



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

---

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –  
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –  
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ενδομητρίωση: γενετική προδιάθεση και βιοδείκτες, κατάλληλη  
εφαρμογή θεραπείας υπογονιμότητας IVF**

ΠΑΥΛΙΔΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ  
ΜΑΙΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2022

*"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.*

*Υπογραφή: "ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ Γ. ΠΑΥΛΙΔΟΥ*

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:**

**1<sup>ος</sup> Εξεταστής  
(Επιβλέπων)**

**Όνοματεπώνυμο**

Αλέξανδρο Δαπόντε, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)

**2<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Όνοματεπώνυμο**

Αντώνιο Γκαρά, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Σύμβουλος)

**3<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Όνοματεπώνυμο**

Χριστίνα Μεσσήνη, Λέκτορα Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας (Μέλος)

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στις γυναίκες της ζωής μου, που μου χάρισαν το ζην και στους μέντορες μου που  
δίδαξαν το ευ ζην

Ευαγγελία Γ. Παυλίδου

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΠΑΥΛΙΔΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ*

*ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Επιβλέπων:** **Όνοματεπώνυμο**

Αλέξανδρο Δαπόντε, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)

**Σύμβουλος :** **Όνοματεπώνυμο**

Αντώνιο Γκαρά, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Σύμβουλος)

**Μέλος :** **Όνοματεπώνυμο**

Χριστίνα Μεσσήνη, Λέκτορα Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας (Μέλος) Ίδρυμα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα εργασία είναι το εκπόνημα της προσπάθειας μας, να αναλύσουμε την αιτιολογική φύση της ενδομητρίωσης μιας και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως η θεωρία της παθογένεσης της από την επιστημονική κοινότητα ακόμα. Η ενδομητρίωση ταλαιπωρεί πολλές γυναίκες στον κόσμο, χωρίς οι ίδιες να το γνωρίζουν ή να έχουν διαγνωστεί επίσημα από τον γυναικολόγο τους, μιας και η διάγνωση της συνήθως καθυστερεί επτά με δέκα έτη, επειδή δεν έχει κάποιο ειδικό αναγνωριστικό σύμπτωμα και η διάγνωση της γίνεται μόνο μετά από λαπαροσκοπική επέμβαση.

Τα κύρια συμπτώματα και μη ειδικά είναι ο πόνος στην πύελο, ο οποίος μπορεί να πάρει την μορφή της δυσμηνόρροιας, της δυσπαρεύνιας και του χρόνιου πυελικού πόνου, σχετιζόμενος με τον ορμονικό έμμηνο κύκλο και η υπογονιμότητα. Επίσης, στην ενδομητρίωση παρατηρούνται συμφύσεις που διαταράσσουν την ανατομία των γενετικών οργάνων και τα ενδομητρίωματα στις ωοθήκες, δηλαδή μεγάλες σοκολατοειδείς κύστες, που η χειρουργική του αντιμετώπιση θα πρέπει να γίνεται πολύ μεγάλη προσοχή για να προστατευτούν οι ωοθηκικές εφεδρείες.

Η ενδομητρίωση έχει και γενετικές καταβολές και σε συγγενείς πρώτου βαθμού παρατηρείται κληρονομικότητα. Η υπογονιμότητα της ενδομητρίωσης απασχολεί το 40% των υπογόνιμων ζευγαριών και το αποτέλεσμα της υπογονιμότητας είναι γινόμενο πολλών παραγόντων, όπως ότι η ενδομητρίωσης είναι μια φλεγμονώδη νόσο, που σχετίζεται άμεσα με την αποτελεσματικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, και την ικανότητα του οργανισμού να καταστέλλει τους καλοήθεις όγκους, την ικανότητα του οργανισμού να αιματώνει και να νευρώνει τις έκτοπες εστίες της ενδομητρίωσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα, της ικανότητας του οργανισμού να επιτρέπει την διασπορά των κυττάρων του ενδομητρίου σε πολύ μακρινούς ιστούς και όργανα και τέλος την διατάραξη του ορμονικού προφίλ των γυναικών με ενδομητρίωση.

Η θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και μόνο είναι, η φαρμακευτική αγωγή με παυσίπονα και αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως και η λήψη ορμονών. Καθώς επίσης και η χειρουργική αντιμετώπιση, όπως και ο συνδυασμός της χειρουργικής αντιμετώπισης με τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής.

### Λέξεις-Κλειδί

ενδομητρίωση, ενδομητρίωσική κύστη, υπογονιμότητα, δυσπαρεύνια, δυσμηνόρροια, πόνος, βιοδείκτες, ιντερλευκίνες, κυτοκίνες, όζοι, ορμονική θεραπεία, συμφύσεις, παυσίπονα, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, σταδιοποίηση, ανοσολογική απάντηση, νεύρωση, αιμάτωση εστίες ενδομητρίωσης

## SUMMARY

This work is the result of our attempt to analyze the enigmatic nature of endometriosis since the theory of its pathogenesis has not been fully clarified by the scientific community yet. Endometriosis afflicts many women in the world, without even knowing it or having been officially diagnosed by their gynecologist, since its diagnosis is usually delayed seven to ten years, because it does not have any specific identifying symptom and is diagnosed only after by laparoscopic surgery.

The main and non-specific symptoms are pelvic pain, which can take the form of dysmenorrhea, dyspareunia and chronic pelvic pain, related to the hormonal menstrual cycle and infertility. Also, in endometriosis there are adhesions that disrupt the anatomy of the genital organs and endometriomas in the ovaries, i.e. large chocolate cysts, the surgical treatment of which should be done with great care in order to protect the ovarian reserves.

Endometriosis also has genetic origins and inheritance is observed in first degree relatives. Endometriosis infertility affects 40% of infertile couples and the result of infertility is the result of many factors, such as that endometriosis is an inflammatory disease, which is directly related to the effectiveness of the immune system, and the body's ability to suppress benign tumors, the ability of the organism to bleed and innervate the ectopic foci of endometriosis in the peritoneal cavity, the ability of the organism to allow the dispersion of endometrial cells to very distant tissues and organs and finally the disruption of the hormonal profile of women with endometriosis.

The treatment of choice for treating the symptoms alone is medication with painkillers and anti-inflammatory drugs, as well as taking hormones. As well as surgical treatment, as well as the combination of surgical treatment with medication.

### Key Words

endometriosis, endometriotic cyst, infertility, dyspareunia, dysmenorrhoea, pain, biomarkers, interleukins, cytokines, nodules, hormone therapy, adhesions, pain medication, non-steroidal anti-inflammatory drugs, staging, immune response, nerve, perfusion endometriosis foci

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
SUMMARY	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	11
ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	15
ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	17
ΔΙΑΓΝΩΣΗ	21
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	25
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	27
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	27
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	31
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ	32
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	34
Χημειοκίνες	37
Οξειδωτικό στρες	38
Αγγειογεννητικοί παράγοντες	38
Γλυκοπρωτεΐνες	39
CA 125	39
CA 153	39
CA 199	40
CA 72	40
Το καρκινοεμβρυϊκό αντίγονο CEA	40
Πλακουντιακή Πρωτεΐνη PP14	41
MicroRNA	41
Συνδυαστικές δοκιμασίες	42
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	43



ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	44
Μηχανικοί Παράγοντες	46
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	48
Δυσλειτουργία του Ανοσολογικού Συστήματος	48
Περιτοναϊκό Υγρό	49
Η Ενεργοποίηση των Φαγοκυττάρων	50
Προσταγλαγίνες	51
ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	52
Ανωθυλακιορρηξία	52
Η Έκκριση των Γοναδοτροπινών	52
Ανώμαλη ανάπτυξη του Ωοθυλακίου	52
Ανεπάρκεια Ωχρού Σωματίου	53
Σύνδρομο του Ωχρινοποιημένου Άρρηκτου Ωοθυλακίου LUF	53
Ανωμαλίες Εμφύτευσης	54
Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	55
Η ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	58
Εξωσωματική Γονιμοποίηση-IVF	58
Ενδείξεις από τον γυναικείο παράγοντα	58
Ενδείξεις από τον ανδρικό παράγοντα	58
Ενδείξεις και από τους δύο	59
Τα στάδια την εξωσωματικής γονιμοποίησης	59
Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου - ICSI	60
Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση- Preimplantation Genetic Diagnosis- PGD	60
Ενδείξεις για PGD	61
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	63
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	65

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα εργασία που εκπονείται στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος *Βιολογία της Αναπαραγωγής – Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία – Περιγεννητική Ιατρική* πραγματεύεται την γυναικολογική πάθηση της ενδομητρίωσης.

Η ενδομητρίωση, αν και είναι ένα γυναικολογικό πρόβλημα αυτό κάθε αυτό, που δυσχαιρένει την καθημερινότητα πολλών γυναικών, συγχρόνως όμως αποτελεί και έναν από τους πιο συχνούς λόγους που θα οδηγήσει το ζευγάρι σε ένα κέντρο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η ενδομητρίωση παραμένει μια πολύ αινιγματική πάθηση για την επιστημονική κοινότητα ακόμα και σήμερα. Η περιγραφή της γίνεται στην επιστημονική κοινότητα για πρώτη φορά, από τον Γερμανό ιατρό Karl Freiherr von Rokitansky το 1860.

Ο ορισμός της ενδομητρίωσης σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO, 2022) έχει ως εξής:

*“Η ενδομητρίωση είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ιστού που μοιάζει με τον ενδομήτριο (την επένδυση της μήτρας) έξω από την μήτρα. Προκαλεί μια χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση που μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό ουλώδους ιστού (συμφύσεις, ίνωση) μέσα στην λεκάνη της πυέλου αλλά και σε άλλα μέρη του σώματος.”*

Η ενδομητρίωση παραμένει ακόμα και σήμερα μια αινιγματική καλοήθης πάθηση όχι μόνο ως προς την παθοφυσιολογία της και τον μηχανισμό πυροδότησης της στον οργανισμό, αλλά και όσο αφορά τον επιπολασμό.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ενδομητρίωσης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και δεν μας είναι ακόμα και σήμερα γνωστός. Η ενδομητρίωση παραμένει ένα επιστημονικό αίνιγμα. Ο μηχανισμός ανάπτυξης της ενδομητρίωσης μέχρι σήμερα περιλαμβάνει ουσιαστικά μόνο κάποιες θεωρίες που σχετίζονται με το ορμονικό και γενετικό προφίλ της ασθενούς ακόμα και με περιβαλλοντολογικούς παράγοντες.

Ωστόσο, μια από τις κυρίαρχες θεωρίες για την περιγραφή του μηχανισμού ανάπτυξης της ενδομητρίωσης, είναι η **θεωρία της εμφύτευσης**. Η θεωρία αυτή περιγράφει πως η ανάπτυξη του ενδομητρίου σε έτερο τόπο, πέραν από το εσωτερικό της μήτρα γίνεται μέσα από την παλλίνδρομη ροή της εμμήνου ρύσεως, που διατρέχει τις σάλπιγγες, και τελικά την εμφύτευση και ανάπτυξη των κυττάρων του ενδομητρίου στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η θεωρία αυτή είναι γνωστή ως η θεωρία του Sampson. Η θεωρία αυτή θέτει ως δεδομένο την ζωτικότητα των κυττάρων του ενδομητρίου που αποπίπτουν με την έμμηνο ρύση και την ιδιότητα της ιστογένεσης που έχουν, δηλαδή τον μηχανισμό να εμφυτεύονται και να πολλαπλασιάζονται. Όπως μας αναφέρει η βιβλιογραφία το περιτοναϊκό υγρό των περισσότερων γυναικών είναι αιμορραγικό κατά την έμμηνο ρύση και η παλινδρόμηση της είναι συχνό φαινόμενο, που έρχεται σε αντίθεση με τον επιπολασμό της πάθησης στον γυναικείο αναπαραγωγικό πληθυσμό που παρουσιάζει την τυπική συμπτωματολογία της πάθησης, όπως πυελικό πόνο και υπογονιμότητα.

Πιο αναλυτικά, έχει αναφερθεί πως οι ασθενείς που πάσχουν από ενδομητρίωση έχουν υποτονία της μητροσαλπιγγικής σύνδεσης. Την παρατυπία αυτή, την ανακάλυψε ο Bartosik μετά από έγχυση υγρού στις σάλπιγγες. Επίσης, σε άλλες μελέτες αποδείχθηκε πως η κατεύθυνση διάδοσης του υποενδομήτριου συσπαστικού κύματος του μυομητρίου είναι παλλίνδρομη σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Στην

θεωρία της εμφύτευσης εμπλέκεται και ο ανατομικός παράγοντας που σχετίζεται με ανωμαλίες των πόρων του Muller και ουσιαστική στην απόφραξη της εμμήνου ρύσεως από δυσπλασία της ανατομίας του κόλπου. Κλείνοντας, η ζωτικότητα των αποποτικών κυττάρων του ενδομητρίου έχει αποδειχθεί σε καλλιέργειες πάνω σε ασθενείς αλλά και πειραματόζωα.

**Η θεωρία της μεταπλασίας της σπλαχνικής κοιλότητας.** Στην θεωρία αυτή κυρίαρχο ρόλο παίζει η εμβρυολογία, οι πόροι του Muller, το επιθήλιο της ωοθήκης, και το περιτόναιο προέρχονται από τα ίδια εμβρυακά κύτταρα που διαφοροποιούνται στην συνέχεια της εμβρυακής ζωής, ως εκ τούτου η ενδομητρίωση προέρχεται από έναν μηχανισμό που πυροδοτεί την μεταπλασία των κυττάρων αυτών σε ενδομήτρια. Βασική αρχή αυτής της θεωρίας, είναι η δυναμική ικανότητα των κυττάρων να διαφοροποιούνται σε ενδομήτρια όπως και να αποδιαφοροποιούνται και έπειτα να μετατρέπονται σε ενδομήτρια κύτταρα στον οργανισμό, αν και αρχικά αποτελούσαν κύτταρα του περιτόναιου. Η θεωρία αυτή μπορεί να εξηγήσει την εμφάνιση ενδομητρίωσης σε όλη την περιτοναϊκή κοιλότητα, όπως στις ωοθήκες, στον υπεζωκότα των πνευμόνων, καθώς και σε άνδρες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οιστρογόνα, και σε γυναίκες με σύνδρομο Rokitansky-kuster-Hauser.

Η συμπληρωματική θεωρία με την ανωτέρα, είναι η **θεωρία της πρόκλησης.** Σύμφωνα με αυτήν την θεωρία το ενδομήτριο όταν αποπίπτει έχει την ικανότητα να διεγείρει την παραγωγή κάποιων ουσιών, οι οποίες πυροδοτούν τους περιτοναϊκούς ιστούς να δημιουργούν έκτοπες εστίες ενδομητρίωσης. Οι ουσίες αυτές ενεργοποιούν τα αδιαφοροποίητα κύτταρα του περιτόναιου ή ενεργοποιούν την αποδιαφοροποίηση των κυττάρων και έπειτα την μεταπλασία αυτών σε ενδομήτρια.

Μια ακόμα θεωρία που βασίζεται στην εμβρυολογία είναι η **θεωρία των εμβρυϊκών υπολειμμάτων.** Ως εκ τούτου, η ενδομητρίωση δημιουργείται μέσα από ένα ειδικό ερέθισμα, που πυροδοτεί τα εμβρυϊκά υπολείμματα, να παράγουν λειτουργικό ενδομήτριο ιστό. Με αυτήν την θεωρία μπορούμε να εξηγήσουμε την ύπαρξη ενδομητρίωσης σε συνδυασμό με την ύπαρξη εμβρυϊκών υπολειμμάτων και με αυτήν την θεωρία εξηγείται και η εμφάνιση ενδομητρίωσης και στους άνδρες.

Μια άλλη θεωρία που μας αναφέρει η βιβλιογραφία σχετίζεται με την **άμεση επέκταση**. Σύμφωνα με αυτήν την θεωρία το ίδιο το μυομήτριο έχει την ικανότητα μέσω εαυτού να παράγει το έκτοπο ενδομήτριο, δηλαδή την παθολογική κατάσταση της ενδομητρίωσης. Η θεωρία αυτή οφείλεται στον Gullen, όπου σε κλινικές μελέτες παρατήρησε αδενικό ιστό σε άμεση επέκταση με το φυσιολογικό ενδομήτριο, συγκεκριμένα σε περιπτώσεις αδеноμύωσης. Επιστημονική τεκμηρίωση, που σχετίζει το φυσιολογικό ενδομήτριο της μήτρας, ως τον καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, δεν υπάρχει.

**Η θεωρία της λεμφικής και αγγειακής μετάστασης.** Με την βοήθεια αυτής της θεωρίας, μπορούμε να εξηγήσουμε τις δορυφορικές εστίες ενδομητρίωσης που μπορούν να εμφανιστούν σε πολύ απομακρυσμένους ιστούς οργάνων από το περιτόναιο, όπως τον υπεζωκότα, τα οστά, στο παρέγχυμα των πνευμόνων, ακόμα και στα περιφερειακά νεύρα όπως και στον εγκέφαλο. Η θεωρία αυτή υποστηρίζει ότι γίνεται διασπορά των ενδομητρίων κυττάρων μέσα από την κυκλοφορία της λέμφου και του αίματος. Επίσης, η θεωρία αυτή βασίζεται σε ευρήματα που βρέθηκαν σε ασθενείς με ενδομητρίωση, όπου το 29% των περιπτώσεων είχαν ενδομητρίωση των λεμφαδένων της πυέλου. (Προδρομίδου, 2002 σ.15).

**Η σύνθετη θεωρία της ενδομητρίωσης.** Αυτή η θεωρία υποστηρίζει ότι η γέννηση της ενδομητρίωσης βασίζεται τόσο στην θεωρία της εμφύτευσης που αναφέρεται παραπάνω, όσο και στην θεωρία της άμεσης επέκτασης αλλά επίσης και στην αγγειακή/λεμφική διασποράς των ενδομητρικών κυττάρων. Η θεωρία αυτή έχει σαν κύριο κανόνα το είδος αλλά και το σημείο εντοπισμού της ενδομητρίωσης στο ανθρώπινο σώμα. Πιο αναλυτικά, υποστηρίζεται ότι η ωοθηκική ενδομητρίωση μπορεί να εξηγηθεί από την θεωρία της μεταπλασίας της σπλαχνικής κοιλότητας, από την άλλη, ο εντοπισμός της ενδομητρίωσης στο ορθοκολπικό διάφραγμα σχετίζεται με την θεωρία της μεταπλασίας των υπολειμμάτων των πόρων του Muller.

Ένας πάρα πολύ κρίσιμος παράγοντας, για την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, είναι η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Αρκεί να αναλογιστούμε ότι ο οργανισμός επιτρέπει την εμφύτευση και την ανάπτυξη έκτοπων κυττάρων του

ενδομητρίου σε άλλους ιστούς και όργανα ακόμα και πολύ απομακρυσμένους από την κυστεομητρική κοιλότητα.

