



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η εφαρμογή των βλαστοκυττάρων στη γυναικεία υπογονιμότητα

GRADUATE THESIS

The impact of stem cells in female infertility



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENTS

Ελένη Καρακώστα

Eleni Karakosta

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Ευστάθιος Μιχαλόπουλος

Eustathios Michalopoulos

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2024



Faculty of Health and Caring Professions

Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

The impact of stem cells in female infertility

ELENI KARAKOSTA

19678102

ekarakosta270@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

EUSTATHIOS MICHALOPOULOS

SECOND SUPERVISOR

PETROS KARKALOUSOS

THIRD SUPERVISOR

MARIA TRAPALI

AIGALEO 2024

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 26/02/2024

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Ευστάθιος Μιχαλόπουλος	
2 ^{ος} Εξεταστής	Πέτρος Καρκαλούσος	
3 ^{ος} Εξεταστής	Μαρία Τράπαλη	

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Καρακώστα Ελένη του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου 19678102, φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνομα φοιτητή

Ελένη Καρακώστα

Υπογραφή φοιτητή

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους επιβλέποντες καθηγητές μου, κύριο Ευστάθιο Μιχαλόπουλο, κύριο Πέτρο Καρκαλούσο και τη κυρία Μαρία Τράπαλη, για την πολύτιμη βοήθειά τους στην εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας. Τις θερμές ευχαριστίες μου οφείλω και στην οικογένεια και τους φίλους μου, οι οποίοι συνέβαλλαν και εκείνοι με τον τρόπο τους, στηρίζοντας με ψυχολογικά κατά την διάρκεια των σπουδών μου.

Αφιερώσεις

Αφιερώνω την πτυχιακή μου εργασία στην μητέρα μου, Ήβη-Παρασκευή Ρίζου, η οποία με στηρίζει πάντα και αποτελεί για μένα παράδειγμα σθένους.

Περίληψη

Η γυναικεία υπογονιμότητα αποτελεί μία ιατρική κατάσταση η οποία μπορεί είναι αποτέλεσμα ποικίλων αναπαραγωγικών διαταραχών όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), η ενδομητρίωση, οι ανωμαλίες των σαλπίγγων και πολλών άλλων. Η υπογονιμότητα επηρεάζει την ποιότητα ζωής τόσο των γυναικών όσο και των συντρόφων τους παγκοσμίως. Οι τρόποι αντιμετώπισης της γυναικείας υπογονιμότητας ποικίλουν και είναι ανάλογοι των αιτιών που προκαλεί την εν λόγω στειρότητα ή την δυσκολία σύλληψης. Τα τελευταία χρόνια τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs) τυγχάνουν αυξανόμενης προσοχής ως πιθανή θεραπεία της γυναικείας υπογονιμότητας, προσφέροντας ποικιλία πλεονεκτημάτων έναντι άλλων μεθόδων, συμπεριλαμβανομένης της μεγαλύτερης αφθονίας και της ικανότητας αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης. Σε αυτή την ανασκόπηση, περιγράφονται πρόσφατες έρευνες σχετικά με την χρήση των MSCs σε θεραπευτικές μεθόδους διάφορων αναπαραγωγικών ασθενειών που οδηγούν σε στειρότητα.

Λέξεις κλειδιά:

- Γυναίκα
- Υπογονιμότητα
- Στειρότητα
- Αναπαραγωγή
- Μεσεγχυματικά Βλαστοκύτταρα

Abstract

Female infertility is a medical condition that can result from a variety of reproductive disorders such as polycystic ovary syndrome (PCOS), endometriosis, tubal abnormalities and many others. Infertility affects the quality of life of both women and their partners worldwide. The ways of treating female infertility vary and are proportional to the causes of the infertility or the difficulty in conceiving. In recent years, mesenchymal stem cells (MSCs) have received increasing attention as a potential treatment of female infertility, offering a variety of advantages over other methods, including greater abundance and the ability to self-renew and differentiate. This review describes recent research on the use of MSCs in the treatment of various reproductive diseases leading to infertility.

Key words:

- Female
- Infertility
- Sterility
- Reproduction
- Mesenchymal Stem Cells

Περιεχόμενα

.....	i
Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις.....	vi
Abstract	viii
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	3
Κεφάλαιο 2. Αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας.....	3
2.1 Χρωμοσωμικές ανωμαλίες.....	4
2.2 Διαταραχές της ωορρηξίας	4
2.2.1 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)	5
2.2.2 Πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια (POF).....	5
2.3 Ενδομητρίωση	6
2.4 Ανωμαλίες σαλπίγγων	7
2.4.1 Η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (PID).....	8
2.4.2 Απόστημα σωληνωοθηκών (TOA)	8
2.4.3 Salpingitis isthmica nodosa (SIN).....	9
2.4.4 Υδροσάλπιγγα.....	10
2.4.5 Σαλπιγγική Ενδομητρίωση	10
2.4.6 Έκτοπη Κύηση	11
2.5 Σύνδρομο Asherman.....	12
2.6 Τρόπος Ζωής και Περιβαλλοντικοί Παράγοντες	13
2.6.1 Διατροφικές συνήθειες, θρεπτική ανεπάρκεια και αποτελέσματα στην αναπαραγωγική ικανότητα.....	13
2.6.2 Διατροφικές Διαταραχές και Υπογονιμότητα	14
2.6.3 Ψυχολογικό Στρες και Υπογονιμότητα	14

2.6.4 Κατανάλωση Αλκοόλ και Καφεΐνη και Κάπνισμα.....	15
Κεφάλαιο 3. Διαγνωστικές Μέθοδοι για την ανίχνευση της απόφραξης των σαλπίνγων	17
Κεφάλαιο 4. Τρόποι αντιμετώπισης της υπογονιμότητας.....	19
4.1 Φαρμακευτική θεραπεία για την υπερδιέγερση των ωθηκών	19
4.1.1 Κιτρική κλομιφαΐνη (CC).....	19
4.1.2 Λετροζόλη.....	20
4.1.3 Θεραπεία γοναδοτροπίνων.....	20
4.2 Διαχείριση υπογονιμότητας σε ασθενείς με PCOS.....	21
4.3 Διαχείριση υπογονιμότητας που προκαλείται από ενδομητρίωση	22
4.3.1 Επιλογές χειρουργικής θεραπείας.....	23
4.4 Τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART).....	23
4.5 Μέθοδος Εξωσωματικής Γονιμοποίησης (IVF).....	24
Κεφάλαιο 5. Εφαρμογή των βλαστοκυττάρων στη γυναικεία υπογονιμότητα.....	24
5.1 Ορισμός βλαστοκυττάρων	24
5.2 Κατηγορίες Βλαστοκυττάρων βάση δυνατότητας διαφοροποίησης	26
5.2.1 Totipotent ή omnipotent βλαστικά κύτταρα	26
5.2.2 Πλουριποτικά βλαστικά κύτταρα (Pluripotent cells).....	26
5.2.3 Πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (Multipotent cells).....	26
5.2.4 Ολιγοδύναμα βλαστικά κύτταρα (Oligopotent cells)	27
5.2.5 Μονοδύναμα βλαστικά κύτταρα (Oligopotent cells)	27
5.3 Κατηγορίες Βλαστοκυττάρων βάση προέλευσης.....	28
5.3.1 Εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (ESCs).....	28
5.3.2 Βλαστοκύτταρα προερχόμενα από ενήλικο ιστό	28
5.3.3 Ιστικά βλαστικά κύτταρα.....	29
5.3.4 iPSCs.....	29
5.4 Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα (MSCs) στην γυναικεία υπογονιμότητα.....	30
5.5 Στρωματικά Κύτταρα Μυελού των Οστών (BMSCs) στη γυναικεία υπογονιμότητα	32

5.6 Βλαστοκύτταρα που προέρχονται από λιπώδη ιστό (ADSCs) στη γυναικεία υπογονιμότητα	33
5.7 Μεσεγχυματικά Βλαστοκύτταρα Εμμηνορροϊκού Αίματος (MenSCs) στην γυναικεία υπογονιμότητα.....	34
5.8 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα ομφάλιου λώρου (UC-MSCs) στην γυναικεία υπογονιμότητα.....	35
5.9 Βλαστοκύτταρα Αμνιακού Υγρού (AFSCs) στη γυναικεία υπογονιμότητα	37
5.10 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα προερχόμενα από αμνιόντα (AD-MSCs) στη γυναικεία υπογονιμότητα.....	38
5.11 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα πλακούντα (PMSC) στη γυναικεία υπογονιμότητα	38
5.12 Πολυδύναμα MSCs που προέρχονται από βλαστοκύτταρα (PSC-MSCs) στη γυναικεία υπογονιμότητα.....	39
Κεφάλαιο 6. Exosomes.....	40
6.1 Εξωσωμικά miRNAs AFSC.....	40
Συζήτηση	41
Συμπεράσματα	43
Αναφορές	44

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
ADMSC	Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cells	Μεσεγχυματικά Βλαστοκύτταρα προερχόμενα από Αμνιόντα
ADSC	Adipose-Derived Stem Cell	Βλαστοκύτταρα προερχόμενα από Λιπώδη Ιστό
AMH	Anti- Mullerian Hormone	Αντιμυλέριος Ορμόνη
AFSC	Amniotic Fluid Stem Cell	Βλαστοκύτταρα Αμνιακού Υγρού
ART	Assisted Reproductive Technology	Τεχνολογία Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
BMSC	Bone Marrow Stem Cell	Βλαστοκύτταρα Μυελού των Οστών
CC	Clomiphene Citrate	Κιτρική Κλομιφαίνη
ED	Eating Disorder	Διατροφική Διαταραχή
EP	Ectopic Pregnancy	Έκτοπη κύηση
ESC	Embryonic Stem Cell	Εμβρυϊκά Βλαστοκύτταρα
FHA	Functional Hypothalamic Amenorrhea	Υποθαλαμική Αμηνόρροια
FSH	Follicle Stimulating Hormone	Θυλακιοτρόπος Ορμόνη
FSHR	Follicle-stimulating Hormone receptor	Υποδοχέας Θυλακιοτρόπου Ορμόνης
GC	Granulosa Cell	Κοκκιώδη Κύτταρα
GnHR	Gonadotropin Releasing Hormone	Εκκριτική των γοναδοτροπινών Ορμόνη
HSG	Hysterosalpingography	Υστεροσαλπιγγογραφία
IGF	Insulin-Like Growth Factor	Αυξητικός Παράγοντας Ομοιάζων στην Ινσουλίνη
IVF	In Vitro Fertilization	Εξωσωματική γονιμοποίηση
LH	Luteinizing Hormone	Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
MenSC	Menstrual Blood-Derived mesenchymal Stem Cell	Μεσεγχυματικά Βλαστοκύτταρα Προερχόμενα από Αίμα Εμμήνου Ρήσεως
MSC	Mesenchymal Stem Cell	Μεσεγχυματικά Βλαστοκύτταρα
PCOS	Polycystic Ovarian Syndrome	Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

PID	Pelvic Inflammatory Disease	Φλεγμονώδης Νόσος της Πυέλου
PMSC	Placenta Mesenchymal Stem Cell	Μεσεγχυματικά Βλαστοκύτταρα Πλακούντα
POF	Premature Ovarian Failure	Πρόωρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια
PSC-MSC	Pluripotent Stem Cell-derived Mesenchymal Stem Cell	Μεσεγχυματικά Βλαστοκύτταρα προερχόμενα από Πολυδύναμα Βλαστοκύτταρα
PTEN	Phosphatase and tensin homolog	Φωσφατάσης Ομόλογης της Τενσίνης
SIN	Salpingitis Isthmica Nodosa	Εκκολπωμάτωση της Σάλπιγγας
UC-MSC	Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell	Μεσεγχυματικά Βλαστοκύτταρα Ομφάλιου Λώρου
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας
WHO/ ΠΟΥ	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

Πρόλογος

Η ικανότητα δημιουργίας οικογένειας αποτελεί από πάντα ένα από τα θεμελιώδη ορόσημα στην ζωή του ανθρώπου και συνδέεται αναπόσπαστα με την ολοκλήρωσή του. Έχει παρατηρηθεί ότι το ποσοστό υπογονιμότητας, ολοένα και αυξάνεται. Συγκεκριμένα, παγκοσμίως περισσότεροι από 186 εκατομμύρια άνθρωποι υποφέρουν από στειρότητα, εκ των οποίων η πλειοψηφία είναι κάτοικοι αναπτυσσόμενων χωρών. Το πρόβλημα της υπογονιμότητας υπολογίζεται ότι επηρεάζει το 8% έως 12% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως, ενώ έχει βρεθεί ότι οι άνδρες ευθύνονται αποκλειστικά για το 20-30% των περιπτώσεων υπογονιμότητας, αλλά αποτελούν το 50% των περιπτώσεων συνολικά («Recent Advances in Medically Assisted Conception. Report of a WHO Scientific Group.,» 1992). Εξαιτίας αυτού, η ανάγκη για ευαισθητοποίηση τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών, σχετικά με το πρόβλημα της υπογονιμότητας καθίσταται επιτακτική. Επιπλέον, είναι ζωτικής σημασίας η εφαρμογή καινοτόμων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με στόχο την άμεση αντιμετώπιση αυτού του σημαντικού ζητήματος.

Στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής εργασίας, εξετάζουμε τις διάφορες αναπαραγωγικές διαταραχές που προκαλούν την γυναικεία υπογονιμότητα, καθώς επίσης και την πρόοδο που έχει σημειωθεί στην εφαρμογή των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων (MSCs) για την θεραπεία αυτών των ασθενειών, αλλά και τις προκλήσεις που αντιμετωπίζουμε. Οι συγκεκριμένες πληροφορίες θα μπορούσαν να βοηθήσουν σε μελλοντικά εργαστηριακά πειράματα και κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν τα MSCs, ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία αποκατάστασης της γονιμότητας, που επηρεάζει μεγάλο αριθμό γυναικών σε όλο τον κόσμο.

Εάν και τα αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας έχουν ερευνηθεί εκτενώς, παραμένει ένα πολύπλοκο ιατρικό ζήτημα, καθώς επηρεάζεται από βιολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και από τον τρόπο ζωής και τις συνήθειες της κάθε γυναίκας. Μερικές από τις πολλές ιατρικές καταστάσεις που υποβαθμίζουν την αναπαραγωγική υγεία των γυναικών είναι οι βλάβες στις σάλπιγγες και οι ανωμαλίες στην ωορρηξία (Vander Borgh & Wyns, 2018). Για παράδειγμα, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί μια από τις κυριότερες παθήσεις που συνδέονται με την υπογονιμότητα και είναι η αιτία εμφάνισης ανωμαλιών στην ωορρηξία στο 90% των

γυναικών που την εμφανίζουν (Norman & Teede, 2018). Επίσης, μία ακόμη γνωστή πάθηση που συνδέεται άμεσα με την γυναικεία υπογονιμότητα είναι η ενδομητρίωση, η οποία προκαλεί έντονους πόνους και στειρότητα στις πάσχουσες γυναίκες (Bonavina & Taylor, 2022).

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη προσοχή έχει λάβει η αξιοποίηση των MSCs ως θεραπευτική μέθοδο για τη δυσλειτουργία των ωθηκών και τις παθήσεις του ενδομητρίου που οδηγούν σε στειρότητα. Τα MSCs προέρχονται από διάφορες πηγές συμπεριλαμβανομένου του μυελού των οστών, του λιπώδη ιστού, του αμνιακού υγρού, του ιστού του ομφάλιου λώρου, του εμμηνορροϊκού αίματος και των πολυδύναμων βλαστοκυττάρων (Galipeau et al., 2015). Η θεραπευτική δυνατότητα των MSCs αποδίδεται στην ικανότητα διαφοροποίησής τους σε πολλαπλές κυτταρικές σειρές και στη ρύθμιση ανοσολογικών αποκρίσεων μέσω ανοσοτροποποίησης (Xie et al., 2019).

Συμπερασματικά η παρούσα πτυχιακή εργασία εξετάζει λεπτομερώς την πολυπλοκότητα της γυναικείας αναπαραγωγικής υγείας, με σκοπό την βαθύτερη κατανόησή της και παρουσιάζει μια επαναστατική πρόταση η οποία έχει σκοπό την θεραπεία των αναπαραγωγικών διαταραχών. Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να υπογραμμίσουμε ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα πριν την εδραίωση των μεθόδων αυτών με σκοπό να εξαλειφθούν οι διάφοροι περιορισμοί και να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η υπογονιμότητα είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την αποτυχία να αποδειχθεί κλινική εγκυμοσύνη μετά από 12 μήνες τακτικής και απροστάτευτης επαφής. Είναι μια κατάσταση η οποία μπορεί να επηρεάσει τον ασθενή, αλλά και το σύντροφό του, σε ψυχολογικό, πνευματικό, σωματικό αλλά και ιατρικό επίπεδο («Recent Advances in Medically Assisted Conception. Report of a WHO Scientific Group.,» 1992). Τα ποσοστά υπογονιμότητας στο δυτικό κόσμο, σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, φαίνεται να είναι ένα στα 7 ζευγάρια, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε ένα στα 4 ζευγάρια. Σε περιοχές του κόσμου όπως η Νότια Ασία, ορισμένες περιοχές της υποσαχάριας Αφρικής, της Μέσης Ανατολής και της Βόρειας Αφρικής, της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης και της Κεντρικής Ασίας τα ποσοστά υπογονιμότητας μπορούν να φτάσουν έως και το 30% (Vander Borgh & Wyns, 2018).

Σε μια πολυεθνική μελέτη που διεξήχθη από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας για τον προσδιορισμό κατανομής των φύλλων και τον ρόλο τους στην υπογονιμότητα, αποδείχθηκε ότι το 37% των υπογόνιμων ζευγαριών ευθύνεται στην γυναικεία υπογονιμότητα, ενώ στο 38% εντοπίστηκαν τόσο αρσενικά όσο και θηλυκά αίτια («Recent Advances in Medically Assisted Conception. Report of a WHO Scientific Group.,» 1992). Καταλαβαίνουμε λοιπόν ότι παρά τα άλματα που έχουν παρατηρηθεί σε όλους τους τομείς της ιατρικής, τα προβλήματα τεκνοποίησης εξακολουθούν να εμφανίζονται ολοένα και περισσότερο επηρεάζοντας εκατομμύρια ζευγάρια παγκοσμίως.

Κεφάλαιο 2. Αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας

Τα αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας μπορεί να είναι πολλά και ποικίλα. Γενετικά αίτια, γενετικές αναπτυξιακές διαταραχές, ενδοκρινικά αίτια, ανοσολογικά αίτια, λοιμώξεις, ψυχολογικοί παράγοντες, προβλήματα άγχους αλλά και βάρους, αποτελούν αιτίες της γυναικείας υπογονιμότητας, οι οποίες θα αναλυθούν παρακάτω (Beke, 2019). Η προαναφερθείσα έρευνα του ΠΟΥ, υπέδειξε ως πιο κοινούς αναγνωρίσιμους παράγοντες της γυναικείας υπογονιμότητας τα παρακάτω:

- Διαταραχές ωορρηξίας - 25%
- Ενδομητρίωση - 15%
- Πυελικές συμφύσεις - 12%
- Απόφραξη σαλπίγγων - 11%
- Άλλες ανωμαλίες σαλπίγγων/μήτρας - 11%
- Υπερπρολακτιναιμία - 7% («Recent Advances in Medically Assisted Conception. Report of a WHO Scientific Group.,» 1992).

2.1 Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορούν να προκαλέσουν υπογονιμότητα και στα δύο φύλα, αν και συχνότερα συναντάται στους άνδρες. Οι φυλετικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες στη γυναίκα περιλαμβάνουν παραλλαγές της γοναδικής δυσγενεσίας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Turner) και της ανδρογονικής αναισθησίας. Σε αντίθεση με τους ασθενείς ανδρογονικής αναισθησίας, οι ασθενείς με γοναδική δυσγενεσία έχουν συνήθως διατηρημένη μήτρα. Έτσι οι γυναίκες αυτές έχουν μια φυσιολογική γενετική ικανότητα και μπορεί να επιτευχθεί εγκυμοσύνη μέσω δωρεάς ωαρίων και εξωσωματικής γονιμοποίησης (Healy et al., 1994).

2.2 Διαταραχές της ωορρηξίας

Από τις γνωστές αιτίες της γυναικείας υπογονιμότητας, το 25% προκαλείται από διαταραχές της ωορρηξίας. Η λιγοστή ωορρηξία ή ανωορρηξία μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα, καθώς τα ωάρια δεν απελευθερώνονται μηνιαίως. Επομένως, ελλείψει ωαρίου δεν υπάρχει δυνατότητα εγκυμοσύνης. Η υποθαλαμική και η υπερπρολακτιναιμική ανωορρηξία προκαλείται από ανώμαλη παλμική απελευθέρωση γοναδοτροπίνης που απελευθερώνει την ορμόνη (GnRH), πιθανώς λόγω μεταβαλλόμενου ενδορφινεργικού ή ντοπαμινεργικού τόνου. Η υποθαλαμική ανωορρηξία είναι συχνά αναστρέψιμη όταν μεσολαβούν εξωγενείς παράγοντες, όπως το στρες της απώλειας βάρους (Healy et al., 1994). Η μειωμένη θερμιδική πρόσληψη, και η έντονη σωματική άσκηση, οδηγούν σε αύξηση της κορτιζόλης και καταστολή της GnRH. Ο μειωμένος ή απών παλμός της GnRH, έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη απελευθέρωση γοναδοτροπίνων, ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και ωχινοτρόπου

ορμόνης (LH) από την πρόσθια υπόφυση. Η ανεπάρκεια των δύο αυτών ορμονών, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την μη φυσιολογική ανάπτυξη των ωοθυλακίων, ανωορρηξία και μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων. Η FSH και η LH κυμαίνονται από φυσιολογικά έως χαμηλά επίπεδα, αλλά η αναλογία των ορμονών είναι παρόμοια με εκείνη των γυναικών της προεφηβικής ηλικίας με την FSH να είναι υψηλότερη από την LH (Ackerman et al., 2013). Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια μπορεί να είναι γενετικά καθορισμένη ή να σχετίζεται με αυτοάνοσο νόσημα. Στο σύνδρομο των ωοθηκών υπάρχουν αρχέγονα ωοθυλάκια, αλλά αποτυγχάνουν να ωριμάσουν λόγω έλλειψης ευαισθησίας, στη διέγερση των ωοθυλακίων, της ορμόνης FSH. Τα αντισώματα ωχρινότροπου ορμόνης (LH), που δεν συνδέονται με την παρουσία αυτοάνοσης νόσου, μπορεί επίσης να αποτελούν αιτία ωοθηκικής ανεπάρκειας.

