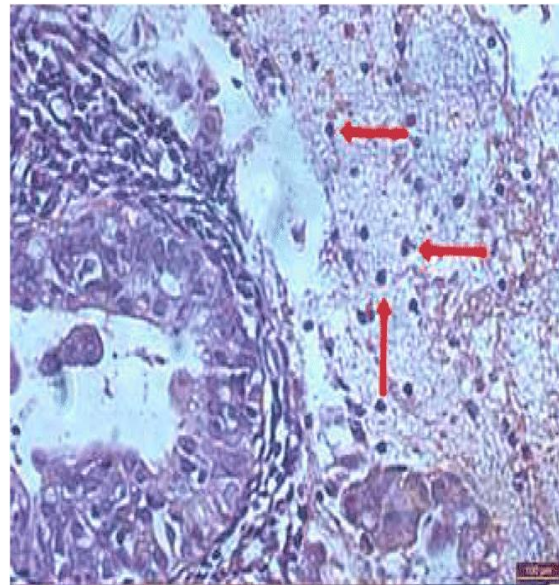


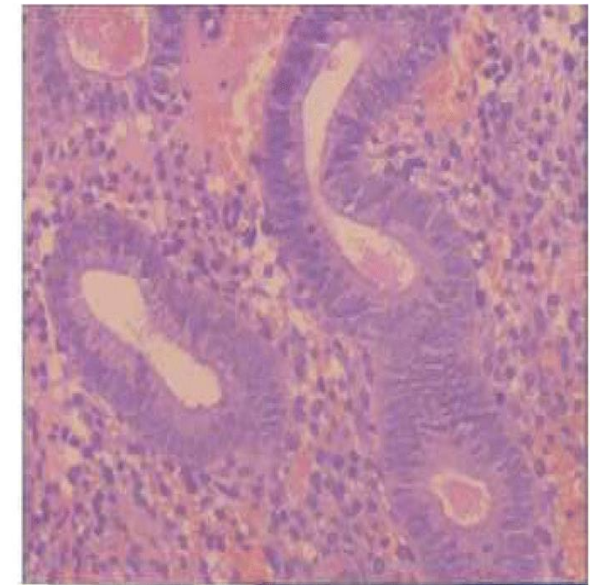
Chronic endometritis

Implantation Failure & Recurrent Miscarriage

- Soheila Ansaripour
- Avicenna Infertility & Recurrent Miscarriage Center
- 2021



Chronic Endometritis



Normal Endometrium

اندومتریت مزمن CE

اندومتریت مزمن يك پاتولوژی کمتر توجه شده مهم می باشد كه تأثیر آن بر روی پیامدهای باروری نامطلوب مانند شكست لانه گزینی و سقط مكرر، مشخص شده است.

تعریف اندومتریت مزمن

شیوع

پاتوفیزیولوژی

روش های تشخیصی

ارتباط اندومتریت مزمن با شكست لانه گزینی

درمان

اندومتریت مزمن

• تحت شرایط فیزیولوژیک، اندومتر خانم‌ها که به صورت دوره‌ای ریزش پیدا می‌کند، توسط انواع مختلفی از سلول‌های ایمنی شامل **ماکروفاژها، سلول‌های کشنده طبیعی N-killer cells و انواع لنفوسیت‌های T**، ارتشاح می‌یابد. نوع و تراکم این سلول‌ها در طی سیکل قاعدگی تغییر می‌کند. چنین تغییری، نقش اساسی در پذیرندگی اندومتر **End-Receptivity** ایفا می‌کند. اندومتریت یک عفونت و اختلال التهابی اندومتر می‌باشد. از نظر هیستوپاتولوژی به دو دسته تقسیم می‌شود:

• **1) اندومتریت حاد**، تهاجم نوتروفیل‌ها به اپی‌تلیوم سطحی و مجاری غدد و حفره اندومتر و ایجاد آبسه‌های ریز. مطالعات تصادفی نشان داده‌اند که اندومتریت حاد بر میزان بارداری یا نازایی تأثیر ندارد.

• **2) اندومتریت مزمن**، اشکال هیستوپاتولوژیک **CE**، عبارتند از تغییرات ادماتو اندومتر سطحی، تراکم بالای سلول‌های استرومال، افتراق تمایز بین اپی‌تلیوم و استروما و ارتشاح سلول‌های پلاسموسیت استرومای اندومتر (**EPCs**). تعریف استاندارد و پذیرفته شده برای **CE** وجود ندارد. اگرچه بسیاری معتقدند وجود چندین پلاسماسل، بیشترین یافته حساس و ویژه برای پاتولوژی می‌باشد.