Στην περίπτωση της ενδομητρίωσης ο οργανισμός δεν διεγείρει τους κατάλληλους ανοσολογικούς μηχανισμούς για την εξόντωση των κυττάρων αυτών, αλλά κάθε άλλο προωθεί τον πολλαπλασιασμό και την αγγείωση των έκτοπων κυττάρων του ενδομητρίου. Επίσης, σε κλινικές μελέτες που έγιναν βρέθηκε πως οι γυναίκες με ενδομητρίωση, είναι πιο επιρρεπείς σε αυτοάνοσα νοσήματα, ως εκ τούτου, σημαντικό ρόλο παίζει το ανοσολογικό σύστημα του οργανισμού.

Όσο αφορά, την παρατυπία του οργανισμού των ασθενών με ενδομητρίωση έχει βρεθεί ότι υπάρχει αυξημένος αριθμός ενεργοποιημένων μακροφάγων, μειωμένη λειτουργικότητα των κυττάρων Natural Killers, όπως και μειωμένη ανοσία.

Η παλλινδρόμηση των κυττάρων του ενδομητρίου στην περιτοναϊκή κοιλότητα έχει σαν αποτέλεσμα την φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού, δηλαδή την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και των μακροφάγων στην περιοχή, αλλά και στο περιτοναϊκό υγρό μετά από μελέτες. Τα ζωτικά κύτταρα του ενδομητρίου αλλά και το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα παράγουν κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες που προωθούν παράτυπα τον πολλαπλασιασμό και την αγγείωση των έκτοπων κυττάρων του ενδομητρίου. Με αυτόν τον τρόπο, τα έκτοπα ενδομητρικά κύτταρα εγκαθίστανται σε έκτοπο χώρο και αναπτύσσεται η βλάβη. Επίσης, η οξειδωση των λιποπρωτεϊνών από τις ελεύθερες ρίζες προκαλούν βλάβη στο DNA των κυττάρων που συμβάλλουν στην εγκαθίδρυση της βλάβης της ενδομητρίωσης.

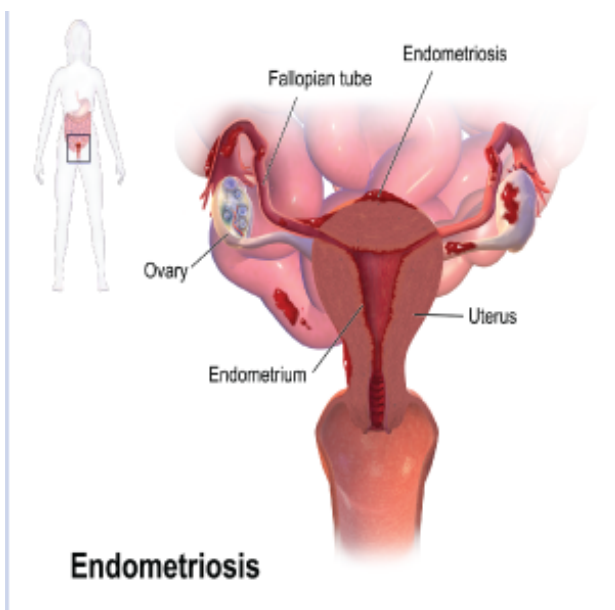
Η ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, δεν μπορεί να βασιστεί αποκλειστικά και μόνο πάνω σε μια θεωρία από τις προαναφερόμενες, η παλλινδόμηση της εμμήνου ρύσεως από μόνη της δεν μπορεί να αποτελέσει βασική συνθήκη ανάπτυξη της βλάβης. Η ενδομητρίωση είναι μια πάθηση πολύ πιο περίπλοκη όπου συμβάλλουν τόσο τα γονίδια, τα επιγενετικά συμβάντα και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες.

## ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ενδομητρίωση αν και θεωρείται ότι έχει μια κληρονομική ειδικότητα, θα πρέπει να τονίσουμε, ότι είναι τόσο γενετικής προέλευσης πάθηση, όσο και περιβαλλοντικής.

Η προδιάθεση για την ανάπτυξη της νόσου, όσο αφορά το κληρονομικό κομμάτι έχει παρατηρηθεί, ότι οι συγγενείς πρώτου βαθμού, όπως οι κόρες και οι αδερφές ασθενών με ενδομητρίωση, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν την νόσο και αυτό εξαιτίας των γενετικά προκαθορισμένων χαμηλών επιπέδων προγεστερόνης που έχουν στον οργανισμό τους. *“Η συχνότητα εμφάνισης ενδομητρίωσης σε γυναίκες με συγγενή πρώτου βαθμού με ενδομητρίωση είναι 6 φορές μεγαλύτερη από το γενικό πληθυσμό”* (Προδρομίδου, 2019:44-45).

Τώρα, η γενετική συνεισφορά των γονιδίων που δυσλειτουργούν στην ενδομητρίωση, αποτελεί έναν άλλο πολύ σημαντικό παράγοντα μελέτης από τις επιστημονικές ομάδες. Έχει παρατηρηθεί ότι τα γονίδια που σχετίζονται είναι ενδεικτικά το Cytochrome P450, 1A1, N-acetyltransferase, T1, όπως και οι υποδοχείς προγεστερόνης, ανδρογόνων και οιστρογόνων, όπου συμπερασματικά μπορούμε να καταλάβουμε την σχέση της ενδομητρίωσης με την υπογονιμότητα σε αυτό το σημείο. Η καταστολή της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 σχετίζεται και επηρεάζει την



ΕΙΚΟΝΑ 1: ΕΣΤΙΕΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ 1

ανάπτυξη τόσο της ενδομητρίωσης, όσο και των νεοπλασματικών όγκων του οργανισμού, μιας και ακολουθείται παρόμοιος μηχανισμός ανάπτυξης.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες από μόνοι τους δεν μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης αυτοί κάθε εαυτοί, αλλά πάντα με συνάρτηση με την κληρονομικότητα και το γενετικό συμβάν, της μετάλλαξης των γονιδίων στην πορεία της ζωής του ατόμου. Επίσης, έχουν γίνει

και μελέτες για την έκθεση του οργανισμού σε διοξίνες και την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, χωρίς όμως ασφαλή αποτελέσματα.

Αναλυτικότερα, η ενδομητρίωση εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και συνήθως στην ηλικία μεταξύ των 25 και 29 χρόνων. Αν και υπάρχει και εφηβική ενδομητρίωση κατα την βιβλιογραφία. Συνάμα, οι γυναίκες με κύκλο μικρότερο των 27 ημερών είναι πιο επιρρεπής στην ανάπτυξη ενδομητρίωσης, όπως και αυτές, που η έμμηνο ρύση τους διαρκεί πάνω από 7 ημέρες (υπερμηνόρροια) όπως και οι γυναίκες που παρουσιάζουν σταγονοειδή έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Επίσης, οι γυναίκες με φλεγμονώδη νόσο της πύελου και λοίμωξη του κατώτερου γενετικού συστήματος, προτίθενται να αναπτύξουν ενδομητρίωση στην πορεία της ζωής τους, ένας άλλος προδιαθεσιακός παράγοντας είναι και η ατεκνία.

Άλλοι προδιαθεσιακοί παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής της ασθενούς κατα το πλείστον, έχουν να κάνουν με την κατανάλωση καφεΐνης, αλκοόλ, την χρήση καπνού, την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και την λήψη αντισυλληπτικών δισκίων.



## ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα κύρια συμπτώματα της ενδομητρίωσης είναι ο πυελικός πόνος και η υπογονιμότητα. Η ένταση του πόνου επηρεάζεται από τις ορμόνες που εκλύονται για κάθε έμμηνο κύκλο, όπως και από το στάδιο της ενδομητρίωσης στο οποίο βρίσκεται η ασθενής. Σε αυτό το σημείο, όμως θα πρέπει να τονίσουμε ότι η διάγνωση της ενδομητρίωσης μπορεί να αργήσει πάρα πολύ καιρό, κατα μέσο όρο 8 με 10 χρόνια όπως μας ενημερώνει η βιβλιογραφία, ως εκ τούτου πολλές γυναίκες μένουν χωρίς διάγνωση και συνεπώς χωρίς θεραπευτικό σχήμα. Οι γυναίκες αυτές, συνεχίζουν να διαμαρτύρονται ότι πονούν, μιας και η ενδομητρίωση δεν ταυτίζεται με κάποιο αναγνωριστικό καιναποκλειστικό σημείο/σύμπτωμα στην κλινική της εικόνα, ώστε να εξασφαλίζεται αυτομάτως η διάγνωση αυτής.

Ο πόνος της πυέλου ΔΕΝ είναι ανάλογος του σταδίου στο οποίο βρίσκεται η ασθενής. Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι οι γυναίκες που έχουν βαριά ενδομητρίωση και βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να μην αισθάνονται πυελικό πόνο ή να έχουν κάποιο άλλο μη τυπικό σύμπτωμα, ενώ γυναίκες με ενδομητρίωση στα αρχικά στάδια και με ανερχόμενες εστίες ενδομητρίωσης, να διαμαρτύρονται για έντονος πόνους, που επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής τους και να τις ταλαιπωρούν καθημερινά.

Η μορφή του πόνου επηρεάζει όλη την σφαίρα της καθημερινής ζωής μιας γυναίκας. Ο πόνος για τις ασθενείς με ενδομητρίωση παρουσιάζεται με την μορφή της δυσμηνόρροιας. Το άλγος μπορεί να εμφανίζεται πριν από την εμμηναρχή, κατά την διάρκεια ακόμα και στο τέλος της εμμηνου ρύσεως. Συνήθως η δυσμηνόρροια γίνεται όλο και πιο βαριά κατά το πέρασμα του χρόνου, χωρίς να μπορεί να ανταποκρίνεται στα αναλγητικά και στα αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Επίσης, η εφηβική ενδομητρίωση μπορεί να εμφανιστεί με βαριάς μορφής δυσμηνόρροια. Ο πυελικός πόνος μπορεί να εστιάζεται στην οσφύ, στη βωβουνική χώρα και να αντανακλά στα κάτω άκρα. Οι έντονοι πόνοι της δυσμηνόρροιας εμφανίζονται 24 με 48 ώρες πριν την έναρξη της εμμηνου ρύσεως, μπορεί να υποχωρούν κατά την πρώτη

ημέρα της εμμήνου ρύσεως και να συνεχίσουν καθόλη την διάρκεια του έμμηνο κύκλο της ασθενής. (Μπόντης, 2017:271).

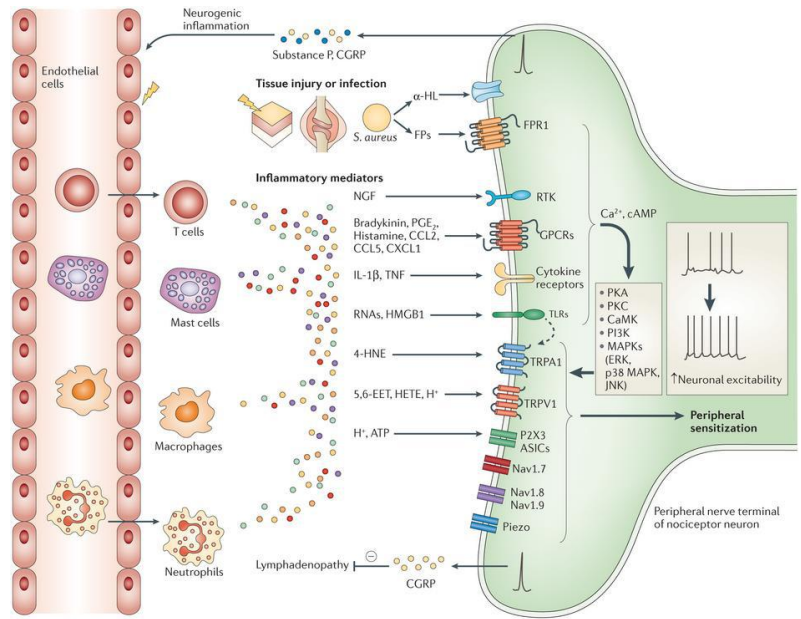
Η έμμηνος ρύση έχει και αυτή παθολογικά στοιχεία είναι βαριά και ίσως να διαρκεί πολλές ημέρες, συχνά αναφέρονται ναυτία, λιποθυμικά επεισόδια και έμετοι. Επίσης, παρατηρείται διάρροια ή και δυσκοιλιότητα κατά την διάρκεια της περιόδου, τεΐνισμός όπως και δυσουρία. Επιπρόσθετα, επηρεάζεται όχι μόνο η γονιμότητα της γυναίκας αλλά και η σεξουαλική της ζωή, αφού συχνά αναφέρει πόνο κατά την διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, μειώνοντας σημαντικά την ποιότητα των σχέσεων, με τα συμπτώματα δυσπαρένειας που παρουσιάζονται.

Επίσης, η γυναίκα μπορεί να αναφέρει αίσθημα βάρους και πίεση στην πύελο όπως και έντονο σπαστικό άλγος στο υπογάστρο. Αν συμβεί ρήξη του ενδομητρώματος, τότε θα παρουσιαστεί γενικευμένο κοιλιακό άλγος και περιτοναϊσμός. Η μήτρα και τα εξαρτήματα ακόμα και αν έχουν ενδομητρώματα ή όχι μπορεί να είναι καθηλωμένα στο δουγλάσειο, εξαιτίας των συμφύσεων, προκαλώντας πόνο μέσα από την αλλαγή της ανατομικής δομής της πύελου. Συνάμα, στην περίπτωση της διηθητικής ενδομητρώσεως στα παρακείμενα όργανα της πύελου, που πάσχουν όπως το έντερο και η ουροδόχος κύστη, υπάρχουν συμπτώματα όπως είναι η δυσχεσία, τεινισμός, δυσουρία κατά την διάρκεια του κύκλου επειδή το παρακείμενο όργανο έχει διηθηθεί από έκτοπο ενδομήτριο ιστό, παρουσιάζει κατά την διάρκεια του έμμηνο κύκλου αιματοχεσία και αιματουρία.

Ο μηχανισμός του πόνου στην ενδομητρίωση σχετίζεται με την ύπαρξη των έκτοπων εστιών, όπου οι εστίες αυτές λειτουργούν ως σημείο φλεγμονής, παράγοντας προσταγλαδίνες και προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Επίσης, οι εστίες αυτές εκλύουν παράγοντες νεύρωσης της εστίας, όπως (nerve growth factor, ngf), μέσω των περιφερειακών αισθητικών νέρων, που συνδέονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας την δημιουργία “μνήμης στον πόνο”.

Ο πόνος στην ενδομητρίωση έχει τους δικούς του μηχανισμούς. Ο πόνος μπορεί να προέρχεται μέσα από τους αλγοϋποδοχείς, οι τελευταίοι είναι νευρικές ίνες που μεταφέρουν το αίσθημα του πόνου στον εγκέφαλο μέσα από το ελεύθερο νευρικό

τους άκρο, που νευρώνει τις ενδομητρωσικές εστίες, όπως έχουμε ήδη αναφέρει παραπάνω. Επίσης, ο πόνος μπορεί να προέρχεται μέσα από τον μηχανισμό της φλεγμονής, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει κυτταροκίνες και ιντερλευκίνες για να αντιμετωπίσουν την φλεγμονή που παράγει ο έκτοπο ιστός.



Επιπρόσθετα, ο πόνος μπορεί να είναι νευροπαθητικός, δηλαδή να προέρχεται από βλάβη ή δυσλειτουργία του περιφερειακού ή και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Πιο αναλυτικά θα μπορούσαμε να αναφέρουμε ότι η φθορά ή η δυσλειτουργία του νεύρου μπορεί να κάνει τον πόνο αντιληπτό στον εγκέφαλο ακόμα και όταν το αίτιο του πόνου ή και η πίεση που μπορεί να ασκηθεί στο νεύρο έχουν αποδρομήσει. Ο πόνος ακόμα και τότε μπορεί να γίνεται αντιληπτός ή και ακόμα όταν υπάρχει κεντρική ευαισθητοποίηση του νευρικού συστήματος. Η νευρώση, η αγγείωση μαζί με τους παράγοντες φλεγμονής, που παράγει το ανοσοποιητικό σύστημα στο σημείο της εμφάνισης του έκτοπου ιστού του ενδομητρίου, με την πάροδο του χρόνου δημιουργούν όζους, οι όζοι αυτοί εξαιτίας της νευρώσης μεταφέρουν το αίσθημα του πόνου στον εγκέφαλο, με την μορφή της δυσμηνόρροιας και του χρόνιου πυελικού πόνου.

Η υπογονιμότητα είναι το άλλο πολύ σημαντικό σύμπτωμα, που επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής των ασθενών με ενδομητρίωση. Σύμφωνα με τον Μπόντη "η ελάττωση της γονιμότητας είναι το δεύτερο από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της πάθησης. Εκτιμάται ότι το 20-40% των γυναικών με πρόβλημα γονιμότητας πάσχει από ενδομητρίωση" (Μπόντης, 2017:271). Η ενδομητρίωση επηρεάζει την γονιμότητα των γυναικών με τρόπο που δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος των ασθενών με

ενδομητρίωση, είναι αποδεδειγμένη πλέον μέσα από τις κλινικές μελέτες, μπορεί να επηρεάσει τόσο της επιβίωση του σπέρματος στον ενδομήτριο χώρο, όσο και την εμφύτευση και επιβίωση του αλλομοσχεύματος.



