



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ  
ΕΡΕΥΝΑΣ «Ν.Σ. ΧΡΗΣΤΕΑΣ»  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΝΙΚΗΤΕΑΣ

**Η ΠΙΘΑΝΗ ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ  
ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΘΕΙΣΑΣ ΚΑΙ  
ΕΚΤΑΜΘΕΙΣΑΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΙΚΗΣ ΕΣΤΙΑΣ ΣΤΟ ΠΑΧΥ  
ΕΝΤΕΡΟ ΕΠΙΜΥΩΝ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Αναστασία Ι. Προδρομίδου  
Ιατρός**

**ΑΘΗΝΑ 2019**

## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Η πιθανή ευεργετική αυξητικών παραγόντων στην επούλωση  
πειραματικά δημιουργηθείσας και εκταμθείσας ενδομητριωσικής εστίας  
στο παχύ έντερο επίμυων**

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ Ι. ΠΡΟΔΡΟΜΙΔΟΥ**

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

**ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΠΕΡΡΕΑ**  
Ομ. Καθηγήτρια

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΟΣ**  
Καθηγητής  
(Επιβλέπον μέλος)

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΗΣ**  
Αναπληρωτής Καθηγητής

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής επιτροπής: 21/12/2015**

**Ημερομηνία κατάθεσης θέματος και πρωτοκόλλου διδακτορικής  
διατριβής: 11/01/2016**

**Κατάθεση πρώτης προόδου: 15/5/2017**








**Κατάθεση δεύτερης προόδου: 15/12/2017**

**Κατάθεση τρίτης προόδου: 03/01/2019**

**Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 03/01/2019**

## Ὅρκος Ἱπποκράτους

### Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ἨΓΗΣΑΣΘ  
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ἸΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ  
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ἸΡ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ἸΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΪΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΪΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΜΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ἸΘ  
ἸΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ἸΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
Η ἸΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ἨΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ἸΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



**ΑΦΙΕΡΩΝΕΤΑΙ**  
Στην οικογένειά μου

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|  |                  |
|--|------------------|
| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....   | 5                |
| ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....  | 7                |
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....   | 24               |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....   | 26               |
| <b>Ανατομία γυναικείου γεννητικού συστήματος (έσω γεννητικά όργανα) .....</b>  | <b>27</b>        |
| <b>Μήτρα .....</b>   | <b>27</b>        |
| <i>Μυομήτριο και Ενδομήτριο .....</i>  | <i>29</i>        |
| <i>Σύνδεσμοι μήτρας .....</i>  | <i>30</i>        |
| <b>Ωοθήκες και σάλπιγγες.....</b>  | <b>31</b>        |
| <b>Εμβρυολογία γυναικείου γεννητικού συστήματος .....</b>  | <b>33</b>        |
| <b>Διαφοροποίηση γονάδων .....</b>   | <b>33</b>        |
| <b>Διαφοροποίηση μήτρας, ωαγωγού και κολεού.....</b>   | <b>34</b>        |
| <b>Φυσιολογία ωοθηκικού-ενδομητρικού γεννητικού κύκλου.....</b>  | <b>36</b>        |
| <b>Ενδομητρίωση .....</b>  | <b>38</b>        |
| <b>Ορισμός.....</b>  | <b>38</b>        |
| <b>Επιδημιολογία .....</b>   | <b>38</b>        |
| <b>Παθοφυσιολογία .....</b>  | <b>39</b>        |
| <b>Προδιαθεσικοί παράγοντες.....</b>   | <b>44</b>        |
| <b>Εντόπιση.....</b>   | <b>46</b>        |
| <i>Ενδομητρίωση γαστρεντερικού συστήματος .....</i>  | <i>47</i>        |
| <i>Ενδομητρίωση ουροποιητικού συστήματος .....</i>   | <i>48</i>        |
| <b>Σημεία και Συμπτώματα .....</b>   | <b>49</b>        |
| <b>Διάγνωση.....</b>   | <b>51</b>        |
| <b>Σταδιοποίηση.....</b>   | <b>53</b>        |
| <b>Ταξινόμηση .....</b>  | <b>55</b>        |
| <b><i>Εν τω βάθει διηθητική ενδομητρίωση (Deep infiltrating endometriosis) και ενδομητρίωση παχέος εντέρου .....</i></b> | <b><i>56</i></b> |
| <b>Θεραπεία.....</b>   | <b>61</b>        |
| <b>Ζωικά πρότυπα στην πειραματική έρευνα.....</b>  | <b>72</b>        |
| <b>Ο επίμυς ως πειραματικό μοντέλο .....</b>   | <b>72</b>        |
| <i>Ανατομία επίμυος.....</i>   | <i>74</i>        |
| <b>Πειραματικά μοντέλα ενδομητρίωσης.....</b>  | <b>76</b>        |
| <b>Φάσεις επούλωσης .....</b>  | <b>79</b>        |
| <b>Αιμοπετάλια.....</b>  | <b>82</b>        |
| <i>Αιμοπετάλια και επούλωση.....</i>   | <i>84</i>        |
| <b>Αυξητικοί παράγοντες και επούλωση.....</b>  | <b>85</b>        |
| <b>Πλάσμα εμπλουτισμένο με αιμοπετάλια (Platelet-Rich-Plasma PRP) .....</b>  | <b>88</b>        |
| <b>Προετοιμασία PRP.....</b>   | <b>89</b>        |
| <b>Πειραματικές μελέτες με χρήση PRP .....</b>   | <b>90</b>        |
| <b>Κλινικές εφαρμογές PRP.....</b>   | <b>92</b>        |
| <i>Κλινικές εφαρμογές PRP στην γυναικολογία .....</i>  | <i>93</i>        |
| <b>Συγκολλητικές ουσίες εμπλουτισμένες με αυξητικούς παράγοντες .....</b>  | <b>95</b>        |
| <i>Συγκολλητικοί παράγοντες ινικής (Fibrin sealants).....</i>  | <i>95</i>        |

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>           | <b>99</b>  |
| <b>Σκοπός της μελέτης.....</b>      | <b>100</b> |
| <b>Υλικά και μέθοδοι.....</b>       | <b>101</b> |
| <i>Ζωικά πρότυπα .....</i>          | <i>101</i> |
| <i>Μεθοδολογία πειράματος.....</i>  | <i>102</i> |
| <b>Αποτελέσματα.....</b>            | <b>114</b> |
| <b>Συζήτηση.....</b>                | <b>124</b> |
| <b>Συμπεράσματα .....</b>           | <b>128</b> |
| <b>Δημοσιεύσεις.....</b>            | <b>129</b> |
| <b>Περίληψη.....</b>                | <b>130</b> |
| <b>Abstract.....</b>                | <b>132</b> |
| <b>Βιβλιογραφικές αναφορές.....</b> | <b>134</b> |

# **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

### **1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Προσωπικές πληροφορίες

Παρούσα θέση

### **2. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

### **3. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ**

Εγκύκλιες σπουδές

Προπτυχιακή εκπαίδευση

Μεταπτυχιακή εκπαίδευση

Ξένες Γλώσσες

Λοιπές δεξιότητες

### **4. ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

### **5. ΒΡΑΒΕΙΑ ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

### **6. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

### **7. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

### **8. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

### **9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΩΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ**



## ΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### 1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**Όνοματεπώνυμο:** Προδρομίδου Αναστασία

**Όνομα Πατρός:** Ιωάννης


**Ημερομηνία γέννησης:** 21/06/1991

**Τόπος γέννησης:** Αθήνα

**Εθνικότητα:** Ελληνική

**Οικογενειακή κατάσταση:** Άγαμη

 Τιμοθέου 82-86, 16231 Αθήνα (Ελλάδα)

 00306972751000

 a.prodromidou@hotmail.com

### 2. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

#### ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

|                       |  |
|-----------------------|--|
| 08/01/2019-σήμερα     | Ειδικευόμενη Ιατρός Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα» |
| 01/06/2017–07/01/2019 | Ειδικευόμενη Ιατρός Χειρουργικής Κλινικής, Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Μεταξά»  |
| 09/02/2016–24/05/2017 | Ιατρός με απόσπασση στη Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Άμφισσας, (Ελλάδα)  |
| 09/02/2016-24/05/2017 | Κάλυψη εφημεριών και πρωινών ιατρικών Τμήματος Επειγόντων περιστατικών Γενικό Νοσοκομείο Άμφισσας, (Ελλάδα)  |
| 09/03/2016-24/05/2017 | Ιατρός Υπόχρεος Υπηρεσίας Υπαίθρου, 5η Υ.Πε Θεσσαλίας & Στερεάς Ελλάδας, ΚΥ Ιτέας, «ΠΙ Μαυρολιθαρίου», Ιτέα (Ελλάδα)   |



### 3. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

#### Μεταπτυχιακή εκπαίδευση

09/2015–01/2016 Εθελοντική συμμετοχή στις δραστηριότητες της Χειρουργικής Κλινικής Β' Προπαιδευτική Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΓΝΑ "Λαϊκό", Αθήνα (Ελλάδα)

#### Προπτυχιακή εκπαίδευση

25/09/2009–22/07/2015 Πτυχίο Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Βαθμός «Λίαν Καλώς» (8.26)  
Αθήνα (Ελλάδα)

10/2018–Σήμερα Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο **«Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική, Ρομποτική Χειρουργική και Τηλεχειρουργική»**  
Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ. Χρηστέας», Αθήνα (Ελλάδα)

22/12/2015–Σήμερα Υποψήφιος Διδάκτορας εργασίας με θέμα: **«Η πιθανή ευρεγετική δράση αυξητικών παραγόντων στην επούλωση πειραματικά δημιουργηθείσας και εκταμθείσας ενδομητριωσικής εστίας στο παχύ έντερο επίμυων»**  
Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ. Χρηστέας», Αθήνα (Ελλάδα)

2012–Σήμερα Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ. Χρηστέας» Αθήνα (Ελλάδα)

06/08/2015 Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος, Νομαρχία Αθηνών

## **Εγκύκλιες σπουδές**

2006–2009

2ο Ενιαίο Λύκειο Καισαριανής, Βαθμός Απολυτηρίου 19,8 /20

## **Μεταπτυχιακά προγράμματα με αναγνώριση τίτλου κατόπιν εξετάσεων**

- 11/2015 Σεμινάριο Advanced Trauma Life Support, Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνων, American College of Surgeons
- 09/2016 Σεμινάριο Advanced Life Support, Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης

## **Ξένες γλώσσες**

Αγγλικά (Proficiency in English, University of Michigan 05/2011)

Γερμανικά (Goethe-B2 05/2014)

## **Λοιπές δεξιότητες**

Άριστη γνώση και διαχείριση προγραμμάτων Microsoft Office, SPSS, JMP, Review Manager, Endnote

## **4. ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

- 10/2016-01/2017 Εθελοντική διδασκαλία στο Μάθημα «Χειρουργικής II», Δ.Ι.Ε.Κ. Βοηθών Νοσηλευτών, Γενικής Νοσηλείας, Γενικό Νοσοκομείο Άμφισσας, Φωκίδα (Ελλάδα)
- 2016-2017 Συμμετοχή ως εκπαιδεύτρια στην εργαστηριακή άσκηση φοιτητών στο κατ' επιλογήν μάθημα «Πειραματική Χειρουργική» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών (2016-2017)

## 5. ΒΡΑΒΕΙΑ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

05/2015

Βραβείο καλύτερης επιστημονικής εργασίας, «*Η διπλή περίδεση του τραχήλου της μήτρας μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην περαιτέρω μείωση του ποσοστού των πρόωρων τοκετών: Μετα-ανάλυση*», 21<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής και 9ο Διεθνές Forum, Αθήνα 13-15 Μαΐου 2015

**Σύμβουλος συντακτικής επιτροπής των κάτωθι επιστημονικών περιοδικών (reviewer)**

- Word Journal of Surgical Oncology (Συντελεστής απήχησης 1.75)
- Journal of Ovarian Research (συντελεστής απήχησης 2.367)
- African Health Sciences Journal (συντελεστής απήχησης 0.666)
- Clinical Case Reports (συντελεστής απήχησης -)
- Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica (AOGS) (συντελεστής απήχησης 2.6489)
- Molecular and Clinical Oncology (συντελεστής απήχησης 0.63)

## 6. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

### **Συμμετοχή σε κλινικές πολυκεντρικές μελέτες**

Συμμετοχή σε προοπτική πολυκεντρική διεθνή μελέτη της European Society of Coloproctology (ESCP) με θέμα την διερεύνηση του μετεγχειρητικού ειλεού μετά απο χειρουργικές εκτομές παχέος εντέρου και ορθού (IMAGINE - Ileus management international).

Συμμετοχή σε προοπτική πολυκεντρική διεθνή μελέτη με θέμα την αξιολόγηση της ποιότητας και των αποτελεσμάτων της χειρουργικής καρκίνου διεθνώς (GlobalSurg 3 – Quality and outcomes in global cancer surgery).

## 7.ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

### Pubmed

1. **Prodromidou A**, Iavazzo C, Fotiou A, Psomiadou V, Drakou M, Vorgias G, Kalinoglou N. The application of fibrin sealant for the prevention of lymphocele after lymphadenectomy in patients with gynecological malignancies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Oncol*. Apr 2019
2. Garoufalia Z, **Prodromidou A**, Machairas N, Kostakis ID, Stamopoulos P, Zavras N, Fouzas I, Sotiropoulos GC. Liver Transplantation For Wilson's Disease In Non Adult Patients: A Systematic Review. *Transplant Proc*. Mar 2019
3. **Prodromidou A**, Machairas N, Garoufalia Z, Kostakis ID, Tsaparas P, Paspala A, Stamopoulos P, Sotiropoulos GC. Liver Transplantation for Giant Hepatic Hemangioma: A Systematic Review. *Transplant Proc*. Mar 2019
4. **Prodromidou A**, Kostakis ID, Machairas N, Garoufalia Z, Stamopoulos P, Paspala A, Sotiropoulos GC. Pregnancy Outcomes After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Transplant Proc*. Mar 2019
5. Kostakis ID, Machairas N, **Prodromidou A**, Stamopoulos P, Garoufalia Z, Fouzas I, Sotiropoulos GC. Comparison Between Salvage Liver Transplantation And Repeated Liver Resection For Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Transplant Proc*. Mar 2019
6. Sotiropoulos GC, Kostakis ID, **Prodromidou A**, Garoufalia Z, Stamopoulos P, Machairas N. Contamination of the preservation solution in solid organ transplantation. *Transplant Proc*. Mar 2019
7. Moris D, Machairas N, Tsilimigras DI, **Prodromidou A**, Ejaz A, Weiss M, Hasemaki N, Felekouras E, Pawlik TM. Systematic Review of Surgical and Percutaneous Irreversible Electroporation in the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. Mar 2019
8. Machairas N, Papaconstantinou D, Tsilimigras DI, Moris D, **Prodromidou A**, Paspala A, Spartalis E, Kostakis ID. Comparison between robotic and open liver resection: a systematic review and meta-analysis of short-term outcomes. *Updates Surg*. Mar 2019

9. Paspala A, Kostakis ID, Gaitanidis A, **Prodromidou A**, Schizas D, Machairas N. Long-Term Outcomes After Hepatic and Pancreatic Resections for Metastases from Thyroid Cancer: a Systematic Review of the Literature. *J Gastrointest Cancer*. Mar 2019
10. Moris D, Tsilimigras DI, Machairas N, Merath K, Cerullo M, Hasemaki N, **Prodromidou A**, Cloyd JM, Pawlik TM. Laparoscopic synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: A systematic review. *J Surg Oncol*. Jan 2019
11. Kostakis ID, Machairas N, **Prodromidou A**, Garoufalia Z, Charalampoudis P, Sotiropoulos GC. Microbe Isolation from Blood, Central Venous Catheters and Fluid Collection after liver Resections. *Surg Infect*. Oct 2018
12. **Prodromidou A**, Vorgias G, Bakogiannis K, Kalinoglou N, Iavazzo C. MELF pattern of myometrial invasion and role in possible endometrial cancer diagnostic pathway: A systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Sept 2018
13. Spartalis E, **Prodromidou A**, Spartalis M, Machairas N. Comment on the 'Role of platelet-rich fibrin on intestinal anastomosis wound healing in a rat'. *Biomed Mater*. Oct 2018
14. Machairas N, **Prodromidou A**, Kostakis ID, Spartalis E, Sotiropoulos GC. Safety and Efficacy of Laparoscopic Liver Resection for Lesions Located on Posterosuperior Segments: A Meta-Analysis of Short-term Outcomes. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. Aug 2018
15. Paspala A, Machairas N, **Prodromidou A**, Spartalis E, Ioannidis A, Kostakis ID, Papaconstantinou D, Nikiteas N. Management of MANEC of the colon and rectum: A comprehensive review of the literature. *Mol Clin Oncol*. Aug 2018
16. **Prodromidou A**, Machairas N, Spartalis E, Kostakis ID, Iavazzo C, Moris D, Tsilimigras DI, Athanasiou A, Nikiteas N. Transperitoneal Versus Extraperitoneal Laparoscopic Lymphadenectomy for Gynecological Malignancies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*. Aug 2018

17. Kostakis ID, Machairas N, Garoufalia Z, **Prodromidou A**, Sotiropoulos GC. Impact of Ultrasonic Scalpels for Liver Parenchymal Transection on Postoperative Bleeding and Bile Leakage. *In Vivo*. Jul-Aug 2018
18. **Prodromidou A**, Pavlakis K, Pergialiotis V, Frountzas M, Machairas N, Kostakis ID, Korou LM, Stergios K, Dimitroulis D, Vaos G, Perrea DN. Healing After Resection of Colonic Endometriosis and Growth Factor Enriched Agents: An Experimental Rat Model. *J Minim Invasive Gynecol*. Jun 2018
19. Machairas N, Papaconstantinou D, Stamopoulos P, **Prodromidou A**, Garoufalia A, Spartalis E, Kostakis ID, Sotiropoulos GC. The Emerging Role Of Laparoscopic Liver Resection In The Treatment Of Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Anticancer Res*. May 2018
20. **Prodromidou A**, Machairas N, Kostakis ID, Molmenti E, Spartalis E, Kakkos A, Lainas GT, Sotiropoulos GC. Outcomes after open and laparoscopic appendectomy during pregnancy: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Apr 2018
21. Frountzas M, Pergialiotis V, **Prodromidou A**, Kontzoglou K, Perrea DN, Nikiteas N. Familiarization of undergraduate medical students with the two-dimensional vision of laparoscopic surgery: Preliminary results of a prospective follow-up study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. Jun 2018
22. Misiakos EP, Paspala A, **Prodromidou A**, Machairas N, Domi V, Koliakos N, Karatzas T, Zavras N, Machairas A. De Garengeot's Hernia: Report of a Rare Surgical Emergency and Review of the Literature. *Front Surg*. 2018
23. Spiliotis J, Kopanakis N, **Prodromidou A**, Terras A, Polichronaki A, Koutikova C, Gogou A, Sidera C, Efstathiou E. Survival and nutritional factors on home parenteral nutrition (HPN): Our initial experience. *J BUON*. Jan-Feb 2018
24. Machairas N, **Prodromidou A**, Molmenti E, Kostakis ID, Sotiropoulos GC. Management of liver metastases from gastrointestinal stromal tumors: where do we stand? *J Gastrointest Oncol*. Dec 2017
25. **Prodromidou A**, Chatziioannou E, Daskalakis G, Stergios K, Pergialiotis V. Photodynamic Therapy for Vulvar Lichen Sclerosus-A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis*. Jan 2018

26. Sotiropoulos GC, **Prodromidou A**, Machairas N. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma: The European experience. *J BUON*. Sep-Oct 2017
27. Pergialiotis V, **Prodromidou A**, Perrea DN, Doumouchtsis SK. A systematic review on vaginal laser therapy for treating stress urinary incontinence: Do we have enough evidence? *Int Urogynecol J*. Oct 2017
28. **Prodromidou A**, Pergialiotis V, Pavlakis K, Korou LM, Frountzas M, Dimitroulis D, Vaos G, Perrea DN. A Novel Experimental Model of Colorectal Endometriosis. *J Invest Surg*. May 2017
29. Sotiropoulos GC, Machairas N, Kykalos S, Stamopoulos P, **Prodromidou A**, Katsargyris A. Meta-meta-analysis: A paradigm in the case of surgical publications. *J BUON*. Mar-Apr 2017
30. Machairas N, Kostakis ID, **Prodromidou A**, Stamopoulos P, Feretis T, Garoufalia Z, Damaskos C, Tsourouflis G, Kouraklis G. Trends in white blood cell and platelet indices in a comparison of patients with papillary thyroid carcinoma and multinodular goiter do not permit differentiation between the conditions. *Endocr Res*. May 2017
31. **Prodromidou A**, Andreakos P, Kazakos C, Vlachos DE, Perrea D, Pergialiotis V. The diagnostic efficacy of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Inflamm Res*. Jun 2017
32. Sotiropoulos GC, **Prodromidou A**, Kostakis ID, Machairas N. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Updates Surg*. Feb 2017
33. Pergialiotis V, **Prodromidou A**, Perrea DN, Doumouchtsis SK. The impact of subcutaneous tissue suturing at caesarean section on wound complications: a meta-analysis. *BJOG*. Jun 2017
34. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, **Prodromidou A**, Florou V, Papantoniou N, Perrea DN. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The impact of subclinical hypothyroidism on anthropometric characteristics, lipid, glucose and hormonal profile of PCOS patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. Dec 2016
35. Pergialiotis V, **Prodromidou A**, Frountzas M, Korou LM, Vlachos GD, Perrea D. Diabetes mellitus and functional sperm characteristics: A meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Complications*. Apr 2016



36. **Prodromidou A**, Frountzas M, Perrea D, Vlachos GD, Pergialiotis V. The impact of obesity on cervical cerclage efficacy: a systematic review of the literature. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 2016 Mar
37. Pergialiotis V, **Prodromidou A**, Siotos C, Frountzas M, Perrea D, Vlachow GD,. Systemic hypertension and diabetes mellitus as predictors of malignancy among women with endometrial polyps: a meta-analysis of observational studies.*Menopause* Feb 2016
38. Pergialiotis V, **Prodromidou A**, Frountzas M, Perrea DN, Papantoniou N. Maternal cardiac troponin levels in pre-eclampsia: a systematic review.*NJ MAtern Fetal Neonatal Med* Jan 2016
39. Pergialiotis V, Frountzas M, **Prodromidou A**, Prapa S, Perrea DN, Vlachos GD,. Propranolol and oxytocin versus oxytocin alone for induction and augmentation of labor: ameta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet* Dec 2015
40. **Prodromidou A**, Frountzas M, Vlachos DEG., Vlachos GD., Bakoyiannis I, Perrea D, Pergialiotis V. Botulinum toxin for the prevention and healing of wound scars: a systematic review of the literature. *Can J Plast Surg* 2015.
41. Pergialiotis V, **Prodromidou A**, Pappa E, Vlachos GD, Perrea DN, Papantoniou N. An evaluation of calproectin as serum marker of preeclampsia: a systematic review of observationalstudies *Inflamm Res* Nov 2015
42. Pergialiotis V, Pitsouni E, **Prodromidou A**, Frountzas M, Perrea D.N, Vlachos GD Hormone therapy for ovarian cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* Mar 2016
43. Pergialiotis V., **Prodromidou A**, Frountzas M., Bitos K., Perrea D., Doumouchtsis S.K. The effect of bipolar electrocoagulation during ovarian cystectomy on ovarian reserve: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. Apr 2015
44. Pergialiotis V, Gkioka E, Bakoyiannis I, Mastroleon I, **Prodromidou A**, Perrea D. Retention of cervical cerclage after preterm premature rupture of the membranes: a critical appraisal. *Arch Gynecol Obstet*. Nov 2014

45. Bakoyiannis I, Gkioka E, Pergialiotis V, Mastroleon I, **Prodromidou A**, Vlachos GD, Perrea D. Fetal alcohol spectrum disorders and cognitive functions of young children. Rev Neurosci. Jun 2014
46. Pergialiotis V, Vlachos DG, **Prodromidou A**, Gkioka E, Perrea D, Vlachos GD. Double vs single cervical cerclage for the prevention of preterm births. J Matern Fetal Neonatal Med. May 2014

#### **Εκτός Pubmed**

1. Kyriakidis AV, **Prodromidou A**, Pyrgioti M, Boviatsi P, Panagiotidi E, Athanasiou K, Kyriakidis V, Alexandris I. The new oral anticoagulant agent dabigatran and acute upper gastrointestinal bleeding: A report of three cases. Archives of Hellenic Medicine 2017 Sep
2. Pergialiotis V, **Prodromidou A**, Sotiriadis A, Papantoniou N. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia with the use of a common cut-off value. HJOG 2017
3. Pergialiotis V, **Prodromidou A**, Karampetsou N, Diamantopoulos M, Perrea D, Nikiteas N. Gynecological Ovarian suspension for adhesion prevention during laparoscopic excision of severe pelvic endometriosis and endometrioma excision: a systematic review. Surgery, June 2016
4. Korou LM, Bakoyiannis I, Metaxas P, Doulamis E, Konstadopoulos P, Tzani A, **Prodromidou A**, Papa E, Balomenos A, Perrea DN. Medical properties of Mediterranean plants against glucose and lipid disorders. J Med Plants 2016
5. Pergialiotis V, Frountzas M, Stefanidis K, **Prodromidou A**, Perrea D, Vlachos GD. Vaginal misoprostol (Prostin®) for intrauterine insemination: a meta-analysis of randomized trials. HJOG An Obstetrics and Gynecology International Journal

## 8. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

### Προφορικές ανακοινώσεις-Ομιλίες

1. Σπηλιώτης Ι, Κοπανάκης Ν, Τερρά Α, **Προδρομίδου Α**, Φερφελής Μ, Ράπτης Α, Ζαμπίτης Ν, Κυριαζάνος Ι, Χριστοπούλου Α, Ευσταθίου Η. Η κυτταρομειωτική χειρουργική (CRS) και η υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) για την αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης: Η εμπειρία μας. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή "Εκπαίδευση και Προοπτικές". Αθήνα Νοέμβριος 2018
2. Σπηλιώτης Ι, Τερρά Α, Κοπανάκης Ν, **Προδρομίδου Α**, Φερφελής Μ, Ζαμπίτης Ν, Ευσταθίου Η. Ο ρόλος του δείκτη περοτοναϊκής καρκινωμάτωσης (Small Bowel PCI-SB-PCI) σε ασθενείς με περιτοναϊκή μετάσταση από καρκίνο των ωθηκών. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή "Εκπαίδευση και Προοπτικές". Αθήνα Νοέμβριος 2018
3. Λαϊνός Γ, **Προδρομίδου Α**, Λαϊνός Τ, Σφοντούρης Γ, Μακρής Α, Πέτσας Γ, Ταρλατζής Β, Κολυμπιανάκης Σ. Χορήγηση GnRH ανταγωνιστή στην ωχρινική φάση για την πρόληψη και διαχείριση σοβαρού ΣΥΩ: Συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση. 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας, Αθήνα 31/05/18-03/06/18
4. **Prodromidou A**, Kostakis ID, Machairas N, Garoufalia Z, Stamopoulos P, Sotiropoulos GC. Pregnancy outcomes after liver transplantation: a systematic review. 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων. Θεσσαλονίκη. 17.11.2017-19.11.2017
5. **Prodromidou A**, Machairas N, Garoufalia Z, Kostakis ID, Tsaparas P, Paspala A, Stamopoulos P, Sotiropoulos GC. Liver transplantation for hepatic hemangioma: A systematic review. 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων. Θεσσαλονίκη, 17.11.2017-19.11.2017
6. Σπηλιώτης Ι, **Προδρομίδου Α**, Τερρά Α, Ζολώτα Β, Ανδρεαδάκης Γ, Κοπανάκης Ν, Ευσταθίου Η. Επιβίωση και διατροφικοί παράγοντες σε ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή κατ'οίκον: η αρχική μας εμπειρία. 13<sup>ο</sup> Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, 3-5 Νοεμβρίου 2017

7. Σπηλιώτης Ι, Κοπανάκης Ν, Τερρά Α, Ανδρεαδάκης Γ, Σαββόπουλος Σ, **Προδρομίδου Α**, Ευσταθίου Η. Η κυτταρομειωτική χειρουργική (CRS) και η υπέρθερμη ενδοπεριτονεϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) για την αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης: Η εμπειρία μας. 13<sup>ο</sup> Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, 3-5 Νοεμβρίου 2017
8. **Προδρομίδου Α. Ομιλία με θέμα «Θάλασσα από την διασκέδαση στην καταστροφή» 4<sup>ο</sup> Σεμινάριο Επείγουσας Ιατρικής στην Φωκίδα «Διάσωση στη θάλασσα»**, Πνευματικό Κέντρο Δήμου Δελφών, Δήμος Δελφών, Γενικό Νοσοκομείο Αμφισσας, 25/11/2016
9. **Προδρομίδου Α. Ομιλία με θέμα «Σωματικές αλλαγές στην κύηση και την λοχεία-Οφέλη μητρικού θηλασμού».** Ημερίδα με θέμα: «Σώμα και ψυχική Υγεία κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας», Πολιτιστικό κέντρο Ιτέας, Κέντρο Υγείας Ιτέας, 16/11/2016
10. Φρούντζας Μ, Νικητέας Ν, **Προδρομίδου Α**, Περρέα Δ, Περγιαλιώτης Β. Εξοικείωση των προπτυχιακών φοιτητών Ιατρικής με την δισδιάστατη όραση της λαπαροσκοπικής χειρουργικής: Προοπτική μελέτη παρακολούθησης. 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Forum 9-12 Νοεμβρίου, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
11. **Προδρομίδου Α**, Παυλάκη Κ, Κορού Μ, Φρούντζας Μ, Περρέα Δ, Περγιαλιώτης Β. Ενδομητρίωση παχέος εντέρου: Παρουσίαση μεθοδολογίας δημιουργίας πειραματικού μοντέλου. 42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 11-14 Μαΐου 2016
12. Μαχαίρας Ν, Κωστάκης Ι, **Προδρομίδου Α**, Σταμόπουλος Π, Φερέτης Θ, Γαρουφαλιά Ζ, Δαμάσκος Χ, Τσουρούφλης Γ, Κουράκλης Γ,. Οι παράμετροι των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων ως δείκτες στο θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς. 42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 11-14 Μαΐου 2016
13. **Προδρομίδου Α**, Πατπά Ε, Φρουτζάς Μ, Περρέα Δ, Περγιαλιώτης Β. Η διπλή περίδεση του τραχήλου της μήτρας μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην περαιτέρω μείωση του ποσοστού των πρόωρων τοκετών: Μετα-ανάλυση». 21<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής και 9ο Διεθνές Forum, Αθήνα 13-15 Μαΐου 2015
14. **Προδρομίδου Α**, Φρουτζάς Μ, Πατπά Ε, Περρέα Δ, Περγιαλιώτης Β.

Πρώρη ρήξη μεμβρανών και διατήρηση περιδεσης του τραχήλου της μήτρας: μετά-ανάλυση. 21<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής και 9ο Διεθνές Forum, Αθήνα 13-15 Μαΐου 2015

15. Φρουντζάς Μ, **Προδρομίδου Α**, Μπακογιάννης Ι, Γκιώκα Ε, Παππά Ε, Κορού Λ.Μ, Περρέα Δ, Περγιαλιώτης Β. Η επίδραση της τοξίνης της Αλλαντίασης στις ουλές: συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας 21<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής και 9ο Διεθνές Forum, Αθήνα 13-15 Μαΐου 2015

16. Φρουντζάς Μ, **Προδρομίδου Α**, Μπακογιάννης Ι, Παππά Ε, Κορού Λ.Μ, Περρέα Δ, Περγιαλιώτης Β. Η αποτελεσματικότητα των διάφορων λαπαροσκοπικών τεχνικών στη θεραπεία της ενδομητρίωσης εντέρου: συστηματική ανασκόπηση. 21<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής και 9ο Διεθνές Forum, Αθήνα 13-15 Μαΐου 2015

17. Παππά Ε, **Προδρομίδου Α**, Φρουντζάς Μ, Περρέα Δ, Περγιαλιώτης Β.«Η διπολική διαθερμία κατά την εκτομή κύστης ωθήκης μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ωθητική εφεδρεία», 21<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής και 9ο Διεθνές Forum, Αθήνα 13-15 Μαΐου 2015

18. Καλφούτζος Κ., **Προδρομίδου Α**, Τόσκας Ι, Τζανετάκου Ι, Περρέα Δ. «Πολεμώντας την παχυσαρκία με βακτήρια». 20<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής και 8ο Διεθνές Forum, Θεσσαλονίκη 10-13 Μαΐου 2015.

#### Αναρτημένες ανακοινώσεις (Poster)

1. Lainas TG, Lainas G, Sfontouris I, **Prodromidou A**, Venetis C, Zovolis I, Tarlatzis B, Kolibianakis E. GnRH antagonist administration in the luteal phase for the prevention and management of severe OHSS: a systematic review and meta-analysis. ESHRE 2018, Spain. 1-4 July 2018

2. Σπηλιώτης Ι, Καλλές Β, Κυριαζάνος Ι, Κοπανάκης Ν, Τερρά Α, Ευσταθίου,, **Προδρομίδου Α**, Χριστοπούλου Α. Η χρήση του PCI score λεπτού εντέρου (SB-PCI) ως προγνωστικού παράγοντα σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από κολοορθικό καρκίνο. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή "Εκπαίδευση και Προοπτικές". Αθήνα Νοέμβριος 2018

3. **Προδρομίδου Α**, Κοπανάκης Ν, Μιχαλόπουλος Χ, Σαββόπουλος Σ, Δουλγεράκη Τ, Ευσταθίου Η, Μανίκης Π. Ενδομητρίωση ορθού κοιλιακού μυός μετά από καισαρική τομή: Παρουσίαση σπάνιας περίπτωσης και

ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή "Εκπαίδευση και Προοπτικές". Αθήνα Νοέμβριος 2018

4. **Προδρομίδου Α**, Μαχαίρας Ν, Πασπάλα Α, Κωστάκης Ι, Γαρουφαλιά Ζ, Σπάρταλης Ε, Σωτηρόπουλος Γ. Σύγκριση αποτελεσμάτων ανοιχτής και λαπαροσκοπικής σκωληκοειδεκτομής κατά την κύηση. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή "Εκπαίδευση και Προοπτικές". Αθήνα Νοέμβριος 2018

5. Σωτηρόπουλος Γ, Κωστάκης Ι, Μαχαίρας Ν, Γαρουφαλιά Ζ, Προδρομίδου Α, Κουράκλης Γ. Η χρήση ψαλιδιών υπερήχων κατά την διατομή του ηπατικού παρεγχύματος και η επίδραση τους στην μετέγχειρητική αιμορραγία και χολόρροια. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή "Εκπαίδευση και Προοπτικές". Αθήνα Νοέμβριος 2018

6. **Προδρομίδου Α**, Ευσταθίου Η, Κοπανάκης Ν, Τερρά Α, Μιχαλόπουλος Χ, Σαββόπουλος Σ, Δωροβίνης Π, Δουλγεράκη Τ, Τριχιά Ε, Μανίκης Π. Σύγχρονος πρωτοπαθής καρκίνος ορθού και χοληδόχου κύστης: Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή "Εκπαίδευση και Προοπτικές". Αθήνα Νοέμβριος 2018

7. Τερρά Α, Κοπανάκης Ν, **Προδρομίδου Α**, Σαββόπουλος Σ, Μιχαλόπουλος Χ, Δωροβίνης Π, Σπηλιώτης Ι, Ευσταθίου Η, Μανίκης Π. Ο ρόλος της προφυλακτικής ειλεοστομίας εκτροπής σε ασθενείς με χαμηλό ορθικό καρκίνο που υποβλήθηκαν σε χαμηλή προσθία εκτομή. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή "Εκπαίδευση και Προοπτικές". Αθήνα Νοέμβριος 2018

8.

9. **Προδρομίδου Α**, Τερρά Α, Κοπανάκης Ν, Μιχαλόπουλος Χ, Σαββόπουλος Σ., Δωροβίνης Π, Σπηλιώτης Ι, Ευσταθίου Η, Μανίκης Π. Τοπική υποτροπή μετά από χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου κατωτέρου ορθού: Παρουσίαση βραχυπρόθεσμων αποτελεσμάτων μονήρους κέντρου. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή "Εκπαίδευση και Προοπτικές". Αθήνα Νοέμβριος 2018

10. Stamopoulos P, **Prodromidou A**, Machairas N, Kostakis ID, Ntomi V, Garoufalia Z, Sotiropoulos GC. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: is it time to re evaluate its role? 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων. Θεσσαλονίκη, 17.11.2017-19.11.2017
11. Garoufalia Z, **Prodromidou A**, Machairas N, Kostakis ID, Stamopoulos P, Zavras N, Sotiropoulos GC. Liver transplantation for Wilson's disease in children: a systematic review. 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων. Θεσσαλονίκη, 17.11.2017-19.11.2017
12. Paspala A, Stamopoulos P, **Prodromidou A**, Machairas N, Papaconstantinou D, Kostakis ID, Sotiropoulos GC. Transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma as bridging treatment to liver transplantation: A systematic review. 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων. Θεσσαλονίκη, 17.11.2017-19.11.2017
13. Kostakis ID, Machairas N, **Prodromidou A**, Stamopoulos P, Garoufalia Z, Sotiropoulos GC. Comparison between salvage liver transplantation and repeated liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων. Θεσσαλονίκη, 17.11.2017-19.11.2017
14. Κυριακίδης Α, Αθανασίου Κ, Παναγιωτίδη Ε, **Προδρομίδου Α**, Ελευθεριάδου Σ, Κυριακίδης Β, Αλεξανδρής Η. Λαπαροσκοπική σκληροειδεκτομή χαμηλού κόστους στο Νομαρχιακό Νοσοκομείο Φωκίδας Χειρουργική Κλινική Γ.Ν. Άμφισσας 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Forum 9-12 Νοεμβρίου, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
15. Κυριακίδης Α, **Προδρομίδου Α**, Αθανασίου Κ, Παναγιωτίδη Ε, Ελευθεριάδου Σ, Μπέσικος Ι, Αλεξανδρής Η. Συνδυασμένη αντιμετώπιση πολλαπλής χοληδοχολιθίασης σε υπερήλικη ασθενή 94 ετών με ERCP, διερεύνηση του χοληδόχου πόρου, διεγχειρητική χολαγγειοσκόπηση και χολοπεπτική αναστόμωση» Χειρουργική Κλινική Γ.Ν. Άμφισσας 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Forum 9-12 Νοεμβρίου, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα



Τόσκας Ι, Ζωγράφος Χ, Καλφούτζος Κ, **Προδρομίδου Α**, Κορού Μ, Περρέα Δ.