اندومتریس مزمن

- تفاوت آشکار CE با اندومتریس حاد که با علائم تب، درد لگنی، ترشح واژینال مشخص می‌شود، **علائم مبهم** آن یعنی ناراحتی در لگن، لکه‌بینی و لکوره می‌باشد. لذا غالباً اندومتریس مزمن توسط بسیاری از پزشکان و بیماران مورد غفلت واقع می‌شود. توسط بعضی از محققین این اختلال به عنوان پاتولوژی نامحسوس **subtle** اندومتر و یا **پاتولوژی روح در اندومتر (endometrial Ghost pathology)** تعبیر شده است. در هر حال در سال‌های اخیر **توجه خاص** بر روی این پاتولوژی و ارتباط آن با پیامد باروری انجام شده است.

شیوع اندومتريت مزمن

- علائم و نشانه‌های **غیر اختصاصی** اندومتريت مزمن و لزوم انجام بیوپسی اندومتر جهت تأیید تشخیص و معیارهای تشخیصی متفاوت، **تخمین دقیق شیوع** این پاتولوژی را با **مشکل** مواجه نموده است.
- براساس بیوپسی اندومتر بیمارانی که به علت پاتولوژی خوش‌خیم رحم تحت هیستریکتومی قرار گرفته بودند، شیوع CE را در **جمعیت کلی 10-11%** نشان داده‌اند. در کسانی که **خونریزی غیر طبیعی داشته‌اند 3-10%** و افرادی که مشکوک به **عفونت لگنی PID** در اثر STD (عفونت‌های منتقله از راه جنسی) بوده‌اند، شیوع تا **70%** گزارش شده است.
- یک مطالعه توسط Cicinelli et al در بین 2190 پروسه **هیستروسکوپی تشخیصی** با اندیکاسیون‌های مختلف، شیوع **20%** (438 بیمار) را گزارش نمودند. در بین بیماران **37%** نازایی داشتند. از طرفی Kasius فقط شیوع **2/8%** را در بین 678 خانم گزارش نمودند.

شیوع اندومتريت مزمن

- تست ایمونوهیستوشیمی IHC و رنگ آمیزی CD138 به عنوان تست بسیار حساس و دقیق در تشخیص CE مطرح شده‌اند. در بیماران نابارور، شیوع تا حد زیادی بستگی به متد بیوپسی و جمعیت مورد مطالعه است. علی‌رغم این، شیوع اندومتريت مزمن براساس anti-CD138، بسیار متفاوت گزارش شده است. در يك مطالعه توسط Bouet et al در زنان مبتلا به **سقط مکرر** شیوع **27%** را گزارش نمودند. در يك مطالعه توسط McQueen et al شیوع **56%** گزارش گردید.
- در مبتلایان به **شکست مکرر IVF**، در مطالعه‌ای توسط Liu et al شیوع **7/7%** و در يك مطالعه توسط Johnston-Mac Ananny شیوع **30%** گزارش شد. فاکتورهای متعدد در این تفاوت‌ها مؤثر هستند، مانند **حجم نمونه، کوچک بودن مطالعات، تفاوت نژادی، زمان متفاوت سیکل قاعدگی** که بیوپسی انجام شده است و از همه مهم‌تر **تعریف متفاوت تعداد پلاسماسل** در هر فیلد یا میلی‌مترمربع که هنوز توافق نظری در مورد آن وجود ندارد.
- مسئله رسیدن به يك اجماع نظر در مورد تعريف CE که مورد توافق همگان باشد، اساس يك مطالعه کوهورت آینده‌نگر برای تشخیص، درمان و بررسی پیامد باروری در آینده می‌باشد.

میکروارگانیزم‌ها در اندومتريت مزمن

- علت اصلی CE ، عفونت میکروبیال در حفره اندومتر می‌باشد. این حقیقت وجود دارد که بعضی آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به از بین رفتن سلول‌های پلاسموسیت استرومایی اندومتر (ESPCS) در مبتلایان می‌شود.
- میکروارگانیزم‌هایی که به طور شایع در اندومتر مبتلایان به CE دیده می‌شود، باکتری‌های شایع شامل گونه‌های استریتوکوکوس، E.Coli، انتروکوکوس فکاليس و گونه‌های استافیلوکوک می‌باشد. گونه‌های میکویلاσμα/ اورئایلاσμα (میکویلاσμα ژنی‌تالیوم، میکویلاσμα هومینیس و اورئایلاσμα اورئالیتیکوم). گونه‌های پروتئوس، کلبسیلا پنومونیه، پseudomonas آئروژینوزا، گاردنرلا واژیناليس، کورینه باکتریوم، و مخمرها (گونه‌های کاندیدا و Saccharomyces Cerevisiae)
- در بعضی از کشورهای در حال توسعه، مایکوباکتریوم توبرکولوزيس، موجب اندومتريت مزمن گرانولوماتوز می‌شود که در واقع يك subtype اندومتريت مزمن می‌باشد و مشخصه آن گرانولومای کازئیفیه احاطه شده توسط سلول‌های لنفوسیت شامل ESPCS است.