2.2.1 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)

Το PCOS θεωρείται ότι είναι η συνηθέστερη αιτία ανωορρηκτικής υπογονιμότητας. Είναι μια ενδοκρινική διαταραχή, που πλήττει τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με ποσοστό επιπολασμού μεταξύ 5% με 15%, ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται. Το σύνδρομο αυτό έχει συσχετισθεί με μια σειρά νόσων που συμπεριλαμβάνει την υπογονιμότητα, το μεταβολικό σύνδρομο, την παχυσαρκία, τη διαταραχή της ανοχής στην γλυκόζη, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, τη κατάθλιψη, τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, την αποφρακτική άπνοια ύπνου, το καρκίνωμα του ενδομητρίου και την μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο (Norman & Teede, 2018). Το PCOS είναι αποτέλεσμα της ανισορροπίας των γυναικείων ορμονών η οποία οδηγεί στον σχηματισμό κυστών στα ωοθυλάκια. Ως κύστη ορίζεται ένας σάκος γεμάτος νερό, που κανονικά θα έπρεπε να έχει αποβληθεί για πιθανή γονιμοποίηση. Η μετατροπή αυτή του ωαρίου σε κύστη εμποδίζει την ωορρηξία, με αποτέλεσμα την διαταραχή του εμμηνορροϊκού κύκλου και την πρόκληση αμηνόρροιας. Ο σχηματισμός πολλαπλών κυστών στα ωοθυλάκια λόγω ορμονικής ανισορροπίας αποτελεί την PCOS (Semma Patel, 2018).

2.2.2 Πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια (POF)

Η POF είναι μία διαταραχή που εκτιμάται ότι επηρεάζει το 1% όλων των γυναικών παγκοσμίως. Παρουσιάζει αμηνόρροια, υπεργοναδοτροπισμό και ανεπάρκεια

οιστρογόνων οδηγώντας σε στειρότητα πριν την ηλικία των 40 ετών (C. Zhang, 2019). Η παθογένεια της διαταραχής αυτής είναι πολυαιτιακή συμπεριλαμβάνοντας γενετικούς, μολυσματικούς, ενζυματικούς και ιατρογενείς παράγοντες, ενώ ωστόσο έχουν σημειωθεί περιπτώσεις ατόμων με ιδιοπαθή POF χωρίς προσδιορισμένη αιτιολογία (Hoek et al., 1997). Η ανάγκη για μία πιο ολοκληρωμένη θεραπεία για την αποκατάσταση της ωθητικής λειτουργίας σε άτομα με POF είναι μεγάλη καθώς οι ήδη διαθέσιμες θεραπείες έχουν χαμηλή αποτελεσματικότητα και είναι πιθανό να προκαλέσουν διάφορες παρενέργειες (Chen et al., 2018).

2.3 Ενδομητρίωση

Η ενδομητρίωση είναι ένα σύνθετο συστηματικό κλινικό σύνδρομο που επηρεάζει αρνητικά την αναπαραγωγική υγεία και την ποιότητα ζωής των γυναικών. Πρόκειται για μία ασθένεια στην οποία οι ενδομητριακοί αδένες εμφυτεύονται και αναπτύσσονται σε περιοχές έξω από τη μήτρα. Το πιο συνηθισμένο σημείο εύρεσης εμφυτευμάτων είναι στην περιτοναϊκή κοιλότητα (που περιλαμβάνει τις ωθήκες, το μητροϊερό, τους ευρείς και στρογγυλούς συνδέσμους, τις σάλπιγγες, το παχύ έντερο και τη σκωληκοειδή απόφυση), άλλες βλάβες ενδομητρίωσης έχουν βρεθεί περιστασιακά στην υπεζωκοτική κοιλότητα, το ήπαρ, τα νεφρά, τους γλουτιαίους μύες, την ουροδόχο κύστη, τις κοιλιακές ουλές, ακόμη και στους άνδρες (Carpinello et al., 2022). Η χρόνια φλεγμονή και η ορμονική εξάρτηση είναι οι κύριοι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην ενδομητρίωση και η συσχέτιση αυτών των δύο βασικών βιολογικών χαρακτηριστικών καθιστά τη φυσική ιστορία αυτής της ασθένειας μοναδική (Bonavina & Taylor, 2022). Ο επιπολασμός της ενδομητρίωσης κυμαίνεται από 0,8% έως 6% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Η νοσηρότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση είναι μεγάλη, καθώς μπορεί να προκαλέσει τόσο χρόνιο πυελικό πόνο όσο και στειρότητα. Σε γυναίκες με υπογονιμότητα, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 20-50%. Η ενδομητρίωση είναι παρούσα στο 71-87% των γυναικών με χρόνιο πυελικό πόνο (Carpinello et al., 2022).

Παρά την κλινικά αναγνωρισμένη συσχέτιση μεταξύ της ενδομητρίωσης και της υπογονιμότητας, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη σχετιζόμενη με την ενδομητρίωση υπογονιμότητα είναι ασαφείς και η πάθηση αυτή τη στιγμή πιστεύεται ότι είναι

πολυπαραγοντική. Επιπλέον, η διάγνωση της ενδομητρίωσης είναι επί του παρόντος υποτιμημένη λόγω της σχεδόν πλήρους εξάρτησης από τα χειρουργικά αποτελέσματα, γεγονός που καθυστερεί τη διάγνωση έως ότου τα συμπτώματα απαιτήσουν χειρουργική επέμβαση. Η ικανότητα αναγνώρισης της ενδομητρίωσης εξαρτάται επίσης σε μεγάλο βαθμό από την εμπειρία του χειρουργού και μπορεί να εμποδίσει την έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς αναφέρουν μέσο χρόνο διάγνωσης 4 έως 11 ετών, καθυστέρηση που έχει σημαντικό αντίκτυπο στη χρήση της υγειονομικής περίθαλψης και στο κόστος. Μέχρι σήμερα αν και έχουμε πολλές προτεινόμενες θεωρίες σχετικά με την πορεία και το ιστορικό της νόσου, καμία από αυτές δεν είναι σε θέση να την εξηγήσει διεξοδικά. Παρόλα αυτά, ο κοινός παρονομαστής των θεωριών είναι πως η ενδομητρίωση είναι μία πολύπλοκη απορυθμισμένη ορμονική σηματοδότηση, ενισχυμένο προφλεγμονώδες μικροπεριβάλλον που έχει τη δυνατότητα να οδηγήσει στην έναρξη, συντήρηση και εξέλιξη της νόσου. Οι θεωρίες αυτές είναι οι εξής:

- θεωρία παλίνδρομης εμμήνου ρήσεως,
- υποθέσεις κοιλιακής μεταπλασίας και υπολειμμάτων Mullerian,
- αιματογενής και λεμφοαγγειακή διάδοση,
- θεωρία βλαστικών κυττάρων,
- γενετικές αιτίες,
- η επιγενετική θεωρία (Bonavina & Taylor, 2022).

Η σοβαρή ενδομητρίωση μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη γονιμότητα προκαλώντας πευλικές συμφύσεις, διαστρεβλωμένη ανατομία και βλάβες των ωοθηκών και των σαλπίγγων. Επιπλέον, η ωοθυλακιορρηκτική διαδικασία και η σύλληψη των ωαρίων μπορεί να διαταραχθούν (Healy et al., 1994).

2.4 Ανωμαλίες σαλπίγγων

Οι ανωμαλίες των σαλπίγγων αποτελούν έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που οδηγούν στην γυναικεία υπογονιμότητα. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, το 20% των περιπτώσεων της γυναικείας υπογονιμότητας ευθύνεται σε σαλπινγικούς παράγοντες («Recent Advances in Medically Assisted Conception. Report of a WHO Scientific Group.,» 1992). Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, η πιο συχνή αιτία της σαλπινγικής υπογονιμότητας είναι η απόφραξη των σαλπίγγων λόγω σεξουαλικά μεταδιδόμενης

λοιμώξης με *Chlamydia trachomatis* ή *Neisseria gonorrhoeae* (γονόρροια), η οποία προκαλεί σαλπινγίτιδα (Tsevat et al., 2017). Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την λειτουργικότητα των σαλπίγγων περιλαμβάνουν πυελικές λοιμώξεις, όπως συμφύσεις γύρω από τις σάλπιγγες λόγω κοιλιακής φυματίωσης, τραυματισμούς των σαλπίγγων λόγω προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων ή αποστείρωσης, ισχαιμικά οζίδια, ενδομητρίωση, πολύποδες ή βλέννα, σαλπινγικός σπασμός και εκ γενετής ανώμαλοι σωλήνες. Περιτοναϊκοί παράγοντες όπως οι περισωληναριακές συμφύσεις, η ενδομητρίωση, η αλλοιωμένη κινητικότητα των σαλπίγγων και η απόφραξη του τελικού του φλοιού επηρεάζουν επίσης τη βατότητα των σαλπίγγων.

2.4.1 Η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (PID)

Στη πλειονότητα της η PID συνδέεται με σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις. Μπορούν να επηρεαστούν η μήτρα, οι σάλπιγγες ή και οι ωθήκες και συχνά η λοίμωξη λαμβάνει χώρα στο κατώτερο γεννητικό σύστημα. Σύμφωνα με σχετικές έρευνες, το 33,6% των γυναικών μεταξύ των ηλικιών 35 με 44 ετών έχει βιώσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο σαλπινγίτιδας, ενώ το 16,1% έχει βιώσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο PID. Η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (PID) μπορεί να προκαλέσει ουλές, συμφύσεις και μερική ή ολική απόφραξη των σαλπίγγων. Απόρεια αυτού είναι η απώλεια των κροσσωτών επιθηλιακών κυττάρων στο εσωτερικό στρώμα των σαλπίγγων, εμποδίζοντας έτσι την διέλευση των ωαρίων και αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο υπογονιμότητας και έκτοπης κύησης. Επίσης, ως αποτέλεσμα των συμφύσεων, ο ασθενής μπορεί να υποφέρει από έντονο πυελικό πόνο (Ross et al., 2018).

Η PID μπορεί να είναι οξεία, χρόνια ή υποκλινική και συχνά υποδιαγιγνώσκεται. Τα συμπτώματα της νόσου μπορεί να είναι ήπια ή λιγότερο εμφανή, με αποτέλεσμα ορισμένες γυναίκες να συνειδητοποιούν το πρόβλημα αφού αντιμετωπίσουν υπογονιμότητα ή έντονο πυελικό πόνο. Η PID θεωρείται η κύρια αιτία των επίκτητων ανωμαλιών της σάλπιγγας και η έγκαιρη θεραπεία της αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την έκβαση και την εξέλιξη της νόσου (Das et al., 2016).

2.4.2 Απόστημα σωληνωοθηκών (TOA)

Το TOA αντιπροσωπεύει ένα πιο προχωρημένο στάδιο μόλυνσης και φλεγμονής. Ως όψιμη συνέπεια της PID, συνήθως αναπτύσσονται αποστήματα, τα οποία

σχηματίζουν μια περίπλοκη μολυσματική μάζα. Τα λοιμώδη παθογόνα αρχικά ανεβαίνουν από κάποια κολπική ή τραχηλική λοίμωξη στο ενδομήτριο και εισέρχονται στη περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω των σαλπίνγων, όπου σχηματίζουν μία περιτοιχισμένη μάζα. Η περιτονίτιδα είναι συχνά παρούσα σε σχετικές περιπτώσεις. Οι ΤΟΑ μπορούν επίσης να αναπτυχθούν ως αποτέλεσμα εξάπλωσης της λοίμωξης από γειτονικά όργανα (συνηθέστερα από την σκωληκοειδή απόφυση) ή σε συνδυασμό με κακοήθεια πυελικών οργάνων (Westrom, 1995). Συνήθως η ΤΟΑ ήταν παρούσα σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 20% των ασθενών με PID αλλά η επίπτωσή της έχει μειωθεί μετά από την εισαγωγή των νέων κατευθυντήριων γραμμών για την αξιολόγηση και την θεραπεία των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων το 2002 (Brun et al., 2016).

2.4.3 Salpingitis isthmica nodosa (SIN)

Στο ισθμικό τμήμα της σάλπιγγας μπορεί να σχηματιστεί ένα οζώδες πρήξιμο με διάμετρο μερικών εκατοστών. Εάν και η ακριβής αιτία για τον σχηματισμό αυτού του πρηξίματος δεν είναι γνωστή, είναι πιθανό να οφείλεται σε μία επίκτητη διαδικασία. Υπάρχουν τρεις προτεινόμενες αιτιολογίες επί του παρόντος και αυτές είναι οι εξής: α) λοίμωξη, β) κυτταρική εισβολή, γ) συγγενής δυσπλασίες (Yaranal & Hegde, 2013). Σύμφωνα με μελέτες η παρουσία πρωτεϊνών της εξωτερικής μεμβράνης του *C.trachomatis* και/ή οι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων ορού είναι συχνά παρόντες στην προσβεβλημένη σάλπιγγα των γυναικών που προηγουμένως είχαν εμφανίσει ιστολογικές ενδείξεις σαλπινγίτιδας, υποδηλώνοντας μία σύνδεση μεταξύ SIN και προηγούμενης χλαμυδιακής λοίμωξης. Η μη φλεγμονώδης θεωρία υποστηρίζει ότι η SIN προκύπτει από την διόγκωση της εσωτερικής στοιβάδας της σάλπιγγας, η οποία τελικά εισβάλλει στο τοίχωμα του βλεννογόνου. Η πλειονότητα των στοιχείων φαίνεται να συνηγορούν υπέρ μίας επίκτητης αιτίας. Ο επιπολασμός της SIN σε υγιής γόνιμες γυναίκες κυμαίνεται από 0,6% έως 11% αλλά εμφανίζεται αρκετά πιο συχνά σε περιπτώσεις έκτοπης κύησης και υπογονιμότητας (Jenkins et al., 1993).

2.4.4 Υδροσάλπιγγα

Η υδροσάλπιγγα αποτελεί μία σχετικά συχνή πάθηση η οποία μπορεί να διαγνωσθεί μεμονωμένα ή και ως μέρος μίας πιο πολύπλοκης διαδικασίας της νόσου όπως η πυελική ενδομητρίωση ή η PID. Η εμφάνισή της πραγματοποιείται όταν οι εκκρίσεις συσσωρεύονται στον φραγμένο αυλό των σαλπίγγων, εμποδίζοντάς τους να διαφύγουν μέσω του αγκαθωτού άκρου και να εισέλθουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η PID είναι η πιο συχνή αίτια απόφραξης των περιφερικών σαλπίγγων και της υδροσάλπιγγας. Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν την ενδομητρίωση, τις παρασπονδυλικές συμφύσεις από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, τους όγκους των σαλπίγγων και την έκτοπη κύηση των σαλπίγγων. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή συχνά να υποφέρουν από οσφυϊκό ή πυελικό πόνο (Carmas et al., 2021).

Στην υπερηχογραφική εξέταση, οι διευρυμένες διαμήκης πτυχές των σαλπίγγων, δίνουν την εμφάνιση οδοντωτού τροχού (γρναζιού) σε διατομή, που χαρακτηρίζει την υδροσάλπιγγα. Σε περίπτωση που η σάλπιγγα εμφανίζει μεγάλη διάμετρο (>10 εκ.). Η διαφοροποίηση της υδροσάλπιγγας από έναν πολυστρωματικό κυστικό όγκο των ωοθηκών, καθίσταται δύσκολη. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει στην διαλεύκανση της κατάστασης, λόγω της υψηλής αντίθεσης και της χωρικής ανάλυσης (Kim et al., 2009).

2.4.5 Σαλπιγγική Ενδομητρίωση

Η ενδρομητρίωση των σαλπίγγων χαρακτηρίζεται από την παρουσία έκτοπων εμφυτευμάτων ενδομητρίου στις σάλπιγγες. Η μικροσκοπική ενδομητρίωση των σαλπίγγων είναι πιο συχνή από την μακροσκοπική σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Σε περιπτώσεις που τα εμφυτεύματα αυτά αιμορραγούν, είναι πιθανό να προκληθεί αιματοσάλπιγγα. Η παθοφυσιολογία είναι πολύπλοκη και θεωρείται ότι εξαρτάται από την ανατομία της κατανομής των ενδομητριωσικών βλαβών.

Υπάρχουν τρεις ιστολογικές ταξινομήσεις για την σαλπιγγική ενδομητρίωση. Ο πιο κοινός τύπος περιλαμβάνει εμφυτεύματα ενδομητρίου που εισβάλουν στον σαλπιγγικό ορό επηρεάζοντας την περιτοναϊκή επιφάνεια των σωλήνων. Ο δεύτερος τύπος, ο οποίος ονομάζεται «αποικισμός του ενδομητρίου», περιλαμβάνει την εισβολή του βλεννογόνου των σαλπίγγων από ενδομητριωτικά εμφυτεύματα. Ο τρίτος τύπος

είναι η ενδομητρίωση που εμφανίζεται έπειτα από απολίνωση των σαλπίνγων ή σαλπινγεκτομή στο υπόλοιπο εγγύς τμήμα των σαλπίνγων (Qi et al., 2019).

Ο πυελικός πόνος μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με σαλπινγική ενδομητρίωση, αλλά σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρία Αναπαραγωγικής Ιατρικής δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας των συμπτωμάτων και του σταδίου της νόσου (Prodromidou et al., 2022). Η σαλπινγική ενδομητρίωση συνδέεται στενά με την υπογονιμότητα. Η νόσος αυτή προκαλεί ουλές στους σωλήνες με αποτέλεσμα να καθίσταται αδύνατη η φυσική σύλληψη, αλλά και φλεγμονή της πυέλου. Η φλεγμονή που προκαλείται αυξάνει τα επίπεδα των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και σε συνδυασμό με τα μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών, συμβάλλουν στο οξειδωτικό στρες. Αυτό είναι πιθανό να οδηγήσει σε υπογονιμότητα λόγω φλεγμονής καθώς τα αυξημένα επίπεδα ROS στο σαλπινγικό υγρό ασθενών με ενδομητρίωση, επηρεάζουν αρνητικά την βιωσιμότητα του σπέρματος, των ωαρίων και του εμβρύου (Werbrouck et al., 2006).

2.4.6 Έκτοπη Κύηση

Το φαινόμενο της έκτοπης κύησης εμφανίζεται περίπου στο 1-2% των κυήσεων. Περισσότερο από το 98% των έκτοπων κυήσεων εμφυτεύονται στις σάλπιγγες. Εάν και η ακριβής αιτία των έκτοπων κυήσεων παραμένει άγνωστη, η πλειονότητα των παραγόντων κινδύνου σχετίζονται είτε με πιθανή βλάβη των σαλπίνγων από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά ή την πύελο είτε με την PID. Επί του παρόντος το διακολπικό υπερηχογράφημα και η μέτρηση της hCG στον ορό, είναι τα εργαλεία για την διάγνωση της έκτοπης κύησης χωρίς ρήξη. Το κοιλιακό υπερηχογράφημα αποτυγχάνει να εντοπίσει την θέση μίας εγκυμοσύνης σε σημαντικό ποσοστό γυναικών. Σε ό,τι αφορά την θέση της έκτοπης κύησης εντός της σάλπιγγας, το 13% εμφανίζεται στο ισθμιακό τμήμα, το 75% στο αμπουλικό τμήμα και περίπου το 12% στο ημβριακό τμήμα (Barnhart et al., 2011).

Έπειτα από ένα περιστατικό έκτοπης κύησης, οι πιθανότητες ενδομήτριας κύησης μειώνονται στο 52% και το ποσοστό των γυναικών οι οποίες ήρθαν ξανά αντιμέτωπες με δεύτερο περιστατικό έκτοπης κύησης είναι 12,6% (Mackay et al., 2023). Η EP είναι μία από τις λίγες ιατρικές καταστάσεις οι οποίες μπορούν να αντιμετωπισθούν αναμενόμενα με φαρμακευτική αγωγή ή χειρουργική επέμβαση. Σε

περίπτωση που η έκτοπη κύηση υποστεί ρήξη, απαιτείται χειρουργική επέμβαση. Σε περίπτωση όμως που ο ετερόπλευρος σωλήνας είναι υγιής, η μέθοδος της σαλπινγεκτομής είναι προτιμώμενη.

Η σαλπινγοστομία είναι μία διαδικασία η οποία πραγματοποιείται ώστε να διατηρηθεί η γονιμότητα στην πλευρά που έλαβε χώρα η έκτοπη κύηση. Στην διαδικασία αυτή η EP τεμαχίζεται εκτός του σωλήνα και η σάλπιγγα παραμένει ανέπαφη. Ο αντίκτυπος των δύο αυτών επεμβάσεων στην γονιμότητα σε ασθενείς με υγιή ετερόπλευρο σωλήνα έχει εξεταστεί σε διάφορες συστηματικές ανασκοπήσεις αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την επιλογή των ασθενών, τις χειρουργικές τεχνικές και των διαστημάτων παρακολουθήσεις που απαιτούνται (Bangsgaard et al., 2003). Μία πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση υπέδειξε την σαλπινγεκτομή προτιμότερη μέθοδο από την σαλπινγοστομία, καθώς μειώνει την πιθανότητα μελλοντικής αυτόματης σύλληψης της μήτρας σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (Ozcan et al., 2021).