**16.** Αθανασίου Κ, Κυριακίδης Α, **Προδρομίδου Α**, Παναγιωτίδη Ε, Ελευθεριάδου Σ, Αλεξανδρή Η. Χειρουργική Κλινική Γ.Ν. Άμφισσας. Ειλεός οφειλόμενος σε μεκελίτιδα: Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης. 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Forum 9-12 Νοεμβρίου, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

**17.** Παναγιωτίδη Ε, **Προδρομίδου Α**, Ανδρεαδάκης Γ, Καλτσά Α, Κυριακίδης Α, Καράμαλης Γ. Η συμβολή της λαπαροσκόπησης στην αντιμετώπιση γυναικολογικών παθήσεων στο νομαρχιακό νοσοκομείο Φωκίδας. 25<sup>η</sup> Ειδική Σύνοδος Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, Ιωάννινα, Ιούνιος 2016

**18.** **Προδρομίδου Α**, Παναγιωτίδη Ε, Ανδρεαδάκης Γ, Καράμαλης Γ. Υστεροσκοπική αξιολόγηση κολπικής αιμόρροιας στο Γ.Ν. Άμφισσας». 25<sup>η</sup> Ειδική Σύνοδος Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, Ιωάννινα, Ιούνιος 2016

**19.** **Προδρομίδου Α**, Μπακογιάννης Ι, Γκιώκα Ε, Φρουντζάς Μ, Παππά Ε, Περρέα Δ. Η αποσαφήνιση των παθοφυσιολογικών διαδικασιών που παρατηρούνται στις Διαταραχές του Συνδρόμου Αιθυλικής Αλκοόλης οι οποίες οδηγούν σε επιδείνωση των γνωσιακών λειτουργιών. 21<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής και 9ο Διεθνές Forum, Αθήνα 13-15 Μαΐου 2015

Προστατευτική και πιθανή Θεραπευτική δράση της Ρεσβερατρόλης έναντι της νόσου Alzheimer. 20<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής και 8<sup>ο</sup> Διεθνές Forum

## **9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΩΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ**

**Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών (Google Scholar):252**

H-index: 10

I10-index: 11

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ. Χρηστέας» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την καθοδήγηση της Καθηγήτριας κυρίας Δέσποινας Περρέα. Η ιστολογική μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την καθοδήγηση της Καθηγήτριας κυρίας Αικατερίνης Παυλάκη.

Σε αυτό το σημείο οφείλω να εκφράσω τις βαθύτερες ευχαριστίες μου στην Καθηγήτρια κυρία Περρέα Δ., τον Καθηγητή κύριο Βάο Γ. και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κύριο Δημητρούλη Δ., μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για την δυνατότητα που μου έδωσαν και την ανεκτίμητη συμβολή και βοήθεια που μου παρείχαν στον σχεδιασμό, την υλικοτεχνική υποδομή για την πραγμάτωση και ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια κυρία Περρέα Δ. για την συμβολή της στην οργάνωση του ερευνητικού πρωτοκόλλου, για την υπομονή και την επιμονή της, την καταλυτική καθοδήγηση καθ' όλη την διάρκεια της έρευνας και την παροχή των εγκαταστάσεων καθώς και του άρτια καταρτισμένου ανθρώπινου δυναμικού του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής στην περάτωση του ερευνητικού πρωτοκόλλου.

Το ίδιο θερμά οφείλω να ευχαριστήσω και τον κύριο Περγιαλιώτη Β., ακαδημαϊκό υπότροφο της Γ' Πανεπιστημιακής Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την

ανεκτίμητη συμβολή του στην αρχική σύλληψη της ιδέας, την δημιουργική επίβλεψη στην διεκπεραίωση των πειραμάτων και την συμμετοχή στα διάφορα στάδια της έρευνας και της συγγραφής της παρούσας διατριβής.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τους αξιότιμους συναδέλφους κύριο Μαχαίρα Ν. και κύριο Κωστάκη Ι. για την συμβολή τους στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και την συγγραφή της παρούσας διατριβής.

Επίσης θερμά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον συνάδελφο κύριο Φρούντζα Μ. για την συμβολή του στην εκτέλεση των πειραμάτων και την κτηνίατρο κυρία

Κορού Λ.Μ. για τις πολύτιμες συμβουλές της σχετικά με την διαχείριση των πειραματοζώων. Ευχαριστώ επίσης το προσωπικό του Εργαστηρίου

Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ. Χρηστέας» και συγκεκριμένα τους κύριο Τσακιρόπουλο Π, κυρία Ντούση Ε. και κύριο

Τσακιρόπουλο Ν. για την σημαντική τους βοήθεια στην διεξαγωγή των πειραμάτων. Τέλος θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στην

Καθηγήτρια του Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κυρία Παυλάκη Α.

για την ανεκτίμητη συμβολή της στην ολοκλήρωση του πειράματος και την δημιουργική της καθοδήγησή της στην συγγραφή καθώς και το προσωπικό

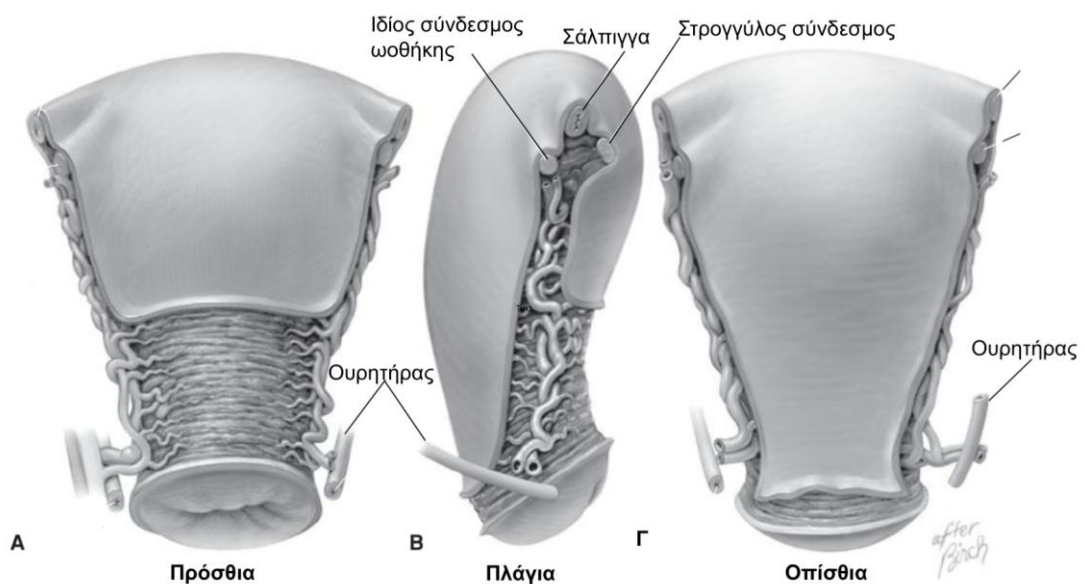
του Εργαστηρίου για την επεξεργασία και εξέταση των ιστολογικών παρασκευασμάτων.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Ανατομία γυναικείου γεννητικού συστήματος (έσω γεννητικά όργανα)

### Μήτρα

Η μήτρα είναι ένα κοίλο όργανο με παχύ μυϊκό τοιχώμα που εντοπίζεται ανατομικά στην περιτοναϊκή κοιλότητα και συγκεκριμένα στην ελάσσονα πύελο μεταξύ της ουροδόχου κύστης μπροστά και του ορθού πίσω (1). Έχει σχήμα απιοειδές αποπλατυσμένο από εμπρός προς τα πίσω (Εικόνα 1). Το μήκος της είναι περίπου 7,5cm, το πλάτος της 5cm και το πάχος της 2,5cm. Το μέγεθός της ποικίλλει με την ηλικία και τον αριθμό των τοκετών της γυναίκας. Η μήτρα είναι ευκίνητο όργανο, και μπορεί εύκολα να διογκωθεί. Στηρίζεται σε μύες και συνδέσμους και η αιμάτωσή της προέρχεται από τις μητριάιες αρτηρίες, κλάδους της έσω λαγονίου. Η θέση της μήτρας ποικίλει. Συνήθως βρίσκεται σε πρόσθια κάμψη προς την ουροδόχο κύστη ενώ σπανιότερα σε οπίσθια κάμψη προς το έντερο.



Εικόνα 1. Πρόσθια (Α), δεξιά πλάγια (Β) και οπίσθια (Γ) κάτοψη της μήτρας ενήλικης γυναίκας (1)

Σχεδόν ολόκληρο το οπίσθιο τμήμα της μήτρας καλύπτεται από σπλαχνικό περιτόναιο. Το κατώτερο τμήμα αυτού, σχηματίζει το πρόσθιο όριο του ορθοκολπικού cul-de-sac ή χώρος του Douglas. Σχετικά με το πρόσθιο τοίχωμα, μόνο το ανώτερο τμήμα της μήτρας καλύπτεται από περιτόναιο. Το περιτόναιο σε αυτή την περιοχή αναδιπλώνεται προς τα εμπρός στην ουροδόχο κύστη για να δημιουργήσει το κυστεομητρικό διάφραγμα. Το κατώτερο τμήμα του πρόσθιου τοιχώματος της μήτρας είναι ενωμένο με το οπίσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης με ένα καλά καθορισμένο χαλαρό στρώμα συνδετικού ιστού, την κυστεοουρητηρική πτυχή. Η μήτρα αποτελείται από δύο άνισα μέρη. Ένα άνω τριγωνικό τμήμα, το σώμα της μήτρας και ένα χαμηλότερο, κυλινδρικού σχήματος, τον τράχηλο, ο οποίος προεξέχει μέσα στον κόλπο και συνδέει την κοιλότητα της μήτρας με αυτόν. Τα κέρατα της μήτρας αποτελούν τις δύο άνω άκρες της τριγωνικής κοιλότητας του σώματος αυτής και σε αυτά εκβάλλουν οι σάλπιγγες με τα μητριαία στόμιά τους. Ο ισθμός παριστά την στενή μοίρα του σώματος της μήτρας, η οποία αντιστοιχεί στο έσω τραχηλικό στόμιο. Το έξω στόμιο του τραχήλου προβάλλει στον θόλο του κόλπου και καλύπτεται από πλακώδες επιθήλιο, όμοιο με αυτό του κόλπου. Ο αυλός του τραχήλου (ενδοτράχηλος) έχει μήκος περίπου 4cm και καλύπτεται από αδενικό επιθήλιο κυλινδρικού τύπου. Το έσω στόμιο του τραχήλου αποτελεί το ανατομικό όριο μεταξύ του τραχήλου και ενδομητρικής κοιλότητας. Ο όγκος του σώματος της μήτρας, αλλά όχι ο τράχηλος, έχει κατεξοχήν μυϊκή σύσταση. Οι εσωτερικές επιφάνειες των πρόσθιων και οπίσθιων τοιχωμάτων βρίσκονται σχεδόν σε επαφή μεταξύ τους και η κοιλότητα μεταξύ αυτών των τοιχωμάτων σχηματίζει μια απλή σχισμή.

### *Μυομήτριο και Ενδομήτριο*

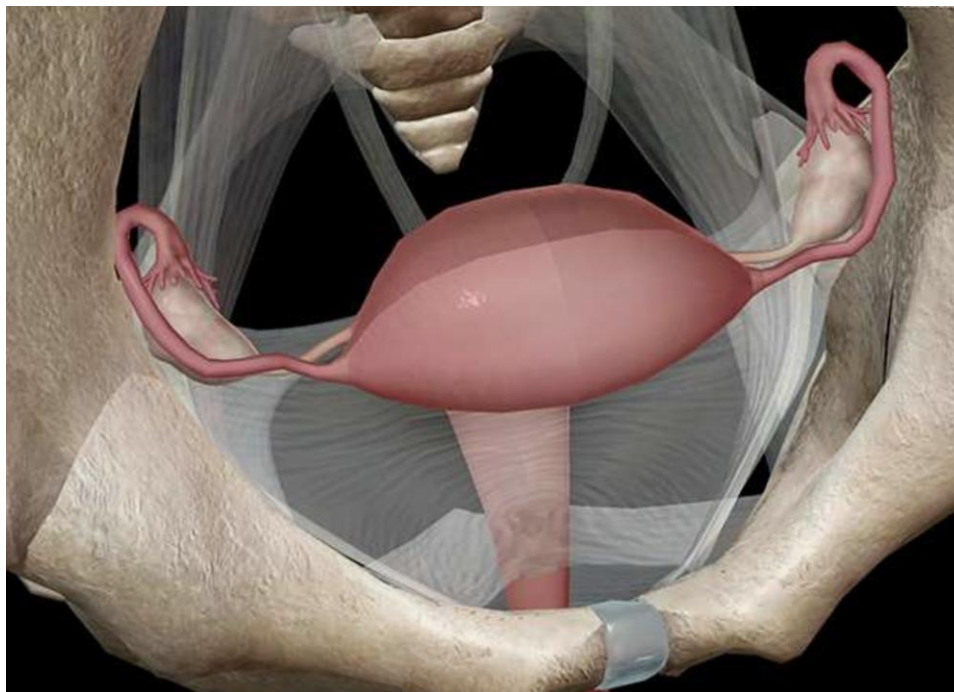
Οι χιτώνες του τοιχώματος της μήτρας είναι: ο ορογόνος που αποτελεί τον λεπτό εξωτερικό χιτώνα της μήτρας, το μυομήτριο που αποτελεί τον παχύ μυϊκό χιτώνα στο μέσον του οργάνου και το ενδομήτριο που συνιστά έναν λεπτό εσωτερικό χιτώνα (βλεννογόνος) που επενδύει την ενδομητρική κοιλότητα (2). Το μεγαλύτερο μέρος της μήτρας αποτελείται από μυομήτριο, το οποίο είναι δέσμες λείων μυών ενωμένες με συνδετικό ιστό που περιέχει ελαστικές ίνες. Η παρεμβολή των μυϊκών ινών περιβάλλει τα αγγεία που βρίσκονται εντός της μήτρας ενώ συστέλονται για να τα συμπιέσουν. Ο αριθμός μυϊκών ινών ποικίλλει ανάλογα με την θέση τους. Τα επίπεδα αυτών μειώνονται προοδευτικά έτσι ώστε, στον τράχηλο, οι μύες αποτελούν μόνο το 10% της μάζας αυτού. Επιπλέον, στο εσωτερικό τοίχωμα του σώματος της μήτρας, υπάρχει σχετικά περισσότερος μυϊκός ιστός από ό, τι στα εξωτερικά στρώματα, όπως και στο πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα, σε σχέση με τα πλάγια τοιχώματα. Η ενδομητρική κοιλότητα είναι επενδεδυμένη με ενδομήτριο, το οποίο αποτελείται από ένα υπερκείμενο επιθήλιο, που εισχωρεί σε αδένες και ένα υποστηρικτικό αγγειακό στρώμα. Η σύσταση του ενδομητρίου ποικίλλει σημαντικά κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Πιο συγκεκριμένα, το στρώμα του ενδομητρίου διαιρείται σε ένα λειτουργικό στρώμα, το οποίο αποπίπτει με την εμμηνο ρύση και σε ένα βασικό στρώμα, το οποίο χρησιμεύει για την αναγέννηση του λειτουργικού στρώματος σε κάθε εμμηνορρυσιακό κύκλο.



### *Σύνδεσμοι μήτρας*

Αρκετοί σύνδεσμοι εκτείνονται από την επιφάνεια της μήτρας προς τα πλάγια τοιχώματα της πυέλου και περιλαμβάνουν τους στρογγύλους, τους πλατείς, τους πλαγίους και τους ιερομητρικούς συνδέσμους (Εικόνα 2) (1). Οι στρογγύλοι σύνδεσμοι είναι δύο και εκφύονται από τον πυθμένα της μήτρας μπροστά από τα σημεία έκφυσης των σαλπίνγων, και φέρονται στα πλάγια πυελικά τοιχώματα. Κάθε στρογγύλος σύνδεσμος επεκτείνεται πλευρικά και προς τα κάτω μέσα στο βουβωνικό στόμιο, μέσω του οποίου περνά, για να τερματίσει στο άνω τμήμα του μεγάλου χείλους του αιδοίου. Οι πλατείς συνδέσμοι είναι δύο πτερυγοειδείς δομές που εκτείνονται από τα πλευρικά όρια της μήτρας έως τα πλάγια τοιχώματα της πυέλου. Με κατακόρυφη διατομή αυτού του συνδέσμου κοντά στην μήτρα, μπορεί να παρατηρηθεί το τριγωνικό σχήμα και τα αγγεία της μήτρας καθώς και ο ουρητήρας στη βάση αυτού. Οι πλατείς σύνδεσμοι επίσης διαιρούν τη πυελική κοιλότητα σε πρόσθιο και οπίσθιο διαμερίσμα. Οι πλάγιοι σύνδεσμοι ή εγκάρσιοι ή σύνδεσμοι του Mackenrodt είναι δύο και εκτείνονται από τα πλάγια πυελικά τοιχώματα προς τον κόλπο και την κοιλική μοίρα του τραχήλου. Οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι είναι δύο και εκφύονται από την περιοχή της πυελικής επιφάνειας του ιερού οστού στο ύψος του 3<sup>ου</sup>-4<sup>ου</sup> ιερού σπονδύλου, περιβάλλουν το ορθό και καταφύονται στο κατώτερο τμήμα της οπισθίας επιφάνειας της μήτρας στο ύψος του έσω τραχηλικού στομίου. Αυτοί οι σύνδεσμοι αποτελούνται από συνδετικό ιστό, μικρές δέσμες αγγείων, νεύρα και μερικές λείες μυϊκές ίνες. Οι κυστεομητρικοί σύνδεσμοι αντιστοιχούν στους ιερομητρικούς συνδέσμους προς τα εμπρός και εκτείνονται από το κάτω μέρος της πρόσθιας επιφάνειας της μήτρας ως την βάση της ουροδόχου

κύστης. Τέλος, ο ανελκτήρας μυς ανήκει στους εσωτερικούς μύες του περινέου και μαζί με ολόκληρο το πυελικό έδαφος συμβάλλει στην στήριξη της μήτρας.

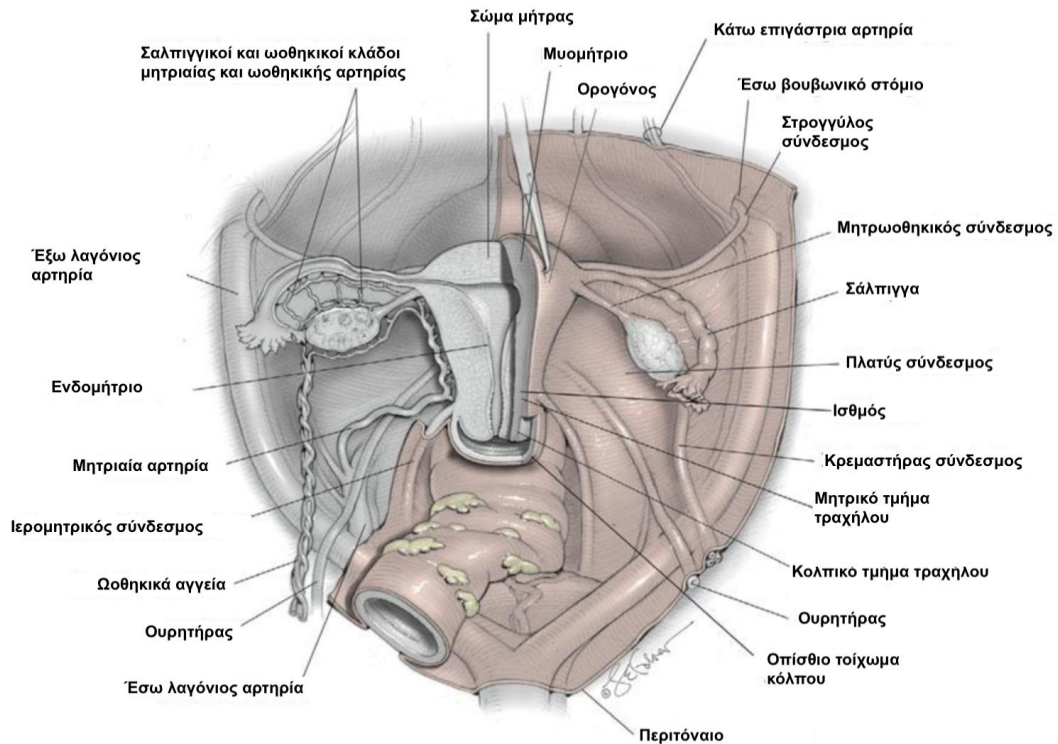


*Εικόνα 2. Στήριξη και σύνδεσμοι της μήτρας (υπόλευκοι ιστοί) (3)*

### **Ωοθήκες και σάλπιγγες**

Οι ωοθήκες εντοπίζονται στο άνω τμήμα της πυελικής κοιλότητας και βρίσκονται σε χαλαρή σύνδεση με το πλάγιο πυελικό τοίχωμα (Εικόνα 3) (2). Αποτελούν δύο ωοειδή αποπεπλατυσμένα μορφώματα με χρώμα ροδίζον λευκό προς γκρι μήκος 3-5cm, πλάτος 1,5-3cm και πάχος 1,5-2,5cm. Ο ίδιος σύνδεσμος της ωοθήκης προέρχεται από το πλάγιο και το άνω οπίσθιο τμήμα της μήτρας, ακριβώς κάτω από το επίπεδο εισόδου της σάλπιγγας και εκτείνεται στον μητριαίο πόλο της ωοθήκης. Οι ωοθήκες αποτελούν τους γεννητικούς αδένες της γυναίκας και έχουν διπλή λειτουργία σχετιζόμενη με την αναπαραγωγή: αφενός παράγουν ωάρια και αφετέρου εκκρίνουν ορμόνες, κυρίως οιστρογόνα και προγεστερόνη. Στις ωοθήκες αναγνωρίζονται

δύο πόλοι, δύο χείλη και δύο επιφάνειες, όπως επίσης και δύο ζώνες, ο φλοιός και ο μυελός. Ο φλοιός απαρτίζεται από το επιθήλιο, τον ινώδη χιτώνα, το στρώμα και τα ωοθυλάκια. Ο μυελός βρίσκεται στο εσωτερικό χωρίς να αφορίζεται σαφώς από τον φλοιό και αποτελείται από συνδετικό ιστό, αγγεία και νεύρα. Οι σάλπιγγες ή ωαγωγοί είναι τα όργανα, εντός των οποίων επιτυγχάνεται φυσιολογικά η γονιμοποίηση (Εικόνα 3). Έχουν σχήμα επιμήκους σωληνίσκου και συνδέουν την ενδομητρική με την περιτοναϊκή κοιλότητα. Εκφύονται από τα πλάγια του σώματος της μήτρας. Έχουν μήκος περίπου 10-13cm και εξωτερική διάμετρο περί τα 0,05-1,0cm. Αποτελούνται από συνολικά 4 τμήματα: το ενδομήτριο (διάμεσο) τμήμα, τον ισθμό, τη λήκυθο και τον κώδωνα, το άκρο του οποίου καταλήγει στους κροσσούς. Το μέσο τμήμα της σάλπιγγας πορεύεται εντός του τοιχώματος της μήτρας και εκβάλλει στο κέρασ αυτής δια του στομίου της σάλπιγγας. Ο ισθμός αποτελεί το στενωμένο μικρό τμήμα της σάλπιγγας πλησίον της μήτρας με εσωτερική διάμετρο από 1mm έως 3mm. Η λήκυθος αποτελεί το μακρύτερο και ευρύτερο τμήμα της που διευρύνεται στο ακραίο τμήμα της και καταλήγει στον κώδωνα και τους κροσσούς.



Εικόνα 3. Μήτρα, εξαρτήματα και σχετική ανατομία (1)

## Εμβρυολογία γυναικείου γεννητικού συστήματος

Η ανάπτυξη του γεννητικού και του ουροποιητικού συστήματος στο ανθρώπινο έμβρυο προέρχονται από την ίδια μοίρα του βλαστικού δέρματος έτσι, ώστε τμήματα του ενός συστήματος να επηρεάζουν την ανάπτυξη του άλλου. Η προέλευση των δύο συστημάτων είναι από το μεσόδερμα.

### Διαφοροποίηση γονάδων

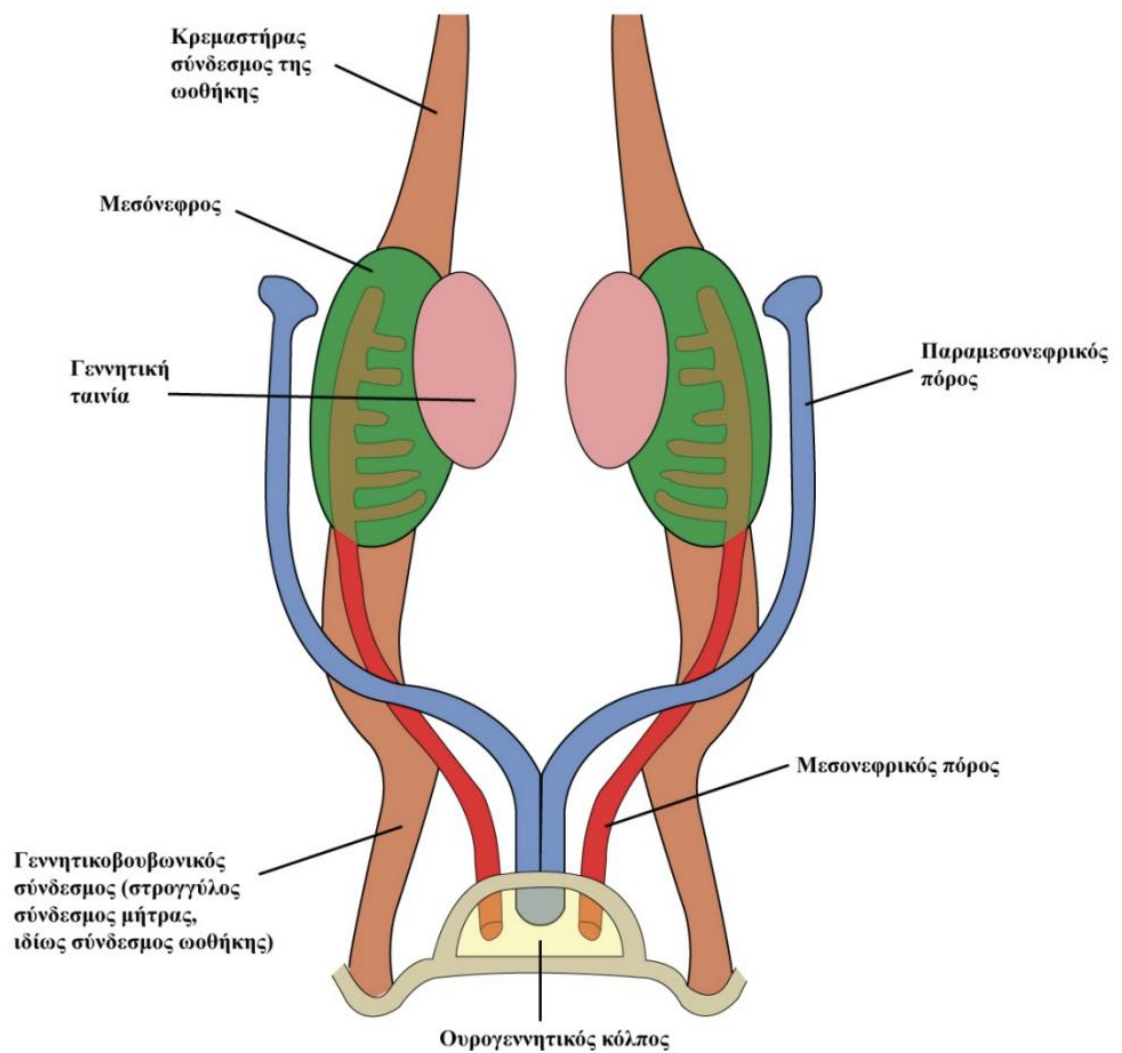
Οι γονάδες διπλασιάζονται σε δύο φάσεις. Κατά την αδιαφοροποίητη φάση (1<sup>ο</sup> στάδιο) η οποία αρχίζει μεταξύ 5<sup>ης</sup> και 7<sup>ης</sup> εμβρυϊκής εβδομάδας, οι αδένες είναι κοινοί και στα δύο φύλα και αδιαφοροποίητοι (4, 5). Κατά την εμβρυογένεση, από το μεσόδερμα αναπτύσσονται οι δύο μεσόνεφροι (Εικόνα 4). Γύρω στην 5<sup>η</sup> εβδομάδα της ζωής του εμβρύου δημιουργείται η γεννητική ταινία που αποτελεί πάχυνση από κύτταρα από το έσω σπλαχνικό κοίλωμα

από το μεσοθήλιο του οπισθίου κοιλιακού τοιχώματος, επί τα εντός κάθε μεσονέφρου. Αυτή η ταινία μαζί με τον μεσόνεφρο σχηματίζουν την ουρογεννητική ακρολοφία ή το ουρογεννητικό έπαρμα. Οι γεννητικές χορδές δημιουργούνται από τις δακτυλοειδείς προσεκβολές των κυττάρων κάθε ουρογεννητικής ακρολοφίας. Κατά την 6<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής του εμβρύου, τα αρχέγονα κύτταρα με αμοιβαδοειδείς κινήσεις από το τοίχωμα του λεκιθικού ασκού μεταναστεύουν στην ουρογεννητική ακρολοφία και εκεί ενσωματώνονται στις γεννητικές χορδές. Αυτά αποτελούν τις γονάδες. Στο στάδιο της διαφοροποίησης (2<sup>ο</sup> στάδιο), περί τον 2ο εμβρυϊκό μήνα, πραγματοποιείται η διαφοροποίηση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων όπως αυτά είναι χρωμοσωμικά καθορισμένα. Η διαφοροποίηση της γονάδας στην ωοθήκη προκύπτει από την απουσία ορχεοκαθοριστικού παράγοντα (TDF-testis determining factor). Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε ωογόνια κατά την περίοδο του πολλαπλασιασμού των ωογονίων. Κατόπιν σχηματίζουν τα πρωτογενή ωοκύτταρα τα οποία επάγουν την διαφοροποίηση των σωματικών στρωματικών κυττάρων σε θυλακικά κύτταρα και σχηματισμό αρχέγονων ωοθηλακίων.

### ***Διαφοροποίηση μήτρας, ωαγωγού και κολεού***

Η ανάπτυξη του λοιπού γεννητικού συστήματος αρχίζει καθώς οι μυλλέριοι πόροι, σχηματίζονται πλαγίως από κάθε μεσόνεφρο (Εικόνα 4) (4, 5). Αυτοί οι πόροι εκτείνονται προς τα κάτω και έπειτα εκτρέπονται προς τα έσω για να ενωθούν και να συντηχθούν στη μέση γραμμή. Στην 10<sup>η</sup> περίπου εβδομάδα σχηματίζεται η μήτρα από την ένωση των δύο μυλλεριανών πόρων. Η σύντηξη αρχίζει στη μέση και στη συνέχεια επεκτείνεται ουραία και κεφαλικά. Με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στο άνω τμήμα, από ένα παχύ τμήμα

ιστού δημιουργείται το χαρακτηριστικό απιοειδές σχήμα της μήτρας. Ταυτόχρονα, η διαίρεση των κυττάρων στο κατώτερο τμήμα του νεοσυσταθέντος οργάνου σχηματίζει την πρώτη κοιλότητα της μήτρας. Καθώς το άνω σφηνοειδές διάφραγμα επαναρροφάται αργά, διαμορφώνεται η τελική κοιλότητα της μήτρας συνήθως κατά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα. Καθώς το άπω άκρο των συγχωνευμένων πόρων έρχεται σε επαφή με τον ουρογεννητικό σωλήνα, αυτό προκαλεί ενδοδερμικές εξελίξεις που ονομάζονται κολπικοί βολβοί. Αυτοί οι βολβοί πολλαπλασιάζονται και συγχωνεύονται για να σχηματίσουν την κολπική πλάκα, η οποία αργότερα απορροφάται για να σχηματίσει τον κολπικό αυλό. Ο σχηματισμός του κολπικού καναλιού ολοκληρώνεται μέχρι την 20<sup>η</sup> εβδομάδα. Ωστόσο, ο αυλός παραμένει διαχωρισμένος από τον ουρογεννητικό κόλπο με την υμενική μεμβράνη. Αυτή η μεμβράνη εκφυλίζεται περαιτέρω για να αφήσει μόνο τον υμενώδη δακτύλιο.



Εικόνα 4. Εμβρυολογία γυναικείου γεννητικού συστήματος (2)

### **Φυσιολογία ωοθηκικού-ενδομητρικού γεννητικού κύκλου**

Η ανθρώπινη ωοθήκη κατά την γέννηση περιέχει περίπου 2 εκατομμύρια ωκύτταρα ενώ στην έναρξη της εφηβείας υπάρχουν περίπου 400.000 ωοθυλάκια (2). Τα υπόλοιπα ωοθυλάκια μειώνονται με ρυθμό περίπου 1000 ωοθυλάκια ανά μήνα μέχρι την ηλικία των 35 ετών. Μόνο 400 ωοθυλάκια απελευθερώνονται κανονικά κατά την αναπαραγωγική ζωή ενώ περισσότερο από το 99,9% των ωοθυλακίων υφίστανται ατρησία μέσω μιας διαδικασίας κυτταρικού θανάτου που ονομάζεται απόπτωση. Οι τακτικοί, κυκλικοί και

αυτόματοι κύκλοι εμμηνορρυσιακής ρύθμισης ελέγχονται από σύνθετες αλληλεπιδράσεις του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης, των ωοθηκών και των γεννητικών οργάνων. Η διαδικασία αυτή έχει μέση διάρκεια 28 ημέρες (διακύμανση από 25 έως 32 ημέρες). Η ορμονική αλληλουχία που οδηγεί στην ωορρηξία κατευθύνει αυτόν τον κύκλο. Ταυτοχρόνως, πραγματοποιούνται κυκλικές αλλαγές στην ιστολογία του ενδομητρίου οι οποίες αναπαράγονται πιστά πυροδοτούμενες και συντηρούμενες από την επίδραση των εκκρινόμενων ορμονών.

Στη διάρκεια του γεννητικού κύκλου εκκρίνονται ορμόνες από τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τις ωοθήκες που αποσκοπούν στην έναρξη της ωρίμανσης και τελικά την απελευθέρωση του ωαρίου από την ωοθήκη (2). Ο υποθαλαμικός είναι υπεύθυνος για πυροδότηση της ρύθμισης της λειτουργίας των γονάδων και εκκρίνει την ορμόνη απελευθέρωσης των γοναδοτροπινών (GnRH, gonadotropin-releasing hormone). Αυτή επιδρά στην υπόφυση η οποία κατόπιν ενεργοποιεί τις δύο γοναδοτροπίνες: την θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH, follicle-stimulating hormone), η οποία προάγει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και την ωχρινοποιητική ορμόνη (LH, luteinizing hormone), η οποία είναι υπεύθυνη για την στεροειδογένεση στην ωοθήκη, την τελική ωρίμανση του ωαρίου, την ωοθυλακιορρηξία και κατόπιν την ανάπτυξη του ωχρού σωματίου. Στην αρχή του γεννητικού κύκλου η αύξηση της FSH, έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη της ωρίμανσης μιας ομάδας ωοθυλακίων (3-7 ωοθυλάκια). Ένα από αυτά το «κυρίαρχο» ωοθυλάκιο θα επικρατήσει ενώ τα υπόλοιπα καθίστανται άτρητα. Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο περιέχει ωοθηλακικό υγρό μαζί με το ωάριο το οποίο ωριμάζει εντός αυτού. Καθώς το ωοθυλάκιο αναπτύσσεται, τα κοκκιώδη κύτταρά του παράγουν συνεχώς αυξανόμενη



οιστραδιόλη (E2). Η οιστραδιόλη επάγει την αύξηση του ενδομητρίου με πολλαπλασιασμό των κυττάρων του. Η αιχμή της LH πυροδοτείται από τα υψηλά επίπεδα της E2 στο αίμα και προκαλεί την τελική ωρίμανση του ωαρίου μέσα στο ωοθυλάκιο με τελικό αποτέλεσμα την ωοθυλακιορρηξία. Μετά την ωοθυλακιορρηξία, η LH επίσης συμβάλλει στη μετατροπή των κοκκιωδών κυττάρων, σε ωχρό σωματίο. Τα κύτταρα του ωχρού σωματίου εκκρίνουν κυρίως σε μεγάλες ποσότητες προγεστερόνη (PG), αλλά και 17-β E2 και ανδροστενδιόνη σε μικρότερες ποσότητες. Σε συνδυασμό με τα οιστρογόνα, η PG προετοιμάζει και σταθεροποιεί το ενδομήτριο για να υποδεχθεί και να θρέψει το γονιμοποιημένο ωάριο.

## **Ενδομητρίωση**

### ***Ορισμός***

Ως ενδομητρίωση ορίζεται η οιστρογόνο-εξαρτώμενη καλοήθης πάθηση κατά την οποία ενδομητρικοί αδένες και στρώμα, κύτταρα που φυσιολογικά καλύπτουν την εσωτερική επιφάνεια της μήτρας (ενδομήτριο), ανευρίσκονται και αναπτύσσονται σε δομές εκτός της ενδομητρικής κοιλότητας (6).

### ***Επιδημιολογία***

Η ενδομητρίωση αποτελεί μία από τις πιο συχνές καλοήθεις γυναικολογικές παθήσεις. Οι εκτιμήσεις σχετικά με την επιδημιολογία της ενδομητρίωσης ποικίλουν (7). Ο επιπολασμός της ενδομητρίωσης έχει υπολογιστεί μεταξύ 6-10% στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ενώ διαγιγνώσκεται στο 50-60% γυναικών και νεαρών κοριτσιών με πτυελικό πόνο και σε πάνω από το 50% γυναικών με υπογονιμότητα (6). Ωστόσο, τα ποσοστά αυτά ενεδεχομένως

αντιπροσωπεύουν μία υποεκτίμηση της πραγματικής επίπτωσης της νόσου καθώς αντικατοπτρίζουν ως επί το πλείστον συμπτωματικές ασθενείς που αναζητούν ιατρική βοήθεια ενώ οι ασυμπτωματικές περιπτώσεις υποεκτιμώνται. Σε αυτό το πεδίο, η μελέτη ENDO (Endometriosis, Natural History, Diagnosis and Outcomes) αναφέρει επίπτωση ενδομητρίωσης που κυμαίνεται από 0.7% έως 47% μεταξύ των γυναικών που υποβλήθηκαν σε κάποιου είδους χειρουργική επέμβαση οποιασδήποτε ένδειξης (η διακύμηση επηρεάζεται από την διαγνωστική μέθοδο) (8). Στην ίδια μελέτη το εκτιμώμενο ποσοστό γυναικών σε επίπεδο γενικού πληθυσμού με μη διαγνωσμένη ενδομητρίωση ανέρχεται στο 11% (8). Από τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική ή κοιλιακή υστερεκτομή λόγω χρόνιου πυελικού πόνου, περίπου στο 25% βρέθηκε ενδομητρίωση, σύμφωνα με μελέτη των Mowers και συνεργατών (9).

### **Παθοφυσιολογία**

Από το 1860 όταν και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Karl von Rokitansky, πολλές θεωρίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με την αιτιολογία της ενδομητρίωσης (10). Ωστόσο ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί. Η αιτιολογία της ενδομητρίωσης είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Περιλαμβάνει ορμονικά, γενετικά, ανοσολογικά και περιβαλλοντικά ερεθίσματα ενώ αρκετές και όχι πλήρως επιβεβαιωμένες θεωρίες έχουν περιγραφεί προκειμένου να ερμηνεύσουν την παθοφυσιολογία της. Οι επικρατέστερες θεωρίες είναι οι παρακάτω (7, 11, 12):

- **Παλίνδρομη έμμηνος ρύση**

Κατά την παλίνδρομη διασπορά ενδομητρικών στοιχείων κατά την εμμηνορυσία το εμμηνορρυσιακό αίμα που περιέχει αποπίπτοντα ενδομητρικά κύτταρα παλινδρομεί μέσω των σαλπίνγγων μέσα στην πυελική κοιλότητα. Αυτά τα έκτοπα κύτταρα του ενδομητρίου προσκολλώνται στα τοιχώματα της πυέλου και στις επιφάνειες των πυελικών οργάνων, όπου πολλαπλασιάζονται και συνεχίζουν να αναπτύσσονται κυκλικά και να αιμορραγούν κατά τη διάρκεια κάθε εμμηνορρυσιακού κύκλου, υπό την επίδραση ορμονών. Ωστόσο, παρότι στις περισσότερες γυναίκες συμβαίνει παλίνδρομη έμμηνος ρύση μόνο το 6-10% έχουν ενδομητρίωση. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες προτείνουν την νεογνική έμμηνο ρύση, η οποία εμφανίζεται στο 5% των νεογνών, ιδιαίτερας των παρατασικών και των μικρών για την ηλικία κύησης, ως πιθανή εξήγηση της προεμμηνορρυσιακής και της σοβαρής εφηβικής ενδομητρίωσης (13).