میکروارگانیزم‌ها در اندومتريت مزمن

- در مقابل، چندین مطالعه نشان دادند که میزان **کلامیدیا تراکوماتیس و نیسریا گنوره‌آ** که پاتوژن‌های اصلی مولد **اندومتريت حاد** هستند، در بیماران مبتلا به CE، بسیار **پایین** یافت می‌شود (به ترتیب 7-2 درصد و 0-8%). علاوه بر این، تجویز آزیترومایسین یا سفیکسیم، آنتی‌بیوتیک‌هایی که بر کلامیدیا تراکوماتیس و نیسریا گنوره‌آ مؤثر هستند، در زنان با CE، تأثیری بر باروری آینده آنها نداشته است. بنابراین به نظر می‌رسد این دو پاتوژن، میکروارگانیزم‌های اصلی در CE نیستند، اگرچه رابطه علت و معلولی آنها نامشخص باقی می‌ماند. چنین تفاوتی در پروفایل میکروبی، نشان‌دهنده این موضوع می‌باشد که اندومتريت حاد و مزمن، دو پاتولوژی جدا از هم هستند.
- گزارش‌های معدودی نشان‌دهنده ویروس HIV و سیتومگالوویروس در CE بوده‌اند. **ارتباط بین عفونت‌های ویروسی و CE، همچنان نامشخص است.**

میکروارگانسیم‌ها در اندومتریت مزمن

- نکته مهم آنکه، میکروارگانسیم‌هایی که در CE یافت شده‌اند، مطابق با میکروارگانسیم‌های ترشحات اندوسرویکس یا واژن نبوده است. بنابراین نمونه‌های ناحیه تحتانی دستگاه تناسلی، نمی‌توانند مبین پاتوژن‌های CE باشند. محققین نشان داده‌اند که اندومتریت مزمن لزوماً توسط صعود عفونت از فلور باکتریال داخل واژن به رحم اتفاق نمی‌افتد، یا اینکه کلونیزاسیون باکتریال داخل رحمی، مستقل از فلور باکتریال واژن می‌باشد. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که برخلاف توافق قبلی، حفره رحم استریل نیست و میکروارگانسیم‌ها حتی در حفره اندومتر خانم‌های بدون علامت سالم نیز نشان داده شده است.

راه های گسترش میکروارگانیزم ها

- وجود میکروبیوم های رحمی حتی در مدل های حیوانی هم گزارش شده است. گونه های باکتری مانند **فوزوباکتریوم**، در رحم گاو و موش یافت شده است. کلونیزاسیون با این باکتری های خاص در موش، از طریق **خون** گزارش شده است.

- علاوه بر این، شکست سد ایی تلیالی (برای مثال ژنژیویت و نشت يك سد)، گسترش دهانی یا روده ای باکتری را توسط خون، به راه می اندازد و اجازه اقامت باکتری های دهانی و روده ای را در بافت های مخاطی تحتانی می دهد. مطالعات اخیر، همچنین میکروارگانیزم ها را در پری تان نشان داده اند. به نظر می رسد که باکتری های روده ای به پری تان می رسند و از طریق لوله های فالوپ به رحم می رسد. مطالعات بیشتر جهت تعیین منشاء و مسیر کلونیزه شدن میکروارگانیزم هایی که باعث CE می شوند، لازم است.

پاتوفیزیولوژی

سطوح سیتوکین‌های پیش التهابی برای مثال اینترلوکین 6، اینترلوکین 1، فاکتور نکروز تومور بتا و آلفا و سایر فاکتورهای پیش التهابی در خون قاعدگی زنان مبتلا به اندومتریت مزمن افزایش می‌یابد. این افزایش فاکتورهای پیش التهابی، بر روی مهاجرت سلولی، تکثیر و آپوپتوز سلولی تأثیرگذار است. بنابراین، شبیه سایر بیماری‌های التهابی مزمن، اندومتریت مزمن منجر به تغییر توزیع و عملکرد سلول‌های اندومتر شامل سلول‌های ایمنی اپیتلیالی و استرومایی می‌گردد.

سلول‌های (B) اساساً در لایه بازال قرار گرفته‌اند، اگرچه این سلول‌ها درصد اندکی (کمتر از 1%) از همه سلول‌های ایمنی را در اندومتر نرمال تشکیل می‌دهند. در اندومتریت مزمن نه تنها در ناحیه استرومایی لایه فانکشنال اندومتر ترشح و تجمع می‌یابند، بلکه این سلول‌ها با عبور از سلول‌های غددی اپیتلیالی به مجاری غدد اندومتر هم راه می‌یابند.