ΕΙΚΟΝΑ 2: ΕΣΤΙΕΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ 2

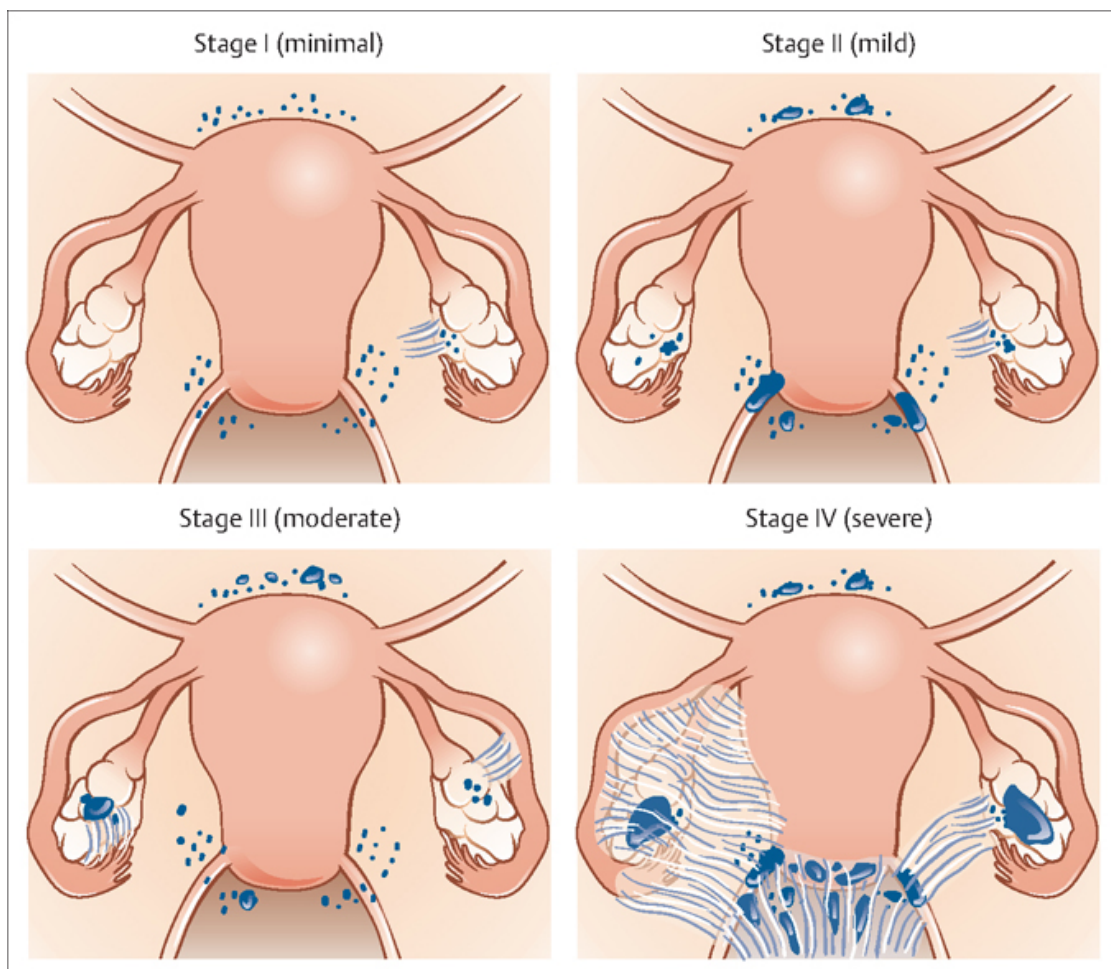
Επιπλέον, υπάρχουν και ανατομικές ανωμαλίες που εύκολα θα μπορούσαν να διαγνωστούν όπως συμφύσεις, ανάπτυξη ουλώδους ιστούς στο μυομήτριο, στις σάλπιγγες και στις ωθήκες. Με αυτόν τον μηχανισμό της ουλωποίησης ουσιαστικά παρεμποδίζεται η ωοθυλακιορρηξία, επειδή το κροσσωτό άκρο της σάλπιγγας δεν μπορεί να

συλλάβει το ωοθυλάκιο για να γονιμοποιηθεί και επηρεάζει επίσης και την μεταφορά του στον ενδομήτριο χώρο προκειμένου να εμφυτευτεί. Επιπρόσθετα, παρατηρούνται και ορμονικές διαταραχές που επηρεάζουν τον άξονα υποθάλαμου, υπόφυσης, γονάδων, όπως την έκκριση των γοναδοτροπινών, ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης, διαταραχές ανάπτυξης του ωοθυλακίου, όπως το σύνδρομο άρρηκτου ωχρινοποιημένου ωαρίου (LUF) και γενικότερα σημαντικές διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας.

Κλείνοντας, η γονιμότητα των γυναικών με ενδομητρίωση μπορεί να επηρεαστεί και από την χειρουργική αντιμετώπιση των ενδομητριομάτων. Η γονιμότητα της ασθενούς επηρεάζεται όταν χειρουργείται η ωθήκη, προκειμένου να αντιμετωπιστεί η ενδομητριοσική κύστη της ασθενούς και μάλιστα με μη αναστρέψιμες συνέπειες για τις γονάδες της ασθενούς, άρα και για την γονιμότητα της.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ενδομητρίωσης δεν γίνεται εύκολα, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, αργεί κατά μέσο όρο 7,5 έτη (Προδρομίδου 2019:51). Η καθυστέρηση της διάγνωσης από το κλινικό γιατρό δικαιολογείται από την συμπτωματολογία που περιέχει γενικά συμπτώματα και όχι κάποιο αποκλειστικό χαρακτηριστικό σημείο/σύμπτωμα που να ταυτοποιεί την διάγνωση της ενδομητρίωσης. Ως εκ τούτου, πολλές φορές η ασθενής διαγιγνώσκεται με άλλους παθολογικούς τίτλους όπως σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, φλεγμονώδη νόσο της πυέλου ή ακόμα και με ψυχοσωματικά προβλήματα.



ΕΙΚΟΝΑ 8: ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Η διάγνωση της ενδομητρίωσης θα πρέπει να λάβει υπόψη το ατομικό αναμνηστικό ιστορικό δηλαδή τα προβλήματα που αναφέρει η ασθενής, όπως την



δυσμηνόρροια, την δυσπαρεύνια και την υπογονιμότητα. Επίσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και το οικογενειακό ιστορικό και ιδιαίτερα των γυναικών πρώτου βαθμού.

Η διάγνωση της ενδομητρίωσης ενισχύεται μέσα από την κλινική εξέταση της ασθενούς κατά την ψηλάφηση της μήτρας, αυτή μπορεί να έχει χαμηλή κινητικότητα,

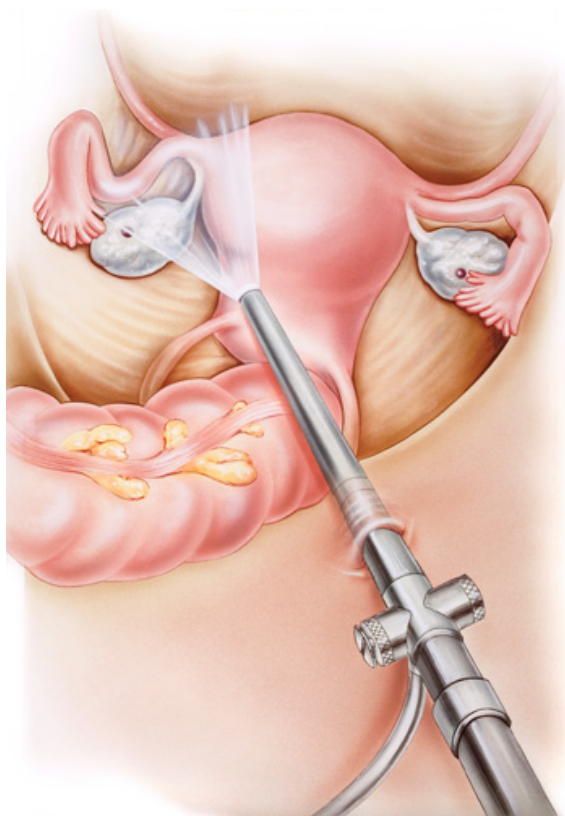


**ΕΙΚΟΝΑ 7: ΠΑΣΧΟΥΣΑ ΜΗΤΡΑ ΚΑΙ ΩΟΘΗΚΕΣ ΑΠΟ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ**

να βρίσκεται πιθανώς καθηλωμένη ή και ακόμα σε οπίσθια κάμψη, λόγω των συμφύσεων. Στην περίπτωση που πάσχουν και οι ωοθήκες παρατηρείται ευαισθησία της ασθενούς κατά την ψηλάφηση, το εξάρτημα είτε μπορεί να βρεθεί σε έτερο τόπο ανατομικά όπως προσκολλημένο πάνω στην μήτρα ή και ακόμα στο πυελικό τοίχωμα. Η ψηλάφηση μπορεί ακόμα να αναδείξει και την ύπαρξη μάζας στις ωοθήκες. Οι μάζες αυτές είναι συνήθως ενδομητρώματα, δηλαδή σοκολατοειδείς κύστες, που περιέχουν οξειδωμένο αίμα της εμμήνου ρήσεως. Οι μάζες αυτές μπορεί εύκολα να αξιολογηθούν με την βοήθεια την υπερηχογραφικής απεικόνισης, στα πλαίσια του γυναικολογικού ιατρείου.

Επίσης, κατά την κλινική εξέταση μπορεί να εντοπίζονται οζίδια ευαίσθητα στην ψηλάφηση, στο ιερομητρικούς συνδέσμους, στο δουγλάσειο και στο ορθοκολπικό διάφραγμα. Επίσης, οι ενδομητριοειδείς εστίες μπορεί να φαίνονται και με γυμνό μάτι στον κόλπο κατά την τυπική γυναικολογική εξέταση με το μητροσκόπιο, στην περίπτωση που θίγεται ο κόλπος. Όμως, υπάρχει και η περίπτωση της ενδομητρίωσης και στα παρακείμενα όργανα όπως στην ουροδόχο κύστη και στο ορθοσιγμοειδές.

Σε αυτήν την περίπτωση μπορεί να χρησιμοποιηθούν και άλλες μέθοδοι όπως το διορθικό υπερηχογράφημα, η κυστεοσκόπηση, ή ενδοφλέβια πυελογραφία και η ορθοσιγμοειδοσκόπηση. Άλλες απεικονιστικές μέθοδοι που μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν και να συνηγορήσουν για την διάγνωση της ενδομητρίωσης είναι, η μαγνητική και η αξονικής τομογραφία της πυέλου. Η οριστική και τελική διάγνωση



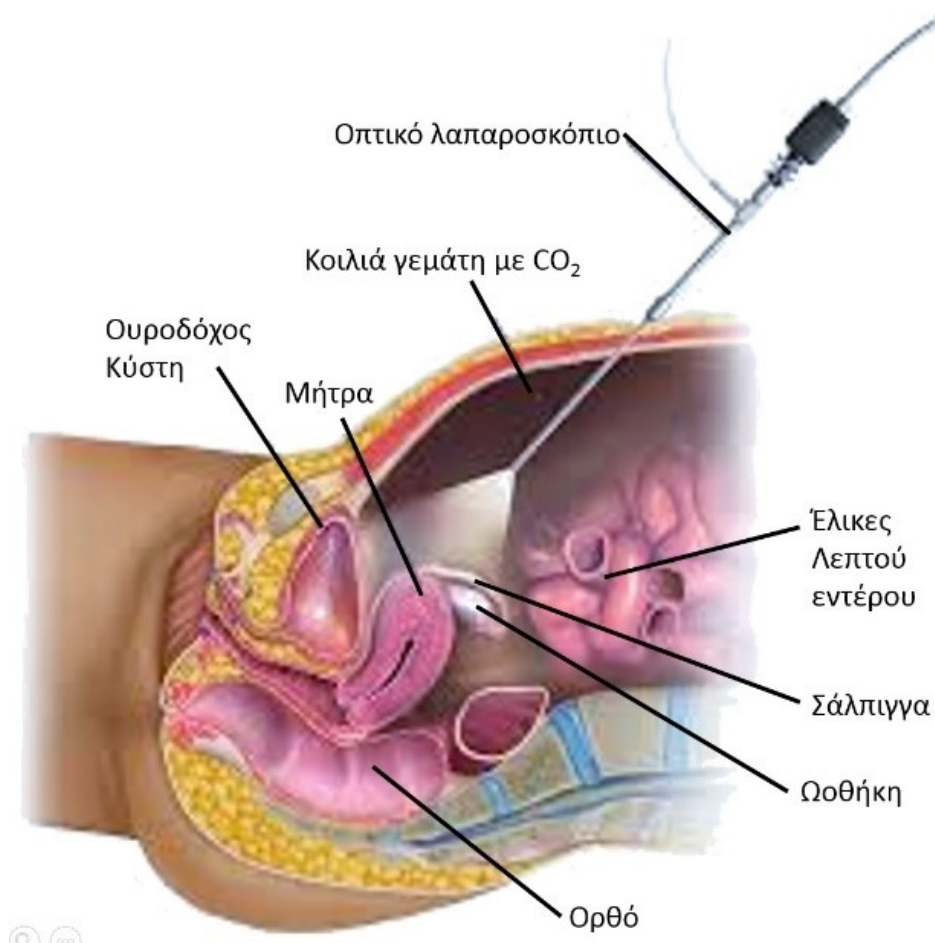
**ΕΙΚΟΝΑ 3: ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ  
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ  
ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ 1**

της ενδομητρίωσης μπορεί να τεθεί **ΜΟΝΟ** με άμεση επισκόπηση των εστιών στην πύελο, δηλαδή μόνο μετά από διαγνωστική λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία, όπου θα επισκοπηθούν τα ενδομητρώματα των ωοθηκών, οι περιτοναϊκές ενδομητριοειδείς εστίες όπως και οι συμφύσεις που αλλάζουν την φυσιολογική ανατομία της πυέλου. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί ανώμαλη αγγείωση του περιτόναιου όπως και περιτοναϊκή ελλείμματα (σύνδρομο Allen-master).

Συνεπώς, κατά την λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία λαμβάνεται βιοψία για να γίνει ιστολογική εξέταση και η σταδιοποίηση της πάθησης ανάλογα με τον βαθμό της κυτταρικής δραστηριότητας και τον βαθμό της ίασης των εστιών. Όπως μας

πληροφορεί ο Λουτράδης, “Απαραίτητη για την διάγνωση είναι η ανάδειξη ενδομητρικών αδενίων και στρώματος. Στο 77% των περιπτώσεων διαπιστώνεται η

παρουσία μακροφάγων πλήρων αιμοσιδηρίνης” (Λουτράδη, 2018:633). Οι ενδομητριοσικές εστίες μπορεί να βρίσκονται σε διαφορετικό στάδιο η κάθε μία στον ίδιο ασθενή, οπότε λαμβάνονται πολλά δείγματα για ιστολογική εξέταση, ώστε να μπορεί να γίνει, μια πιο συνεπής πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου. Οι εστίες αυτές, μακροσκοπικά μπορεί να βρίσκονται σε διαφορετικό στάδιο. Οι βλάβες μπορεί να εντοπίζονται σε διαφορετικό χρώμα ανάλογο του σταδίου που βρίσκεται η κάθε μια σε ερυθρές, κυανές, καφέ-μαύρες λευκές ακόμα και μη χρωματισμένες.



ΕΙΚΟΝΑ 4: ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ 2



## ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρεία της Ιατρικής της Αναπαραγωγής (ASRM) η ενδομητρίωση μπορεί να ταξινομηθεί σε 4 στάδια που σχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου. Η σταδιοποίηση συνοδεύεται παράλληλα και από την βαθμολόγηση της βαρύτητας της νόσου.



ΕΙΚΟΝΑ 5: ΠΑΣΧΟΥΣΑ  
ΜΗΤΡΑ ΑΠΟ  
ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Η σταδιοποίηση σχετίζεται με την παρουσία επιπολίσ, εν τω βάθει ενδομητρίωσης στις ωοθήκες και στο περιτόναιο, την έκταση αλλά και το χρώμα των ενδομητρωσικών εστιών ερυθρές, κυανές, λευκές, την κατάληψη του δουγλασείου, αλλά και με την παρουσία συμφύσεων στις ωοθήκες και στις σάλπιγγες. Η σταδιοποίηση γίνεται συνήθως με την λαπαροσκόπηση και έπειτα δημιουργείται ένα σκαρήφημα της πυέλου όπου καταγράφονται όλα τα ευρήματα.

<b>ΣΤΑΔΙΟ I :</b>	ελάχιστη	1-5 βαθμοί
<b>ΣΤΑΔΙΟ II:</b>	ελαφρά	6-15 βαθμοί
<b>ΣΤΑΔΙΟ III:</b>	μέτρια	16-40 βαθμοί
<b>ΣΤΑΔΙΟ IV:</b>	βαριά	> 40 βαθμοί

Πέρα από το αμερικανικό σύστημα σταδιοποίησης της ASRM, υπάρχει και ένα άλλο σύστημα ταξινόμηση το οποίο χρησιμοποιείται κυρίως στην Ευρώπη και πιο συγκεκριμένα στις γερμανόφωνες χώρες το σύστημα σταδιοποίησης ENZIA. Το

**Πίνακας 29.1.** Αμερικανική Εταιρεία της Ιατρικής της Αναπαραγωγής. Ανανεωμένη ταξινόμηση της ενδομητρίωσης.

Περιτόναιο	Ενδομητρίωση	<1 cm	1-3 cm	>3 cm	
		Επιφανειακή Εν τω βάθει	1 2	2 4	4 6
Ωοθήκη	Δ. Επιφανειακή Εν τω βάθει	1 4	2 16	4 20	
	Α. Επιφανειακή Εν τω βάθει	1 4	2 16	4 20	
	<b>Εξάλειψη Δουγλάσειου</b>	Μερική 4	Ολική 40		
	<b>Συμφύσεις</b>	<1/3 εγκλωβισμού	1/3-2/3 εγκλωβισμού	>2/3 εγκλωβισμού	
Ωοθήκη	Δ. Ταινιοειδείς Παχείες	1 4	2 8	4 16	
	Α. Ταινιοειδείς Παχείες	1 4	2 8	4 16	
	Σάλπιγγα	Δ. Ταινιοειδείς Παχείες	1 4*	2 8*	4 16
		Α. Ταινιοειδείς Παχείες	1 4*	2 8*	4 16

\* Αν το χροσσωπό άκρο της σάλπιγγας είναι τελείως εγκλωβισμένο μετατρέπεται η βαθμολογία σε 16

## ΕΙΚΟΝΑ 6: ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΒΙΒΛΙΟ ΤΟΥ ΜΠΟΝΤΗ

σύστημα ENZIAN λαμβάνει επίσης υπόψη, την κατάληψη από ενδομητρίωση των παρακείμενων ιστών όπως των ουρητήρων, της ουροδόχου κύστης, του δουγλάσειου, το ορθοσιγμοειδές και γενικότερα το έντερο. Επίσης, το ENZIAN καταγράφει και τους άξονες επέκτασης της ενδομητρίωσης στην πύελο, πιο αναλυτικά τον προσθιοπίσθιο, τον κατακόρυφο και τον οριζόντιο άξονα και τέλος την πιθανή συνοσηρότητα με την αδενομύωση.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της ενδομητρίωσης δεν είναι μια απλή υπόθεση και τις περισσότερες φορές είναι πραγματικά μια πρόκληση για την θεραπευτική ομάδα που έχει αναλάβει την θεραπεία της ασθενούς.

Η θεραπεία ακολουθεί κατά κανόνα δύο σχήματα, το φαρμακευτικό και το χειρουργικό σχήμα, αλλά μπορεί να ακολουθηθεί και το συνδυαστικό σχήμα, δηλαδή πρώτα χειρουργική αντιμετώπιση και έπειτα φαρμακευτική αγωγή για αποφυγή υποτροπής των συμπτωμάτων.

Όμως, σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να λάβουμε υπόψη μας κάποιες πολύ σημαντικές παραμέτρους για να προτείνουμε, και για να προσφέρουμε την κατάλληλη θεραπεία. Οι παράμετροι αυτοί έχουν να κάνουν με την ηλικία στην οποία βρίσκεται η γυναίκα, π.χ. μια γυναίκα πολύ κοντά στην εμμηνόπαυση ή μια γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας που είναι άτεκνη, ή που δεν έχει ολοκληρώσει τον κύκλο της οικογένειας της. Ένας άλλος πολύ σημαντικός παράγοντας είναι το στάδιο της ενδομητρίωσης, το είδος και η έκταση των εστιών, όπως και η βαρύτητα των συμπτωμάτων που αναφέρει η ασθενής. Η εμπειρία και οι εξειδικευμένες γνώσεις του θεράποντος γιατρού είναι ένας πολύ κρίσιμος παράγοντας, και σε κάποιες ιδιαίτερες περιπτώσεις θα χρειαστεί και η συνδρομή τόσο ουρολόγου χειρουργού, όσο και γενικού χειρουργού.

