κοιλότητας και της βατότητας των σαλπίγγων. Η εξέταση συνήθως προγραμματίζεται για τη χρονική περίοδο αμέσως μετά τη μηνιαία έμμηνο ρύση και πριν από την ωορρηξία. Η HSG δεν πρέπει να γίνεται αν υπάρχει όγκος στο προσάρτημα, φλεγμονώδης νόσος της πυέλου, ιστορικό εξωμήτριας κύησης, αλλεργία σε βαφή ραδιοσκιαγραφικής ή αλλεργία στο ιώδιο. Κατά τη διάρκεια ενός HSG μπορεί να ανακαλυφθούν συγγενείς ανωμαλίες, ενδομήτριοι πολύποδες, υποβλεννογόνια λειομύωματα, χειρουργικές αλλοιώσεις και συνεχίες. Μεταξύ των σαλπιγγικών ανωμαλιών είναι οι περισωληνικές συμφύσεις, οι πολύποδες, η υδρόσαλπιγγα, η οζώδης ισθμική σαλπιγγίτιδα και η απόφραξη του εγγύς ή περιφερικού σωλήνα (Carobianco et al, 2015).

Ηχοϋστερογραφία (Sonohysterography – SHG). Η εξέταση αυτού του τύπου προσφέρει πληροφορίες για θέματα που έχουν να κάνουν, για παράδειγμα, με την ακανόνιστη αιμορραγία της μήτρας, την υπογονιμότητα και τις επαναλαμβανόμενες αποβολές. Η SHG μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εξετάσει την αρχιτεκτονική της μήτρας, το οποίο μπορεί να συμβεί είτε σε γυναίκες που έχουν μήτρα με συγγενείς ανωμαλίες (γενετικές), πριν από- και κατά- τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης στη μήτρα ή για την εύρεση προβλημάτων που αναπτύσσονται αργότερα στη ζωή, όπως πολύποδες ή πιθανός ουλώδης ιστός μέσα στη μήτρα. Η SHG μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση ανωμαλιών της μήτρας που ανακαλύφθηκαν κατά τη διάρκεια ενός τυπικού υπερήχου και πραγματοποιείται συχνά μετά το τέλος του εμμηνορροϊκού κύκλου. Μπορεί να γίνει ανά πάσα στιγμή σε γυναίκες που δεν έχουν έμμηνο ρύση, όπως αυτές που κάνουν λήψη φαρμάκων για την καταστολή του εμμηνορροϊκού κύκλου ή οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μια υπερηχογραφική εξέταση με τη χρήση καθετήρα που έχει εισαχθεί στον κόλπο ξεκινά τη διαδικασία. Στη συνέχεια, η μήτρα γεμίζει με αποστειρωμένο φυσιολογικό ορό (αλατόνερο) με τη χρήση ενός λεπτού καθετήρα που εισάγεται μέσω του τραχήλου της μήτρας με τη χρήση κατόπτρου. Η μήτρα γεμίζει με αλατούχο διάλυμα, το οποίο βοηθά στον καθορισμό των τοιχωμάτων της μήτρας και την κοιλότητα. Αυτό αποκαλύπτει ανωμαλίες στη μήτρα, όπως ινομύωματα, πολύποδες ή ουλώδεις ιστούς (Hajishafiha et al, 2009).

Λαπαροσκόπηση. Σε αυτήν την ελάχιστη επεμβατική διαδικασία, οι σάλπιγγες, οι ωοθήκες και η μήτρα εξετάζονται με την εισαγωγή ενός λεπτού εξοπλισμού προβολής μέσω μιας μικρής τομής που γίνεται κάτω από τον αφαλό. Ενδομητρίωση, ουλές, μπλοκαρίσματα ή

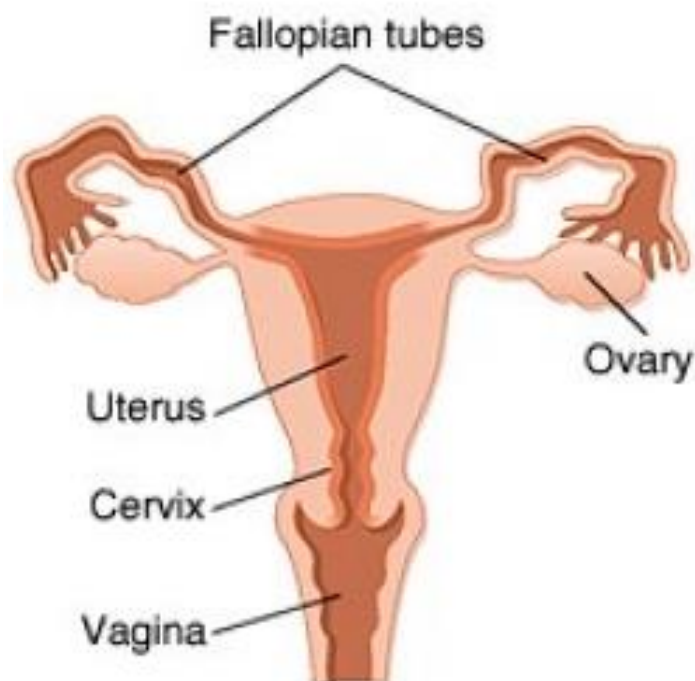
ανωμαλίες των σαλπίγγων, καθώς και προβλήματα με τις ωθήκες και τη μήτρα, όλα μπορούν να αποκαλυφθούν με αυτήν τη μέθοδο (Peng et al, 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – Γονιμοποίηση και χρόνια ενδομητρίτιδα

4.1 Η συμβολή του γυναικείου αναπαραγωγικού σώματος στη γονιμοποίηση

4.1.1 Οι σάλπιγγες

Οι σάλπιγγες (fallopian tubes) έχουν μήκος περίπου 10-12 cm και χωρίζονται σε διάφορα τμήματα. Το πιο εξωτερικό τμήμα της ονομάζεται κώδων και είναι μια δομή σε σχήμα χωνιού που είναι επενδυμένο με προεξοχές που μοιάζουν με δάχτυλα και ονομάζονται κροσσοί (Εικ. 1). Οι κροσσοί βοηθούν στη σύλληψη του ωαρίου καθώς απελευθερώνεται από την ωοθήκη κατά την ωορρηξία. Το μεσαίο τμήμα της σάλπιγγας ονομάζεται λήκυθος, το οποίο είναι το ευρύτερο τμήμα του σωλήνα. Αυτό είναι το τμήμα όπου συμβαίνει συνήθως η γονιμοποίηση όταν το σπέρμα συναντά το ωάριο. Η λήκυθος είναι επενδυμένη με μικροσκοπικές δομές που μοιάζουν με τρίχες, οι οποίες ονομάζονται βλεφαρίδες και βοηθούν στην κίνηση του ωαρίου προς τη μήτρα. Το πιο εσωτερικό μέρος της σάλπιγγας ονομάζεται ισθμός, το οποίο είναι ένα στενό, μυώδες τμήμα, που συνδέει τον σωλήνα με τη μήτρα (Shetty et al, 2008).

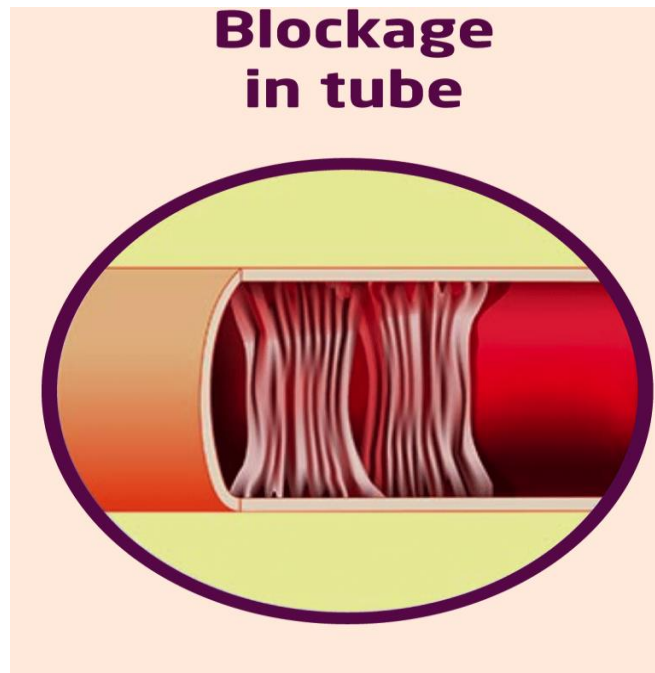


Εικόνα 1. Οι σάλπιγγες στο γυναικείο αναπαραγωγικό σώμα.

Η κύρια λειτουργία των σαλπίνγων είναι η μεταφορά του ωαρίου από την ωοθήκη στη μήτρα για γονιμοποίηση. Κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας, το ωάριο απελευθερώνεται από την ωοθήκη και ταξιδεύει μέσω του χωνιού, όπου συλλαμβάνεται από τους κροσσούς. Στη συνέχεια, οι κροσσοί σαρώνουν απαλά το ωάριο στη λήκυθο, όπου μπορεί να συναντήσει το σπέρμα και να γονιμοποιηθεί. Δηλαδή, με πιο απλά λόγια, οι σάλπιγγες είναι η δίοδος διαμέσου της οποίας ταξιδεύουν τα ωοκύτταρα από τις ωοθήκες στην κοιλότητα της μήτρας (Foti et al, 2016).

Οι βλεφαρίδες, που καλύπτουν τη λήκυθο της σάλπιγγας βοηθούν στην κίνηση του ωαρίου προς τη μήτρα. Οι βλεφαρίδες χτυπούν με συντονισμένο τρόπο, δημιουργώντας ένα ρεύμα που ωθεί το ωάριο προς τα εμπρός. Η κίνηση του ωαρίου, μέσω της σάλπιγγας, διαρκεί αρκετές ημέρες, κατά τη διάρκεια των οποίων το ωάριο μπορεί να γονιμοποιηθεί από σπέρμα που έχει εισέλθει στον σωλήνα από τον κόλπο (Yatsenko & Witchel, 2017). Εκτός από τη μεταφορά του ωαρίου, οι σάλπιγγες παρέχουν επίσης ένα κατάλληλο περιβάλλον για τη γονιμοποίηση. Τα τοιχώματα της σάλπιγγας εκκρίνουν υγρά και θρεπτικά συστατικά που τρέφουν το σπέρμα και το ωάριο και παρέχουν ένα ιδανικό περιβάλλον για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα.

Οπότε, σε περίπτωση απόφραξης των σαλπίνγων (Εικ. 2), που μπορεί να δημιουργηθεί είτε από διάφορους παθογόνους μικροοργανισμούς (π.χ. *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*), είτε από ενδομητρίωση, είτε από χειρουργική επέμβαση, θα παρεμποδιστεί άμεσα ο συνδυασμός σπέρματος και ωαρίου, με αποτέλεσμα την αποτυχία της γονιμοποίησης (Karinen et al, 2004. Torre et al, 2010). Επίσης, παθολογικές καταστάσεις, όπως η φλεγμονή των σαλπίνγων και η υδρόσάλπιγγα, που προκαλούν βλάβη στις βλεφαρίδες της σάλπιγγας, μειώνουν την κίνησή τους (Lyons et al, 2006), αποτρέποντας έτσι τον συνδυασμό ωαρίων και σπερμάτων για την επιτυχή γονιμοποίηση, ενώ μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε υπογονιμοποίηση ή σε εξωμήτρια κύηση.