Οι κλινικά σταθερές ασθενείς με χαμηλή ποσότητα ενδοπεριτοναϊκού υγρού, είναι υποψήφιες για αναμενόμενη αντιμετώπιση, όπως και εκείνες χωρίς ρήξη της σαλπινγικής έκτοπης κύησης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν την αναμενόμενη θεραπεία αντί για χειρουργική επέμβαση, φαίνεται να έχουν υψηλότερα ποσοστά γονιμότητας σε σύγκριση με εκείνες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση. Η ιατρική περίθαλψη θα πρέπει να επιλέγεται όταν δεν είναι δυνατή η αναμενόμενη διαχείριση (Krag Moeller et al., 2009). Η αναπαραγωγική έκβαση σε περιπτώσεις έκτοπων κυήσεων που αντιμετωπίστηκαν με μεθοτρεξάτη ήταν 57,5% ύστερα από τον πέρας ενός έτους και 66,9% ύστερα από δύο έτη (Gervaise et al., 2004).

2.5 Σύνδρομο Asherman

Το σύνδρομο Asherman αν είναι μια επίκτητη διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ενδομήτριες συμφύσεις, ολιγομηνόρροια και υπογονιμότητα. Παρατηρείται σχηματισμός ουλώδους ιστού ή συμφύσεων, με αποτέλεσμα, τη δυσκολία εμφύτευσης στην βλαστοκύστη, οδηγώντας σε επαναλαμβανόμενες αποβολές ή στειρότητα. Το σύνδρομο Asherman, είναι συχνά, μη ανιχνεύσιμο με εξετάσεις ρουτίνας. Ο επιπολασμός του παραπάνω συνδρόμου, αγγίζει το 13% σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε άμβλωση, ενώ αγγίζει το 30% σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε απόξεση ύστερα από

αποβολή. Παρά την εκτεταμένη έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί, δεν έχουν βρεθεί αποτελεσματικές θεραπείες (Dreisler & Kjer, 2019).

2.6 Τρόπος Ζωής και Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Στο επίκεντρο της προσοχής έχουν βρεθεί πρόσφατα οι παράγοντες του τρόπου ζωής, καθώς όπως φαίνεται αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι επιλογές του τρόπου ζωής όπως οι διατροφικές συνήθειες, το κάπνισμα, το στρες, η κατανάλωση αλκοόλ και η παχυσαρκία, είναι ικανές να επηρεάσουν μακροπρόθεσμα την γυναικεία φυσιολογία. Οι επιλογές αυτές βέβαια είναι ικανές να επηρεάσουν την γενική υγεία ενός ατόμου αλλά και συγκεκριμένα την αναπαραγωγική ικανότητα. Έχει αναφερθεί ότι γυναίκες οι οποίες συντηρούν συνήθειες σαν τις παραπάνω έχουν σημαντικά μειωμένες πιθανότητες σύλληψης.

Ας εξετάσουμε όμως τις επιβλαβείς για την γονιμότητα συνήθειες πιο αναλυτικά.

2.6.1 Διατροφικές συνήθειες, θρεπτική ανεπάρκεια και αποτελέσματα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Στενά συνδεδεμένος με την αναπαραγωγική ικανότητα είναι ο μεταβολισμός της ενέργειας. Μία ισορροπημένη διατροφή είναι απαραίτητη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, κατά την εφηβεία αλλά και την περίοδο πριν την σύλληψη. Οι ακατάλληλες διατροφικές συνήθειες είναι συχνά συνδεδεμένες με είτε υπερβολική, είτε ανεπαρκή πρόσληψη θερμίδων (Christian et al., 2015). Συχνά, επίσης, σχετίζονται με ανεπαρκή πρόσληψη βασικών θρεπτικών συστατικών. Στις μη αναπτυγμένες χώρες, ο υποσιτισμός των γυναικών είναι πολύ συχνός λόγω των περιορισμένων πόρων και της γενικής έλλειψης ευαισθητοποίησης σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ελλιπής πρόσληψη τροφής και ο παρατεταμένος υποσιτισμός, αυξάνουν τις διαταραχές της ωορρηξίας και μειώνουν την γυναικεία ικανότητα αναπαραγωγής. Περίπου το 4-9% των γυναικών που είναι εντός της αναπαραγωγικής ηλικίας, υποφέρουν από τον δυνητικό κίνδυνο δυσλειτουργίας της ωχρινικής φάσης (LPD). Η δυσλειτουργία αυτή καθιστά το ενδομήτριο λιγότερο δεκτικό για εμφύτευση, γεγονός που οδηγεί σε πρόωρη λήξη της εγκυμοσύνης και υπογονιμότητα (Schliep et al., 2014).

2.6.2 Διατροφικές Διαταραχές και Υπογονιμότητα

Οι διατροφικές διαταραχές (ED) αποτελούν σύγχρονες ιατρικές και ψυχολογικές καταστάσεις που προκαλούνται από μη φυσιολογικές διατροφικές συνήθειες για την ρύθμιση του βάρους. Οι διατροφικές διαταραχές συνήθως προκαλούνται από την ανάγκη ενός ανθρώπου να ταιριάζει σε συγκεκριμένα πρότυπα και έχουν κοινωνικές επιρροές (Hecht et al., 2022). Οι άνθρωποι που πάσχουν από EDs χάνουν την αντίληψη για το βάρος και το σχήμα του σώματος τους. Καταστάσεις όπως η νευρική ανορεξία, η νευρική βουλιμία και η αδηφαγική διαταραχή είναι αποτελέσματα ακραίων προσπαθειών ελέγχου το σωματικού βάρους και της πρόσληψης τροφής και συνήθως συνυπάρχουν με συμπτώματα όπως η κατάθλιψη, το στρες και οι αγχώδεις διαταραχές, τα οποία επίσης επηρεάζουν έντονα την ικανότητα αναπαραγωγής.

Το αναπαραγωγικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σε ψυχολογικές πιέσεις. Επομένως, οι διατροφικές διαταραχές μπορούν να οδηγήσουν σε υποθαλαμική αμηνόρροια, ολιγομηνόρροια, ανωορρηξία, ακανόνιστη έμμηνο ρύση και ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης (Resch et al., 1999). Ευρήματα ερευνών έχουν επίσης δείξει ότι οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως είναι συχνότερες σε γυναίκες με υποκλινικό ED σε σύγκριση με γυναίκες που δεν υποφέρουν από διατροφικές διαταραχές. Σημαντικά επιβλαβείς τόσο για την μητέρα όσο και για το έμβρυο, είναι επίσης οι μη εντοπισμένες διατροφικές διαταραχές στις εγκύους, καθώς ο κίνδυνος αποβολής και συγγενών ανωμαλιών είναι αυξημένος (Sollid et al., 2004). Ακόμα και μετά την ανάρρωση από τις διατροφικές διαταραχές και την επίτευξη φυσιολογικού σωματικού βάρους, το 5-44% των γυναικών συνεχίζουν να παλεύουν με την αμηνόρροια λόγω παρατεταμένου ψυχολογικού στρες και υποσιτισμού (Copeland et al., 1995). Ακόμη, οι παχύσαρκες γυναίκες οι οποίες είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από αδηφαγική διαταραχή έχουν 25% μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχημένης προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης, σε σχέση με γυναίκες που το βάρος τους κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα (Dokras et al., 2006).

2.6.3 Ψυχολογικό Στρες και Υπογονιμότητα

Το άγχος είναι μια κατάσταση που δυσκολεύει πολύ τον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς για την διατήρηση της ομοιόστασης κατά την διάρκεια στρεσογόνων συνθηκών,

απαιτούνται μεγάλες προσπάθειες. Συγκεκριμένα, ο οργανισμός διεγείρει το ενδοκρινικό, το νευρικό και το ανοσοποιητικό σύστημα, ως ανταπόκριση σε στρεσογόνα ερεθίσματα. Η έκταση της διέγερσης εξαρτάται από την ένταση των σημάτων του στρες. Το έντονο σωματικό και ψυχολογικό στρες δεν επηρεάζει μόνο την διάθεση και την συμπεριφορά ενός ατόμου, αλλά και την φυσιολογία του. Ειδικότερα, οι εργαζόμενες γυναίκες, τακτικά έρχονται αντιμέτωπες με σημαντικό άγχος στην επαγγελματική τους ζωή.

Μελέτες έχουν δείξει ότι το σωματικό και το ψυχολογικό άγχος που βιώνουν οι εργαζόμενες γυναίκες, μειώνει την πιθανότητα σύλληψης και επηρεάζει σχεδόν το 30% που αναζητούν ιατρική βοήθεια σχετικά με την υπογονιμότητα. Το άγχος προκαλεί διάφορες ορμονικές μεταβολές με αποτέλεσμα έντονες εναλλαγές στην διάθεση και ακατάλληλες διατροφικές συνήθειες, οι οποίες με την σειρά τους μπορούν να οδηγήσουν σε παχυσαρκία ή υποσιτισμό. Το χρόνιο άγχος είναι ικανό να προκαλέσει εμμηνορροϊκή δυσλειτουργία, ανωορρηξία, λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια, μειωμένη ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνων (GnRH), ωχνοτρόπου ορμόνης (LH) και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Συνολικά, οι αντιδράσεις του ανθρώπινου οργανισμού στο στρες και το άγχος είναι ικανές να οδηγήσουν σε μεταβολές στο νευροενδοκρινικό σύστημα και να προκαλέσουν υπογονιμότητα και στειρότητα (Harrison & Sidebottom, 2009).

2.6.4 Κατανάλωση Αλκοόλ και Καφεΐνη και Κάπνισμα

Στον σύγχρονο τρόπο ζωής, το αλκοόλ η καφεΐνη, το κάπνισμα και άλλες ουσίες, αποτελούν αναπόσπαστες συνήθειες τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες, ακόμη και αν οι βλαβερές επιδράσεις τους στον οργανισμό είναι γνωστές. Παρότι οι ουσίες αυτές προσφέρουν άμεση ευχαρίστηση στον χρήστη, έχουν μακροπρόθεσμη εξάρτηση και αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. Το κάπνισμα και το αλκοόλ χρησιμοποιούνται επί το πλείστον ως διαφυγή από στρεσογόνες καταστάσεις και έπειτα γίνεται εθισμός. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και ιδίως οι εγκυμονούσες υποφέρουν ακόμα πιο έντονα από τα αποτελέσματα της χρήσης τους. Η έκθεσή τους σε τερατογόνες και άλλες επιβλαβείς χημικές ενώσεις αποτελεί κίνδυνο για την υγεία των γυναικών ακόμη και πριν την εγκυμοσύνη (Wong-Gibbons et al., 2008). Ας εξετάσουμε όμως αυτές τις επιβλαβείς συνήθειες αναλυτικότερα.

Είναι γεγονός ότι η πλειονότητα των εγκυμοσυνών είναι απρογραμματίστες και οι γυναίκες δεν γνωρίζουν ότι κυοφορούν στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης τους. Καθώς όμως το μεγαλύτερο ποσοστό της νευρωνικής ανάπτυξης λαμβάνει χώρα στις αρχές της εγκυμοσύνης, οι γυναίκες που καταναλώνουν τακτικά αλκοόλ, θέτουν εν αγνοία τους την υγεία του εμβρύου σε κίνδυνο. Πολλές μελέτες υποδεικνύουν την κατανάλωση αλκοόλ ως αιτία υπογονιμότητας (Kesmodel et al., 2002). Καμία από τις μελέτες, ωστόσο, δεν κατάφερε να ορίσει ένα σημείο αναφοράς πέραν του οποίου η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο της υπογονιμότητας. Τα ευρήματα των μελετών όμως, έδειξαν ότι η κατανάλωση αλκοόλ σε υψηλές δόσεις (περισσότερο από τρία ποτά ανά περίπτωση), έχει συσχετισθεί με μία σειρά παθήσεων που περιλαμβάνει εμμηνορρυσιακές ανωμαλίες, αυτόματη αποβολή, εμβρυϊκή υποξία, σύνδρομο εμβρυϊκού αλκοολισμού, μεταγεννητική καχεκτική ανάπτυξη, ανωμαλίες νευρικού σωλήνα, γενετικές ανωμαλίες, και αναπτυξιακές αναπηρίες. Άλλες έρευνες έδειξαν ότι η κατανάλωση αλκοόλ μειώνει το ποσοστό πιθανότητας σύλληψης κατά 50% και επίσης μειώνει τις πιθανότητες επιτυχημένης εμφύτευσης (Albertsen et al., 2004).

Το υπερβολικό κάπνισμα (ενεργητικό ή παθητικό) σε μη εγκυμονούσες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αυξάνει τον κίνδυνο διαταραχών της ωοθυλακιορρηξίας και στις μέλλουσες μητέρες συνδέεται με τερματισμό εγκυμοσύνης και πρόωρο τοκετό, καθώς ένα από τα κύρια συστατικά του τσιγάρου, η νικοτίνη, αποκτά με ευκολία πρόσβαση στα εμβρυϊκά διαμερίσματα, επηρεάζοντας την νευρική ανάπτυξη του εμβρύου (Stene-Larsen et al., 2009). Σύμφωνα με σχετικές έρευνες τα ποσοστά ωοθηκικής εφεδρείας, γονιμοποίησης και εγκυμοσύνης σε καπνίστριες γυναίκες είναι μειωμένα σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες. Επιπλέον, η νικοτίνη η οποία εμπεριέχεται στον καπνό των τσιγάρων, είτε μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα των οιστρογόνων, είτε αναστέλλει την δραστηριότητα της αρωματάσης στα κυττάρων *granulosa* που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή οιστρογόνων. Ακόμη, σε γυναίκες που συνήθιζαν να καπνίζουν 10 έως 20 τσιγάρα ημερησίως, έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της FSH και της ορμόνης της προγεστερόνης είναι αλλοιωμένα (Sharara et al., 1994). Οι μεταβολές στις ενδοκρινικές ορμόνες σε συνδυασμό με το υποβαθμισμένο περιβάλλον της μήτρας είναι πιθανό να αποτελούν σημαντική αιτία των ανωμαλιών της εμμήνου ρύσεως, των διαταραχών ωορρηξίας και των μειωμένων εγκυμοσύνης που παρατηρούνται συχνά σε καπνίστριες γυναίκες (Windham et al., 2005).

Η καφεΐνη είναι μια από τις πιο κοινές και ευρέως καταναλωμένες φαρμακευτικές δραστικές ενώσεις και βρίσκεται στο τσάι, τον καφέ, το κακάο, στα αναψυκτικά ροφήματα και στα φάρμακα. Η υπερβολική πρόσληψή της ωστόσο είναι τοξική. Αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργίες των οστών, καρκίνο αλλά και στειρότητα. Καθώς έχει την δυνατότητα να διασχίζει τον πλακούντα με ευκολία, μπορεί να προκαλέσει πρόβλημα στην ανάπτυξη του εμβρύου και να αυξήσει το κίνδυνο αυτόματης αποβολής (Kuczkowski, 2003). Η καφεΐνη, επίσης, μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό των οιστρογόνων, μέσω της αναστολής της αρωματάσης, η οποία απαιτείται για την μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα (Hassan & Killick, 2004).

Κεφάλαιο 3. Διαγνωστικές Μέθοδοι για την ανίχνευση της απόφραξης των σαλπίνγων

Υπάρχουν πολλές διαγνωστικές μέθοδοι για την ανίχνευση της απόφραξης των σαλπίνγων. Η υστεροσαλπιγγογραφία μπορεί να διενεργηθεί ως προκαταρτική εξέταση διαλογής σε γυναίκες χωρίς φλεγμονώδη νόσο της πυέλου ή ενδομητρίωση, όταν υπάρχει υποψία σαλπιγγικής υπογονιμότητας. Ωστόσο, εάν είναι διαθέσιμη μία υστεροσαλπιγγογραφία-αντίθεση- υπερηχογράφημα (HyCoSy), θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αντ' αυτού. Εάν υπάρχουν άλλες νοσηρότητες η ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε λαπαροσκοπική χρωμοδιασωλήνωση (Mohd Nor et al., 2009).

- Δοκιμή εμφύσησης (Rubin's Test): Η εξέταση αυτή πραγματοποιείται από την έβδομη έως την δέκατη ημέρα μετά την έμμηνο ρύση (δεν διενεργείται σε περίπτωση πυελικής λοίμωξης). Αρχή μεθόδου: ένας σωλήνας συνδέει τον αυχενικό σωλήνα με την περιτοναϊκή κοιλότητα. Όταν ασκηθεί πίεση από τον τράχηλο της μήτρας προς την περιτοναϊκή κοιλότητα, εισέρχεται αέρας ή διοξείδιο του άνθρακα (CO₂), υποδεικνύοντας ότι η σάλπιγγα είναι ανεμπόδιστη (Mohd Nor et al., 2009).
- Υστεροσαλπιγγογραφία (HSG): Αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο, καθώς είναι μη επεμβατική μέθοδος και έχει χαμηλό κόστος. Αφού εκχυθεί ακτινοσκοπική χρωστική στην κοιλότητα της μήτρας, οι σάλπιγγες

εξετάζονται με την χρήση ενισχυτή εικόνας σε αίθουσα ακτινών Χ. Για την παρατήρηση της κοιλότητας της μήτρας, είναι απαραίτητη η χρήση ενός σωληνίσκου ruby και ενός καθετήρα Foley. Η εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται στην όψιμη εμμηνορροϊκή περίοδο η οποία είναι από την 7η έως την 10η ημέρα του κύκλου. Η HSG θα πρέπει να αποφεύγεται σε περίπτωση πυελικής λοίμωξης. Η μέθοδος της υστεροσαλπιγγογραφίας επιτρέπει την φθοροσκοπική προβολή την κοιλότητας της μήτρας και των σαλπίγγων, με την έκχυση ακτινοσκιερού σκιαγραφικού υλικού. Το ποσοστό ευαισθησίας την μεθόδου αυτής είναι 84% και η ειδικότητά της 75% (Ghonge et al., 2020). Αρχή μεθόδου: Με την βοήθεια ενός σωλήνα συνδέεται η περιτοναϊκή κοιλότητα με τον αυχενικό σωλήνα. Η ακτινοσκιερή χρωστική ωθείται υπό πίεση μέσω του τραχήλου και εισέρχεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα υποδεικνύοντας ότι οι σάλπιγγες είναι ανεμπόδιστες (Chalazonitis et al., 2009).

- Λαπαροσκοπική χρωμοδιασωλήνωση: Η λαπαροσκόπηση αποτελεί τον χρυσό κανόνα για την αξιολόγηση της υπογονιμότητας που προέρχεται από σαλπιγγικούς παράγοντες. Η λαπαροσκόπησης συνήθως πραγματοποιείται στην φάση πολλαπλασιασμού. Η μέθοδος αυτή είναι σε θέση να ανίχνευση την βατότητα των σαλπίγγων, την απόφραξη, την κινητικότητα , τις αλλαγές στην υδροσάλπιγγα, τις συμφύσεις από την σάλπιγγα και την συγκόλληση των ινιδίων. Τα μειονεκτήματα της διαδικασίας αυτής είναι ότι είναι δαπανηρή, επεμβατική και η αναισθησία είναι απαραίτητη. Η λαπαροσκόπηση είναι σε θέση να εκτιμήσει την δομή των σαλπίγγων, την σχέση του με άλλους ιστούς και όργανα, να διαχωρίσει με ακρίβεια την πρόσφυση της σάλπιγγας και την πρόσφυση της πυέλου, να αποκαταστήσει την δομή και την κίνηση των σαλπίγγων και να διαγνώσει ασθένειες όπως η πυελική ενδομητρίωση (Watrelet, 2007).
- Sonohysterosalpingography: Πρόκειται για μία χρήσιμη και ασφαλή μέθοδο πρόσβασης στην κοιλότητα της μήτρας και αξιολόγησης της βατότητας των σαλπίγγων. Στο περίπου 200ml φυσιολογικού ορού εκχέονται ελεγχόμενα μέσω ενός καθετήρα Foley 8 αριθμών. Η κατάσταση των σαλπίγγων ελέγχεται από την ροή του αλατούχου διαλύματος κατά μήκος των σαλπίγγων. Η

ανεμπόδιστη λειτουργία των σαλπίνγων μπορεί επίσης να επιβεβαιωθεί από την ελεύθερη διαρροή υγρού στον σάκο Douglas (Cullinan et al., 1995). Η ευαισθησία και η ειδικότητα για την ανίχνευση της υδροσάλπιγγας στην μέθοδο της υστερογραφίας και της υστεροσαλπιγγογραφίας είναι 84,6% και 99,7% αντίστοιχα (Saunders et al., 2011).

- Φαλοσκόπηση: Κατά την διαδικασία της φαλοσκόπησης μια μικρή εύκαμπτη συσκευή οπτικών ινών χρησιμοποιείται για την εξέταση ολόκληρου του μήκους της κοιλότητας της σάλπιγγας. Πραγματοποιείται μέσω της κοιλότητας της μήτρας με την χρήση υστεροσκοπίου. Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνει την άμεση παρατήρηση του στομίου της σάλπιγγας, του βλεννογόνου, των πολύποδων και των θραυσμάτων εντός της σάλπιγγας (Kerin et al., 1991).

Κεφάλαιο 4. Τρόποι αντιμετώπισης της υπογονιμότητας

4.1 Φαρμακευτική θεραπεία για την υπερδιέγερση των ωοθηκών

4.1.1 Κιτρική κλομιφαίνη (CC)

Η κιτρική κλομιφαίνη (CC) είναι το φάρμακο πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της ανεξήγητης υπογονιμότητας και χρησιμοποιείται από την πλειονότητα των παροχών ιατρικής περίθαλψης. Η κιτρική κλομιφαίνη είναι ένας εκλεκτικός ρυθμιστής υποδοχέων οιστρογόνων, ανταγωνιστικός αναστολέας των υποδοχέων οιστρογόνων και έχει μικτή δράση αγωνιστή και ανταγωνιστή που τελικά αυξάνει την απελευθέρωση γοναδοτροπίνων από την πρόσθια υπόφυση. Η ανωοθυλακιόρρηξια τύπου 2 του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά από την θεραπεία με κλομιφαίνη. Δεν παρατηρείται το ίδιο ωστόσο για τη ανωοθυλακιόρρηξια τύπου 1 και 3 του ΠΟΥ, καθώς στις συγκεκριμένες καταστάσεις η κλομιφαίνη κρίνεται αναποτελεσματική.