پاتوفیزیولوژی

- **تغییر انقباض اندومتر** در زنان مبتلا به اندومتریوز مزمن ، قبل از تخمک گذاری و فاز میڈ لوتئال نشان داده شده است. این تغییر ممکن است با علائم اندومتریوز مزمن مثل درد لگن، لکه بینی و شکست لانه گزینی ارتباط داشته باشد. بنابراین **تجمع غیر طبیعی لنفوسیتی، و تغییر فاکتورهای پاراکرینی** در اندومتر، منجر به اختلال در حرکات هماهنگ اندومتر و میومتر و ناحیه جانکشنال می‌گردد.
- برای لانه گزینی موفق و تثبیت حاملگی، تکثیر و تمایز مناسب اندومتر توسط هورمون‌های استروئیدی جنسی، ضروری است. در CE، این پروسه‌ها و بیان مولکول‌های مربوطه، مختل است. **بیان Ki67 مارکر هسته‌ای تکثیر سلولی ، BCL2 و BAX تنظیم‌کننده آپوپتوز بالا می‌رود.**

پاتوفیزیولوژی

اندومتریوت مزمن تأثیر پروژسترون بر سلول‌های استرومایی اندومتر را کاهش می‌دهد. مقاومت به پروژسترون در اندومتریوت مزمن همانند اندومتریوز نشان داده شده است. ظرفیت تمایز را کاهش و تکثیر را افزایش می‌دهد.

در سطوح اندومتر، پلاسماسل‌های استروما، ایمونوگلوبین‌های متعدد IgG2 و IgA1، IgM را بیان می‌کنند، فراوانی این آنتی‌بادی‌ها اثر منفی بر لانه‌گزینی جنین دارد.

نتایج یک مطالعه نشان داد که بیان بعضی از ژن‌ها، به طور واضح، تغییر می‌یابد. به خصوص افزایش بیان ژن‌های .

CLL/Lymphoma2 ,BCL2, Associated X Protein (BAX)

را نشان دادند، و از طرفی کاهش بیان ژن‌هایی مانند

Caspase و IGF1، (CCL4) لیگاند 4 و کموکاین (C-CMOTIF) و ژن‌های IL11

تغییر بیان این ژن‌ها حداقل تا حدی منجر به اختلال در لانه‌گزینی می‌گردد و از طرفی ضایعات هیپرپلاستیک اندومتر را توجیه می‌کند. اندومتر مبتلایان به اندومتریوت مزمن، اغلب نمایی مطابق کاذب و میتوز هسته‌ای را در هر دو سلول‌های اپیتلیال سطحی و غددی، نشان می‌دهند.

پاتوفیزیولوژی

• در اندومتریت مزمن ممکن است سلول‌های ایمنی ذاتی و سازگاری در اثر اندومتریت مزمن، فعال شوند و در محل التهاب اندومتر ارتشاح یابند.

• در یک مطالعه در مبتلایان به اندومتریت مزمن نسبت ماکروفاژهای **CD 68+** رحمی

• سلول‌های **دندریتیک** بالغ **CD83+**، **CD8 T** و سلول‌های **T تنظیمی FOXP3+** به طور آشکار افزایش داشته است.

• در مطالعه ای درمان بیماران مبتلا به اندومتریت مزمن با يك دوره آنتی‌بیوتیکی شامل 400 میلی گرم **لووفلوکساسین** خوراکی به علاوه

مترونیدازول 500 میلی گرم خوراکی (يك بار در روز به مدت 14 روز)، منجر به کاهش واضح ماکروفاژها، دندریتیک **CD83+**، سلول‌های

CD8+ T و سلول‌های **FOXP3+ Treg**. در افرادی گردید که پس از دریافت آنتی‌بیوتیک، معالجه شده بودند.

تشخیص اندومتریت مزمن (هیستوپاتولوژی)