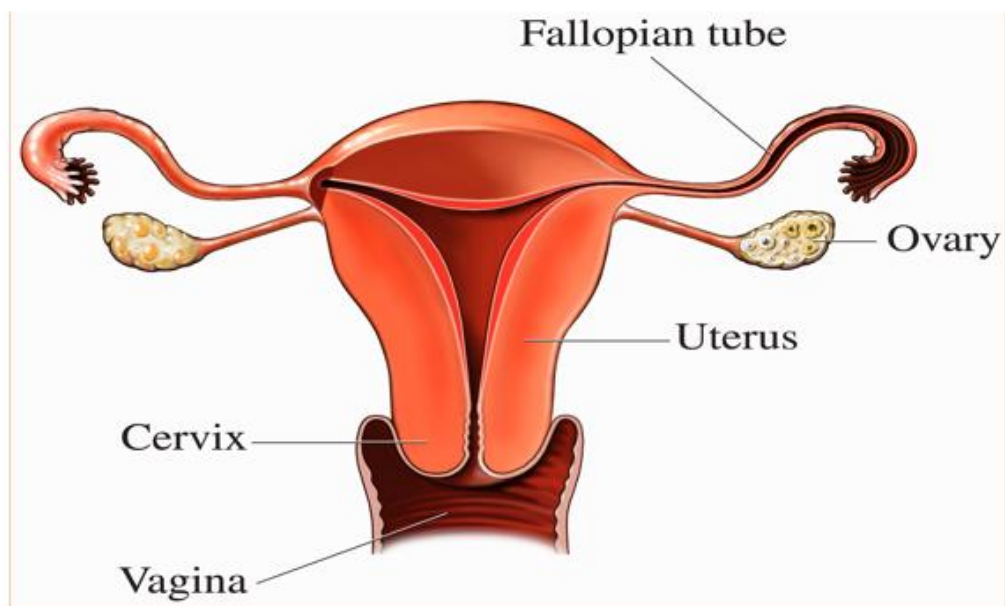
Εικόνα 2. Απόφραξη των σαλπίγγων.

4.1.2 Οι ωοθήκες

Η ωοθήκη (ovary) είναι ένα εξαιρετικά οργανωμένο, σύνθετο από γεννητικά (ωοκύτταρα) και σωματικά (κοκκιώδη, θηλυκά και στρωματικά) κύτταρα των οποίων οι αλληλεπιδράσεις υπαγορεύουν τον σχηματισμό ωαρίων που περιέχουν ωοθυλάκια, ανάπτυξη τόσο των ωοκυττάρων όσο και των σωματικών κυττάρων ως ωοθυλακίων, ωορρηξία και σχηματισμό του ωχρού σωματίου (η ενδοκρινική δομή που σχηματίζεται από το ωοθυλάκιο μετά την ωορρηξία και απαιτείται για τη δημιουργία και τη διατήρηση της εγκυμοσύνης) (Εικόνα 3). Πολλά συμβάντα στις ωοθήκες των ενηλίκων ελέγχονται από δύο ορμόνες, την ωοθυλακιότροπο (follicle-stimulating hormone – FSH) και την ωχρινοτρόπο (luteizing hormone – LH) ορμόνη, που εκκρίνεται από την πρόσθια υπόφυση υπό τον έλεγχο των παλμών της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (gonadotropin-releasing hormone – GnRH) από τον υποθάλαμο. Οι παλμοί GnRH χαμηλής συχνότητας διεγείρουν μια ελαφρά αύξηση των επιπέδων της FSH χωρίς στον εμμηνορροϊκό κύκλο μιας γυναίκας, ενισχύει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, ενώ παλμοί υψηλής συχνότητας GnRH οδηγούν σε απότομη αύξηση των επιπέδων της LH λίγο πριν από τα μέσα του κύκλου, που προκαλεί την ωορρηξία και τον σχηματισμό του το ωχρό σωματίο. Η ωοθήκη έχει επίσης βασικό ρόλο σε αυτές τις διεργασίες, διασφαλίζοντας την έγκαιρη απελευθέρωση γονιμοποιήσιμων ωαρίων και τη διατήρηση της

λειτουργίας των ωχρινικών κυττάρων, που αποτελεί αναγκαιότητα για την εγκυμοσύνη, κατευθύνοντας μηχανισμούς ανάδρασης στον υποθάλαμο και την υπόφυση (Richards & Pangas, 2010).

Για παράδειγμα, τα οιστρογόνα που παράγονται από τα κύτταρα του αναπτυσσόμενου ωοθυλακίου αναστέλλουν την παραγωγή της GnRH στον υποθάλαμο και προκαλούν αυξημένους παλμούς GnRH οι οποίοι ενεργοποιούν την LH και αυτοί, με τη σειρά τους, πυροδοτούν το κύμα της LH στο μέσο του κύκλου που προκαλεί την ωορρηξία. Έτσι, η γονιμότητα εξαρτάται από εξαιρετικά ενορχηστρωμένα ενδοκρινικά συμβάντα που περιλαμβάνουν πολλαπλά συστήματα οργάνων. Η διακοπή αυτού του καλά ελεγχόμενου δικτύου μπορεί να οδηγήσει σε πολλά κλινικά σύνδρομα, όπως η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, τα ελαττώματα ωορρηξίας, η κακή ποιότητα των ωοθηκών και ο καρκίνος (Richards & Pangas, 2010).



Εικόνα 3. Απεικόνιση του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος – Ωοθήκες.

4.1.3 Η μήτρα

Η μήτρα (uterus) είναι ένα μυώδες, κοίλο όργανο στη γυναικεία λεκάνη, που έχει περίπου 5cm πλάτος, 8cm μήκος και 4cm πάχος, με όγκο 80-200mL. Μια φυσιολογική μήτρα τυπικά βρίσκεται σε θέση αντιστροφής (κλίσεις προς τα εμπρός στον τράχηλο) και αντίκαμψης (κλίσεις προς τα εμπρός στον ισθμό). Η μήτρα βρίσκεται πίσω από την ουροδόχο κύστη, μπροστά από το ορθό και αποτελείται από τέσσερα ανατομικά χαρακτηριστικά: τον βυθό

(θόλο), το σώμα, τον ισθμό (τα τρία αυτά μέρη αποτελούν το σώμα της μήτρας και βρίσκονται στο ανώτερο μέρος της) και τον τράχηλο (λαιμός της μήτρας – κατώτερο μέρος της μήτρας) (Ameer et al, 2022). Το τραχηλικό άνοιγμα προς τη μήτρα είναι το εσωτερικό στόμιο, ενώ το τραχηλικό άνοιγμα στον κόλπο είναι το εξωτερικό στόμιο.

Υπάρχουν τρία στρώματα της μήτρας, τα οποία από έξω προς τα μέσα είναι τα εξής: (α) περιμήτριο (συνεχές με την περιτοναϊκή κοιλότητα), (β) μυομήτριο (λείος μυς που συσπάται κατά τον τοκετό) και (γ) ενδομήτριο, το οποίο αποτελείται από ένα λεπτό στρώμα βάσης (stratum basalis) και ένα παχύτερο λειτουργικό στρώμα (λειτουργική στιβάδα – stratum functionalis). Η λειτουργική στιβάδα είναι ένα εξαιρετικά αγγειοποιημένο βλεννογόνο στρώμα που υφίσταται μηνιαίες κυκλικές αλλαγές και χάνεται κατά τη διάρκεια της εμμηνου ρύσεως (Gasner & Aatsha, 2023).

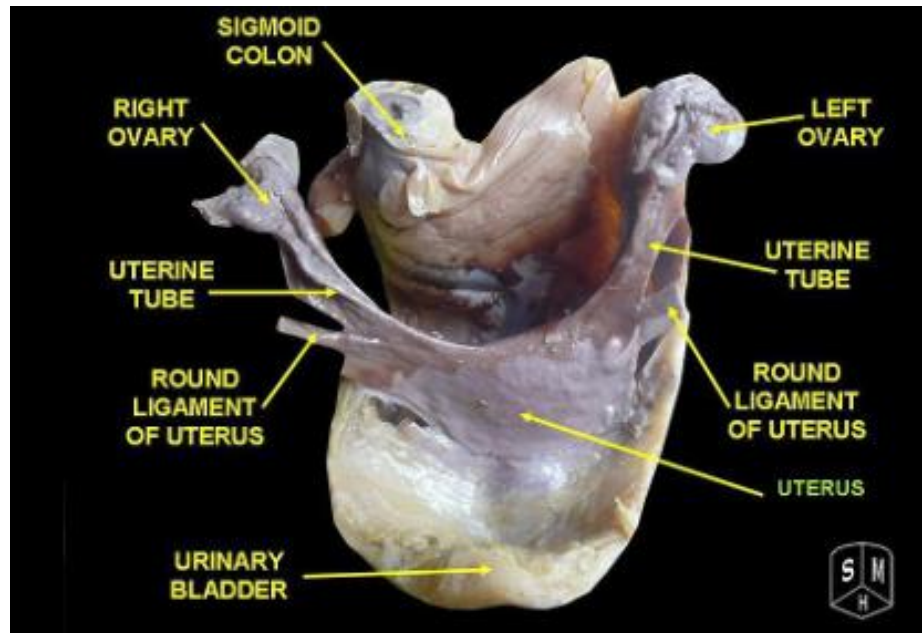
Η μήτρα τροφοδοτείται από κλάδους των μητριάων αρτηριών, οι οποίοι διακλαδίζονται από την έσω λαγόνια (υπογαστρική) αρτηρία. Η μητριάια αρτηρία ταξιδεύει μέσω του άπω τμήματος του πλατιού (καρδινικού) συνδέσμου και, στο επίπεδο του ισθμού χωρίζεται σε ανιόντες και κατιόντες κλάδους. Ο ανιών κλάδος αναστομώνεται με την ωθηκική αρτηρία, έναν άμεσο κλάδο της κοιλιακής αορτής. Η ωθηκική αρτηρία παρέχει οξυγονωμένο αίμα στην ωθήκη, τη σάλπιγγα και τη μήτρα. Ο κατιών κλάδος παρέχει οξυγονωμένο αίμα στον τράχηλο της μήτρας και στον κόλπο (Chaudhry et al, 2023).

Το φλεβικό αίμα της μήτρας παροχετεύεται μέσω του φλεβικού πλέγματος της μήτρας και στην εσωτερική λαγόνια φλέβα. Η λέμφος από το σώμα της μήτρας και τον τράχηλο της μήτρας παροχετεύεται στους εξωτερικούς και εσωτερικούς λαγόνιους λεμφαδένες, ενώ ο βυθός (θόλος) της μήτρας παροχετεύεται στους παρα-αορτικούς λεμφαδένες.

Το μητροκολπικό πλέγμα είναι υπεύθυνο για τη συμπαθητική νεύρωση της μήτρας, που αποτελείται από το πρόσθιο και το ενδιάμεσο τμήμα του κάτω υπογαστρικού πλέγματος. Τα σπλαγχνικά νεύρα της πυέλου παρέχουν την παρασυμπαθητική νεύρωση της μήτρας (S2-S4) (Gasner & Aatsha, 2023).

Η κύρια φυσική υποστήριξη της μήτρας προέρχεται από τη δύναμη του πυελικού εδάφους και συμπληρώνεται από συνδέσμους που ασφαλίζουν τη μήτρα στη θέση της. Ο πλατύς σύνδεσμος συνδέει τις πλευρές της μήτρας στο έδαφος και τα τοιχώματα της λεκάνης. Ο καρδινάλιος σύνδεσμος βρίσκεται στη βάση του πλατιού συνδέσμου και εκτείνεται από τον τράχηλο έως τα πλάγια πυελικά τοιχώματα. Ο καρδινάλιος σύνδεσμος περιέχει τη μητριάια

αρτηρία και φλέβα. Ο στρογγυλός σύνδεσμος της μήτρας είναι ένα υπόλειμμα της γαστρεντερικής κοιλότητας, που προσκολλάται εγγύς στο κέρασ (κέρατα) της μήτρας και περιφερικά με τα μεγάλα χείλη. Ο στρογγυλός σύνδεσμος περιέχει νεύρα, αγγεία και λεμφαγγεία και κρατά τη μήτρα σε πλευρική και προεκτεινόμενη κάμψη. Ο σύνδεσμος των ωοθηκών ενώνει τη μήτρα με τις ωοθήκες. Ο μητροϊερός σύνδεσμος υποστηρίζει τη μήτρα εκτεινόμενος από τον τράχηλο προς το ιερό οστό (Gasner & Aatsha, 2023) (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Λεπτομερής απεικόνιση της μήτρας.