- **Μετασχηματισμός περιτοναϊκών κυττάρων**

Στη "θεωρία της επαγωγής", όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία, η επίδραση ορμονικών και ανοσολογικών παραγόντων έχει αναφερθεί να προάγει το μετασχηματισμό-μετάπλαση των κυττάρων που βρίσκονται στην έσω επιφάνεια της περιτοναϊκής κοιλότητας σε ενδομητριακά κύτταρα.

- **Εμβρυϊκός κυτταρικός μετασχηματισμός**

Επίδραση ορμονών, όπως τα οιστρογόνα κατά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης δύνανται να μετασχηματίσουν πολυδύναμα αρχέγονα εμβρυϊκά κύτταρα σε εμφυτεύσεις ενδομητρικών κυττάρων κατά την εφηβεία.

- **Εμφύτευση στην χειρουργική ουλή**

Μετά από χειρουργική επέμβαση, όπως η υστερεκτομή ή ο τοκετός με καισαρική τομή, κύτταρα του ενδομητρίου μπορούν να προσκολληθούν στην χειρουργική τομή.

- **Μεταφορά ενδομητρικών κυττάρων με την συστηματική και λεμφική κυκλοφορία**

Τα αιμοφόρα αγγεία ή λεμφαγγεία μπορούν να μεταφέρουν κύτταρα του ενδομητρίου σε άλλα μέρη του σώματος. Η θεωρία αυτή μπορεί να δικαιολογήσει την ανίχνευση της ενδομητρίωσης σε ιστούς απομακρυσμένους εκτός πυέλου, όπως στον θώρακα ή τον εγκέφαλο.

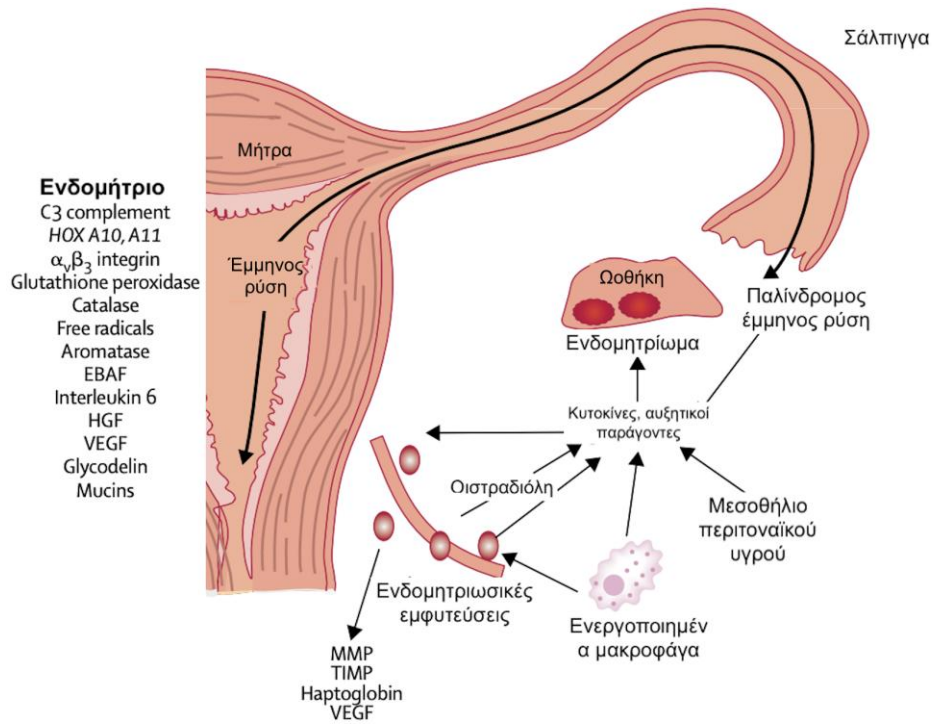
- **Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος, φλεγμονή οξειδωτικό στρες**

Η αδυναμία του ανοσοποιητικού συστήματος να αναγνωρίσει και να καταστρέψει ενδομητρικό ιστό εκτός ενδομητρικής κοιλότητας οδηγεί σε κάποιες γυναίκες στην ανάπτυξη έκτοπου ενδομητρικού ιστού. Η θεωρία αυτή βασίστηκε στην παρατήρηση ότι ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα είναι πιο συχνά σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Υψηλότερες συγκεντρώσεις ενεργοποιημένων μακροφάγων, μειωμένη κυτταρική ανοσία και κατασταλτική λειτουργία των Natural killer (NK) κυττάρων έχουν μετρηθεί σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Η παλινδρόμηση των ενδομητρικών κυττάρων στο περιτόναιο πυροδοτεί μια φλεγμονώδη απόκριση, προσλαμβάνοντας ενεργοποιημένα μακροφάγα και λευκοκύτταρα στην περιοχή. Τόσο το ανοσοποιητικό όσο και το ενδομητρικό κύτταρο εκκρίνουν κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την αγγειογένεση, προωθώντας έτσι την εμφύτευση και την ανάπτυξη έκτοπων βλαβών. Στις

γυναίκες με ενδομητρίωση υπάρχει ενδεχομένως υψηλότερη έκφραση κυτοκινών και αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων στο περιτοναϊκό υγρό, έτσι ώστε προάγεται ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του ενδομητρίου και η αγγειογένεση. Τέλος, η αυξημένη οξειδωση των λιποπρωτεϊνών έχει συσχετιστεί με την παθογένεση της ενδομητρίωσης, όπου τα δραστικά είδη οξυγόνου (Reactive oxygen species-ROS) προκαλούν υπεροξειδωση λιπιδίων που οδηγεί σε βλάβη του DNA στα ενδομητρικά κύτταρα.

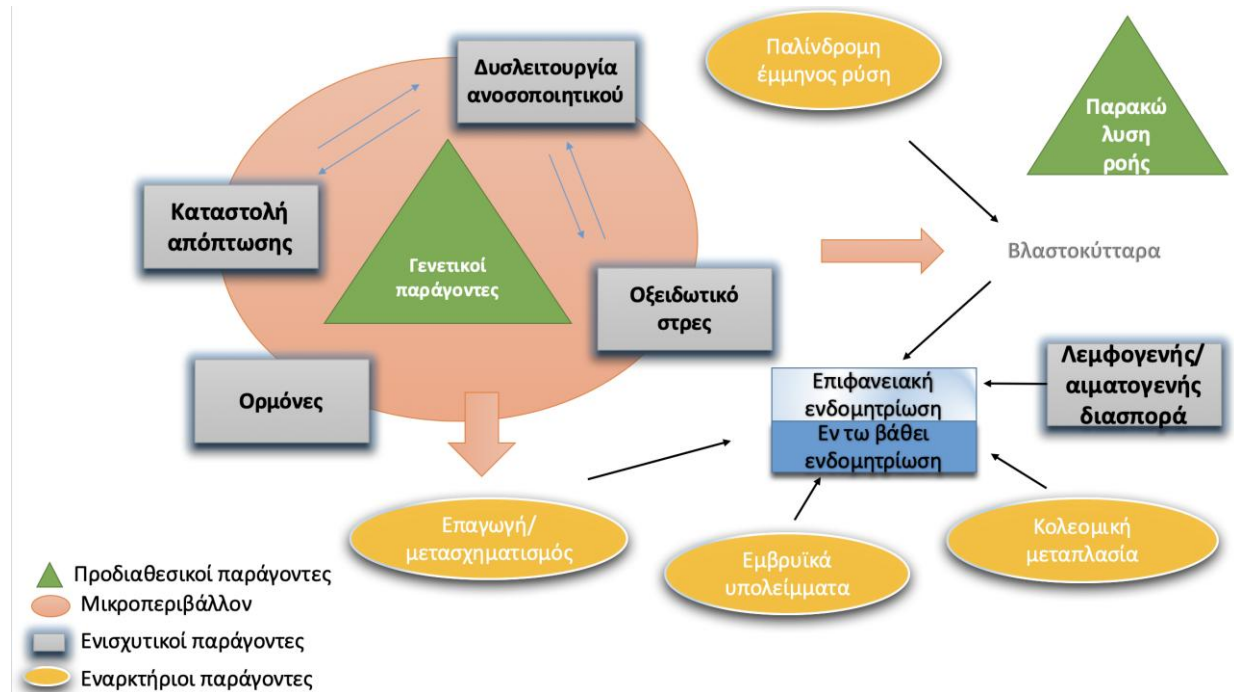
Παρόλα αυτά, υποστηρίζεται ότι καμία από τις προαναφερθείσες θεωρίες από μόνη της δεν είναι ικανή να προκαλέσει την νόσο (Εικόνα 5). Έτσι, ενώ η παλίνδρομος εμμηνορρησία μπορεί να αποτελεί από τα εναρκτήρια στάδια της παθογένεσης της ενδομητρίωσης, οι γενετικοί και μικροπεριβαλλοντικοί παράγοντες που εμποδίζουν την κάθαρση των έκτοπων αυτών βλαβών και επιτρέπουν την αναδιαμόρφωση του περιτόναιου είναι ουσιώδους σημασίας για τη εξέλιξη των ενδομητριωσικών βλαβών (14). Επιπροσθέτως, η παθογένεση της ενδομητρίωσης προάγεται περαιτέρω μέσω αλλαγής της σύνθεσης του περιτοναϊκού υγρού ως αποτέλεσμα γενετικών, ορμονικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η προσφάτως διατυπωμένη επιγενετική θεωρία, προτείνει ότι το σύνολο των γενετικών και επιγενετικών περιστατικών που μεταδίδονται κατά τη γέννηση θα μπορούσε να εξηγήσει τις κληρονομικές πτυχές, την προδιάθεση και τις σχετιζόμενες με την ενδομητρίωση αλλαγές στο ενδομήτριο, την ανοσολογία και την πλακουντοποίηση (13). Για την ανάπτυξη των χαρακτηριστικών βλαβών των κυστικών ενδομητριωμάτων των ωοθηκών ή της βαριάς μορφής εν τω βάθει ενδομητρίωσης απαιτείται μια σειρά επιπρόσθετων μεταδιδόμενων γενετικών και επιγενετικών περιστατικών

σε ένα κύτταρο που μπορεί να ποικίλει από τα ενδομήτρια έως τα αρχέγονα βλαστοκύτταρα. Μικρές βλάβες αναγνωρίζονται ως ενδομήτρικές σε διαφορετικό περιβάλλον από της ενδομητρικής κοιλότητας μέχρι να επιδράσουν σε αυτές επιπρόσθετοι παράγοντες.



Εικόνα 5. Αλληλεπίδραση παθοφυσιολογικών μηχανισμών ενδομητρίωσης (15)

Το Σχήμα 1 απεικονίζει την προτεινόμενη αλληλεπίδραση μεταξύ των προαναφερθέντων παραγόντων της ενδομητρίωσης (14).



Σχήμα 1: Σχηματική απεικόνιση της προτεινόμενης αλληλεπίδρασης μεταξύ των διαφόρων παραγόντων που έχουν προταθεί στην παθογένεση της επιφανειακής και της εν τω βάθει διηθητικής ενδομητρίωσης. Οι διαφορετικοί μηχανισμοί υποδεικνύονται μέσω διαφορετικών σχημάτων. Τα βέλη δείχνουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των διαφόρων παραγόντων. Όπως υποδεικνύεται από τα έντονα ροζ βέλη, ορισμένοι από τους επισημασμένους παράγοντες πολλαπλασιασμού δημιουργούν ένα μικροπεριβάλλον που επηρεάζει τη διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων ή / και τη διαδιαφοροποίηση των περιτοναϊκών κυττάρων σε κύτταρα του ενδομητρίου (14)

### Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η ενδομητρίωση εμφανίζει κληρονομική προδιάθεση και επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι κόρες ή οι αδελφές γυναικών με ενδομητρίωση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν και οι ίδιες ενδομητρίωση. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποδωθεί στα χαμηλά

επίπεδα προγεστερόνης που ενδέχεται να είναι γενετικά καθοριζόμενα και να συμβάλλουν στην διαταραγμένη ρύθμιση των ορμονών. Η συχνότητα εμφάνισης ενδομητρίωσης σε γυναίκες με συγγενή πρώτου βαθμού με ενδομητρίωση είναι έξι φορές μεγαλύτερη από του γενικού πληθυσμού (15).

Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψιν ότι η ενδομητρίωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας σειράς πολλαπλών χτυπημάτων των γονιδίων στόχων, σε ένα μηχανισμό παρόμοιο με την ανάπτυξη του καρκίνου, η αρχική αυτή μετάλλαξη μπορεί να είναι σωματική ή κληρονομική. Οι γονιδιωματικές αλλαγές με τις οποίες έχει συσχετιστεί η ενδομητρίωση είναι αλλαγές στα γονίδια Cytochrome P450 1A1, N-acetyltransferase M1, T1, Galactose-1-phosphate uridyl transferase, Estrogen receptor, Progesterone receptor, Androgen receptor, PTEN, p53, Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 Pro-12-Ala (15). Έχουν προταθεί πολλά μοντέλα τροποποιημένης γονιδιακής έκφρασης και επιγενετικής, αλλά αυτά μπορούν να αποτελέσουν δευτερογενές αποτέλεσμα και επιβαρυντικό παράγοντα στην αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και διαφοροποιήσεων του μεταβολισμού.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την ενδομητρίωση περιλαμβάνουν την ατεκνία, την παρατεταμένη έκθεση σε οιστρογόνα, όπως σε περίπτωση καθυστερημένης εμμηνόπαυσης ή πρώιμης εμμηναρχής, την παρακώλυση της εμμηνορρυσιακής ροής, όπως στις ανωμαλίες των πόρων του Müller.

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη δυναμική σχέση μεταξύ έκθεσης σε διοξίνες και ενδομητρίωσης, αλλά τα στοιχεία είναι υπό αμφισβήτηση και οι μηχανισμοί δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί. Μια ανασκόπηση των μελετών για τη επίδραση της διοξίνης στην πρόκληση ενδομητρίωσης



παραθέτει την παρουσία ελλειπών και μεταξύ τους αντικρουόμενων δεδομένων ως προς την μεταξύ τους συσχέτιση (16). Ορισμένοι άλλοι παράγοντες όπως η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου, οι λοιμώξεις του κατώτερου γεννητικού συστήματος, η καφεΐνη, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων έχουν επίσης προταθεί και μελετηθεί ως προδιαθεσικοί παράγοντες ενδομητρίωσης (17). Ωστόσο ο ρόλος τους και τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια συσχέτισης δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί.

### **Εντόπιση**

Συχνότερες θέσεις εντόπισης ενδομητρίωσης:

- Οσθήκες (ενδομητριωσική κύστη-ενδομητρίωμα)
- Σάλπιγγες
- Στηρικτικός συνδετικός ιστός μήτρας (σύνδεσμοι)
- Έξω επιφάνεια μήτρας

Λιγότερο συχνές θέσεις ενδομητρίωσης

- Κόλπος
- Τράχηλος
- Αιδοίο
- Τοιχωματικό περιτόναιο
- Ουροδόχος κύστη
- Ορθοσιγμειδές
- Χειρουργικές τομές\*

Σπάνιες θέσεις ενδομητρίωσης

- Πνεύμονες και Διάφραγμα

- Εγκέφαλος
- Δέρμα
- Ήπαρ

\*Γνωστή ως ενδομητρίωση της ουλής (18). Προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης αυτής αποτελούν το προηγούμενο χειρουργείο όπως η υστρεκτομή, ο τοκετός δια καισαρικής τομής, λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, αμνιοπαρακέντηση, σκωληκοειδεκτομή, και αποκατάσταση κήλης.

Η ωοθήκη φαίνεται να αποτελεί την πιο συχνή θέση εντόπισης με την δημιουργία ενδομητριομάτων και ακολουθούν οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι (Εικόνα 6-7).

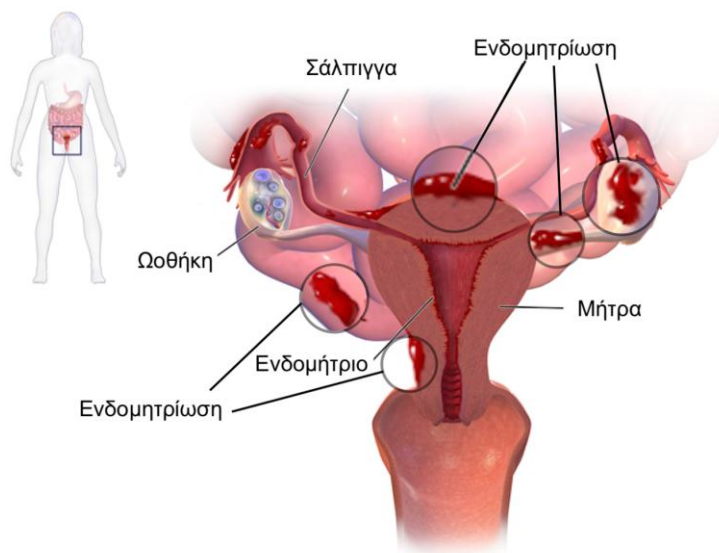
#### *Ενδομητρίωση γαστρεντερικού συστήματος*

Η συμμετοχή του γαστρεντερικού συστήματος αναφέρεται σε ποσοστό 3,8-37% των γυναικών που διαγιγνώσκονται με ενδομητρίωση (19). Το σιγμοειδές κόλον είναι το συχνότερα εμπλεκόμενο τμήμα, ακολουθούμενο από το ορθό, τον ειλεό, την σκωληκοειδή απόφυση και το τυφλό. Το ορθό και το σιγμοειδές είναι οι πιο συνηθισμένες θέσεις εντόπισης στο 85% των ασθενών με ενδομητρίωση παχέος εντέρου. Η ενδομητρίωση της σκωληκοειδούς εντοπίζεται στο 5% έως 20% των ασθενών (19). Οι βλάβες του λεπτού εντέρου περιλαμβάνουν κυρίως τον τελικό ειλεό και αντιπροσωπεύουν το 5-16% των περιπτώσεων γαστρεντερικής ενδομητρίωσης. Εξαιρετικά σπάνιες εξωπυελικές εντοπίσεις ενδομητρίωσης που έχουν αναφερθεί, περιλαμβάνουν τη χοληδόχο κύστη, το εκκόλπωμα του Meckel, το στομάχι και τις ενδομητριοσικές κύστες του παγκρέατος και του ήπατος. Είκοσι δύο

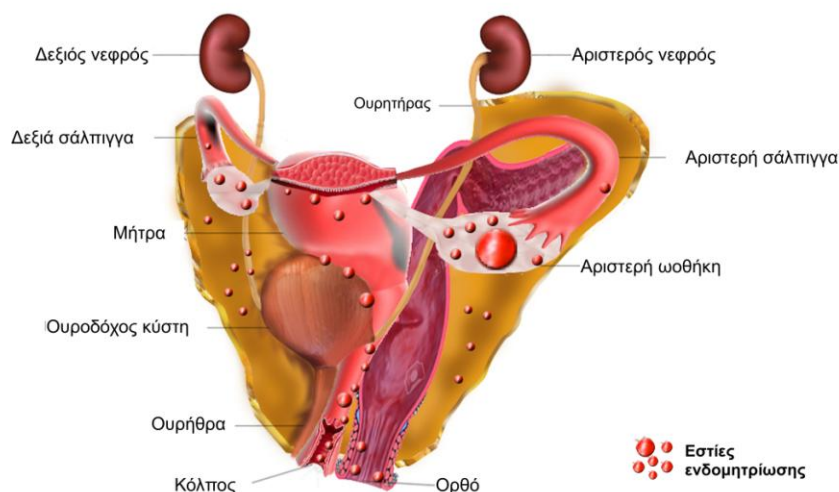
περιπτώσεις κυστικών μαζών του ήπατος έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία ως ηπατικά ενδομητριώματα (20).

### *Ενδομητρίωση ουροποιητικού συστήματος*

Η δεύτερη πιο συνηθισμένη περιοχή εντόπισης εξωπυελικής ενδομητρίωσης είναι το ουροποιητικό σύστημα (19). Η ενδομητρίωση εκτιμάται ότι επηρεάζει το ουροποιητικό σύστημα σε περίπου 0,3% έως 12% των περιπτώσεων (19). Η συμμετοχή της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας είναι οι πιο συνηθισμένες και αντιπροσωπεύουν το 80-90% και το 50%, αντίστοιχα των περιπτώσεων ενδομητρίωσης με συμμετοχή του ουροποιητικού. Η ενδομητρίωση των νεφρών και της ουρήθρας είναι εξαιρετικά σπάνιες οντότητες, με συχνότητα εμφάνισης 4% και 14%, αντίστοιχα.



*Εικόνα 6. Πιθανές θέσεις ενδομητρίωσης (Πρόσθια όψη)*



Εικόνα 7. Πιθανές θέσεις ενδομητρίωσης (Προσθιοπλάγια όψη)

### **Σημεία και Συμπτώματα**

Ο πυελικός πόνος και η υπογονιμότητα αποτελούν τα πιο συχνά συμπτώματα. Παρόλα αυτά περίπου 20-25% των γυναικών παραμένουν ασυμπτωματικές (6).

Ο υποτροπιάζων πυελικός πόνος αποτελεί το μείζον αναφερόμενο σύμπτωμα της ενδομητρίωσης. Η ένταση του πόνου διακυμαίνεται κυκλικά με την έμμηνο ρύση ενώ μπορεί να σχετίζεται με την έκταση ή το στάδιο της ενδομητρίωσης. Παρόλα αυτά, σε μερικές περιπτώσεις εκτεταμένης ενδομητρίωσης έχει αναφερθεί μικρός ή μηδενικός πόνος, ενώ σε γυναίκες με μερικές μόνο μικρές ενδομητριωσικές βλάβες μπορεί να αναφέρεται έντονος πόνος (21). Οι μορφές που μπορεί να λάβει ο χρόνιος πυελικός πόνος της ενδομητρίωσης ποικίλουν και περιλαμβάνουν την δυσμηνόρροια, την δυσπαρέυνεια, την δυσουρία καθώς και την οσφυαλγία. Σε σύγκριση με τις γυναίκες με επιφανειακή ενδομητρίωση, εκείνες με εν τω βάθει βλάβες φαίνεται να είναι πιο πιθανό να αναφέρουν χαμηλό πυελικό πόνο και αίσθηση τραβήγματος

στο περίνεο. Οι βλάβες της ενδομητρίωσης ακολουθούν την ορμονική διέγερση κατά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο και μπορεί να "αιμορραγούν" κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως με αποτέλεσμα την πρόκληση και επίταση του πόνου. Επιπλέον, αυτό μπορεί περαιτέρω να οδηγήσει σε οίδημα, το οποίο προκαλεί φλεγμονή με την ενεργοποίηση κυτοκινών, η οποία έχει ως αποτέλεσμα πόνο. Επίσης, οι ενδομητριωσικές αλλοιώσεις μπορούν να αναπτύξουν τη δική τους νεύρωση και αγγείωση, με μια διαδικασία γνωστή ως νευροαγγειογένεση δημιουργώντας έτσι μια άμεση και αμφίδρομη αλληλεπίδραση μεταξύ των βλαβών και του κεντρικού νευρικού συστήματος, δημιουργώντας πιθανώς μια ποικιλία ατομικών διαφορών στον πόνο που μπορεί, σε ορισμένες γυναίκες, να γίνει ανεξάρτητη από την ίδια την ασθένεια (21, 22).

Περίπου το ένα τρίτο των γυναικών με υπογονιμότητα διαγιγνώσκονται με ενδομητρίωση ενώ μεταξύ των γυναικών με ενδομητρίωση το 40% είναι υπογόνιμες (23). Η παθογένεση της υπογονιμότητας σχετιζόμενης με την ενδομητρίωση εξαρτάται από το στάδιο της νόσου: στα αρχικά στάδια αποδίδεται στην φλεγμονώδη αντίδραση και τις ενδοκρινικές διαταραχές που πιθανότατα επηρεάζει την σύλληψη, ενώ σε προχωρημένα στάδια της νόσου η διαταραχή στην ανατομία της πυέλου λόγω συμφύσεων επηρεάζουν την δυνατότητα σύλληψης και κυοφορίας (24). Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι διάφορες παθοφυσιολογικές διαταραχές φαίνεται να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μέσω μηχανισμών που μέχρι στιγμής δεν έχουν πλήρως κατανοηθεί (24).

Άλλα συμπτώματα που έχουν συσχετιστεί με την ενδομητρίωση περιλαμβάνουν την διάρροια ή την δυσκοιλιότητα, το αίσθημα κόπωσης,

ναυτία και έμετο, πονοκεφάλους, χαμηλή πυρετική κίνηση, διαταραχές εμμήνου ρύσης και υπογλυκαιμία.

Επίσης η ενδομητρίωση έχει συσχετιστεί με ορισμένες μορφές καρκίνου, κυρίως ορισμένων τύπων καρκίνου των ωοθηκών, του non-Hodgkin λεμφώματος και του καρκίνου του εγκεφάλου (25, 26).

### **Διάγνωση**

Το ατομικό αναμνηστικό και η κλινική εξέταση μπορούν να θέσουν την υποψία για την διάγνωση της ενδομητρίωσης. Ωστόσο αυτό δεν αρκεί για να θέσει την διάγνωση. Στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει περιγραφεί ότι μεσολαβεί μέσο χρονικό διάστημα 7.5 ετών από την πρώτη περιγραφή των συμπτωμάτων μέχρι την επιβεβαίωση της διάγνωσης (27). Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση αποτελεί την μέθοδο εκλογής προκειμένου να τεθεί βέβαιη διάγνωση. Με την λαπαροσκόπηση επιτρέπεται η απεικόνιση της βλάβης εκτός εάν η βλάβη είναι ορατή εξωτερικά (π.χ. εστία στον κόλπο). Επιπλέον, μέσω της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης καθίσταται ταυτόχρονα δυνατή και η παρέμβαση για την εκτομή και ιστολογική εξέταση των ενδομητριωσικών εστιών. Στην περίπτωση μη ορατών βλαβών, η λήψη βιοψιών μπορεί να προσδιορίσει την διάγνωση. Σε ποσοστό 6-13% γυναικών όπου δεν εντοπίζονται στο περιτόναιο μακροσκοπικά ορατές εστίες κατά την διαγνωστική λαπαροσκόπηση για την διερεύνηση υπογονιμότητας, την διάγνωση θέτει η βιοψία περιτοναίου (28). Διεγχειρητικά, οι βλάβες μπορεί να εμφανιστούν ως κυστικόμορφα οζίδια χρώματος σκούρο μπλε, μαύρο, κόκκινο, λευκό, κίτρινο, καφέ ή μη χρωματισμένο. Στις ωοθήκες οι βλάβες εμφανίζονται ως κύστεις αποκαλούμενες ενδομητρίωματα ή σοκολατοειδείς

κύστες επειδή περιέχουν ένα παχύ καστανόχρωμο υγρό που αντιστοιχεί σε οξειδωμένο εμμηνορρυσιακό αίμα. Αυτές μπορεί εύκολα να αναγνωριστούν με διακολπικό υπερηχογράφημα. Ωστόσο, μικρότερες εμφυτεύσεις δεν μπορούν να απεικονιστούν με την τεχνική των υπερήχων. Η διαγνωστική αξία της υπερηχοματογραφίας είναι σημαντική στον εντοπισμό της εξάπλωσης της νόσου σε γυναίκες με σημαντική κλινική υποψία ενδομητρίωσης. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια με την βελτίωση της ποιότητας των υπερήχων δίνεται η δυνατότητα αναγνώρισης εν τω βάθει διηθητικών ενδομητριωσικών οζιδίων, σημειώνοντας το μέγεθος, τη θέση και την απόσταση από τον πρωκτό στο οπίσθιο και πρόσθιο τοίχωμα της πυέλου. Επιπλέον, η απεικόνιση δια μαγνητικού συντονισμού (MRI-Magnetic Resonance Imaging) αποτελεί μια άλλη μη-επεμβατική μέθοδο για την ανίχνευση βλαβών. Η μαγνητική τομογραφία δεν χρησιμοποιείται ευρέως λόγω του κόστους και της περιορισμένης διαθεσιμότητάς της, ωστόσο, έχει την ικανότητα να ανιχνεύει βαθιές και μικρές ενδομητριωσικές αλλοιώσεις. Για την διάγνωση του ενδομητριώματος, η ευαισθησία και η ειδικότητα του διακολπικού υπερηχογραφήματος είναι 93% και 96%, αντίστοιχα, ενώ συγκρίσιμες είναι και της MRI, 95% και 91%, αντίστοιχα. Αντιθέτως, οι αντίστοιχες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας σε διηθητικές μορφές ενδομητρίωσης για το διακολπικό υπερηχογράφημα είναι 79% και 94%, αντίστοιχα και 94% και 77% για την MRI, αντίστοιχα (29). Επιπροσθέτως, το διορθικό υπερηχογράφημα παρουσιάζει αποτελεσματικότητα στην διάγνωση βλαβών του ορθοσιγμοειδούς ενώ ο συνδυασμός του κλασικού υπερήχου με προετοιμασία εντέρου ή προσθήκη νερού από το ορθό για αντίθεση, έχουν επίσης προταθεί (29).

Ιστολογικά οι τυπικές ενδομητριοσικές εστίες εμφανίζουν χαρακτηριστικά παρόμοια με το ενδομήτριο (ενδομητρικό στρώμα, επιθήλιο και αδένες που ανταποκρίνονται στην ορμονική διέγερση) (30). Οι παλαιότερες εστίες ενδέχεται να μην έχουν αδένες αλλά εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης. Η ανοσοιστοχημεία αναδεικνύει έκφραση του επιφανειακού αντιγόνου CD10 και CD31 που επιτρέπει την επιβεβαίωση της παρουσίας στρωματικών κυττάρων και ορισμένες φορές αδενικού ιστού καθώς και επιθηλίου ενδομητρίου, αντίστοιχα (30).

### **Σταδιοποίηση**

Το αναθεωρημένο σύστημα σταδιοποίησης της Αμερικανικής Εταιρείας Γονιμότητας και της Αμερικανικής Κοινότητας Αναπαραγωγικής Ιατρικής για την ταξινόμηση της ενδομητρίωσης βασίζεται σε ένα σύστημα πόντων που λαμβάνει υπόψη τη θέση, την έκταση και το βάθος της νόσου σε σχέση με τις πυελικές δομές (Εικόνα 8) (31). Το μέγεθος της βλάβης μπορεί να κυμαίνεται από εστιακά σημεία σε μέγεθος χιλιοστών έως οζιδιακές δομές λίγων εκατοστών και κύστεις ωοθηκών (ενδομητρίωμα) σε μέγεθος γκρέιπφρουτ. Πιο συγκεκριμένα σχετικά με την σταδιοποίηση:

- Στάδιο I (1-5 βαθμοί)

Λίγα επιφανειακά ενδομητριοσικά σημεία ή συμφύσεις.

- Στάδιο II (ήπια, 6-15 σημεία)

Μερικές, βαθιές περιτοναϊκές βλάβες μόνο ή συνδυασμό επιφανειακών αλλοιώσεων με παρουσία συμφύσεων.

- Στάδιο III (μέτρια, 16-40 μονάδες)

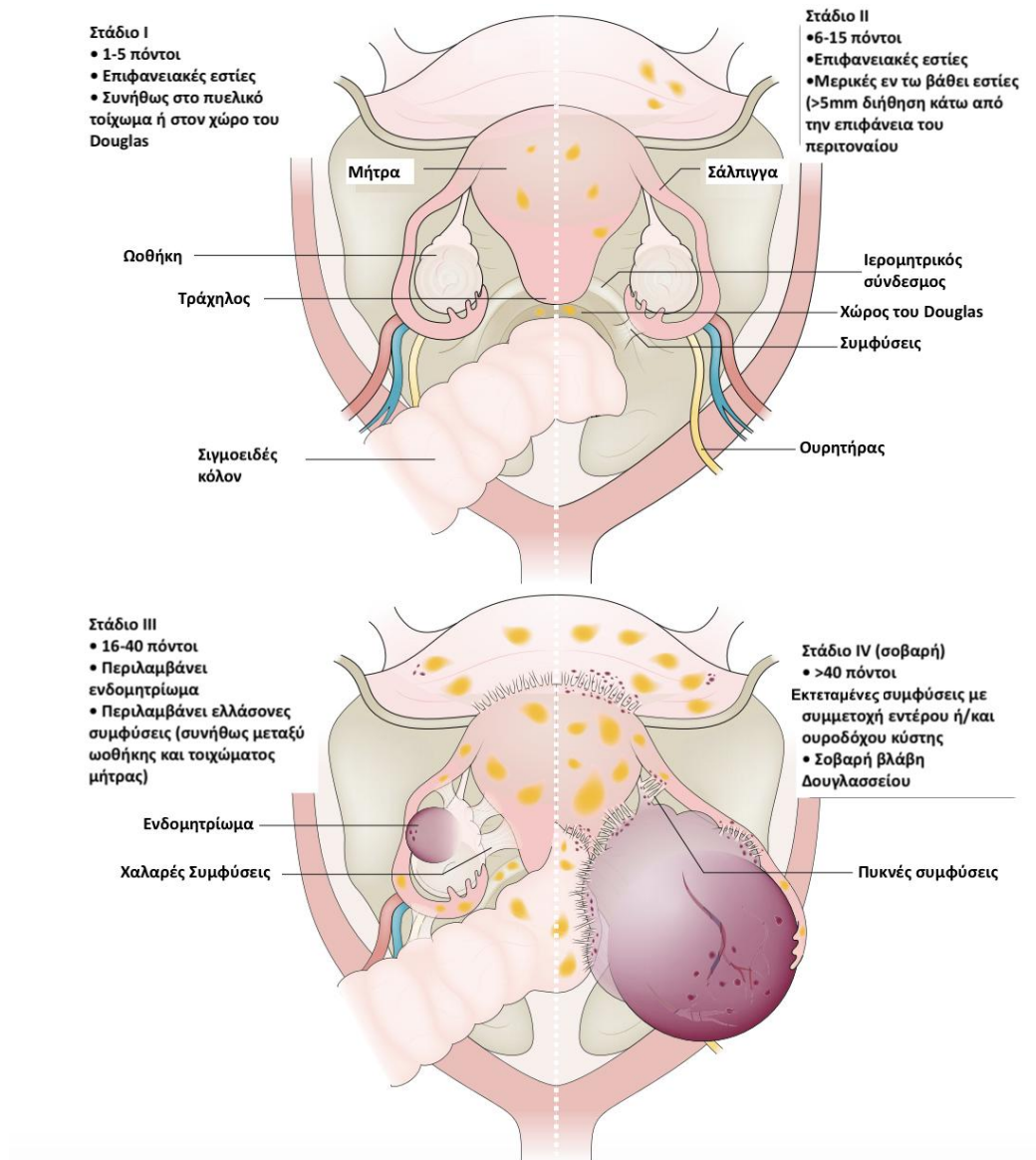


Ένα ενδομητρίωμα μόνο του ή σε συνδυασμό με επιφανειακή ή βαθιά ενδομητρίωση και / ή πυκνές συμφύσεις.

➤ Στάδιο IV (σοβαρή, > 40 βαθμοί)

Όλα τα παραπάνω καθώς και το αμφοτερόπλευρο ενδομητρίωμα ή/και πυκνές συμφύσεις που μπορεί να καταλαμβάνουν πλήρως ή μερικώς τον δουλάσσειο.

Η σοβαρότητα της νόσου σύμφωνα με αυτό το σύστημα δεν συσχετίζεται με τη σοβαρότητα και τη θέση των συμπτωμάτων.



Εικόνα 8. Σταδιοποίηση ενδομητρίωσης σύμφωνα με την αναθεωρημένη έκδοση της Αμερικανικής Εταιρείας Γονιμότητας και της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής. Βασίζεται σε ένα σύστημα σημείων που λαμβάνει υπόψη τη θέση, την έκταση και το βάθος της νόσου σε σχέση με τις πυελικές δομές (31)

## Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση της ενδομητρίωσης γίνεται σύμφωνα με πολλαπλά κριτήρια που περιλαμβάνουν ιστοπαθολογικά και ανατομικά χαρακτηριστικά, διακρίνοντας έτσι τρεις βασικές καλά διαχωριζόμενες αλλά συχνά συσχετιζόμενες μεταξύ τους μορφές-υποτύπους: την επιφανειακή ενδομητρίωση, το ενδομητρίωμα των ωοθηκών και την εν τω βάθει διηθητική

ενδομητρίωση (14). Η επιφανειακή και η εν τω βάθει ενδομητρίωση έχουν θεωρηθεί από ορισμένους συγγραφείς ως δύο διαφορετικές ασθένειες με διαφορετική παθογένεια, ενώ από άλλους θεωρούνται διαφορετικές εκφάνσεις της ίδιας νόσου. Η πρόοδος της επιφανειακής ενδομητρίωσης έχει προσομοιαστεί με εκείνη ενός καλοήθους όγκου, ενώ η υποτροπή και η εξέλιξη αυτής σε εν τω βάθει ενδομητρίωση έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά. Η εν τω βάθει ενδομητρίωση ορίστηκε ως η ενδομητρίωση που διεισδύει στο περιτόναιο σε βάθος > 5 mm. Έχουν περιγραφεί κλινικές διαφορές μεταξύ επιφανειακής και βαθιάς ενδομητρίωσης, όπου ο έντονος πόνος συνδέεται με >95% των περιπτώσεων βαθιάς ενδομητρίωσης σε σύγκριση με την επιφανειακή μορφή. Μικροσκοπικά, αυτός ο ορισμός περιλαμβάνει τόσο την εξωτερική αδενομύωση όσο και βαθύτερες τυπικές αλλοιώσεις (περιγραφόμενες ως τύπου I). Στις τύπου I, οι βλάβες είναι πολυεστιακές και χειρουργικά λιγότερο απαιτητικές. Στους όζους εξωτερικής αδενωμύωσης (τύποι II και III), τα οζίδια εξωτερικής αδενομύωσης είναι γενικά μονήρη στο επίπεδο του ορθού, του ορθοειδούς, του σιγμοειδούς ή στον χώρο μεταξύ μήτρας και ορθού (32).

***Εν τω βάθει διηθητική ενδομητρίωση (Deep infiltrating endometriosis) και ενδομητρίωση παχέος εντέρου***

Η εν τω βάθει διηθητική ενδομητρίωση (ΕΒΔΕ) ορίζεται ως η μορφή της ενδομητρίωσης που εντοπίζεται σε βάθος ιστού μεγαλύτερο από 5mm και προσβάλλει τον ορογόνο ή τις μυϊκές στιβάδες του εντέρου καθώς και άλλες δομές όπως οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι, το οπίσθιο ορθοκολπικό cul-de-sac (δουγλάσειος), η ουροδόχος κύστη και οι ουρητήρες. (33). Εκτιμάται ότι το 1-

2% του γενικού πληθυσμού των γυναικών πάσχουν από ΕΒΔΕ ενώ αποτελεί το 14-20% των περιπτώσεων ενδομητρίωσης. Η πιο συχνή συμπτωματολογία περιλαμβάνει τον έντονο πόνο και την υπογονιμότητα (επηρεάζει περισσότερο από το 40% των γυναικών με υπογονιμότητα), ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό γυναικών που υπολογίζεται περίπου στο 5%, παραμένουν ασυμπτωματικές (32, 33). Η ΕΒΔΕ μπορεί να προκαλέσει επίσης υπερμηνόρροια λόγω της εξωγενούς αδενομύωσης και λειτουργική διαταραχή των γειτονικών οργάνων, όπως υδρονέφρωση ως αποτέλεσμα απόφραξης του ουρητήρα ή συμπτωματολογία λόγω στένωσης του εντερικού αυλού. Τα συμπτώματα ποικίλλουν και οι ασθενείς εμφανίζουν διαφορετικού βαθμού και είδους πνευλικό πόνο όπως δυσπαρεύνια, δυσμηνόρροια, δυσχεσία, γαστρεντερικές διαταραχές και κοιλιακό άλγος εντοπιζόμενο στην κάτω κοιλία. Το ποσοστό της ΕΒΔΕ που προσβάλλει τον εντερικό σωλήνα αναφέρεται να κυμαίνεται μεταξύ 5% και 19% του συνόλου των περιπτώσεων εν τω βάθει διηθητικών ενδομητριωσικών οζιδίων (32). Το ορθοσιγμοειδές αποτελεί το πιο συχνά προσβαλλόμενο τμήμα του εντέρου σε ποσοστό 85% των συνολικών περιπτώσεων ΕΒΔΕ του εντέρου. Η κολοορθική ενδομητρίωση επίσης φαίνεται να είναι υπεύθυνη για το 3.8-37% των περιπτώσεων ενδομητρίωσης (34).