- تشخیص براساس علائم اندومتریت مزمن کمک‌کننده نیست چرا که در حدود **یک چهارم** مبتلایان به این بیماری **فاقد علامت** هستند و علائم در سایر مبتلایان هم، **غیر اختصاصی** هست.
- **بهترین تست تشخیصی** در حال حاضر، یافتن **هیستوپاتولوژیک پلاسموسیت‌های استرومایی اندومتریال** **ESPCS** در نمونه بیوپسی اندومتر است. نکته مهم این هست که تشخیص این سلول‌های **ESPCS** توسط روش‌های قدیمی، حتی توسط **پاتولوژیست‌های باتجربه** هم به راحتی امکان‌پذیر نیست. پلاسموسیت‌ها به طور **تیبیک**، سلول‌های بزرگ هستند با نسبت بالای هسته به سیتوپلاسم، سیتوپلاسم بازوفیلیک و هسته‌ای با آرایش هتروکروماتین که به الگوی پره چرخ **Spoke-wheel** یا **Clock face** معروف است. اشکال پلاسموسیت همیشه در معاینه میکروسکوپی دیده نمی‌شوند. چرا که این سلول‌ها گاهی نمایی شبیه فیبروبلاست‌های استرومال و لکوسیت‌های **تک** هسته‌ای می‌یابند که در بافت اندومتر وجود دارند. **تشخیص ناهمگونی غددی، استرومائی و ارتشاح ائوزینوفیلی در اندومتر در رنگ‌آمیزی روتین هماتوکسیلین و ائوزین، روش قدیمی محسوب می‌شود ولی به معنای یافته‌های قطعی اندومتریت مزمن نیستند.**

تشخیص اندومتريت مزمن (هستوپاتولوژی)

- در حال حاضر بررسی هستوپاتولوژيك با استفاده از ایمونوهیستوشیمی برای مارکر CD138 پلاسماسلها (همچنین به عنوان Syndecan-1 شناخته می‌شود و يك پروتئوگلیکن بین غشایی سولفات هپاران است)، **مطمئن‌ترین و سریع‌ترین متد تشخیصی اندومتريت مزمن محسوب می‌شود.** این روش برتری واضح نسبت به روش‌های قدیمی‌تر رنگ‌آمیزی با استفاده از متیل پیرونین سبز و هماتوکسیلین و ائوزین دارد و اختلاف کمتر بین يك مشاهده‌کننده (intraobserver variability) و بین مشاهده‌کنندگان (interobserver variability) وجود دارد.

تشخیص اندومتريت مزمن (هستوپاتولوژی)

- علی‌رغم سودمندی ایمونوهیستوشیمی CD138 در تشخیص اندومتريت مزمن، بایستی در انجام این تست و تفسیر نتایج آن، به بعضی نکات توجه نمود. **سلول‌های اپیتلیالی اندومتر**، در قسمت قاعده‌ای لترال غشای پلاسمایی، CD138 را بیان می‌کنند. بسیاری از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه CD138 پلاسموسیت‌ها نیز به اپیتوپ این آنتی‌ژن که بر روی سلول‌های اپیتلیالی اندومتر بیان شده، واکنش نشان می‌دهند. با در نظر گرفتن این نکته که شدت رنگ‌آمیزی معمولاً ضعیف‌تر از پلاسموسیت‌ها می‌باشد، این اتفاق، در بعضی شرایط منجر به تشخیص بیش از حد اندومتريت مزمن می‌شود **Over** (**diagnose**) بعضی محققین، ترکیب ایمونوهیستوشیمی و رنگ‌آمیزی‌های قدیمی‌تر را برای جلوگیری از بروز این اتفاق پیشنهاد می‌کنند.

- در حال حاضر هیچ استاندارد تکنیکی یا شرایط استاندارد برای انجام تست ایمونوهیستوشیمی CD138 وجود ندارد. بنابراین میزان تشخیص CE، بالقوه تحت تأثیر نحوه تست آزمایشگاهی و کنترل کیفیت تست شامل انتخاب آنتی‌بادی و رقت، مدت انکوباسیون و همچنین ضخامت مقاطع اندومتريال و تعداد و مساحت قطعات آزمایش شده قرار می‌گیرد. این مشکل در تفاوت تشخیص پلاسماسل‌ها در چندین مطالعه کوهورت زنان نازا، دیده شده است.

تشخیص اندومتریوز (هیستوپاتولوژی)

- **زمان و روش نمونه‌گیری اندومتر** هم يك موضوع مهم در تشخیص CE می‌باشد. پلاسماسل‌ها ممکن است در نمونه‌های كوچك بیوپسی وجود نداشته باشند. زیرا این سلول‌های لنفونید غالباً به طور **موضعی** داخل استرومای اندومتریال جمع می‌شوند. در بعضی موارد CE، پلاسماسل‌ها فقط در **لایه بازال اندومتر** یافت می‌شوند. يك مطالعه با استفاده از **اندومتر با ضخامت کامل** حاصل از اندومتر رحم‌های برداشته شده به علت بیماری‌های خوش‌خیم رحم، نشان داد که پلاسماسل‌ها، بیشتر مواقع در لایه‌های سطحی اندومتر سطحی فاز ترشحي در مقایسه با فاز تکثیری، نادیده گرفته می‌شوند. **بنابراین، چندین مطالعه شیوع بالاتر CE را در فاز تکثیری نسبت به فاز ترشحي نشان داده‌اند.**