Η χορήγηση της κλομιφαίνης ξεκινά από την 2η-5η ημέρα του κύκλου και συνεχίζεται για πέντε διαδοχικές ημέρες. Η αρχική ποσότητα κλομιφαίνης που χορηγείται είναι 50mg. Κατά την διάρκεια της θεραπείας συνιστάται στο ζευγάρι να έχουν σεξουαλικές επαφές τακτικά. Συγκεκριμένα η σεξουαλική επαφή χρειάζεται να πραγματοποιείται κάθε δεύτερη μέρα για μία εβδομάδα, ξεκινώντας πέντε ημέρες μετά την λήψη του τελευταίου χαπιού. Οι πιθανότητες σύλληψης αυξάνονται σημαντικά όταν

η φαρμακευτική αγωγή συνδυάζεται με την διαδικασία της ενδομήτριας σπερματέγχυσης (Garcia-Touza, 2021).

4.1.2 Λετροζόλη

Η λετροζόλη αποτελεί ένα ακόμη από του στόματος φάρμακο που χρησιμοποιείται ευρέως για την πρόκληση ωορρηξίας. Η λετροζόλη, ως αναστολέας της αρωματάσης, λειτουργεί εμποδίζοντας τη σύνθεση οιστρογόνων, μειώνοντας την αρνητική οιστρογονική ανάδραση στην υπόφυση. Η λετροζόλη συχνά χρησιμοποιείται για την θεραπεία του καρκίνου του μαστού, όμως υπάρχει πληθώρα επιστημονικής βιβλιογραφίας που υποστηρίζουν τόσο την αποτελεσματικότητα, όσο και την ασφάλεια της χρήσης της για την πρόκληση ωορρηξίας (Santen & Harvey, 1999). Η ποσότητα λετροζόλης που χορηγείται κυμαίνεται από 2,5mg έως 7,5mg και η λήψη της αγωγής ξεκινά από την 3η έως την 7η ημέρα του κύκλου. Η σεξουαλική επαφή απαιτείται τουλάχιστον κάθε πέντε ημέρες μετά την λήξη θεραπείας (όμοια με την θεραπεία της κλομιφαίνης). Επιπλέον, σύμφωνα με την ACOG η θεραπεία της λετροζόλης, θα πρέπει να θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής έναντι της θεραπείας με κιτρική κλομιφαίνη, σε ασθενείς που πάσχουν από PCOS («ACOG Committee Opinion: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice,» 2018). Μάλιστα σύμφωνα με μία μελέτη που συγκρίθηκαν οι δύο αυτές θεραπείες, η λετροζόλη αποδείχθηκε προτιμώμενη μέθοδος καθώς ο ρυθμός ανάπτυξης μονοωοθυλακίων ήταν υψηλότερος και το ποσοστό δίδυμων κυήσεων μειωμένος.

Επιπλέον στην θεραπεία με λετροζόλη δεν παρατηρούνται αντιοιστρογονικές επιδράσεις στο ενδομήτριο και το κεντρικό νευρικό σύστημα και τέλος τα επίπεδα οιστραδιόλης είναι σημαντικά χαμηλότερα, γεγονός από το οποίο επωφελούνται πολύ οι γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο του μαστού και επιθυμούν να υποβληθούν σε διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης (Casper & Mitwally, 2006).

4.1.3 Θεραπεία γοναδοτροπίνων

Η θεραπεία με γοναδοτροπίνες αποτελεί μια αρκετά πιο εντατική φαρμακευτική θεραπεία που χρησιμοποιείται για της διαταραχές της ωορρηξίας τάξης 1, 2 και 3 σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Οι γοναδοτροπίνες είναι ιδιαίτερα ωφέλιμες για τις γυναίκες οι οποίες έπειτα από πολλαπλούς κύκλους

κλομιφαίνης, δεν είχαν επιτυχημένη σύλληψη. Το ποσοστό γεννήσεων έπειτα από τη χορήγηση γοναδοτροπίνων, σε μία σχετική έρευνα, έδειξε να είναι αυξημένο σε σύγκριση με το ποσοστό γεννήσεων σε γυναίκες που συνέχισαν την θεραπεία κλομιφαίνης (Weiss et al., 2018). Τα πρωτόκολλα δοσολογίας που χρησιμοποιούνται για την συγκεκριμένη θεραπεία ποικίλουν και εξαρτώνται με τις προτιμήσεις του εκάστοτε παρόχου ιατρικής περίθαλψης. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι κατά την χορήγηση γοναδοτροπίνων, απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενή. Η αξιολόγηση για την ανάπτυξη των ωοθυλακίων πραγματοποιείται με την χρήση διακολπικών υπερηχογραφήματων, κάθε δύο με τρεις ημέρες κατά την διάρκεια της όψιμης ωοθυλακικής φάσης. Το μέγεθος των ώριμων ωοθυλακίων είναι τουλάχιστον 18mm και τα επίπεδα οιστραδιόλης θα πρέπει να είναι μεγαλύτερα από 200pg/mL. Την στιγμή που θα εντοπισθεί ώριμο ωοθυλάκιο, η ωορρηξία θα προκληθεί με την χορήγηση υποδόριας ένεσης ανασυνδυασμένης HCG 250mg, ή με την χορήγηση ενδομυϊκής ένεσης, ουροποιητικής HCG 10.000U (Ludwig et al., 2003). Αφού επιτευχθεί η πρόκληση της ωορρηξίας ακολουθεί η διαδικασία της σπερματέγχυσης έπειτα από 24-36 ώρες (Cantineau et al., 2014).

4.2 Διαχείριση υπογονιμότητας σε ασθενείς με PCOS

Θεραπεία πρώτης γραμμής για τη στειρότητα σε ασθενείς με PCOS αποτελεί η προαναφερθείσα αγωγή με κιτρική κλομιφαίνη καθώς με την λειτουργία της, οδηγεί στην παλμική απελευθέρωση γοναδοτροπίνων (GnRH), με αποτέλεσμα την έκκριση της FSH και της LH και την πρόκληση ωορρηξίας (Norman & Teede, 2018). Ως θεραπεία δεύτερης γραμμής - εάν και φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με PCOS - προτιμάται, η επίσης προαναφερθείσα αγωγή με λετροζόλη (Tay et al., 2018). Ως συμπληρωματική θεραπεία για την υπογονιμότητα σε ασθενείς με PCOS, έχει προταθεί η μεταφορμίνη. Η ουσία αυτή συμβάλλει στην πρόληψη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Η αγωγή με μεταφορμίνη έχει δείξει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε παχύσαρκους ασθενείς. Μετά την επίτευξη εγκυμοσύνης οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη, μπορούν να συνεχίσουν την αγωγή ως θεραπεία για τον έλεγχο του σακχάρου (Glintborg et al., 2014).

4.3 Διαχείριση υπογονιμότητας που προκαλείται από ενδομητρίωση

Οι κύριες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας σε ασθενείς που πάσχουν από ενδομητρίωση είναι δύο και περιλαμβάνουν είτε την διέγερση της ωορρηξίας και την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, είτε την καταστολή ανάπτυξης των ωοθυλακίων με σκοπό την δημιουργία αμηνόρροιας και την αναστολή της διεύρυνσης των ενδομητριωτικών βλαβών (Macer & Taylor, 2012).

Η κιτρική κλομιφαίνη είναι η πιο ευρέως συνταγογραφούμενη αγωγή για την πρόκληση της ωορρηξίας, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με γοναδοτροπίνες. Άλλη θεραπεία για την διέγερση των ωοθηκών περιλαμβάνει αναστολείς της αρωματάσης, ωστόσο έχει παρατηρηθεί ότι η θεραπεία αυτή προκαλεί λειτουργικές κύστες ωοθηκών. Για τον λόγο αυτό σε γυναίκες που βρίσκονται κοντά σε ηλικία εμμηνόπαυσης, η προαναφερθείσα μέθοδος θα πρέπει να συνοδεύεται με χορήγηση αγωνιστών GnRH ή από του στόματος αντισυλληπτικών φαρμάκων (Tanbo & Fedorcsak, 2017). Σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παρατεταμένη θεραπεία με αγωνιστές GnRH πριν την διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης, αυξάνει τις πιθανότητες σύλληψης, καθώς η προεπεξεργασία με αγωνιστές GnRH, είναι σε θέση να βελτιώσει την κατάσταση των ωαρίων και του περιβάλλοντος των ωοθηκών (Lee et al., 2020).

Για τις νεαρές γυναίκες (κάτω των 35 ετών) που πάσχουν από ήπια ενδομητρίωση, οι προτεινόμενες μέθοδοι αντιμετώπισης της υπογονιμότητας, περιλαμβάνουν την αναμενόμενη διαχείριση ή την μέθοδο υπερωορρηξίας σε συνδυασμό με ενδομήτρια σπερματέγχυση. Όσον αφορά τις γυναίκες άνω των 35 ετών, η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας που προέρχεται από ενδομητρίωση σταδίου 1 και 2, επιτυγχάνεται με την μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Για τις υπογόνιμες ασθενείς που πάσχουν από ενδομητρίωση σταδίου 3 και 4, η χειρουργική επέμβαση με λαπαροσκόπηση, αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή. Για τις γυναίκες με μέτρια ή σοβαρή ενδομητρίωση η μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης αποτελεί την καλύτερη επιλογή εάν οι προαναφερθείσες μέθοδοι δεν οδηγήσουν στα επιθυμητά αποτελέσματα (Muzii et al., 2017).

4.3.1 Επιλογές χειρουργικής θεραπείας

Στην υπογονιμότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση, η λαπαροτομία, η λαπαροσκόπηση ή η ρομποτική χειρουργική, αποτελούν τις επεμβατικές θεραπευτικές μεθόδους. Η λαπαροσκοπική επέμβαση επιλέγεται συχνότερα λόγω του χαμηλότερου κόστους και της συντομότερης ανάρρωσης και νοσηλείας (Bafort et al., 2020). Η επέμβαση αυτή στοχεύει στην αφαίρεση ενδομητριοτικών εμφυτευμάτων και ενδομητριομάτων και στην αποκατάσταση της φυσιολογικής ανατομίας της πυέλου στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό. Ευρήματα μελετών, έδειξαν ότι τα ποσοστά γονιμότητας και γεννήσεων σε καταστάσεις ήπιας ενδομητρίωσης, βελτιώθηκαν έπειτα από λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο η επιλογή χειρουργικών θεραπειών, ακολουθείται από μία σειρά πιθανών μειονεκτημάτων, όπως παραδείγματος χάρη χειρουργικές επιπλοκές, μείωση του αποθέματος των ωοθηκών, μετεγχειρητικές συμφύσεις κ.α. (Jacobson et al., 2014). Σε περιπτώσεις που παρατηρούνται ενδομητρίωματα ωοθηκών, μεγαλύτερα των 3-4cm, καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τα ποσοστά αυθόρμητης εγκυμοσύνης, έχει δείξει η χειρουργική επέμβαση εκτομής. Η προαναφερθείσα επέμβαση, έχει επίσης συσχετισθεί με μικρότερα ποσοστά υποτροπής και ανακούφισης από τον πόνο (Hart et al., 2008).

Τέλος, η μέθοδος ρομποτικά υποβοηθούμενης λαπαροσκόπησης είναι μια νέα τεχνική που βοηθά στην αντιμετώπιση των ενδομητριοσικών βλαβών, αλλά παρά το υψηλό κόστος που για την διεκπεραίωση της, σχετικές έρευνες δεν έδειξαν σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της τυπικής λαπαροσκόπησης (Berlanda et al., 2017).

4.4 Τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART)

Η τεχνολογία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), περιλαμβάνει διάφορες θεραπευτικές μεθόδους, οι οποίες συνδυάζουν την ωοθηλακική διέγερση με τον κατάλληλο χειρισμό και προετοιμασία των γαμετών, προκειμένου να επιλυθούν τα προβλήματα που σχετίζονται με την στειρότητα. Η τεχνολογία αυτή περιλαμβάνει in vivo και in vitro τεχνικές. Η τεχνική in vivo που χρησιμοποιείται συχνότερα αναφέρεται στην ενδομήτρια σπερματέγχυση (μεταφορά του σπέρματος στην κοιλότητα της μήτρας), αφού έχει προηγηθεί διέγερση των ωοθυλακίων. Κατά την διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης, η οποία θεωρείται η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη in vitro τεχνική, τα

ωάρια, εξάγονται από την μήτρα και πριν επαναφερθούν σε αυτή, προηγείται η γονιμοποίηση και η ανάπτυξή τους στο εργαστήριο (Farquhar & Marjoribanks, 2018).

4.5 Μέθοδος Εξωσωματικής Γονιμοποίησης (IVF)

Η θεραπεία IVF θεωρείται η πιο αποτελεσματική θεραπεία για της υπογόνιμες γυναίκες. Οι διαδικασίες της εξωσωματικής γονιμοποίησης χωρίζεται σε μερικά βήματα. Κατά το πρώτο βήμα με την χρήση φαρμάκων επιτυγχάνεται η διέγερση των ωοθηκών και η καταστολή του εμμηνορροϊκού κύκλου. Ύστερα από την επιτυχημένη διέγερση του ωοθυλακίου, απαιτείται στενή παρακολούθηση της ασθενούς σε τακτά χρονικά διαστήματα για την αξιολόγηση της ανάπτυξής του. Προκειμένου το ωάριο να φτάσει στο τελικό στάδιο ωρίμανσης χορηγείται φαρμακευτική αγωγή. Ακολουθεί η συλλογή του ωαρίου και η in vitro γονιμοποίηση του. Τα γονιμοποιημένα ωάρια καλλιεργούνται σε θρεπτικό υλικό για μερικές ημέρες και τέλος μεταφέρονται στην μήτρα όπου και θα πρέπει να προσκολληθούν (Hamdan et al., 2015).

Κεφάλαιο 5. Εφαρμογή των βλαστοκυττάρων στη γυναικεία υπογονιμότητα

5.1 Ορισμός βλαστοκυττάρων

Τα βλαστοκύτταρα (stem cells) είναι μη διαφοροποιημένα κύτταρα τα οποία υπάρχουν σε διάφορα στάδια της ζωής, συμπεριλαμβανομένης του εμβρυϊκού, αλλά και του ενήλικου σταδίου. Έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε εξειδικευμένα κύτταρα, με αποτέλεσμα να αποτελούν δομικά στοιχεία ιστών και οργάνων. Τα εξειδικευμένα για τους ιστούς βλαστοκύτταρα, βρίσκονται στα μετα- νεογνικά και ενήλικα στάδια της ζωής του ανθρώπου και αποτελούν καίριο ρόλο για την αναγέννηση και αναδόμηση των ιστών, ύστερα από βλάβη ή τραυματισμό των οργάνων. Ωστόσο, πολλές πτυχές των βλαστικών κυττάρων κατά τα μετα- νεογνικά και ενήλικα στάδια της ζωής, παραμένουν ανεξερεύνητες. Η δυνατότητα τους να επαναπρογραμματιστούν και να εξελιχθούν σε μία μεγάλη ποικιλία κυτταρικών τύπων, απεικονίζει την πολυπλοκότητα της ανθρώπινης ανάπτυξης και φυσιολογίας. Λόγω των βασικών αυτών ιδιοτήτων τους, τα βλαστοκύτταρα αποτελούν ρόλο ζωτικής σημασίας για την αναπτυξιακή βιολογία, την αναγέννηση των ιστών και την αντικατάσταση των κυττάρων που είτε έχουν υποστεί

κάποιου είδους βλάβη, είτε έχει επέλθει η φυσιολογική γήρανση του ανθρώπινου οργανισμού.

Κύρια χαρακτηριστικά βλαστικών κυττάρων (συνοπτικά):

- Αυτονομία: Τα βλαστοκύτταρα έχουν την ικανότητα να αναπτυχθούν αυτόνομα, χωρίς την ανάγκη για εξωτερική ενεργοποίηση.
- Αναπαραγωγή: Κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης, τα βλαστοκύτταρα πολλαπλασιάζονται, δημιουργώντας μια πληθώρα εξειδικευμένων κυττάρων.
- Πλαστικότητα: Τα βλαστοκύτταρα μπορούν να εξελιχθούν σε πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων, όπως νευρικά, μυϊκά, οστικά, και διάφορους άλλους τύπους.
- Διάρκεια Ζωής: Τα βλαστοκύτταρα μπορούν να παραμείνουν ακέραια για μεγάλο χρονικό διάστημα, διασφαλίζοντας τη διαρκή ανανέωση των ιστών.

Οι παραπάνω ιδιότητες είναι πιθανό να διαφέρουν μεταξύ των διαφορετικών ειδών βλαστικών κυττάρων. Παραδείγματος χάριν, η ικανότητα αυτό-ανανέωσης και πολλαπλασιασμού στα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (ESCs), τα οποία προέρχονται από την βλαστοκύστη, είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτά που βρίσκονται σε ενήλικους ιστούς, καθώς δεν πολλαπλασιάζονται εκτενώς και μπορούν να διαφοροποιηθούν μόνο σε κύτταρα ειδικά για τον συγκεκριμένο ιστό.

Ο ανθρώπινος οργανισμός αναπτύσσεται από το ζυγωτό και την βλαστοκύστη, από τα οποία προέρχονται και τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (ESCs). Τα ESCs συμβάλουν στη δημιουργία των τριών βασικών γενετικών στρώσεων, του ενδοδέρματος, του μεσοδέρματος και του εκτοδέρματος. Από αυτές τις στρώσεις, αναπτύσσονται συγκεκριμένα όργανα. Ενώ κάποια προγονικά κύτταρα συμβάλλουν στον σχηματισμό των οργάνων, δεν υπόκεινται τελικά στην διαφοροποίηση και παραμένουν ως βλαστικά κύτταρα ιστού. Τα βλαστικά αυτά κύτταρα, εντοπίζονται σε διάφορα μέρη του σώματος, όπως το αίμα, ο μυελός των οστών, τα οστά, τους μυς, το ήπαρ, τον εγκέφαλο, το δέρμα και τον γαστρεντερικό σωλήνα. Τα κύτταρα αυτά παραμένουν αδρανή στους ιστούς και πολλαπλασιάζονται, μόνο σε περίπτωση τραυματισμού τους. Για παράδειγμα, σε ιστούς όπως ο μυελός των οστών, το ήπαρ, ο πνεύμονας και το έντερο, τα βλαστικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται τακτικά για να αντικαταστήσουν τα κύτταρα κατά την φυσιολογική ανανέωση ή κατά τραυματισμό, ενώ στον πάγκρεας, την καρδιά ή το νευρικό σύστημα,

πολλαπλασιάζονται για να αντικαταστήσουν τα κατεστραμμένα κύτταρα μετά από τραυματισμό.

Μία από τις κύριες ιδιότητες των βλαστοκυττάρων, δηλαδή η δυνατότητα διαφοροποίησης, ποικίλει ανάμεσα στα βλαστικά κύτταρα, ανάλογα με την προέλευσή τους. Η κατηγοριοποίησή τους σχετικά με την δυνατότητα διαφοροποίησης, γίνεται σε πέντε ομάδες.

5.2 Κατηγορίες Βλαστοκυττάρων βάση δυνατότητας διαφοροποίησης

5.2.1 Totipotent ή omniotent βλαστικά κύτταρα

Τα Totipotent ή omniotent βλαστικά κύτταρα είναι τα πλέον ανεξέλιξιμα κύτταρα και βρίσκονται στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης. Ένα γονιμοποιημένο ωάριο και τα προϊόντα των πρώτων δύο διαιρέσεων, ανήκουν σε αυτόν τον τύπο βλαστικού κυττάρου, και διαφοροποιούνται τόσο σε εμβρυϊκούς, όσο και σε εξωεμβρυϊκούς ιστούς, οδηγώντας στην δημιουργία του εμβρύου και του πλακούντα (Rossant, 2001).

5.2.2 Πλουριποτικά βλαστικά κύτταρα (Pluripotent cells)

Τα πλουριποτικά βλαστικά κύτταρα έχουν την δυνατότητα να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα που προέρχονται από τις τρεις προαναφερθείσες γενετικές στρώσεις, από τις οποίες αναπτύσσονται, όλοι οι ιστοί και τα όργανα. Τα βλαστοκύτταρα της κατηγορίας αυτής, που προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης, ονομάζονται ESCs. Πρόσφατα, οι Takahashi και Yamanaka, δημιούργησαν πλουριποτικά κύτταρα μέσω του επαναπρογραμματισμού σωματικών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά είναι γνωστά ως iPSCs και έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με τα ESCs (Takahashi & Yamanaka, 2006).

5.2.3 Πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (Multipotent cells)

Τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα βρίσκονται στους περισσότερους ιστούς και προέρχονται μόνο από μία γενετική στρώση (Ratajczak et al., 2012). Τα πιο αναγνωρίσιμα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα ονομάζονται μεσεγχοματικά (MSCs) και μπορούν να προέλθουν από διάφορους ιστούς, όπως για παράδειγμα το ιστό του μυελού των οστών, των οστών, του λιπώδη ιστού, του ιστού του ομφάλιου λώρου και του

περιφερικού αίματος (Augello et al., 2010). Τα MSCs είναι προσκολλημένα σε τρυβλία κυτταροκαλλιέργειας και διακρίνονται με βάση ειδικούς επιφανειακούς δείκτες κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να εξελιχθούν και να μετατραπούν σε ιστούς που προέρχονται από το μεσόδερμα, όπως ο λιπώδης ιστός, τα οστά, οι χόνδροι και οι μύες. Πρόσφατα, τα MSCs κατάφεραν να διαφοροποιηθούν και να μετατραπούν σε νευρικό ιστό, προερχόμενο από το εκτόδερμα. Αυτό αποτελεί ένα παράδειγμα υπερδιαφοροποίησης, όταν ένα κύτταρο από ένα συγκεκριμένο γενετικό στρώμα (μεσόδερμα) εξελίσσεται και μεταμορφώνεται σε νευρικό ιστό (εκτόδερμα) (Barzilay et al., 2009).

5.2.4 Ολιγοδύναμα βλαστικά κύτταρα (Oligopotent cells)

Τα ολιγοδύναμα βλαστικά κύτταρα είναι ικανά να ανανεώνονται αυτόματα και να δημιουργούν δύο ή περισσότερες γενεαλογικές γραμμές σε έναν συγκεκριμένο ιστό. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι η οφθαλμική επιφάνεια του χοίρου, συμπεριλαμβανομένου του κερατοειδούς, περιέχει ολιγοδύναμα βλαστικά κύτταρα που δημιουργούν απομονωμένες κυτταρικές αποικίες στον κερατοειδή ιστό και τον επιπεφύκοτα (Marone et al., 2002).