Η ενδομητρίωση του ουροποιητικού συστήματος (ουροδόχος κύστη και ουρητήρες) παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ΕΒΔΕ. Η πλήρης κατάληψη της θήκης του Douglas εμφανίζεται σε ποσοστό 11%-45%.

#### *Συστήματα ταξινόμησης ΕΒΔΕ*

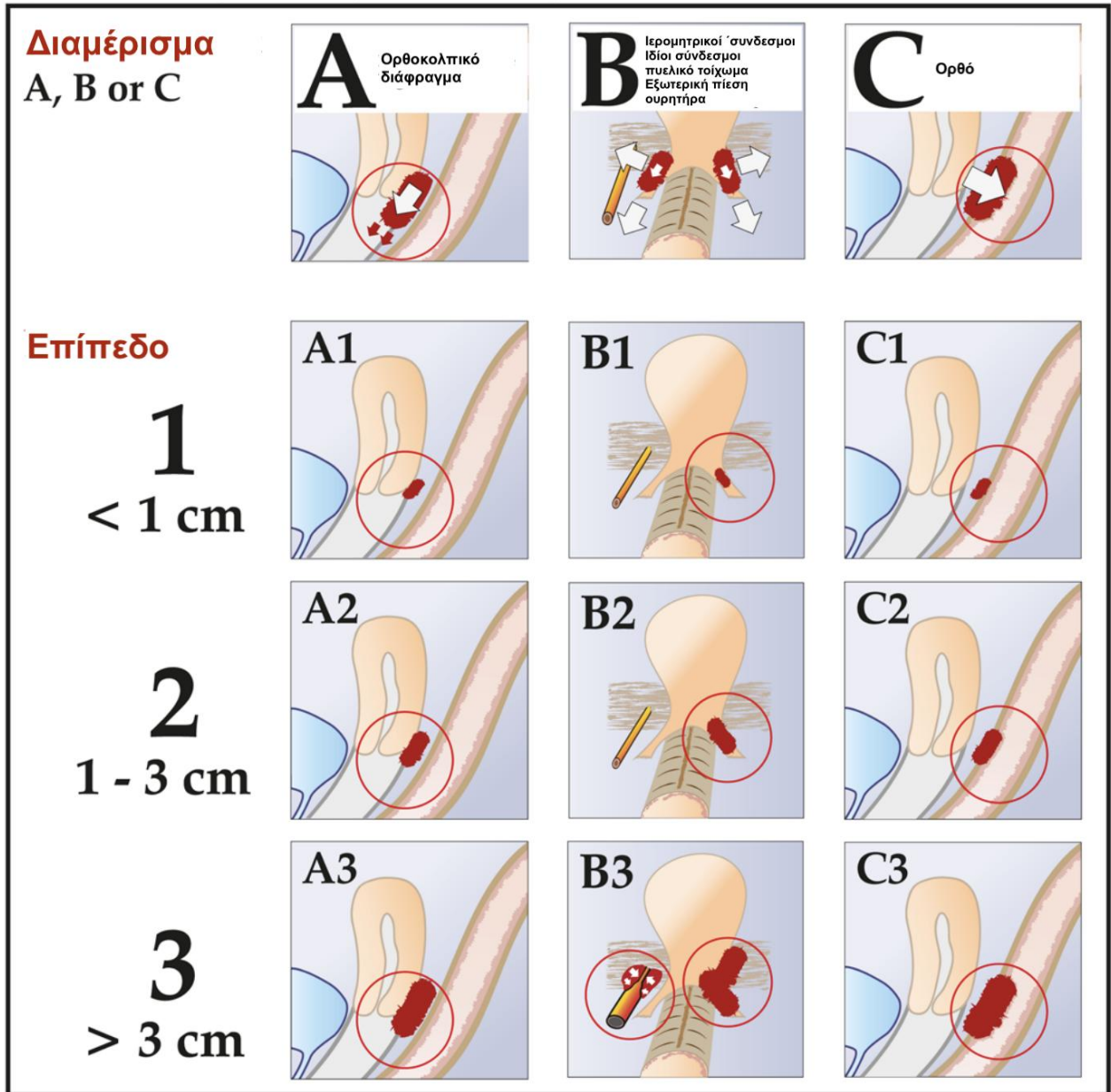
Η ταξινόμηση της Αμερικανικής Εταιρείας Γονιμότητας (AFS-American Fertility Society) έχει χρησιμοποιηθεί για τη σταδιοποίηση της ενδομητρίωσης. Αυτή

χρησιμοποιεί το ακόλουθο σύστημα σημείων για να βαθμολογήσει τις βλάβες βάσει του μεγέθους αυτών: <1cm-2 βαθμοί, 1-3cm-4 βαθμοί, >3cm-6 βαθμοί, μερική κατάληψη cul-de-sac-4 βαθμοί και πλήρης κατάληψη cul-de-sac-6 βαθμοί. Βαθμολογεί την παρουσία ετερόπλευρου ενδομητριώματος ως εξής: >3cm, 20 βαθμοί και αμφοτερόπλευρου > 2/3-16 βαθμοί. Η υψηλότερη βαθμολογία για την EBΔΕ είναι 46, ενώ για το ενδομητρίωμα είναι 104 εάν συνοδεύεται από συμφύσεις των σαλπίγγων. Αυτό το σύστημα βαθμολόγησης επικεντρώνεται σε βλάβες των ωοθηκών και των ωοθηκικών στομιών και έτσι καθίσταται χρήσιμο στην ταξινόμηση για την αξιολόγηση της υπογονιμότητας. Ωστόσο, οι εστίες ενδομητρίωσης στον εξωπεριτοναϊκό χώρο καθώς και αυτές που αφορούν την ενδοπεριτοναϊκή κοιλότητα και εντοπίζονται στο έντερο, την ουροδόχο κύστη ή τον ουρητήρα και η εκτεταμένη αδеноμύωση δεν εκπροσωπούνται επαρκώς από αυτό το σύστημα βαθμολόγησης. Ως εκ τούτου, είναι αναγκαία η υιοθέτηση ενός συστήματος αξιολόγησης των εστιών με βάση την ανατομική εντόπιση των παθολογικών δομών. Ειδικότερα, η ανάγκη για μια εναλλακτική ή πρόσθετη ταξινόμηση της EBΔΕ οδήγησε στην υιοθέτηση της βαθμολογίας ENZIAN που είναι μια ταξινόμηση της EBΔΕ που δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά το 2005 (35). Αυτή βασίστηκε στο σύστημα ταξινόμησης TNM, το οποίο εφαρμόζεται στην σταδιοποίηση των κακοηθειών. Η ENZIAN αξιολογεί την εντόπιση της διηθητικής ενδομητρίωσης στα όργανα της πυέλου (ουροδόχος κύστη, ουρητήρας, έντερο, κόλπος και μήτρα) καθώς και στο cul-de-sac και τους συνδέσμους της μήτρας. Όσον αφορά τα κλινικά συμπτώματα, υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της αναθεωρημένης AFS και της ENZIAN ταξινόμησης, λόγω του τρόπου με τον οποίο η ασθένεια καταργεί τα

μορφολογικά όρια και τις ανατομικές δομές. Οι θέσεις εντόπισης στην ταξινόμηση κατά ENZIAN συσχετίζεται με την κλινική συμπτωματολογία και οι υψηλότεροι βαθμοί στην ταξινόμηση συσχετίζονται με τον πόνο και τη δυσμηνόρροια. Παρόλα αυτά, το 36% των περιπτώσεων που χαρακτηρίστηκαν ως ΕΒΔΕ σύμφωνα με την αναθεωρημένη ταξινόμηση της Αμερικανικής Εταιρείας Γονιμότητας δεν προσδιορίστηκε ως τέτοια με τη χρήση της ENZIAN ταξινόμησης, υποδηλώνοντας ότι η χρήση της τελευταίας μειώνει το ποσοστό διάγνωσης κατά 36%. Αυτό τονίζει ότι παρότι η βαθμολογία ENZIAN είναι χρήσιμη βοήθεια για την περιγραφή της ΕΒΔΕ, πρέπει να τροποποιηθεί. Έτσι, η αναθεωρημένη ταξινόμηση ENZIAN αποτελεί ένα εξαιρετικό συμπλήρωμα στην αναθεωρημένη βαθμολογία της Αμερικανικής Εταιρείας Γονιμότητας για την πληρέστερη μορφολογική ταξινόμηση της ενδομητρίωσης αυτής της μορφής (Εικόνα 9) (36).

# ENZIAN 2012

Ταξινόμηση βαθιάς διηθητικής ενδομητρίωσης (according to the Endometriosis Research Foundation, SEF)



Εικόνα 9. Σύστημα βαθμολόγησης κατά ENZIAN για γυναίκες με εν τω βάθει διηθητική ενδομητρίωση (30)

## **Θεραπεία**

Καθότι δεν υπάρχει οριστική θεραπεία της ενδομητρίωσης, υπάρχουν δύο τύποι παρεμβάσεων για την διαχείριση της νόσου. Αφενός εκείνοι που αποβλέπουν στην ανακούφιση του πόνου και αφετέρου αυτοί που στοχεύουν στην διαχείριση της σχετιζόμενης με την ενδομητρίωση υπογονιμότητας. Σε πολλές περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η εμμηνόπαυση (φυσική, χειρουργική ή φαρμακευτική) θα οδηγήσει σε περιορισμό των ορμονοεξαρτώμενων διαδικασιών που σχετίζονται με την νόσο. Αντίθετα για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η διαχείριση της ενδομητρίωσης έχει στόχο να προσφέρει ανακούφιση από τον πόνο, να αναχαιτίσει την πρόοδο της νόσου και να αποκαταστήσει ή να διατηρήσει τη γονιμότητα. Η χειρουργική θεραπεία πρέπει να αποσκοπεί στην αφαίρεση του ενδομητριωσικού ιστού με ταυτόχρονη διαφύλαξη του φυσιολογικού ωθηκικού ιστού. Η ερευνητική λαπαροσκόπηση που εφαρμόζεται για την διάγνωση της νόσου επιτρέπει ταυτόχρονα και την εφαρμογή πρωταρχικών τεχνικών εκτομής. Η περαιτέρω διαχείριση καθορίζεται με γνώμονα την συμπτωματολογία (πόνος ή υπογονιμότητα), την ηλικία της γυναίκας και την βούληση αυτής.

Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη φαρμακευτική θεραπεία, τη χειρουργική επέμβαση ή τον συνδυασμό και των δύο (37). Πιο συγκεκριμένα:

### *Φαρμακευτική αγωγή*

- Ορμονική θεραπεία με αντισυλληπτικά δισκία

Η κλινική παρατήρηση της λύσης των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδήγησε στην ιδέα της θεραπείας των γυναικών με αγωγή “ψευδοκύησης”. Συνδυασμοί οιστρογόνων υψηλής δόσης και προγεσταγόνων



χρησιμοποιήθηκαν αρχικά. Οι υψηλές αυτές δόσεις χορηγούνται πια σπάνια ενώ προτιμώνται χαμηλές δόσεις με τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά χάπια με αμφισβητούμενη ωστόσο αποτελεσματικότητα (38). Τα αντισυλληπτικά δισκία έχουν αναφερθεί να μειώνουν τον πόνο της εμμήνου ρύσης που συνδέεται με την ενδομητρίωση. Μπορούν να λειτουργήσουν μειώνοντας ή εξαλείφοντας την έμμηνο ρύση ενώ ταυτόχρονα παρέχουν υποστήριξη οιστρογόνων. Ο συνδυασμός οιστρογόνων (38) προγεσταγόνων αποτελεί την θεραπεία πρώτης γραμμής για τις περισσότερες γυναίκες με ενδομητρίωση λόγω της ευχέρειας χρήσης σε σχετικά μακρές χρονικές περιόδους, της χαμηλής τιμής, της ευκολίας χρήσης και επιπλέον της αναφερόμενης προστατευτικής δράσης από τους καρκίνους ωοθηκών και ενδομητρίου.

- Θεραπεία με προγεσταγόνα

Η προγεστερόνη εξουδετερώνει το οιστρογόνο και αναστέλλει την ανάπτυξη του ενδομητρίου. Μια τέτοια θεραπεία μπορεί να μειώσει ή να εξαλείψει την έμμηνο ρύση με ελεγχόμενο και αναστρέψιμο τρόπο. Ενώ τα προγεσταγόνα συχνά δίνονται ως μέρος μιας συνδυασμένης ορμονικής θεραπείας με την προσθήκη οιστρογόνου, η θεραπεία με μόνο προγεσταγόνο μπορεί να είναι αποδεκτή εναλλακτική λύση.

- Δαναζόλη και Γεστρινόνη

Αποτελούν κατασταλτικά στεροειδή με ανδρογόνο δράση. Και οι δύο παράγοντες αναστέλλουν την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, αλλά η χρήση τους παραμένει περιορισμένη, καθώς μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες όπως υπερτρίχωση και αλλαγές στην φωνή.

- Ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH-Gonadotropin releasing hormone)

Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν αγωνιστές GnRH όπως το leuprorelin και ανταγωνιστές GnRH όπως το elagolix και πιστεύεται ότι δρουν μειώνοντας τα επίπεδα των οιστρογόνων. Μια ανασκόπηση της Cochrane το 2010 έδειξε ότι η θεραπεία με GnRH ανάλογα ήταν αποτελεσματικότερη στην ανακούφιση του πόνου που οφείλονταν στην ενδομητρίωση από ό, τι η μη θεραπεία ή η χορήγηση placebo φαρμάκου. Ωστόσο δεν αποδείχθηκαν πιο αποτελεσματικοί από τη δαναζόλη ή το προγεστογόνο ενώ ταυτόχρονα εμφάνισαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τη δαναζόλη. Μια συστηματική ανασκόπηση του 2018 από τη Σουηδία διαπίστωσε ότι τα GnRH ανάλογα εμφάνισαν παρόμοια επίδραση με τα προγεσταγόνα στην ανακούφιση του πόνου, αλλά ταυτόχρονα και μείωση οστικής πυκνότητας.

- Αναστολείς αρωματάσης (αναστροζόλη και λετροζόλη)

Είναι φάρμακα που μπλοκάρουν τον σχηματισμό οιστρογόνων και έχουν προταθεί στην θεραπεία της ενδομητρίωσης. Παρόλα αυτά, τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους είναι περιορισμένα λόγω του μικρού αριθμού και της ποιότητας των διαθέσιμων μελετών.

Άλλες θεραπείες που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν:

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη όπως η ιβουπροφαίνη και η ναπροξένη που χρησιμοποιούνται ως αναλγητικά στην ενδομητρίωση συνήθως σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες (39). Τα οπιοειδή όπως τα δισκία θειικής μορφίνης μιμούνται την δράση των ενδορφινών, φυσικών ουσιών που μειώνουν τον πόνο. Η πεντοξυφυλλίνη, είναι ένας παράγοντας ανοσοτροποποίησης και έχει προταθεί για τη βελτίωση του πόνου καθώς και

των ποσοστών εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Η χρήση της είναι υπό διερεύνηση καθώς σύμφωνα με μία ανασκόπηση της Cochrane δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια της χρήσης της για την θεραπεία της ενδομητρίωσης ενώ οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων δεν την συπεριλαμβάνουν στα πρότυπα πρωτόκολλα θεραπείας (40). Οι αναστολείς αγγειογένεσης στερούνται κλινικής αποτελεσματικότητας στη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Πειραματικές *in vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης με την χρήση ουσιών όπως οι αναστολείς αυξητικού παράγοντα, οι αναστολείς αγγειογένεσης, οι στατίνες, οι αναστολείς κυκλο-οξυγενάσης-2, οι φυτοχημικές ενώσεις και οι αγωνιστές ντοπαμίνης (41). Ωστόσο, πολλοί από αυτούς τους παράγοντες συνδέονται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και περαιτέρω μελέτη απαιτείται στο συγκεκριμένο πεδίο.

#### *Χειρουργική αντιμετώπιση*

Η χειρουργική διαχείριση της ενδομητρίωσης περιλαμβάνει την εκτομή των ενδομητριωσικών βλαβών, τη λύση των συμφύσεων, την εκτομή των ενδομητριωμάτων και γενικότερα χειρισμούς που αποσκοπούν στην αποκατάσταση της φυσιολογικής ανατομίας της πυέλου κατά το δυνατόν. Τα ενδομητριώματα των ωοθηκών οποιοδήποτε σημαντικού μεγέθους ( $\geq 2$  cm) - που μπορεί να διαγιγνώσκονται εσφαλμένα ως κύστεις ωοθηκών άλλης αιτιολογίας- πρέπει να αφαιρεθούν χειρουργικά επειδή η ορμονική θεραπεία από μόνη της δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην πλήρη υποχώρηση

της ενδομητριωσικής εστίας. Επιπλέον, πιθανή ρήξη της ενδομητριωσικής κύστης μπορεί να προκαλέσει οξύ κοιλιακό πόνο και εσωτερική αιμορραγία. Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση, εκτός από τη συμβολή στη διάγνωση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ταυτόχρονη χειρουργική αντιμετώπιση. Η συντηρητική χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει την εκτομή των ενδομητριωσικών βλαβών ενώ διατηρεί τις ωοθήκες και τη μήτρα, με σκοπό την διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν. Ωστόσο μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής. Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990, είχε θεωρηθεί ότι η φύση της ενδομητρίωσης ήταν «στατική» και η υποτροπή σχετικά σπάνια. Ωστόσο, σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση εκτιμάται ότι το ποσοστό επανεμφάνισης της ενδομητρίωσης είναι 21,5% σε 2 χρόνια και 40% έως 50% σε 5 έτη (42). Αν και η χειρουργική εκτομή της ενδομητρίωσης έχει αναφερθεί να βελτιώνει τον πόνο και να επαναφέρει την γονιμότητα, η υποτροπή και η περαιτέρω χειρουργική παρέμβαση μπορεί να επηρεάσει τον πόνο και την γονιμότητα γεγονός που ασκεί σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής και επιβαρύνει την γυναίκα τόσο προσωπικά όσο και κοινωνικά (43). Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να αποφευχθεί η επανεμφάνιση συμπτωμάτων μετά την συντηρητική χειρουργική επέμβαση για διατήρηση της βελτίωσης του πόνου και της γονιμότητας κατά το δυνατόν (43). Σε αυτό το πεδίο, έχει προταθεί η χρήση αντισυλληπτικών φαρμάκων συνεχούς χορήγησης μετά από συντηρητική χειρουργική επέμβαση για την πρόληψη της υποτροπής των συμπτωμάτων και των εστιών της ενδομητρίωσης (43, 44). Η φαρμακευτική αυτή αγωγή θα πρέπει να ακολουθείται έως ότου η ασθενής επιθυμεί να συλλάβει. Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής η ενδομητρίωση θα πρέπει

να θεωρείται ως χρόνια πάθηση που απαιτεί δια βίου διαχείριση και παρακολούθηση (43). Ως εκ τούτου, πρέπει να αποφεύγονται οι προσωρινές λύσεις με τελικό στόχο την αποτροπή των υποτροπών. Από την άλλη πλευρά, σε γυναίκες που δεν επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας, η υστερεκτομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Ωστόσο, αυτό πρέπει να γίνεται μόνο όταν συνδυάζεται με την ταυτόχρονη εκτομή της εστίας της ενδομητρίωσης καθώς αν δεν επιτευχθεί ταυτόχρονη πλήρης εκτομή ενδομητριωσικών εστιών μπορεί να μην είναι αποτελεσματική στην ύφεση του πόνου και την αποφυγή των υποτροπών (45).

Σε γυναίκες με ακραία έκφραση πόνου, έχει προταθεί νευροεκτομή προϊερών νεύρων όπου εκτέμνεται η νεύρωση της μήτρας. Ωστόσο, αυτή η τεχνική έχει αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα ενώ έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένου του προϊερού αιματώματος και μη αναστρέψιμων προβλημάτων με την ούρηση και τη κένωση.

#### *Σύγκριση φαρμακευτικής με χειρουργική θεραπεία ενδομητρίωσης*

Οι φαρμακευτικές και χειρουργικές παρεμβάσεις παρέχουν συγκρίσιμα οφέλη ανακούφισης του πόνου που οφείλεται στην ενδομητρίωση. Ένα υψηλότερο όφελος όσον αφορά την υποσταδιοποίηση, τη μείωση των συμπτωμάτων (χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου) και τα βελτιωμένα ποσοστά κύησης και γεννήσεων ζώντων εμβρύων σε σύγκριση με καθεμία θεραπευτική επιλογή ξεχωριστά έχει προταθεί με τη συνδυαστική θεραπεία (46). Η λήψη αποφάσεων σχετικά με τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπείας εξαρτάται

από την έκταση, τη σοβαρότητα, τον τύπο της νόσου όπως και από την επιθυμία της ασθενούς.

Σχετικά με την αποτελεσματικότητα στην αποκατάσταση της γονιμότητας, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε φαρμακευτική θεραπεία ενδομητρίωσης με προγεστερόνες, αντισυλληπτικά δισκία με οιστρογόνο-προγεσίνη, GnRH αγωνιστές και ανταγωνιστές ή/και δαναζόλη ουσιαστικά αναστέλεται η ωορρηξία με αποτέλεσμα να καθυστερεί η επίτευξη κύησης. Σε αυτό το πεδίο, αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει εάν η φαρμακευτική θεραπεία της ενδομητρίωσης θα οδηγήσει τελικά σε βελτίωση της γονιμότητας. Ωστόσο, όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία, η φαρμακευτική θεραπεία της ενδομητρίωσης μπορεί να βελτιώσει τον πόνο και την ποιότητα ζωής και δεν είναι ασύμβατη με τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (47). Οι διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι αποτελεσματικές στη βελτίωση της γονιμότητας σε πολλές γυναίκες με ενδομητρίωση. Κατά τη διάρκεια των διαδικασιών θεραπείας γονιμότητας, η προθεραπεία με μακρό πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή έχει περισσότερες πιθανότητες να οδηγήσει σε εγκυμοσύνη για γυναίκες με ενδομητρίωση, σε σύγκριση με τη βραχεία προθεραπεία. Από την άλλη πλευρά, η χειρουργική επέμβαση φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερη από τη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Η λαπαροσκόπηση σε ασθενείς με στάδιο III/IV αποκαθιστά την φυσιολογική ανατομία της πυέλου (47). Αφαίρεση ενδομητριομάτων >4cm οδηγεί σε βελτίωση της γονιμότητας και θα πρέπει να προτιμάται η κυστεκτομή αντί της παροχέτευσης της κύστης και της θρόμβωσης για την πρόληψη των υποτροπών (47). Παρόλο που η βιβλιογραφία είναι ασαφής σχετικά με το εάν η εκτομή ενδομητριομάτων σε

ασυμπτωματικές ασθενείς θα αυξήσει τα ποσοστά εγκυμοσύνης, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η εκτομή πριν την εφαρμογή τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα ήταν επωφελής. Πιθανά οφέλη περιλαμβάνουν πρόληψη ρήξης κύστης ή/και αύξηση του μεγέθους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ανίχνευση πιθανής κακοήθειας καθώς και βελτίωση πρόσβασης στα ωοθηλάκια κατά την ωοληψία (47).

#### *Θεραπεία ενδομητρίωσης παχέος εντέρου*

Η αντιμετώπιση της συμπτωματικής εν τω βάθει διηθητικής ενδομητρίωσης του εντέρου είναι κυρίως χειρουργική και επιλέγεται σε περιπτώσεις με εκτεταμένη νόσο ή συμπτωματολογία από τις προσβεβλημένες δομές, όπως σε περίπτωση εντερικής απόφραξης (36, 48). Η εκτομή ενδομητρίωσης του εντέρου περιλαμβάνει συνήθως τεχνικές εκτομής των εστιών που ανιχνεύονται στο σιγμοειδές και το ορθό. Ο De Cicco και συνεργάτες ανέφερε ότι σε 1096 εκτομές, το 12,4% αφορούσαν το σιγμοειδείς ενώ το 87,6% ήταν εκτομές ορθού για βλάβες μεγαλύτερες των 2cm (49). Κατά την διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η χειρουργική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης του εντέρου βελτιώνει όχι μόνο τον πόνο αλλά και την ποιότητα ζωής και την σεξουαλική λειτουργία των ασθενών (36). Σε μια μελέτη σύγκρισης της χορήγησης οξικής νορεθιστερόνης (NETA) με την λαπαροσκοπική αντιμετώπιση σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης σχετιζόμενη με βαθιά δυσπαρεύνεια, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της φαρμακευτικής και της χειρουργικής αντιμετώπισης όσο αφορά την βελτίωση της δυσπαρεύνειας. Η χειρουργική θεραπεία φαίνεται να οδηγεί σε αξιοσημείωτη και ταχεία βραχυπρόθεσμη βελτίωση της δυσπαρεύνειας και

μερική υποτροπή του πόνου σε σύγκριση με την φαρμακευτική αγωγή. Αν και αρχικά αντιμετωπίζονταν με ανοιχτή προσπέλαση, συγκρίσιμα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις λαπαροσκοπικής διαχείρισης ενδομητρίωσης εντέρου (36). Σύμφωνα με μία μεγάλη προοπτική μελέτη σε 500 γυναίκες με ορθοκολπική ενδομητρίωση, η λαπαροσκοπική χειρουργική εκτομή των βλαβών είχε ως αποτέλεσμα σημαντική ανακούφιση του πόνου (36). Η 2ετής παρακολούθηση έδειξε επιτυχή αποτελέσματα, παρότι σε ένα ποσοστό 3,7% και 1,2% των ασθενών αναφέρθηκε υποτροπιάζων πυελικός πόνος και δυσπαρεύνια, αντίστοιχα (36).

Σχετικά με την χειρουργική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης του παχέος εντέρου, έχουν προταθεί τρεις χειρουργικές τεχνικές: (i) διαδικασία ξυρίσματος ή αποψίλωση της εστίας ή εφαπτομενική αφίρεση (shaving), (ii) δισκοειδής εκτομή του ενδομητριωτικού οζιδίου (discoid) και (iii) εκτομή ολόκληρου του τμήματος του εντέρου που περιλαμβάνει την βλάβη (36). Η επιλογή της διαδικασίας βασίζεται στον τύπο της ενδομητρίωσης, τη θέση και την έκταση της νόσου (50). Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η τμηματική εκτομή μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική για τη θεραπεία της μορφής αυτής ενδομητρίωσης και ότι αυτή η στρατηγική θεραπείας δεν σχετίζεται με σημαντικές επιπλοκές (34, 51). Από την άλλη πλευρά, μερικές πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν άλλες λιγότερο επεμβατικές τεχνικές με σκοπό τον περιορισμό των δυσμενών αποτελεσμάτων που μπορούν να ακολουθήσουν μια τμηματική εκτομή του παχέος εντέρου όπως η ανστομωτική διαφυγή και το ορθοκολικό συρίγγιο (52, 53). Η σύγκριση των τμηματικών εκτομών και των ελάχιστα επεμβατικών χειρουργικών τεχνικών έχει διερευνηθεί σε μια σειρά μελετών. Ορισμένες από αυτές προτείνουν ότι η αποψίλωση της εστίας

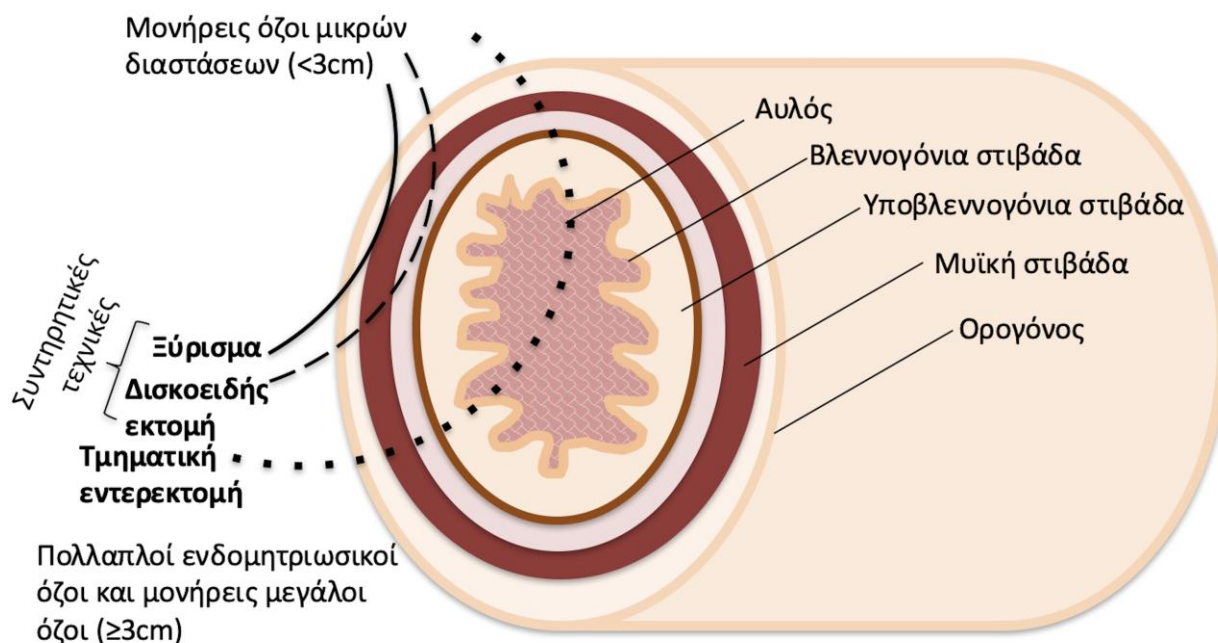


και η δισκοειδής εκτομή πρέπει να επιλέγονται ως εναλλακτικές διαδικασίες αντί της εκτομής σε επιλεγμένους ασθενείς (54-56). Όσον αφορά τη συμβατική εκτομή τμήματος του εντέρου, μια συστηματική ανασκόπηση που περιελάμβανε 34 άρθρα, αξιολόγησε το ρόλο της στην ενδομητρίωση του παχέος εντέρου και περιελάμβανε 1889 τμηματικές εκτομές εντέρου (36, 49). Η ανακούφιση του πόνου μέχρι και ένα έτος μετά το χειρουργείο, επιτεύχθηκε σε ποσοστό που κυμαίνονταν μεταξύ 71,4% και 93,6% ανάμεσα στις περιλαμβανόμενες μελέτες (49). Η επανεμφάνιση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια περιόδου παρακολούθησης 2-5 ετών κυμαίνονταν μεταξύ 4% και 54% (49). Παρόλα αυτά οι σχετιζόμενες με την επέμβαση επιπλοκές θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψιν (36). Έτσι, αρκετές τεχνικές διατήρησης νεύρων έχουν αναφερθεί για αποφυγή λειτουργικών επιπλοκών όπως κατακράτηση ούρων, δυσκοιλιότητα και σεξουαλική δυσλειτουργία, λόγω νευρικής βλάβης του εντέρου. Σε αυτό το πεδίο, ο χειρουργός θα πρέπει να εξετάσει τις εναλλακτικές τεχνικές θεραπευτικής παρέμβασης και τις πιθανές επιπλοκές για την επιλογή της κατάλληλης χειρουργικής επέμβασης καθώς και να φροντίσει για την σωστή ενημέρωση σχετικά με τα λειτουργικά αποτελέσματα σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία για ενδομητρίωση παχέος εντέρου.

Λίγες μελέτες είναι διαθέσιμες και παρουσιάζουν σύγκριση αποτελεσμάτων των διαφόρων χειρουργικών τεχνικών μεταξύ τους (57, 58). Σύμφωνα με μία τέτοια μελέτη σύγκρισης της τμηματικής εντερεκτομής με την δισκοειδή εκτομή για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης του παχέος εντέρου, η λαπαροσκοπική δισκοειδής εκτομή συνδέθηκε με σημαντικά μειωμένο χρόνο χειρουργείου και λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως προφυλακτική ειλεοστομία,

μετεγχειρητικό πυρετό και παρατεταμένη δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης (58). Ως εκ τούτου, προτείνεται η δισκοειδής εκτομή ως ασφαλής εναλλακτική λύση έναντι της κλασικής τμηματικής εκτομής σε επιλεγμένους ασθενείς.

Συμπερασματικά, ένας προτεινόμενος αλγόριθμος θεραπείας εν τω βάθει διηθητικής ενδομητρίωσης του εντέρου, προτείνει την υιοθέτηση της εκτομής της εστίας μαζί με το υποκείμενο τμήμα του εντέρου σε σαφώς συμπτωματικούς ασθενείς με εμπλοκή του έσω στρώματος των μυών ή βαθύτερη, με πολλαπλούς ενδομητριοσικούς όζους στο έντερο και σε μονήρεις όζους  $\geq 3\text{cm}$  (Εικόνα 10). Περισσότερο συντηρητικές προσεγγίσεις (“ξύρισμα”-εφαπτομενική αφαίρεση/ δισκοειδής εκτομή) μπορεί να ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με συμμετοχή ορογόνου ή στιβάδων του εντέρου έως και την έξω μυϊκή στιβάδα και σε μονήρη οζίδια μικρών διαστάσεων  $< 3\text{cm}$  (Εικόνα 10).



Εικόνα 10. Σχηματοποίηση προτεινόμενου αλγορίθμου διαχείρισης ενδομητριοσικών εστιών παχέος εντέρου

## **Ζωικά πρότυπα στην πειραματική έρευνα**

Μια ποικιλία ζωικών μοντέλων παίζουν σημαντικό ρόλο στη βιοϊατρική έρευνα και η χρήση τους περιλαμβάνει την παθογενετική ανάλυση και την ανάπτυξη και δοκιμή νέων φαρμάκων για σπάνιες ή/και ανίατες ασθένειες στον άνθρωπο (59). Για την προώθηση της έρευνας και της ανάπτυξης, έχουν προταθεί νέα ζωϊκά μοντέλα ασθενειών με την δημιουργία γενετικά τροποποιημένων ζώων, μεταμοσχεύοντας ανθρώπινα όργανα ή ιστούς σε ανοσοτροποποιημένα ποντίκια. Παρέχεται επίσης η δυνατότητα για την χρήση των μοντέλων αυτών στην ανάπτυξη σχετικών τεχνολογιών όπως οι αναπαραγωγικές βιοτεχνολογίες. Από τη διαμόρφωση νέων φαρμάκων για τον καρκίνο ως τον έλεγχο συμπληρωμάτων διατροφής, οι αρουραίοι ως πειραματόζωα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην διάνοιξη νέων ιατρικών οριζόντων (60). Στην πραγματικότητα, το 95% όλων των εργαστηριακών ζώων είναι ποντίκια και αρουραίοι, σύμφωνα με το Ίδρυμα Βιοϊατρικής Έρευνας.

## **Ο επίμυς ως πειραματικό μοντέλο**

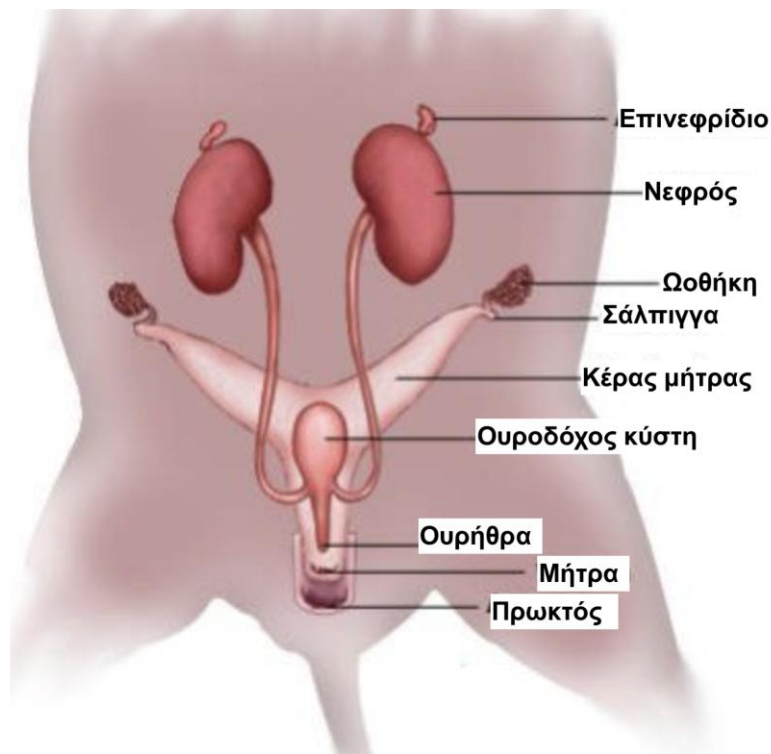
Οι επιστήμονες και οι ερευνητές βασίζονται στους αρουραίους ως πειραματικά μοντέλα για διάφορους λόγους. Από τα σημαντικότερα είναι η ευκολία: τα τρωκτικά είναι μικρά, στεγάζονται εύκολα και διατηρούνται και προσαρμόζονται καλά στο νέο περιβάλλον. Αναπαράγονται επίσης γρήγορα ενώ έχουν μικρή διάρκεια ζωής από δύο έως τρία χρόνια, έτσι ώστε αρκετές γενιές ποντικών μπορούν να δημιουργηθούν σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Τα τρωκτικά είναι επίσης γενικά ήπια και υπάκουα, καθιστώντας εύκολο για τους ερευνητές να τα διαχειριστούν. Ένας άλλος λόγος που τα

τρωκτικά χρησιμοποιούνται ως μοντέλα είναι ότι τα γενετικά, βιολογικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά τους μοιάζουν πολύ με αυτά των ανθρώπων και πολλά συμπτώματα ανθρώπινων καταστάσεων μπορούν να αναπαραχθούν σε ποντίκια και αρουραίους. Σε αυτό το πεδίο, έχει αναφερθεί ότι οι αρουραίοι και τα ποντίκια είναι θηλαστικά που μοιράζονται πολλές διαδικασίες με τον άνθρωπο και είναι κατάλληλα για να απαντήσουν σε πολλά ερευνητικά ερωτήματα. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, αυτή η αντίληψη έγινε ακόμη ισχυρότερη. Οι επιστήμονες μπορούν πλέον να αναπαράγουν γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που ονομάζονται "διαγονιδιακά" που φέρουν γονίδια που είναι παρόμοια με εκείνα που προκαλούν ανθρώπινες ασθένειες (61). Ομοίως, τα γονίδια επιλογής μπορούν να απενεργοποιηθούν δημιουργώντας ποντίκια "knockout", τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των επιπτώσεων των καρκινογόνων χημικών ουσιών και για την αξιολόγηση της ασφάλειας διαφόρων φαρμάκων (62). Τα τρωκτικά είναι επίσης αποτελεσματικά πειραματόζωα επειδή η ανατομία, η φυσιολογία και η γενετική τους είναι καλά κατανοητά από τους ερευνητές, καθιστώντας ευκολότερο τον έλεγχο σχετικά με το ποιες αλλαγές στις συμπεριφορές ή τα χαρακτηριστικά των ζώων προκαλούνται από την επαγόμενη ασθένεια ή χειρισμό.