Η μήτρα είναι ένα αναπαραγωγικό όργανο που λειτουργεί για την ανάπτυξη του εμβρύου και το ίδιο το έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μήτρα είναι η περιοχή της εμμήνου ρύσεως, ενός κύκλου 28 ημερών, που ελέγχεται από ορμόνες, κατά τον οποίο η επένδυση της μήτρας πολλαπλασιάζεται για να προετοιμαστεί για την εμφύτευση ενός γονιμοποιημένου ωαρίου και στη συνέχεια απορρίπτεται αν δεν συμβεί γονιμοποίηση. Επιπλέον, η μήτρα περιέχει λείους μυς, οι οποίοι συσπώνται και βοηθούν στη γέννηση ενός μωρού (Critchley et al, 2020).

Αυτό, λοιπόν, που μπορεί να θεωρηθεί μια κενή κοιλότητα μέσα στη γυναικεία λεκάνη, είναι στην πραγματικότητα ένα πολύπλοκο ορμονοεξαρτώμενο όργανο υπεύθυνο για την ανατροφή ενός αναπτυσσόμενου εμβρύου. Στο πλαίσιο αυτό, η περίπλοκη φυσιολογία και παθοφυσιολογία της μήτρας δεν μπορεί να θεωρείται έκπληξη, ούτε βεβαίως η μεγάλη κλινική σημασία που έχει για την υγεία της γυναίκας. Τα πιο συχνά παράπονα που σχετίζονται με τη

μήτρα περιλαμβάνουν τη μη φυσιολογική αιμορραγία της και τις σχετικές αιτίες της, τον πυελικό πόνο και την υπογονιμότητα (Gasner & Aatsha, 2023).

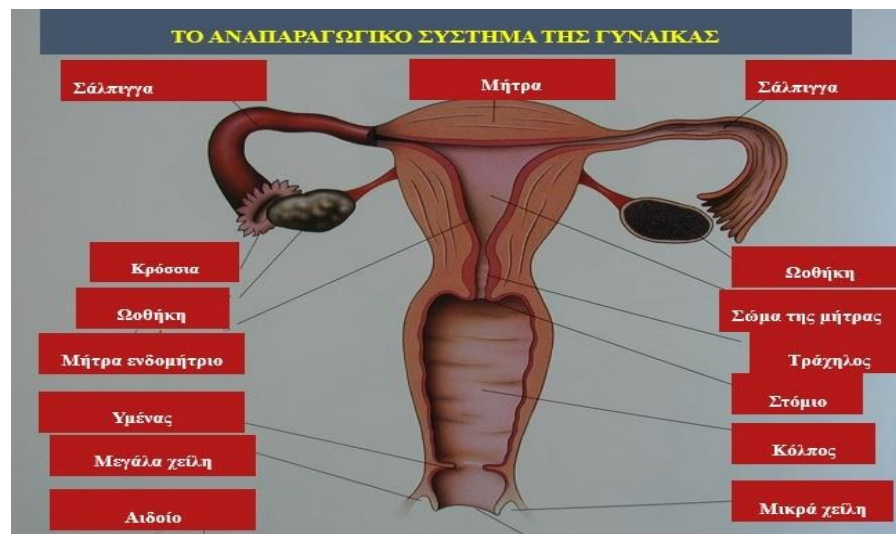
Η κύρια αναπαραγωγική της λειτουργία, στο ανθρώπινο σώμα, είναι η προετοιμασία για την εμφύτευση ενός ζυγωτή, δηλαδή, ενός γονιμοποιημένου ωαρίου, και τη διατήρηση της εγκυμοσύνης, αν υπάρξει εμφύτευση (Critchley et al, 2020). Στη διαδρομή κατά μήκος της σάλπιγγας, στον δρόμο του προς την κοιλότητα της μήτρας, ο ζυγωτής διαιρείται μιτωτικά για να γίνει μια βλαστοκύστη η οποία τελικά προσκολλάται στο τοίχωμα της μήτρας και εμφυτεύεται στο ενδομήτριο. Ο πλακούντας αναπτύσσεται αργότερα για να θρέψει το έμβρυο το οποίο, με τη σειρά του, αναπτύσσεται μέχρι τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, η μήτρα μεγαλώνει για να φιλοξενήσει το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Όταν ξεκινά ο φυσιολογικός τοκετός, η μήτρα συσπάται με δύναμη, καθώς ο τράχηλος διαστέλλεται, με αποτέλεσμα τον τοκετό του βρέφους (Ameer et al, 2023). Η υπογονιμότητα οφείλεται είτε σε αναπαραγωγικές διαταραχές και πιθανούς μηχανισμούς που μπορεί να επηρεάζουν τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης είτε σε παθολόγους μηχανισμούς που συμβάλλουν στη δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης και σχετίζονται με ορμονικές και νευροορμονικές εκτροπές, φλεγμονώδεις οδούς και μεταβολική δυσλειτουργία (Vannuccini et al, 2016). Βεβαίως, αυτές οι διαταραχές δεν αφορούν αποκλειστικά στη μήτρα, αλλά στην ευρύτερη περιοχή της μήτρας ή και στα υπόλοιπα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας και επηρεάζουν τη μήτρα.

Σε περίπτωση απουσίας εγκυμοσύνης, εμφανίζεται έμμηνος ρύση. Η αποβολή των γυναικείων σεξουαλικών ορμονών, των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, που συμβαίνει απουσία γονιμοποίησης, πυροδοτεί την αποβολή του λειτουργικού στρώματος του ενδομητρίου. Αυτό το στρώμα διασπάται, αποβάλλεται και αποκαθίσταται εν αναμονή του επόμενου εμμηνορροϊκού κύκλου (Critchley et al, 2020). Η μέση διάρκεια της αιμορραγίας, κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, είναι 5-7 μέρες, μετά τις οποίες αρχίζει ξανά ο εμμηνορροϊκός κύκλος (Thiyagarajan et al, 2023).

4.1.4 Ο κόλπος

Ο κόλπος (vagina) είναι ένας ελαστικός μυϊκός σωλήνας μήκους 7-10 cm, που εκτείνεται από το αιδοίο (γυναικεία έξω γεννητικά όργανα) μέχρι τον τράχηλο της μήτρας, όπου καταλήγει σε έναν πρόσθιο και οπίσθιο βυθό (θόλο). Ο κολπικός σωλήνας είναι τοποθετημένος μεταξύ της ουρήθρας και της ουροδόχου κύστης μπροστά και του ορθού πίσω.

Το κολπικό άνοιγμα βρίσκεται στο οπίσθιο τμήμα του προθαλάμου του αιδοίου, πίσω από το άνοιγμα της ουρήθρας. Περιβάλλεται εκατέρωθεν από τα μικρά χείλη έσω και από τα μεγάλα χείλη πλευρικά. Ένα λεπτό διάτρητο στρώμα παρθενικού υμένα σχηματίζει εν μέρει την είσοδο του κολπικού ανοίγματος. Ο κολπικός πόρος έχει μια εξωτερική ινώδη επικάλυψη, ένα μεσαίο στρώμα λείων μυϊκών κυττάρων και ένα εσωτερικό στρώμα βλεννογόνου. Η εσωτερική μεμβράνη του βλεννογόνου έχει εγκάρσιες πτυχές που ονομάζονται ρυτίδες (rugae), οι οποίες μπορούν να εκτιμηθούν σε μεγάλο βαθμό (Krantz, 1959. Wells, 1959) (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα – Κόλπος.

Σε κυτταρικό επίπεδο, τα κολπικά τοιχώματα αποτελούνται από πολυστρωματικά πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα που περιέχουν κυτοκερατίνη (Paavonen, 1983). Αυτό το επιθηλιακό στρώμα από μια ενεργά διαιρούμενη βασική, υπερβασική στιβάδα και κεράτινη στιβάδα (Anderson et al, 2014). Τα κυλινδρικά κύτταρα που προέρχονται από τον Mullerian αρχίζουν να μεταναστεύουν ουραία στον ενδοτραχηλικό σωλήνα, αφήνοντας πίσω τους μια πλακώδη επιθηλιακή επένδυση. Αυτή η διαδικασία αναφέρεται σε ασθενείς που εκτίθενται σε διαιθυλοστιλβεστρόλη (diethylstilbestrol – DES), όπου η ωρίμανση σταματά και τα στηλοειδή κύτταρα επιμένουν στον κολπικό σωλήνα (Forsberg, 1972). Ο κόλπος δεν περιέχει αδένες, αλλά υγρά διϊδρώματα μέσω του κολπικού τοιχώματος. Τα κύτταρα του κόλπου ανταποκρίνονται στην ορμόνη οιστρογόνο και περιέχουν υποδοχείς γι' αυτήν την ορμόνη, η οποία παράγει μια απόκριση που είναι κρίσιμη για τη διατήρηση των κολπικών τοιχωμάτων (Krantz, 1959).

Ο κόλπος έχει πολλαπλές λειτουργίες, όπως (Anderson et al, 2014. Levin, 2005): (1) την έμμηνο ρύση, ως πόρο για το υγρό της περιόδου και τον ιστό που βγαίνει από την

κοιλότητα της μήτρας, (2) την ανοσολογική άμυνα, δηλαδή, την προστασία από επιβλαβή παθογόνα μέσω όξινου pH, τοπικής χλωρίδας και χημικής σήμανσης, (3) λειτουργίες αναπαραγωγής, ως υποδοχή για το σπέρμα και τον πόρο για τον τοκετό και (4) σεξουαλικές λειτουργίες, ως ανταπόκριση της γυναικείας διέγερσης και της σεξουαλικής ευχαρίστησης.

Σε σχέση με τον μηχανισμό του, καθώς ο κόλπος δεν περιέχει αδένες, το υγρό διέρχεται μέσω των κολλικών τοιχωμάτων για να δημιουργήσει λίπανση. Στη συνέχεια, διαρρέεται από τα τριχοειδή αγγεία, λόγω αγγειοσυμφορήσης στον χώρο μεταξύ των κολλικών επιθηλιακών κυττάρων και τελικά στον αυλό. Αυτή η διαδικασία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις δράσεις του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στο ενδοθήλιο, το οποίο απελευθερώνεται ως απόκριση στη σεξουαλική διέγερση, λόγω της διέγερσης των παρασυμπαθητικών νιτρεργικών νευρών (Dawson et al, 2015). Το NO προκαλεί αγγειοδιαστολή, μέσω του cGMP καταρράκτη και το μειωμένο ένζυμο φωσφοδιεστεράσης που οδηγεί σε χαλάρωση των λείων μυών. Τα κύρια συστατικά των κολλικών εκκρίσεων περιλαμβάνουν νερό, απολέπιση των επιθηλιακών κυττάρων, βλέννα του τραχήλου της μήτρας, υγρά από την ανώτερη γεννητική οδό και λευκοκύτταρα. Τα οιστρογόνα και η σεξουαλική διέγερση είναι παραδείγματα παραγόντων που αυξάνουν το κολλικό υγρό. Τα οιστρογόνα ενισχύουν τη λειτουργία της συνθάσης του NO (Chambliss & Shaul, 2002). Τα κύρια οργανικά συστατικά του κολλικού υγρού είναι οι πρωτεΐνες, οι υδατάνθρακες και τα λιπαρά οξέα (Whitkin et al, 2019. Nunn & Forney, 2016. Leizer et al, 2018).