5.2.5 Μονοδύναμα βλαστικά κύτταρα (Oligopotent cells)

Τα μονοδύναμα βλαστικά κύτταρα μπορούν να ανανεώνονται αυτόματα και να μετατρέπονται σε έναν μόνο συγκεκριμένο τύπο κυττάρου, δημιουργώντας μια μόνο γενεαλογική γραμμή. Ένα παράδειγμα αυτών είναι τα μυϊκά βλαστικά κύτταρα, τα οποία μετατρέπονται σε ώριμα μυϊκά κύτταρα και δεν εξελίσσονται σε άλλους τύπους κυττάρων (Overturf et al., 1997).

Η κατηγοριοποίηση των βλαστοκυττάρων ανάλογα με την προέλευσή τους, επιτυγχάνεται χωρίζοντάς τα σε τέσσερις ομάδες (Ilic & Polak, 2011).

5.3 Κατηγορίες Βλαστοκυττάρων βάση προέλευσης

5.3.1 Εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (ESCs)

Τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (ESCs) είναι πολυδύναμα κύτταρα που προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης, περίπου 5-6 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση. Αυτά τα κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να μετατραπούν σε ιστούς που προέρχονται από τα τρία κύρια γενετικά στρώματα, αλλά μπορούν επίσης να διατηρηθούν σε μια μη διαφοροποιημένη κατάσταση για μεγάλο χρονικό διάστημα σε καλλιέργεια. Η βλαστοκύστη αποτελείται από δύο κυτταρικά στρώματα, το εσωτερικό στρώμα που θα δημιουργήσει το έμβρυο και το εξωτερικό στρώμα που ονομάζεται τροφοβλάστης και θα δημιουργήσει τον πλακούντα. Τα κύτταρα από το εσωτερικό στρώμα διαχωρίζονται από τα κύτταρα των τροφοβλαστών και τοποθετούνται σε ένα τρυβλίο κυτταροκαλλιέργειας υπό συγκεκριμένες συνθήκες για την ανάπτυξη ESCs (Bongso, 2006). Τα ESCs αναγνωρίζονται από την παρουσία παραγόντων μεταγραφής όπως οι Nanog και Oct4 (Hambiliki et al., 2012). Αυτοί οι παράγοντες διατηρούν τα βλαστικά κύτταρα σε μια μη διαφοροποιημένη κατάσταση, ικανή για αυτοανανέωση (Liang et al., 2008). Τα ESCs που έχουν καλλιεργηθεί σε μη διαφοροποιημένη κατάσταση χωρίς γενετικές ανωμαλίες μπορούν να πολλαπλασιαστούν ως γραμμές ESC. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να καταψυχθούν και αποψυχθούν με σκοπό την χρήση τους σε μελλοντικές καλλιέργειες και πειράματα. Οι συνθήκες καλλιέργειας είναι κρίσιμες για τη διατήρηση των ESCs σε μη διαφοροποιημένη κατάσταση. Χρησιμοποιείται είτε ένα στρώμα τροφοδότη εμβρυϊκών κυττάρων ινοβλαστικής καλλιέργειας (MEFCs) είτε ένα μέσο που περιέχει την κυταροκοκίνη του αντι-διαφοροποιητικού ανασταλτικού παράγοντα λευχαιμίας (LIF). Η αφαίρεση του LIF από το μέσο ή η απομάκρυνση των ESCs από το στρώμα κυττάρων ινοβλαστικής καλλιέργειας οδηγεί στον σχηματισμό «εμβρυοειδών σωμάτων», όπου παρουσιάζονται και τα τρία βλαστικά στρώματα (ενδοδερμικό, μεσοδερμικό και εκτόδερμα) (Thoma et al., 2012).

5.3.2 Βλαστοκύτταρα προερχόμενα από ενήλικο ιστό

Μερικά παραδείγματα των βλαστοκυττάρων αυτής της κατηγορίας, περιλαμβάνονται τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (MSCs) και τα βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από τον ιστό του πλακούντα. Σύμφωνα με μελέτες, τα κύτταρα αυτά έχουν αντιφλεγμονώδεις

ιδιότητες και ενισχύουν την αποκατάσταση κυτταρικών βλαβών. Παρόλο που η ικανότητα διαφοροποίησής τους είναι περιορισμένη, έχει αποδειχθεί ότι είναι ικανό να διαφοροποιηθούν σε ιστούς από διάφορα γεννητικά όργανα με *in vitro* διαδικασίες (Ilancheran et al., 2009). Τα βλαστοκύτταρα που προέρχονται από ενήλικους ιστούς είναι δυνατόν να ληφθούν και από τα τρία γενετικά στρώματα, καθώς και από τον ιστό του πλακούντα. Αρκετές μελέτες έχουν έδειξαν ότι η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων της συγκεκριμένης κατηγορίας, είναι σε θέση να αποκαταστήσει κατεστραμμένα όργανα *in vivo*, όπως π.χ. η αποκατάσταση του οστικού ιστού, μέσω της διαφοροποίησης των βλαστικών κυττάρων και τη δημιουργία νέων εξειδικευμένων κυττάρων (Chimutengwende-Gordon & S. Khan, 2012).

5.3.3 Ιστικά βλαστικά κύτταρα

Η ικανότητα ορισμένων ιστών και οργάνων να ανανεώνονται και να επιδιορθώνονται έπειτα από την πρόκληση κάποιας βλάβης, εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τα ιστικά βλαστοκύτταρα (Poliwoda et al., 2022). Η πλειονότητα των ιστικών βλαστικών κυττάρων, κατά βάση παραμένουν αδρανή αλλά ενεργοποιούνται από συγκεκριμένα σήματα κατά την διάρκεια τραυματισμού με σκοπό την επιδιόρθωσή του. Η αδράνεια αυτή των ιστικών βλαστικών κυττάρων, εάν και δεν έχει κατανοηθεί σε βάθος, πιθανώς επηρεάζεται από το περιβάλλον (Yeung et al., 2011). Η ιδιότητα τους αυτή είναι σημαντική για την διατήρηση ενός πληθυσμού κυττάρων που η μοναδική τους λειτουργία είναι η δημιουργία ειδικών για τους ιστούς κυττάρων σε περίπτωση βλάβης (Snippert & Clevers, 2011).

5.3.4 iPSCs

Τα βλαστοκύτταρα iPSCs παράγονται από γενετικά επαναπρογραμματισμένα σωματικά κύτταρα ενηλίκων. Ευρήματα μίας μελέτης απέδειξαν ότι τα κύτταρα αυτά είναι παρόμοια με τα ESCs σε ότι αφορά τη μορφολογία, τον πολλαπλασιασμό, τα επιφανειακά αντιγόνα, τη γονιδιακή έκφραση, την επιγενετική κατάσταση πολυδύναμων κυτταρικών ειδικών γονιδίων και τη λειτουργία της τελομεράσης. Επιπλέον, μπορούσαν να διαφοροποιηθούν σε κυτταρικούς τύπους από όλα τα τρία βλαστικά στρώματα *in vitro* (Drozd et al., 2015).

5.4 Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα (MSCs) στην γυναικεία υπογονιμότητα

Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs) έχουν λάβει αυξανόμενη προσοχή για την πιθανή θεραπευτική τους χρήση σε διάφορες ασθένειες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Η Επιτροπή Μεσεγχυματικών και Βλαστοκυττάρων Ιστού της Διεθνούς Εταιρείας Κυτταροθεραπείας εισήγαγε συγκεκριμένα πρότυπα για τα MSCs, τα οποία προορίζονται για έρευνα και κλινικές εφαρμογές (Dominici et al., 2006). Πρώτον, τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα πρέπει να προσκολλώνται σε πλαστικό όταν διατηρούνται σε τυπικά μέσα κυτταροκαλλιέργειας. Δεύτερον, τα MSCs θα πρέπει να έχουν ένα συγκεκριμένο πρότυπο γονιδιακής έκφρασης, που εκφράζει τα επιφανειακά μόρια CD73, CD90 και CD105 αλλά δεν εκφράζει CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45 και CD79a. Τέλος, τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα θα πρέπει να είναι σε θέση να διαφοροποιούνται σε διάφορους τύπους κυττάρων υπό συνθήκες κυτταροκαλλιέργειας, συμπεριλαμβανομένων των λιποκυττάρων, των οστεοβλαστών και των χονδροβλαστών (Galipeau et al., 2015).

Η εφαρμογή των MSCs ως θεραπεία της υπογονιμότητας έχει εξετασθεί από διάφορες μελέτες, ιδίως με την αποκατάσταση της λειτουργίας των ωθηκών σε διάφορες γυναικολογικές παθήσεις. Έχει αποδειχθεί ότι τα MSCs μεταναστεύουν αυθόρμητα στις προβληματικές ωθήκες και προσκολλώνται και πολλαπλασιάζονται ως ανταπόκριση σε διάφορους αυξητικούς παράγοντες και ορμόνες. Ευρήματα αυτών των ερευνών έδειξαν ότι τα MSCs συμβάλλουν στην βελτίωση και την αποκατάσταση της ωθηκικής λειτουργίας.

Επιπλέον ορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παρακρινική δραστηριότητα των MSCs, έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στην λειτουργία των ωθηκών σε σύγκριση με τις διεγερτικές επιδράσεις, στην κυτταρική ανάπτυξη και την διαφοροποίηση. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα και σε προκαταρκτικές κλινικές δοκιμές, έγινε σαφές ότι τα MSCs προσφέρουν ανοσοτροποποιητικά αποτελέσματα, μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η παρακρινική λειτουργία των MSCs ελέγχεται στενά από την οδό σηματοδότησης RAP1/NFκb (Zhang et al., 2015). Το μονοπάτι σηματοδότησης NFκb είναι ιδιαίτερα ενεργό στις φλεγμονώδεις ασθένειες του αναπαραγωγικού συστήματος. Οι επιδράσεις αυτές φαίνεται να σχετίζονται με οδούς που προάγουν την αναγέννηση και την αγγειογένεση, και μπορεί επίσης να βελτιώσουν τη λειτουργία των ωθηκών. Αυτή η

πιθανή μέθοδος λειτουργίας των MSCs είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι αυτά τα μονοπάτια μπορούν να ρυθμίσουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις και τη φλεγμονή, να βελτιώσουν τους τραυματισμένους ιστούς και να διεγείρουν τα προγονικά κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε συγκεκριμένα κύτταρα ιστού (Xie et al., 2019).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η αποτελεσματικότητα της αναπαραγωγικής θεραπείας με BMSCs, οφείλεται στο έκκριμά τους καθώς είναι πλούσιο σε βιοδραστικούς παράγοντες που υποστηρίζουν την ωθητική λειτουργία (Harrell et al., 2019). Τα μόρια αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν αυξητικούς παράγοντες ου μοιάζουν με την ινσουλίνη (IGFs), αγγειακούς ενδοθηλιακούς αυξητικούς παράγοντες (VEGFs) και άλλους αυξητικούς παράγοντες που προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την ανοσορύθμιση με σκοπό την αποκατάσταση της ωθητικής λειτουργίας (Ling et al., 2019). Επιπλέον ορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παρακρινική δραστηριότητα των MSCs, έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στην λειτουργία των ωθηκών σε σύγκριση με τις διεγερτικές επιδράσεις, στην κυτταρική ανάπτυξη και την διαφοροποίηση. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα και σε προκαταρκτικές κλινικές δοκιμές, έγινε σαφές ότι τα MSCs προσφέρουν ανοσοτροποιοτικά αποτελέσματα, μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η παρακρινική λειτουργία των MSCs ελέγχεται στενά από την οδό σηματοδότησης RAP1/NFκβ (Zhang et al., 2015). Το μονοπάτι σηματοδότησης NFκβ είναι ιδιαίτερα ενεργό στις φλεγμονώδεις ασθένειες του αναπαραγωγικού συστήματος. Οι επιδράσεις αυτές φαίνεται να σχετίζονται με οδούς που προάγουν την αναγέννηση και την αγγειογένεση και μπορεί επίσης να βελτιώσουν τη λειτουργία των ωθηκών. Αυτή η πιθανή μέθοδος λειτουργίας των MSCs είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι αυτά τα μονοπάτια μπορούν να ρυθμίσουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις και τη φλεγμονή, να βελτιώσουν τους τραυματισμένους ιστούς και να διεγείρουν τα προγονικά κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε συγκεκριμένα κύτταρα ιστού (Xie et al., 2019).

Επιπλέον τα miRNAs και η μεταφορά εξωσωμάτων, υποδεικνύουν έναν νέο μηχανισμό με τον οποίο τα MSCs πραγματοποιούν την λειτουργία τους μέσω της διακίνησης μιτοχονδρίων, τα οποία αποτελούν βασικό παράγοντα σε πολλές βιολογικές διεργασίες. Ορισμένες κυτταροκίνες, συγκεκριμένα η IL-6 και ο TNF-α, είναι σε θέση να προκαλέσουν σκελετική αναδιάταξη των MSCs και να σχηματίσουν σήραγγες

νανοσωλήνων, μέσω των οποίων πραγματοποιείται η μετακίνηση των μιτοχονδρίων από τα MSCs σε γειτονικά κύτταρα. Οι θεραπευτικές επιδράσεις των MSCs και η κατεύθυνση της μιτοχονδριακής μεταφοράς, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το περιβάλλον που προέρχονται τα MSCs (Court et al., 2020).

5.5 Στρωματικά Κύτταρα Μυελού των Οστών (BMSCs) στη γυναικεία υπογονιμότητα

Τα BMSCs αποτελούν μια ετερογενή συλλογή κυττάρων που υποστηρίζουν τα αιμοποιητικά κύτταρα. Η συγκεκριμένη κατηγορία κυττάρων περιεγράφηκε για πρώτη τους Owen και Friedenstein, οι οποίοι κατάφεραν να τα απομονώσουν από εμπύρηννα κύτταρα του μυελού των οστών (Altaner et al., 2013). Η λειτουργική φύση και η ικανότητα διαφοροποίησης αυτών των κυττάρων έχει ερευνηθεί σε ποικίλες μελέτες. Τα BMSCs έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε λιποκύτταρα, χονδροβλάστες και οστεοβλάστες. Είναι ενδιαφέρον ότι τα κύτταρα αυτά, έχουν επίσης την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε ενδοθηλιακά και κοκκιώδη κύτταρα (GCs), καθώς και σε κύτταρα του εδνομητρίου (Besikcioglu et al., 2019). Επιπλέον έχει παρατηρηθεί, ότι τα BMSCs κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες είναι ικανά να επανασχηματίσουν νέο οστό, όταν έχει προηγηθεί μεταμόσχευση του μυελού των οστών. Το γεγονός ότι τα κύτταρα αυτά μπορούν να χειραγωγηθούν σε πειραματικές διαδικασίες και κατά συνέπεια να σχηματίσουν οστό, προσφέρει ένα σύστημα που αποτελεί πρότυπο για την δοκιμή θεραπευτικών μεθόδων με σκοπό την βελτίωση της γυναικείας αναπαραγωγικής λειτουργίας (Wei et al., 2013).

Ευρήματα διαφόρων ερευνών έχουν δείξει ότι τα BMSCs, οδηγούν στην βελτίωση της λειτουργίας των ωοθηκών και στη μείωση της ωοθηκικής ανεπάρκειας (Fu et al., 2017). Η θεραπεία με BMSCs, προκαλεί έκφραση του VEGF, αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης, αποκατάσταση της δομής των ωοθηκών και μειωμένη έκφραση του αποπτικού παράγοντα Caspase-3 (Abd-Allah et al., 2013). Αυτή η αξιοσημείωτη επίδραση των BMSCs, είναι πιθανό να οφείλεται σε αγγειογενετικούς και αυξητικούς παράγοντες που εκκρίνονται από τα κύτταρα. Σε άλλες αξιολογήσεις αναφέρθηκε ότι τα κύτταρα αυτά, μεταναστεύουν στην μήτρα και επάγουν την επιδιόρθωση και την αναγέννηση του κατεστραμμένου ενδομητρίου, τόσο σε ανθρώπινα, όσο και σε ζωικά μοντέλα (Nagori et

al., 2011). Επιπλέον τα CD133+BMSCs τα οποία εμφυτεύονται γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία των κυττάρων στόχων, μπορούν να αυξήσουν τον ρυθμό πολλαπλασιασμού του ιστού του ενδομητρίου, μέσω της παραγωγής IGF1, θρομβοσπονδίνης 1 και άλλων αυξητικών παραγόντων. Ακόμη, αρκετά ευρήματα έδειξαν ότι με την αντικατάσταση BMSCs, είναι πιθανό να βελτιωθεί η δυσλειτουργία του ενδομητρίου και η υπογονιμότητα σε ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο Asherman, καθώς αυξάνεται η δεκτικότητα του ενδομητρίου, επάγεται η αγγειογένεση και η ίνωση καταστέλλεται (Singh et al., 2014).

Άλλες γραμμές έρευνας στους επικεντρώνονται στους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς δράσης που καθιστούν τα BMSCs αποτελεσματικά σε διάφορα μοντέλα ασθενειών. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες τα miRNAs, παίζουν βασικό ρόλο στην ρύθμιση της διαφοροποίησης και αναγέννησης των βλαστοκυττάρων, αναστέλοντας την μετάφραση των mRNA στόχων. Τα μη κωδικοποιημένα αυτά RNAs, ενδέχεται να διαδραματίζουν παρόμοιο ρόλο στην ρύθμιση των φυσιολογικών και παθολογικών λειτουργιών των βλαστοκυττάρων και των αποτελεσμάτων που σχετίζονται με την λειτουργία των ωοθηκών. Έχει διαπιστωθεί ότι η υπερέκφραση του miR-21 στα BMSCs σχετίζεται με την ανάπτυξη των ωοθηλακίων και την απόπτωση των GCs, σε θηλυκούς αρουραίους που έπασχαν από POF, προκαλούμενη από κυκλοφωσφαμίδη. Οι επιδράσεις της υπερέκκρισης των miR-21 στα BMSCs μπορεί να διαμεσολαβούνται από την μείωση της έκφρασης της PDCD 4 και της PTEN (Tian et al., 2019). Επιπλέον η υπερέκφραση του miR-21 συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης και χαμηλότερα επίπεδα FSH (Cervelló et al., 2015).

5.6 Βλαστοκύτταρα που προέρχονται από λιπώδη ιστό (ADSCs) στη γυναικεία υπογονιμότητα

Τα ADSCs αποτελούν μία πιο νέα πηγή MSCs, που εφαρμογή τους στην αναγέννηση των ιστών, έχει στεφθεί με επιτυχία (Ra et al., 2017). Τα ADSCs περιλαμβάνουν ορισμένα αξιοσημείωτα πλεονεκτήματα έναντι των MSC που προέρχονται από άλλες πηγές, όπως τα BMSC. Για παράδειγμα, απομονώνονται εύκολα, με ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους έχουν ανοσοκατασταλτικές λειτουργίες. Η ικανότητα διαφοροποίησης των κυττάρων αυτών, δεν διαφέρουν σε σύγκριση με άλλα MSCs, παράγοντας λιποκύτταρα,

οστεοβλάστες και χονδροβλάστες, καθώς και νευρικά κύτταρα, καρδιομυοκύτταρα, μυοκύτταρα, αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και ηπατοκύτταρα. Ως εκ τούτου, αυτά τα κύτταρα έχουν τη δυνατότητα για διάφορες εφαρμογές (Choudhery et al., 2014).

Προηγούμενα δεδομένα έχουν δείξει ότι η θεραπεία με βάση το ADSC ρυθμίζει την έκφραση του VEGF, επάγει την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων και βελτιώνει την ποιότητα του μωσχεύματος των ωθηκών σε αρουραίους . Επιπλέον, τα ADSCs αποδείχθηκε ότι βελτιώνουν τη λειτουργία των ωθηκών σε ποντίκια μετά από χημειοθεραπεία, αυξάνοντας τον αριθμό των νέων αιμοφόρων αγγείων και ωοθυλακίων. Η προσθήκη ικρίωματος κολλαγόνου αύξησε τη βραχυπρόθεσμη διατήρηση των ADSCs στις ωθηκές θηλυκών αρουραίων με POF σε σύγκριση με τη θεραπεία ADSC μόνο (Damous et al., 2015). Επιπλέον, τα κύτταρα αυτά είναι ικανά να αυξήσουν τον αριθμό των ωοθυλακίων και να βελτιώσουν την ωορρηξία σε περιπτώσεις POF που προκαλούνται από κυκλοφωσφαμίδη (C. Zhang, 2019). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε μια άλλη μελέτη, απομονώθηκαν αλλογενή ADSCs από γυναίκες με ενδομητρίωση με σκοπό να διερευνηθούν οι επιδράσεις τους στα κύτταρα που προέρχονται από ενδομητρίωση. Ωστόσο, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αλλογενή ADSCs δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως θεραπευτική στρατηγική για ασθενείς με ενδομητρίωση, καθώς μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη έκτοπου ενδομητρικού ιστού και να ενισχύσουν την ανάπτυξη ενδομητρίωσης (Abomaray et al., 2018). Είναι ενδιαφέρον ότι η χρήση ADSCs μαζί με οιστρογόνα αύξησε την αναγέννηση του ενδομητρίου σε ένα θηλυκό μοντέλο αρουραίου του συνδρόμου Asherman (Kilic et al., 2014).