تشخیص اندومتریوز مزمن (هیستوپاتولوژی)

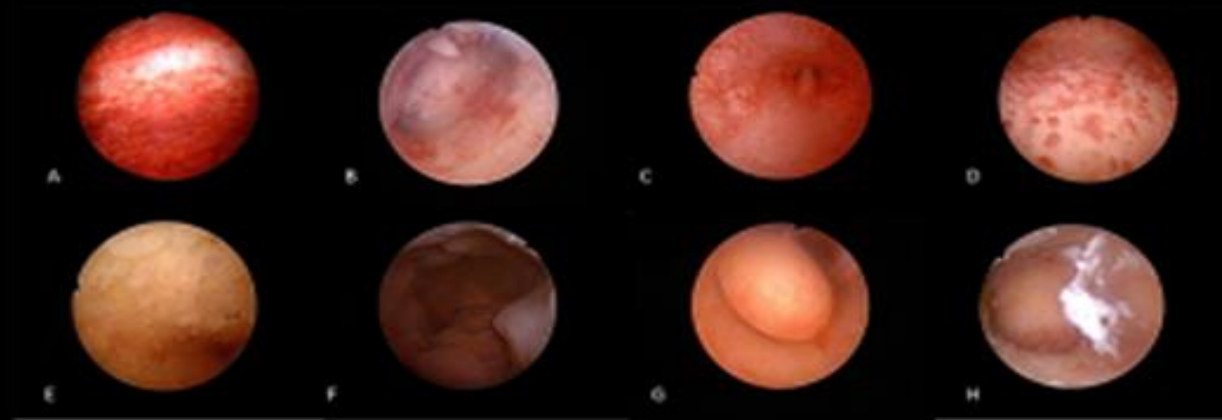
- سرانجام، معیارهای دقیق نیز برای دانسیته و تعداد پلاسماسل لازم در نمونه بیوپسی اندومتر، جهت تشخیص CE، مشخص نشده است. اگرچه وجود چندین (دو یا بیشتر) پلاسماسل يك یافته مطلق برای تأیید تشخیص CE می باشد، هنوز تفاوت در تعاریف CE در مطالعات مختلف وجود دارد.

- اگرچه يك مطالعه، تشخیص CE را براساس دیدن بیش از 5 پلاسماسل CD138+ در حداقل يك فیلد از 3 فیلد نمونه بیوپسی اندومتر تعریف می کند، مطالعه دیگر، تشخیص را بر مبنای 1 یا بیشتر پلاسماسل CD138+ در يك فیلد میکروسکوپيك با بزرگنمایی بالا، قرار می دهد. اندومتریوم افراد سالم نیز ممکن است دارای تعدادی پلاسماسل (حتی به میزان کم) باشد، بنابراین تعیین دقیق حداقل حجم نمونه اندومتر و آستانه دانسیته پلاسماسل ها برای تشخیص هیستوپاتولوژيك CE، اهمیت بالایی دارد.

تشخیص اندومتريت مزمن (هستروسكوپى)

- هستروسكوپى ابزار مناسب به عنوان **غربالگرى** است. شواهد هستروسكوپيك CE عبارتند از: **ضايعات ميكروپوليپوز و نماى توت فرنگى**.
- **ميكروپوليپوز اندومتر** به صورت برجستگى هاى مخاطى كوچك (به طور تيپيك 1-2mm، برخاسته از سطح اندومتر) هستند.
- ميكروپوليپوز اندومتر در 50-67% زنان مبتلا به RIF و يا RPL گزارش شده كه توسط IHC تأييد شده است.
- **نماى توت فرنگى** اندومتريت مزمن، به صورت نواحى اندومتر پرخون با يك نقطه سفيد مركزى مشخص مى شود. نماى توت فرنگى در 65 درصد زنان با تأييد IHC گزارش شده است.
- يك رابطه خوب، 15-54% در حساسيت، 60-96% در ويژگى بين اين يافته هاى هستروسكوپى و اندومتريت وجود دارد. اگرچه مطالعات پيشنهاد مى كنند كه هستروسكوپى، نمى تواند جايگزين ايمونوهيستوشيمى CD138 در
تشخيص اندومتريت گردد.