Βλάβη στον κόλπο μπορεί να δημιουργηθεί είτε από κάποια λοίμωξη, είτε από νεοπλασία, είτε από κάποιο τραύμα του κόλπου, είτε από ατροφία, είτε από πρόπτωση του κόλπου (Gold & Shrimanker, 2023). Αυτό, ωστόσο, που έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία και επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την ικανότητα γονιμότητας της γυναίκας, είναι οι διακυμάνσεις στο pH του (Aboul Enien & Metwally, 2005). Αυτό συμβαίνει γιατί, από τη μια μεριά, μειώνουν την άμυνα του κόλπου και αυξάνουν την ευαισθησία του σε λοιμώξεις και, ως εκ τούτου, μια σοβαρή εξέλιξη μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμα αποτελέσματα για τον κόλπο και, από την άλλη μεριά, ένα όξινο pH μπορεί να γίνει αιτία παρεμπόδισης της εισόδου του σπέρματος στον κόλπο και, κατ' επέκταση, της γονιμοποίησης του ωαρίου, εξαιτίας της εξουδετέρωσής του (ενν. του σπέρματος) κατά τη μετακίνησή του προς τον κόλπο (Fox et al, 1973).

4.2 Η επίδραση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στη γονιμότητα

4.2.1 Επισκόπηση της γονιμοποίησης

Η γονιμοποίηση ξεκινά όταν τα ελεύθερα σπερματοζωάρια πλησιάζουν τα ωάρια μέσα στον ωαγωγό. Αυτοί οι γαμέτες παράγονται μέσα στα μοναδικά μικροπεριβάλλοντα του ωοθυλακίου των ωοθηκών και του σπερματοφόρου επιθήλιου των όρχεων. Το τελικό προϊόν της σπερματογένεσης είναι ένα εξαιρετικά πολωμένο σπέρμα, που αποτελείται από μια περιοχή κεφαλής που περιέχει τον πυρήνα και έναν μεμονωμένο εκκριτικό κόκκο ή ακροσωμάτιο στην κορυφαία περιοχή και ένα μαστίγιο που περιέχει μια 9+2 συστοιχία μικροσωληνίσκων και συναφών πρωτεϊνών περιβλήματος. Μετά την απελευθέρωση από το σπερματοφόρο επιθήλιο στον όρχι, το σπέρμα μεταφέρεται μέσω της επιδιδυμίδας, όπου συμβαίνουν πρόσθετες βιοχημικές και λειτουργικές τροποποιήσεις. Στη συνέχεια, αποθηκεύονται στην ουραία επιδιδυμίδα, όπου βρίσκονται σε λειτουργικά ανενεργή κατάσταση, ακίνητα και ανίκανα να αλληλεπιδράσουν με τα ωάρια (Wassarman & Florman, 1997).

Το σύμπλεγμα ωαρίων των θηλαστικών που έχουν ωορρηξία και εισέρχεται στον ωαγωγό, αποτελείται από τρία συστατικά: (1) το ωάριο, που σταματά στη μετάφραση της μείωσης II στους ανθρώπους και στα περισσότερα άλλα θηλαστικά, (2) την εξωκυτταρική μήτρα του ωαρίου ή τη διαφανή ζώνη που αποτελείται από τρεις γλυκοπρωτεΐνες (ZP1, ZP2 και ZP3) που συντίθενται και εκκρίνονται από το ωοκύτταρο, (3) το ωοφόριο λοφίδιο, που αποτελείται από πολλές στιβάδες κοκκιώδους θυλακιδώδους ωοθηκών ενσωματωμένων σε μια εξωκυτταρική μήτρα που αποτελείται από υαλουρονικό οξύ (Wassarman & Florman, 1997. Yanagimaci, 1994).

Το σπέρμα αποκτά την ικανότητα να γονιμοποιεί τα ωάρια μέσω της διαδικασίας της χωρητικότητας κατά τη μετανάστευση μέσω της γυναικείας αναπαραγωγική οδού. Τα χωρητικοποιημένα σπερματοζωάρια διεισδύουν στη σωρευτική ωοφόρα υποβοηθούμενη από PH-20, μια υαλουρονιδάση στην επιφάνεια του κυττάρου (Myles & Primakoff, 1997), έρχονται σε επαφή με τη διαφανή ζώνη και υφίστανται την αντίδραση ακροσωμάτων, ένα εξωκυτταρικό συμβάν που εξαρτάται από το ασβέστιο. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης ακροσωμάτων, το σπέρμα διεισδύει στη διαφανή ζώνη, τελικά έρχεται σε επαφή και συντήκεται με την πλασματική μεμβράνη του ωαρίου. Η σύντηξη γαμετών οδηγεί σε

ενεργοποίηση ωαρίων, σχηματισμό προπυρηνικών και συγγαμία (Wassarman & Florman, 1997. Yanagimachi, 1994. Snell & White, 1996).

Επομένως, γονιμοποίηση υπάρχει όταν γίνεται είσοδος των σπερματοζωαρίων στον κόλπο και μετακίνησή τους προς τα πάνω μέσω του τραχήλου της μήτρας. Τα σπέρματα έπειτα μετακινούνται στις σάλπιγγες, συναντούν τα ωάρια και προκαλούν γονιμοποίηση. Το γονιμοποιημένο ωάριο ακολουθεί την κίνηση των βλεφαρίδων στην επένδυση της σάλπιγγας προς την κοιλότητα της μήτρας. Μόλις εισέλθει στην κοιλότητα της μήτρας, εμφυτεύεται στο ενδομήτριο, δηλαδή, εγχέεται το έμβρυο για να ολοκληρωθεί η εγκυμοσύνη (Jin, 2015). Έτσι, η επιτυχής σύλληψη απαιτεί σπέρματα που φτάνουν ευοίωνα στον τράχηλο της μήτρας, συνάντηση σπερμάτων-ωαρίων στις σάλπιγγες, ανεμπόδιστη γονιμοποίηση, επιτυχημένες μετακινήσεις του ζυγωτή στην κοιλότητα της μήτρας και επιτυχημένη εμφύτευση εμβρύου.

4.2.2 Αιτίες υπογονιμότητας

Με βάση όλα τα παραπάνω, υπογονιμότητα θα υπάρξει πέντε περιπτώσεις: (1) μη φυσιολογική τραχηλική βλέννα, (2) ακατάλληλη ποιότητα ωαρίων, (3) δυσλειτουργία της ωορρηξίας, (4) σαλπινγική απόφραξη και (5) βλάβη του ενδομητρίου.

Πιο συγκεκριμένα, όμως, η μη φυσιολογική τραχηλική βλέννα θα επηρεάσει τη διείσδυση του σπέρματος (Lacroix et al, 2020), με αποτέλεσμα την αύξηση της δυσκολίας αυτού να εισέλθει στο τραχηλικό άνοιγμα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η τραχηλική βλέννα μπορεί να αποτρέψει τους παθογόνους μικροοργανισμούς να εισέλθουν στη μήτρα και να μολύνουν το ενδομήτριο (Yarbrought et al, 2015), καθιστώντας το έτσι φυσικά ιξώδες. Κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας, όμως, για να διευκολυνθεί η είσοδος του σπέρματος στη μήτρα, η διαπερατότητα της βλέννας ρυθμίζεται επιλεκτικά υπό τη βιοχημική αλληλεπίδραση μιας σειράς πρωτεϊνών και μορίων (Wang et al, 2013. Witten et al, 2018), το οποίο οδηγεί σε μειωμένο ιξώδες της τραχηλικής βλέννας (Brunelli et al, 2007. Katz et al, 1997). Αν κάτι τέτοιο δεν λειτουργήσει σωστά, το οποίο μπορεί να συμβεί, για παράδειγμα, εξαιτίας της μόλυνσης από κάποιον παθογόνο μικροοργανισμό (Ortiz-de la Tabla & Gutierrez, 2019), τότε το σπέρμα αδυνατεί να εισέλθει στη μήτρα και να μην υπάρξει γονιμοποίηση.

Η ποιότητα των ωαρίων εξαρτάται από την ανάπτυξή τους στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Ειδικότερα, κάθε ωοθυλάκιο περιλαμβάνει ένα ωοκύτταρο με ενθυλακωμένα κοκκιώδη κύτταρα και κύτταρα θυλακιώδους μεμβράνης (Matsudo et al, 2012). Η μέση ανάπτυξη και ωρίμανση των ωαρίων εξαρτάται από τα «θρεπτικά συστατικά» που

παρέχονται από κοκκιώδη κύτταρα και κύτταρα θήκας (theca cells), όπως στεροειδείς ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες (Tanghe et al, 2002). Τα μιτοχόνδρια στα κοκκιώδη κύτταρα είναι ο πυρήνας των στεροειδών ορμονών που απαιτούνται για την ανάπτυξη των ωοθυλακίων (Sreerangaraja et al, 2020). Τα αποικοδομημένα κοκκιώδη κύτταρα σχετίζονται με τη διόγκωση των μιτοχονδρίων, την κύρια αιτία απόπτωσης ωαρίων και ωοθυλακικής ατρησίας (von Mengden et al, 2020). Η μη φυσιολογική ανάπτυξη των ωοθυλακίων οδηγεί σε υπογονιμότητα, πρωτογενή και δευτερογενή (Lazzarino et al, 2021), και μπορεί να συμβεί είτε εξαιτίας ασθενειών όπως η πρόωμη ωοθηκική ανεπάρκεια (premature ovarian insufficiency – POI) (Thurston et al, 2019), είτε εξαιτίας της αύξησης της ηλικίας, η οποία αναπόφευκτα οδηγεί σε γήρανση των ωοθηκών (Fortune et al, 2004) και σταδιακή μείωση του αριθμού των ωοθυλακικών κυττάρων και της δεξαμενής των ωοθυλακίων στις γυναίκες, είτε ακόμα και εξαιτίας των κακών συνηθειών ζωής που μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα των ωοθυλακίων διαταράσσοντας το μέσο μεταβολικό επίπεδο (Liu et al, 2013), που αποτελεί την κατ' εξοχήν αιτία εμφάνισης POI.

Η δυσλειτουργία της ωορρηξίας, η οποία όπως είναι εύκολα κατανοητό, θα οδηγήσει σε υπογονιμότητα λόγω της μη ύπαρξης ωαρίου για γονιμοποίηση, περιλαμβάνει την ακανόνιστη ωορρηξία και τη μη ωορρηξία, τις οποίες εμφανίζουν ασθενείς που εμφανίζουν είτε συχνή αραίωση της εμμήνου ρύσεως είτε αμηνόρροια (American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletin – Gynecology, 2018). Οφείλεται σε διαταραχή της ισορροπίας των αναπαραγωγικών ορμονών σε ασθενείς και συνήθως αιτία (χωρίς να είναι η μοναδική) για την εμφάνισή της είναι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (Balen et al, 2016).

Η σαλπινγική απόφραξη, όπως εξηγήθηκε στην ενότητα της φυσιολογίας που αφορά στις σάλπιγγες, παρεμποδίζουν άμεσα τον συνδυασμό σπέρματος και ωαρίου, προκαλώντας αποτυχία της γονιμοποίησης.

Τέλος, η βλάβη του ενδομητρίου οδηγεί σε υπογονιμότητα, γιατί καθίσταται αδύνατη η εμφύτευση του εμβρύου που είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της βλαστοκύστης και του ενδομητρίου. Αυτή η διαδικασία, μάλιστα, δεν μπορεί να αποφευχθεί ούτε με την τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, γιατί, ακόμα και αυτή η περίπτωση απαιτεί ένα καλό ενδομήτριο. Η δεκτικότητα του ενδομητρίου χρησιμοποιείται συνήθως για την αξιολόγηση της ικανότητας της ενδομήτριας ιδιοδεκτικότητας ενός εμβρύου (Lessey & Young, 2019) και σχετίζεται στενά με τον χρόνο εμφύτευσης του εμβρύου (Dvoran et al,

2018). Στις περισσότερες γυναίκες, η θυρίδα ενδομήτριας εμφύτευσης είναι περίπου 5-7 μέρες μετά την ωορρηξία (Tan et al, 2018). Ακόμα, διάφοροι παθολογικοί παράγοντες θα συντομεύσουν ή θα μετατοπίσουν τη θυρίδα εμφύτευσης, το οποίο δεν ευνοεί την εμφύτευση του εμβρύου.