Εν κατακλείδι, θα μπορούσαμε να πούμε πως η καλύτερη θεραπεία για την ενδομητρίωση είναι η εξατομικευμένη θεραπεία.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα φάρμακα πρώτης γραμμής είναι τα **μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναλγητικά**, η χρησιμότητά τους έγκυται στην καταστολή του πόνου, μέσα από την καταστολή των προσταγλαδινών, που παράγουν οι εστίες της βλάβης της ενδομητρίωσης. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως για να καταπολεμήσουν τον έντονο σωματικό πόνο, που δημιουργείται από τον ορμονικό καταρράκτη του έμμηνο κύκλο της ασθενούς. Επίσης, στα περιστατικά

της έντονης δυσμηνόρροιας κατά το πλείστον υπάρχει η υποψία της νόσου αλλά δεν μπορεί να τεθεί ακόμα η διάγνωση, που γίνεται μόνο μετά την λήψη βιοψίας μετά από λαπαροσκόπηση. Επίσης, πολλές φορές μπορεί να δοθούν και οπιοειδή αναλγητικά για την καταστολή του πόνου.

**Αντισυλληπτικά Δισκία** που περιέχουν την ουσία εθινυλ-οιστραδιόλης EE2, φαίνεται ότι συμβάλουν στην φθοροποίηση και τελικά στον εκφυλισμό της βλάβης μέσα από την αναστολή της ωθηλακιορρηξίας. Τα αντισυλληπτικά δισκία δίνονται επίσης και για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της δυσμηνόρροιας. Επίσης, συστήνονται στην ασθενή μετά το χειρουργείο για αποφυγή επανεμφανίσεις της ενδομητρίωσης.

**Προγεσταγόνα**, με την χρήση αυτών των φαρμάκων αναστέλλεται και πάλι η ωθηλακιορρηξία με την καταστολή της LH, με τελικό αποτέλεσμα να ατροφούν και να εκφυλίζονται οι ενδομητρωσικές εστίες. Τα προγεσταγόνα σε αντίθεση με τα αντισυλληπτικά δισκία είναι δύσκολο να ρυθμίσουν τον κύκλο της ασθενούς και μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη διάφορων διαταραχών. Τα προγεσταγόνα μπορούν να δοθούν στην ασθενή με την μορφή χαπιών, δηλαδή να κάνει συστηματική χρήση, αλλά και με την μορφή ενδομητρίου σπειράματος με σταδιακή απελευθέρωση λεβονογεστρέλης που δεν επηρεάζει τον έμμηνο κύκλο της ασθενούς.

**Αγωνιστές GnRH**, χορηγούνται σε ενέσιμη μορφή, μια φορά κάθε μήνα, η ανά τρίμηνο με μορφή depot. Υπάρχουν επίσης με την μορφή εμφυτεύματος όπως και σε εισπνεόμενα από την μύτη. Οι αγωνιστές GnRH δίνονται στην ασθενή για 3 έως 6 μήνες και επηρεάζουν την λειτουργία της υπόφυσης. Η υπόφυση καταστέλλεται και ως εκ τούτου, δεν παράγονται οι κατάλληλες ορμόνες για να διεγείρουν την ωθηλική λειτουργία και η ασθενής μπαίνει σε ένα είδος εμμηνόπαυσης αναστρέψιμης. Η προσωρινή εμμηνόπαυση βοηθάει στην υποστρόφη των εστιών της βλάβης και κατά επέκταση και των συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης. Οι αγωνιστές γίνονται το φάρμακο εκλογής όταν αποτυγχάνουν οι αντισυλληπτικά δισκία και η προγεστερόνη. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφέρουμε, πως με την τεχνητή εμμηνόπαυση που μπαίνει η ασθενής, εμφανίζονται όλα τα τυπικά συμπτώματα την εμμηνόπαυσης, όπως τα αγγειοκινητικά, η ξηρότητα του κόλπου και η απώλεια οστικής μάζας.

**Ανταγωνιστές GnRH** σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν και οι ανταγωνιστές ως πρώτης γραμμής φαρμακευτική αγωγή για τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης. Οι ανταγωνιστές μπορεί να είναι και μια καλύτερη επιλογή φαρμακευτικής αντιμετώπισης επειδή δεν προκαλούν με τον τρόπο δράσης τους στον οργανισμό, το κύμα αιχμής της ωχρινότροπου ορμόνης.

**Νταναζόλη** είναι ένα συνθετικό στεροειδές της τεστοστερόνης (17 $\alpha$ -ethinyl). Ο μηχανισμός δράσης της νταναζόλης είναι περίπλοκος, και ουσιαστικά συμβάλλει μέσα από την αρρενοποίηση στην καταστολή των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης. Πιο αναλυτικά, η νταναζόλη καταστέλλει το μεσοκυκλικό κύμα της LH, και συμβάλλει στην αναστολή της στεροειδογένεσης από το ωχρό σωματίο. Επίσης, η νταζόλη ουσιαστικά οδηγεί στην απο-οιστρογονοποίηση του ορμονικού γενετικού συστήματος της γυναίκας και επιφέρει από την άλλη, ένα υπερ-ανδρογονικό περιβάλλον.

Ο μηχανισμός δράσης της, είναι η αρρενοποίηση, η οποία συμβάλλει στην αποχώρηση των συμπτωμάτων την ενδομητρίωσης, του χρόνιου πυελικού άλγους και την αναστολή της εμμήνου ρύσεως. Όμως, η νταναζόλη ενέχει κάποιες πολύ σημαντικές παρενέργειες, που έχουν να κάνουν με την αρρενοποίηση όπως υπερτρίχωση, ακμή, ατροφία μαστών και αύξηση βάρους. Επιπλέον εντοπίζεται αυξημένη συγκέντρωση λιπιδίων στις αιματολογικές εξετάσεις των ασθενών, ενώ μια μελέτη αναφέρει αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών (EMΓΕ). Πολλές φορές, οι παρενέργειες της δράσης της, είναι και ο λόγος της μη συμμόρφωσης των ασθενών στην θεραπεία.

**Ενδομήτριο σπείραμα προγεστερόνης** μια άλλη σημαντική θεραπεία για την αντιμετώπιση του πόνου της ενδομητρίωσης είναι το σπείραμα λεβονογεστρέλης. Η τοποθέτηση του γίνεται στα πλαίσια του γυναικολογικού ιατρείου και η αποτελεσματικότητα της δράσης του λαμβάνει χώρα μετά από έξι μήνες από την τοποθέτηση του. Το σπείραμα απελευθερώνει ημερησίως περίπου 20 $\mu$ g λεβονογεστρέλης, που είναι ένα είδος προγεσταγόνου, που καταστέλλει την δράση των οιστρογόνων και κατα επέκταση των συμπτωμάτων του πυελικού πόνου, που προκαλούν οι εστίες της βλάβης. Το σπείραμα λεβονογεστρέλης δρα τοπικά και

συμβάλει στην αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης, με την ατροφία του ενδομητρίου και της αμμηνόρροιας, πιθανώς κατά τους πρώτους μήνες της τοποθέτησης. Όμως, θα πρέπει να τονίσουμε ότι δεν αναστέλλει την ωορρηξία. Η τοπική δράση του σπειράματος με το προγεσταγόνο της λεβονογεστρέλης είναι σημαντική επειδή η απελευθέρωση της λεβονογεστρέλης είναι τοπική και δεν επηρεάζει την συστηματική κυκλοφορία με αυξημένες τιμές των λιπιδίων και των παραγόντων της πήξης του αίματος. Το σπείραμα μπορεί να αφαιρεθεί μετά από 5 έτη, αλλά ακόμα και άμεσα μετά από οποιαδήποτε επιπλοκή. Το κύριο μειονέκτημα είναι το γεγονός ότι δεν καταστέλλει την ωορρηξία και μπορεί να δημιουργηθούν ενδομητρώματα στις ωοθήκες, να συμβεί αποβολή του σπειράματος από την ασθενή και να δημιουργηθεί πυελική μόλυνση λόγω της ύπαρξης ξένου σώματος και εξαιτίας της συγκέντρωσης μικροβίων. Κλείνοντας, λόγω της τοπικής του δράσης, θεωρείται ιδανική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ορθόκολπικής ενδομητρίωσης και της δυσπαρεύνειας.

Σήμερα γίνεται μελέτη και για άλλες φαρμακευτικές ουσίες που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην κάμψη των συμπτωμάτων του πόνου και της υπογονιμότητας της ενδομητρίωσης. Όπως, **οι αναστολείς της αρωματάσης** λετροζόλη και αναστροζόλη που προτείνεται από τις μελέτες, αυτές να χρησιμοποιούνται κυρίως σε συνδυασμό με ανάλογα GnRH και έτσι να ελαττώνουν τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα. Όπως επίσης και οι **αντι-αγγειογενετικοί** παράγοντες που αποτρέπουν την νεοαγγείωση των εστιών της ενδομητρίωσης. Η **γεστριγόνη** δρα στον υποθάλαμο και καταστέλλει την FSH και την LH. Οι **Εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνου (SERM)**, έχουν δράση αγωνιστή και ανταγωνιστή του υποδοχέα των οιστρογόνων ειδικά για τους ιστούς. Οι **Εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέα προγεστερόνης (SPRM)**, όπου δρουν ανάλογα ως αγωνιστές και ανταγωνιστές για τους υποδοχείς προγεστερόνης των ιστών.

## ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Ο **Βελονισμός** είναι μια εναλλακτική συμπληρωματική θεραπεία. Ο βελονισμός χρησιμοποιείται όταν οι φαρμακευτική και η χειρουργική αντιμετώπιση δεν μπορούν να ανακουφίσουν την ασθενή από τους έντονους πόνους της ενδομητρίωσης συμβατούς με τον καταμήνιο κύκλο αλλά και με την σεξουαλική επαφή. Ο βελονισμός διεγείρει τα κατάλληλα κέντρα για την αντίληψη του πόνου μέσα από την διάχυση των ανασταλτικών ελέγχων του οργανισμού. Η αποτελεσματικότητά του είναι υπό το πρίσμα αμφισβήτησης. Όμως, σύμφωνα με το CNGOF και το ASRM, ο βελονισμός μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Η **ηλεκτροθεραπεία (TENS)** γίνεται με την βοήθεια βεντουζών σιλικόνης, που εφαρμόζονται στην περιοχή του ιερού και εμποδίζει την διέλευση του σήματος του πόνου κατά μήκος του νεύρου. *“Μετά από σύγκριση του βελονισμού με το TENS που εφαρμόστηκε στην ιερή περιοχή από ασθενείς με ενδομητρίωση, και οι δύο μέθοδοι έδειξαν μείωση του χρόνιου πυελικού πόνου, της βαθιάς δυσπαρεύνιας και βελτίωση της ποιότητας ζωής γυναικών με εν τω βάθει ενδομητρίωση. Το CNGOF αναφέρει ότι το TENS έχει βρεθεί ότι έχει αξία στην πρωτοπαθή δυσμηγόρροια” (Καλαϊτζόπουλος και συνεργάτες 2021:6).*

Τα **διατροφικά προϊόντα και οι βιταμίνες**, αν και δεν υπάρχει στην βιβλιογραφία, αρκετή ερευνητική εργασία, που θα μπορούσε να μας προσφέρει ασφαλή συμπεράσματα για τη διαχείριση της ενδομητρίωσης μέσα από τις βιταμίνες και τα διατροφικά προϊόντα, ωστόσο γίνεται λόγος για τις βιταμίνες B1, B6 και D στην διαχείριση του έντονου πόνου. Επίσης, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες όσο αφορά την συμπεριφορά, τις συνήθειες και τον τρόπο ζωής των ασθενών με ενδομητρίωση.



## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Η αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης γίνεται και χειρουργικά για την πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση της, αν και θα πρέπει να θυμόμαστε πως η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια νόσος που θα πρέπει από την εμφάνιση της και εφόρου ζωής, να παρακολουθείται και να αντιμετωπίζεται επαρκώς, εφόσον καταστρατηγεί την ποιότητα ζωής και την γονιμότητα της ασθενούς.

Η πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση έχει να κάνει με την ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων και των ενδομητριομάτων που φέρουν, την εκρίζωση των οζιδίων διήθησης, την αφαίρεση των ενδημητριοσικών εστιών και την λύση των συμφύσεων της πυέλου για την αποκατάσταση της ανατομίας της ασθενούς. Θα πρέπει όμως να τονίσουμε πως αυτή η επιλογή της χειρουργικής αντιμετώπισης δεν θα ήταν καλό να συστήνεται σε γυναίκες, που είναι ακόμα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν έχουν ολοκληρώσει τον οικογενειακό τους κύκλο. Οι περισσότερες γυναίκες που διαγιγνώσκονται άλλωστε με ενδομητρίωση είναι αναπαραγωγικής ηλικίας. Ως εκ τούτου, συνήθως επιλέγεται μια συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση.

Η συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο τον σεβασμό στην γονιμότητα της γυναίκας και της επιθυμίας της να τεκνοποιήσει. Κατά την συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση θα αφαιρεθούν οι μεγάλες εστίες της ενδομητρίωσης από το περιτόναιο, αλλά όταν οι εστίες αυτές κυμαίνονται από 1-3mm μπορούν να εξαχνωθούν και με το ηλεκτρικό ρεύμα αλλά και με το laser. Η πιο κρίσιμη καμπή της συντηρητικής χειρουργικής αντιμετώπισης είναι τα ενδομητρίωματα των ωοθηκών, τονίζοντας πως ο χειρουργικός σεβασμός των ωοθηκών καθιστά δυνατή μια μελλοντική εγκυμοσύνη, επειδή προφυλάσσονται η εφεδρείες των ωοθηκών.

Οι εστίες της ενδομητρίωσης στις ωοθήκες μπορεί να εξαχνωθούν με laser, argon beam ή διπολικού ρεύματος. Τα ενδομητρίωματα θα αφαιρεθούν και αυτά προσεκτικά, αφού πρώτα θα παροχετευτεί το περιεχόμενο τους προσεκτικά για να μην συμβεί κάποια ρήξη της κύστης και με την πτώση του υγρού, που περιέχουν, έχουμε διασπορά των εστιών της ενδομητρίωσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα.



Συγχρόνως, κατα το ελάχιστο δυνατό θα πρέπει να γίνεται η χρήση της διαθερμίας στις ωοθήκες, για να μην καταστρέφονται οι ωοθηκικές εφεδρείες. Η λύση των συμφύσεων θα πρέπει να γίνεται προς όφελος της επικοινωνίας των ωοθηκών με τις σάλπιγγες σε γυναίκες που θέλουν να τεκνοποιήσουν και που αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας. Η χρήση αντισυφυτικών φραγμών πάνω στο τραύμα μπορεί πιθανώς να λειτουργήσει αποτρεπτικά για την επανεμφάνιση συμφύσεων.

Η χειρουργική μέθοδος που επιλέγεται όλο και περισσότερο στις μέρες μας είναι η λαπαροσκόπηση, έναντι της λαπαροτομίας για την αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης. Η λαπαροσκόπηση επιτρέπει την πιο γρήγορη ανάρρωση της ασθενούς, το χειρουργικό πεδίο δεν είναι ανοιχτό στην ατμόσφαιρα και έτσι περιορίζεται η επαφή με τα μικρόβια, ο χειρουργός με την χρήση της κάμερας μπορεί να εντοπίσει και το πιο δύσκολο σημείο ενδομητρωσικής βλάβης, και να κρατήσει ακόμα και αρχείο από την επέμβαση, επιπλέον, ο χειρουργός διαθέτει καλύτερο οπτικό πεδίο, όπου με την έκπλυση και παροχέτευση του αίματος είναι πάντα καθαρό, υπάρχει περιορισμένη απώλεια αίματος από την ασθενή και με την λαπαροσκόπηση περιορίζονται οι μετεγχειρητικές συμφύσεις. Επίσης, κατά την λαπαροσκόπηση έχουμε καλύτερα αισθητικά αποτελέσματα. (Λουτράδη και συνεργάτες, 2018:635-636)

Μια άλλη χειρουργική θεραπευτική προσέγγιση κυρίως για την αντιμετώπιση του ακραίου πόνου είναι η εκτομή του προιερού νεύρου από το οποίο νευρώνεται η μήτρα. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αυτής είναι αμφισβητούμενη επειδή, σχετίζεται με αιματώματα του προιερού νεύρου όπως και με μη αναστρέψιμα προβλήματα που σχετίζονται με την ούρηση και την κένωση του εντέρου

Επίσης, υπάρχει και η συνδυαστική θεραπευτική προσέγγιση, που η χειρουργική θεραπεία ακολουθείται κατα προτίμηση από την ορμονική αγωγή με GnRH αγωνιστές κατά της ενδομητρίωσης.

Κλείνοντας, θα πρέπει να επισημάνουμε πως η επιλογή της χειρουργικής αντιμετώπισης θα πρέπει να γίνεται βάση δυο πολύ σημαντικών παραγόντων την βαρύτητα της νόσου, την ηλικία της γυναίκας όπως και της επιθυμίας της να

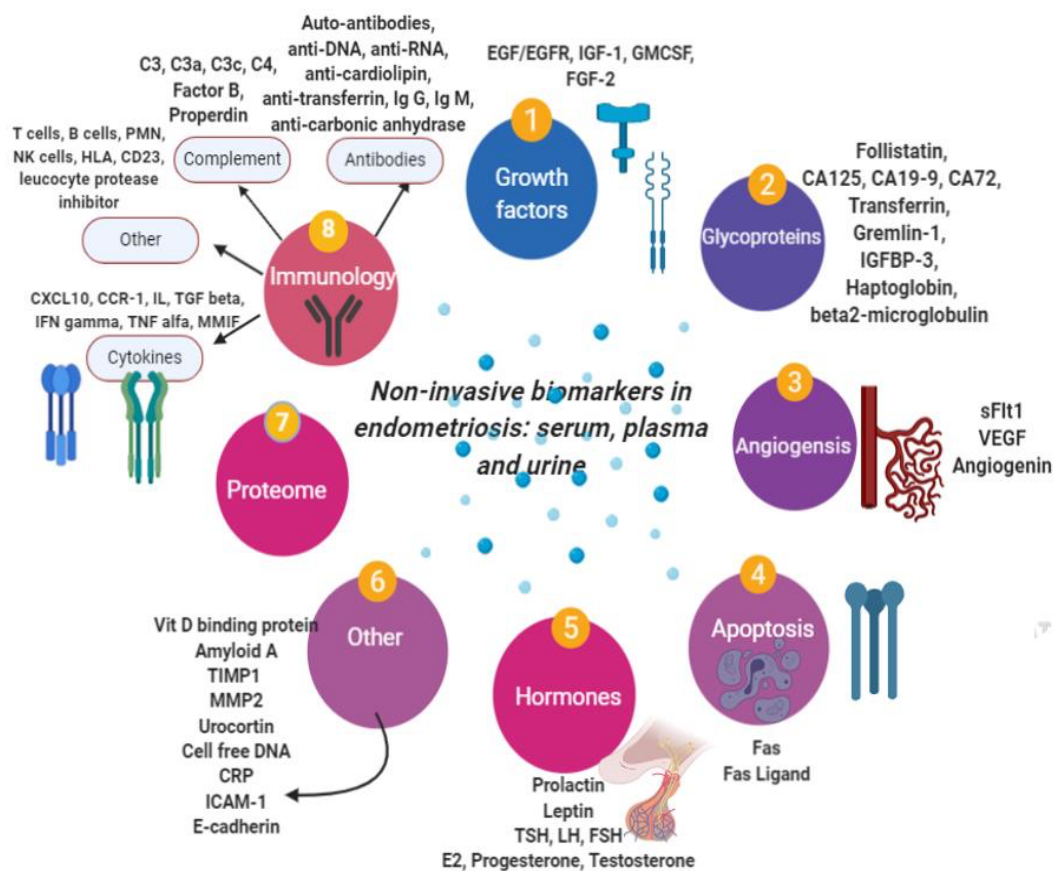
διατηρήσει την γονιμότητα της και να απολαμβάνει με υψηλό επίπεδο ποιότητας την ζωή της.