Fig. 1

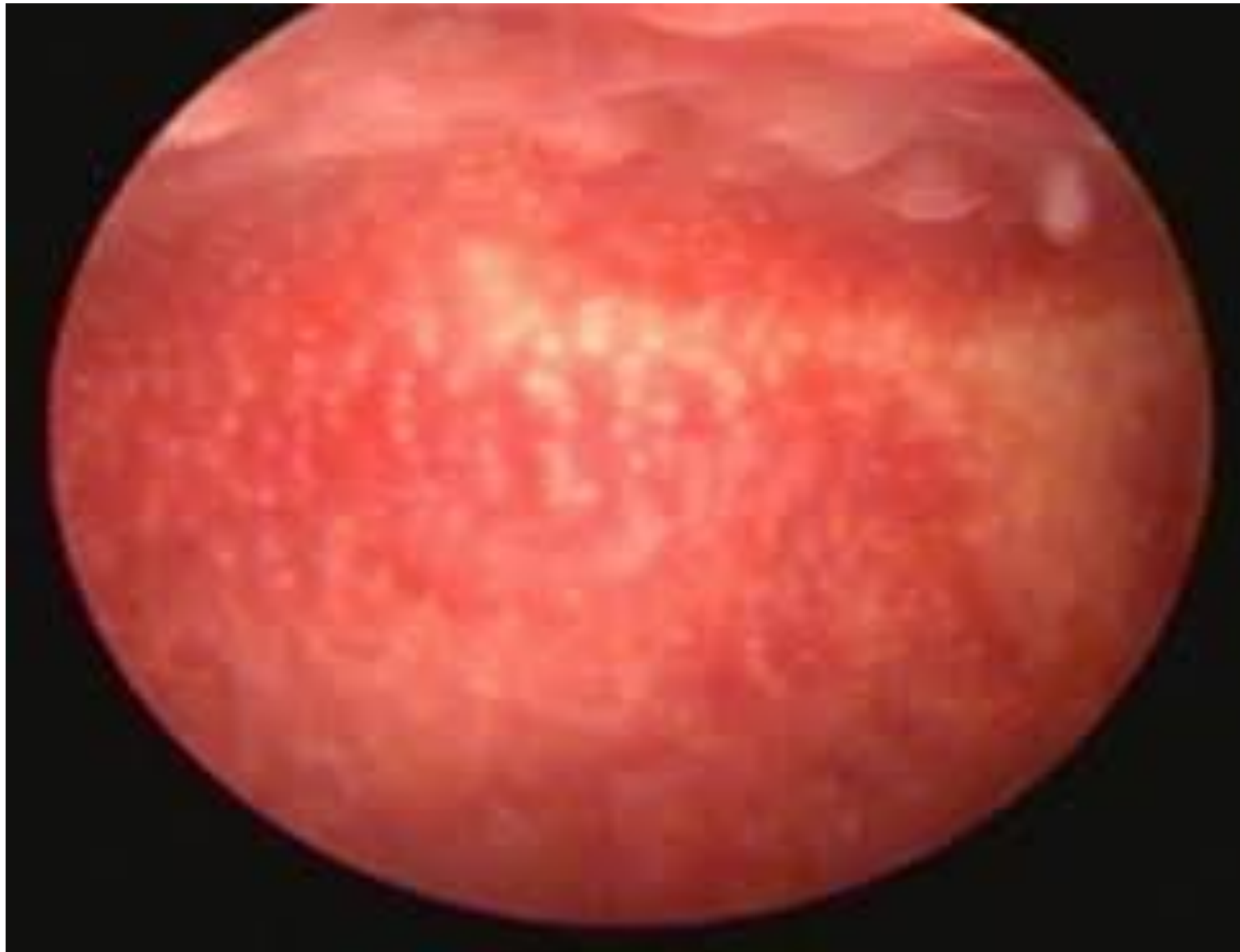


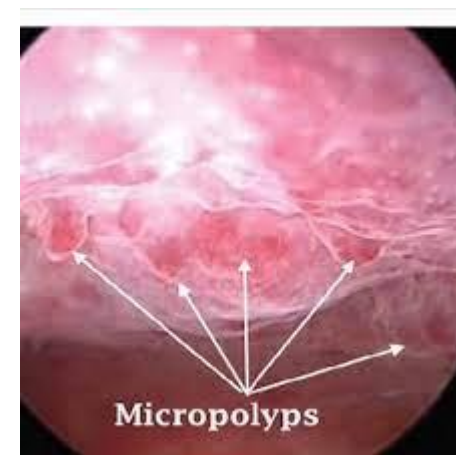
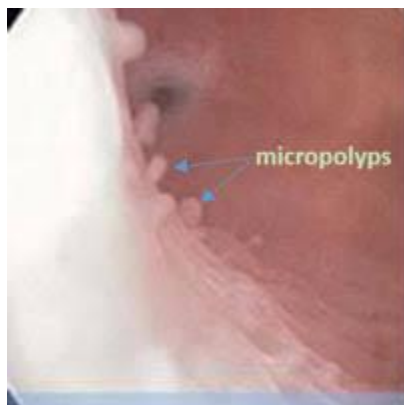