4.2.3 Επίδραση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην υπογονιμότητα και μαιευτικές επιπλοκές

Η χρόνια ενδομητρίτιδα ορίζεται ως η φλεγμονή του βλεννογόνου του ενδομητρίου που χαρακτηρίζεται από την παρουσία οιδήματος, την αυξημένη πυκνότητα στρωματικών κυττάρων, τη διαχωρισμένη ωρίμανση του στρώματος και του επιθηλίου, καθώς και την παρουσία πλασματοκυτταρικής διήθησης στο στρώμα (Kitaya et al, 2011. Kasius et al, 2011). Μία τέτοια κατάσταση είναι ικανή να δημιουργήσει μικροβιακή μόλυνση της ενδομήτριας κοιλότητας ή δυσβίωση που θα προκαλούσε ανώμαλη έκφραση προφλεγμονωδών μορίων, κατ' επέκταση, και ασυνήθιστες ανοσολογικές αποκρίσεις στο ανθρώπινο ενδομήτριο, όπως μη φυσιολογικό μικροπεριβάλλον για τη στρατολόγηση των κυκλοφορούντων B κυττάρων στο ενδομήτριο στρωματικά διαμέρισμα και τη βαρύτητα αυτών των λεμφοκυττάρων σε αδενικές περιοχές. Επιπλέον, ένα κλάσμα των συσσωρευμένων ενδομητριακών B κυττάρων μπορεί να διαφοροποιηθεί σε ενδομήτρια στρωματικά κύτταρα πλάσματος *in situ*. Αυτό το συμβάν μεταφράζεται σε αύξηση της παρουσίας αντισωμάτων στον βλεννογόνο (Kitaya et al, 2014), η οποία έχει δυνητικά αρνητικό αντίκτυπο στη διαδικασία εμφύτευσης του εμβρύου (Kitaya et al, 2011. Kushnir et al, 2016).

Η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι ένας σημαντικός παράγοντας που βλάπτει τη φυσιολογική λειτουργία και συχνά παραμελείται λόγω της έλλειψης φαινομενικών κλινικών εκδηλώσεων (Greenwood & Moran, 1981). Διάφορα «ερεθίσματα» προωθούν αλλαγές στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, παραγωγή κυτοκίνης και αυξητικών παραγόντων στο ενδομήτριο περιβάλλον (Kitaya et al, 2016), όπως η διήθηση των πλασματοκυττάρων και το οίδημα των ιστών (Michels, 1995), επιδεινώνοντας έτσι τις δυσμενείς επιπτώσεις τους στη δεκτικότητα του ενδομητρίου. Επιπλέον, το ενδομήτριο υπόκειται τακτικά σε ορμόνες φύλου από τη ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, με αποτέλεσμα περιοδικές αλλαγές ανάπτυξης. Αυτό το μοτίβο ανάπτυξης του ενδομητρίου είναι ζωτικής σημασίας για μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη, την οποία η χρόνια ενδομητρίτιδα θέτει σε κίνδυνο. Οι μελέτες έδειξαν ότι αντιαποπτωτικές εκφράσεις, όπως υποδοχέας οιστρογόνου, υποδοχέας προγεστερόνης, ο δείκτης πολλαπλασιασμού κυττάρων Ki-67, το λέμφωμα-2 των B-κυττάρων (BCL-2) και το λέμφωμα X (BAX) που σχετίζεται με BCL-2 αυξήθηκαν στα επιθηλιακά

κύτταρα του ενδομητρίου και σε ασθενείς στο στρώμα της χρόνιας ενδομητρίτιδας, οδηγώντας σε ενδομήτριους πολύποδες και ενδομητρίωση (Munro, 2016). Έτσι, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η διαταραχή του ανοσοποιητικού σε ενδομήτριο μικροπεριβάλλον είναι ουσιαστικός παράγοντας που οδηγεί σε ενδομήτριες βλάβες. Πολύποδες ενδομητρίου, ενδομητρίωση, αδενομύωση, ινομώματα και άλλες βλάβες που καταλαμβάνουν χώρο μπορεί να βλάψουν άμεσα στο ενδομήτριο και να εμποδίσουν την εμφύτευση του εμβρύου. Η χειρουργική εκτομή είναι η προτιμώμενη θεραπεία (American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletin – Gynecology, 2019), αλλά ως ενδομήτρια επέμβαση έχει την πιθανότητα να διακυβευτεί η γονιμότητα, όπως οι ενδομήτριες συμφύσεις (Sanders, 2006).

Επιπλέον, η χρόνια ενδομητρίτιδα βρέθηκε επίσης να αλλάζει το πρότυπο συσπάσεων της μήτρας κατά την ωορρηξία και της ωχρινικής φάσης (Pinto et al, 2015). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, στην πολλαπλασιαστική φάση, η μήτρα τείνει να συστέλλεται από τον βυθό (θόλος) στον τράχηλο, που είναι ευεργετικό για την εκφόρτιση της εμμήνου ρύσεως. Στην ωορρηξία και την ωχρινική φάση, την ανάδρομη συστολή από τον τράχηλο στον βυθό της μήτρας είναι η πρωτογενής διαδικασία η οποία ευνοεί τη μετακίνηση του σπέρματος προς τη σάλπιγγα. Ωστόσο, η χρόνια ενδομητρίτιδα μειώνει την πιθανότητα ανάδρομων συστολών κατά την ωορρηξία και την ωχρινική φάση κατά 3,3 φορές (Coughlan et al, 2014), γεγονός που θα μειώσει την πιθανότητα επιτυχούς εγκυμοσύνης. Συνδέεται επίσης με πρόσθετα συμπτώματα δυσφορίας, όπως δυσμηνόρροια και πυελικό πόνο (Greenwood & Moran, 1981. Puente et al, 2020).

Η θεραπεία της, σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα είναι αρκετά απλή, καθώς γίνεται με από του στόματος αντιβιοτικά (Song et al, 2018), τα οποία φαίνεται ότι μπορούν να βελτιώσουν τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα. Παρ' όλα αυτά, ακόμα τα αποτελέσματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί πλήρως και ακόμα δεν έχει αναλυθεί σε βάθος το πιθανό όφελος της θεραπείας για χρόνια ενδομητρίτιδα στον πληθυσμό που εμφανίζει αναπαραγωγικές δυσκολίες (Kitaya et al, 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – Συμπεράσματα

Η υπογονιμότητα στη σημερινή εποχή θεωρείται ένα από τα κυρίαρχα προβλήματα στον χώρο της ιατρικής πρωτίστως και στον χώρο άλλων επιστημών και τομέων γενικότερα δευτερευόντως, καθώς μία στις πέντε γυναίκες στις ανεπτυγμένες περιοχές, εμφανίζει αυτό το πρόβλημα. Η σύγχρονη ιατρική, παρόλο που έχει κάνει άλματα τις τελευταίες δεκαετίες και μπορεί να αντιμετωπίσει καταστάσεις που το προηγούμενο διάστημα φαινόταν μη αντιμετωπίσιμο, σε αυτό το θέμα δεν έχει δώσει –τουλάχιστον ακόμα– επαρκείς απαντήσεις. Βεβαίως, αυτό δεν σημαίνει σε καμία περίπτωση ότι δεν έχουν γίνει βήματα προόδου. Χαρακτηριστικό δείγμα αυτής της εξέλιξης είναι το γεγονός ότι πρόκειται για ένα πολύπλευρο και πολύπλοκο ζήτημα, καθώς μπορεί να προκληθεί από πολλούς και διαφορετικούς παράγοντες, όπως, για παράδειγμα, περιβαλλοντικούς, παθοφυσιολογικούς, κοινωνικούς και πολλούς άλλους, καμιά φορά και εντελώς ασύνδετους μεταξύ τους. Γι' αυτόν τον λόγο, για την πλήρη διαλεύκανσή του, απαιτείται η απόλυτη κατανόηση της γυναικείας ενδοκρινολογίας, ανατομίας και φυσιολογίας. Αυτό συμβαίνει γιατί, ακόμα και στην περίπτωση που η όλη διαδικασία λειτουργήσει σωστά, μπορεί να υπάρξουν κάποια άλλα προβλήματα που ενδεχομένως να οδηγήσουν στην πραγμάτωση της γονιμοποίησης και εν τέλει στη γέννηση ενός βρέφους. Δηλαδή, μπορεί να υπάρξει μια φυσιολογική ωορρηξία, αλλά διάφορα προβλήματα που σχετίζονται με τον ωαγωγό ή/και τη μήτρα, να εμποδίσουν τη γονιμοποίηση ή τη μεταφορά ή την εμφύτευση του εμβρύου και αυτό, με τη σειρά του, να παρεμποδίσει τη σύλληψη και τη διατήρηση της εγκυμοσύνης.

Στο πλαίσιο αυτό, η παρούσα εργασία έδωσε έμφαση σε έναν από τους παράγοντες, τη χρόνια ενδομητρίτιδα, που φαίνεται στη βιβλιογραφία ότι μπορεί να παίζει κάποιον ρόλο στην υπογονιμότητα, και διερευνήθηκε διεξοδικά. Έτσι, λοιπόν, αφού εξηγήθηκε με ακρίβεια τι είναι η χρόνια ενδομητρίτιδα και πώς μπορεί να επηρεάζει το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, μελετήθηκε και παρουσιάστηκε ο τρόπος με τον οποίο συμβαίνει η υπογονιμότητα σε επίπεδο παθοφυσιολογίας, έτσι ώστε να γίνει η σύνδεση των στοιχείων για να απαντηθεί πόσο αυτές οι δύο έννοιες συμπλέκονται μεταξύ τους και μπορεί η χρόνια ενδομητρίτιδα να συνιστά αιτία της γυναικείας υπογονιμότητας.

Από την έρευνα προέκυψε ότι η χρόνια ενδομητρίτιδα σε κάποιες περιπτώσεις συνδέεται με τη διάχυση ενδομήτριων μικροοργανισμών, καθώς χαρακτηρίζεται από διηθήσεις πλασματοκυττάρων. Αυτοί, παρόλο που δεν σχετίζονται απαραίτητα με τη

φλεγμονή του ενδομητρίου, αφήνουν ανοιχτό το ενδεχόμενο με κάποιον τρόπο να την προκαλούν ή να τη συντηρούν αν η αιτία είναι κάτι διαφορετικό. Επιπλέον, η ύπαρξη χρόνιας ενδομητρίτιδας συνδέθηκε με τη μεταβολή συστατικότητας της μήτρας, εξαιτίας της επίδρασής της στη λειτουργικότητα της ζώνης σύνδεσης, η οποία και αυτή μπορεί να οδηγήσει σε υπογονιμότητα. Ακόμα, στενή σχέση μεταξύ χρόνιας ενδομητρίτιδας, πολυπόδων και υπογονιμότητας, που βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση, δείχνει μεγάλη πιθανότητα οι τρεις αυτές ασθένειες να μοιράζονται ένα κοινό παθολογικό υπόστρωμα και η φλεγμονή να είναι αυτή που κερδίζει το μεγαλύτερο έδαφος, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι εμποδίζεται η δεκτικότητα του ενδομητρίου και, κατ' επέκταση, η εμφύτευση. Εν ολίγοις, επομένως, τα περισσότερα ευρήματα των μέχρι αυτή τη στιγμή ερευνών, συνηγορούν υπέρ της δυνατότητας της χρόνιας ενδομητρίτιδας να προκαλεί υπογονιμότητα στη γυναίκα που βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία. Παρ' όλα αυτά, επειδή τα ευρήματα αυτά από άλλους ερευνητές επιβεβαιώνονται και από άλλους όχι, χωρίς ωστόσο να διαψεύδονται παράλληλα, χρειάζονται ακόμα να γίνουν και πολλές άλλες έρευνες προκειμένου να υπάρξει μια απόλυτα σαφής απάντηση για τη σύνδεση μεταξύ χρόνιας ενδομητρίτιδας και γυναικείας υπογονιμότητας.