Μερικά παραδείγματα ανθρώπινων διαταραχών και ασθενειών για τις οποίες χρησιμοποιούνται τρωκτικά ως μοντέλα περιλαμβάνουν την υπέρταση, τον διαβήτη, την παχυσαρκία, τα νοσήματα του αναπνευστικού, τη νόσο του Parkinson, την νόσο του Αλτσχάϊμερ, την κυστική ίνωση, τον ιό του HIV και την μυική δυστροφία.

### *Ανατομία επίμουσ*

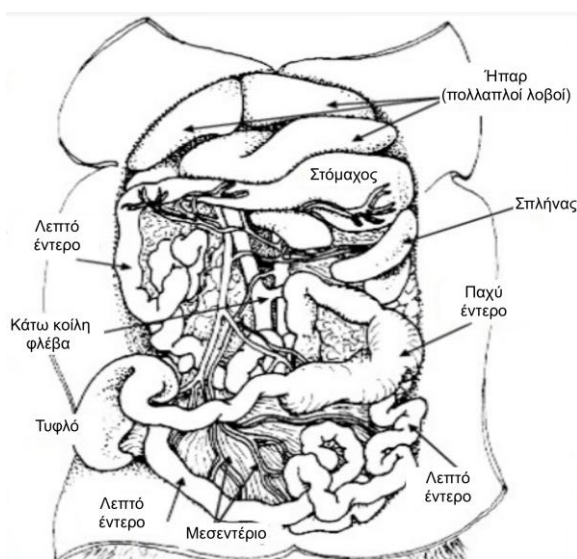
Τα όργανα αναπαραγωγικού συστήματος του θήλεος αρουραίου είναι εξειδικευμένα για την παραγωγή ωαρίων, μεταφέρουν τα ωάρια στο σημείο γονιμοποίησης, για να δημιουργήσουν ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την ανάπτυξη εμβρύων (63). Το αναπαραγωγικό σύστημα παρέχει επίσης τροφή για τους απογόνους μετά τη γέννηση και παράγει γυναικείες ορμόνες. Οι κύριες δομές του συστήματος των θηλυκών αρουραίων είναι ο κόλπος, οι ωοθήκες, η μήτρα και οι μαζικοί αδένες. Ο κόλπος είναι ο κοντός μυϊκός σωλήνας που οδηγεί από τη μήτρα των θηλυκών αρουραίων στο εξωτερικό του σώματος. Βρίσκεται κάτω από την ουρήθρα. Οι ωοθήκες στους θήλεις αρουραίους βρίσκονται στο απομακρυσμένο άκρο των κεράτων της μήτρας κοντά στους νεφρούς. Οι σάλπιγγες συνδέουν τις ωοθήκες σε κάθε κέρατο της μήτρας. Οι ωοθήκες παράγουν ωάρια και ορμόνες. Η μήτρα λαμβάνει ωάρια και υποστηρίζει την αναπτυσσόμενη ανάπτυξη εμβρύων μέχρι τη γέννηση. Οι θήλεις αρουραίοι έχουν μια μήτρα που αποτελείται από το δεξί και το αριστερό κέρασ που αναφέρεται ως δίκερως μήτρα (Εικόνα 11). Αυτή η δομή επιτρέπει στον αρουραίο να έχει πολλαπλούς απογόνους. Τα κέρατα της μήτρας ενώνονται για να σχηματίσουν τον κόλπο. Ο κόλπος χρησιμεύει ως κανάλι γέννησης και επίσης ως στόμιο για την αποδοχή του σπέρματος κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος.



Εικόνα 11. Ανατομία ουρογεννητικού συστήματος θήλεος αρουραίου

Σχετικά με τα ενδοκοιλιακά όργανα, το ήπαρ, είναι ένα σκούρο όργανο που αναρτάται ακριβώς κάτω από το διάφραγμα (Εικόνα 12). Οι αρουραίοι δεν έχουν χοληδόχο κύστη. Το στομάχι βρίσκεται στην αριστερή πλευρά της περιτοναϊκής κοιλότητας σε συνέχεια με τον οισοφάγο κάτω από το διάφραγμα. Το λεπτό έντερο είναι ένας λεπτός σπειροειδής σωλήνας που δέχεται την τροφή από το στομάχι. Το λεπτό έντερο αποτελείται από τρία τμήματα: το δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλεό. Το δωδεκαδάκτυλο είναι το πρώτο τμήμα του εντέρου σε συνέχεια του στομάχου και είναι κυρίως ευθύ. Η νήστιδα και ο ειλεός είναι και τα δύο μέρη του λεπτού εντέρου, με τον ειλεό να είναι το τελευταίο τμήμα πριν το λεπτό έντερο μεταβεί στο παχύ έντερο. Το παχύ έντερο αποτελείται από πέντε τμήματα. Μεταξύ αυτών το τυφλό αποτελεί ένα μεγάλο σάκο όπου το λεπτό έντερο μεταπίπτει στο παχύ έντερο (η ειλεοτυφλική βαλβίδα ρυθμίζει τη διέλευση των υλικών). Αυτό

αποτελεί ένα μεγάλο θύλακο που περιέχει βακτήρια που παράγουν κυτταρινάση που προάγει την διάσπαση της κυτταρίνης την φυτικών υλικών από την τροφή (Εικόνα 12). Καθώς οι επίμυες σπίζονται κυρίως με τροφές οι οποίες είναι κυρίως φυτικής προέλευσης το τυφλό τους είναι μεγαλύτερο. Αυτό μεταπίπτει στο εγκάρσιο κόλον, ενώ ακολουθεί το κατιόν κόλον και το ορθό που καταλήγει στον πρωκτό.



Εικόνα 12. Ανατομία γαστρεντερικού συστήματος αρουραίου

### Πειραματικά μοντέλα ενδομητρίωσης

Η ενδομητρίωση εμφανίζεται στους ανθρώπους και στα πρωτεύοντα, γεγονός που επιβάλλει την ανάπτυξη διαφόρων πειραματικών μοντέλων, συμπεριλαμβανομένων των *in vitro* καλλιεργειών ενδομητρικών κυττάρων και των εξελιγμένων ζωικών μοντέλων. Αυτές οι προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για να ερευνηθούν τις διεργασίες με τις οποίες τμήματα του ενδομητρίου μεταναστεύουν, εμφυτεύονται και αναπτύσσονται σε έκτοπες θέσεις με σκοπό να δοκιμαστούν νέες διαγνωστικές και θεραπευτικές δυνατότητες.

Η πειραματική επαγωγή ενδομητρίωσης σε πειραματόζωα μελετήθηκε για πρώτη φορά από τους Jones και Vernon και συνεργάτες στα μέσα της δεκαετίας του '80 (64, 65). Οι παραπάνω ερευνητές πραγματοποίησαν αυτομεταμόσχευση ιστού από το ενδομήτριο στην περιτοναϊκή κοιλότητα αρουραίων. Με τη δοκιμή μιας ποικιλίας χειρουργικών τεχνικών απέδειξαν ότι οι ενδομητριώσικες αλλοιώσεις σχηματίστηκαν μετά τη συρραφή τετράγωνων μοσχευμάτων μήτρας στο σπλαχνικό περιτόναιο. Τα εμφυτεύματα αυτά ήταν μακροσκοπικά ορατά ενώ επιβεβαιώθηκαν και ιστολογικά. Οι Cummins και συνεργάτες εμφύτευσαν τεμάχια μήτρας σε μεσεντερικά αγγεία και παρατήρησαν τον σχηματισμό κυστικών δομών μετά από περίοδο 3 εβδομάδων (66). Έκτοτε, αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει αυτό το πειραματικό μοντέλο με διάφορες τροποποιήσεις για την επαγωγή ενδομητρίωσης του περιτόναιου σε ζώα προκειμένου να αποσαφηνιστεί η παθοφυσιολογία της νόσου καθώς και να διερευνηθεί η επίδραση φαρμακευτικών παραγόντων στη θεραπεία της ενδομητρίωσης (67-70). Μια ανασκόπηση από τους Grummer και συνεργάτες, περιγράφει διάφορες μεθόδους για επαγωγή πειραματικής ενδομητρίωσης που έχουν προταθεί σε διάφορα ζωικά μοντέλα συμπεριλαμβανομένων των πρωτευόντων όπως μοντέλα κοτόπουλου και των μη-πρωτευόντων όπως σε αρουραίους, ποντίκια, χάμστερ και κουνέλια (71). Ανάμεσά τους έχουν εφαρμοστεί αυτόλογες μεταμοσχεύσεις της μήτρας ενώ κάποιοι άλλοι χρησιμοποίησαν ανθρώπινα φυσιολογικά ενδομητρικά ή ενδομητριωσικά εμφυτεύματα. Παρόλα αυτά, πειραματικό μοντέλο για επαγωγή και αναπαραγωγή της ενδομητρίωσης του παχέος εντέρου δεν έχει μέχρι στιγμής περιγραφεί στην βιβλιογραφία.



Στα μειονεκτήματα των έως τώρα περιγραφόμενων ζωικών προτύπων είναι το γεγονός ότι πλειονότητα των προτεινόμενων πειραματικών μοντέλων ενδομητρίωσης δεν λαμβάνουν υπόψη την εξαιρετική μεταβλητότητα των φαινοτύπων και τις διάφορες μορφές που χαρακτηρίζουν την νόσο. Έτσι, παρότι η τοποθέτηση και η προσκόλληση του ενδομητρικού στρώματος και αδένων στην περιτοναϊκή κοιλότητα ενός ζώου θεωρείται αξιόπιστη προσέγγιση για την αναπαραγωγή της ανθρώπινης ενδομητρίωσης, οι βλάβες της ενδομητρίωσης στον άνθρωπο περιλαμβάνουν μια ποικιλία κυτταρικών (για παράδειγμα, μακροφάγων, λευκοκύτταρα και κύτταρα λείου μυός) και εξωκυτταρίων στοιχείων (για παράδειγμα, ίνωση) που σπανίως υπάρχουν σε αυτά τα μοντέλα.

## **Φάσεις επούλωσης**

Η επούλωση τραυμάτων είναι μια δυναμική και φυσική διαδικασία για την αποκατάσταση της κανονικής αρχιτεκτονικής και της λειτουργικότητας του κατεστραμμένου ιστού (Σχήμα 2). Η επούλωση ακολουθεί μία οργανωμένη διαδικασία που περιλαμβάνει τέσσερις αλληλοεπικαλυπτόμενες μεταξύ τους φάσεις: την αιμόσταση, την φλεγμονή, τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση (72). Αν και τα στάδια της επούλωσης των τραυμάτων είναι γραμμικά και ακολουθούν την προαναφερθείσα σειρά, τα τραύματα μπορούν να προχωρήσουν προς τα πίσω ή προς τα εμπρός, ανάλογα με τις εσωτερικές και εξωτερικές συνθήκες του ασθενούς. Τα τέσσερα στάδια της επούλωσης αναλυτικά είναι (Σχήμα 2):

### **❖ Φλεγμονώδης φάση**

Χωρίζεται περαιτέρω στα παρακάτω στάδια:

#### **• Αιμόσταση**

Στο στάδιο αυτό συμβαίνει η αγγειοσύσπαση, η συσσώρευση αιμοπεταλίων και η δημιουργία θρόμβου.

#### **• Φλεγμονή**

Στο στάδιο αυτό συμβαίνει αγγειοδιαστολή και φαγοκυττάρωση.

Η φλεγμονώδης φάση έχει διάρκεια 2-5 ημέρες από τον τραυματισμό (73). Έχει σκοπό τον σχηματισμό θρόμβου και την αιμόσταση καθώς και την κάθαρση και εν συνεχεία την απομάκρυνση, μέσω της διαδικασίας της φαγοκυττάρωσης των νεκρωμένων ιστών, από τα φλεγμονώδη κύτταρα. Εντός δευτερολέπτων από τον τραυματισμό και για 5-10 λεπτά, τα αγγεία της περιοχής της κάκωσης, συστέλλονται για να επιτευχθεί η αιμόσταση με αποτέλεσμα την προσωρινή ισχαιμία του τραύματος. Δραστικοί

αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες όπως θρομβοξάνη-A2 και η προσταγλανδίνη-2A απελευθερώνονται από τις κυτταρικές μεμβράνες των κατεστραμμένων κυττάρων. Επίσης στη φάση αυτή πραγματοποιείται συνάθροιση αιμοπεταλίων. Αυτά αποτελούν τα πρώτα κύτταρα που αντιδρούν στον τραυματισμό και δημιουργούν συσσωματώματα αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα τη δημιουργία του πρωτοπαθούς αιμοπεταλιακού εμβόλου (74). Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από την συσσωμάτωση και την σύνδεση με τις εκτεθειμένες επιφάνειες κολλαγόνου. Μετά την ενεργοποίησή τους, τα αιμοπετάλια αποκοκκιώνονται και απελευθερώνουν χημειοτακτικούς και αυξητικούς παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί είναι ο PDGF (platelet-derived growth factor), οι πρωτεάσες, χυμοκίνες, η ισταμίνη, ο EGF (epidermal growth factor), η φιμπρονεκτίνη και το ινωδογόνο (73). Κατόπιν και λόγω της τοπικής απελευθέρωσης ισταμίνης, πραγματοποιείται αγγειοδιαστολή των τριχοειδών και αύξηση της διαπερατότητας αυτών. Έτσι, κύτταρα της φλεγμονής μεταναστεύουν στο πεδίο του τραύματος (75). Τα ουδετερόφιλα είναι τα κύτταρα που συγκεντρώνονται στην τραυματική επιφάνεια αμέσως μετά. Αυτά με την σειρά τους καταπολεμούν τη φλεγμονή και προσελκύουν τα μακροφάγα. Αυτά, συμβάλλουν στην αποδήμηση των νεκρωμένων ιστών, πυροδοτούν την ινοβλαστική αντίδραση, προωθούν την δημιουργία νεόπλαστων αγγείων και διεγείρουν τα κερατινοκύτταρα. Έτσι, σηματοδοτείται η σταδιακή μετάβαση στην φάση του πολλαπλασιασμού. Κατόπιν ενεργοποιείται η θρομβίνη, που μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες, το οποίο αποτελεί ουσιαστικό παράγοντα επούλωσης, εντός του οποίου μεταναστεύουν φλεγμονώδη κύτταρα, αιμοπετάλια και πρωτεΐνες του πλάσματος. Λόγω αύξησης της διαπερατότητας των αγγείων, κύτταρα και

παράγοντες επούλωσης περνούν από τον ενδαγγειακό χώρο στον εξωαγγειακό.

#### ❖ **Φάση πολλαπλασιασμού**

Διαρκεί 2 ημέρες έως 3 εβδομάδες. Χωρίζεται περαιτέρω στα παρακάτω στάδια:

##### • **Επιθηλιοποίηση**

Είναι η διαδικασία δημιουργίας επιθηλίου στις τραυματικές επιφάνειες. Τα κύτταρα μετακινούνται περίπου 1-3cm από την αρχική τους θέση προς όλες τις κατευθύνσεις προάγοντας την επανεπιθηλιοποίηση προκειμένου να γεφυρώσουν το χάσμα που προκλήθηκε από τον τραυματισμό.

##### • **Αγγειογένεση**

Η ανάπτυξη των τριχοειδών στην τραυματική επιφάνεια είναι σημαντική για την αποτελεσματικότητα της επούλωσης. Ο παράγοντας TNF-α επάγει την αγγειογένεση. Τα τριχοειδή που σχηματίζονται παρέχουν θρεπτικές ουσίες στο πεδίο και βοηθούν στην δημιουργία κοκκιώδους ιστού.

##### • **Ανάπτυξη κοκκιώδους συνδετικού ιστού**

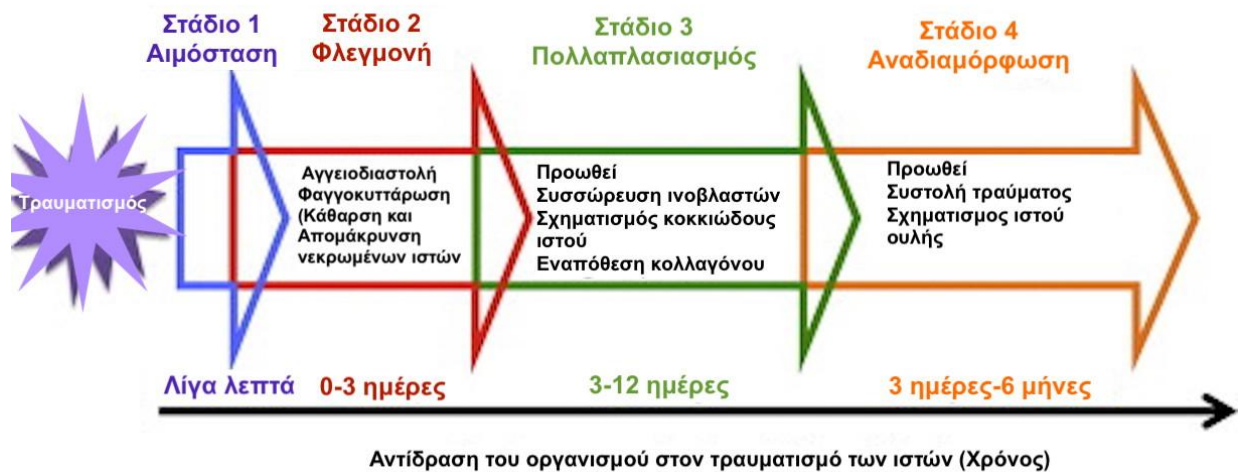
Αποτελεί το κρισιμότερο τμήμα της φάσης αυτής. Στα βαθύτερα τμήματα του τραύματος πολλαπλασιάζονται οι ινοβλάστες και αρχίζουν να παράγουν κολλαγόνο, ενώ ταυτόχρονα δρουν σαν υπόστρωμα για την συγκέντρωση και την παραγωγή περισσότερων ινοβλαστών (75). Οι ινοβλάστες παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες κολλαγόνου και πρωτεογλυκάνης. Οι ίνες του κολλαγόνου διατάσσονται ακανόνιστα σε διασταυρούμενες δεσμίδες ενώ ο ρόλος των πρωτεογλυκανών αφορά την διάταξη και τη μορφολογία των ινών του κολλαγόνου. Εντός 2-3 εβδομάδων το τραύμα αποκτά αντοχή στις συνήθεις τάσεις.

- **Συστολή**

Το τραύμα υφίσταται συστολή σχεδόν με την έναρξη της σύνθεσης του κολλαγόνου ώστε να σχηματιστεί όσο το δυνατόν μικρότερη ουλή. Η συστολή δε φαίνεται να εξαρτάται από τη σύνθεση του κολλαγόνου.

- ❖ **Φάση ωρίμανσης ή αναδιαμόρφωσης (Remodeling)**

Διαρκεί 3 εβδομάδες έως 2 έτη. Σε αυτή την φάση εξακολουθεί η συστολή (76). Η εναπόθεση κολλαγόνου συνεχίζεται και σε αυτή τη φάση, ωστόσο μετά από 21 ημέρες, η αύξηση στην απόθεση κολλαγόνου δημιουργεί ένα plateau. Οι ινοβλάστες απομακρύνονται από το τραύμα ενώ το κολλαγόνο μετατρέπεται από τύπου III σε τύπου I, ώστε να μετατραπεί σε πιο ανθεκτικές δομές. Σε χρονικό διάστημα ενός έτους, η ουλή φαίνεται να αποκτά την μέγιστη αντοχή.



Σχήμα 2. Σχηματική απεικόνιση σταδίων επούλωσης, χρονική τοποθέτηση αυτών και περιγραφή διεργασιών ανά στάδιο

## **Αιμοπετάλια**

Τα αιμοπετάλια, που ονομάζονται και θρομβοκύτταρα (από την ελληνική λέξη "θρόμβος" και "κύτταρο"), αποτελούν συστατικό του αίματος, η λειτουργία του

οποίου μαζί με τους παράγοντες πήξης, αναχαιτίζει την αιμορραγία που προκύπτει από τον τραυματισμό των αιμοφόρων αγγείων (77). Τα αιμοπετάλια είναι απύρνα κύτταρα. Αποτελούν θραύσματα κυτταροπλάσματος που προέρχονται από τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών και στη συνέχεια εισέρχονται στην κυκλοφορία. Τα κυκλοφορούντα μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια έχουν μέγιστη διάμετρο 2-3μm. Καθώς συγκεντρώνονται αιμοπετάλια στην τραυματική περιοχή, ελκύουν περισσότερα αιμοπετάλια και παράγουν περισσότερους παράγοντες για να ενισχυθεί η απόκριση. Τα αιμοπετάλια συγκεντρώνονται γύρω από το τραύμα προκειμένου να δημιουργήσουν έναν φραγμό για να σταματήσει την ροή του αίματος στον ιστό. Στο επίχρισμα αίματος, τα αιμοπετάλια εμφανίζονται ως σκούρες μωβ κηλίδες, διαμέτρου περίπου στο 20% της διαμέτρου των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αναλογία των αιμοπεταλίων προς ερυθρά αιμοσφαίρια σε έναν υγιή ενήλικα κυμαίνεται από 1:10 έως 1:20 (78).

Έχουν τρεις βασικές λειτουργίες. Πρώτον, συνδέονται με ουσίες εκτός του τραυματισμένου ενδοθηλίου με μία διαδικασία που ονομάζεται πρόσφυση. Δεύτερον, αλλάζουν σχήμα, ενεργοποιούν υποδοχείς και εκκρίνουν χημικούς αγγελιοφόρους με μία διαδικασία που ονομάζεται ενεργοποίηση. Τρίτον, συνδέονται μεταξύ τους μέσω γεφύρων των υποδοχέων τους, μια διαδικασία που καλείται συσσωμάτωση. Ο σχηματισμός αυτού του βύσματος αιμοπεταλίων (πρωτογενής αιμόσταση) συνδέεται με την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης με την προκύπτουσα εναπόθεση και σύνδεση της ινώδους (δευτερογενής αιμόσταση). Τέλος, πρόσφατα έχουν περιγραφεί ενδείξεις επιπρόσθετης λειτουργίας των αιμοπεταλίων ως κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (79). Ο ανοσοποιητικός ρόλος των αιμοπεταλίων

μπορεί να αποδοθεί τόσο στην αιμοστατική λειτουργία όσο και σε άλλες εκκρινικές λειτουργίες αυτών.

### *Αιμοπετάλια και επούλωση*

Η επούλωση ενός τραύματος επάγεται από την συγκέντρωση παραγόντων που προέρχονται από τα αιμοπετάλια. Αν και ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην πρωτογενή αιμόσταση και τη θρόμβωση (πρώτο στάδιο επούλωσης) είναι γνωστός, πρόσφατα δεδομένα πειραματικής και κλινικής έρευνας αναφέρουν τα κύτταρα αυτά ως σημαντικούς ρυθμιστές άλλων παθοφυσιολογικών διεργασιών που περιλαμβάνουν φλεγμονή και την αναγέννηση των ιστών (80). Αυτά τα φαινόμενα πραγματοποιούνται με την αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων (α-κοκκία) κατά την οποία εκκρίνονται αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες (81). Η κοινή δράση αυτών των παραγόντων προάγει διαδοχικά την νεοαγγείωση του κατεστραμμένου ιστού μέσω επαγωγής της μετανάστευσης, του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της σταθεροποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων σε νέα αιμοφόρα αγγεία, την αποκατάσταση της καταστροφής του συνδετικού ιστού μέσω της μετανάστευσης, του πολλαπλασιασμού και της ενεργοποίησης των ινοβλαστών (81) και τέλος του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων σε κυτταρικούς τύπους ειδικών για τον ιστό (80). Αυξητικοί παράγοντες απελευθερώνονται επίσης από άλλα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μακροφάγων, των ινοβλαστών, των κοκκιοκυττάρων και των μεσεγχυματικών κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα συνθέτουν αυξητικούς παράγοντες *de novo* μετά από ώρες ή ημέρες από τον τραυματισμό. Αντίθετα, στα αιμοπετάλια της κυκλοφορίας, οι

αυξητικοί παράγοντες είναι ήδη προσχηματισμένοι και αποθηκευμένοι και η απελευθέρωσή τους συμβαίνει μέσα σε λίγα λεπτά (81). Με αυτόν τον τρόπο, και σε αντίθεση με τα άλλα κύτταρα, οι αυξητικοί παράγοντες που προέρχονται από τα αιμοπετάλια απεκκρίνονται απλά εντός ολίγων λεπτών. Εκτός από την αναγεννητική δράση, τα αιμοπετάλια επίσης απελευθερώνουν μόρια που προάγουν την άμυνα ενάντια στα μικρόβια. Αυτά περιλαμβάνουν χημειοκίνες και κυτοκίνες που προκαλούν την πρόσληψη και την ενεργοποίηση των αμυντικών κυττάρων, καθώς επίσης και των μικροβιοκτόνων πρωτεϊνών περιλαμβανομένων των κινουκιδίνες (PF4 (CXCL4), CXCL7 και CCL5), των ντεφενσινών (ανθρώπινη β-αμυνοσίνη 2 (BD2)), της θυμοσίνης β4 (Tβ4) και των αντιμικροβιακών πεπτιδίων (ινωδοπεπτιδίο A ή ινωδοπεπτιδίο B και θρομβοκιδίνες, που είναι πρωτεολυτικά παράγωγα του CXCL7) (81).

### **Αυξητικοί παράγοντες και επούλωση**

Τα άλφα κοκκία των αιμοπεταλίων περιέχουν τους αυξητικούς παράγοντες Epidermal growth factor (EGF), Platelet-derived growth factor (PDGF), IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) και TGF-β (Transforming growth factor-beta) που συμβάλουν στην έναρξη της επούλωσης των τραυμάτων προσελκύοντας και ενεργοποιώντας τα μακροφάγα, τους ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (82).

Πιο συγκεκριμένα:

Η οικογένεια των EGF αποτελούν τους καλύτερα χαρακτηρισμένους αυξητικούς παράγοντες στο τραύμα (83). Τα κύρια μέλη της οικογένειας του EGF που εμπλέκονται στην επούλωση τραυμάτων περιλαμβάνουν: EGF, TGF-α και EGF-HB. Ο EGF εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια, τα μακροφάγα και



τους ινοβλάστες και δρα με παρακρινή τρόπο στα κερατινοκύτταρα. Αυτοί οι συνδέτες δεσμεύονται στον υποδοχέα EGF (EGF-R), μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη τυροσινικής κινάσης, με αποτέλεσμα τον διμερισμό του υποδοχέα και την αυτοφωσφορυλίωση του. In vitro μελέτες δείχνουν ότι η ενεργοποίηση του EGFR παίζει σημαντικό ρόλο στην επανεπιθηλιοποίηση με την αύξηση του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων και της κυτταρικής μετανάστευσης σε οξύ τραυματισμό.

Ο PDGF είναι ένας από τους πολυάριθμους αυξητικούς παράγοντες που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη και διαίρεση (84). Συγκεκριμένα, παίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό των αιμοφόρων αγγείων, τον πολλαπλασιασμό των μεσεγχυματικών κυττάρων όπως οι ινοβλάστες, οι οστεοβλάστες, τα κύτταρα αγγειακού λείου μυός και τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα. Ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια είναι μια διμερής γλυκοπρωτεΐνη που μπορεί να αποτελείται από δύο υπομονάδες A (PDGF-AA), δύο υπομονάδες B (PDGF-BB) ή μία από κάθε μία υποομάδα (PDGF-AB). Αν και ο παράγοντας PDGF συντίθεται, αποθηκεύεται και απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια κατά την ενεργοποίηση των α-κοκκίων, παράγεται επίσης από άλλα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων λείου μυός, των ενεργοποιημένων μακροφάγων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο PDGF παίζει σημαντικό ρόλο σε κάθε στάδιο επούλωσης τραύματος. Μετά από κάποιον τραυματισμό, ο PDGF απελευθερώνεται από την αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων και υπάρχει στο υγρό του τραύματος. Αυτό διεγείρει την μιτωτική δραστηριότητα και τη χημειοταξία ουδετεροφίλων, μακροφάγων, ινοβλαστών και κυττάρων λείου μυός στη θέση του τραύματος. Ο ανασυνδυασμένος PDGF

χρησιμοποιείται σε σκευάσματα και έχει αναφερθεί να συμβάλλει στην επούλωση χρόνιων ελκών και στην ορθοπεδική χειρουργική και την περιοδοντική, ως εναλλακτική λύση στην αυτομόσχευση οστού για την τόνωση της αναγέννησης και της αποκατάστασης των ιστών.

Ο TGF- $\beta$  είναι μια πολυλειτουργική κυτοκίνη που ανήκει στην υπεροικογένεια του TGF που περιλαμβάνει τέσσερις διαφορετικές ισομορφές (TGF- $\beta$ 1 έως 4) καθώς και μία σειρά από σηματοδοτικές πρωτεΐνες που παράγονται από τις σειρές των λευκών αιμοσφαιρίων (85). Στην επούλωση τραυμάτων, ο TGF- $\beta$ 1 είναι σημαντικός στη φλεγμονή, την αγγειογένεση, την επανεπιθηλίωση και στην αναγέννηση του συνδετικού ιστού. Έχει αυξημένη έκφραση με την έναρξη του τραυματισμού. Ο TGF- $\beta$ 1 διευκολύνει την πρόσληψη των επιπλέον φλεγμονωδών κυττάρων και αυξάνει την διαμεσολαβούμενη από τα μακροφάγα αποκατάσταση της συνέχειας του ιστού. Είναι επίσης ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι μόλις αποστειρώνεται το πεδίο του τραύματος, ο TGF- $\beta$ 1 είναι σε θέση να απενεργοποιήσει την παραγωγή υπεροξειδίου από μακροφάγα *in vitro*. Αυτό βοηθά στην προστασία του περιβάλλοντος υγιούς ιστού και προετοιμάζει το τραύμα για τον σχηματισμό ιστού κοκκιοποίησης. Κατά την επανεπιθηλιοποίηση, ο TGF- $\beta$ 1 μετατρέπει την ιντεγκρίνη έκφρασης κερατινοκυττάρων σε ένα πιο μεταναστευτικό φαινότυπο.

Μερικοί ακόμη από τους βασικότερους αυξητικούς παράγοντες που περιέχονται στα  $\alpha$ -κοκκία των αιμοπεταλίων και παίζουν σημαντικό ρόλο στην επούλωση είναι ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας 4 (PF4), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ο αγγειογενετικός αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF), ο ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο επιθηλιακός

αυξητικός παράγοντας (ECGF), η οστεοκαλσίνη (Oc), η οστεονεκτίνη (On), η βιτρονεκτίνη (Vn), η ινονεκτίνη (Fn), η θρομβοσπονδίνη-1 (TSP-1) (82).

### **Πλάσμα εμπλουτισμένο με αιμοπετάλια (Platelet-Rich-Plasma PRP)**

Η χρήση του αυτόλογου PRP κερδίζει έδαφος στους τομείς της επούλωσης των τραυμάτων, της ταχύτερης αποκατάστασης των αρθρώσεων και των μυών καθώς και της αποκατάστασης των ιστών μετά από χειρουργικές επεμβάσεις (86). Αυτό υποστηρίζεται από την υπόθεση ότι το PRP παίζει σημαντικό ρόλο ως φορέας αυξητικών παραγόντων που είναι υπεύθυνοι για την ταχύτερη επούλωση των ιστών μέσω της ενισχυμένης επαγωγής της αγγειογένεσης. Η αγγειογένεση παίζει καθοριστικό ρόλο στην αναγέννηση των ιστών καθώς τα νεοσυσταθέντα αιμοφόρα αγγεία είναι υπεύθυνα για την παροχή των τραυματισμένων ιστών με οξυγόνο, θρεπτικά συστατικά και αυξητικούς παράγοντες (87). Ως αποτέλεσμα, η αύξηση της διαδικασίας αγγειογένεσης μπορεί να ενισχύσει την αποκατάσταση των ιστών (88). Αρκετοί παράγοντες ανάπτυξης σε μια κατάλληλη αναλογία απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια και σχετίζονται με τη φυσιολογία της αναγέννησης αιμοφόρων αγγείων. Μεταξύ αυτών, ο παράγοντας ανάπτυξης αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια (PD-EGF), ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF), ο VEGF, ο βασικός αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (bFGF), οι αγγειοποιητίνες (Angs) βήτα (TGF-β), έχουν περιγραφεί ως σημαντικοί επαγωγείς αγγειογένεσης (89-91). Εκτός από τους αυξητικούς παράγοντες, τα αιμοπετάλια περιέχουν άλλες ουσίες, όπως φιμπρονεκτίνη, βιτρονεκτίνη και 1-φωσφορική σφιγγοσίνη, οι οποίες

έχουν αναφερθεί να επάγουν την επούλωση. Οι περισσότεροι από αυτούς τους αυξητικούς παράγοντες έχουν βρεθεί σε υψηλές συγκεντρώσεις στο PRP και η απελευθέρωσή τους ενεργοποιείται επιπροσθέτως από το χλωριούχο ασβέστιο ( $\text{CaCl}_2$ ), ένα διάλυμα το οποίο χρησιμοποιείται για ενεργοποίηση κατά την διαδικασία παρασκευής του PRP (92). Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων επάγει την απελευθέρωση αυτών των αυξητικών παραγόντων με μια ποικιλία ουσιών ή ερεθισμάτων όπως η θρομβίνη, το χλωριούχο ασβέστιο και το κολλαγόνο. Κάθε μέθοδος επηρεάζει τόσο τη φυσική μορφή του PRP όσο και την ποσότητα των αυξητικών παραγόντων που απελευθερώνονται, καθώς και την κινητική της απελευθέρωσης. Δεν έχει βρεθεί καμία ένδειξη σχετικά με την ιδανική συγκέντρωση του ενεργοποιητή που απαιτείται για την ενεργοποίηση της βέλτιστης απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ενεργοποίησης του PRP ωστόσο είναι γνωστό ότι διαφορετικές συγκεντρώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικά αποτελέσματα (93).

### ***Προετοιμασία PRP***

Η διαδικασία παρασκευής του PRP περιλαμβάνει την λήψη αίματος, την προετοιμασία του PRP και την ένεση του PRP στην πάσχουσα περιοχή (94). Πολλές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για την προετοιμασία PRP, με διαφορές στην ταχύτητα και στον χρόνο της φυγοκέντρωσης. Ενδεικτικά, τα ακόλουθα βήματα παρουσιάζουν μία αντιπροσωπευτική μέθοδο παρασκευής PRP: φλεβικό αίμα (15-50mL) λαμβάνεται σε σωλήνες που περιέχουν αντιπηκτικά, σε θερμοκρασία 21-24 °C για να αποτραπεί η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κατά τη φυγοκέντρωση του αίματος. Κατόπιν, το αίμα

φυγοκεντρείται στις 1200rpm στροφές για 12 λεπτά. Έτσι το αίμα διαχωρίζεται σε τρία στρώματα: ένα ανώτερο στρώμα που περιέχει αιμοπετάλια και λευκά αιμοσφαίρια, ένα ενδιάμεσο λεπτό στρώμα (το λεύκωμα) που είναι πλούσιο σε λευκά αιμοσφαίρια και ένα κατώτερο στρώμα που περιέχει ερυθρά αιμοσφαίρια. Η ανώτερη και η ενδιάμεση στιβάδα μεταφέρονται σε ένα άδειο στείρο σωλήνα. Αυτό φυγοκεντρείται και πάλι στις 3.300rpm στροφές για 7 λεπτά με σκοπό τον σχηματισμό μαλακών σφαιριδίων (ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων) στο κάτω μέρος του σωλήνα. Τα άνω δύο τρίτα του πλάσματος απορρίπτονται επειδή είναι πτωχό σε αιμοπετάλια. Στο χαμηλότερο τρίτο (5mL) του πλάσματος δημιουργείται το PRP. Περίπου 30 mL φλεβικού αίματος αποδίδουν 3-5mL PRP.

### ***Πειραματικές μελέτες με χρήση PRP***

Έχει αναφερθεί σημαντική αύξηση στην παραγωγή κολλαγόνου και στην συγκέντρωση ινοβλαστών σε πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με PRP σε σχέση με τους μάρτυρες (95, 96). Επιπλέον, οι Υοί και συνεργάτες παρουσίασαν σημαντικά βελτιωμένα αποτελέσματα αντοχής της εντερικής αναστόμωσης κατά την μηχανική δοκιμασία ρήξης αυτής μετά από εφαρμογή PRP στην επιφάνειά της ( $p < .001$ ) (96). Οι ίδιοι ερευνητές κατέδειξαν ότι τα επίπεδα υδροξυπρολίνης ήταν υψηλότερα στην ομάδα PRP και υποστήριξαν ότι αυτό το εύρημα μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων που ταυτόχρονα οδηγούν σε μια γρήγορη και αποτελεσματική διαδικασία επούλωσης τραύματος. Επιπλέον, όταν συγκρίθηκε τόσο με την ομάδα ελέγχου όσο και με μια ομάδα στην οποία εφαρμόστηκε βιολογική κόλλα (fibrin glue), τόσο η αναστομωτική πίεση όσο

και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα ήταν ανώτερα στην ομάδα του PRP. Μελέτες από τους Zhou και συνεργάτες σχετικά με την επούλωση των ιστού μετά από εφαρμογή PRP σε αναστόμωση του ορθού σε αρουραίους έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα (97). Παρόλα αυτά, έχει προταθεί ότι ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της θεραπείας της αναστόμωσης αποτελεί η συγκέντρωση αιμοπεταλίων στο PRP (93). Το χαμηλά συμπυκνωμένο PRP είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερες πιέσεις ρήξεις της αναστόμωσης και συγκέντρωση υδροξυπρολίνης σε σύγκριση με το φτωχό PRP, ενώ το υψηλά συμπυκνωμένο PRP παρουσίασε σημαντική μείωση στις ως άνω αναφερόμενες μεταβλητές (93). Έτσι, κάποιος μπορεί να θεωρήσει ότι παρόλο που το PRP φαίνεται να ασκεί ευεργετική επίδραση, η συγκέντρωσή του μπορεί να είναι στην πραγματικότητα πιο σημαντική από ότι είχε προηγουμένως υποτεθεί. Η σημασία της συγκέντρωσης PRP στην επούλωση των ιστών έχει προταθεί επίσης από τους Graziani και συνεργάτες οι οποίοι ανέφεραν ότι η βέλτιστη συγκέντρωση PRP που ευνόησε τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και των ινοβλαστών ήταν 2,5 φορές μεγαλύτερη από αυτή της συγκέντρωσης πλάσματος (98). Οι ίδιοι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υψηλότερες συγκεντρώσεις είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Το PRP συγκεντρώνει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να χρησιμεύσει ως ένα φθινό αυτόλογο μέσον επούλωσης του παχέος εντέρου που μπορεί να διευκολύνει την απόφαση για ελάχιστα επεμβατική χειρουργική του εντέρου. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω πειραματική εργασία με PRP σε ζωικά μοντέλα για να προκύψουν επαρκή αποτελέσματα που θα υποστηρίξουν ή θα αντιταχθούν στη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

### ***Κλινικές εφαρμογές PRP***

Σχετικά με την εφαρμογή του PRP σε κλινικές μελέτες, αυτό χρησιμοποιείται σήμερα σε διάφορους τομείς της ιατρικής. Το ενδιαφέρον για την εφαρμογή του PRP στην δερματολογία έχει αυξηθεί πρόσφατα. Χρησιμοποιείται ως νέα θεραπευτική επιλογή σε πολλές διαφορετικές εφαρμογές όπως στην αναγέννηση των ιστών, την ταχύτερη επούλωση των τραυμάτων, την ανάπλαση του δέρματος και την αλωπεκία (99). Μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών έχει πραγματοποιηθεί σχετικά με τις εφαρμογές του PRP στον τομέα της ορθοπεδικής. Αυτό βρίσκει εφαρμογή σε οστικές ανωμαλίες, οστεοαρθρίτιδα και τραυματισμούς χόνδρων, στην ανακατασκευή συνδέσμων, στην μυϊκή καταπόνηση, τα νοσήματα των τενόντων και μια ποικιλία οξέων και χρόνιων τραυματισμών των μαλακών μορίων (100). Ορισμένα αποτελέσματα δείχνουν αποτελεσματικότητα, ενώ άλλα υποδεικνύουν την ανάγκη περαιτέρω μελέτης. Επιπλέον, σύμφωνα με την μελέτη των Menchisheva και συνεργατών οι οποίοι αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα του PRP σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλαστικές και επανορθωτικές χειρουργικές επεμβάσεις στην ευόδωση της επούλωσης, η χρήση του PRP συνδέθηκε με ευνοϊκά αποτελέσματα (101). Στην ομάδα μελέτης εμφανίστηκαν ινοβλάστες, μακροφάγα και ίνες κολλαγόνου και οι ποσότητες τους αυξήθηκαν νωρίτερα σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η συγκέντρωση ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) και TNFα στο υγρό του τραύματος την ημέρα 1 και την ημέρα 5 μετά από το χειρουργείο ήταν υψηλότερη στην ομάδα θεραπείας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η οποία συνδέθηκε με την επίδραση του PRP στις διαδικασίες της φλεγμονής και της κοκκοποίησης

(101). Η υπερηχογραφική εξέταση έδειξε λιγότερο οίδημα και διείσδυση στους ιστούς γύρω από το τραύμα στην ομάδα μελέτης.