## **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

Οι διεγχειρητικές επιπλοκές που μπορεί να συμβούν είναι ο τραυματισμός παρακείμενων οργάνων όπως των ευγενών οργάνων της ουροδόχου κύστης και του εντέρου στην προσπάθεια να εκριζωθούν οι διηθητικές εστίες από πάνω τους. Επίσης, μπορεί να προκληθεί αιμορραγία όπως και τραυματισμός νευρικών κλάδων.

Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να αποφεύγονται κατά τον δυνατό περισσότερο. Οι επιπλοκές σχετίζονται με την λειτουργία του εντέρου και της ουροδόχου κύστεως, την δημιουργία εκ νέου συμφύσεων, όπως και την πρόκληση συριγγίων και υπογονιμότητας. Όμως, το στοίχημα σε κάθε χειρουργείο ενδομητρίωσης είναι η διατήρηση των ωθηκικών εφεδρειών. Στην περίπτωση, που υπάρχουν εστίες ενδομητρίωσης όπως και ενδομητρώματα στις ωθήκες, κατά την αφαίρεση τους όπως και κατά την εξάχνωση των εστιών μπορούν να καταστραφούν οι ωθηκικές εφεδρείες, ως εκ τούτου θα ήταν φρόνιμο, να γίνει μια μέτρηση της αντιμυλέριας ορμόνης πριν το χειρουργείο για να δούμε την ωθηκική επάρκεια και μια μέτρηση αμέσως μετά την εγχείρηση για να κάνουμε μια αξιολόγηση της πιθανής καταστροφής των εφεδρειών των ωθηλακίων.

## **ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ**



**Figure 1.** Putative noninvasive biomarkers for endometriosis [12].

Στην ενδομητρίωση και κυρίως ο παθοφυσιολογικός της μηχανισμός, με την αύξηση της βιοτεχνολογίας και της καλύτερης κατανόησης της λειτουργίας του ανθρώπινου σώματος, μπορούμε να θέσουμε αν όχι την διάγνωση, αλλά σίγουρα την ένδειξη της ύπαρξης της ενδομητρίωσης με την χρήση των βιοδεικτών. Η ερμηνεία των βιοδεικτων στην ενδομητρίωση αν ακόμα και σήμερα δεν μπορεί να αντικαταστήσει την λαπαροσκόπηση, σίγουρα μπορεί να συμβάλλει, όμως στην ανάδειξη της ανταπόκρισης στην θεραπεία αλλά και να συμβάλει σε ένα καλύτερο οργανωμένο πλάνο χειρουργικής αντιμετώπισης.

Η παρατυπία του μηχανισμού ανάπτυξης και διατήρησης της ενδομητρίωσης εμπλέκει το ορμονικό σύστημα του οργανισμού. Πιο αναλυτικά, όπως έχουμε ήδη αναφέρει η ενδομητρίωση είναι μια ορμονοεξαρτωμενη πάθηση. Η ορμονική απόκλιση που παρατηρήθηκε μετά από επιστημονικές μελέτες, σχετίζεται με την λειτουργία των κυττάρων του ενδομητρίου. Τα κύτταρα του ενδομητρίου έχουν

κάποιος υποδοχείς για τις ορμόνες του φύλου, όπως και για άλλες ορμόνες, που διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα μέσα από το ένζυμο P450. Όμως, όπως παρατηρήθηκε στον έκτοπο ιστό του ενδομητρίου, τα κύτταρα παρουσιάζουν μια μεταλλαγή στους υποδοχείς των οιστρογόνων, οι υποδοχείς βήτα είναι περισσότεροι από τους υποδοχείς άλφα και επίσης παρατηρείται και αντίσταση στην προγεστερόνη. Ως εκ τούτου επικρατεί ένα οιστρογονικό περιβάλλον. Δεδομένου ότι αυτές οι αλλαγές στη σύνθεση και τη δράση των στεροειδών του φύλου οφείλονται στην βλάβη της ενδομητρίωσης και ενδομήτριο, τα επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης στον ορό δεν επηρεάζονται από την παρουσία ενδομητρίωσης.

Άλλες ορμόνες όπως η προλακτίνη, η λεπτίνη, η LH και η TSH έχουν στοχοποιηθεί από μελέτες ενδομητρίωσης, αλλά ο ρόλος τους ως βιοδείκτες δεν μπόρεσε να οριστεί (Countinho et. al 2019:64).

## Οι κυτοκίνες

Οι κυτοκίνες είναι μικρές πρωτεΐνες (~ 5-20 kDa ) που παράγονται από ένα ευρύ φάσμα κυττάρων, όπως μακροφάγα, Β λεμφοκύτταρα, Τ λεμφοκύτταρα και μαστοκύτταρα, καθώς και ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και διάφορα στρωματικά κύτταρα. Η λειτουργία τους είναι ο έλεγχος της ανοσολογικής απόκρισης, της φλεγμονής, της αιμοποίησης, της επούλωσης και ρυθμίζουν τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων στο σώμα και συμβάλλουν στην σηματοδότηση μεταξύ των κυττάρων. Οι κυτοκίνες, όσο αφορά την ενδομητρίωση φαίνεται να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νόσου, μέσα από μειωμένη ανοσολογική επιτήρηση, αναγνώριση και καταστροφή των ενδομήτριων κυττάρων. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργούνται οι εστίες της ενδομητρίωσης. “Μεταβλημένα επίπεδα κυτοκινών έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς με ενδομητρίωση και η διαγνωστική τους αξία έχει ποσοτικοποιηθεί. Τις τελευταίες δεκαετίες, τα πιο μελετημένα ήταν τα IL-6 και TNF-alpha και, το 2002, οι Bedalov et al. πρότεινε ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως

βιοδείκτες ενδομητρίωσης” (Countiño et. al 2019:65). Η ιντερλευκίνη IL-6 βρέθηκε σε μεγάλη συγκέντρωση στον ορό γυναικών με ενδομητρίωση, όπως και ο παράγοντας TNF-α στο περιτοναϊκό υγρό. Η επιστημονική έρευνα για αυτές τις δυο κυτοκίνες μας έδειξαν ότι, τουλάχιστον στην αρχική έρευνα, είχαν μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα, 90% και 67% αντίστοιχα για την IL-6, 100% και 89% αντίστοιχα για τον TNF-alpha (Countiño et. al 2019:65). Όμως, οι μετέπειτα επιστημονικές μελέτες δεν έδειξαν μεγάλη συσχέτιση ώστε να μπορούν να λειτουργήσουν ως βιοδείκτες για την ενδομητρίωση, αλλά σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφέρουμε πως μελετήθηκαν με άλλες τεχνικές μεθόδους ανάλυσης και δεν συμπεριέλαβαν τον έμμηνο κύκλο των ασθενών που επηρεάζουν τις τιμές των κυτοκινών.

## Χημειοκίνες

Οι χημειοκίνες είναι μικρές πρωτεΐνες και ανήκουν στην οικογένεια των κυτοκινών. Η λειτουργία των χημειοκινών είναι η κατευθυνόμενη χημειοταξία σε κοντινά κελιά. Κάποιες από τις λειτουργίες των χημειοκινών είναι να έχουν ομοιοστατικό ρόλο και μια ακόμα λειτουργία τους είναι ο προφλεγμονώδης ρόλος, η καταστροφή των ανοσολογικών κυττάρων κατά τη διάρκεια μιας ανοσολογικής απόκρισης. Η σχέση τους με την ενδομητρίωση περιγράφηκε πρώτη από τους Khorram et al. το 1993. Τα αυξημένα επίπεδα χημειοκίνης σχετίστηκαν με την ενδομητρίωση, χωρίς να έχουν περιγραφεί από την επιστημονική κοινότητα ο ακριβής μηχανισμός. Οι χημειοκίνες φαίνεται να σχετίζονται με την επιθετικότητα, την επεμβατικότητα και την εξέλιξη της ενδομητρίωσης, σύμφωνα με την αρχική μελέτη του Khorram et al. (Countiño et. al 2019:66).

Συνολικά υπάρχουν πολλές χημειοκίνες ή οι υποδοχείς τους που μελετήθηκαν. Όμως, η πιο σχετική χημειοκίνη είναι η CXCL8 (IL-8), ακολουθούμενη από CCL2 (MCP-1) και CCL5 (RANTES). Η πρώτη φάνηκε να έχει τα καλύτερα αποτελέσματα μεταξύ όλων των άλλων χημειοκινών που αξιολογήθηκαν. Ωστόσο, οι ερευνητές δεν μπορούσαν να αποδείξουν εάν οι χημειοκίνες είναι χρήσιμοι διαγνωστικοί ή προγνωστικοί βιοδείκτες της ενδομητρίωσης, επειδή υπήρχαν πολλοί περιορισμοί και

οι χημειοκίνες είναι κυτοκίνες που μπορεί να βρίσκονται σε διέγερση κάθε φορά που ο οργανισμός θέλει να αντιμετωπίσει μια φλεγμονή.

## Οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες σε κυτταρικό επίπεδο είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που είναι τα προϊόντα του μεταβολισμού του οξυγόνου. Αν και ο σχηματισμός τους αντιπροσωπεύει ένα φυσιολογικό γεγονός, θεωρούνται φλεγμονώδεις μεσολαβητές και προκαλούν κυτταρική βλάβη. Για τη διατήρηση της ομοιόστασης οξειδοαναγωγής εντός του κυτταρικού περιβάλλοντος, υπάρχουν αντιοξειδωτικά συστήματα καταπολέμησης του σχηματισμού και της δράσης των ROS, αποτρέποντας την κυτταρική βλάβη.

Όσο αφορά την ενδομητρίωση, η παλλίνδρομη ροή της εμμήνου ρύσεως στο περιτόναιο, τα ερυθροκύτταρα και τα μακροφάγα δημιουργούν τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου στον περιτόναιο, δηλαδή δημιουργούν φλεγμονώδη περιβάλλον που διευκολύνει την εμφύτευση και ανάπτυξη εστιών της ενδομητρίωσης. Πιο αναλυτικά όπως μας πληροφορεί η Countinho et. al, η παραοξονάση-1 είχε καλή ακρίβεια αλλά χρειάζεται και περαιτέρω μελέτη, ενώ τα καρβονύλια και οι θειόλες είχαν χαμηλή εξειδίκευση ή και ευαισθησία.

## Αγγειογεννητικοί παράγοντες

Η αγγειογένεση παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του ενδομητρίου σε έκτοπες περιοχές, ειδικά στο περιτόναιο και στο περιτοναϊκό υγρό. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) είναι υπεύθυνος για τη διέγερση της αγγειογένεσης. Μελέτες έχουν ήδη δείξει αυξημένα επίπεδα VEGF στο περιτοναϊκό υγρό οι ασθενείς με ενδομητρίωση, κυρίως σε αυτούς με προχωρημένη νόσο. Αν και μελέτες έχουν δείξει ότι ο VEGF διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη έκτοπων εστιών, όμως ο ρόλος του ως βιοδείκτη για την πρόγνωση ή και την διάγνωση της ενδομητρίωσης, δεν έχει αποδειχθεί.

## Γλυκοπρωτεΐνες

### CA 125

Το καρκινικό αντίγονο ca 125 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους > 200 K.D., την οποία μπορούμε να ανιχνεύσουμε στον ορό του αίματος με μονοκλωνικό αντίσωμα. Ο βιοδείκτης ca 125, είναι ο πιο γνωστός διαγνωστικός βιοδείκτης που χρησιμοποιείται για την διάγνωση της ενδομητρίωσης. Το καρκινικό αντίγονο CA 125, είναι μια γλυκοπρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους (M.B. > 200 KD). Το αντίγονο με το οποίο μπορεί να ανιχνευτεί εργαστηριακά είναι το μονοκλωνικό αντίσωμα OC - 125.

Το αντίγονο αυτό βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων, που προέρχονται από το αρχέγονο σπλαχνικό επιθήλιο, όπως το περικάρδιο, ο υπεζυγκώτας, το περιτόναιο, οι σάλπιγγες και το ενδομήτριο. Το καρκινικό αντίγονο μπορεί να βρεθεί σε διάφορα υγρά του ανθρώπινου σώματος πιο ενδεικτικά στο περιτοναϊκό υγρό, το αμνιακό υγρό ακόμα και στην τραχηλική βλέννα.

Η μεγαλύτερη συνεισφορά του δείκτη είναι στην διάγνωση της εν τω βάθει ενδομητρίωσης του σταδίου II και III, που μπορεί να μην είναι εμφανή κατά την λαπαροσκόπηση. Επιπλέον, αυτός ο βιοδείκτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανταπόκριση της ενδομητρίωσης στην θεραπεία.

Ο καρκινικός δείκτης ca 125 χρησιμοποιείται ευρέως στην γυναικολογία και την μαιευτική, επειδή είναι μια οικονομική εξέταση και σε συνδυασμό και με άλλους βιοδείκτες μπορεί να προσφέρουν την ένδειξη της ενδομητρίωσης.

### CA 153

Το καρκινικό αντίγονο ca 153 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μεγάλου μοριακού βάρους 300-400 KD, που αναγνωρίζεται από δυο μονοκλωνικά αντισώματα, το 115D8 και το DF3. Το αντίγονο ca 153 είναι βλενώδους τύπου και σχετίζεται με μεγάλη



ανταπόκριση στα κύτταρα των ωοθηκών. Η φυσιολογικές τιμές του αντιγόνου δεν μπορούν να επηρεαστούν από το φύλο, το κάπνισμα, την εγκυμοσύνη και την γαλουχία. Επίσης, χρησιμοποιείται για την ανίχνευση και άλλων καρκίνων όπως του μαστού και των ωοθηκών. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί αν και εφόσον μπορεί να λειτουργήσει σαν βιοδείκτης για την ένδειξη της ενδομητρίωσης.

## CA 199

Το καρκινικό αντίγονο ca 199 είναι μια ολιγοσακχαρίδη, ένας υδατάνθρακας υψηλού μοριακού βάρους >1.000 KD, πλούσιος σε βλενίνη. Απαντάτε η αύξηση του σε πολλά όργανα που έχουν κακοήθεια, αλλά είναι ο πιο χαρακτηριστικός δείκτης για το παγκρεατικό καρκίνωμα. Οι πρώτες μελέτες έδειχναν κάποια συσχέτιση με την ενδομητρίωση κάτι που δεν επαληθεύτηκε από τις επόμενες επιστημονικές μελέτες.

## CA 72

Το καρκινικό αντίγονο ca 72 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, που παράγεται από το αδενοκαρκίνωμα του ενδομήτριο, όπως και από άλλα αδενοκαρκινώματα, οι μελέτες έδειξαν ότι σχετίζεται με την ενδομητρίωση ευαισθησίας 2% και ειδικότητας 80%.

## *Το καρκινοεμβρυϊκό αντίγονο CEA*

Το καρκινοεμβρυϊκό αντίγονο CEA είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 180 KD και αποτελείται από 40% πρωτεΐνες και 60% υδατάνθρακες. Το CEA είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που έχει μελετηθεί η σχέση της με την ενδομητρίωση, όμως, χωρίς να υπάρχουν έγκυρα επιστημονικά δεδομένα ότι μπορεί να λειτουργήσει ως βιοδείκτης για την ενδομητρίωση.



## *Πλακουντιακή Πρωτεΐνη PP14*

Τα επίπεδα αυτής της πρωτεΐνης έχουν σημαντική σχέση με την ενδομητρίωση. Σε ασθενείς με ενδομητρίωση που έλαβαν αγωγή νταναζόλη, μεδροξυπρογεστερόνη ή ανάλογα της GnRH-a, οι τίτλοι αυτή της πρωτεΐνης έπεσαν σημαντικά. Η πρωτεΐνη παρουσιάζει 59% ευαισθησία και 96% ειδικότητα μετά από επιστημονικές έρευνες.

## *MicroRNA*

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας λαμβάνοντας δείγμα από άρρωστους ιστούς και άλλα σωματικά υγρά, βρέθηκε ότι μπορούν να εντοπιστούν κάποιες ασθένειες, κυρίως μέσα από την αλληλούχηση και την μικροσυστοιχία. Οι προηγούμενες τεχνικές ανάλυσης μπορούν να ερευνήσουν συστηματικά επίπεδα miRNAs και του μακρού μη κωδικοποιημένου RNA. Η απορρύθμιση των miRNAs εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης και έχουν διερευνηθεί ως πιθανοί βιοδείκτες.

Τα κυκλοφορούντα miRNAs μελετήθηκαν στην ενδομητρίωση και διαπιστώθηκε ότι μόνο το miR-20 εκφράστηκε διαφορετικά σε πολλαπλές μελέτες μεταξύ 42 διαφορετικών μη ρυθμισμένων miRNAs. Ως εκ τούτου, δεν έχει υπάρξει μέχρι στιγμής miRNA, μεμονωμένο ή σε πάνελ, που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης ενδομητρίωσης. (Tian et al. 2020:2349).

Επίσης, τα τελευταία χρόνια, οι μελέτες περιστρέφονται γύρω από τους βιοδείκτες που μπορεί να μας προσφέρουν τα ούρα των ασθενών με ενδομητρίωση, αλλά μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν ασφαλή αποτελέσματα και την ανάδειξη κάποιων βιοδεικτών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση της ενδομητρίωσης.