Οπότε, υπό την παραπάνω έννοια, είναι δύσκολο και να απαντηθεί το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα για το αν η χρόνια ενδομητρίτιδα συνιστά μία από τις αιτίες της γυναικείας υπογονιμότητας, γιατί ακόμα και οι έρευνες που έδειξαν ότι με κάποιον τρόπο συμβάλλει στην ύπαρξή της, έφτασαν σε αυτό το αποτέλεσμα με την παρουσία και πολλών άλλων παραγόντων που δυνητικά και αυτοί έχουν θετική συσχέτιση. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να ιδωθεί με απόλυτα ξεκάθαρο τρόπο αν η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι ο λόγος που εμφανίζεται η γυναικεία υπογονιμότητα ή, έστω, κατά πόσο είναι δυνατόν η χρόνια ενδομητρίτιδα να αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα για την εμφάνιση της γυναικείας υπογονιμότητας.

Από την άλλη πλευρά, λιγότερο αμφίβολο ή, για να υπάρξει μεγαλύτερη ακρίβεια, περισσότερο πιθανό είναι τα αποτελέσματα για την ικανότητα της χρόνιας ενδομητρίτιδας να προκαλέσει μαιευτικές επιπλοκές, καθώς έχει αποδειχθεί ότι έχει αρνητικό αντίκτυπο στα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου και, ως εκ τούτου, διαταράσσει τη διαδικασία αποθεματοποίησης και κατά συνέπεια επηρεάζει τόσο την εμφύτευση όσο και την εδραίωση της εγκυμοσύνης. Συμπερασματικά, λοιπόν, μπορεί να ειπωθεί ότι η χρόνια ενδομητρίτιδα μοιάζει να έχει συμμετοχή στη γυναικεία υπογονιμότητα, αλλά ακόμα δεν μπορεί να

υποστηριχθεί ούτε ότι συνιστά κυρίαρχη αιτία ούτε ότι είναι ικανή από μόνη της να προκαλέσει υπογονιμότητα.

Βιβλιογραφία

Aagard, K., Ma, J., Antony, K.M., Ganu, R., Petrosino, J. & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine*, 6: 237ra65.

Abdelazim, I.A., Purohit, P., Faraq, R.H. & Zhurabekova, G. (2018). Unexplained infertility: Prevalence, possible causes and treatment options: A review of the literature. *Journal of Obstetrics and Gynecological Investigation*, 1(1): 17-22.

Aboul Evien, W.M. & Metwally, H.A. (2005). Association of abnormal vaginal flora with increased cervical tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma levels in idiopathic infertility. *Egyptian Journal of Immunology*, 2: 53-59.

Akande, V., Turner, C., Horner, P., Horne, A. & Pacey, A. (2010). Impact of Chlamydia trachomatis in the reproductive setting: British fertility society guidelines for practice. *Human Fertility*, 13(3): 1-18.

Ameer, M.A., Fagan, S.E., Sosa-Stanley, J.N., Peterson, D.C. (2022). *Anatomy, abdomen and pelvis: Uterus*. StatPearls. StatPearls Publishing.

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletin – Gynecology (2018). ACOG Practice Bulletin, 194. Polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 131(6): e157-e171.

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletin – Gynecology (2019). Infertility workup for the women's health specialist: ACOG committee opinion, 781. *Obstetrics & Gynecology*, 133(6): e377-e384.

Anderson, D.J., Marathe, J., Pudney, J. (2014). The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense. *American Journal Reproductive Immunology*, 71(6): 618-623.

Anderson, K., Nisenblat, V. & Norman, R. (2010). Lifestyle factors in people seeking infertility treatment: A review. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 50: 8-20.

- Baker, J.M., Chase, D.M., Herbst-Kralovetz M.M. (2018). Uterine microbiotics: Residents, tourists or invaders? *Frontiers in Immunology*, 9: 208.
- Balen, A.H., Morley, I.C., Misso, M. et al (2016). The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction Update*, 22(6): 687-708.
- Beruchashvilli, M., Gogiashvilli, L., Datunachvilli, E., Topuria, Z., Tsagareli, Z. (2010). Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with bacterial vaginosis. *Georgian Medical News*, 181: 59-63.
- Bouet, P.E., El Hachem, H., Monceau, E., Gariepy, G., Kadoch, I.J. & Sylvestre, C. (2016). Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure – Prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertility and Sterility*, 105: 106-110.
- Boutari, C., Pappas, P.D., Mintziori, G., Nigdelis, M.P., Athanasiadis, L., Goulis, D.G. & Mantzoros, C.S. (2020). The effect of underweight on female and male reproduction. *Metabolism*, 107: 154229.
- Brunelli, R., Papi, M., Arcovito, G. et al (2007). Globular structure of human ovulatory cervical mucus. *The FASEB Journal*, 21(14): 3872-3876.
- Bulik-Sullivan, B., Finucane, H.K., Anttila, V. et al (2015). An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nature Genetics*, 47: 1236-1241.
- Campos, G.B., Marques, L.M., Rezende, I.S., Barbosa, M.S., Abrao, M.S. & Timenetsky, J. (2018). *Mycoplasma genitalium* can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *Fertility and Sterility*, 109: 549-560.
- Cao, D., Bai, C. & Zhang, G. (2022). Psychological distress among infertility patients: A network analysis. *Frontiers in Psychology*, 13: 906226.
- Capobianco, G., Crivelli, P., Piredda, N., Majore, M., Cherchi, P.L., Dessole, M., Viridis, G., Dessole, S. & Meloni, G.B. (2015). Hysterosalpingography in infertility investigation protocol: Is it still useful? *CEOG (Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology)*, 2: 448-451.

- Carson, S.A. & Kallen, A.N. (2021). Diagnosis and management of infertility. *JAMA*, 326(1): 65-76.
- Chambliss, K.L. & Shaul, P.W. (2002). Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase. *Endocrine Reviews*, 23(5): 665-686.
- Chaundry, R. & Chaundry, K. (2023). *Anatomy, abdomen and pelvis: Uterine arteries*. StatPearls. StatPearls Publishing.
- Chen, C., Song, X., Wei, W. et al (2017). The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nature Communications*, 8: 875.
- Chen, Y.Q., Fang, R.L., Luo, Y.N. & Luo, C.Q. (2016). Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: A cohort study. *BMC Women Health*, 16: 60.
- Chen, Z., Liu, J.Y., Huang, H.F. et al (2020). Diagnostic guidelines for infertility. *Reproductive and Developmental Medicine*, 4: 11-17.
- Christofani, J., Bianco, B., Santos, G. & Adami, F. (2014). Bariatric surgery influences the number and quality of oocytes in patients submitted to assisted reproduction techniques. *Obesity*, 22(3): 939-942.
- Critchley, H.O.D., Maybin, J.A., Armstrong, G.M. & Williams, A.R.W. (2020). Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiological Reviews*, 100(3): 1149-1179.
- Cicinelli, E., Resta, L., Nicoletti, R., Zappimulso, V., Tartagni, M. & Saliani, N. (2005). Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Human Reproduction*, 20: 1386-1389.
- Cicinelli, E., De Ziegler, D., Nicoletti, R. et al (2008). Chronic endometritis: Correlation among hysteroscopic, histologic and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertility and Sterility*, 89: 677-684.
- Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R. et al (2014). Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive Sciences*, 21: 640-647.

- Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R. et al (2015). Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human Reproduction*, 30: 323-330.
- Cicinelli, E., Trojano, G., Mastromauro, M. et al (2017). Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: A possible etiopathogenetic link. *Fertility and Sterility*, 108: 289-295.
- Cicinelli, E., Matteo, M., Trojano, G. et al (2018). Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *American Journal of Reproductive Immunology*, 79: e12782.
- Cicinelli, E., Resta, L., Loizzi, V., Pinto, V., Santarsiero, C., Cicinelli, R., Greco, P. & Vitagliano, A. (2021). Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: A case-control study. *Fertility and Sterility*, 115: 1541-1548.
- Cicinelli, E., Haimovich, S., De Ziegler, D. et al (2022). MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: A multi-center comparative study with CD-138 immunostaining. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39: 219-226.
- Clementi, M., Tiboni, G.M., Causin, R. et al (2008). Pesticides and fertility: An epidemiological study in Northeast Italy and review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 26(1): 13-18.
- Cook, A.S. & Adamson, G.D. (2013). The role of endometriosis fertility index (EFI) and endometriosis scoring systems in predicting infertility outcomes. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 2(1): 186-194.
- Coughlan, C., Ledger, W., Wang, Q. et al (2014). Recurrent implantation failure: Definition and management. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(1): 14-38.
- Datta, J., Palmer, M.J., Tanton, C. et al (2016). Prevalence of infertility and help seeking among 15000 women and men. *Human Reproduction*, 31(9): 2108-2118.
- Dawson, S.J., Sawatsky, M.L. & Lalumiere, M.L. (2015). Assessment of introital lubrication. *Archives of Sexual Behavior*, 44(6): 1527-1535.

De Angelis, C., Nardone, A., Garifalos, F. et al (2020). Smoke, alcohol and drug addiction and female infertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18: 21.

Deyhoul, N., Mohamaddoost, T. & Hosseini, M. (2017). Infertility-related risk factors: A systematic review. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 5(1): 24-29.

Di Petro, C., Cicinelli, E., Guglielmino, M.R. et al (2013). Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 69: 509-517.

Dhont, N., Wijgert, J.V., Luchters, S., Muvunyi, C., Vyankandondera, J. & Temmerman, M. (2010). Sexual violence, HSV-2 and HIV are important predictors for infertility in Rwanda. *Human Reproduction*, 25(10): 2507-2510.

Dong, M., Xu, X., Li, Y., Wang, Y., Jin, Z. & Tan, J. (2021). Impact of infertility duration on female sexual health. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19(1): 157.

Dvoran, M., Vodicka, J., Dostal, J. et al (2018). Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. *Ceska Gynecologie*, 83(4): 291-298.

Espinos, J.J., Fabreques, F., Fontes, J., Garcia-Velasco, J.A., Llacer, J., Requena, A., Checa, M.A. & Bellver, J. (2021). Spanish infertility SWOT Group (SISG). Impact of chronic endometritis in infertility: A SWOT analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 42: 939-951.

Espy, M.J., Uhl, J.R., Sloan, L.M., Buckwalter, S.P. et al (2006). Real-time PCR in clinical microbiology: Applications for routine laboratory testing. *Clinical Microbiology Reviews*, 19: 165-256.

Evans-Hoeker, E.A., Eisenberg, E., Diamond, M.P. et al (2018). Major depression, antidepressant use and male and female infertility. *Fertility and Sterility*, 109: 879-887.

Ezzell, W. (2016). The impact of infertility on women's mental health. *North Carolina Medical Journal*, 77(6): 427-428.

Fang, R.L., Chen, L.X., Shu, W.S., Yao, S.Z., Wang, S.W. & Chen, Y.Q. (2016). Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *American Journal Translational Research*, 8: 1581-1592.