#### *Κλινικές εφαρμογές PRP στην γυναικολογία*

Η αποκατάσταση των ιστών αρχίζει με τον σχηματισμό θρόμβου και ακολουθείται από την αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων με την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων αιμοπεταλίων. Αυτές είναι απαραίτητες και καλά ρυθμισμένες διαδικασίες για να επιτύχουν την επούλωση των τραυμάτων. Το PRP χρησιμοποιείται στη γυναικολογία για διάφορες ασθένειες με βάση τους γνωστούς μηχανισμούς του, οι οποίοι περιλαμβάνουν την συμβολή του στην διαδικασία επούλωσης τραύματος και την έναρξη φλεγμονωδών αντιδράσεων (94).

#### *PRP και επούλωση μετεγχειρητικών τραυμάτων*

Οι Tehranian και συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση του PRP στην επούλωση τραυμάτων σε γυναίκες υψηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή (102). Διαπίστωσαν σημαντική μείωση στην ερυθρότητα, το οίδημα και την εκχύμωση στην τομή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0,001$ ) (102). Επιπλέον, σύμφωνα με μία άλλη μελέτη σε 55 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κύρια γυναικολογική χειρουργική επέμβαση, στην οποία το PRP εφαρμόστηκε απευθείας στη χειρουργική περιοχή, διαπιστώθηκε ότι τα αυτόλογα αιμοπετάλια ήταν αποτελεσματικά στη μείωση του πόνου μετεγχειρητικά, ενώ δεν συνδέθηκαν με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (94).



#### *PRP στην ανακατασκευή σε καρκίνο του αιδοίου*

Οι Morelli και συνεργάτες διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του αιδοίου στις οποίες εφαρμόστηκε ή όχι PRP (103). Αναφέρουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά λοίμωξης ( $p = 0,032$ ), νέκρωσης ( $p = 0,096$ ) και διάσπασης τραύματος ( $p = 0,048$ ) στην ομάδα μελέτης (PRP) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης αναφέρουν μειωμένα ποσοστά μετεγχειρητικού πυρετού, μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο και ταχύτερη επούλωση τραύματος στην ομάδα η οποία έλαβε θεραπεία με PRP (94, 103).

#### *PRP στην πρόπτωση γεννητικών οργάνων και ακράτεια ούρων*

Το PRP χρησιμοποιείται στην ταχεία ανακατασκευή και ανάπτυξη του συνδετικού ιστού μετά από χειρουργικές επεμβάσεις του κόλπου. Οι Gorlero και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι η χρήση του PRP συνέβαλε στην βελτίωση των συμπτωμάτων και της σεξουαλικής ζωής όταν εφαρμόστηκε σε περιπτώσεις επιδιόρθωσης της πρόπτωσης μήτρας (94). Μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφέρει ότι το PRP συμβάλλει στην αποκατάσταση της ανατομίας και της λειτουργίας των πυελικών συνδέσμων, αλλά δεν έχουν προκύψει ακόμη επαρκή στοιχεία για την υποστήριξη της χρήσης του PRP σε γυναίκες που πάσχουν από πρόπτωση γεννητικών οργάνων. Ομοίως, οι Nikolopoulos και συνεργάτες υποστηρίζουν ότι η χρήση του PRP σε περιστατικά ακράτειας ούρων συμβάλλει στη ρύθμιση της αναδόμησης των ιστών και των συνδέσμων χωρίς ωστόσο να υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να δικαιολογούν τη χρήση του (94, 104).

Η χρήση του PRP σε γυναικολογικές παρεμβάσεις έχει προταθεί επίσης στην αναπαραγωγική ιατρική για διαχείριση της πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας, σε περιστατικά συστροφής ωοθήκης, σε επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης κατά την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή καθώς και στην μαιευτική για πρόληψη της πρόωρης ρήξης υμένων (94).

### **Συγκολλητικές ουσίες εμπλουτισμένες με αυξητικούς παράγοντες**

Οι συγκολλητικές ουσίες βασίζονται είτε σε φυσικές ενώσεις είτε σε συνθετικά υλικά. Οι πρώτες είναι γενικά αποδεκτές από τους ιστούς αλλά συχνά παρουσιάζουν χαμηλή κολλητική δύναμη ενώ οι τελευταίες ενώ εμφανίζουν υψηλότερη αντοχή έχουν χαμηλότερη βιοσυμβατότητα. Ανάλογα με τη φύση των πολυμερών, οι κύριες κατηγορίες συγκολλητικών ουσιών για χρήση στην χειρουργική περιλαμβάνουν το ινώδες, τη ζελατίνη, σκευάσματα με βάση πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες, τα κυανοακρυλικά, τις πολυουρεθάνες, το πολυαιθυλένιο και την γλυκόλη (PEG).

#### *Συγκολλητικοί παράγοντες ινικής (Fibrin sealants)*

Οι συγκολλητικοί παράγοντες ινικής αναπτύχθηκαν τον προηγούμενο αιώνα κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, όταν η ανάγκη για μια γρήγορη και αξιόπιστη μέθοδο συγκόλλησης των τραυματισμών ήταν προφανής (105).

Ο σκοπός της αποκατάστασης των τραυματισμών που σχετίζονταν με τη μάχη ήταν να σταματήσει τελείως η αιμορραγία, ακόμη και με τη χρήση ράμματος ή - να αντικατασταθούν τα ράμματα - οι προσδέσεις ή η καυτηρίαση. Τα σκευάσματα που βασίζονται σε ινική είναι επί του παρόντος ένα από τα κύρια βιολογικά συστήματα στεγανοποίησης με εφαρμογές στην

χειρουργική. Τα προϊόντα αυτά του ινώδους είναι παράγωγα ανθρώπινου πλάσματος που μιμούνται την τελική φάση του καταρράκτη πήξης του αίματος, σχηματίζοντας ένα μονομερές ινώδους (106). Συντίθεται κυρίως από ινωδογόνο και θρομβίνη που επιτρέπει την επιτάχυνση της επούλωσης και την ελεγχόμενη πήξη. Η μηχανική αντοχή του θρόμβου συσχετίζεται με τη συγκέντρωση του ινωδογόνου ενώ η ταχύτητα σχηματισμού θρόμβου προσδιορίζεται από τη συγκέντρωση θρομβίνης. Η διασταυρούμενη σύνδεση αυτών των μονομερών έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό ινώδους ανεξάρτητα από την ενδογενή οδό πήξης. Οι συγκολλητικοί παράγοντες εγκρίθηκαν για πρώτη φορά από τον FDA το 1998, οπότε και εγκρίθηκε το προϊόν TISSEEL και έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικοί σε πολλαπλές επεμβάσεις, όπως μεταμόσχευση δέρματος, καθώς και πλήρης αντικατάσταση των ραμμάτων σε οδοντιατρικές επεμβάσεις (106). Οι συγκολλητικοί παράγοντες ινικής αποτελούν μια απορροφήσιμη αιμοστατική κόλλα που βρίσκει εφαρμογές σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις. Η εφαρμογή των συγκολλητικών, συμπεριλαμβανομένων αυτών με βάση το ινώδες, έχει αξιολογηθεί σε περίπου 200 πειραματικές και κλινικές μελέτες κάθε χρόνο (105). Επί του παρόντος, οι συγκολλητικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται στην χειρουργική για διάφορους λόγους: (α) βοηθούν στον έλεγχο της αιμόστασης μέσω του ελέγχου της αιμορραγίας στο πεδίο της χειρουργικής επέμβασης (ως βοηθητικά στα ράμματα και όχι ως αντικατάσταση του ράμματος) β) καλύπτουν τα ανοίγματα που δημιουργούνται από τα τυποποιημένα ράμματα και (γ) είναι χρήσιμα στην σύγκλειση χασμάτων των κοίλων οργάνων του σώματος. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν επίσης σημαντική αποτελεσματικότητα στην (δ) βελτίωση της

επούλωσης τραυμάτων (105). Βρίσκει κλινικές εφαρμογές στην καρδιαγγειακή και θωρακική χειρουργική, τη νευροχειρουργική, σε οφθαλμολογικές χειρουργικές επεμβάσεις με ελάχιστες αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (106). Επιπλέον, η χρήση παραγόντων ινικής έχει περιγραφεί ευρέως στη χειρουργική του ήπατος για τη μείωση της μετεγχειρητικής απώλειας αίματος και της διαρροής χολής. Τα τραύματα αντιπροσωπεύουν ένα άλλο πεδίο για την εφαρμογή των σκευασμάτων αυτών. Σε αυτό το πεδίο, σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις διατήρησης του σπληνός σε ασθενείς με τραυματικές ρήξεις σπληνός και αιμοδυναμική σταθερότητα, η τοπική εφαρμογή παραγόντων ινικής έχει δείξει ότι επιτρέπει την αιμόσταση ακόμη και σε ασθενείς που δεν έχουν παράγοντες πήξης ή αιμοπετάλια ή που λάμβαναν αντιπηκτικά φάρμακα. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη της διαφυγής οργανικών υγρών, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και των γαστρικών διαφυγών. Πρόσφατες πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος αναστομωτικής διαφυγής σε επεμβάσεις εντέρου φαίνεται να μειώνεται με τη χρήση στεγανωτικών υλικών (107). Ακόμη, η διαχείριση τραυμάτων χωρίς τάση αντιπροσωπεύει ένα άλλο πεδίο στο οποίο τα συγκολλητικά μπορούν να είναι χρήσιμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι κόλλες πρέπει να είναι ισχυρές, ανθεκτικές στο νερό και ικανές να λειτουργούν ως αντιβακτηριακοί φραγμοί. Τα κύρια μειονεκτήματα αυτών των συγκολλητικών παραγόντων είναι η κακή μηχανική αντοχή και πρόσφυση σε υγρό περιβάλλον (108). Έχουν επίσης περιγραφεί αλλεργικές αντιδράσεις του δέρματος ή αναφυλακτική αντίδραση σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε βόεια απροτινίνη που περιέχεται στους συγκολλητικούς παράγοντες ινικής (108). Ωστόσο τα συμπεράσματα αυτά

προκύπτουν ως επί το πλείστον από πειραματικές μελέτες και είναι επιβεβλημένη η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους σε κλινικές δοκιμές (108). Έτσι, πρόσφατα, η αποτελεσματικότητα των υλικών αυτών δοκιμάστηκε σε μία κλινική δοκιμή. Σε αυτή, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική Roux-en-Y εκτομή όπου εφαρμόστηκε παράγοντας ινικής ανθρώπινης προέλευσης και διαπιστώθηκε μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας (109, 110). Επιπλέον έχουν αναφερθεί ευνοϊκά αποτελέσματα μετά την εφαρμογή συγκολλητικού παράγοντα ινικής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική εκτομή κύστης ωοθηκών ενώ μία άλλη μελέτη αναφέρει αποτελεσματική αιμόσταση και επιταχυνόμενη επούλωση τραυμάτων με τη χρήση του TISSEEL μετά από λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή (111, 112). Η χρήση των συγκολλητικών παραγόντων στη χειρουργική επέμβαση πρέπει να είναι απλή, ασφαλής και καλά αποδεκτή από τους ασθενείς. Η διαδικασία της αποσύνθεσης του στεγανωτικού δεν πρέπει να προκαλεί φλεγμονή ή οποιοδήποτε είδος ανεπιθύμητης ή παθολογικής διαδικασίας, ανοσολογικής ή άλλης. Επιπλέον, το κόστος της χρήσης στεγανωτικών στη χειρουργική επέμβαση πρέπει να μην είναι απαγορευτικό.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Σκοπός της μελέτης

Η εν τω βάθει διηθητική ενδομητρίωση (ΕΒΔΕ) (deep infiltrating endometriosis) αποτελεί τη σοβαρότερη μορφή ενδομητρίωσης που προσβάλλει το 1% έως 2% του γενικού γυναικείου πληθυσμού (35). Η συμμετοχή του παχέος εντέρου εντοπίζεται στο 3% έως 37% του συνόλου των περιπτώσεων (77). Σχετικά με τη διαχείριση της ενδομητρίωσης του παχέος εντέρου, έχουν προταθεί δύο χειρουργικές προσεγγίσεις. Σε αυτές περιλαμβάνονται αφενός η en bloc εκτομή ενδομητριωτικών αλλοιώσεων μαζί με το υποκείμενο κόλον και αφετέρου οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές συμπεριλαμβανομένου του “ξυρίσματος”-εφαπτομενικής αφαίρεσης ή της δισκοειδούς εκτομής (78). Το “ξύρισμα” έχει προταθεί σε επιλεγμένους ασθενείς που πάσχουν από ενδομητρίωση του παχέος εντέρου με βλάβες <3 cm, καταλαμβάνοντας λιγότερο από 33% έως 50% της συνολικής περιφέρειας του κόλου (79). Ακόμη και για μεγάλες αλλοιώσεις ΕΒΔΕ, τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα μετά από ελάχιστα επεμβατικές ή ριζική εκτομή ως προς την αποκατάσταση της λειτουργικότητας του εντέρου (113).

Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) εφαρμόζεται αποτελεσματικά σε ιατρικούς τομείς όπως η ορθοπεδική και η αισθητική χειρουργική (114, 115) καθώς έχει συσχετιστεί με ταχύτερη επούλωση τραύματος και αποκατάσταση των τραυματισμένων ιστών (116). Η συγκολλητική κόλλα ινικής χρησιμοποιείται ευρέως ως ενισχυτικό της αιμόστασης, ως συγκολλητικός παράγοντας και ενισχυτικό επούλωσης τραύματος σε πολλές χειρουργικές επεμβάσεις που περιλαμβάνουν γαστρεντερικές αναστομώσεις, πλαστική χειρουργική, ουρολογικές και γυναικολογικές διαδικασίες (117, 118). Συγκεκριμένα, ευνοϊκά αποτελέσματα μετά από εφαρμογή συγκολλητικού

παράγοντα ινώδους έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική εκτομή κύστης ωοθηκών ενώ επιπροσθέτως παρατηρήθηκε αποτελεσματική αιμόσταση και επιταχυνόμενη επούλωση τραύματος με τη χρήση του συγκολλητικού παράγοντα ινικής TISSEEL μετά από λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή (111, 112). Μέχρι σήμερα, παραμένει ασαφές εάν παράγοντες όπως το PRP και οι συγκολλητικοί παράγοντες ινικής μπορεί να επηρεάσουν την υποτροπή της νόσου και να συμβάλλουν στην αποτελεσματική επούλωση των ιστών.

Στόχος της παρούσας μελέτης αποτελεί η δημιουργία ενός πειραματικού μοντέλου ενδομητρίωσης στο παχύ έντερο του επίμυος και η αξιολόγηση της επουλωτικής δράσης του PRP και του TISSEEL στην επιφάνεια του παχεός εντέρου του επίμυος μετά την εφαιπτομενική αφαίρεση-“ξέυρισμα” της πειραματικά επαγόμενης ενδομητρίωσης του κόλου.

## **Υλικά και μέθοδοι**

### *Ζωικά πρότυπα*

Τριάντα θηλυκοί μη έγκυοι αρουραίοι Sprague Dawley ηλικίας 4 μηνών, με μέσο βάρος 255 γραμμάρια (διακύμανση 220-324gr) χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Ο αριθμός των ζώων που συμπεριλήφθηκαν προσδιορίστηκε με βάση προηγούμενες μελέτες στον τομέα αυτό (96, 97). Τα ζώα παρέμειναν σε κλωβούς στο ζωικό τμήμα του εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής «Ν.Σ. Χρηστέας», στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών σε ελεγχόμενο περιβάλλον στους 22°C με 12 ώρες κύκλους φωτός/σκότους. Παρέχονταν στα ζώα τροφές και νερό ad libitum. Οι χειρουργικές επεμβάσεις διεξήχθησαν υπό στείρες συνθήκες μεταξύ 9:00 π.μ.



και 1 μ.μ. Τα πειράματα διεξήχθησαν στο εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ. Χρηστέας», του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Όλα τα πειράματα στα ζώα συμμορφώθηκαν με τις κατευθυντήριες οδηγίες “ARRIVE” για πειράματα σε ζώα. (119). Επιπλέον, όλες οι διαδικασίες ήταν σύμφωνες με την οδηγία 2010/63 της Ευρωπαϊκής Ένωσης για την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς και είχαν εγκριθεί από την αρμόδια Κτηνιατρική Υπηρεσία της Αττικής Περιοχής.

#### *Μεθοδολογία πειράματος*

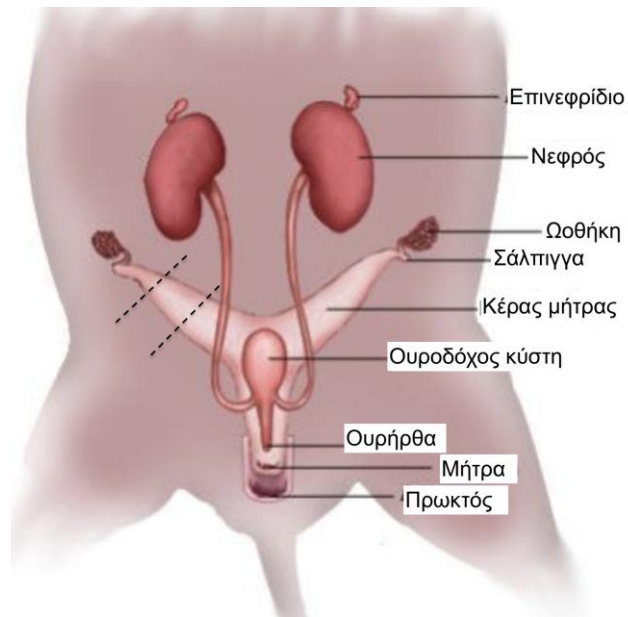
##### *Πειραματικό μοντέλο ενδομητρίωσης παχέος εντέρου*

Η κύρια ιδέα σχετικά με το σχεδιασμό του πειραματικού μοντέλου ενδομητρίωσης βασίστηκε στη μέθοδο που έχει περιγραφεί από τους Vernon και συνεργάτες με μερικές τροποποιήσεις σχετικά με τη θέση και τη διαδικασία επαγωγής αυτομεταμόσχευσης της μήτρας, όπως περιγράφεται παρακάτω (64). Πιο αναλυτικά, οι αρουραίοι αναισθητοποιούνται με ενδομυϊκή έγχυση 60mg/kg κεταμίνης και 7mg/kg ξυλαζίνης (Εικόνα 13 Γ-Δ). Πριν από την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης, το δέρμα της κοιλιακής χώρας ξυρίζεται και εφαρμόζεται αντισηψία του χειρουργικού πεδίου με 10% διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης.



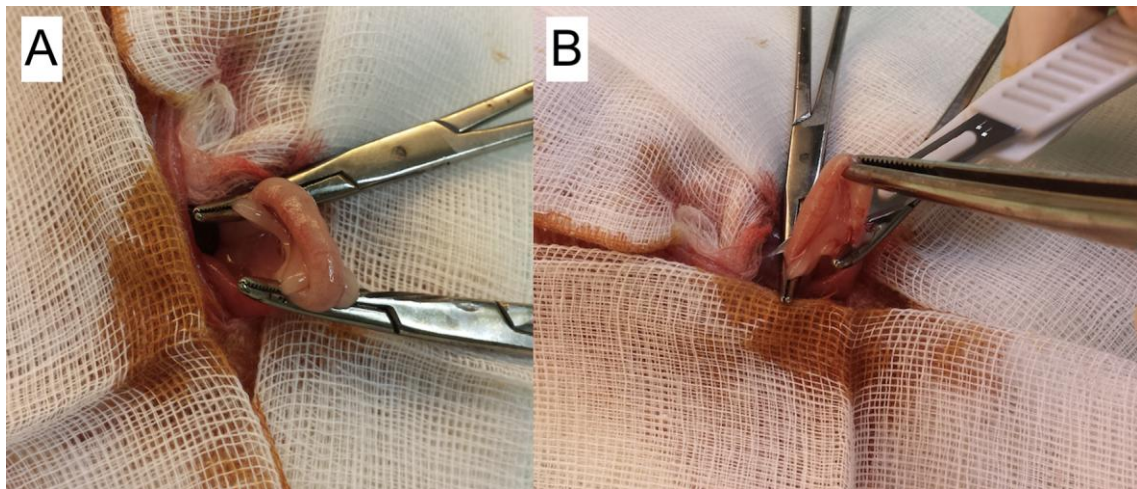
Εικόνα 13 (Α-Δ). Διαδικασία εισαγωγής στην αναισθησία και αναισθησία επίμοσ

Χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη τεχνική, πραγματοποιείται κοιλιακή μέση τομή 4-5cm και διάνοιξη των κοιλιακών τοιχωμάτων για την έκθεση του εντέρου και των αναπαραγωγικών οργάνων του ζώου. Ανευρίσκεται η μήτρα και το ένα κέρασ απολινώνεται από τη μήτρα και απομακρύνεται σύμφωνα με τη μέθοδο που περιγράφεται από τους Cummings και συνεργάτες (Εικόνα 14) (66).



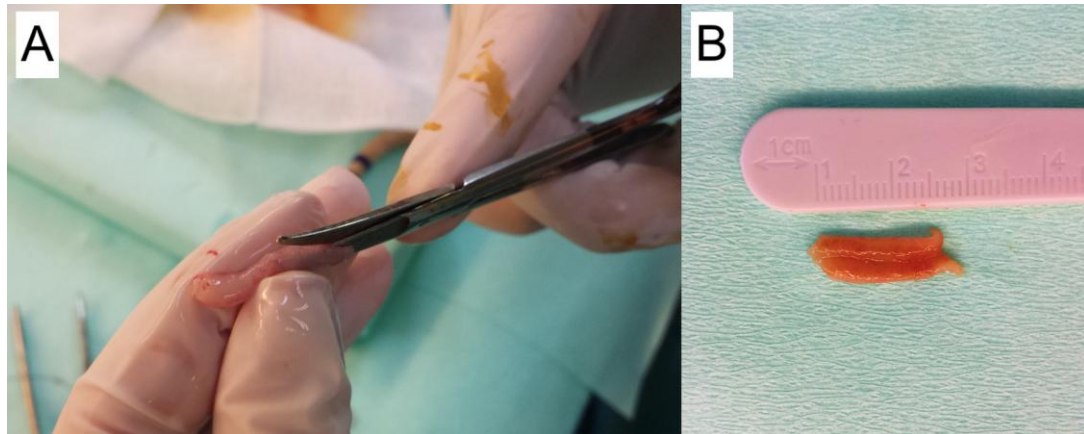
Εικόνα 14. Σχηματική απεικόνιση διαδικασίας εκτομής κέρατος μήτρας επίμουσ (οι διακεκομμένες γραμμές απεικονίζουν το μέγεθος και το τμήμα του κέρατος που εκτέμνεται)

Το μέσο μήκος του παρασκευάσματος είναι 3cm και το μέσο πλάτος 0,5cm (Εικόνα 15 Α-Β).



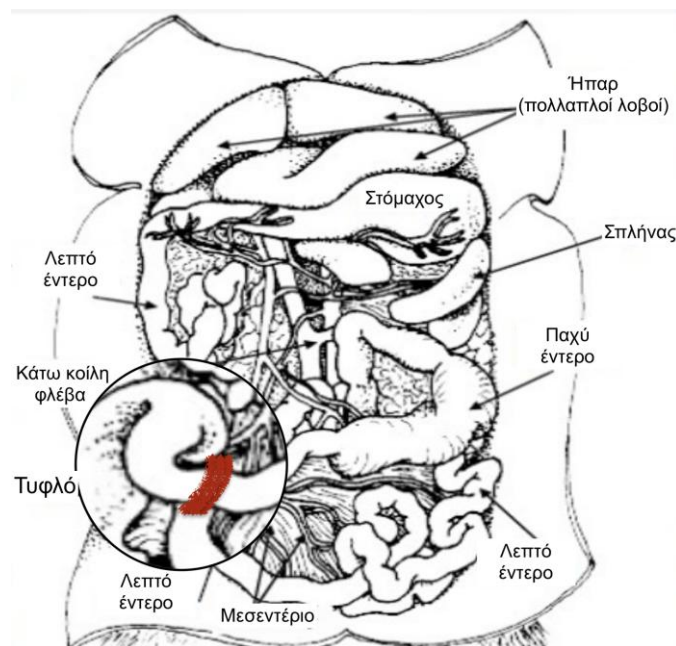
Εικόνα 15 (Α, Β). Διαδικασία εκτομής κέρατος μήτρας

Κατόπιν εκτελείται επιμήκης τομή του εκμηθέντος κέρατος της μήτρας προκειμένου να αποκαλυφθεί η εσωτερική όψη του ενδομητρίου (Εικόνα 16).



Εικόνα 16. Α) Διαδικασία προετοιμασίας εκμηθέντος τμήματος μήτρας και Β) αποκάλυψη ενδομητρικής επιφάνειας κέρατος μήτρας

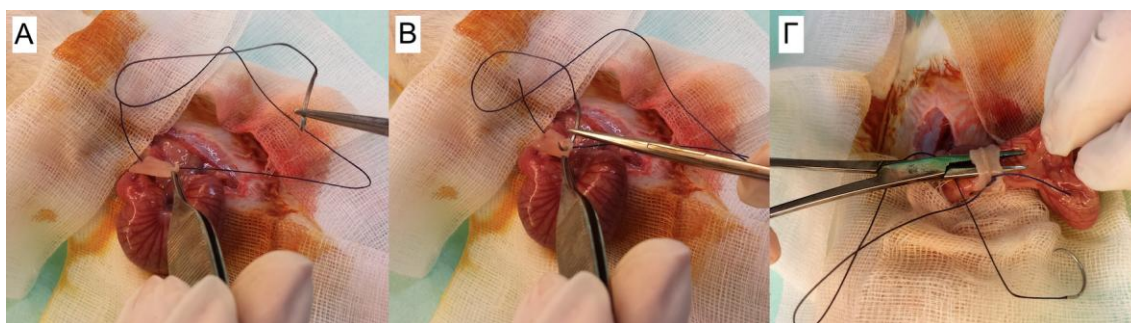
Το κέρασ της μήτρας με συντήρηση του μυομητρίου τοποθετείται κατόπιν γύρω από το παχύ έντερο του επίμουσ με την ενδομητρική επιφάνεια σε άμεση επαφή με τον ορογόνο του εντέρου. Η περιοχή του εγγύς παχέος εντέρου σε συνέχεια με το τμήμα ampulla ceci (τυφλό) του παχέος εντέρου αρουραίου επιλέχθηκε ως το σημείο εμφύτευσης της ενδομητρικής εστίας αφού μπορεί εύκολα να ταυτοποιηθεί και έτσι να εξασφαλιστεί η επαναληψιμότητα της διαδικασίας (Εικόνα 17).



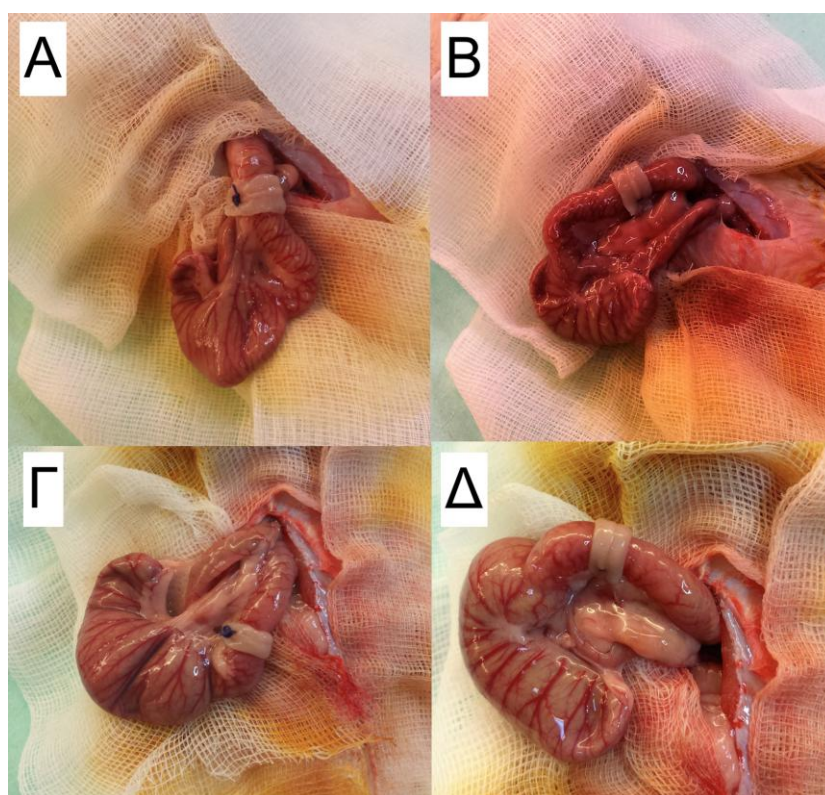
Εικόνα 17. Σχηματική απεικόνιση τμήματος παχέος εντέρου (εγγύς του τυφλού) στο οποίο στηρίζεται η μήτρα (κόκκινη γραμμή)



Τα δύο άκρα του παρασκευάσματος της μήτρας στηρίζονται γύρω από τον ορογόνο του παχέος εντέρου με δύο ράμματα δια του μεσεντερίου (Εικόνα 18 Α-Β και Εικόνα 19 Α-Δ). Ακολουθεί ενδεδειγμένος έλεγχος του δημιουργηθέντος «βρόγχου της μήτρας» ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν περισφύγγεται το έντερο και ότι διασφαλίζεται η ευχερής διέλευση των κοπράνων από το τμήμα αυτό του εντέρου (Εικόνα 18Γ).



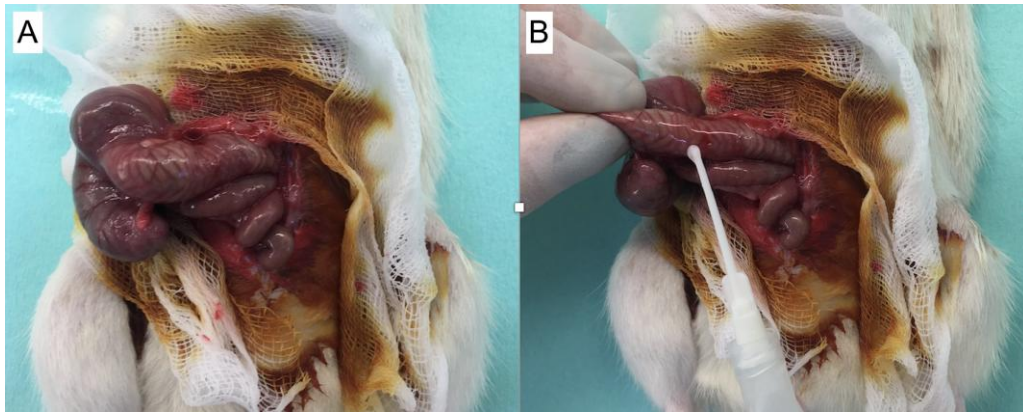
Εικόνα 18. Α, Β) Διαδοχικές φάσεις στήριξης τμήματος μήτρας περίξ έλικας παχέος εντέρου και Γ) έλεγχος διασφάλισης επαρκούς βατότητας περιεχομένου δια του εντερικού αυλού



Εικόνα 19 (Α-Δ). Ενδεικτικά αποτελέσματα στήριξης εστίας σε έλικα παχέος εντέρου επίμυων

Μετά την αυτομεταμόσχευση, 2ml αλατούχου διαλύματος εγχύονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα για να αποφευχθεί ο πιθανός σχηματισμός συμφύσεων. Κατόπιν συγκλείεται το κοιλιακό τοίχωμα και το δέρμα. Μετά τη συρραφή, ιωδιούχος ποβιδόνη εφαρμόζεται στην περιοχή για την αποστείρωση του δέρματος. Η αντισηψία διατηρήθηκε καθόλη την διάρκεια του χειρουργείου. Τα ζώα διατηρήθηκαν υπό βαθειά αναισθησία κατά τη διάρκεια της χειρουργικής διαδικασίας. Επιβεβαιώσαμε την απουσία αντίδρασης (αντανακλαστικό πέλματος) και παρακολουθούσαμε επίσης τα ζωτικά σημεία κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Ένας θερμαντήρας τοποθετήθηκε στο χειρουργικό τραπέζι για να διατηρηθεί μια θερμοκρασία πυρήνα στους 37°C για προστασία από την υποθερμία. Η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ήταν 15-20 λεπτά για κάθε επίμυ. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, οι αρουραίοι στεγάστηκαν σε μεμονωμένους κλωβούς για να επιτραπεί η αποτελεσματικότερη ανάρρωσή τους. Τις πρώτες τρεις ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, εξασφαλίστηκε η σωστή αναλγησία με τη χρήση βουπρενορφίνης (0,05 mg/kg) που χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα υποδορίως. Κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, τα ζώα εξετάστηκαν δύο φορές την ημέρα για σημεία λοίμωξης τραύματος, διάσπασης ή άλλων επιπλοκών. Δύο εβδομάδες αργότερα, πραγματοποιήθηκε επανεπέμβαση για να επιβεβαιωθεί η δημιουργία ενδομητρίωσης και να προχωρήσει το δεύτερο βήμα του πρωτοκόλλου. Ένα τμήμα περίπου 6cm από την περιοχή που αναγνωρίστηκε ως τμήμα του εγγύς παχέος εντέρου σε συνέχεια με το *ampulla ceci* του παχέος εντέρου που αντιστοιχεί στην ενδομητριοσική εστία εκτέμνεται με την μέθοδο της εφαπτομενικής εκτομής (shaving) και αποστέλλεται για ιστολογική εξέταση.

Όπως περιγράφεται από τους Roman και συνεργάτες, το “ξύρισμα” πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ψαλιδιών όσο το δυνατόν πιο βαθιά για την πλήρη απομάκρυνση της ενδομητριωσικής εστίας μαζί με τα διηθημένα στρώματα του υποκείμενου κόλου (120). Επειδή το “ξύρισμα” συνεπάγεται εξασφάλιση άθικτου αυλού στο κόλον, η συρραφή δεν θεωρείται υποχρεωτική σε αυτή την τεχνική εάν δεν αναγνωριστεί κάκωση του κόλου. Στην παρούσα μελέτη, το ακριβές βάθος της τεχνικής ξυρίσματος δεν αξιολογήθηκε μικροσκοπικά, επειδή αυτό θα καθιστούσε αναγκαία μια τμηματική εκτομή που θα απαγόρευε την εφαρμογή του PRP και του στεγανωτικού ινώδους όπως και την περαιτέρω ανάλυση του ιστού. Ωστόσο, μακροσκοπικά, στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπήρχε διήθηση από την νόσο έως το επίπεδο του ορογόνου ενώ η ενδεχόμενη εμπλοκή του μυϊκού στρώματος (εάν υπήρχε) παρέμεινε επιφανειακή επομένως και δεν κρίθηκε απαραίτητη η συρραφή της βλάβης μετά την αποψίλωση. Μετά το “ξύρισμα” της εστίας, πραγματοποιήθηκε σχολαστική αξιολόγηση της ακεραιότητας των υπολοίπων στρωμάτων στο κόλον για να διασφαλιστεί ότι δεν είχε λάβει χώρα διάτρηση κατά την διάρκεια της ανωτέρω διαδικασίας. Μετά την εκτομή, οι αρουραίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: Στις ομάδες PRP (ομάδα I: n=10) και TISSEEL (ομάδα II: n= 10), οι παράγοντες εφαρμόστηκαν αντίστοιχα στην περιοχή που εφαρμόστηκε εφαιπτομενική εκτομή (Εικόνα 20), ενώ δεν εφαρμόστηκε κανένας παράγοντας στην ομάδα III (n = 10). Η Εικόνα 20 απεικονίζει την εφαρμογή του TISSEEL στην πληγείσα περιοχή του παχέος εντέρου από την οποία η ενδομητριωτική βλάβη είχε “ξυριστεί” και απομακρυνθεί.