5.7 Μεσεγχυματικά Βλαστοκύτταρα Εμμηνορροϊκού Αίματος (MenSCs) στην γυναικεία υπογονιμότητα

Τα MenSCs είναι μια ακόμη νέα πηγή MSC τα οποία ανακαλύφθηκαν το 2007 και από τότε έχουν στρέψει την προσοχή πάνω τους. Τα MenSCs βρίσκονται και συλλέγονται από το εμμηνορροϊκό αίμα και παρουσιάζουν ορισμένα αποκλειστικά χαρακτηριστικά των πιο γνωστών βλαστικών κυττάρων και προσφέροντας μια εναλλακτική πηγή κυττάρων για κλινικές εφαρμογές στην αναγέννηση ιστών. Η περισυλλογή των MenSCs είναι εύκολη και επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας μη επεμβατικές τεχνικές (Zhong et al., 2009). Αρκετές έρευνες έχουν δείξει τα ευεργετικά αποτελέσματα της χρήσης των MenSCs σε μία σειρά

ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των νευροεκφυλιστικών διαταραχών (Wolff et al., 2015). Είναι αξιοσημείωτο ότι μερικές μελέτες έχουν αναφέρει έναν προστατευτικό ρόλο των MenSCs έναντι του θανάτου των GCs. Σε αυτές τις μελέτες, τα MenSCs αποκατέστησαν τη λειτουργία των ωοθηκών (Manshadi et al., 2019). Είναι πιθανό αυτή η επίδραση να διαμεσολαβείτε από τη μείωση της έκφρασης και της βλάβης του GADD45B, ενός αισθητήρα στρες που εμπλέκεται στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, και από την αύξηση της έκφρασης του ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης 2 και της κυκλίνης B1 ως επαγωγής κυτταρικού κύκλου (Yan et al., 2019). Επιπλέον, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με MenSCs οδήγησε στην αύξηση των επιπέδων αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 2, με αποτέλεσμα ευεργετικές επιδράσεις στη δομή και τη λειτουργία των ωοθηκών (Wang et al., 2017).

Το υποσύνολο των κυττάρων του ενδομητρίου παρουσιάζουν ιδιότητες MenSCs. Είναι ενδιαφέρον ότι τα MenSCs που συλλέγονται από έκτοπες ενδομητριοτικές αλλοιώσεις φαίνεται να προάγουν την παθογένεση της ενδομητρίωσης (Chan et al., 2011). Παρ' όλα αυτά, διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η χρήση MenSCs, βελτιώνει την ανάπτυξη και το πολλαπλασιασμό του ενδομητρίου και τη μείωση της φλεγμονής και της ίνωσης μέσω του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης 5 και της οδού σηματοδότησης Hippo (Zhang et al., 2019). Σε μία έρευνα που διεξήχθη το 2018, αποδείχθηκε η ικανότητα των MenSCs να διαφοροποιούνται σε κύτταρα ενδομητρίου *in vitro* και να ανοικοδομούν τον ιστό του ενδομητρίου σε ζωικά μοντέλα ως απόκριση στα οιστρογόνα και την προγεστερόνη (Zheng et al., 2018). Επιπλέον, η θεραπεία με MenSCs, σε συνδυασμό με ορμονική διέγερση, δείχνει ότι βελτιώνει τη δομή του ενδομητρίου και τη δυνατότητα αναπαραγωγής σε γυναίκες με σύνδρομο Asherman (Tan et al., 2016). Η θεραπεία με MenSCs αυξάνει τη γονιμότητα μέσω της επαγωγής αγγειογενετικών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων σε ένα μοντέλο αρουραίου του συνδρόμου Asherman (Domnina et al., 2018).

5.8 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα ομφάλιου λώρου (UC-MSCs) στην γυναικεία υπογονιμότητα

Τα UC-MSCs εκφράζουν ειδικούς δείκτες βλαστικών κυττάρων και είναι ικανά να διαφοροποιηθούν σε διάφορους τύπους μεσοδερμικών κυττάρων με σκοπό την

επισκευή των ιστών και τη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης. Τα χαρακτηριστικά των UC-MSCs είναι αξιοσημείωτα. Στα χαρακτηριστικά τους περιλαμβάνονται η γρήγορη αυτοανανέωση, η χαμηλή ογκογονικότητα, ελάχιστες ανοσογόνες ιδιότητες και η δυνατότητα συλλογής τους με ανώδυνο και μη επεμβατικό τρόπο (Nagamura-Ihoue, 2014). Οι φτωχές ανοσογόνες ιδιότητές τους οφείλονται σε χαμηλότερη έκφραση των πρωτεϊνών κατηγορίας I και κατηγορίας II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα χαρακτηριστικά, τα UC-MSCs έχουν αναδειχθεί ως ανώτερη πηγή βλαστικών κυττάρων για μεταμόσχευση σε σύγκριση με τις υπόλοιπες πηγές MSC.

Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα UC-MSCs επιτυγχάνουν την ενεργοποίηση των αρχέγονων ωοθυλακίων, την αύξηση της λειτουργίας των ωοθηκών και τη μείωση του θανάτου των ωοθηκικών κυττάρων, ιδίως παρουσία κολλαγόνου. Μερικές μελέτες δείχνουν ότι τα UC-MSCs πιθανώς μειώνουν την απόπτωση των GCs επηρεάζοντας την οδό σηματοδότησης της ενεργοποιημένης με μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης, την οδό σηματοδότησης του υποδοχέα συζευγμένου με G-πρωτεΐνη και την οδό σηματοδότησης ινσουλίνης. Σε μία άλλη μελέτη που διεξήχθη το 2016, αποδείχθηκε ότι τα UC-MSCs μείωσαν τον θάνατο των ωοθηκικών κυττάρων ρυθμίζοντας κρίσιμα μόρια που εμπλέκονται στην αναστολή της απόπτωσης που προκαλείται από την Caspase-3 (Yu et al., 2018). Άλλες έρευνες διαπίστωσαν ότι τα UC-MSCs ενεργοποίησαν αρχέγονα ωοθυλάκια με φωσφορυλίωση των παραγόντων μεταγραφής FOXO1 και FOXO3a (Mohamed et al., 2019). Επιπλέον, τα UC-MSCs έχουν αναφερθεί ότι επάγουν αγγειογενετικούς αυξητικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του VEGF, του αυξητικού παράγοντα ηπατοκυττάρων (HGF), του αυξητικού παράγοντα πλακούντα και του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-βήτα 1 (Elfayomy et al., 2016).

Ευρήματα νέων μελετών δείχνουν ότι η μεταμόσχευση UC-MSCs βελτιώνει τις παθολογικές αλλοιώσεις στο PCOS που προκαλείται από δεϋδροεπιανδροστερόνη. Αυτή η επίδραση διαμεσολαβήθηκε από τη μειωμένη ρύθμιση της φλεγμονώδους έκφρασης κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης 1β (IL-1β), του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α και της ιντερφερόνης-γ, καθώς και γονιδίων που σχετίζονται με ίνωση, όπως ο αυξητικός παράγοντας συνδετικού ιστού.

Οι ευεργετικές επιδράσεις των UC-MSCs στην αναγέννηση του ενδομητρίου έχουν ερευνηθεί σε διάφορες μελέτες. Αποδείχθηκε ότι τα UC-MSCs μπορούν να

αποκαταστήσουν τον τραυματισμένο ιστό του ενδομητρίου, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε τοκετό με καισαρική τομή, αλλά και ότι είναι σε θέση να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα ενδομητρίου (Shi et al., 2017). Πρόσφατα ευρήματα έδειξαν ότι τα UC-MSCs, αποκατέστησαν το ενδομήτριο επάγοντας την έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης μήτρας σε αρουραίους (Xu et al., 2017). Επιπλέον, τα UC-MSCs σε ικρίωμα κολλαγόνου ήταν χρήσιμα στη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζουσες συμφύσεις της μήτρας, επάγοντας τον παράγοντα Von Willebrand, της βιμεντίνης και της έκφρασης γονιδίων υποδοχέα οιστρογόνων-α, αυξάνοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων (Cao et al., 2018).

5.9 Βλαστοκύτταρα Αμνιακού Υγρού (AFSCs) στη γυναικεία υπογονιμότητα

Το αμνιακό υγρό αποτελεί μία ακόμη νέα πηγή βλαστικών κυττάρων με διάφορες πιθανές εφαρμογές. Τα AFSCs μπορεί να έχουν κλινική αξία για τη διάγνωση της δυσλειτουργίας των ωοθηκών αλλά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σαν θεραπεία. Η περισυλλογή των κυττάρων αποτελεί μία εύκολη διαδικασία. Τα AFSCs έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων των οστών, των μυών και των λιπιδών κυττάρων για χρήση σε αναγεννητικές θεραπείες (Loukogeorgakis & De Corpi, 2017). Η ικανότητα των AFSCs να επισκευάζουν οστά, χόνδρους και μυς έχει διερευνηθεί σε διάφορα ζωικά μοντέλα.

Προηγούμενα δεδομένα έχουν δείξει ότι τα AFSCs μπορούν να ρυθμίσουν τη λειτουργία των ωοθηκών με την ρύθμιση των οδών παρακρινούς σηματοδότησης. Έτσι, αν και τα AFSCs δεν διαφοροποιούνται σε GCs in vivo, έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τη λειτουργία των ωοθηκών σε ένα μοντέλο ποντικού με POF, διατηρώντας υγιή ωοθυλάκια. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι ένας υποπληθυσμός CD4C/CD105+ AFSCs βελτίωσε την αναγέννηση των ωοθηκικών κυττάρων σε θηλυκά ποντίκια με POF που προκλήθηκε από χημειοθεραπεία (Guan-Yu et al., 2014).

5.10 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα προερχόμενα από αμνιόντα (AD-MSCs) στη γυναικεία υπογονιμότητα

Τα AD-MSCs μπορούν εύκολα να περισυλλεχθούν, χρησιμοποιώντας μη επεμβατικές μεθόδους. Έχει σημειωθεί ότι τα AD-MSCs έχουν ευεργετικές επιδράσεις στη λειτουργία των ωοθηκών σε ένα μοντέλο αρουραίου με POF που έχει προκληθεί από χημειοθεραπεία (Feng et al., 2020). Τα AD-MSCs μπορούν να προστατεύσουν από την POF που προκαλείται από χημειοθεραπεία μειώνοντας την απόπτωση των GCs και αυξάνοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την αγγειογένεση μέσω παρακρινών οδών σηματοδότησης στο μικροπεριβάλλον των ωοθηκών. Επιπλέον, κατάφεραν να αναστείλουν τη φλεγμονή που προκαλείται από χημειοθεραπεία μειώνοντας τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες στις ωοθήκες. Είναι ενδιαφέρον ότι η θεραπεία με παλμικό υπερηχογράφημα χαμηλής έντασης (LIPUS) σε συνδυασμό με μεταμόσχευση AD-MSC ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση της φλεγμονής και της απόπτωσης που προκαλείται από χημειοθεραπεία στον ωοθηκικό ιστό των αρουραίων με POF (Ling et al., 2017). Συλλογικά, η μεταμόσχευση AD-MSC φαίνεται να μειώνει τον τραυματισμό των ωοθηκών και μπορεί να είναι μια νέα θεραπεία για διαταραχές όπως η POF για τη βελτίωση της αναπαραγωγικής υγείας (Hwang et al., 2010).

5.11 Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα πλακούντα (PMSC) στη γυναικεία υπογονιμότητα

Τα PMSCs είναι μια νέα κατηγορία βλαστικών κυττάρων, με δυνατότητα αποκατάστασης της ωοθηκικής λειτουργίας στην POF. Μπορούν να απομονωθούν εύκολα και έχουν φτωχές ανοσογόνες ιδιότητες. Έχουν επίσης ορισμένα αξιοσημείωτα πλεονεκτήματα έναντι άλλων ειδών MSCs, λόγω της υψηλής διαφοροποίησης και του αυξημένου πολλαπλασιασμού τους, καθιστώντας τα ελκυστική πηγή κυττάρων για μεταμόσχευση και αναγεννητική ιατρική. Αυτή η νέα κατηγορία βλαστικών κυττάρων αποδείχθηκε ότι βελτιώνει τη λειτουργία των ωοθηκών σε ποντίκια με POF μέσω της ρύθμισης των κυτοκινών. Επιπλέον, τα PMSCs ήταν σε θέση να μειώσουν τα επίπεδα οιστραδιόλης, FSH και ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και να επάγουν την έκφραση του υποδοχέα FSH και της αντιμυλλέριας ορμόνης σε ποντίκια με POF. Το FSHR μεσολαβεί στη σηματοδότηση της FSH κατά τη διάρκεια της θυλακιογένεσης. Η AMH παίζει επίσης βασικό ρόλο στη

ρύθμιση της θυλακιογένεσης και αποτελεί δείκτη του αποθέματος των ωοθηκών. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η μεταμόσχευση PMSC μείωσε την απόπτωση των GCs μέσω της αναστολής της οδού σηματοδότησης του ενζύμου-1, με αποτέλεσμα την βελτίωση της δομής και της λειτουργίας των ωοθηκών σε ποντίκια με POF (Li et al., 2019). Επιπλέον, η μεταμόσχευση PMSC έδειξε να βελτιώνει τη λειτουργία των ωοθηκών σε αρουραίους που έχουν υποβληθεί σε ωοθηκεκτομή επάγοντας την παραγωγή οιστρογόνων και την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ωοθυλακιογένεση (Rolfo et al., 2013).

Η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων έχει επίσης μεγάλες δυνατότητες για τη θεραπεία της προεκλαμψίας. Τα PMSCs παράγουν μια ποικιλία φλεγμονωδών κυτοκίνων και αυξητικών παραγόντων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των σηματοδοτών μονοπατιών που διέπουν την προεκλαμψία. Επιπλέον, προηγούμενες έρευνες έχουν δείξει ότι τα miRNAs όπως το miR-222 επηρεάζουν τη διαφοροποίηση και τη δραστηριότητα των PMSCs στην προεκλαμψία στοχεύοντας το BCL2L11 (Qu et al., 2018). Τα PMSCs παρεμβαίνουν επίσης στους ρυθμιστές του σημείου ελέγχου του κυτταρικού κύκλου φάσης G1/S των ασθενών με προεκλαμψία. Επομένως, τα PMSCs μπορεί να αποτελέσουν μια μελλοντική θεραπευτική μέθοδο για ασθένειες που σχετίζονται με τον πλακούντα, όπως η προεκλαμψία. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την διαλεύκανση του ρόλου των PMSCs στην αιτιοπαθολογία αυτής της νόσου (Nuzzo et al., 2017).

5.12 Πολυδύναμα MSCs που προέρχονται από βλαστοκύτταρα (PSC-MSCs) στη γυναικεία υπογονιμότητα

Τα MSCs μπορούν επίσης να προέρχονται από πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (PSCs), τα οποία έχουν δυνατότητες αναγέννησης των ιστών. Έρευνες έδειξαν ότι τα PSC-MSCs μπορούν να διαφοροποιηθούν σε μία σειρά βλαστικών κυττάρων όπως οι οστεοβλάστες, τα λιποκύτταρα και τα χονδροκύτταρα και να επάγουν την αγγειογένεση. Έχει αναφερθεί επίσης ότι τα MSC που προέρχονται από PSCs έχουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης μετά την μεταμόσχευση σε κατάστασεις νόσου. Τα MSCs που προέρχονται από πολυδύναμα βλαστοκύτταρα έχουν υψηλότερο πολλαπλασιαστική ικανότητα και έδειξαν ισχυρότερες ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες από τα BMSCs. Ωστόσο τα PSC-

MSCs μπορεί να παρέχουν μια ακόμη κυτταρική πηγή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των διαταραχών της υπογονιμότητας, λόγω των ισχυρών ανοσορρυθμιστικών ιδιοτήτων τους (Lian et al., 2010).

Κεφάλαιο 6. Exosomes

Τα εξωσώματα είναι ένα υποσύνολο εξωκυτταρικών κυστιδίων, τα οποία μπορούν να εκκριθούν από τα βλαστοκύτταρα και συνδέονται μεταξύ τους με μεμβράνη. Περικλείουν ποικίλες κυτταρικές ενώσεις στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια και τα miRNAs. Τα εξωσώματα αποτελούν σημαντικό μέσο για την ενδοκυτταρική επικοινωνία και ως εκ τούτου είναι κρίσιμα για πολλές λειτουργίες. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, τα εξωσωμικά miRNAs, έχουν την δυνατότητα να ρυθμίζουν τη μεταγωγή του διακυτταρικού σήματος και να ελέγχουν τις μοριακές δραστηριότητες σε διάφορες ασθένειες (Aghabozorgi et al., 2019). Άλλα ευρήματα μελετών έχουν δείξει, ότι για την αποκατάσταση της ωθηκικής λειτουργίας σε ζωικά μοντέλα με POF, τα miRNAs τα οποία μεταφέρονται από εξωσώματα που προέρχονται από BMSCs αποτελούν πολύ σημαντικό ρόλο. Συγκεκριμένα το miR-644-5p το οποίο κατατάσσεται στην προαναφερθείσα ομάδα, είναι ικανό να ελέγξει την σηματοδότηση p53 με αποτέλεσμα την καταστολή του θανάτου των GCs (Sun et al., 2019). Σε μια πιο πρόσφατη έρευνα περιγράφεται ότι το εξωσωμικό miR-144-5p που προέρχεται από BMSC, αποκαθιστά τη λειτουργία των ωθηκών ρυθμίζοντας το PTEN μετά από POF που προκαλείται από χημειοθεραπεία σε αρουραίους (Yang et al., 2020).

6.1 Εξωσωμικά miRNAs AFSC

Έχοντας λάβει υπόψιν τον ρόλο των εξωσωμικών miRNAs στις αποκαταστατικές επιδράσεις των MSCs στις ωθήκες, ο ρόλος των εξωσωμικών miR-10a και miR-146a που προέρχονται από AFSCs, έχει διερευνηθεί σε διάφορες μελέτες. Σύμφωνα με μία από αυτές, χάρη σε δύο εξωσωμικά miRNAs AFSC, αυξήθηκε η επιβίωση των GCs και βελτιώθηκε η ατρησία των ωοθυλακίων, στοχεύοντας την πρωτεΐνη τύπου Bcl-2 11, την κινάση 1 που σχετίζεται με τον υποδοχέα ιντερλευκίνης-1 και τον παράγοντα 6 που σχετίζεται με τον υποδοχέα TNF, έπειτα από POF που προκαλείται από χημειοθεραπεία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι έπειτα από χορήγηση miR-10a και miR-146a,

παρατηρήθηκε ότι το miR-10a έδειξε μεγαλύτερη επίδραση στην επιβίωση των GCs. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα αποδεικνύεται ότι τα παραπάνω αλλά πιθανών και άλλα miRNAs είναι ικανά να προσφέρουν μια νέα θεραπευτική μέθοδο σχετικά με την ρύθμιση και τη θεραπεία των δυσλειτουργιών των ωοθηκών (Xiao et al., 2016). Ωστόσο, η συστηματική χορήγηση miRNAs σε υψηλές δόσεις είναι πιθανό να φέρει επικίνδυνες παρενέργειες, θέτοντας περιορισμούς στην κλινική τους χρησιμότητα. Η πρόκληση αυτή αντιμετωπίστηκε με μια μέθοδο τοπικής έγχυσης miRNAs στις προβληματικές περιοχές των ιστών, με αποτέλεσμα να παρατηρηθούν τα παραπάνω οφέλη, μειώνοντας τις παρενέργειες, λόγω του σύντομου χρόνου ημίσειας ζωής αυτών των μορίων (Schickel et al., 2008).

Συζήτηση

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζει το πολύπλοκο και πολυπαραγοντικό προφίλ της γυναικείας υπογονιμότητας. Αναλύονται οι ποικίλες αιτίες που επηρεάζουν την αναπαραγωγική υγεία των γυναικών, καθώς επίσης και η τεχνολογία των MSCs, που στοχεύει στην θεραπεία των διάφορων παθήσεων που οδηγούν στη γυναικεία υπογονιμότητα.

Η γυναικεία υπογονιμότητα είναι μια κατάσταση που επηρεάζει εκατομμύρια γυναίκες αλλά και τους συντρόφους τους ανά τον κόσμο, στερώντας τους ένα από τα βασικά τους δικαιώματα, την αναπαραγωγή. Οι ψυχολογικές επιπτώσεις που προκύπτουν από μία κατάσταση σαν και αυτή είναι δύσκολες και επίπονες. Δεν πρέπει ωστόσο να ξεχνάμε τις παθολογικές επιπτώσεις από τις οποίες υποφέρει μία γυναίκα που πάσχει από μία τόσο πολύπλοκη πάθηση, όπως η υπογονιμότητα. Παθήσεις όπως η απόφραξη των σαλπίγγων, η ενδομητρίωση, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες και οι διαταραχές της ωορρηξίας, αποτελούν τα βιολογικά αίτια που οδηγούν σε αναπαραγωγικές δυσκολίες, έως και μη αναστρέψιμη στειρότητα.

Πιο συγκεκριμένα, οι διαταραχές της ωορρηξίας φαίνεται να ενοχοποιούνται για το 25% των γυναικών που υποφέρουν από υπογονιμότητα, με την PCOS να εμφανίζεται στο 5% έως 15% των γυναικών, προκαλώντας αναπαραγωγικές δυσκολίες σε ένα ποσοστό αυτών (Norman & Teede, 2018). Άλλη διαταραχή της ωορρηξίας είναι η POF, η οποία εμφανίζεται στο 1% του γυναικείου πληθυσμού παγκοσμίως (C. Zhang, 2019). Ακολουθεί η ενδομητρίωση ως μία από τις σοβαρότερες παθήσεις του γυναικείου

αναπαραγωγικού συστήματος με επιπολασμό 0,8%-6%. Μάλιστα, φαίνεται πως το 20%-50% των γυναικών που υποφέρουν από υπογονιμότητα, αποδίδεται στην ενδομητρίωση (Carpinello et al., 2022). Η σοβαρότητα της πάθησης αυτής οφείλεται στην δυσκολία της διάγνωσής της, καθώς τα συμπτώματα γίνονται εμφανή μετά από 4-11 χρόνια και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και εξειδίκευση από τον θεράποντα ιατρό (Healy et al., 1994). Επίσης, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ενδομητρίωση μπορεί να αποτελέσει αιτιολογικό παράγοντα για άλλες παθήσεις που επηρεάζουν την αναπαραγωγική υγεία, όπως οι σαλπινγικές ανωμαλίες. Στις τελευταίες περιέχονται η PID, η SIN, η TOA, η υδρόσάλπιγγα και η σαλπινγική ενδομητρίωση, οι οποίες φαίνεται να συνυπάρχουν σε πολλές περιπτώσεις.