## Συνδυαστικές δοκιμασίες

Οι συνδυαστικές δοκιμασίες είναι ένα σύνολο δοκιμασιών τόσο βιοδεικτών όσο και απεικονιστικών εξετάσεων όπως υπερήχου, όπου όλες αυτές οι δοκιμασίες εξετάζονται συνδυαστικά αλλά ακόμα δεν έχει προταθεί από την επιστημονική κοινότητα κάποια έγκυρη συνδυαστική εξέταση για την διάγνωση της ενδομητρίωσης. Η ενδομητρίωση είναι μια πάθηση που εμπλέκει διάφορους μηχανισμούς στον οργανισμό. Η φλεγμονώδη φύση της ενδομητρίωσης, όπως βλέπουμε και από την πιο πάνω εικόνα μπορεί να επηρεάσει πάρα πολλούς βιοδείκτες του οργανισμού της ασθενούς, όπως αυξητικούς παράγοντες, παράγοντες αγγειογένεσης, ορμόνες, ανοσολογικούς παράγοντες, και γλυκοπρωτείνες, όλοι αυτοί οι βιοδείκτες μπορεί να μετρηθούν χωρίς κάποια επεμβατική μέθοδο παρά μόνο από τον ορό και το πλάσμα του αίματος, όπως και από τα ούρα.

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

*“Η ενδομητρίωση [...] εμφανίζεται στο 25-80% των υπογόνιμων γυναικών, στο 2-5% των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση και στο 10-70% των γυναικών με κύριο σύμπτωμα το πνελικό άλγος”*(Ματαλλιωτακής, 2018:16). Η ενδομητρίωση συνδέεται με την υπογονιμότητα όχι όμως με μια ευθέως ανάλογη σχέση. Η ίδια η φύση της πάθησης είναι αινιγματική για την επιστημονική κοινότητα αλλά και για την ίδια την γονιμότητα των γυναικών ασθενών με ενδομητρίωση. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν γυναίκες που βρίσκονται στο I και II στάδιο, χωρίς να αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας, και απόκτησης τέκνων. *“Μελέτες αναφέρουν ότι γυναίκες με ελάχιστη μέχρι μεσαίου βαθμού ενδομητρίωση συλλαμβάνουν χωρίς απολύτως καμία θεραπεία”* (Χρυσικόπουλος, 2002:382).

Ωστόσο, αν και αμφιλεγόμενη η φύση της ενδομητρίωσης θα πρέπει να επισημάνουμε πως ένα από τα κύρια συμπτώματα που αναγνωρίζει η επιστημονική κοινότητα για την ενδομητρίωση είναι η υπογονιμότητα και ο πόνος, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, το συνολικό ποσοστό των γυναικών που αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονομότητας/στειρότητας σχετίζεται με την ενδομητρίωση στο 30%-50% (K.V. Anastasui και συνεργάτες, 2020:1).

Πέρα από την συμπτωματολογία του πόνου που καταστρατηγεί την ποιότητα ζωής της ασθενούς με ενδομητρίωση, υπάρχει και ένα πολύ σημαντικό εδάφιο για όλες τις γυναίκες που είναι η μητρότητα. Η απόκτηση τέκνων για τις ασθενείς με ενδομητρίωση πολλές φορές είναι ένα μεγάλο στοίχημα ακόμα και για το ιατρικό προσωπικό της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης διακατέχεται από πολλές θεωρίες και αναλύεται στην αρχή του παρόντος εκπονήματος. Η ενδομητρίωση πέρα από το αίσθημα του πόνου (δυσμηνόρροια, δυσπαρέυνια), επηρεάζει και άλλα όργανα όπως την ουροδόχο κύστη, το έντερο και το ορθοσιγμοειδές. Σε αυτό το ειδικό μέρος, θα αναλυθεί η συμπλοκή της ενδομητρίωσης στην υπογονιμότητα, πως επηρεάζει τις ασθενείς στην προσπάθειά τους να τεκνοποιήσουν, μέσα από ποιους μηχανισμούς

επιηρεάζεται η γονιμότητα τους στο σύνολο της, όπως και τα θεραπευτικά σχήματα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να ανατραπεί αυτό το “καθεστώς”.

Ο πρώτος ορισμός που θα πρέπει να δοθεί σε αυτό το σημείο είναι ο ορισμός της υπογονιμότητας ώστε να υπάρχει μια κοινή βάση διαλόγου σύμφωνη με την επιστημονική κοινότητα.

*“Ο ορισμός που έγινε δεκτός σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ώστε να χαρακτηριστεί ένα ζευγάρι υπογόνιμο, είναι η απουσία της σύλληψης μετά από τουλάχιστον ένα χρόνο τακτικής συνουσίας, χωρίς τη χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων. Η τακτική συνουσία αναφέρεται σε συχνότητα συνουσίας δύο με τρεις φορές την εβδομάδα. Το χρονικό διάστημα, του ενός έτους μειώνεται στους έξι μήνες όταν η γυναίκα είναι άνω των 35 ετών. Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε **πρωτοπαθή** και **δευτεροπαθή**. Στην πρωτοπαθή δεν έχει επιτευχθεί σύλληψη στο παρελθόν, ενώ στη δευτεροπαθή έχει επιτευχθεί σύλληψη.”*

Θα πρέπει να επισημάνουμε σε αυτό το σημείο ότι ο παράγοντας της υπογονιμότητας μπορεί να προέρχεται είτε από τον άνδρα του ζευγαριού, είτε από την γυναίκα του ζευγαριού είτε και από τους δυο ταυτόχρονα. Στην παρούσα μας ενδιαφέρει ο γυναικείος παράγοντας της υπογονιμότητας και πιο συγκεκριμένα, όταν το αίτιο της υπογονιμότητας είναι η πάθηση της ενδομητρίωσης που έχει η γυναίκα ασθενής.

Η υπογονιμότητα της ενδομητρίωσης έχει πάρα πολλές εκφάνσεις και πάρα πολλές φορές μπορεί να διαπιστωθεί ότι η υπογονιμότητα σχετίζεται με διάφορες συνιστώσες που συμπεριλαμβάνονται στην παθολογία της ενδομητρίωσης, ακροθιγώς, οι παράγοντες μπορεί να είναι μηχανικοί, ανοσολογικοί, ορμονικοί, ή και σχετικοί με την διαφοροποίηση του περιτοναϊκού υγρού, σχετικοί με ανωμαλίες εμφύτευσης του ζυγωτού και με αυτόματες αποβολές, σύμφωνα με την παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης.

## Μηχανικοί Παράγοντες

Οι μηχανικοί παράγοντες σχετίζονται με συμφύσεις και ενδομητρίωματα που δημιουργούνται εξαιτίας της παθοφυσιολογίας της ενδομητρίωσης χωρίς να είναι προϋπόθεση η ύπαρξη τους για την διάγνωση της ενδομητρίωσης.

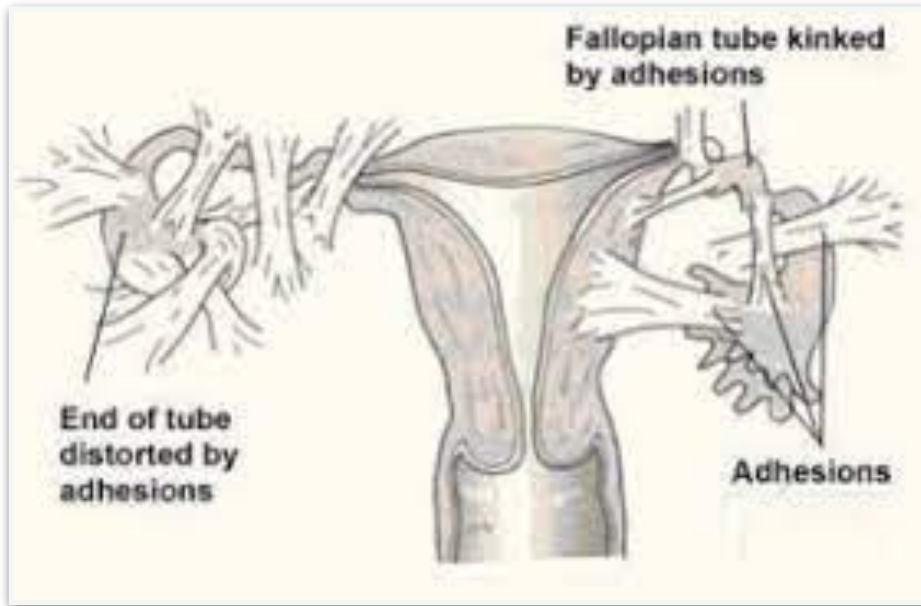
Εικόνα 2



Εύρεση σύμφυσης κατα την διάρκεια λαπαροσκόπησης

Οι συμφύσεις διαταράσσουν την φυσιολογική ανατομία της πυέλου, μπορεί να αναπτυχθούν περιτοναϊκές, περιωθηθικές και περισαλπινγικές συμφύσεις που να αντανακλούν σε πιο βαριές περιπτώσεις στο έντερο και στην ουροδόχο κύστη, οι λεγόμενες ενδοπυελικές συμφύσεις. Οι συμφύσεις μπορεί να προκαλέσουν μεγάλη αταξία την γυναικεία ανατομία και να παρεμποδίζεται με αυτόν τον τρόπο, η σύλληψη. Αναφορικά, οι συμφύσεις των σαλπίγγων πιθανώς να εμποδίζουν την λήψη του ωθηλακίου από τους κροσσούς των σαλπίγγων και να μην διαβαίνει το ωάριο την λήκυθο για να συμβεί η γονιμοποίηση στην σάλπιγγα. Συνάμα, και τα ενδομητρίωματα, οι κύστεις των ωθηκών μπορούν να συμβάλουν στην

Εικόνα 3



Διαταραχή της ανατομίας των γυναικείων γεννητικών οργάνων  
εξαιτίας συμφύσεων

υπογυνομότητα, αφού το παρέγχυμα των ωοθηκών καταβάλεται από την κύστη και δεν μπορεί να παράξει καλής ποιότητας ωάρια για γονιμοποίηση.

Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική συμφυσιόλυση για να ανακτηθεί η ανατομία της πύελου στην φυσιολογική της κατάσταση. Κατα το πλείστον, η συμφυσιόλυση γίνεται με λαπαροσκόπηση, δηλαδή την λιγότερο τραυματική μέθοδο έπειτα μπορεί να τοποθετηθεί ειδικός φραγμός μεταξύ των τραυματισμένων επιφανειών, για να μην αποτραπεί η επανεμφάνιση τους. Ο φραγμός που τοποθετείται είναι απορροφήσιμος από τον οργανισμό. Το ενδεχόμενο επανεμφάνισης συμφύσεων είναι πολύ πιθανό, επειδή δεν υπάρχει ακόμα οριστική θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμφύσεων, οι οποίες σχετίζονται με ανωμαλίες του ανοσοποιητικού συστήματος η εμφάνιση τους.

## ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

### *Δυσλειτουργία του Ανοσολογικού Συστήματος*

Μια άλλη συνιστώσα που συμβάλλει στην υπογονιμότητα είναι η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η παράτυπη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος των γυναικών με ενδομητρίωση, είναι αυτή που συμβάλλει και στην εκδήλωση αλλά και στην διατήρηση της φλεγμονής της ενδομητρίωσης. Η αυτοάνοση αυτή κατάσταση του οργανισμού είναι αυτή που συμβάλλει και στην υπογονιμότητα της ασθενούς με ενδομητρίωση.

Συγκεκριμένα, οι έκτοπες εστίες της ενδομητρίωσης συμβάλουν στην κινητοποίηση των β-λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα τα κύτταρα αυτά της ανοσολογικής απόκρισης να αναπτύσσουν ειδικά αντισώματα έναντι του έκτοπου ενδομητρίου, όμως συνάμα επηρεάζεται και η λειτουργικότητα του φυσιολογικού λειτουργικού ενδομητρίου. Η ανοσολογική απόκριση του οργανισμού επηρεάζει ανασταλτικά την δεκτικότητα του φυσιολογικού ενδομητρίου στην εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Αφού, κατά τον έλεγχο των ανοσολογικών των γυναικών με ενδομητρίωση παρατηρείται υψηλή συγκέντρωση ενεργοποιημένων μακροφάγων, κυτταρική ανοσία και κατασταλτική λειτουργία των natural killers cells. Αυτή η παράτυπη λειτουργία του ενδομητρίου δεν είναι θέσφατο ότι αποτελεί την αιτία υπογονιμότητας της ασθενούς με ενδομητρίωση, αλλά ένα πάρα πολύ καλό υπέδαφος για την ανάπτυξη και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως π.χ. ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SEL), αλλά και γενικότερα άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. (Προδρομίδου, 2019:41). Η ανάπτυξη και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων συμπληρωματικά με την σειρά τους συμβάλλουν άμεσα στην μειωμένη γονιμότητα των γυναικών με ενδομητρίωση, μέσα από την ανατροφοδότηση και επιβάρυνση της δυσλειτουργίας του ανοσολογικού συστήματος.



## ΠεριτοναϊκόΥγρό

Η συμβολή του περιτοναϊκού υγρού στην ενδομητρίωση είναι σημαντική για την παθοφυσιολογία της νόσου. Το περιτόναιο έχει κάποιες πολύ σημαντική λειτουργία στην φυσιολογία του ανθρώπινου σώματος τόσο ανοσολογική, όσο και κατα την αναπαραγωγή. Το περιτόναιο είναι η μεγαλύτερη ορώδη μεμβράνη του ανθρώπινου σώματος, έχει περίπου την ίδια έκταση με το δέρμα του ανθρώπου. Επιπλέον, το περιτόναιο είναι πλούσιο σε αγγεία, λεμφικά στελέχη και έχει ένα σημαντικό δίκτυο τριχοειδών.

Το περιτοναϊκό υγρό προέρχεται από διαπίδυση στοιχείων του πλάσματος και από τις εκκρίσεις των ωοθηκών, των σαλπγγών και ποσότητα εμμήνου ρύσεως που είναι χαρακτηριστική παθολογική κατάσταση της ενδομητρίωσης. Επιπλέον, αποτελείται και από νερό, ηλεκτρολύτες και στοιχεία μικρού μοριακού βάρους, τα οποία μεταφέρονται ελεύθερα μέσω της μεμβράνης του περιτόναιου καθώς έχει υψηλή διαπερατότητα.

Η ποσότητα που περιτοναϊκού υγρού μεταβάλλεται ανάλογα με την φάση του κύκλου στην οποία βρίσκεται η ασθενής. Η μεγαλύτερη ποσότητα αυτού παρατηρείται αμέσως μετά την ωορρηξία, επίσης η ποσότητα του Π.Υ., εξαρτάται από την δραστηριότητα των οιστρογόνων, την αγγείωση του ωχρού σωματίου και την παραγωγή των ορμονών. Τα κύτταρα που φιλοξενεί το Π.Υ. είναι πολλά όπως μακροφάγα, μεσοεπιθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, ηωσυνόφιλα και μαστοκύτταρα. Επίσης, παρατηρούνται και πολυμορφοπύρηνα σε μικρούς αριθμούς και αυξάνονται σε περιπτώσεις πυελικής φλεγμονής. (Χατζόπουλος, 2020:94-95)

Η σχέση της ενδομητρίωσης και των μεταβολών του περιτοναϊκού υγρού είναι αποδεδειγμένη από την επιστημονική κοινότητα. Οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν μεγαλύτερη ποσότητα Π.Υ. και παρατηρείται ελάττωση του σε ασθενείς με συμφυτικές επεξεργασίες της περιτοναϊκής κοιλότητας. Επίσης, στην περίπτωση της ενδομητρίωσης υπάρχει πλούσιο κυτταρικό περιεχόμενο. Όπως, κυταροκίνες, λεμφοκίνες, αυξητικοί παράγοντες, ωοθηκικά στεροειδή, προσταγλαδίνες και ιντεγκρίνες κ.α.

Στην περίπτωση της ενδομητρίωσης, τα κύτταρα της ανοσολογικής απάντησης είναι ενεργοποιημένα και αυξημένα σε πλήθος σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει υψηλή κυτταροτοξική δράση και άμεση ανοσολογική απάντηση. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί πως αυτή η κυτταροτοξικότητα είναι υπεύθυνη άμεσα για την μη εμφύτευση του ζυγώτου, αλλά επηρεάζει την λειτουργικότητα των κροσσών των σαλπίγγων να συλλάβουν το ωοκύτταρο (Χρυσικόπουλος, 2002:383). Εκεί, που η κυτταροτοξική δράση έχει αρνητική συμβολή είναι στην φαγοκυττάρωση του σπέρματος, στην κινητικότητα του και κατα την ακροσωμιακή του αντίδραση, καθώς και επίσης και στην προσπάθεια του σπερματοζωαρίου να εισέλθει το ωοκύτταρο.

### **Η Ενεργοποίηση των Φαγοκυττάρων**

Η ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων επηρεάζουν κάποιες βασικές λειτουργίες όπως την επιβίωση, τον θάνατο αλλά και την ανάπτυξη των κυττάρων. Όλες αυτές οι λειτουργίες επιτελούνται από τα ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα μέσα από μια σειρά ουσιών που εκκρίνουν, όπου ανάλογα με την εκκρινόμενη ποσότητα παρατηρείται ένας καταρράκτης συνεργατικής ή ανταγωνιστικής δράσης, δημιουργώντας ποικίλες αποκλίνουσες καταστάσεις στην ισορροπία της φυσιολογίας της ασθενούς. Οι ουσίες αυτές, μπορεί να είναι ιντερλευκίνες, αγγειακοί παράγοντες, αυξητικοί παράγοντες κ.α., ως εκ τούτου αυτό το παθολογικό status προκαλεί μια διαφοροποίηση της σχέσης ανάμεσα στο ανοσολογικό και το ενδοκρινολογικό σύστημα της ασθενούς. Πιο αναλυτικά θα πρέπει να αναφέρουμε, πως η διαταραχή αυτή, επηρεάζει την έκκριση των ωθηθικών στεροειδών που είναι μειωμένη, όπως και της προλακτίνης, της ανασταλτίνης, τον EGF, τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Κατ' επέκταση, παρατηρείται μειωμένη βιοσύνθεση προγεστερόνης στα κοκκώδη κύτταρα του ωοκυττάρου, προκαλώντας ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου, εξαιτίας της ενεργοποίησης των φαγοκυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων.

## Προσταγλαγίνες

Επίσης, ένας άλλος πολύ σημαντικός παράγοντας που εντοπίζεται να αποκλίνει από το φυσιολογικό είναι η έκκριση των προσταγλαδινών (PG). Γενικότερα, οι προσταγλαδίνες, στο ενδομήτριο παρουσιάζουν κυκλοεξαρτώμενη βιοσύνθεση, συγκεκριμένα υπάρχουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις στην μέση του κύκλου και στην εκκριτική φάση του κύκλου. Τα φαγοκύτταρα και οι προσταγλεδίνες έχουν αρνητική ανατροφοδοτική σχέση, τα φαγοκύτταρα μειώνουν την βιοσύνθεση των προσταγλαδινών, όπου η μείωση των προσταγλαδινών προκαλεί και την μείωση των φαγοκυττάρων. Σε παθολογικές καταστάσεις όμως, όπως αυτή της ενδομητρίωσης, τα αυξημένα και ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα δεν φαίνεται να μειώνουν την βιοσύνθεση των προσταγλαδινών, σε συνάρτηση με την παλλίνδρομηση της εμμηνορροσίας που χαρακτηρίζει την ενδομητρίωση. Ως εκ τούτου, παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις προσταγλαδινών στο Π.Υ. των ασθενών με ενδομητρίωση. Η αυξημένη συγκέντρωση αυτή, μπορεί να επηρεάσει την γονιμότητα των ασθενών, με διάφορους μηχανισμούς, όπως την δυσκολία εξόδου του ωοκυττάρου από το ραγέν ωοθυλάκιο, επηρεάζοντας αρνητικά την κινητικότητα των σαλπίνγων και μεταφορά του γονιμοποιημένου ωαρίου που καλείται να εμφυτευτεί, προκαλώντας επίσης πρόωρη ωχρινόλυση του ωχρού σωματίου και επηρεάζοντας αρνητικά την κινητική δραστηριότητα του μυομητρίου, με περισυσταλτικές κινήσεις αυτού, προκαλώντας αυτόματες αποβολές.