Εικόνα 20 (A, B). Εφαρμογή Tisseel κατόπιν εκτομής ενδομητριωσικής εστίας

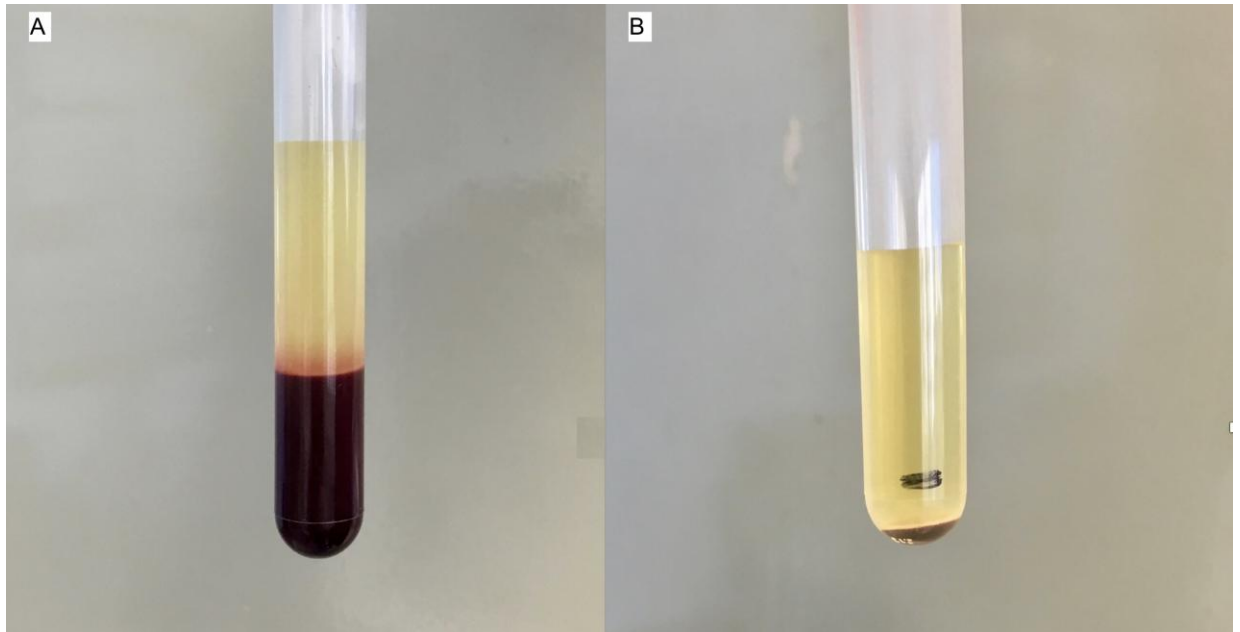
Οι ίδιες συνθήκες που εφαρμόστηκαν διε- και μετεγχειρητικά στην πρώτη φάση του πειράματος ακολουθήθηκαν και στην δεύτερη. Η απόφαση για τη θανάτωση των ζώων 2 εβδομάδες μετά από την πρώτη επέμβαση βασίστηκε σε μια προηγούμενη πιλοτική μελέτη, την οποία πραγματοποιήσαμε πριν από την έναρξη του πλήρους πρωτοκόλλου. Σε αυτή τη μελέτη, συμπεριλάβαμε 8 θήλειες, ενήλικους, αρουραίους Sprague Dawley στους οποίους προκλήθηκε ενδομητρίωση όπως περιγράφεται παραπάνω. Δύο ζώα θυσιάστηκαν διαδοχικά κάθε μία εβδομάδα από την πρώτη εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση για να εκτιμηθεί η ύπαρξη ενδομητρίωσης καθώς και οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια. Τα ζώα που θυσιάστηκαν την πρώτη εβδομάδα παρουσίασαν μετεγχειρητικά μια αλλοίωση αποτελούμενη από μια μικρή κύστη με λίγα ρευστά στοιχεία και στα δύο ζώα, ενώ στα ζώα της δεύτερης εβδομάδας εντοπίστηκε μια κυστική ενδομητριωτική βλάβη όπως περιγράφηκε από προηγούμενες μελέτες και στα δύο. Τα ζώα που θυσιάστηκαν τρεις και τέσσερις εβδομάδες μετά την επαγωγή ενδομητρίωσης παρουσίασαν μια ταχεία πρόοδο της νόσου που χαρακτηρίζεται από συμφύσεις, αποστήματα και σημάδια απόφραξης του εντέρου. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στην τέταρτη εβδομάδα με πιο εκτεταμένο τρόπο. Ως εκ



τούτου, αποφασίστηκε ότι μια λιγότερο προοδευτική μορφή της νόσου θα ήταν καταλληλότερη για ένα πειραματικό μοντέλο στο οποίο θα εφαρμόζονται περαιτέρω χειρουργικές και φαρμακευτικές επεμβάσεις.

### *Παρασκευή PRP*

Η παρασκευή του πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος έγινε σύμφωνα με το πρότυπο πρωτόκολλο για παρασκευή PRP από αίμα αρουραίων που προτάθηκε από τους Messora και συνεργάτες (121). Πιο συγκεκριμένα, 2 εβδομάδες πριν από την πρώτη χειρουργική επέμβαση, δείγματα αίματος περίπου 3mL από κάθε ζώο λήφθηκε μετά από ενδομυϊκή αναισθησία μέσω της σφαγίτιδας φλέβας. Ένας σωλήνας σιλικόνης κενού χωρητικότητας 5mL χρησιμοποιήθηκε για τη διατήρηση των δειγμάτων του αίματος στους -40°C μέχρι την τελική φάση παρασκευής του PRP κατά την δεύτερη φάση του πειράματος. Η ποσότητα του αίματος που αφαιρέθηκε από κάθε ζώο αντικαθίσταται στη συνέχεια με αποστειρωμένο φυσιολογικό ορό μέσω καθετηριασμού της σφαγίτιδας. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης φάσης του πειράματος για την παρασκευή PRP, υιοθετήθηκε φυγοκέντρηση δύο σταδίων (Εικόνα 21 A-B). Αρχικά, το αίμα που συλλέχθηκε από κάθε ζώο αναμείχθηκε με 10% κιτρικό νάτριο (0,11 mL κιτρικού νατρίου για κάθε 1 mL αίματος) και φυγοκεντρήθηκε στις 160G στροφές για 20 λεπτά στους 22° C (Εικόνα 21A). Για τη δεύτερη φυγοκέντρηση, το πλάσμα αίματος (υπερκείμενο) που προέκυψε από την ανωτέρω φυγοκέντρηση συλλέχθηκε έως και 1,4mm πάνω από τη διαμορφωμένη γραμμή για την απομόνωση των αιμοπεταλίων και του πλάσματος αίματος και έπειτα φυγοκεντρήθηκε περαιτέρω στις 400G στροφές για 15 λεπτά στους 22° C (Εικόνα 21B).



Εικόνα 21. Α) Ολικό αίμα μετά την πρώτη φυγοκέντρηση Β) αποτέλεσμα δεύτερης φυγοκέντρησης- PRP κάτωθεν σημεινόμενης γραμμής

Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (υποκείμενο) κάτω από την προσχεδιασμένη γραμμή (Εικόνα 21B) κατόπιν συλλέγεται και ενεργοποιείται με διάλυμα χλωριούχου ασβεστίου 10% (0,05mL σε κάθε 1mL PRP). Ως αποτέλεσμα, σχηματίζεται ένα πήκτωμα και στη συνέχεια περίπου 0,4mL PRP εφαρμόζονται στην πληγείσα επιφάνεια του εντέρου σε κάθε ζώο.

#### *Συγκολλητικός παράγοντας ινώδους*

Ο συγκολλητικός παράγοντας ινώδους TISSEEL (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) είναι ένας βιοσυμβατός παράγοντας που περιέχει ένα μίγμα παραγόντων πήξης, τα δραστικά συστατικά του οποίου περιλαμβάνουν δύο στείρα, βαθιά κατεψυγμένα διαλύματα: το διάλυμα συγκολλητικής πρωτεΐνης και το διάλυμα θρομβίνης, κάθε ένα σε μία ξεχωριστή προφορτωμένη σύριγγα διπλού θαλάμου σε ένα μίγμα παραγόντων πήξης. Το πρώτο διάλυμα συγκολλητικής πρωτεΐνης αποτελείται

από συνθετική απροτινίνη, παράγοντα XIII και ινωδογόνο ενώ το διάλυμα θρομβίνης περιέχει ανθρώπινη θρομβίνη και χλωριούχο ασβέστιο ως δραστικά συστατικά, όπως αυτά έχουν προκύψει από την κλασματοποίηση από το ανθρώπινο πλάσμα. Μετά την απόψυξη και τη θέρμανση στους 37°C, τα δύο διαλύματα αναμειγνύονται και περίπου 0,4mL εφαρμόζονται στην στην πληγείσα επιφάνεια του εντέρου σε κάθε ζώο.

#### *Μακροσκοπική εξέταση*

Δύο εβδομάδες μετά την πρώτη χειρουργική επέμβαση η περιτοναϊκή κοιλότητα διανοίγεται και διερευνάται για την μακροσκοπική επιβεβαίωση κυστικών ενδομητριωτικών οζιδίων στην περιοχή της παρέμβασης καθώς και για την ανίχνευση πιθανών επιπρόσθετων ενδομητριωτικών βλαβών αλλού στην περιτοναϊκή κοιλότητα λόγω μετανάστευσης κυττάρων από το κέρασ της μήτρας. Η περιτοναϊκή κοιλότητα διερευνάται περαιτέρω για την παρουσία άλλων ανεπιθύμητων συμβαμάτων όπως η εντερική απόφραξη ή η παρουσία συμφύσεων. Τέσσερις ημέρες μετά τη δεύτερη χειρουργική επέμβαση, τα ζώα υποβάλλονται σε ευθανασία μετά από βαθιά αναισθησία και εξέταση της κοιλακής χώρας για εύρεση πιθανών σημείων διάτρησης του εντέρου, περιτονίτιδας, αποστημάτων ή/και συμφύσεων.

### *Ιστολογική εξέταση*

Ο παθολογοανατόμος που συμμετείχε στην παρούσα μελέτη πραγματοποίησε την ιστοπαθολογική εξέταση των παρασκευασμάτων όλων των δειγμάτων που παραλήφθησαν μετά από τη θυσία των ζώων. Η διαδικασία ήταν τυχαιοποιημένη για τον εξεταστή. Πιο συγκεκριμένα, ο ιστός μονιμοποιήθηκε σε διάλυμα 10% φορμαλδεΐδης και στη συνέχεια εγκλείστηκε σε μπλοκ παραφίνης και κόπηκε σε τομές των 4μm με τη χρήση μικροτόμου. Χρησιμοποιήθηκε κλασική χρώση με αιματοξυλίνη-ηωσίνη. Επιπλέον, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, διεξήχθη ανοσοϊστοχημική χρώση με CK7 και βιμεντίνη για την επαλήθευση της ενδομητρικής προέλευσης του επιθηλίου που φέρει τα κυστικά οζίδια καθώς και ιστοχημεία με χρήση Masson trichrome για την αναγνώριση της ινιβλαστικής αντίδρασης. Τα ευρήματα των ιστολογικών τομών αξιολογήθηκαν και φωτογραφήθηκαν. Το παρασκεύασμα του εντέρου από την περιοχή που διενεργήθηκε η παρέμβαση με αποψίλωση της ενδομητριωσικής εστίας εξετάστηκε για ύπαρξη ινοβλαστών, φλεγμονωδών κυττάρων, κοκκιωματώδους ιστού, αιμοφόρων αγγείων, παρουσία ινών κολλαγόνου και υλικού κοπράνων στον αυλό του κόλου. Αξιολογήθηκε επίσης η ακεραιότητα των στιβάδων του κόλου, η οποία ορίζεται ως λέπτυνση ή πλήρης αντικατάσταση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής με ινώδη ιστό ή κολλαγόνο μιας ή και των δύο μυϊκών στιβάδων (επιμήκης και κυκλοτερής) ή ως επέκταση της φλεγμονώδους διαδικασίας μέχρι τον υποβλεννογόνο. Οι αξιολογηθείσες παράμετροι βαθμολογήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα σύστημα βαθμονόμησης που έχει προταθεί από τους Zhou και συνεργάτες (97). Συνεπώς, κάθε παράμετρος βαθμολογήθηκε από 0 έως 4 ως εξής (0, κανένα στοιχείο: 1, ελάχιστη έκφραση, 2 μικρή έκφραση, 3

μέτρια έκφραση και 4 άφθονη έκφραση). Μια βαθμολογία  $\leq 2$  θεωρήθηκε χαμηλή έκφραση ενώ τα αποτελέσματα  $\geq 3$  ερμηνεύτηκαν ως υψηλή έκφραση των υπό εξέταση παραμέτρων. Περαιτέρω, αξιολογήθηκε η παρουσία υπολειμματικής ή υποτροπιάζουσας νόσου με την μορφή ενδομητρωειδούς τύπου κυβοειδούς επιθηλίου στα υπό εξέταση δείγματα.

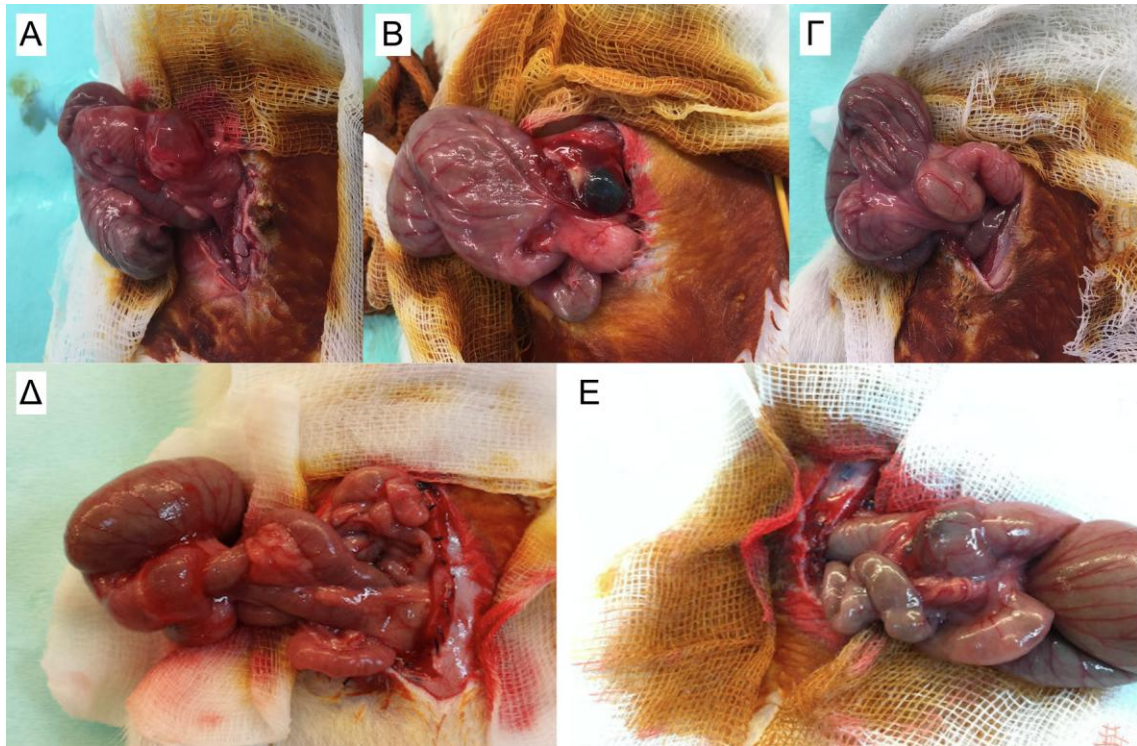
#### *Στατιστική ανάλυση*

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του λογισμικού στατιστικής SPSS v.23.0 (IBM Corp., Version 23.0, Armonk, NY). Οι συνεχείς μεταβλητές (βάρος των ζώων) ερμηνεύτηκαν ως μέση  $\pm$  τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές (ιστολογικές παράμετροι όπως βαθμολογήθηκαν από τον παθολογοανατόμο) για τις συγκρίσεις μεταξύ ομάδων και αναλύθηκαν με χρήση του τεστ chi-square και με το Fisher exact τεστ. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ρυθμίστηκε σε  $p < .05$ .

### **Αποτελέσματα**

#### *Αποτελέσματα Πρώτου και Δεύτερου χειρουργείου*

Δύο εβδομάδες μετά την πρώτη επέμβαση, δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν υπήρξε κάποιο σύμβαμα θανάτου διε- ή μετεγχειρητικά. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης χειρουργικής επέμβασης, η μακροσκοπική αξιολόγηση της πληγείσας περιοχής αποκάλυψε την παρουσία ενός ή περισσότερων κυστικόμορφων εστιών γεμάτων με υγρό χρώματος από διαυγές μέχρι καφεοειδές στο σημείο της προηγούμενης χειρουργικής επέμβασης σε 9/10 (90%) αρουραίους στην ομάδα I, σε 9/10 αρουραίους στην ομάδα II (90%) και σε 10/10 (100%) αρουραίους στην ομάδα III (Εικόνα 22).



Εικόνα 22 (Α-Ε). Παραδείγματα επιτυχούς μακροσκοπικής αναγνώρισης επαγωγής ενδομητρίωσης

Όσον αφορά τα 2 άτομα από τις ομάδες I και II χωρίς μακροσκοπικά ανιχνεύσιμη ενδομητρίωση, βρέθηκε μόνο ο εμφυτευμένος «βρόχος της μήτρας». Παρ' όλα αυτά, δείγματα και από τα 2 αυτά ζώα επίσης εκτάμθηκαν και εξετάστηκαν ιστολογικά. Σε κανένα περιστατικό δεν αναγνωρίστηκε εικόνα απόφραξης του εντερικού αυλού. Η παρατήρηση ύπαρξης υλικού κοπράνων στον εντερικό αυλό σε όλα τα ζώα δεν αποκάλυψε σημαντικές διαταραχές στην κινητικότητα του εντέρου σε σύγκριση με την περίοδο πριν από την επέμβαση. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης χειρουργικής επέμβασης και πριν από την εκτομή, η μακροσκοπική αξιολόγηση της έκτασης της νόσου έδειξε ότι η διείσδυση της νόσου αφορούσε τον ορογόνο και την υποορογόνια στιβάδα σε όλα τα ζώα και των 3 ομάδων. Ως εκ τούτου, η εφαπτομενική αφαίρεση της εστίας περιελάμβανε τη βλάβη en bloc με τον προσβεβλημένο

υποκείμενο ιστό του κόλου (ορογόνος ή υποορογόνια στιβάδα) σε όλα τα 30 άτομα. Σε όλες τις περιπτώσεις, ο μυϊκός χιτώνας αποκαλύφθηκε μετά την αποψίλωση και καμία περαιτέρω βλάβη στις μυϊκές στρώσεις, την υποβλεννογόνια ή την βλεννογόνια στιβάδα δεν αναγνωρίστηκε μακροσκοπικά μετά από σχολαστικό έλεγχο. Κατά συνέπεια, δεν χρειάστηκε τοποθέτηση περεταίρω ραφών προκειμένου να καλυφθεί πιθανό έλλειμμα στο κόλον μετά το “ξύρισμα”. Η ιστολογική εξέταση των παρασκευασμάτων εφαπτομενικής εκτομής αποκάλυψε κυστική ενδομητρίωση και στα 30 ζώα. Το επιθήλιο που περιέβαλε τις κυστικόμορφες εστίες ήταν κυλινδρικό ως κυβοειδές ενδομητροειδούς τύπου, όπως αυτό που αναγνωρίζεται στον φυσιολογικό ενδομητρικό ιστό των θηλυκών αρουραίων. Επίσης, η θετική ανοσοϊστοχημική χρώση τόσο με το αντισωμα CK7 όσο και με την βιμεντίνη, επιβεβαίωσε το εύρημα αυτό (122). Δεν ανιχνεύθηκε στρώμα τύπου ενδομητρίου. Αυτό είναι αναμενόμενο καθώς τμήματα από την φυσιολογική μήτρα του αρουραίου που περιείχαν τόσο ενδομητρικό όσο και μυομητρικό ιστό έδειξαν ότι το στρώμα του ενδομητρίου σε αρουραίους αποτελείται από χαλαρό ινώδη ιστό που δεν έχει καμία ομοιότητα με το υπερκυτταρικό ανθρώπινο ενδομητρικό στρώμα.

#### *Κύρια αποτελέσματα*

Τέσσερις ημέρες μετά την εκτομή της ενδομητρίωσης με “ξύρισμα”, δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και όλοι οι αρουραίοι παρέμειναν ζωντανοί. Δεν παρατηρήθηκαν σημεία διάτρησης, περιτονίτιδας, κοιλιακού αποστήματος ή συμφύσεων σε οποιαδήποτε ομάδα. Μια σημαντική μείωση στο μέσο βάρος των ζώων παρατηρήθηκε στα πειραματικά μοντέλα

της ομάδας του PRP και των ομάδων TISSEEL μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης χειρουργικής επέμβασης ( $p = .01$  και  $p = .005$ , αντίστοιχα), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά βάρους στην ομάδα ελέγχου για τις ίδιες μετρήσεις ( $p = .498$ ). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία ομάδα, όταν τα βάρη της δεύτερης χειρουργικής επέμβασης συγκρίθηκαν με αυτά κατά τη ευθανασία των ζώων. (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Αποτελέσματα υπολογισμού βάρους των πειραματοζώων κατά τα διάφορα στάδια της μελέτης

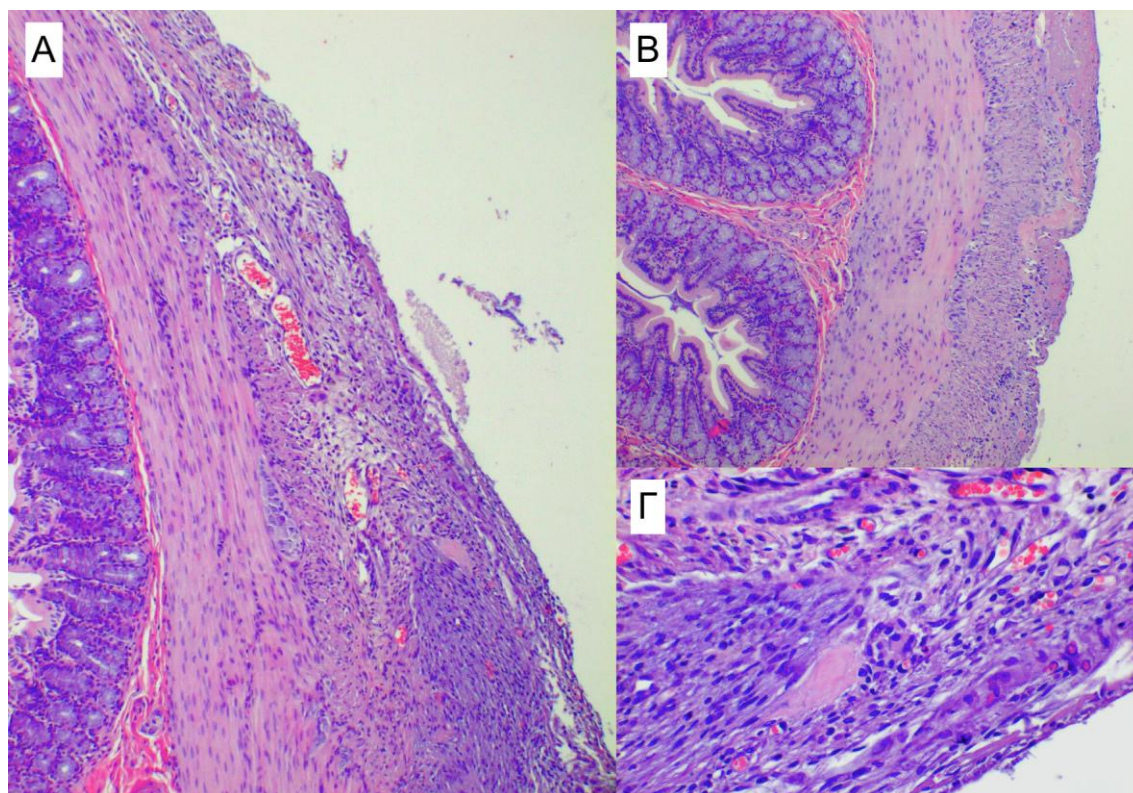
|                         | Ομάδα                     | PRP                         | TISSEEL                      |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                         | ελέγχου<br>(n = 10)       | (n = 10)                    | (n = 10)                     |
| 1 <sup>η</sup> επέμβαση | 274.8 ± 27 <sup>α</sup>   | 252.2 ± 6.8 <sup>α</sup>    | 253 ± 15.8 <sup>α</sup>      |
| 2 <sup>η</sup> επέμβαση | 269.8 ± 25.7 <sup>α</sup> | 246.6 ± 10.2 <sup>α</sup>   | 239.7 ± 16.8 <sup>α</sup>    |
|                         | $p = .498$                | <b><math>p = .01</math></b> | <b><math>p = .005</math></b> |
| Θυσία                   | 270.5 ± 24.5 <sup>α</sup> | 248.9 ± 12.9 <sup>α</sup>   | 237.3 ± 17.6 <sup>α</sup>    |
|                         | $p = .734$                | $p = .148$                  | $p = .528$                   |

<sup>α</sup> Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, PRP: Platelet Rich Plasma, TISSEEL: συγκολλητικός παράγοντας ινικής (Fibrin sealant). Η τιμή  $p$  αντιπροσωπεύει την στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των ομάδων που συγκρίνουν την διαφορά των βαρών 1) από την πρώτη και την δεύτερη χειρουργική επέμβαση και 2) από τη δεύτερη χειρουργική επέμβαση και τη θυσία των ζώων. SD = τυπική απόκλιση. Τα βάρη των ζώων μετρήθηκαν σε γραμμάρια.



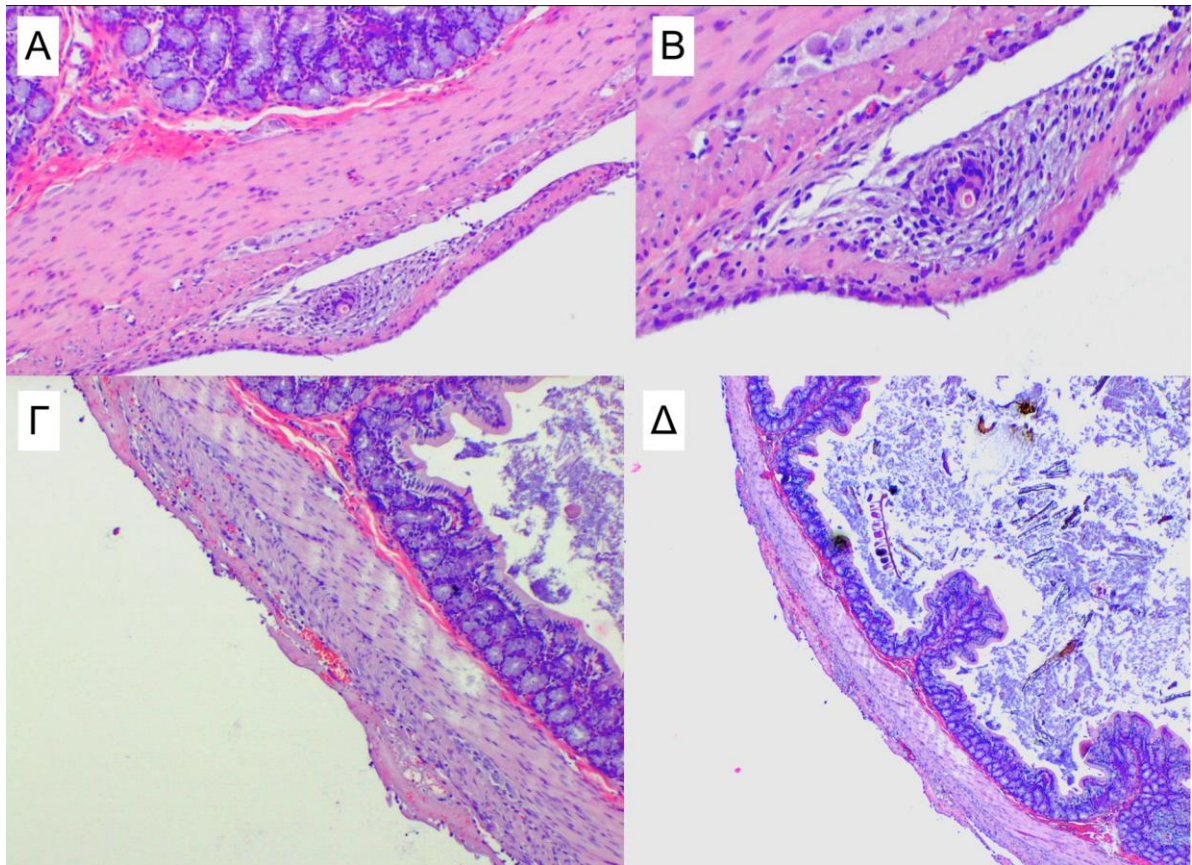
Η ιστολογική εξέταση δεν ανέδειξε ενδομητρικού τύπου επιθήλιο, δηλωτικό πιθανής υπολειμματικής ή υποτροπιάζουσας νόσου, σε κανένα από τα 30 ζώα.

Η ιστοπαθολογία των δειγμάτων από την ομάδα PRP αποκάλυψε την παρουσία ινοβλαστών, αιμοφόρων αγγείων, κοκκιώδους ιστού και ινών κολλαγόνου με ήπια παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων και κοπράνων και περιορισμένες διαταραχές στις στιβάδες του παχέος εντέρου (Εικόνα 23).



Εικόνα 23 (Α-Γ). Ομάδα PRP. Ιστολογική εικόνα δείγματος από ομάδα PRP δηλωτικό παρουσίας αιμοφόρων αγγείων, κοκκιώδους ιστού και ινών κολλαγόνου με ήπια παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων και περιορισμένες διαταραχές στις στιβάδες του παχέος εντέρου

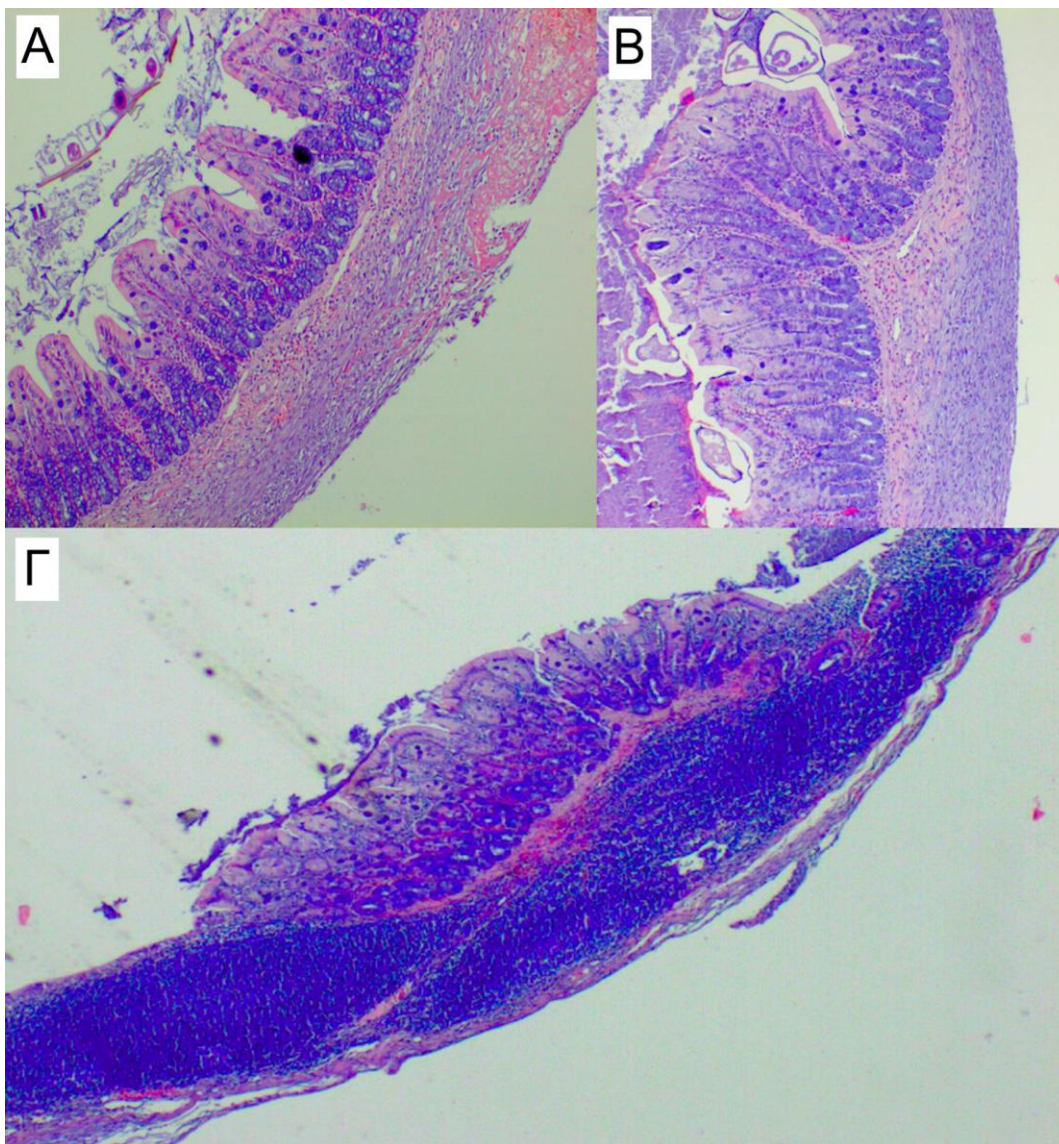
Στην ομάδα TISSEEL παρατηρήθηκε έντονη συγκέντρωση ινοβλαστών, κολλαγόνου, κοκκιώδους ιστού και σχηματισμός νεοαγγείων με την παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων με περιορισμένη φλεγμονώδη αντίδραση, κοπράνων και ελαφράς διαταραχής της αρχιτεκτονικής των στιβάδων του παχέος εντέρου (Εικόνα 24).



Εικόνα 24. Ομάδα TISSEEL. Ιστολογική εικόνα δείγματος από ομάδα TISSEEL δηλωτικό έντονης συγκέντρωσης ινοβλαστών, κολλαγόνου, κοκκιώδους ιστού (A, B,) ελαφράς διαταραχής της αρχιτεκτονικής των στιβάδων του παχέος εντέρου (Γ) και σχηματισμού νεοαγγείων με παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων, κοπράνων (Δ)



Στην ομάδα ελέγχου, παρατηρήθηκαν λιγότεροι ινοβλάστες, ιστός κοκκοποίησης, αιμοφόρα νεοαγγεία και περιορισμένη εναπόθεση κολλαγόνου ενώ περιγράφηκε έντονη διήθηση όλων των στιβάδων από φλεγμονώδη κύτταρα, σημαντική απώλεια της ακεραιότητας των στιβάδων του παχέος εντέρου και μέτρια παρουσία κοπράνων (Εικόνα 25).



Εικόνα 25 (Α-Γ). Ομάδα ελέγχου. Ιστολογική εικόνα δείγματος από ομάδα ελέγχου δηλωτικό παρουσίας λίγων ινοβλαστών, κοκκιώδους ιστού, αιμοφόρων νεοαγγείων και περιορισμένης εναπόθεσης κολλαγόνου. Έντονη διήθηση όλων των στιβάδων από φλεγμονώδη κύτταρα, μέτρια παρουσία κοπράνων και σημαντική απώλεια της ακεραιότητας των στιβάδων του κόλου.

Ο Πίνακας 2 απεικονίζει τις βαθμολογίες για κάθε ζώο και ο Πίνακας 3 παραθέτει κάθε παράμετρο σύμφωνα με τη χαμηλή και υψηλή έκφραση μαζί με τον βαθμό στατιστικής σημαντικότητας για κάθε σύγκριση. Παρά τις υψηλές βαθμολογίες στην συγκέντρωση ινοβλαστών και τον σχηματισμό κοκκιώδους ιστού στην υπό εξέταση περιοχή στις ομάδες PRP και TISSEEL σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η εναπόθεση κολλαγόνου σε υψηλή έκφραση βρέθηκε στατιστικά σημαντική τόσο στην ομάδα PRP όσο και σε αυτή του TISSEEL (6/10 άτομα,  $p = .011$  και 6/10 άτομα,  $p = .011$ , αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (0/10). Στην ομάδα PRP δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων ή στην παρουσία κοπράνων στον αυλό του εντέρου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p = .35$  και  $p = .628$ , αντίστοιχα). Από την άλλη πλευρά, όταν συγκρίθηκε η ομάδα ελέγχου με την ομάδα TISSEEL όσο αφορά την υψηλή συγκέντρωση αιμοφόρων αγγείων, διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά (3/10 αρουραίοι έναντι 8/10 αρουραίων με  $p = .023$ ), ενώ δεν βρέθηκε διαφορά στην παρουσία κοπράνων στον αυλό του παχέος εντέρου στις δύο συγκρινόμενες ομάδες ( $p = 1.0$ ). Διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα στις ομάδες PRP και TISSEEL παρατηρήθηκε, αλλά δεν υπήρξε σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p = 1.0$  και  $p = 1.0$ , αντίστοιχα). Τέλος, η διαταραχή της ακεραιότητας των στιβάδων του παχέος εντέρου ήταν στατιστικά σημαντικά πιο εκτεταμένη στην ομάδα ελέγχου συγκριτικά με την ομάδα TISSEEL (5/10 έναντι 0/10,  $p = .033$ ), ενώ διαφορά δεν προέκυψε από την σύγκριση με την ομάδα του PRP ( $p = .650$ ). Για όλες τις παραμέτρους που εξετάστηκαν, δεν ανιχνεύθηκε στατιστική διαφορά όταν συγκρίθηκε η ομάδα PRP με αυτή του TISSEEL.