- Fardini, Y., Chung, P., Dumm, R., Joshi, N. & Han, Y.W. (2010). Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: Evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infection and Immunity*, 78: 1789-1796.
- Forsberg, J.G. (1972). Estrogen, vaginal cancer and vaginal development. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 113(1): 83-87.
- Fortune, J.E., Rivera, G.M. & Yang, M.Y. (2004). Follicular development: The role of the follicular microenvironment in selection of the dominant follicle. *Animal Reproduction Science*, 82-83: 109-126.
- Foti, P.V., Ognibene, N., Spadola, S., Caltabiano, R., Farina, R., Palmucci, S., Milone, P. & Ettiorre, G.C. (2016). Non-neoplastic diseases of the fallopian tube: MR imaging with emphasis on diffusion-weighted imaging. *Insights Imaging*, 7(3): 311-327.
- Fox, C.A., Meldrum, S.J. & Watson, B.W. (1973). Continuous measurement by radio-telemetry of vaginal pH during human coitus. *Journal of Reproduction and Fertility*, 33: 69-75.
- Gasner, A. & Aatsha, P.A. (2023). *Physiology, uterus*. StatPearls. StatPearls Publishing.
- Geraldo-Isaza, M.A., Jaspán, D. & Cohen, A.W. (2011). Postpartum endometritis caused by herpes and cytomegaloviruses. *Obstetrics and Gynecology*, 117: 466-467.
- Gogos, A., Ney, L.J., Seymour, N., Van Rheenen, T.E. & Felmingham, K.L. (2019). Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder and post-traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link? *British Journal of Pharmacology*, 176(21): 4119-4135.
- Gold, J. & Shrimanker, I. (2023). *Physiology, vaginal*. StatPearls. StatPearls Publishing.
- Goundry, R.A.I., Finlay, E.R. & Liewellyn, C.D. (2013). Talking about links between sexually transmitted students from SE England, UK: A qualitative study. *Reproductive Health*, 10(47): 1-7.
- Greenwood, S.M. & Moran, J.J. (1981). Chronic endometritis: Morphologic and clinical observations. *Obstetrics and Gynecology*, 58: 176-184.

Grinstead, E. & Stevenson, E. (2022). Understanding the effects of disordered eating on fertility and fertility outcomes. *Nursing for Women's Health*, 26(5): 397-402.

Grover, S., Sahoo, S., Chaundhary, S., Chakrabarti, S., Nehra, R. & Avasthi, A. (2019). Gender differences, family size and fertility rate among patients with bipolar disorder: A study from India. *Psychiatry Research*, 272: 562-568.

Hajishafiha, M., Zobairi, T., Zanjani, V.R., Ghasemi-Rad, M., Yekta, Z. & Mladkova, N. (2009). Diagnostic value of sonohysterography in the determination of fallopian tube patency as an initial step of routine infertility assessment. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 28: 1671-1678.

Han, Y.W., Redline, R.W., Li, M., Hill, G.B. & McCornick, T.S. (2004). *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: Implication of oral bacteria in preterm birth. *Infection and Immunity*, 72: 2272-2279.

Hanson, B., Johnstone, E., Dorais, J., Silver, B., Peterson, C.M. & Hotaling, J. (2017). Female infertility, infertility-associated diagnoses and comorbidities: A review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34: 167-177.

Herlihy, N.S., Klimczak, A.M., Titus, S., Scott, C., Hanson, B.M., Kim, J.K. & Seli, E. (2022). The role of endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39: 473-479.

Hickman, R.A. & Gordon, C. (2011). Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 50(9): 1551-1558.

Jaiswal, D., Trivedi, S., Agrawal, N.K. & Singh, K. (2015). Association of polymorphism in cell death pathway gene FASLG with human male infertility. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 4(2): 112-115.

Jensen, T., Heitmann, B.L., Blomberg, J.M., Halidorsson, T., Andersson, A.M. (2013). High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population. *American Journal of Clinical Nutrition*, 97(1): 411-418.

Jeon, S.J., Cunha, F., Vieira-Neto, A. (2017). Blood as a route of transmission of uterine pathogens from the gut to the uterus in cows. *Microbiome*, 6: 109.

Jin, J. (2015). Treatments for infertility. *JAMA*, 313(3): 320.

Joshi, N. & Chan, J.L. (2017). Female genomics: Infertility and overall health. *Seminars in Reproductive Medicine*, 35: 217-224.

Karinen, L., Pouta, A., Hartikainen, L. et al (2004). Association between chlamydia trachomatis antibodies and subfertility in the northern Finland birth cohort 1966 (NFBC 1966) at the age of 31 years. *Epidemiology and Infection*, 132(5): 977-984.

Kasius, J.C., Fatemi, H.M., Bourgain, C., Sie-Go, D.M., Eijkemans, R.J., Fauser, B.C., Devroey, P. & Broekmans, F.J. (2011). The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertility and Sterility*, 96: 1451-1456.

Katz, D.F., Slade, D.A. & Nakajima, S.T. (1997). Analysis of preovulatory changes in cervical mucus hydration and sperm penetrability. *Advances in Contraception: The Official Journal of Society for the Advancement of Contraception*, 13(2-3): 143-151.

Kimmel, M.C., Ferguson, E.H., Zerwas, S., Bulik, C.M. & Meltzer-Brody, S. (2016). Obstetric and gynecologic problems associated with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 49(3): 260-275.

King, A. (2000). Uterine leukocytes and decidualization. *Human Reproduction Update*, 6: 28-36.

Kitaya, K. & Yasuo, T. (2010). Aberrant expression of selectin E CXCL1 and CXCL13 in chronic endometritis. *Modern Pathology*, 23: 1136-1146.

Kitaya, K. & Yasuo, T. (2011). Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 66: 410-415.

Kitaya, K., Tada, Y., Taguchi, S., Funabiki, M., Hayashi, T. & Nakamura, Y. (2012). Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps. *Human Reproduction*, 27: 3474-3480.

Kitaya, K., Matsubayashi, H., Yamaguchi, K. et al (2016). Chronic endometritis: Potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *American Journal of Reproductive Immunology*, 75(1): 13-22.

Kitaya, K., Matsubayashi, H., Takaya, Y. et al (2017). Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *American Journal of Reproductive Immunology*, 78: e12719.

Knudtson, E.J., Shellhaas, C., Stephens, J.A., Senokozlieff, M., Ye, H. & Iams, J.D. (2007). The association of chronic endometritis with preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196: 337e1-337e4.

Krantz, K.E. (1959). The gross and microscopic anatomy of the human vagina. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 18(83): 89-104.

Lacroix, G., Gouyer, V., Gottrand, F. & Desseyn, J.L. (2020). The cervicovaginal mucus barrier. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21): 8266.

Lazzarino, G., Pallisco, R., Bilotta, G. et al (2021). Altered follicular fluid metabolic pattern correlates with female infertility and outcome measures of in vitro fertilization. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16): 8735.

Lee, S.K., Kim, C.J., Kim, D.J. & Kang, J.H. (2015). Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Network*, 15: 16-26.

Leizer, J., Nasioudis, D., Forney, L.J., Schneider, G.M., Gliniewicz, K., Boester, A. & Witkin, S.S. (2018). Properties of epithelial cells and vaginal secretions in pregnant women when lactobacillus crispatus or lactobacillus iners dominate the vaginal microbiome. *Reproductive Sciences*, 25(6): 854-860.

Lessey, B.A. & Young, S.L. (2019). What exactly is endometrial receptivity? *Fertility and Sterility*, 111(4): 611-617.

Levin, R.J. (2005). Sexual arousal – Its physiological roles in human reproduction. *Annual Review of Sex Research*, 16: 154-189.

- Li, C., Meng, C.X., Zhao, W.H., Lu, H.Q., Shi, W. & Zhang, J. (2014). Risk factors for ectopic pregnancy in women with planned pregnancy: A case-control study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 181: 176-182.
- Li, Y., Xu, Y., Yu, S., Lin, S., Chen, W., Lian, R., Diao, L., Sun, H., Ding, L. & Zeng, Y. (2022). Chronic endometritis impairs embryo implantation in patients with repeated implantation failure: A retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 61: 984-988.
- Liu, F., Liu, W.N., Zhao, Q.X. & Han, M.M. (2013). Study of environmental and psychological risk factors for female infertility. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 31(12): 922-933.
- Liu, Y., Chen, X., Huang, J. et al (2018). Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertility and Sterility*, 109: 832-839.
- Lyons, R.A., Saridogan, E. & Djahanbakhch, O. (2006). The reproductive significance of human fallopian tube cilia. *Human Reproduction Update*, 12(4): 363-372.
- Mascarenhas, M.N., Flaxman, S.R., Boerma, T., Vanderpoel, S. & Stevens, G.A. (2012). National, regional and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Medicine*, 9(12): e10001356.
- Massarotti, C., Gentile, G., Ferreccio, C., Scaruffi, P., Remorgida, V. & Anserini, P. (2019). Impact of infertility and infertility treatments on quality of life and levels of anxiety and depression in women undergoing in vitro fertilization. *Gynecological Endocrinology*, 35: 485-489.
- Matsuda, F., Inoue, N., Manabe, N. & Ohkura, S. (2012). Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: Regulation by survival and death of granulosa cells. *Journal of Reproduction and Development*, 58(1): 44-50.
- Matteo, M., Cicinelli, E., Greco, P. et al (2009). Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 61: 322-329.

McQueen, D.B., Bernaldi, L.A. & Stephenson, M.D. (2014). Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertility and Sterility*, 101: 1026-1030.

McQueen, D.B., Maniar, K.P., Hutchinson, A., Confino, R., Bernardi, L & Pavone, M.E. (2021). Redefining chronic endometritis: The importance of endometrial stromal changes. *Fertility and Sterility*, 116: 855-861.

Meneses, K. & Holland, A.C. (2014). Current evidence supporting fertility and pregnancy among young survivors of breast cancer. *Continuing Nursing Education*, 43(3): 384-381.

Meng, W., Adams, M.J., Reel, P. et al (2020). Genetic correlations between pain phenotypes and depression and neuroticism. *European Journal of Human Genetics*, 28: 358-366.

Michels, T.C. (1995). Chronic endometritis. *American Family Physician*, 52(1): 217-222.

Mihara, M., Yasuo, T. & Kitaya, K. (2023). Precision medicine for chronic endometritis: computer-aided diagnosis using deep learning model. *Diagnostics*, 13: 936.

Mitchell, C.M., Haick, A., Nkwopara, E. et al (2015). Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212: 611e1-611e9.

Moreno, I., Cicinelli, E., Garcia-Grau, I. et al (2018). The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: A comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy and molecular microbiology. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218: 602e1-602e16.

Moyer, D.L., Mishell, D.R., Jr. Bell, J. (1970). Reactions of human endometrium to the intrauterine device I – Correlation of the endometrial histology with the bacterial environment of the uterus following short-term insertion of the IUD. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 106: 799-809.

Munro, M.G. (2019). Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas and endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*, 111(4): 629-640.

Murtinger, M., Wirleitner, B., Spitzer, D., Bralo, H., Miglar, S. & Schuff, M. (2022). Diagnosing chronic endometritis: When simplification fails to clarify. *Human Reproduction Open*, 2022: hoac023.