Συνεπώς, η κυτταροτοξικότητα του περιτοναϊκού υγρού και η λανθάνουσα διέγερση των προσταγλαδινών που παρατηρείται, είναι ένα status που αποκλίνει από την κυτταρική και ανοσολογική φυσιολογία της περιοχής, αν όχι άμεσα, αλλά τουλάχιστον έμμεσα μπορεί να επηρεάσει την γονιμότητα των ασθενών με ενδομητρίωση.

## ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

### *Ανωοθυλακιορρηξία*

Σε ασθενείς με ενδομητρίωση παρατηρείται ανωοθυλακιορρηξία σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται στο 17% με 20%,(Χρυσικόπουλος, 2002:385), όμως αυτή η τάση των ασθενών με ενδομητρίωση δεν είναι αυτή κάθε αυτή, που προκαλεί την υπογονιμότητα, αλλά είναι ένας ακόμη σκόπελος, που παρεμποδίζει την αυτόματη σύλληψη.

### *Η Έκκριση των Γοναδοτροπινών*

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει και πιο πάνω, η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος επηρεάζει αρνητικά την έκκριση των ενδοκρινικών ορμονών και πιο συγκεκριμένα επηρεάζεται ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυσης-γονάδες.

Η ανοσολογική εμπλοκή της ενδομητρίωσης επηρεάζει αρνητικά την έκκριση των ορμονών, των γονάδων, δημιουργώντας ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, την ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου και το συνδρόμου του ωχρινοποιημένου άρρηκτου ωοθηλακίου. Πιο αναλυτικά, τα φαγοκύτταρα παράγουν ουσίες που προκαλούν κυτταροτοξικότητα δηλαδή, κυτταροκίνες και λεμφοκίνες, που επηρεάζουν το ενδοκρινικό σύστημα. Οι ουσίες αυτές είναι η ιντρελευκίνη-1, ιντρελευκίνη-6 και ο παράγοντας TNF-α, προκαλούν παρατεταμένη έκκριση της LH, όπως και μειωμένη προωοθυλακιορρηκτική αιχμή ή και ακόμα την ύπαρξη δυο εκκριτικών αιχμών.

Η IL-1 μειώνει την έκκριση της GnRH, και επιδρά αρνητικά στην προωοθυλακιορρηκτική αιχμή της LH, όπως και ο παράγοντας TNF-α προωθεί την έκκριση των ορμονών LH, PRL, ACTH.

### *Ανώμαλη ανάπτυξη του Ωοθυλακίου*

Σε γυναίκες ασθενείς με ενδομητρίωση έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει διαταραχή στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Η διαταραχή που δημιουργείται έχει να

κάνει με μειωμένο αριθμό και ρυθμό ανάπτυξης των ωοθυλακίων καθώς και με μειωμένο χρόνο ανάπτυξης, αυτό το φαινόμενο συμβαίνει εξαιτίας του παρακλινικού ή και αυτοκριτικού χαρακτήρα των κυτταροκινών που προέρχονται από τα ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα. Πιο αναλυτικά, ο παράγοντας TNF-α, μαζί με τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας ανταγωνίζονται την αρωματοποίηση των ανδρογόνων, που προκαλείται από την FSH, με αποτέλεσμα την περιορισμένη βιοσύνθεση της οιστραδιόλης. Γεγονός που επηρεάζει αρνητικά τον αριθμό και το μέγεθος των ωοθυλακίων.

### **Ανεπάρκεια Ωχρού Σωματίου**

Η ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου σε ασθενείς με ενδομητρίωση κυμαίνεται από το 8,8% έως και το 67%. (Χρυσικόπουλος, 2002:386). Η ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου με την χαρακτηριστική μειωμένη ωρίμανση του ενδομητρίου, μπορεί να έχει πολλές αιτίες, αλλά για τις ασθενείς με ενδομητρίωση, πιθανολογείται η αυξημένη παραγωγή προσταγλαδινών, ο περιορισμένος αριθμός υποδοχέων LH των κοκκιωδών κυττάρων, όπως και η πρόκληση πρόωρης ωχρινόλυσης που μπορεί να προκληθεί από την παραγωγή των ιντερλευκινών IL-1.

Η ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου είναι πιο αυξημένη στις ασθενείς με ενδομητρίωση σε σχέση με το γενικό πληθυσμός.

### **Σύνδρομο του Ωχρινοποιημένου Άρρηκτου Ωοθυλακίου LUF**

Το σύνδρομο αυτό περιγράφει το φαινόμενο που δημιουργείται από την μη ωοθυλακιορρηξία, δηλαδή την μη απελευθέρωση του ωοκυττάρου, σε συνδυασμό με μια μικρή ενδοκρινική διαταραχή. Το φαινόμενο αυτό, συμβάλει στην υπογονιμότητα τόσο ασθενών με ενδομητρίωση αλλά και ελεύθερων από αυτήν.

Η παρατήρηση αυτού του φαινομένου έγινε μετά από λαπαροσκόπηση κατά την αρχόμενη ωχρινική φάση, όπου παρατηρήθηκε η απουσία του ωοθυλακικού στίγματος. Το φαινόμενο αυτό εξηγεί την αιτία της υπογονιμότητας στο σύνολο των υπογόνιμων γυναικών και όχι αποκλειστικά στις ασθενείς με ενδομητρίωση.

Επίσης, υποστηρίχθηκε ότι το φαινόμενο αυτό μπορεί να προκαλεί την ενδομητρίωση και όχι η ενδομητρίωση το σύνδρομο του άρρηκτου ωχρινοποιημένου ωοθυλακίου, εξαιτίας της χαμηλής περιεκτικότητας του Π.Υ. σε προγεστερόνη που προωθεί την εμφύτευση των ενδομητρικών κυττάρων της παλλίνδρομης εμμηνορρυσίας στο περιτόναιο.

Όσο αφορά, το σύνδρομο του άρρηκτου ωχρινοποιημένου ωοθυλακίου, διαπιστώθηκε πως το φαινόμενο αυτό προκαλείται και ιατρογενώς, εξαιτίας της πρόωρης χορήγησης LH, πριν την ωρίμανση του ωοθυλακίου. Όμως, το σύνδρομο LUF που συμβαίνει σε γυναίκες με ενδομητρίωση, δικαιολογείται εξαιτίας της ανώμαλης έκκρισης της LH, όπως και των μειωμένων υποδοχέων της LH των κοκκωδών κυττάρων στις ασθενείς με ενδομητρίωση. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγήσει την υπογονιμότητα κατά περιόδους των γυναικών με ενδομητρίωση αλλά και του φαινομένου της ανεπάρκειας του ωχρού σωματίου.

### **Ανωμαλίες Εμφύτευσης**

Σε γυναίκες με ενδομητρίωση έχει παρατηρηθεί ότι λείπει η ιντεγκρίνη  $\alpha\beta_3$  από τα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου. Η συγκεκριμένη ιντεγκρίνη εκλύεται περιοδικά στα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου, την 20η ημέρα του κύκλου, δηλαδή την 6η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία και η συγκέντρωσή της, ουσιαστικά σηματοδοτεί το “παράθυρο εμφύτευσης” του γονιμοποιημένου ωαρίου στον ενδομήτριο.

Η απουσία της έκφρασης της ιντεγκρίνης σε ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών με ενδομητρίωση μπορεί να εξηγήσει κατά ένα ποσοστό την υπογονιμότητα αυτών των γυναικών, αφού η έλλειψη της έκφρασης της, προκαλεί την ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου. Η διαταραχή αυτή μπορεί να εξομαλυνθεί με την χορήγηση υψηλών δόσεων προγεστερόνης στις ασθενείς με την απουσία της έκφρασης της ιντεγκρίνης  $\alpha\beta_3$ , σύμφωνα με τα εκάστοτε πρωτόκολλα που ακολουθείται σε μια θεραπεία υπογονιμότητας.

Επίσης, στις γυναίκες με ενδομητρίωση έχει παρατηρηθεί, ένα ελαφρώς αυξημένο ποσοστό **αυτόματων αποβολών** 1ου τριμήνου της τάξεως του 17% με 20% (Χρυσικόπουλος, 2002:387), χωρίς να είναι ένα απόλυτο μέγεθος φαίνεται πως υπάρχει μια τάση αλλά σίγουρα δεν θα μπορούσε να γραφεί ως η κύρια αιτία της υπογονιμότητας στις ασθενείς με ενδομητρίωση.

Ένας ακόμη παράγοντας που σχετίζεται με τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης και με τον τρόπο ζωής που επηρεάζεται από την πάθηση αυτή, είναι η **Δυσπαρεύνεια**. Ο πόνος κατά την διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, μπορεί να αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για συχνές επαφές και κατά επέκταση, να επισκιάζει την γονιμότητα του ζευγαριού, δηλαδή, να λειτουργήσει ανασταλτικά στην επίτευξη μιας κύησης, αφού περιορίζονται και οι επαφές που έχουν οι σύντροφοι εξαιτίας του πόνου.

## **Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ**

Οι ασθενείς με ενδομητρίωση πέρα από την δύσκολη καθημερινότητα, με τους έντονους πόνους, (όπως δυσμηνόρροια, δυσπαρεύνια και χρόνια πυελικό άγχος), κάποιες από αυτές θα αντιμετωπίσουν σοβαρά προβλήματα υπογονιμότητας.

Θα πρέπει όμως να επισημάνουμε πως η διάγνωση της ενδομητρίωσης είτε αυτή γίνεται τυχαία, είτε διαγιγνώσκεται μετά από την εμφάνιση μιας συμπτωματολογίας, δεν συνεπάγεται κατά απόλυτο τρόπο, ότι η γυναίκα θα αντιμετωπίσει και προβλήματα γονιμότητας, εξαιτίας της διάγνωσης της ενδομητρίωσης. Όμως, από την άλλη, θα πρέπει να αναφέρουμε, πως το 40% των ζευγαριών που αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας και επισκέπτονται κέντρα αναπαραγωγής προκειμένου να θεραπευτεί η υπογονιμότητα τους, σχετίζεται με τον γυναικείο παράγοντα, που έχει να κάνει με την ενδομητρίωση.

Η διαχείριση της υπογονιμότητας που σχετίζεται με τον γυναικείο παράγοντα και ενέχεται η ενδομητρίωση. Τότε, τον πιο καθοριστικό ρόλο θα παίξει το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η ασθενής. Συγκεκριμένα, στην ελάχιστη και στην ήπια ενδομητρίωση, μετά από έναν καλό καθαρισμό των εστιών της ενδομητρίωσης

λαπαροσκοπικά, θα επιτευχθεί η κύηση κατα ένα μεγάλο ποσοστό, όπως αναφέρει η βιβλιογραφία, ως εκ τούτου, συστήνεται στο ζευγάρι αναμονή 1 με 2 έτη. Εξαίρεση σε αυτήν την σύσταση αποτελεί η ηλικία της ασθενούς, αν η ασθενής είναι άνω των 35 ετών, τότε η αναμονή των 2 ετών μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα και το πλήθος των ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων, και κατα επέκταση και στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Συνεπώς, θα πρέπει να γίνει συζήτηση με το ζευγάρι και να προσφερθεί μια εξατομικευμένη θεραπεία σύμφωνα με την επιθυμία του ζευγαριού.

Ακολουθώς, θα πρέπει να επισημάνουμε πως οι επιστημονικές έρευνες επισήμαναν πως η επίτευξη κύησης αυτόματα στα επόμενα έτη, έχει ένα πολύ μεγάλο ποσοστό επιτυχίας. *“Οι Adamson & Pasta [208] συνιστούν αναμονή για 2- 3 έτη πριν την καταφυγή στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή δεδομένου ότι διαπίστωσαν αθροιστική συχνότητα κύησης μετά από τριετή αναμονή  $60\pm 8\%$  μετά από λαπαροσκοπική χειρουργική χωρίς επικουρική φαρμακευτική αγωγή και  $50\pm 9\%$  μετά από λαπαροτομία. Τα ίδια βεβαίως αποτελέσματα θα είχαν επιτευχθεί με 2-3 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης, οπότε μένει να τεκμηριωθεί με προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη η υπεροχή της μίας η της άλλης μεθόδου.”*(Χαντζόπουλος, 2020:154).

Στην περίπτωση, της πιο προχωρημένης σταδιοποίησης της ενδομητρίωσης, δηλαδή στην μέτρια και στην βαριά ενδομητρίωση, γίνεται πιο περιπλοκή η διαχείριση αυτών των περιστατικών. Στην πιο βαριά ενδομητρίωση, συστήνεται μετά την λαπαροσκοπική αφαίρεση, η εξωσωματική γονιμοποίηση. Στην μεγάλη σταδιοποίηση για να επιτευχθεί η κύηση, θα πρέπει πρώτα να γίνει η αφαίρεση των εστιών του έκτοπου ιστού ή και των ενδομητρωμάτων και έπειτα να προχωρήσουν άμεσα στην κατάλληλη θεραπεία για την υπογονιμότητα του ζευγαριου που θα συσταθεί από τον ειδικό της ανθρώπινης αναπαραγωγής.

Η αφαίρεση των ενδομητρωμάτων γίνεται για να μην υπάρχει παρεμπόδιση στην ωληψία που γίνεται διακολπικά με μέθη και για να μην μπορεί να επηρεαστεί η ανάπτυξη των εμβρύων από την επαφή του περιεχομένου των ενδομητρωμάτων με το καλλιεργητικό υλικό.



Επιπλέον, ένας πολύ σημαντικός παράγοντας είναι η χειρουργική αντιμετώπιση των ενδομητριομμάτων. Η παροχέτευση και η αφαίρεση των ενδομητριομμάτων θα πρέπει να γίνει με τον ελάχιστο δυνατό παρεμβατικό τρόπο, έτσι ώστε να μην αφαιρεθεί μεγάλο κομμάτι του ωθηκικού παρεγχύματος, και να προστατευτούν οι εφεδρείες των ωοκυττάρων της ασθενούς. Στις περιπτώσεις που υπάρχει εμμένουσα ανάπτυξη ενδομητριομμάτων ακόμα και αμέσως μετά την λαπαροσκοπική αφαίρεση των έκτοπων ιστών και των ενδομητριομμάτων, και όταν η ενδομητριοσική κύστη είναι κάτω των 5εκ., τότε συστήνεται να μην υποβάλλεται η ασθενής σε επανειλημμένες λαπαροσκοπήσεις, επειδή όσο ήπια και κατα το ελάχιστο παρεμβατική θα μπορούσε να είναι η αφαίρεση της κύστης, πάλι θα επηρεάζονταν κατά ένα ποσοστό το ωθηκικό παρέγχυμα και οι εφεδρείες των ωοκυττάρων.

## Η ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Η μέθοδος εκλογής του τρόπου της υποβοηθούμενη αναπαραγωγής, που θα προταθεί πάντα θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη με βάση το πρόβλημα αναπαραγωγής που αντιμετωπίζουν, είτε ο ένας από τους δύο, είτε και οι δυο σύντροφοι μαζί. Η κάθε μέθοδος εξωσωματικής γονιμοποίησης έχει κάποιες ενδείξεις που θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη σύμφωνα και με την φύση της υπογονιμότητας του ζευγαριού.

### *Εξωσωματική Γονιμοποίηση-IVF*

Η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι μια μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπου η γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζώαριο γίνεται στο εμβρυολογικό εργαστήριο και έπειτα ο ζυγώτης εμφυτεύεται στην ενδομήτρια κοιλότητα.

### *Ενδείξεις από τον γυναικείο παράγοντα*

Προβλήματα σαλπίγγων που δεν επιδέχονται χειρουργικής αποκατάστασης, ή σε περιπτώσεις που έχει αποτύχει η μικροχειρουργική επέμβαση, όπως και στην περίπτωση αφαίρεσης σαλπίγγων λόγω εξωμητρίου κήσεως. Προβλήματα σχετικά με τις ωοθήκες, όπως και βαριά προβλήματα ανωορρηξίας και ενδομητρίωση .

### *Ενδείξεις από τον ανδρικό παράγοντα*

Ολιγοσπερμία, σπέρμα με προβλήματα κινητικότητας, όπως και με ανώμαλη μορφολογία σπέρματος, αντισπερματικά αντισώματα, όπως και στην περίπτωση της αζωοσπερμίας και προβλήματα σχετικά με την διαταραχή της στήσης.

## Ενδείξεις και από τους δύο

Η προχωρημένη ηλικία του ζευγαριού, όπως και η αποτυχία απλών μεθόδων τεχνητής αναπαραγωγής για την αντιμετώπιση προβλημάτων ενός εκ των δύο. Σε περιπτώσεις αγνώστου αιτιολογίας υπογονιμότητα που δεν ευδώθηκε γονιμοποίηση με την χρήση απλών μεθόδων. Επιπλέον, και σε περιπτώσεις όπου οι σύντροφοι έχουν κληρονομικές παθήσεις για τις οποίες πρέπει να γίνει προεμφυτευτική διάγνωση, αλλά επίσης και στην περίπτωση που η γονιμοποίηση μπορεί να γίνει μόνο μετά από δωρεά γαμετών, ή και μετά από κατάψυξη γαμετών σε νεότερη ηλικία προκειμένου ο ασθενής να υποβληθεί σε αντικαρκινική θεραπεία.