**Πίνακας 2.** Βαθμολογία ανά παράμετρο

| AA                   | Ινοβλάστες/<br>Ίνωση<br>0-4 | Φλεγμονώδη<br>κύτταρα<br>0-4 | Κοκκιώδης<br>ιστός<br>0-4 | Αιμοφόρα<br>αγγεία<br>(Νεοαγγείωση)<br>0-4 | Εναπόθεση<br>κολλαγόνου<br>0-4 | Κοπρανώδες<br>υλικό<br>0-4 | Διαταραχή<br>ακεραιότητας<br>εντερικών<br>στιβάδων<br>0-4 |
|----------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|--|--------------------------------|----------------------------|---|
| <b>Ομάδα ελέγχου</b> |                             |                              |                           |  |                                |                            |   |
| 1                    | 1                           | 4                            | 0                         | 1  | 0                              | 2                          | 4   |
| 2                    | 2                           | 2                            | 1                         | 2  | 0                              | 1                          | 2   |
| 3                    | 0                           | 1                            | 0                         | 0  | 0                              | 4                          | 1   |
| 4                    | 0                           | 2                            | 0                         | 0  | 0                              | 1                          | 1   |
| 5                    | 3                           | 3                            | 3                         | 3  | 1                              | 4                          | 4   |
| 6                    | 3                           | 4                            | 3                         | 3  | 0                              | 2                          | 3   |
| 7                    | 1                           | 2                            | 2                         | 2  | 1                              | 3                          | 4   |
| 8                    | 2                           | 3                            | 2                         | 2  | 2                              | 1                          | 3   |
| 9                    | 3                           | 2                            | 2                         | 2  | 2                              | 4                          | 2   |
| 10                   | 2                           | 2                            | 0                         | 0  | 0                              | 2                          | 1   |
| <b>Ομάδα PRP</b>     |                             |                              |                           |  |                                |                            |   |
| 11                   | 2                           | 2                            | 0                         | 2  | 1                              | 3                          | 1   |
| 12                   | 3                           | 3                            | 3                         | 4  | 3                              | 2                          | 4   |
| 13                   | 2                           | 3                            | 4                         | 4  | 3                              | 2                          | 2   |
| 14                   | 2                           | 3                            | 3                         | 3  | 2                              | 3                          | 3   |
| 15                   | 3                           | 2                            | 2                         | 3  | 2                              | 2                          | 0   |
| 16                   | 3                           | 3                            | 3                         | 3  | 3                              | 2                          | 3   |
| 17                   | 1                           | 2                            | 2                         | 2  | 1                              | 1                          | 0   |
| 18                   | 1                           | 3                            | 2                         | 2  | 3                              | 2                          | 2   |
| 19                   | 2                           | 1                            | 2                         | 1  | 3                              | 1                          | 1   |
| 20                   | 1                           | 1                            | 1                         | 1  | 3                              | 2                          | 1   |
| <b>Ομάδα TISSEEL</b> |                             |                              |                           |  |                                |                            |   |
| 21                   | 2                           | 2                            | 1                         | 2  | 4                              | 2                          | 0   |
| 22                   | 2                           | 1                            | 2                         | 3  | 2                              | 2                          | 1   |
| 23                   | 1                           | 3                            | 2                         | 3  | 1                              | 3                          | 2   |
| 24                   | 3                           | 2                            | 3                         | 3  | 4                              | 2                          | 0   |
| 25                   | 3                           | 2                            | 3                         | 2  | 3                              | 2                          | 2   |
| 26                   | 3                           | 2                            | 2                         | 3  | 2                              | 2                          | 2   |
| 27                   | 3                           | 3                            | 3                         | 4  | 2                              | 2                          | 0   |
| 28                   | 3                           | 3                            | 3                         | 4  | 4                              | 3                          | 2   |
| 29                   | 3                           | 3                            | 3                         | 3  | 3                              | 3                          | 1   |
| 30                   | 3                           | 2                            | 3                         | 3  | 3                              | 3                          | 1   |

*Βαθμολογία 0: καμία ένδειξη εμφάνισης της παραμέτρου. βαθμολογία 1: ελάχιστη έκφραση της παραμέτρου. βαθμολογία 2: ελαφρά έκφραση της παραμέτρου. βαθμολογία 3: μέτρια έκφραση της παραμέτρου. βαθμολογία 4: άφθονη έκφραση της παραμέτρου. PRP: Platelet Rich Plasma, TISSEEL: συγκολλητικός παράγοντας ινικής (Fibrin sealant).*

**Πίνακας 3.** Ανάλυση κάθε παραμέτρου σύμφωνα με χαμηλή και υψηλή έκφραση (χαμηλή έκφραση για αποτελέσματα  $\leq 2$  και υψηλή έκφραση για βαθμολογίες  $\geq 3$ )

|                          | Ινοβλάστες/<br>Ύψωση |       | Φλεγμονώδη<br>κύτταρα |       | Κοκκιώδης<br>ιστός |       | Αιμοφόρα<br>αγγεία/<br>Νεοαγγείωση |       | Εναπόθεση<br>κολλαγόνου |       | Κοπρανώδες<br>υλικό |       | Διαταραχή<br>ακεραιότητας<br>εντερικών<br>στιβάδων |       |
|--------------------------|----------------------|-------|-----------------------|-------|--------------------|-------|------------------------------------|-------|-------------------------|-------|---------------------|-------|--|-------|
|                          | Χαμηλή               | Υψηλή | Χαμηλή                | Υψηλή | Χαμηλή             | Υψηλή | Χαμηλή                             | Υψηλή | Χαμηλή                  | Υψηλή | Χαμηλή              | Υψηλή | Χαμηλή   | Υψηλή |
| Ομάδα ελέγχου (v/N)      | 7/10                 | 3/10  | 6/10                  | 4/10  | 5/10               | 5/10  | 8/10                               | 2/10  | 10/10                   | 0/10  | 6/10                | 4/10  | 5/10   | 5/10  |
| Ομάδα ελέγχου vs PRP     | p = 1.00             |       | p = 1.00              |       | p = .628           |       | p = .35                            |       | <b>p = .011</b>         |       | p = .628            |       | p = .650   |       |
| TISSEEL, (v/N)           | 3/10                 | 7/10  | 6/10                  | 4/10  | 4/10               | 6/10  | 2/10                               | 8/10  | 4/10                    | 6/10  | 6/10                | 4/10  | 10/10  | 0/10  |
| Ομάδα ελέγχου vs TISSEEL | p = .179             |       | p = 1.00              |       | p = .170           |       | <b>p = .023</b>                    |       | <b>p = .011</b>         |       | p = 1.00            |       | <b>p = .033</b>                                    |       |
| PRP, (v/N)               | 7/10                 | 3/10  | 5/10                  | 5/10  | 5/10               | 5/10  | 5/10                               | 5/10  | 4/10                    | 6/10  | 8/10                | 2/10  | 7/10   | 3/10  |
| PRP vs TISSEEL           | p = .179             |       | p = 1.00              |       | p = .656           |       | p = .350                           |       | p = 1.00                |       | p = .628            |       | p = .211   |       |

Η στατιστική σημαντικότητα ήταν  $p < .05$ . PRP: Platelet Rich Plasma, TISSEEL: συγκολλητικός παράγοντας ινικής (Fibrin sealant), v/N: ζώα που έλαβαν τον αντίστοιχο χαρακτηρισμό της έκφρασης/σύνολο ζώων στην κάθε ομάδα

## Συζήτηση

Η ΕΒΔΕ θεωρείται μία σοβαρή μορφή ενδομητρίωσης με σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς συνδέεται με σοβαρό πόνο και υψηλό επιπολασμό υπογονιμότητας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η χειρουργική αντιμετώπιση της διηθητικής ενδομητρίωσης θεωρείται ως η στρατηγική εκλογής, εντούτοις, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών όπως η αναστομωτική διαφυγή και η δημιουργία συριγγίων. Οι λιγότερο επεμβατικές τεχνικές έχουν ως στόχο την πλήρη εκτομή της νόσου και την εξάλειψη των πιθανών δυσμενών μετεγχειρητικών επιπλοκών. Έχει αποδειχθεί ότι η εκτομή δια εφαιπτομεικής αφαίρεσης του ενδομητριωσικού οζιδίου έχει ευεργετική δράση στη διαχείριση της ενδομητρίωσης του παχέος εντέρου, κυρίως σε επιλεγμένους ασθενείς με οζίδια μικρού μεγέθους (<3 cm) που καταλαμβάνουν λιγότερο από 33-50% της περιφέρειας του παχέος εντέρου. Σύμφωνα με μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη από τους Roman και συνεργάτες, ακόμη και σε περιπτώσεις εκτεταμένης νόσου ΕΒΔΕ, τα λειτουργικά αποτελέσματα βρέθηκαν συγκρίσιμα μετά από εφαρμογή ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών και ριζικής εκτομής της βλάβης (113). Παρ' όλα αυτά, η καταστροφή των ανώτερων στιβάδων του παχέος εντέρου και η διαταραχή της ακεραιότητας αυτού έχουν επίσης αναφερθεί ακόμη και με την εφαρμογή ελάχιστα επεμβατικών προσεγγίσεων. Ωστόσο, το "ξύρισμα" των ενδομητριωσικών οζιδίων από την επιφάνεια του παχέος εντέρου θεωρείται χαμηλού κινδύνου για την εμφάνιση ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων όσον αφορά την ακεραιότητα του εντέρου (123). Παρ' όλα αυτά και με αυτή την διαδικασία, τα στρώματα του εντέρου υφίστανται μικροτραυματισμούς και αποορογονισμό. Έτσι ενεργοποιείται η διαδικασία της επούλωσης που

περιλαμβάνει την αιμόσταση, τη συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την αναδιαμόρφωση του προσβεβλημένου ιστού με σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων και κοκκιώδους ιστού (124, 125).

Το πειραματικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη στοχεύει να μιμηθεί την ενδομητρίωση του παχέος εντέρου στον άνθρωπο από την άποψη της επαφής και της διήθησης των ιστών. Σε αυτό το πεδίο οι μελέτες σχετικά με την επιβεβαίωση της ενδομητρίωσης παχέος εντέρου ιστολογικά έδειξαν διείσδυση ενδομητρίωσης στον ορογόνο και έντονη ινώδη αντίδραση στην πληγείσα περιοχή (126). Όσον αφορά το “ξύρισμα” της ενδομητριωσικής εστίας, αποφεύχθηκε η συρραφή, εκτός κι αν η ακεραιότητα του τοιχώματος του παχέος εντέρου διακυβεύονταν. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με μελέτες αναφερόμενες στην ανθρώπινη ΕΒΔΕ στην οποία συρραφή εφαρμόστηκε μόνο σε περιπτώσεις διάτρησης ή διαπίστωσης σοβαρής βλάβης στα μυϊκά στρώματα (123, 127). Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, δεν βρέθηκε κάποια αντίστοιχη διαταραχή σε κανένα από τα υπό εξέταση ζώα. Η αποφυγή της τοποθέτησης ραφών εξυπηρετεί ακόμη ένα σκοπό. Να αποτρέψει την διαστρέβλωση των αποτελεσμάτων όσο αφορά την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των υπό εξέταση παραγόντων στην επούλωση της “ξυρισμένης” περιοχής. Επιπλέον, δεν έχει προσδιοριστεί η χρησιμότητα της τοποθέτησης ραφών μετά την εφαιπτομενική εκτομή, σε περιπτώσεις όπου η ακεραιότητα του τοιχώματος του εντέρου δεν είχε διαταραχθεί. Ενώ οι Donnez και συνεργάτες τοποθέτησαν ραφές μόνο σε περιπτώσεις ανίχνευσης ελλείμματος στον αυλό του εντέρου, άλλες μελέτες περιέγραψαν την προσθήκη στρωμάτων ραφών στα μυϊκά στρώματα σε όλες



τις περιπτώσεις μετά το “ξύρισμα” (123, 128). Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να προσθέσουν μια ομάδα στην οποία τοποθετούνται μόνο ραφές στην εφαπτομενικά εκταμθείσα περιοχή ή ομάδες στις οποίες θα εφαρμοζόταν συνδυασμός ραφών και παραγόντων ευόδωσης της επούλωσης. Ωστόσο, αυτό θεωρήθηκε πέρα από τα όρια της παρούσας μελέτης.

Με τη χρήση ενός προηγουμένως προτεινόμενου συστήματος βαθμολόγησης (97), δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων μελέτης και ελέγχου όσον αφορά τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, τη φλεγμονή, την παρουσία κοκκιώδους ιστού και την ύπαρξη κοπρανώδους υλικού στο εκταμθέν παρασκεύασμα του παχέος εντέρου. Ωστόσο, η εφαρμογή αυξητικών παραγόντων οδήγησε σε σημαντικά υψηλές βαθμολογίες όσο αφορά την παρουσία κολλαγόνου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, οι υψηλές βαθμολογίες που παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες μελέτης στην νεοαγγειογένεση, είναι σύμφωνες με το ρόλο τόσο του PRP όσο και του TISSEEL στην επούλωση τραυματικών περιοχών. Οι υψηλές συγκεντρώσεις αιμοπεταλίων στο PRP είναι υπεύθυνες για την έκκριση αυξητικών παραγόντων και σχετίζονται με το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων και την αναγέννηση των ιστών (87), τα οποία είναι υπεύθυνα για την παροχή των τραυματισμένων ιστών με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά. Αντίστοιχα, οι συγκολλητικοί παράγοντες του ινώδους έχουν αναφερθεί να αυξάνουν την επανα-επιθηλιοποίηση, τη νεοαγγειογένεση και τη συγκέντρωση ινοβλαστών στην τραυματισμένη περιοχή, προωθώντας έτσι την επούλωση του τραύματος (129). Η απουσία υπολειμμάτων ενδομητριοσικών κυττάρων στο εξεταζόμενο δείγμα είναι σημαντική λόγω της

διδυμικής φύσης της ασθένειας και υποδεικνύει την αποτελεσματικότητα της εκτομής στην επίτευξη πλήρους εξαίρεσης της βλάβης. Επιπλέον, η εφαρμογή αυξητικών παραγόντων δεν αποδείχθηκε ότι προάγει την υποτροπή της νόσου.

Βάσει των όσων είναι μέχρι στιγμής γνωστά, αυτή είναι η πρώτη μελέτη για την αξιολόγηση των παραπάνω παραγόντων στην επιφάνεια του παχέος εντέρου μετά από αποψίλωση ενδομητρίωσης παχέος εντέρου. Διάφορα πειραματικά πρωτόκολλα αναφέρουν συγκρίσιμα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των αυξητικών παραγόντων σε περιπτώσεις εφαρμογής αυτών για την ενίσχυση πειραματικά επαγόμενης εντερικής αναστόμωσης (96). Οι Yoi και συνεργάτες και Yamaguchi και συνεργάτες μέτρησαν υψηλή συγκέντρωση κολλαγόνου, έντονη ινοβλαστική αντίδραση στην αναστόμωση των αρουραίων στην ομάδα PRP (96). Από την άλλη πλευρά, μειωμένη εναπόθεση κολλαγόνου παρατηρήθηκε από τους Van der Vijver και συνεργάτες 5 ημέρες μετά την εφαρμογή της κόλλας ινώδους σε εντερική αναστόμωση σε αρουραίους σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (130). Παρ' όλα αυτά, μελέτες που εξετάζουν επίσης αρκετά μορφολογικά ευρήματα, κατέδειξαν το ρόλο των συγκολλητικών ουσιών για την πρόκληση ινοβλαστικής αντίδρασης και εναπόθεσης κολλαγόνου (97, 131).

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης αποτελεί η τυχαιοποίηση των ζώων στη δεύτερη φάση του πειράματος (εφαρμογή του παράγοντα). Επιπρόσθετα, ορισμένοι ακόμη παράγοντες που ισχυροποιούν την παρούσα μελέτη είναι το γεγονός ότι ο παθολογοανατόμος που πραγματοποίησε την ιστοπαθολογική ανάλυση δεν είχε επίγνωση του παράγοντα που εφαρμόστηκε σε κάθε ζώο από τα παρασκευάσματα που κλήθηκε να εξετάσει

καθώς και το ότι τα πειράματα εκτελέστηκαν από τον ίδιο ερευνητή. Επιπλέον, η υιοθέτηση συστήματος βαθμολόγησης για την αξιολόγηση των θεραπευτικών παραμέτρων ενισχύει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Ένας σημαντικός περιορισμός στην παρούσα μελέτη είναι ότι τα ευρήματα δεν μπορούν απαραίτητα να επιβεβαιώσουν την επίδραση των εξετασθέντων παραγόντων στο ανθρώπινο μοντέλο. Επίσης, ο μικρός αριθμός δειγμάτων κάθε ομάδας μπορεί επίσης να επηρεάσει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Παρόλα αυτά, καθώς πρόκειται για την πρώτη μελέτη που εξετάζει την επουλωτική και αναγεννητική επίδραση του PRP και του TISSEEL σε “ξυρισμένες” επιφάνειες πειραματικά επαγόμενης ενδομητρίωσης, θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό.

### **Συμπεράσματα**

Η χρήση του PRP και του συγκολλητικού παράγοντα ινικής TISSEEL φαίνεται να είναι ασφαλής και να σχετίζεται με ευόδωση της επούλωσης των ιστών μετά την αποψίλωση ενδομητριοσικής εστίας για την διαχείριση πειραματικά επαγόμενης ενδομητρίωσης παχέος εντέρου. Η παρατήρηση αυτή βασίζεται στην αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου, τη νεοαγγείωση και τη διατήρηση της ακεραιότητας των στιβάδων του εντέρου. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα βασίζονται σε πειραματικό μοντέλο και απαιτούνται κλινικές δοκιμές για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής του PRP και του TISSEEL στην κλινική πράξη.

## Δημοσιεύσεις

- Η περιγραφή δημιουργίας πειραματικού μοντέλου ενδομητρίωσης του παχέος εντέρου έγινε δεκτή προς δημοσίευση στο περιοδικό Journal of Investigative Surgery με τίτλο «A Novel Experimental Model of Colorectal Endometriosis» (122).
- Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό Journal of Minimally Invasive Gynecology με τίτλο «Healing after Resection of Colonic Endometriosis and Growth Factor-enriched Agents: An Experimental Rat Model» (132).

## Περίληψη

**Σκοπός:** Η αξιολόγηση της πιθανής ευεργετικής δράσης του πλάσματος εμπλουτισμένου με αιμοπετάλια (Platelet rich plasma-PRP) και του συγκολλητικού παράγοντα ινώδους (TISSEEL, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) στην επούλωση του εντέρου μετά το “ξύρισμα”-εφαπτομενική εκτομή πειραματικά επαγόμενης ενδομητριοτικής εστίας παχέος εντέρου.

**Σχεδίαση μελέτης:** Τυφλή τυχαιοποιημένη πειραματική μελέτη.

**Ζώα:** Τριάντα θήλεις αρουραίοι *Sprague-Dawley* (SD).

**Παρεμβάσεις:** Επαγωγή πειραματικής ενδομητρίωσης του παχέος εντέρου με αυτόλογη μεταμόσχευση ενδομητρικού ιστού σε όλα τα ζώα (1<sup>η</sup> χειρουργική επέμβαση). Τριάντα αρουραίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 1 από τις 3 ομάδες σύμφωνα με την θεραπευτική παρέμβαση: PRP (ομάδα I, n = 10), TISSEEL (ομάδα II, n = 10) ή κανένας παράγοντας (ομάδα III, n=10) εφαρμόστηκαν στην “ξύρισμένη” επιφάνεια του παχέος εντέρου (2<sup>η</sup> χειρουργική επέμβαση).

**Μετρήσεις και κύρια αποτελέσματα:** Η ενδομητρίωση του παχέος εντέρου επάχθηκε με επιτυχία σε όλα τα ζώα. Τέσσερις ημέρες μετά τη 2<sup>η</sup> χειρουργική επέμβαση, τα ζώα υπέστησαν ευθανασία και πραγματοποιήθηκε ιστολογική εξέταση. Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η εναπόθεση κολλαγόνου βρέθηκε σε σημαντικά υψηλότερη έκφραση τόσο στην ομάδα του PRP όσο και σε αυτή του TISSEEL ( $p = .011$  και  $p = .011$ , αντίστοιχα). Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής των στιβάδων του παχέος εντέρου ήταν στατιστικά πιο έντονη στην ομάδα ελέγχου συγκριτικά με την ομάδα TISSEEL ( $p = .033$ ) ενώ παρατηρήθηκε πιο εξεσημασμένος

σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων στην ομάδα του TISSEEL σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p = .023$ ). Δεν ανιχνεύθηκαν ιστολογικές ενδείξεις υπολειμματικής ή υποτροπιάζουσας νόσου.

**Συμπέρασμα:** Τόσο η χρήση του PRP όσο και του TISSEEL φαίνεται να είναι ασφαλής και να σχετίζεται με βελτίωση της επούλωσης των ιστών μετά την αποψίλωση ενδομητριωσικής εστίας παχέος εντέρου, που αποδίδεται στην αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου, στη νεοαγγείωση και την προστασία της ακεραιότητας των στιβάδων του παχέος εντέρου. Στο πεδίο αυτό, κλινικές δοκιμές απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα του PRP και του TISSEEL στην κλινική πράξη.

## **Abstract**

**Study objective:** To examine the potential beneficial effect of platelet rich plasma (PRP) and fibrin sealant (TISSEEL; Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) on bowel wound healing after shaving of an experimentally induced endometriotic lesion.

**Design:** Single-blind randomized experimental study (Canadian Task Force classification I).

**Setting:** Certified animal research facility.

**Animals:** Thirty female *Sprague-Dawley* rats.

**Interventions:** Experimental colonic endometriosis was induced by transplanting endometrial tissue to all animals (first surgery). Thirty rats were then randomized to 1 of 3 groups according to treatment: PRP (group I, n = 10), fibrin sealant (group II, n = 10), or no agent (group III, n = 10) was applied after shaving of the endometriotic nodule (second surgery).

**Measurements and Main Results:** Colonic endometriosis was successfully induced in all subjects. Four days following the second surgery, the animals were euthanized, and microscopic evaluation was performed. The pathologist was blinded to the treatment method. Histopathologic analysis revealed that compared with the control group, collagen disposition was found in significantly higher expression in both the PRP and fibrin sealant groups ( $p = .011$  and  $p = .011$ , respectively). Distortion of the integrity of the colon layers was statistically more pronounced in the control group compared with the fibrin sealant group ( $p = .033$ ) while greater new blood vessel formation was observed in the fibrin sealant group compared with control ( $p = .023$ ). No histologic evidence of residual or recurrent disease was detected.

**Conclusion:** Both PRP and fibrin sealant appear to be safe and associated with improved tissue healing during shaving for the excision of colonic endometriosis, attributed to the enhanced collagen disposition, neovascularization, and protection of the integrity of colon layers. Clinical trials are warranted to confirm the feasibility of PRP and fibrin sealant in the clinical setting.



## Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Schorge JO, Williams JW. Williams gynecology: McGraw-Hill; 2008.
2. Hacker NF, Gambone JC, Hobel CJ. Hacker & Moore's essentials of obstetrics and gynecology: Elsevier Health Sciences; 2015.
3. Netter FH. Atlas of Human Anatomy, Saunders Elsevier, 2014: Atlas of Human Anatomy: Bukupedia; 2014.
4. Αριστείδης Αντωνίου ΧΜ, Λία Ευαγγελία Μουλοπούλου,. Εμβρυολογία Γεννητικών Οργάνων Θήλεος. 2015. In: Απεικονιστική προσέγγιση των παθήσεων της γυναικείας πυέλου [Internet]. 1ο Εργαστήριο Ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ.
5. Sheffield FGCKJLSLBCYSJSDBLHBMCS. GENITOURINARY TRACT DEVELOPMENT-Embryology of the Urinary and Genital tract system. Williams Obstetrics. p. 36-45.
6. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. The New England journal of medicine. 2010;362(25):2389-98.
7. Vignano P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2004;18(2):177-200.
8. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. Fertil Steril. 2011;96(2):360-5.
9. Mowers EL, Lim CS, Skinner B, Mahnert N, Kamdar N, Morgan DM, et al. Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. Obstetrics and gynecology. 2016;127(6):1045-53.
10. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. Gynecologic and obstetric investigation. 2014;78(1):1-9.
11. van der Linden PJ. Theories on the pathogenesis of endometriosis. Human reproduction (Oxford, England). 1996;11 Suppl 3:53-65.
12. Taylor RN, Kane MA, Sidell N. Pathogenesis of Endometriosis: Roles of Retinoids and Inflammatory Pathways. Seminars in reproductive medicine. 2015;33(4):246-56.
13. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. Fertil Steril. 2019;111(2):327-40.
14. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. International journal of reproductive medicine. 2014;2014:179515.
15. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet (London, England). 2004;364(9447):1789-99.
16. Guo SW. The link between exposure to dioxin and endometriosis: a critical reappraisal of primate data. Gynecologic and obstetric investigation. 2004;57(3):157-73.
17. Hemmert R, Schliep KC, Willis S, Peterson CM, Louis GB, Allen-Brady K, et al. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. Paediatric and perinatal epidemiology. 2018.

18. Tatli F, Gozeneli O, Uyanikoglu H, Uzunkoy A, Yalcin HC, Ozgonul A, et al. The clinical characteristics and surgical approach of scar endometriosis: A case series of 14 women. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2018;18(3):275-8.
19. Charatsi D, Koukoura O, Ntavela IG, Chintziou F, Gkorila G, Tsagkoulis M, et al. Gastrointestinal and Urinary Tract Endometriosis: A Review on the Commonest Locations of Extrapelvic Endometriosis. *Advances in medicine*. 2018;2018:3461209.
20. De Riggi MA, Fusco F, Marino G, Izzo A. Giant endometrial cyst of the liver: a case report and review of the literature. *Il Giornale di chirurgia*. 2016;37(2):79-83.
21. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Human reproduction update*. 2011;17(3):327-46.
22. Yan D, Liu X, Guo SW. Nerve fibers and endometriotic lesions: partners in crime in inflicting pains in women with endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017;209:14-24.
23. Kavoussi SK, Lim CS, Skinner BD, Lebovic DI, As-Sanie S. New paradigms in the diagnosis and management of endometriosis. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2016;28(4):267-76.
24. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(6):659-67.
25. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2014;93(1):20-31.
26. Kokcu A. Relationship between endometriosis and cancer from current perspective. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(6):1473-9.
27. "Getting diagnosed with endometriosis | Endometriosis UK". 2018.
28. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1996;11(2):387-91.
29. Nisenblatt V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;2:Cd009591.
30. Schreinemacher MH, Backes WH, Slenter JM, Xanthoulea S, Delvoux B, van Winden L, et al. Towards endometriosis diagnosis by gadofosveset-trisodium enhanced magnetic resonance imaging. *PloS one*. 2012;7(3):e33241.
31. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Vignani P. Endometriosis. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4(1):9.
32. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertility and sterility*. 2012;98(3):564-71.
33. Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, Gattei U, Daguati R, Crosignani PG. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2004;11(2):153-61.

34. Malzoni M, Di Giovanni A, Exacoustos C, Lannino G, Capece R, Perone C, et al. Laparoscopic Assisted Bowel Segmental Resection for Deep Infiltrating Endometriosis Feasibility and Safety: A Retrospective Cohort Study with Description of Technique. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2015.
35. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2017;32(2):315-24.
36. Ota Y, Andou M, Ota I. Laparoscopic surgery with urinary tract reconstruction and bowel endometriosis resection for deep infiltrating endometriosis. *Asian journal of endoscopic surgery*. 2018;11(1):7-14.
37. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, Hedderich J, Jonat W, Schollmeyer T, et al. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2013;20(4):473-81.
38. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(5).
39. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;1:Cd004753.
40. Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;1:Cd007677.
41. Amalinei C, Pavaleanu I, Lozneau L, Balan R, Giusca SE, Caruntu ID. Endometriosis - insights into a multifaceted entity. *Folia histochemica et cytobiologica*. 2018;1(2):61-82.
42. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Human reproduction update*. 2009;15(4):441-61.
43. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;104(4):793-801.
44. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(1):37-43.
45. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2013;28(6):1552-68.
46. Mettler L, Ruprai R, Alkatout I. Impact of medical and surgical treatment of endometriosis on the cure of endometriosis and pain. *BioMed research international*. 2014;2014:264653.
47. Evans MB, Decherney AH. Fertility and Endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2017;60(3):497-502.
48. Bazot M, Darai E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril*. 2017;108(6):886-94.
49. De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(3):285-91.
50. Pergialiotis V, Vlachos D, Protopapas A, Chatzipapas I, Vlachos G. Review of the various laparoscopic techniques used in the treatment of bowel endometriosis. *Minerva ginecologica*. 2015;67(4):353-63.

51. Bokor A, Brubel R, Lukovich P, Rigo J, Jr. [Experience with multidisciplinary laparoscopic surgery in patients with deep infiltrating colorectal endometriosis]. *Orvosi hetilap*. 2014;155(5):182-6.
52. Roman H, Abo C, Huet E, Tuech JJ. Deep shaving and transanal disc excision in large endometriosis of mid and lower rectum: the Rouen technique. *Surgical endoscopy*. 2015.
53. Roman H, Abo C, Huet E, Bridoux V, Auber M, Oden S, et al. Full-Thickness Disc Excision in Deep Endometriotic Nodules of the Rectum: A Prospective Cohort. *Diseases of the colon and rectum*. 2015;58(10):957-66.
54. Kondo W, Ribeiro R, Zomer MT, Hayashi R. Laparoscopic Double Discoid Resection With a Circular Stapler for Bowel Endometriosis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2015;22(6):929-31.
55. Fanfani F, Fagotti A, Gagliardi ML, Ruffo G, Ceccaroni M, Scambia G, et al. Discoid or segmental rectosigmoid resection for deep infiltrating endometriosis: a case-control study. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):444-9.
56. Canon B, Collinet P, Piessen G, Rubod C. [Segmentary rectal resection and rectal shaving by laparoscopy for endometriosis: peri-operative morbidity]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2013;41(5):275-81.
57. Mabrouk M, Raimondo D, Altieri M, Arena A, Del Forno S, Moro E, et al. Surgical, Clinical, and Functional Outcomes in Patients with Rectosigmoid Endometriosis in the Gray Zone: 13-Year Long-Term Follow-up. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018.
58. Afors K, Centini G, Fernandes R, Murtada R, Zupi E, Akladios C, et al. Segmental and Discoid Resection are Preferential to Bowel Shaving for Medium-Term Symptomatic Relief in Patients With Bowel Endometriosis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2016;23(7):1123-9.
59. Jiang XF, Qian TL, Chen D, Lu HW, Xue P, Yang XW, et al. Correction of Hyperglycemia in Diabetic Rats With the Use of Microencapsulated Young Market Pig Islets. *Transplantation proceedings*. 2018;50(10):3895-9.
60. Oz M, Cetinkaya N, Bas S, Korkmaz E, Ozgu E, Terzioglu GS, et al. A randomized controlled experimental study of the efficacy of platelet-rich plasma and hyaluronic acid for the prevention of adhesion formation in a rat uterine horn model. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;294(3):533-40.
61. Wu W, Xiong W, Zhang P, Chen L, Fang J, Shields C, et al. Increased threshold of short-latency motor evoked potentials in transgenic mice expressing Channelrhodopsin-2. *PloS one*. 2017;12(5):e0178803.
62. Caldwell HK, Aulino EA, Freeman AR, Miller TV, Witchey SK. Oxytocin and behavior: Lessons from knockout mice. *Developmental neurobiology*. 2017;77(2):190-201.
63. Dixon D, Alison R, Bach U, Colman K, Foley GL, Harleman JH, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse female reproductive system. *Journal of toxicologic pathology*. 2014;27(3-4 Suppl):1s-107s.
64. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril*. 1985;44(5):684-94.
65. Jones RC. The effect of a luteinizing hormone releasing hormone (LRH) agonist (Wy-40,972), levonorgestrel, danazol and ovariectomy on experimental endometriosis in the rat. *Acta endocrinologica*. 1984;106(2):282-8.

66. Cummings AM, Metcalf JL. Induction of endometriosis in mice: A new model sensitive to estrogen. *Reproductive Toxicology*. 1995;9(3):233-8.
67. Krzemien AA, Van Vugt DA, Fletcher WA, Reid RL. Effectiveness of photodynamic ablation for destruction of endometrial explants in a rat endometriosis model. *Fertility and sterility*. 2002;78(1):169-75.
68. Vlahos NF, Gregoriou O, Deliveliotou A, Perrea D, Vlachos A, Zhao Y, et al. Effect of pentoxifylline on vascular endothelial growth factor C and flk-1 expression on endometrial implants in the rat endometriosis model. *Fertility and sterility*. 2010;93(4):1316-23.
69. Yildirim G, Attar R, Ozkan F, Kumbak B, Ficicioglu C, Yesildaglar N. The effects of letrozole and melatonin on surgically induced endometriosis in a rat model: a preliminary study. *Fertility and sterility*. 2010;93(6):1787-92.
70. Lebovic DI, Kir M, Casey CL. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. *Fertility and sterility*. 2004;82 Suppl 3:1008-13.
71. Grummer R. Animal models in endometriosis research. *Human reproduction update*. 2006;12(5):641-9.
72. Lee I, Kim D, Park GL, Jeon TJ, Kim SM. Investigation of wound healing process guided by nano-scale topographic patterns integrated within a microfluidic system. *PloS one*. 2018;13(7):e0201418.
73. Hu MS, Maan ZN, Wu JC, Rennert RC, Hong WX, Lai TS, et al. Tissue engineering and regenerative repair in wound healing. *Annals of biomedical engineering*. 2014;42(7):1494-507.
74. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood reviews*. 2015;29(3):153-62.
75. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *The Journal of investigative dermatology*. 2007;127(5):998-1008.
76. Dulmovits BM, Herman IM. Microvascular remodeling and wound healing: a role for pericytes. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2012;44(11):1800-12.
77. Machlus KR, Thon JN, Italiano JE, Jr. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation. *British journal of haematology*. 2014;165(2):227-36.
78. Gremmel T, Frelinger AL, 3rd, Michelson AD. Platelet Physiology. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2016;42(3):191-204.
79. Hampton T. Platelets' Role in Adaptive Immunity May Contribute to Sepsis and Shock. *Jama*. 2018;319(13):1311-2.
80. Nurden AT. The biology of the platelet with special reference to inflammation, wound healing and immunity. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2018;23:726-51.
81. Etulain J. Platelets in wound healing and regenerative medicine. *Platelets*. 2018:1-13.
82. Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, Tomic-Canic M. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2014;22(5):569-78.

83. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;59(2 Suppl):21-6.
84. Blazevic T, Schwaiberger AV, Schreiner CE, Schachner D, Schaible AM, Grojer CS, et al. 12/15-lipoxygenase contributes to platelet-derived growth factor-induced activation of signal transducer and activator of transcription 3. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(49):35592-603.
85. Franken R, den Hartog AW, de Waard V, Engele L, Radonic T, Lutter R, et al. Circulating transforming growth factor-beta as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):2441-6.
86. Lang S, Loibl M, Herrmann M. Platelet-Rich Plasma in Tissue Engineering: Hype and Hope. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes*. 2018;59(3-4):265-75.
87. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307.
88. Martinez CE, Smith PC, Palma Alvarado VA. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Frontiers in physiology*. 2015;6:290.
89. Mammoto T, Jiang A, Jiang E, Mammoto A. Platelet rich plasma extract promotes angiogenesis through the angiopoietin1-Tie2 pathway. *Microvascular research*. 2013;89:15-24.
90. Schar MO, Diaz-Romero J, Kohl S, Zumstein MA, Nestic D. Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. *Clinical orthopaedics and related research*. 2015;473(5):1635-43.
91. Distler JH, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, Gay RE, Gay S, Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *The quarterly journal of nuclear medicine : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)*. 2003;47(3):149-61.
92. Matsui M, Tabata Y. Enhanced angiogenesis by multiple release of platelet-rich plasma contents and basic fibroblast growth factor from gelatin hydrogels. *Acta biomaterialia*. 2012;8(5):1792-801.
93. Yamaguchi R, Terashima H, Yoneyama S, Tadano S, Ohkohchi N. Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: PRP concentration is a key factor. *The Journal of surgical research*. 2012;173(2):258-66.
94. Dawood AS, Salem HA. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2018;45(2):67-74.
95. Fresno L, Fondevila D, Bambo O, Chacaltana A, Garcia F, Andaluz A. Effects of platelet-rich plasma on intestinal wound healing in pigs. *Veterinary journal (London, England : 1997)*. 2010;185(3):322-7.
96. Yol S, Tekin A, Yilmaz H, Kucukkartallar T, Esen H, Caglayan O, et al. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. *The Journal of surgical research*. 2008;146(2):190-4.
97. Zhou B, Ren J, Ding C, Wu Y, Chen J, Wang G, et al. Protection of colonic anastomosis with platelet-rich plasma gel in the open abdomen. *Injury*. 2014;45(5):864-8.

98. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clinical oral implants research*. 2006;17(2):212-9.
99. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin appendage disorders*. 2018;4(1):18-24.
100. Fu W, Li Q, Li J. [Application of platelet-rich plasma in clinical orthopedics]. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waikexue zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*. 2014;28(10):1311-6.
101. Menchisheva Y, Mirzakulova U, Yui R. Use of platelet-rich plasma to facilitate wound healing. *International wound journal*. 2018.
102. Tehranian A, Esfehiani-Mehr B, Pirjani R, Rezaei N, Sadat Heidary S, Sepidarkish M. Application of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on Wound Healing After Caesarean Section in High-Risk Patients. *Iranian Red Crescent medical journal*. 2016;18(7):e34449.
103. Morelli M, Rocca ML, Venturella R, Di Cello A, Del Negro S, Condorelli M, et al. Adjuvant use of platelet gel for wound breakdown prevention in advanced vulvar cancer surgery: a retrospective study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(8):1490-4.
104. Nikolopoulos KI, Pergialiotis V, Perrea D, Doumouchtsis SK. Restoration of the pubourethral ligament with platelet rich plasma for the treatment of stress urinary incontinence. *Medical hypotheses*. 2016;90:29-31.
105. Novotny R, Hlubocky J, Mitas P, Lindner J. Fibrin sealants in cardiac surgery: The last five years of their development and application. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2018;27(6):857-62.
106. Wu R, Wilson A, Travieso R, Steinbacher DM. Fibrin Tissue Sealant as an Adjunct to Cleft Palate Repair. *The Journal of craniofacial surgery*. 2017;28(5):1164-6.
107. Banasiewicz T, Dziki A, Lampe P, Lorenc Z, Szczepkowski M, Zielinski J, et al. Anastomotic leaks in gastrointestinal surgery and their prevention. *Polski przeglad chirurgiczny*. 2017;89(2):49-56.
108. Scognamiglio F, Travan A, Rustighi I, Tarchi P, Palmisano S, Marsich E, et al. Adhesive and sealant interfaces for general surgery applications. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2016;104(3):626-39.
109. Musella M, Milone M, Maietta P, Bianco P, Pisapia A, Gaudio D. Laparoscopic sleeve gastrectomy: efficacy of fibrin sealant in reducing postoperative bleeding. A randomized controlled trial. *Updates in surgery*. 2014;66(3):197-201.
110. Coskun H, Yardimci E. Effects and results of fibrin sealant use in 1000 laparoscopic sleeve gastrectomy cases. *Surgical endoscopy*. 2017;31(5):2174-9.
111. Angioli R, Plotti F, Ricciardi R, Terranova C, Zullo MA, Damiani P, et al. The use of novel hemostatic sealant (Tisseel) in laparoscopic myomectomy: a case-control study. *Surgical endoscopy*. 2012;26(7):2046-53.

112. Liu YC, Li YC, Kuo HH, Wang CJ, Wu KY. The use of fibrin sealant (Tisseel) in laparoscopic excision of ovarian endometrioma. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2017;56(3):342-5.
113. Roman H, Bubenheim M, Huet E, Bridoux V, Zacharopoulou C, Darai E, et al. Conservative surgery versus colorectal resection in deep endometriosis infiltrating the rectum: a randomized trial. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2017:1-11.
114. Leo MS, Kumar AS, Kirit R, Konathan R, Sivamani RK. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *Journal of cosmetic dermatology*. 2015;14(4):315-23.
115. Filardo G, Kon E, Roffi A, Di Matteo B, Merli ML, Marcacci M. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2015;23(9):2459-74.
116. Tambella AM, Attili AR, Dupre G, Cantalamessa A, Martin S, Cuteri V, et al. Platelet-rich plasma to treat experimentally-induced skin wounds in animals: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2018;13(1):e0191093.
117. Stergios K, Kontzoglou K, Pergialiotis V, Korou LM, Fountzas M, Lalude O, et al. The potential effect of biological sealants on colorectal anastomosis healing in experimental research involving severe diabetes. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2017;99(3):189-92.
118. Dunn CJ, Goa KL. Fibrin sealant: a review of its use in surgery and endoscopy. *Drugs*. 1999;58(5):863-86.
119. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS biology*. 2010;8(6):e1000412.
120. Roman H, Moatassim-Drissa S, Marty N, Milles M, Vallee A, Desnyder E, et al. Rectal shaving for deep endometriosis infiltrating the rectum: a 5-year continuous retrospective series. *Fertility and sterility*. 2016;106(6):1438-45.e2.
121. Messori MR, Nagata MJH, Furlaneto FAC, Dornelles RCM, Bomfim SRM, Deliberador TM, et al. A standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats. *RSBO (Online)*. 2011;8:299-304.
122. Prodromidou A, Pergialiotis V, Pavlakis K, Korou LM, Fountzas M, Dimitroulis D, et al. A Novel Experimental Model of Colorectal Endometriosis. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*. 2018;31(4):275-81.
123. Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertil Steril*. 2017;108(6):931-42.
124. Zubaidi AM, Hussain T, Alzoghaibi MA. The time course of cytokine expressions plays a determining role in faster healing of intestinal and colonic anastomatic wounds. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2015;21(6):412-7.
125. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314-21.
126. Kaufman LC, Smyrk TC, Levy MJ, Enders FT, Oxentenko AS. Symptomatic intestinal endometriosis requiring surgical resection: clinical presentation and preoperative diagnosis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(7):1325-32.



127. Lagana AS, Vitale SG, Trovato MA, Palmara VI, Rapisarda AM, Granese R, et al. Full-Thickness Excision versus Shaving by Laparoscopy for Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis: Rationale and Potential Treatment Options. *BioMed research international*. 2016;2016:3617179.
128. Abrao MS, Borrelli GM, Clarizia R, Kho RM, Ceccaroni M. Strategies for Management of Colorectal Endometriosis. *Seminars in reproductive medicine*. 2017;35(1):65-71.
129. Jeschke MG, Finnerty CC, Shahrokhi S, Branski LK, Dibildox M. Wound coverage technologies in burn care: novel techniques. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*. 2013;34(6):612-20.
130. van der Vijver RJ, van Laarhoven CJ, de Man BM, Lomme RM, Hendriks T. The effect of fibrin glue on the early healing phase of intestinal anastomoses in the rat. *International journal of colorectal disease*. 2012;27(8):1101-7.
131. Vakalopoulos KA, Wu Z, Kroese LF, Jeekel J, Kleinrensink GJ, Dodou D, et al. Sutureless closure of colonic defects with tissue adhesives: an in vivo study in the rat. *American journal of surgery*. 2017;213(1):151-8.
132. Prodromidou A, Pavlakis K, Pergialiotis V, Frountzas M, Machairas N, Kostakis ID, et al. Healing after Resection of Colonic Endometriosis and Growth Factor-enriched Agents: An Experimental Rat Model. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018.