Όπως έγινε σαφές και στις παραπάνω ενότητες, οι αιτίες του προβλήματος δεν περιορίζονται μόνο σε παθήσεις, αλλά σε σημαντικό ποσοστό, σε ανθυγιεινές συνήθειες όπως οι λανθασμένες διατροφικές συμπεριφορές, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης, αλλά επίσης και η αναγκαστική έκθεση των ανθρώπων σε στρεσογόνα περιβάλλοντα που δημιουργεί ο σύγχρονος τρόπος ζωής. Πιο αναλυτικά, στις περιπτώσεις των διατροφικών διαταραχών ακόμα και μετά την αντιμετώπισή τους, το 5%-44% των γυναικών εξακολουθούν να ταλαιπωρούνται από αμηνόρροια (Copeland et al., 1995). Σε ότι αφορά το αλκοόλ, έχει παρατηρηθεί, πως η συχνή και σε μεγάλες ποσότητες κατανάλωση του, μπορεί να μειώσει το ποσοστό πιθανότητας σύλληψης κατά 50% (Albertsen et al., 2004). Ωστόσο, σε ότι αφορά τον τρόπο ζωής και τις συνήθειες, οι πληροφορίες που διαθέτουμε είναι περιορισμένες και απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

Η αντιμετώπιση μίας τόσο πολύπλοκης ιατρικής κατάστασης όπως η υπογονιμότητα μπορεί να είναι δύσκολη αλλά όχι ακατόρθωτη. Οι εξελίξεις στην ιατρική και στις τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, προσφέρει στις πάσχουσες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν μία πληθώρα δυνατοτήτων. Για παράδειγμα η κιτρική κλομιφαΐνη και η λετροζόλη αποτελούν φάρμακα πρώτης γραμμής σε περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας, με την λετροζόλη να έχει να επιδείξει καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με PCOS («ACOG Committee Opinion: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice,» 2018). Η θεραπεία με κιτρική κλομιφαΐνη προτιμάται σε ασθενείς με ενδομητρίωση, χρησιμοποιούμενη μόνη της ή σε συνδυασμό με θεραπεία γοναδοτροπίνων η οποία, επίσης, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε περιπτώσεις διαταραχών της ωορρηξίας τύπου 1, 2 και 3. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη και πιο

αποτελεσματική μέθοδος για την αντιμετώπιση των προβλημάτων υπογονιμότητας φαίνεται να είναι η IVF (Hamdan et al., 2015).

Νέες έρευνες που στοχεύουν στην αντιμετώπιση των προβλημάτων στειρότητας, εξετάζουν τη τεχνολογία των MSCs για την πιθανή θεραπευτική τους χρήση σε διάφορες παθήσεις του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Η θεραπευτική ικανότητα των MSCs, εξαρτάται από το περιβάλλον από το οποίο προέρχονται. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν τόσο σε ζωικά, όσο και σε ανθρώπινα μοντέλα, η θεραπεία με χρήση BMSCs, αποδείχθηκε αποτελεσματική για την αποκατάσταση και την αναδόμηση του ενδομητρίου (Nagori et al., 2011). Ακόμη, σε έρευνες με ζωικά μοντέλα με POF, παρατηρήθηκε βελτίωση στην ωθηκική λειτουργία, ύστερα από την χρήση AFSCs, ADSCs, AD-MSCs και PMSCs. Ευεργετικές επιδράσεις στη λειτουργία των ωθηκών, έδειξαν επίσης τα MenSCs, ενώ σε συνδυασμό των τελευταίων με ορμονική διέγερση, φάνηκε να αποκαθίσταται η δομή του ενδομητρίου σε γυναίκες που πάσχουν από σύνδρομο Asherman (Tan et al., 2016). Ακόμη, σημειώθηκαν θεραπευτικές ιδιότητες των UC-MSCs, σε περιπτώσεις PCOS, βελτιώνοντας την ωθηκική λειτουργία, καθώς επίσης και σε αλλοιώσεις του ενδομητρίου, αποκαθιστώντας τον τραυματισμένο ιστό. Τέλος, τα εξωσωματικά miRNAs, έχοντας την ικανότητα να ελέγχουν τις μοριακές δραστηριότητες σε ποικίλες παθήσεις, προσφέρουν μία ακόμη πολλά υποσχόμενη θεραπευτική μέθοδο για πληθώρα γυναικείων αναπαραγωγικών προβλημάτων. Συγκεκριμένα, η θεραπεία με εξωσιμικά miRNAs τα οποία προέρχονται από AFSCs και BMSCs, αποδείχθηκε αποτελεσματική σε περιπτώσεις ζωικών μοντέλων με POF.

Οι επιστημονικές εξελίξεις σχετικά με τα MSCs και τις θεραπευτικές τους ιδιότητες στις παθήσεις του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρες. Ωστόσο, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι οι έρευνες αυτές, βρίσκονται ακόμη σε στάδιο πρώιμων κλινικών δοκιμών. Οι σημαντικές διαφορές μεταξύ ζωικών και ανθρώπινων μοντέλων, θέτουν περιορισμούς στην χρήση των νέων αυτών μεθόδων και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να θεωρηθούν εντελώς ακίνδυνες.

Συμπεράσματα

Από την παραπάνω έρευνα συμπεραίνουμε ότι εκατομμύρια γυναίκες ανά τον κόσμο πλήττονται από το φαινόμενο της υπογονιμότητας, έχοντας αντίκτυπο στη σωματική, αλλά και τη ψυχική τους υγεία. Τα αίτια την γυναικείας υπογονιμότητας, σχετίζονται με διαταραχές στην ωορρηξία, ανωμαλίες των σαλπίγγων, κληρονομικές διαταραχές καθώς επίσης και με τον τρόπο ζωής και τις συνήθειες των γυναικών.

Η ανάγκη για καινοτόμες μεθόδους αντιμετώπισης της υπογονιμότητας τα τελευταία χρόνια, έστρεψε την προσοχή στα οφέλη των βλαστοκυττάρων και στην αξιοποίησή αυτών. Τα MSCs έχουν δείξει μεγάλες δυνατότητες στη θεραπεία της γυναικείας υπογονιμότητας σε διάφορα ζωικά μοντέλα και κλινικές μελέτες. Τα MSCs ασκούν τα αποτελέσματά τους ρυθμίζοντας διάφορες μοριακές και βιολογικές οδούς. Συγκεκριμένα, miRNAs και τα εξωσωμικά miRNAs φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεσολάβηση των επιδράσεων των MSCs και ως εκ τούτου αποτελούν νέους θεραπευτικούς στόχους για περαιτέρω έρευνα. Η έρευνα στοχεύει στην κατανόησή μας για τους μηχανισμούς και τις θεραπευτικές δυνατότητες της θεραπείας με βλαστοκύτταρα, για την αντιμετώπιση γυναικολογικών παθήσεων, που διαταράσσουν τη λειτουργία του αναπαραγωγικού ιστού. Αυτές οι μελέτες παρέχουν επίσης ευκαιρίες ανάπτυξης νέων, αποτελεσματικών θεραπειών με βάση τα MSCs, με τη δυνατότητα να βοηθήσουν γυναίκες που πάσχουν από υπογονιμότητα ή ωθηκική ανεπάρκεια, αποκαθιστώντας την αναπαραγωγική υγεία και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους. Ωστόσο η χρήση των MSCs για τη θεραπεία της γυναικείας υπογονιμότητας βρίσκεται σε στάδια προκλινικής έρευνας ή πολύ πρώιμων κλινικών δοκιμών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των MSCs στη θεραπεία της υπογονιμότητας απαιτούν περαιτέρω μελέτη. Οι διαφορετικές συνθήκες μεταξύ ζωικών και ανθρώπινων μοντέλων, η ποιότητα και η δοσολογία των MSCs και οι οδοί χορήγησης τους, απαιτούν προσεκτική αξιολόγηση.

Αναφορές

- Abd-Allah, S. H., Shalaby, S. M., Pasha, H. F., El-Shal, A. S., Raafat, N., Shabrawy, S. M., Awad, H. A., Amer, M. G., Gharib, M. A., El Gendy, E. A., Raslan, A. A., & El-Kelawy, H. M. (2013). Mechanistic action of mesenchymal stem cell injection in the treatment of chemically induced ovarian failure in rabbits. *Cytotherapy*, 15(1). <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2012.08.001>
- Abomaray, F., Gidlöf, S., Bezubik, B., Engman, M., & Götherström, C. (2018). Mesenchymal Stromal Cells Support Endometriotic Stromal Cells In Vitro. *Stem Cells International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7318513>
- Ackerman, K. E., Patel, K. T., Guereca, G., Pierce, L., Herzog, D. B., & Misra, M. (2013). Cortisol secretory parameters in young exercisers in relation to LH secretion and bone parameters. *Clinical Endocrinology*, 78(1). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04458.x>
- ACOG committee opinion: Aromatase inhibitors in gynecologic practice. (2018). In *Obstetrics and Gynecology* (Vol. 131, Issue 6). <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002640>
- Aghabozorgi, A. S., Ahangari, N., Eftekhaari, T. E., Torbati, P. N., Bahiraei, A., Ebrahimi, R., & Pasdar, A. (2019). Circulating exosomal miRNAs in cardiovascular disease pathogenesis: New emerging hopes. In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 234, Issue 12). <https://doi.org/10.1002/jcp.28942>
- Albertsen, K., Andersen, A. M. N., Olsen, J., & Grønbaek, M. (2004). Alcohol Consumption during Pregnancy and the Risk of Preterm Delivery. *American Journal of Epidemiology*, 159(2). <https://doi.org/10.1093/aje/kwh034>
- Altaner, C., Altanerova, V., Cihova, M., Hunakova, L., Kaiserova, K., Klepanec, A., Vulev, I., & Madaric, J. (2013). Characterization of Mesenchymal Stem Cells of “No-Options” Patients with Critical Limb Ischemia Treated by Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells. *PLoS ONE*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073722>
- Augello, A., Kurth, T. B., & de Bari, C. (2010). Mesenchymal stem cells: A perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. In *European Cells and Materials* (Vol. 20). <https://doi.org/10.22203/eCM.v020a11>
- Bafort, C., Beebeejaun, Y., Tomassetti, C., Bosteels, J., & Duffy, J. M. N. (2020). Laparoscopic surgery for endometriosis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2020, Issue 10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011031.pub3>
- Baggio, S., Garzon, S., Russo, A., Ianniciello, C. Q., Santi, L., Laganà, A. S., Raffaelli, R., & Franchi, M. (2021). Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 303(1). <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05749-2>

- Bangsgaard, N., Lund, C. O., Ottesen, B., & Nilas, L. (2003). Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *110*(8). <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2003.02253.x>
- Barnhart, K., Van Mello, N. M., Bourne, T., Kirk, E., Van Calster, B., Bottomley, C., Chung, K., Condous, G., Goldstein, S., Hajenius, P. J., Mol, B. W., Molinaro, T., O'Flynn O'Brien, K. L., Husicka, R., Sammel, M., & Timmerman, D. (2011). Pregnancy of unknown location: A consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertility and Sterility*, *95*(3). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.006>
- Barzilay, R., Melamed, E., & Offen, D. (2009). Introducing transcription factors to multipotent mesenchymal stem cells: Making transdifferentiation possible. In *Stem Cells* (Vol. 27, Issue 10). <https://doi.org/10.1002/stem.172>
- Berlanda, N., Frattaruolo, M. P., Aimi, G., Farella, M., Barbara, G., Buggio, L., & Vercellini, P. (2017). 'Money for nothing'. The role of robotic-assisted laparoscopy for the treatment of endometriosis. In *Reproductive BioMedicine Online* (Vol. 35, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.05.010>
- Besikcioglu, H. E., Saribas, G. S., Ozogul, C., Tiryaki, M., Kilic, S., Pinarli, F. A., & Gulbahar, O. (2019). Determination of the effects of bone marrow derived mesenchymal stem cells and ovarian stromal stem cells on follicular maturation in cyclophosphamide induced ovarian failure in rats. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *58*(1). <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.010>
- Bongso, A. (2006). Blastocyst culture for deriving human embryonic stem cells. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *331*. <https://doi.org/10.1385/1-59745-046-4:13>
- Brun, J. L., Graesslin, O., Fauconnier, A., Verdon, R., Agostini, A., Bourret, A., Derniaux, E., Garbin, O., Huchon, C., Lamy, C., Quentin, R., & Judlin, P. (2016). Updated French guidelines for diagnosis and management of pelvic inflammatory disease. In *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (Vol. 134, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.11.028>
- Cantineau, A. E. P., Janssen, M. J., Cohlen, B. J., & Allersma, T. (2014). Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2014, Issue 12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006942.pub3>
- Cao, Y., Sun, H., Zhu, H., Zhu, X., Tang, X., Yan, G., Wang, J., Bai, D., Wang, J., Wang, L., Zhou, Q., Wang, H., Dai, C., Ding, L., Xu, B., Zhou, Y., Hao, J., Dai, J., & Hu, Y. (2018). Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion: A phase i clinical trial. *Stem Cell Research and Therapy*, *9*(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0904-3>
- Capmas, P., Suarhana, E., & Tulandi, T. (2021). Management of Hydrosalpinx in the Era of Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, *28*(3). <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.08.017>

- Carpinello, O. J., Sundheimer, L. W., Alford, C. E., Taylor, R. N., 5, A. H. D., Feingold, K. R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., Herder, W. W. de, Dhatariya, K., Dungan, K., Hershman, J. M., Hofland, J., Kalra, S., Kaltsas, G., Kok, C., Kopp, P., Korbonits, M., ... Wilson, D. P. (2022). Endometriosis - Endotext - NCBI Bookshelf. In *22 October 2017*.
- Casper, R. F., & Mitwally, M. F. M. (2006). Review: Aromatase inhibitors for ovulation induction. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 91, Issue 3). <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1923>
- Cervelló, I., Gil-Sanchis, C., Santamaría, X., Cabanillas, S., Díaz, A., Faus, A., Pellicer, A., & Simón, C. (2015). Human CD133+ bone marrow-derived stem cells promote endometrial proliferation in a murine model of Asherman syndrome. *Fertility and Sterility*, *104*(6). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.032>
- Chalazonitis, A., Tzovara, I., Laspas, F., Porfyridis, P., Ptohis, N., & Tsimitselis, G. (2009). Hysterosalpingography: Technique and Applications. In *Current Problems in Diagnostic Radiology* (Vol. 38, Issue 5). <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2008.02.003>
- Chan, R. W. S., Ng, E. H. Y., & Yeung, W. S. B. (2011). Identification of cells with colony-forming activity, self-renewal capacity, and multipotency in ovarian endometriosis. *American Journal of Pathology*, *178*(6). <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.025>
- Chen, L., Guo, S., Wei, C., Li, H., Wang, H., & Xu, Y. (2018). Effect of stem cell transplantation of premature ovarian failure in animal models and patients: A meta-analysis and case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *15*(5). <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5970>
- Chimutengwende-Gordon, M., & S. Khan, W. (2012). Advances in the Use of Stem Cells and Tissue Engineering Applications in Bone Repair. *Current Stem Cell Research & Therapy*, *7*(2). <https://doi.org/10.2174/157488812799219036>
- Choudhery, M. S., Badowski, M., Muise, A., Pierce, J., & Harris, D. T. (2014). Donor age negatively impacts adipose tissue-derived mesenchymal stem cell expansion and differentiation. *Journal of Translational Medicine*, *12*(1). <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-8>
- Christian, P., Mullany, L. C., Hurley, K. M., Katz, J., & Black, R. E. (2015). Nutrition and maternal, neonatal, and child health. In *Seminars in Perinatology* (Vol. 39, Issue 5). <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.06.009>
- Copeland, P. M., Sacks, N. R., & Herzog, D. B. (1995). Longitudinal follow-up of amenorrhea in eating disorders. *Psychosomatic Medicine*, *57*(2). <https://doi.org/10.1097/00006842-199503000-00004>
- Court, A. C., Le-Gatt, A., Luz-Crawford, P., Parra, E., Aliaga-Tobar, V., Bátiz, L. F., Contreras, R. A., Ortúzar, M. I., Kurte, M., Elizondo-Vega, R., Maracaja-Coutinho, V., Pino-Lagos, K., Figueroa, F. E., & Khoury, M. (2020). Mitochondrial transfer from MSCs to T cells induces Treg differentiation and restricts inflammatory response. *EMBO Reports*,

21(2). <https://doi.org/10.15252/embr.201948052>

- Cullinan, J. A., Fleischer, A. C., Kepple, D. M., & Arnold, A. L. (1995). Sonohysterography: a technique for endometrial evaluation. *Radiographics : A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 15(3). <https://doi.org/10.1148/radiographics.15.3.7624559>
- Damous, L. L., Nakamuta, J. S., Saturi de Carvalho, A. E. T., Carvalho, K. C., Soares-Jr, J. M., Simões, M. de J., Krieger, J. E., & Baracat, E. C. (2015). Does adipose tissue-derived stem cell therapy improve graft quality in freshly grafted ovaries? *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0104-2>
- Das, B. B., Ronda, J., & Trent, M. (2016). Pelvic inflammatory disease: Improving awareness, prevention, and treatment. In *Infection and Drug Resistance* (Vol. 9). <https://doi.org/10.2147/IDR.S91260>
- Dokras, A., Baredziak, L., Blaine, J., Syrop, C., VanVoorhis, B. J., & Sparks, A. (2006). Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. *Obstetrics and Gynecology*, 108(1). <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000219768.08249.b6>
- Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F. C., Krause, D. S., Deans, R. J., Keating, A., Prockop, D. J., & Horwitz, E. M. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4). <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- Domnina, A., Novikova, P., Obidina, J., Fridlyanskaya, I., Alekseenko, L., Kozhukharova, I., Lyublinskaya, O., Zenin, V., & Nikolsky, N. (2018). Human mesenchymal stem cells in spheroids improve fertility in model animals with damaged endometrium. *Stem Cell Research and Therapy*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0801-9>
- Dreisler, E., & Kjer, J. J. (2019). Asherman's syndrome: Current perspectives on diagnosis and management. In *International Journal of Women's Health* (Vol. 11). <https://doi.org/10.2147/IJWH.S165474>
- Drozd, A. M., Walczak, M. P., Piaskowski, S., Stoczynska-Fidelus, E., Rieske, P., & Grzela, D. P. (2015). Generation of human iPSCs from cells of fibroblastic and epithelial origin by means of the oriP/EBNA-1 episomal reprogramming system. *Stem Cell Research and Therapy*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0112-3>
- Elfayomy, A. K., Almasry, S. M., El-Tarhouny, S. A., & Eldomiaty, M. A. (2016). Human umbilical cord blood-mesenchymal stem cells transplantation renovates the ovarian surface epithelium in a rat model of premature ovarian failure: Possible direct and indirect effects. *Tissue and Cell*, 48(4). <https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.05.001>
- Farquhar, C., & Marjoribanks, J. (2018). Assisted reproductive technology: An overview of Cochrane Reviews. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2018, Issue 8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010537.pub5>
- Feng, X., Ling, L., Zhang, W., Liu, X., Wang, Y., Luo, Y., & Xiong, Z. (2020). Effects of Human

Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cell (hAD-MSC) Transplantation In Situ on Primary Ovarian Insufficiency in SD Rats. *Reproductive Sciences*, 27(7).
<https://doi.org/10.1007/s43032-020-00147-0>

Fu, X., He, Y., Wang, X., Peng, D., Chen, X., Li, X., & Wang, Q. (2017). Overexpression of miR-21 in stem cells improves ovarian structure and function in rats with chemotherapy-induced ovarian damage by targeting PDCD4 and PTEN to inhibit granulosa cell apoptosis. *Stem Cell Research & Therapy*, 8(1).
<https://doi.org/10.1186/s13287-017-0641-z>

Galipeau, J., Krampera, M., Barrett, J., Dazzi, F., Deans, R. J., DeBruijn, J., Dominici, M., Fibbe, W. E., Gee, A. P., Gimble, J. M., Hematti, P., Koh, M. B. C., LeBlanc, K., Martin, I., McNiece, I. K., Mendicino, M., Oh, S., Ortiz, L., Phinney, D. G., ... Sensebe, L. (2015). International Society for Cellular Therapy perspective on immune functional assays for mesenchymal stromal cells as potency release criterion for advanced phase clinical trials. *Cytotherapy*, 18(2). <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.11.008>

Garcia-Touza, M. (2021). Safety and Efficacy of Clomiphene Citrate in the Treatment of Secondary Hypogonadism. A Retrospective Study. *Journal of the Endocrine Society*, 5(Supplement_1). <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1548>

Gervaise, A., Masson, L., De Tayrac, R., Frydman, R., & Fernandez, H. (2004). Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertility and Sterility*, 82(2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.04.023>

Ghonge, N. P., Ghonge, S. D., & Singhal, A. A. (2020). Role of Hysterosalpingography (HSG) and Sono-HSG. In *Intra Uterine Adhesions: Diagnostic and Therapeutic Insight*. https://doi.org/10.1007/978-981-33-4145-6_7

Glintborg, D., Altinok, M. L., Mumm, H., Hermann, A. P., Ravn, P., & Andersen, M. (2014). Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(7). <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1135>

Guan-Yu, X., I-Hsuan, L., Chun-Chun, C., Chia-Chun, C., Yen-Hua, L., Winston, T. K. C., & Shinn-Chih, W. (2014). Amniotic fluid stem cells prevent follicle atresia and rescue fertility of mice with premature ovarian failure induced by chemotherapy. *PLoS ONE*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106538>

Hambiliki, F., Ström, S., Zhang, P., & Stavreus-Evers, A. (2012). Co-localization of NANOG and OCT4 in human pre-implantation embryos and in human embryonic stem cells. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 29(10). <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9824-9>

Hamdan, M., Dunselman, G., Li, T. C., & Cheong, Y. (2015). The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 21(6). <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv035>

Harrell, C. R., Fellabaum, C., Jovicic, N., Djonov, V., Arsenijevic, N., & Volarevic, V. (2019).

- Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome. In *Cells* (Vol. 8, Issue 5). <https://doi.org/10.3390/cells8050467>
- Harrison, P. A., & Sidebottom, A. C. (2009). Alcohol and drug use before and during pregnancy: An examination of use patterns and predictors of cessation. *Maternal and Child Health Journal*, 13(3). <https://doi.org/10.1007/s10995-008-0355-z>
- Hart, R. J., Hickey, M., Maouris, P., & Buckett, W. (2008). Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004992.pub3>
- Hassan, M. A. M., & Killick, S. R. (2004). Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertility and Sterility*, 81(2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.06.027>
- Healy, D. L., Trounson, A. O., & Andersen, A. N. (1994). Female infertility: causes and treatment. In *The Lancet* (Vol. 343, Issue 8912). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92941-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92941-6)
- Hecht, L. M., Hadwiger, A., Patel, S., Hecht, B. R., Loree, A., Ahmedani, B. K., & Miller-Matero, L. R. (2022). Disordered eating and eating disorders among women seeking fertility treatment: A systematic review. In *Archives of Women's Mental Health* (Vol. 25, Issue 1). <https://doi.org/10.1007/s00737-021-01156-x>
- Hoek, A., Schoemaker, J., & Drexhage, H. A. (1997). Premature Ovarian Failure and Ovarian Autoimmunity*. *Endocrine Reviews*, 18(1). <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0291>
- Hwang, J. H., Lee, M. J., Seok, O. S., Paek, Y. C., Cho, G. J., Seol, H. J., Lee, J. K., & Oh, M. J. (2010). Cytokine expression in placenta-derived mesenchymal stem cells in patients with pre-eclampsia and normal pregnancies. *Cytokine*, 49(1). <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.08.013>
- Ilancheran, S., Moodley, Y., & Manuelpillai, U. (2009). Human Fetal Membranes: A Source of Stem Cells for Tissue Regeneration and Repair? *Placenta*, 30(1). <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.09.009>
- Ilic, D., & Polak, J. M. (2011). Stem cells in regenerative medicine: Introduction: In *British Medical Bulletin* (Vol. 98, Issue 1). <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr012>
- Jacobson, T. Z., Duffy, J. M. N., Barlow, D. H., Farquhar, C., Koninckx, P. R., & Olive, D. (2014). Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2014, Issue 8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001398.pub3>
- Jenkins, C. S., Williams, S. R., & Schmidt, G. E. (1993). Salpingitis isthmica nodosa: A review of the literature, discussion of clinical significance, and consideration of patient management. *Fertility and Sterility*, 60(4). [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56207-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56207-4)

- Kerin, J., Daykhovsky, L., Segalowitz, J., Surrey, E., Anderson, R., Stein, A., Wade, M., & Grundfest, W. (1991). Falloposcopy: A microendoscopic technique for visual exploration of the human fallopian tube from the uterotubal ostium to the fimbria using a transvaginal approach. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 35(3). [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(91\)90346-7](https://doi.org/10.1016/0020-7292(91)90346-7)
- Kesmodel, U., Wisborg, K., Olsen, S. F., Henriksen, T. B., & Secher, N. J. (2002). Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol and Alcoholism*, 37(1). <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.1.87>
- Kilic, S., Yuksel, B., Pinarli, F., Albayrak, A., Boztok, B., & Delibasi, T. (2014). Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 31(8). <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0268-2>
- Kim, M. Y., Rha, S. E., Oh, S. N., Jung, S. E., Lee, Y. J., Kim, Y. S., Byun, J. Y., Lee, A., & Kim, M. R. (2009). MR imaging findings of hydrosalpinx: A comprehensive review. *Radiographics*, 29(2). <https://doi.org/10.1148/rg.292085070>
- Krag Moeller, L. B., Moeller, C., Thomsen, S. G., Andersen, L. F., Lundvall, L., Lidegaard, Ø., Kjer, J. J., Ingemanssen, J. L., Zobbe, V., Floridon, C., Petersen, J., & Ottesen, B. (2009). Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: A randomized trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 88(12). <https://doi.org/10.3109/00016340903188912>
- Kuczkowski, K. M. (2003). Social drug use in the parturient: Implications for the management of obstetrical anaesthesia. In *Medical Journal of Malaysia* (Vol. 58, Issue 1).
- Lee, D., Kim, S. K., Lee, J. R., & Jee, B. C. (2020). Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. In *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* (Vol. 47, Issue 1). <https://doi.org/10.5653/CERM.2019.02971>
- Li, H., Zhao, W., Wang, L., Luo, Q., Yin, N., Lu, X., Hou, Y., Cui, J., & Zhang, H. (2019). Human placenta-derived mesenchymal stem cells inhibit apoptosis of granulosa cells induced by IRE1 α pathway in autoimmune POF mice. *Cell Biology International*, 43(8). <https://doi.org/10.1002/cbin.11165>
- Lian, Q., Zhang, Y., Zhang, J., Zhang, H. K., Wu, X., Zhang, Y., Lam, F. F. Y., Kang, S., Xia, J. C., Lai, W. H., Au, K. W., Chow, Y. Y., Siu, C. W., Lee, C. N., & Tse, H. F. (2010). Functional mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells attenuate limb ischemia in mice. *Circulation*, 121(9). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898312>
- Liang, J., Wan, M., Zhang, Y., Gu, P., Xin, H., Jung, S. Y., Qin, J., Wong, J., Cooney, A. J., Liu, D., & Songyang, Z. (2008). Nanog and Oct4 associate with unique transcriptional repression complexes in embryonic stem cells. *Nature Cell Biology*, 10(6). <https://doi.org/10.1038/ncb1736>

- Ling, L., Feng, X., Wei, T., Wang, Y., Wang, Y., Wang, Z., Tang, D., Luo, Y., & Xiong, Z. (2019). Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism. *Stem Cell Research and Therapy*, *10*(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1136-x>
- Ling, L., Feng, X., Wei, T., Wang, Y., Wang, Y., Zhang, W., He, L., Wang, Z., Zeng, Q., & Xiong, Z. (2017). Effects of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS)-pretreated human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation on primary ovarian insufficiency in rats. *Stem Cell Research and Therapy*, *8*(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0739-3>
- Loukogeorgakis, S. P., & De Coppi, P. (2017). Concise Review: Amniotic Fluid Stem Cells: The Known, the Unknown, and Potential Regenerative Medicine Applications. In *Stem Cells* (Vol. 35, Issue 7). <https://doi.org/10.1002/stem.2553>
- Ludwig, M., Doody, K. J., & Doody, K. M. (2003). Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. In *Fertility and Sterility* (Vol. 79, Issue 5). [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00173-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00173-0)
- Macer, M. L., & Taylor, H. S. (2012). Endometriosis and Infertility. A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility. In *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* (Vol. 39, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.10.002>
- Mackay, S., Layden, E., & Madhra, M. (2023). Ectopic pregnancy. In *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* (Vol. 33, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2023.01.004>
- Manshadi, M. D., Navid, S., Hoshino, Y., Daneshi, E., Noory, P., & Abbasi, M. (2019). The effects of human menstrual blood stem cells-derived granulosa cells on ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure. *Microscopy Research and Technique*, *82*(6). <https://doi.org/10.1002/jemt.23120>
- Marone, M., De Ritis, D., Bonanno, G., Mozzetti, S., Rutella, S., Scambia, G., & Pierelli, L. (2002). Cell cycle regulation in human hematopoietic stem cells: From isolation to activation. In *Leukemia and Lymphoma* (Vol. 43, Issue 3). <https://doi.org/10.1080/10428190290011967>
- Mohamed, S. A., Shalaby, S., Brakta, S., Elam, L., Elsharoud, A., & Al-Hendy, A. (2019). Umbilical cord blood mesenchymal stem cells as an infertility treatment for chemotherapy induced premature ovarian insufficiency. *Biomedicines*, *7*(1). <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010007>
- Mohd Nor, H., Jayapragasam, K. J., & Abdullah, B. J. J. (2009). Diagnostic image quality of hysterosalpingography: Ionic versus non ionic water soluble iodinated contrast media. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, *5*(3). <https://doi.org/10.2349/bij.5.3.e29>
- Muzii, L., Di Tucci, C., Di Feliciano, M., D'Amelio, R., Rech, F., & Panici, P. B.

- (2017). Surgery versus expectant management in patients with endometrioma who seek pregnancy. In *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* (Vol. 9, Issue 3). <https://doi.org/10.5301/jepdpd.5000298>
- Nagamura-Inoue, T. (2014). Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. *World Journal of Stem Cells*, 6(2). <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i2.195>
- Nagori, C., Panchal, S., & Patel, H. (2011). Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Ashermans syndrome. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 4(1). <https://doi.org/10.4103/0974-1208.82360>
- Norman, R. J., & Teede, H. J. (2018). A new evidence-based guideline for assessment and management of polycystic ovary syndrome. In *Medical Journal of Australia* (Vol. 209, Issue 7). <https://doi.org/10.5694/MJA18.00635>
- Nuzzo, A. M., Giuffrida, D., Masturzo, B., Mele, P., Piccoli, E., Eva, C., Todros, T., & Rolfo, A. (2017). Altered expression of G1/S phase cell cycle regulators in placental mesenchymal stromal cells derived from preeclamptic pregnancies with fetal-placental compromise. *Cell Cycle*, 16(2). <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1261766>
- Overturf, K., Al-Dhalimy, M., Ou, C. N., Finegold, M., & Grompe, M. (1997). Serial transplantation reveals the stem-cell-like regenerative potential of adult mouse hepatocytes. *American Journal of Pathology*, 151(5).
- Ozcan, M. C. H., Wilson, J. R., & Frishman, G. N. (2021). A Systematic Review and Meta-analysis of Surgical Treatment of Ectopic Pregnancy with Salpingectomy versus Salpingostomy. In *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (Vol. 28, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.10.014>
- Poliwoda, S., Noor, N., Downs, E., Schaaf, A., Cantwell, A., Ganti, L., Kaye, A. D., Mosel, L. I., Carroll, C. B., Viswanath, O., & Urits, I. (2022). Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice. *Orthopedic Reviews*, 14(3). <https://doi.org/10.52965/001C.37498>
- Prodromidou, A., Kathopoulos, N., Zacharakis, D., Grigoriadis, T., Chatzipapas, I., & Protopapas, A. (2022). Tubal Endometriosis: From Bench to Bedside, A Scoping Review. In *Journal of Personalized Medicine* (Vol. 12, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/jpm12030362>
- Qi, H., Zhang, H., Zhang, D., Li, J., Huang, Z., Zhao, X., & Zhang, J. (2019). Reassessment of prevalence of tubal endometriosis, and its associated clinicopathologic features and risk factors in premenopausal women received salpingectomy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*: X, 4. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100074>
- Qu, H.-M., Qu, L.-P., Pan, X.-Z., & Mu, L.-S. (2018). Upregulated miR-222 targets BCL2L11 and promotes apoptosis of mesenchymal stem cells in preeclampsia patients in re-

- response to severe hypoxia. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 11(1).
- Ra, J. C., Jeong, E. C., Kang, S. K., Lee, S. J., & Choi, K. H. (2017). A Prospective, Nonrandomized, no Placebo-Controlled, Phase I/II Clinical Trial Assessing the Safety and Efficacy of Intramuscular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Patients with Severe Buerger's Disease. *Cell Medicine*, 9(3). <https://doi.org/10.3727/215517916x693069>
- Ratajczak, M. Z., Zuba-Surma, E., Kucia, M., Poniewierska, A., Suszynska, M., & Ratajczak, J. (2012). Pluripotent and multipotent stem cells in adult tissues. In *Advances in Medical Sciences* (Vol. 57, Issue 1). <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0020-z>
- Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. (1992). *World Health Organization - Technical Report Series*, 820.
- Resch, M., Nagy, G., Pintér, J., Szendei, G., & Haász, P. (1999). Eating disorders and depression in Hungarian women with menstrual disorders and infertility. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, 20(3). <https://doi.org/10.3109/01674829909075589>
- Rolfo, A., Giuffrida, D., Nuzzo, A. M., Pierobon, D., Cardaropoli, S., Piccoli, E., Giovarelli, M., & Todros, T. (2013). Pro-Inflammatory Profile of Preeclamptic Placental Mesenchymal Stromal Cells: New Insights into the Etiopathogenesis of Preeclampsia. *PLoS ONE*, 8(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059403>
- Ross, J., Guaschino, S., Cusini, M., & Jensen, J. (2018). 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *International Journal of STD and AIDS*, 29(2). <https://doi.org/10.1177/0956462417744099>
- Rossant, J. (2001). Stem Cells from the Mammalian Blastocyst. *STEM CELLS*, 19(6). <https://doi.org/10.1634/stemcells.19-6-477>
- Santen, R. J., & Harvey, H. A. (1999). Use of aromatase inhibitors in breast carcinoma. In *Endocrine-Related Cancer* (Vol. 6, Issue 1). <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060075>
- Saunders, R. D., Shwayder, J. M., & Nakajima, S. T. (2011). Current methods of tubal patency assessment. *Fertility and Sterility*, 95(7). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.054>
- Schickel, R., Boyerinas, B., Park, S. M., & Peter, M. E. (2008). MicroRNAs: Key players in the immune system, differentiation, tumorigenesis and cell death. In *Oncogene* (Vol. 27, Issue 45). <https://doi.org/10.1038/onc.2008.274>
- Schliep, K. C., Mumford, S. L., Hammoud, A. O., Stanford, J. B., Kissell, K. A., Sjaarda, L. A., Perkins, N. J., Ahrens, K. A., Wactawski-Wende, J., Mendola, P., & Schisterman, E. F. (2014). Luteal phase deficiency in regularly menstruating women: Prevalence and overlap in identification based on clinical and biochemical diagnostic criteria. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(6). <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3534>

- Semma Patel. (n.d.). Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, life-style endocrinopathy. 2018.
- Sharara, F. J., Beatse, S. N., Leonardi, M. R., Navot, D., & Scott, R. T. (1994). Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertility and Sterility*, 62(2). [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56875-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56875-7)
- Shi, Q., Gao, J., Jiang, Y., Sun, B., Lu, W., Su, M., Xu, Y., Yang, X., & Zhang, Y. (2017). Differentiation of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells into endometrial cells. *Stem Cell Research and Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0700-5>
- Singh, N., Mohanty, S., Seth, T., Shankar, M., Bhaskaran, S., & Dharmendra, S. (2014). Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 7(2). <https://doi.org/10.4103/0974-1208.138864>
- Snippert, H. J., & Clevers, H. (2011). Tracking adult stem cells. In *EMBO Reports* (Vol. 12, Issue 2). <https://doi.org/10.1038/embor.2010.216>
- Sollid, C. P., Wisborg, K., Hjort, J., & Secher, N. J. (2004). Eating disorder that was diagnosed before pregnancy and pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190(1). [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(03\)00900-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(03)00900-1)
- Stene-Larsen, K., Borge, A. I. H., & Vollrath, M. E. (2009). Maternal smoking in pregnancy and externalizing behavior in 18-month-old children: Results from a population-based prospective study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(3). <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318195bcfb>
- Sun, B., Ma, Y., Wang, F., Hu, L., & Sun, Y. (2019). miR-644-5p carried by bone mesenchymal stem cell-derived exosomes targets regulation of p53 to inhibit ovarian granulosa cell apoptosis. *Stem Cell Research and Therapy*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1442-3>
- Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*, 126(4). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
- Tan, J., Li, P., Wang, Q., Li, Y., Li, X., Zhao, D., Xu, X., & Kong, L. (2016). Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome. *Human Reproduction*, 31(12). <https://doi.org/10.1093/humrep/dew235>
- Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. In *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (Vol. 96, Issue 6). <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>
- Tay, C. T., Moran, L. J., Wijeyaratne, C. N., Redman, L. M., Norman, R. J., Teede, H. J., & Joham, A. E. (2018). Integrated Model of Care for Polycystic Ovary Syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine*, 36(1). <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667310>

- Thoma, E. C., Maurus, K., Wagner, T. U., & Scharl, M. (2012). Parallel differentiation of embryonic stem cells into different cell types by a single gene-based differentiation system. *Cellular Reprogramming*, 14(2). <https://doi.org/10.1089/cell.2011.0067>
- Tian, C., Liu, L., Ye, X., Fu, H., Sheng, X., Wang, L., Wang, H., Heng, D., & Liu, L. (2019). Functional Oocytes Derived from Granulosa Cells. *Cell Reports*, 29(13). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.080>
- Tsevat, D. G., Wiesenfeld, H. C., Parks, C., & Peipert, J. F. (2017). Sexually transmitted diseases and infertility. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 216, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.008>
- Wade, G. N., Schneider, J. E., & Li, H. Y. (1996). Control of fertility by metabolic cues. In *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* (Vol. 270, Issues 1 33-1). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.270.1.e1>
- Wang, Z., Wang, Y., Yang, T., Li, J., & Yang, X. (2017). Study of the reparative effects of menstrual-derived stem cells on premature ovarian failure in mice. *Stem Cell Research and Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0458-1>
- Wei, X., Yang, X., Han, Z. P., Qu, F. F., Shao, L., & Shi, Y. F. (2013). Mesenchymal stem cells: A new trend for cell therapy. In *Acta Pharmacologica Sinica* (Vol. 34, Issue 6). <https://doi.org/10.1038/aps.2013.50>
- Weiss, N. S., Nahuis, M. J., Bordewijk, E., Oosterhuis, J. E., Smeenk, J. M., Hoek, A., Broekmans, F. J., Fleischer, K., de Bruin, J. P., Kaaijk, E. M., Laven, J. S., Hendriks, D. J., Gerards, M. H., van Rooij, I. A., Bourdrez, P., Gianotten, J., Koks, C., Lambalk, C. B., Hompes, P. G., ... van Wely, M. (2018). Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised, two-by-two factorial trial. *The Lancet*, 391(10122). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33308-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33308-1)
- Werbrouck, E., Spiessens, C., Meuleman, C., & D'Hooghe, T. (2006). No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 86(3). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.044>
- Westrom, L. V. (1995). Effect of pelvic inflammatory disease on fertility. *Venereology*, 8(4).
- Windham, G. C., Mitchell, P., Anderson, M., & Lasley, B. L. (2005). Cigarette smoking and effects on hormone function in premenopausal women. *Environmental Health Perspectives*, 113(10). <https://doi.org/10.1289/ehp.7899>
- Wolff, E. F., Mutlu, L., Massasa, E. E., Elsworth, J. D., Eugene Redmond, D., & Taylor, H. S. (2015). Endometrial stem cell transplantation in MPTP- exposed primates: An alternative cell source for treatment of Parkinson's disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1111/jcmm.12433>

- Wong-Gibbons, D. L., Romitti, P. A., Sun, L., Moore, C. A., Reefhuis, J., Bell, E. M., & Olan, A. F. (2008). Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol and esophageal atresia ± tracheo-esophageal fistula. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 82(11). <https://doi.org/10.1002/bdra.20529>
- Xiao, G. Y., Cheng, C. C., Chiang, Y. S., Cheng, W. T. K., Liu, I. H., & Wu, S. C. (2016). Exosomal miR-10a derived from amniotic fluid stem cells preserves ovarian follicles after chemotherapy. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep23120>
- Xie, Q., Xiong, X., Xiao, N., He, K., Chen, M., Peng, J., Su, X., Mei, H., Dai, Y., Wei, D., Lin, G., & Cheng, L. (2019). Mesenchymal Stem Cells Alleviate DHEA-Induced Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) by Inhibiting Inflammation in Mice. *Stem Cells International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9782373>
- Xu, L., Ding, L., Wang, L., Cao, Y., Zhu, H., Lu, J., Li, X., Song, T., Hu, Y., & Dai, J. (2017). Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on scaffolds facilitate collagen degradation via upregulation of MMP-9 in rat uterine scars. *Stem Cell Research and Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0535-0>
- Yan, Z., Guo, F., Yuan, Q., Shao, Y., Zhang, Y., Wang, H., Hao, S., & Du, X. (2019). Endometrial mesenchymal stem cells isolated from menstrual blood repaired epirubicin-induced damage to human ovarian granulosa cells by inhibiting the expression of Gadd45b in cell cycle pathway. *Stem Cell Research and Therapy*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1101-0>
- Yang, M., Lin, L., Sha, C., Li, T., Zhao, D., Wei, H., Chen, Q., Liu, Y., Chen, X., Xu, W., Li, Y., & Zhu, X. (2020). Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-144-5p improves rat ovarian function after chemotherapy-induced ovarian failure by targeting PTEN. *Laboratory Investigation*, 100(3). <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0321-y>
- Yaranal, P. J., & Hegde, V. (2013). Salpingitis isthmica nodosa: A case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(11). <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6240.3619>
- Yeung, T. M., Chia, L. A., Kosinski, C. M., & Kuo, C. J. (2011). Regulation of self-renewal and differentiation by the intestinal stem cell niche. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 68, Issue 15). <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0687-5>
- Yu, Y. Bin, Song, Y., Chen, Y., Zhang, F., & Qi, F. Z. (2018). Differentiation of umbilical cord mesenchymal stem cells into hepatocytes in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Molecular Medicine Reports*, 18(2). <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9181>
- Zhang, C. (2019). The Roles of Different Stem Cells in Premature Ovarian Failure. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 15(6). <https://doi.org/10.2174/1574888x14666190314123006>
- Zhang, S., Li, P., Yuan, Z., & Tan, J. (2019). Platelet-rich plasma improves therapeutic ef-

fects of menstrual blood-derived stromal cells in rat model of intrauterine adhesion. *Stem Cell Research and Therapy*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1155-7>

Zhang, Y., Chiu, S., Liang, X., Gao, F., Zhang, Z., Liao, S., Liang, Y., Chai, Y. H., Low, D. J. H., Tse, H. F., Tergaonkar, V., & Lian, Q. (2015). Rap1-mediated nuclear factor-kappaB (NF- κ B) activity regulates the paracrine capacity of mesenchymal stem cells in heart repair following infarction. *Cell Death Discovery*, 1(1). <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2015.7>

Zheng, S. X., Wang, J., Wang, X. L., Ali, A., Wu, L. M., & Liu, Y. S. (2018). Feasibility analysis of treating severe intrauterine adhesions by transplanting menstrual blood-derived stem cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 41(4). <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3415>

Zhong, Z., Patel, A. N., Ichim, T. E., Riordan, N. H., Wang, H., Min, W. P., Woods, E. J., Reid, M., Mansilla, E., Marin, G. H., Drago, H., Murphy, M. P., & Mineev, B. (2009). Feasibility investigation of allogeneic endometrial regenerative cells. *Journal of Translational Medicine*, 7. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-15>