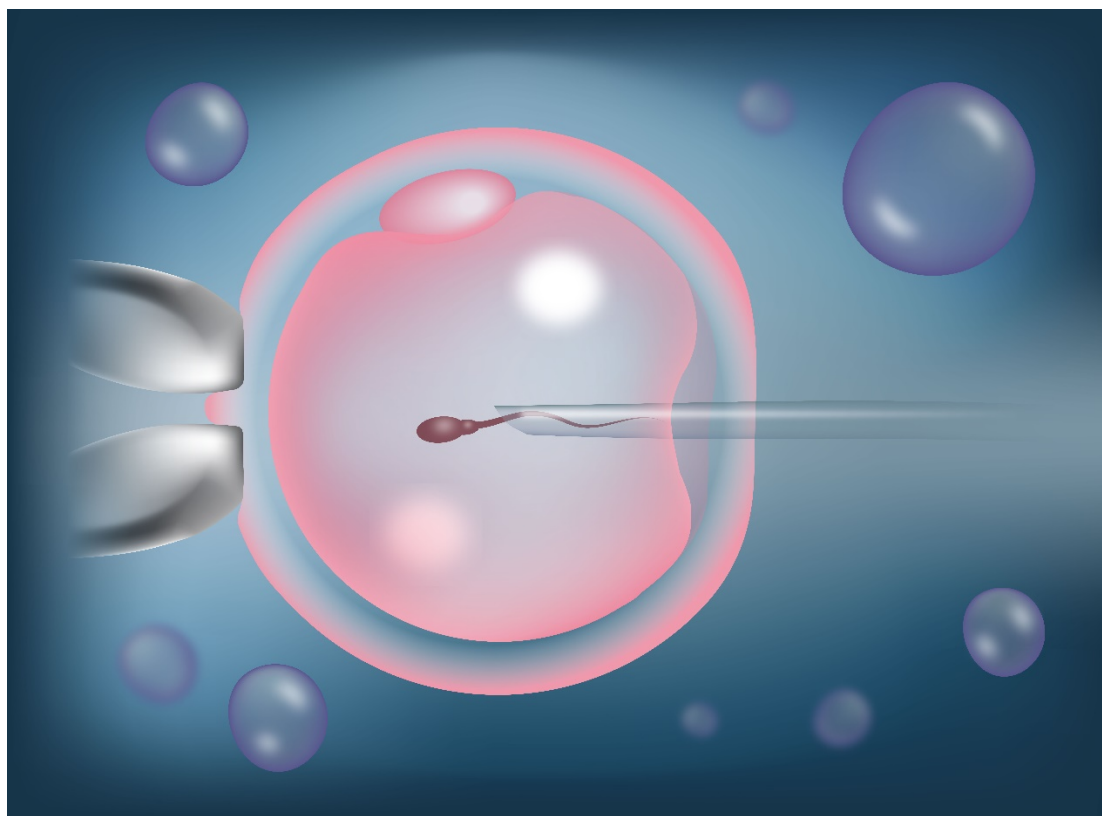
## Τα στάδια την εξωσωματικής γονιμοποίησης

- Διέγερση των ωοθηκών
- Ωοληψία
- Γονιμοποίηση-Υποβοηθούμενη Εκκόλαψη (AssistedHatching)
- Εμβρυομεταφορά



## *Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου - ICSI*

Η γονιμοποίηση των γαμετών μπορεί να συμβεί και με μια άλλη πολύ σημαντική και γνωστή μέθοδο την μικρογονιμοποίησης, δηλαδή την ICSI. Κατά την μικρογονιμοποίησης γίνεται η ενδοωαριακή ένεση σπερματοζωαρίου. Η τεχνική αυτή είναι πολύ χρήσιμη και επιστρατεύεται για την επιτυχή γονιμοποίηση σε περίπτωση σοβαρής ολιγοασθενοσπερμίας που σχετίζεται με τον ανδρικό παράγοντα.



## *Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση- Preimplantation Genetic Diagnosis- PGD*

Με την ανάπτυξη προηγμένων μεθόδων εξωσωματικής γονιμοποίησης και με τα πολύ υψηλά ποσοστά επιτυχίας, προέκυψε μια πολύ σημαντική ανάγκη για τους

μέλλοντες γονείς, μια κλινική διαγνωστική μέθοδος που θα καταδεικνύει τους υγιείς ζυγώτες για εμφύτευση.

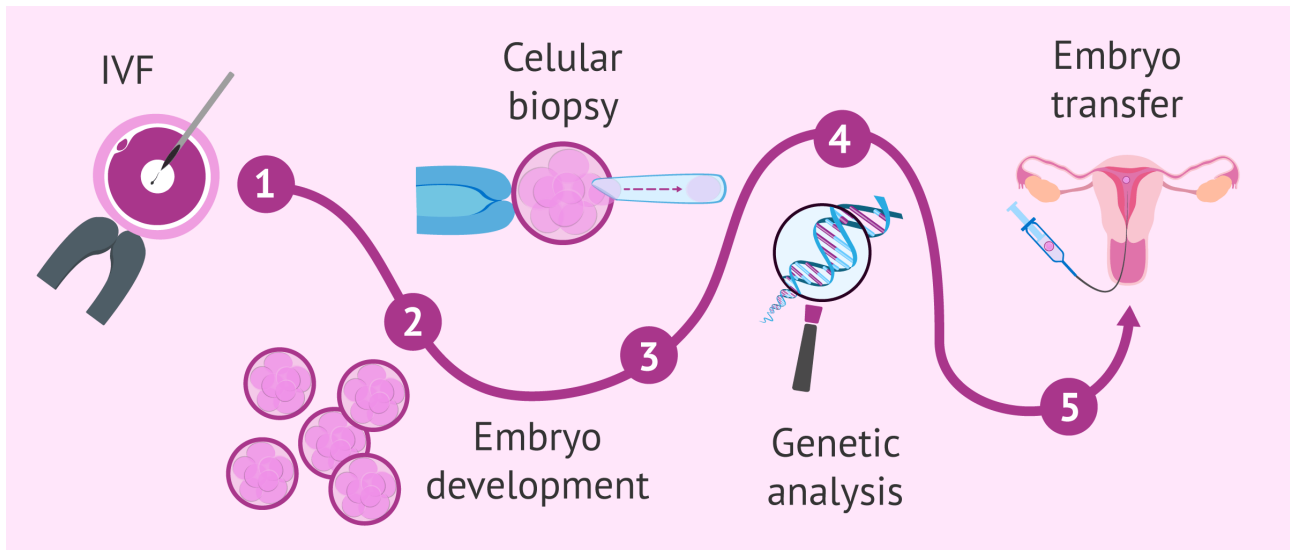
Τα ζευγάρια που έχουν μπει στην διαδικασία να πάρουν αγωγή φαρμακευτική, και να προβούν σε μικρόχειρουργικές επεμβάσεις, να προσφέρουν ένα σεβαστό ποσό για μια επιτυχημένη εξωσωματική γονιμοποίηση, που θα τους κάνει γονείς, έχουν την ανάγκη να γνωρίζουν αν είναι καλής ποιότητας ο ζυγώτης πριν την εμφύτευση, απαλλαγμένος από χρωματοσωπικές ανωμαλίες και ανευπλοειδείς, και γενετικές ανωμαλίες, δηλαδή να γνωρίζουν "το καλώς έχει" του μέλλοντος εμβρύου τους.

Τα ζευγάρια ζητούν ή τους προτείνεται η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση. Η διάγνωση γίνεται κλινικά στο εργαστήριο επί του γονιμοποιημένου ωαρίου, του ζυγώτη πριν την εμφύτευση του. Στα υπογόνιμα ζευγαριά, όπου υπάρχει η υποψία ανευπλοειδίας ή και σε ζευγάρια που είναι γόνιμα, αλλά έχουν αυξημένο αναπαραγωγικό κίνδυνο.

Ως εκ τούτου, ο στόχος της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης PGD, είναι να γίνει η εμφύτευση μόνο των υγιών εμβρύων και των βέλτιστων αποτελεσμάτων της IVF.

## *Ενδείξεις για PGD*

Όταν και οι δύο σύντροφοι έχουν την ίδια αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική διαταραχή ή η γυναίκα, το θήλυ άτομο έχει μια φυλοσύνδετη υπολειπόμενη διαταραχή. Η προεμφυτευτική διάγνωση μπορεί να εφαρμοστεί σε μονογονιδιακά, φυλοσύνδετα νοσήματα, όπως και σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Επίσης, και όταν ο ένας εκ των δύο συζύγων φέρει μία ισοζυγισμένη χρωμοσωμική μετάθεση. Όταν η μητέρα είναι άνω των 38 ετών και έχει περισσότερες πιθανότητες να φέρει στην ζωή έμβρυο με χρωμοσωμικές διαταραχές. Επιλέον, τα ζευγάρια που βρίσκονται σε αναπαραγωγικό κίνδυνο λόγω ηλικίας και παρουσιάζουν προβλήματα γονιμότητας.



Η προεμφυτευτική διαγνωστική μέθοδος μπορεί, επίσης, να εφαρμοστεί σε ζευγάρια με επαναλαμβανόμενες αποβολές, ή διακοπές κύησης λόγω ασθένειας του εμβρύου. Σε ζευγάρια για ηθικούς και θρησκευτικούς λόγους που δεν θα ήθελαν να προβούν σε μια ενδεχόμενη διακοπή της κύησης, εξαιτίας ασθένειας που μπορεί να φέρει το έμβryo. Σε περιπτώσεις ανδρικής στειρότητας, με έλλειψη σπερματικού πόρου, που είναι σχετική με την ινοκυστική νόσο.

#### Τεχνικές λήψης υλικού για PGD

- Διάτρηση της Διαφανούς Ζώνης
- Βιοψία πολικών σωματιών
- Βιοψία στο στάδιο της αυλάκωσης
- Βιοψία στο στάδιο της βλαστοκύστης

Τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του γενετικού υλικού που λαμβάνεται :

- FISH (Fluorescent in situ Hybridisation - Φθορίζων in situ Υβριδισμός)
- PCR (Polymerase Chain Reaction - Τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης)

- CGH (Comparative Genomic Hybridisation - Συγκριτικός Γονιδιωματικός Υβριδισμός)
- Microarrays (Μικροακτίνες) - DNA chips (χατζόπουλος, 2020:160-161)

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ενδομητρίωση είναι μια πάθηση που ΥΠΑΡΧΕΙ, ταλαιπωρεί 1 στις 10 γυναίκες, με ΠΟΝΟ και ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ. Όμως, δεν είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη και γνωστή στις γυναίκες, οι θεράποντες θα πρέπει να είναι ειδικευμένοι στην διάγνωση της, τόσο στην άμεση αναγνώριση, όσο και στην κατάλληλη αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης, απόδειξη αποτελεί ότι η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει 7 με 10 χρόνια.

Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να επισημάνουμε, για άλλη μια φορά ότι η διάγνωση της ενδομητρίωσης, μπορεί να τεθεί μόνο λαπαροσκοπικά. Η γυναίκα θα πρέπει να μπει στην χειρουργική αίθουσα, αφού ο γυναικολόγος, θα πρέπει να υποψιάζεται την ύπαρξη της ενδομητρίωσης, μέσα από την κλινική και εργαστηριακή εικόνα της ασθενούς. Σε προχωρημένες όμως καταστάσεις, η θεραπεία της ενδομητρίωσης μπορεί να γίνει και από άλλες χειρουργικές ειδικότητες, όπως ουρολόγοι, χειρουργοί του εντέρου, ακόμα και πνευμολογους.

Η απαλλαγή της ασθενούς από τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης, είναι η φυσική ολοκλήρωση του αναπαραγωγικού κύκλου της γυναίκας, δηλαδή η εμμηνόπαυση, μιας και είναι οιστρογονοεξαρτώμενη πάθηση, ή και ακόμα σε ακραία περιστατικά συστήνεται η υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων. Η φαρμακευτική αγωγή δεν μειώνει την βαρύτητα, το στάδιο της πάθησης, αλλά επικαλύπτει τα συμπτώματα της ασθενούς και κυρίως προσπαθεί, να αποτρέψει την ανάπτυξη ενδομητριομάτων, προκειμένου να προστατευτούν οι εφεδρείες στις ωοθήκες και να υποστρεφούν οι εστίες της ενδομητρίωσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την αποκατάσταση της ανατομίας από τις συμφύσεις την εξάχνωση των εστιών με laser ή ηλεκτρικό ρεύμα και η αφαίρεση των ενδομητριομάτων απο τις ωοθήκες, αφού πρώτα παροχετευτούν από το υγρό που

περιέχουν προκειμένου να μην γίνει διασπορά στην περιτοναϊκή κοιλότητα και οι ωοθήκες μπορεί να εξαχνωθούν με Leser, argon beam ή διπολικού ρεύματος.

Η υπογονιμότητα των γυναικών με ενδομητρίωση είναι γνωστή, αφού το 40% των γυναικών που έχουν προβλήματα υπογονιμότητας, πάσχει από ενδομητρίωση. Η υπογονιμότητα είναι αποτέλεσμα της ανοσολογικής, ορμονικής διαταραχής και προβλημάτων που σχετίζονται με την εμφύτευση. Η ανατομία των γυναικών με ενδομητρίωση είναι διαταραγμένη και αυτή επίσης συμβάλλει στην υπογονιμότητα. Σε κάθε περίπτωση, η θεραπεία τόσο της ασθενούς με ενδομητρίωση, όσο και της ασθενούς με προβλήματα υπογονιμότητας εξαιτίας της ενδομητρίωσης θα πρέπει να επισημάνουμε ότι είναι πάντα εξατομικευμένη, με την ελάχιστη δυνατή παρέμβαση στις ωοθηκικές εφεδρείες.

Τέλος, αυτό που θα βοηθούσε και θα έκανε την διαφορά στην διάγνωση της ενδομητρίωσης είναι οι βιοδείκτες. Οι βιοδείκτες θα μπορούσαν να βοηθήσουν ουσιαστικά στην διάγνωση της ενδομητρίωσης. Οι βιοδείκτες στην είναι διαταραγμένοι στην περίπτωση της ενδομητρίωσης αλλά συνεισφέρουν συμπληρωματικά στην διάγνωση της ενδομητρίωσης. Στο σημείο αυτό, θα θέλαμε να κάνουμε την ερευνητική μας πρόταση για το μέλλον, για μια διδακτορική διατριβή, όπου με την βοήθεια το βιοδεικτών και των τιμών να μπορεί να διαγνωστεί τόσο η ίδια η πάθηση της ενδομητρίωσης, όσο και το στάδιο της πάθησης. Πόσο δε μάλλον να δημιουργηθεί μια φόρμουλα που να μαρκάρει τις εστίες της ενδομητρίωσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα κάνοντας ακόμα πιο εύκολη την εκρίζωσή τους από τον γυναικολόγο χειρουργό.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Χρυσικόπουλος, Α. 2002. *Υπογονιμότητα στείρωση προβλήματα αναπαραγωγής. Λευκωσία. Εκδόσεις Πασχαλίδης.*

Λουτράδης, Δ. & Δεληγεώρογλου, Ε. & Παπαντωνίου, Ν. & Παππα, Κ. (2018). *Μαιευτική και γυναικολογία. Λευκωσία. Εκδόσεις Πασχαλίδης.*

Μπόντης, Ι. & Βαβίλης, Δ. (2017). *Βασικές γνώσεις μαιευτικής και γυναικολογίας. Θεσσαλονίκη. Universitystudiopress.*

Χατζής, Δ., 2002. *Προγνωστικοί δείκτες στην ενδομητρίωση. Διδακτορική διατριβή (online). Θεσσαλονίκη: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο. Διαθέσιμο εδώ: <https://www.didaktorika.gr/eadd/shibboleth-login;jsessionid=03414D22CDA4DED111C77AC856657D02>*

Προδρομίδου, Α. 2019. *Η πιθανή ευεργετική αυξητικών παραγόντων στην επούλωση πειραματικά δημιουργηθείσας και εκταμθείσας ενδομητρωσικής εστίας στο παχύ έντερο επίμυων. Διδακτορική διατριβή (online). Αθήνα: Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο. Διαθέσιμο εδώ: <https://www.didaktorika.gr/eadd/shibboleth-login;jsessionid=03414D22CDA4DED111C77AC856657D02>*

Χατζόπουλος, Γ. 2020. *Επίδραση της χορήγησης GnRH αγωνιστών στο ωθηκικό περιβάλλον και τη γονιμότητα γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση. Διδακτορική διατριβή (online). Ιωάννινα: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Διαθέσιμο εδώ: <https://www.didaktorika.gr/eadd/shibboleth-login;jsessionid=03414D22CDA4DED111C77AC856657D02>*

Σαρακαπήνα, Α. 2019. *Ανοσοϊστοχημική μελέτη των βιοδεικτών VGEF, TNF-Α και HLA-G στην ενδομητρίωση. Διδακτορική διατριβή (online). Αθήνα: Εθνικό και*

Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο. Διαθέσιμο εδώ: <https://www.didaktorika.gr/eadd/shibboleth-login;jsessionid=03414D22CDA4DED111C77AC856657D02>

Coutinho L.A., Ferreira M.C., Rocha L., Carneiro M.M., Reis, F.M., 2019. New biomarkers in endometriosis. *Advances in Clinical Chemistry*, Volume 89 # 2019 Elsevier Inc. pp 59-77. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.002>

Ahn, S. H., Monsanto, S. P., Miller, C., Singh, S. S., Thomas, R., Tayade, C. 2015. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*, Volume 2015, pp 1-12. Article ID 795976, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/795976>

Tambo, T. & Fedorcsak, P. 2017. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand* 96:659–667.

Anastasiu, V. C., Moga, M. A., Neculau, A. E., Bălan, A., Scârneciu, I., Dragomir, R. M., Dull, A. M., Chicea, L.M. 2020. *International Journal of Molecular Sciences*. 21, 1750; doi:10.3390/ijms21051750 [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)

Khine, Y.M., Taniguchi, F., Harada, T. 2016. Clinical management of endometriosis-associated infertility. *Reprod Med Biol* (2016) 15:217–225 DOI 10.1007/s12522-016-0237-9

Kalaitzopoulos, D. R., Samartzis, N., Kolovos, G., Mareti, E., Samartzis, E. P., Eberhard, M., Dinas, K., Daniilidis, A. 2021. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Women's Health*. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01545-5>

Amelie Fassbender, A., Vodolazkaia, A., Saunders, P., Lebovic, D., Waelkens, E., Moor, B.b.M., D'Hooghe, T., 2013. Biomarkers of endometriosis. *Fertility and Sterility* Vol. 99, American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.097>

Tian, Z., Chang, X-H, Zhao, Y., Zhu, H-L. 2020. Current biomarkers for the detection of endometriosis. *Chinese journal*. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001063

Cousins, F. L., Dorien F. O., Gargett, C. E. 2018. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 50, pp 27-38.

Dorien F. O, Flores, I., Waelkens, E., D'Hooghe, T. 2018. Noninvasive diagnosis of endometriosis: Review of current peripheral blood and endometrial biomarkers. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 50, pp. 72-83.

Fung, J. N., Montgomery, G.M. 2018. Genetics of endometriosis: State of the art on genetic risk factors for endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 50, pp. 61-71.

Coelho Riccio, L. G., Santulli, P., Marcellin, L., Simões Abraço, M., Batteux, F., Chapron, C., 2018. Immunology of endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 50, pp. 39-49.

Patel, B.G., Lenk, E.E., Lebovic, D.I., Shu, I., Yu, I., Taylor, R.N. 2018. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 50 pp. 50-60.

E.I. Geukens, E. I., Apers, S., Meuleman, C., D'Hooghe, T.M., Dancet, A.E.F. 2018. Patient-centeredness and endometriosis: Definition, measurement, and current status. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 50, pp.11-17.

Leen Aerts, L., Grangier, L., Streuli, L., D'Ellenbach, P., Marci, R., Wenger, L.M., Pluchino, N. 2018. Psychosocial impact of endometriosis: From comorbidity to intervention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 50, 2-10.

Jarrell, J., 2018. The significance and evolution of menstruation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 50. pp. 18-26.