- Myles, D.G. & Primakoff, P. (1997). Why did the sperm cross the cumulus to get to the oocyte: Functions of the sperm surface proteins PH-20 and fertilin in arriving at and fusing with the egg. *Biology of Reproduction*, 56: 320-327.
- Nodine, P.M. & Hastings-Tolsma, M. (2012). Maternal obesity: Improving pregnancy outcomes. *MCN The American Journal of Maternal Child Nursing*, 37(2): 110-115.
- Nunn, K.L. & Forney, L.J. (2016). Unraveling the dynamics of the human vaginal microbiome. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(3): 331-337.
- Ombelet, W., Cooke, I., Dyer, S., Serour, G. & Devroey, P. (2008). Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Human Reproduction Update*, 14(6): 605-621.
- Ortiz-de la Tabla & Gutierrez, F. (2019). Cervicitis: Etiology, diagnosis and treatment. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*, 37(10): 661-667.
- Paavonen, J. (1983). Physiology and ecology of the vagina. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases Supplementum*, 40: 31-35.
- Palihawadana, T.S., Wijesinghe, P.S. & Seneviratne, H.R. (2012). Aetiology of infertility among females seeking treatment at a tertiary care hospital in Sri Lanka. *Ceylon Medical Journal*, 57(2): 79-83.
- Parks, R.N., Kim, C.J., Al-Safi, Z.A., Armstrong, A.A., Zore, T. & Noatamed, N.A. (2019). Multiple myeloma 1 transcription factor is superior to CD138 as a marker of plasma cells in endometrium. *International Journal of Surgical Pathology*, 27: 372-379.
- Pastore, L.M., Karns, B., Ventura, K. & Clark, M.I. (2014). Longitudinal interviews of couples diagnosed with diminished ovarian reserve undergoing fragile X permutation testing. *Journal of Genetic Counseling*, 23(1): 97-107.
- Patel, B., Parets, S., Akana, M. et al (2018). Comprehensive genetic testing for female and male infertility using next-generation sequencing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35: 1489-1496.

Peng, Y., Zheng, M., Ye, Q., Chen, X., Yu, B. & Liu, B. (2009). Heated and humidified CO₂ prevents hypothermia, peritoneal injury and intra-abdominal adhesions during prolonged laparoscopic insufflations. *Journal of Surgical Research*, 151(1): 40-47.

Pinto, V., Matteo, M., Tinelli, R., Mitola, P.C., De Ziegler, D. & Cicinelli, E. (2015). Altered uterine contractibility in women with chronic endometritis. *Fertility and Sterility*, 103: 1049-1052.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2017). Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology – Guidance of the limits to the number of embryos to transfer: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 107(4): 901-903.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2015). Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 103(6): e44-e50.

Puente, E., Alonso, I., Lagana, A.S., Ghezzi, F., Casarin, J. & Carugno, J. (2020). Chronic endometritis old problem, novel insights and future challenges. *International Journal of Fertility & Sterility*, 13(4): 250-256.

Punnonen, R., Lehtinen, M., Teisala, K., Aine, R., Rantala, I., Heinonen, P.K., Miettinen, A. & Laine, S. (1989). The relation between serum sex steroid levels and plasma cell infiltrates in endometritis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 244: 185-191.

Ragson, N., Bauer, M., Glenn, T., Elman, S. & Whybrow, P.C. (2003). Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. *Bipolar Disorder*, 5(1): 48-52.

Rahebi, S.M., Rahnavardi, M., Rezaie-Chamani, S., Nazari, M. & Sabetghadam, S. (2019). Relationship between domestic violence and infertility. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 25: 537-542.

Richards, J. & Pangas, S. (2010). The ovary: Basic biology and clinical implications. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(4): 963-972.

Rooney, K.L. & Domar, A.D. (2018). The relationship between stress and infertility. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20: 41-47.

- Ryan, E., Tolani, A.T., Zhang, J., Cruz, G.I., Folkins, A.K. & Lathi, R.B. (2022). The menstrual cycle phase impacts the detection of plasma cells and the diagnosis of chronic endometritis in endometrial biopsy specimens. *Fertility and Sterility*, 118: 787-794.
- Sabarre, K.A., Khan, Z., Whitten, A.N., Remes, O. & Philips, K.P. (2013). A qualitative study of Ottawa university students' awareness, knowledge and perceptions of infertility, infertility risk factors and assisted reproductive technologies (ART). *Reproductive Health Journal*, 10(41): 1-10.
- Sanders, B. (2006). Uterine factors and infertility. *Journal of Reproductive Medicine*, 51(3): 169-176.
- Santoro, A., Travaglino, A., Inzani, F. et al (2023). The role of plasma cells as a marker of chronic endometritis: A systematic review and meta-analysis. *Biomedicines*, 11: 1-16.
- Santos, T.M. & Bicalho, R.C. (2012). Diversity and succession of bacterial communities in the uterine fluid of postpartum metritic, endometritic and healthy and healthy dairy cows. *PLoS One*, 7: e53048.
- Sarvari, A., Naderi, M.M., Heidari, M. et al (2010). Effect of environmental risk factors on human fertility. *Journal of Reproduction & Infertility*, 11(4): 211-225.
- Seshadri, S. & Sunkara, S. (2014). Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 20(3): 429-438.
- Shah, H.U., Sannananja, B., Baheti, A.D., Udare, A.S. & Badhe, P.V. (2015). Hysterosalpingography and ultrasonography findings of female genital tuberclesclerosis. *Diagnostic Intervational Radiology*, 21: 10-15.
- Sharma, R., Biedenharn, K.R., Fedor, J.M. & Agarwal, A. (2013). Lifestyle factors and reproductive health: Taking control of your fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11: 66.
- Sheehan, M.M., Ramasamy, R. & Lamb, D.L. (2014). Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 31(5): 521-526.

- Sher, L. (2023). Testosterone and suicidal behavior in bipolar disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3): 2502.
- Shetty, B.S., Rao, P.J. & Menezes, R.G. (2008). Traumatic degloving lesion of male external genitalia. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 15(8): 535-537.
- Sirmans, S.M. & Pate, K.A. (2013). Epidemiology, diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*, 6: 1-13.
- Snell, W.J. & White, J.M. (1996). The molecules of mammalian fertilization. *Cell*, 85: 629-637.
- Sokalska, A. (2022). Timing of endometrial biopsy: Are we one step closer to the definition of chronic endometritis? *Fertility and Sterility*, 118: 795-796.
- Song, D., Feng, X., Zhang, Q. et al (2018). Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reproductive Biomedicine Online*, 36: 78-83.
- Sreerangaraja Urs, D.B., Wu, W.H., Komroskova, K. et al (2020). Mitochondrial function in modulating human granulosa cell steroidogenesis and female infertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10): 3592.
- Szkodziak, F., Krzyzanowski, J. & Szkodziak, P. (2020). Psychological aspects of infertility: A systematic review. *Journal of International Medical Research*, 48(6): 300060520932403.
- Taebi, M., Kariman, N., Montazeri, A. & Majd, H.A. (2021). Infertility stigma: A qualitative study on feelings and experiences of infertile women. *International Journal of Fertility and Sterility*, 15(3): 189-196.
- Takebayashi, A., Kimura, F., Kishi, Y. et al (2014). The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One*, 9: e88354.
- Tan, J., Kan, A., Hitkari, J. et al (2018). The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(4): 683-692.

Tang, A., Alfirevic, Z. & Quenby, S. (2011). Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: A systemic review. *Human Reproduction*, 26(8): 1971-1980.

Tanghe, S, Van Soom, A., Nauwynck, H., Coryn, M. & de Kruif, A. (2002). Minireview: Functions of the cumulus oophorus during oocyte maturation, ovulation and fertilization. *Molecular Reproduction and Development*, 61(3): 414-424.

Tersoglio, A.E., Salatino, D.R., Reinchisi, G., Gonzalez, A., Tersoglio, S. & Marlia, C. (2015). Repeated implantation failure in oocyte donation – What to do to improve the endometrial receptivity? *JBRA Assisted Reproduction*, 19: 44-52.

Thiyagarajan, A., Dhanalakshmi, K., Basit, H. & Jeanmonod, R. (2023). *Physiology, menstrual cycle*. StatPearls Publishing.

Thurston, L., Abbara, A. & Dhillon, W.S. (2019). Investigation and management of subfertility. *Journal of Clinical Pathology*, 72(9): 579-587.

Torre, A., Pouly, J.L. & Walner, B. (2010). Anatomic evaluation of the female of the infertile couple. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 39: S34-S44.

Tortorella, C., Piazzolla, G., Matteo, M. et al (2014). Interleukin-6, interleukin-1 β and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertility and Sterility*, 101: 242-247.

Toson, B., Simon, C. & Moreno, I. (2022). The endometrial microbiome and its impact on human conception. *International Journal of Molecular Sciences*, 23: 485.

Tsai, Y.H., Wang, T.W., Wei, H.J. et al (2013). Dietary intake, glucose metabolism and sex hormones in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) compared with women with non-PCOS-related infertility. *British Journal of Nutrition*, 109(1): 2190-2198.

UNFPA (2016). *Prevention and management of infertility in primary healthcare settings*. UNFPA.

Vannuccini, S., Clifton, V., Fraser, I., Taylor, H., Critchley, H., Giudice, L. & Petraglia, F. (2016). Infertility and reproductive disorders: Impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Human Reproduction Update*, 22(1): 104-115.

Verstraelen, H., Vilchez-Vargas, R., Desimpel, F. et al (2016). Characterization of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*, 4: e1602.

Vicetti, Miguel, R.D., Chivukula, M., Krishnamurti, U. et al (2011). Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathology – Research and Practice*, 207: 680-685.

Vitagliano, A., Noventa, M. & Gizzo, S. (2017). Autoimmunity, systemic inflammation and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: Is chronic endometritis the missing piece of the jigsaw? *American Journal of Reproductive Immunology*, 77(1): e12597.

Von Mengden, L., Klamt, F. & Smitz, J. (2020). Redox biology of human cumulus cells: Basic concepts, impact on oocyte quality and potential clinical use. *Antioxidants and Redox Signaling*, 32(8): 522-535.

Wang, Y.Y., Lai, S.K., Ensign, L.M., Zhong, W., Cone, R. & Hanes, J. (2013). The microstructure and bulk rheology of human cervicovaginal mucus are remarkably resistant to changes in pH. *Biomacromolecules*, 14(12): 4429-4435.

Wassarman, P.M. & Florman, H.M. (1997). *Cellular mechanisms during mammalian fertilization. Handbook of Physiology: Section 14 – Cell Physiology*. New York: Oxford University Press.

Wells, L.J. (1959). Embryology and anatomy of the vagina. *Annals of the New York Academy Sciences*, 18(83): 80-88.

WHO (2018). Infertility definitions and terminology (online). Available at: <http://who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definition/en/>.

WHO (2020). Infertility is a global health issue (online). Available at: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/>.

Witkin, S.S., Nasioudis, D., Leizer, J., Minis, E., Boester, A. & Forney, L.J. (2019). Epigenetics and the vaginal microbiome: Influence of the microbiota on the histone deacetylase level in vagina; epithelial cells from pregnant women. *Minerva Ginecologica*, 71(2): 171-175.

- Witten, J., Samad, T. & Ribbeck, K. (2018). Selective permeability of mucus barriers. *Current Opinion in Biotechnology*, 52: 124-133.
- Wu, D., Kimura, F., Zheng, L. et al (2017). Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 15: 16.
- Yanagimachi, R. (1994). *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press.
- Yang, R., Du, X., Wang, Y., Song, X., Yang, Y. & Qiao, J. (2014). The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Archives of Gynecology Obstetrics*, 289: 1363-1369.
- Yarbrough, V.L., Winkle, S. & Herbst-Kralovetz, M.M. (2015). Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: A critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Human Reproduction Update*, 21(3): 353-377.
- Yatsenco, S.A. & Witchel, S.F. (2017). Genetic approach to ambiguous genitalia and disorders of sex development: What clinicians need to know? *Seminars in Perinatology*, 41(4): 232-243.
- Zeng, P., Zhang, H., Lu, L., Li, Y., Yu, Y., Zhang, J. & Zhou, H. (2024). The causal relationship of female infertility and psychiatric disorders in the European population: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *BMC Women's Health*, 24(54): 1-8.
- Zhang, Y., Xu, H., Liu, Y., Zheng, S., Zhao, W., Wu, D., Lei, L. & Chen, G. (2019). Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. *American Journal of Reproductive Immunology*, 82: e13177.
- Zolghadri, J., Momtaban, M., Aminian, K., Ghaffarpasand, F. & Tavana, Z. (2011). The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *European Journal Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 155: 217-220.