Chronic Endometritis



Normal Endometrium





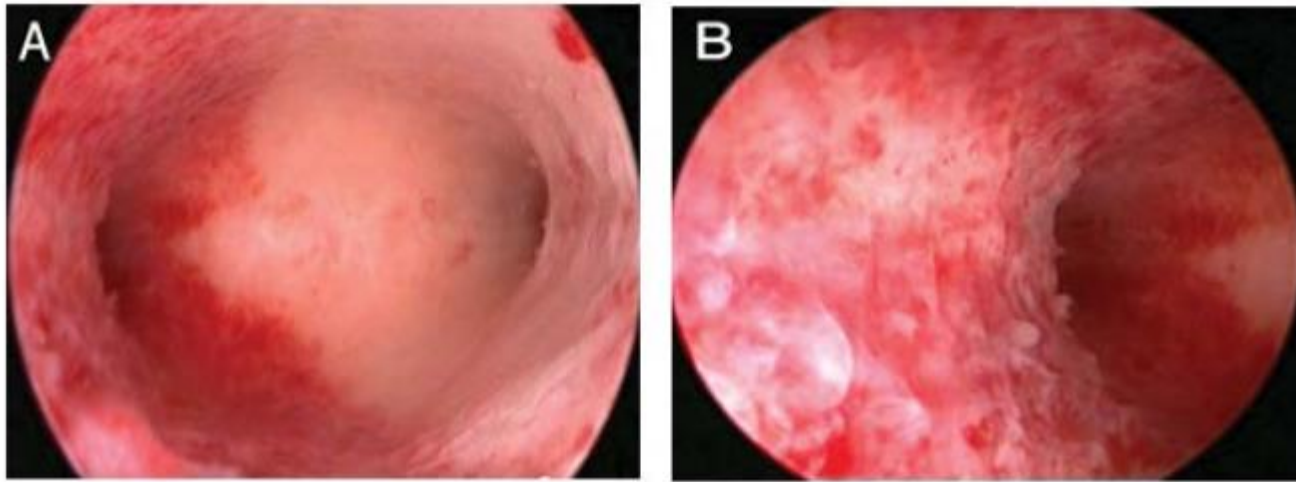


Figure 1: (A) A hysteroscopic panoramic view of a uterine cavity with hyperaemic area involving the left sidewall and parts of the posterior wall and fundus. (B) A magnified view of the left sidewall of the same uterus showing micropolyps.

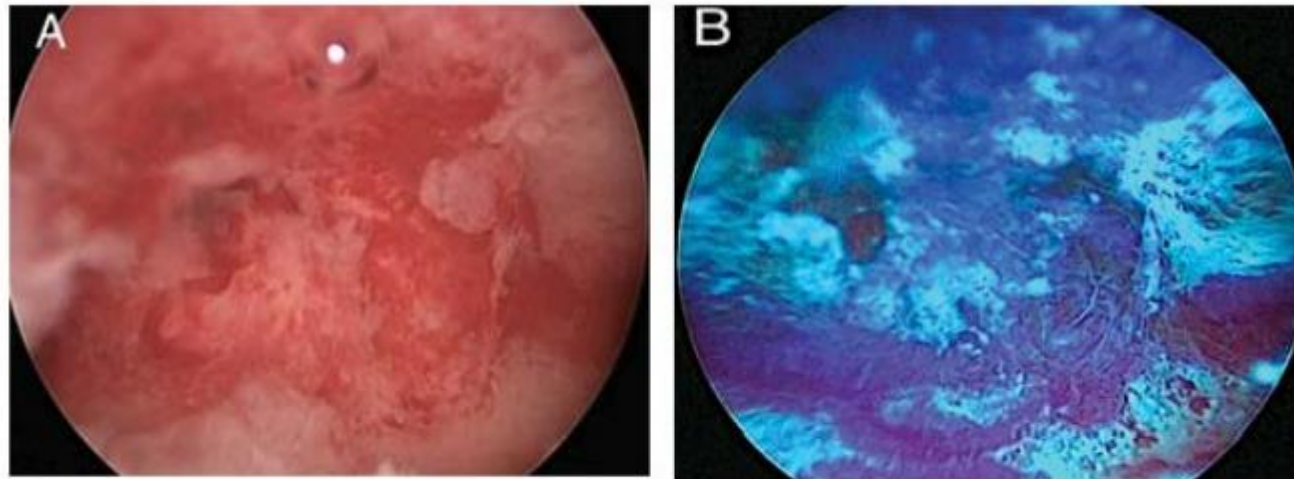


Figure 2: Hysteroscopic views of an inflamed uterine cavity before (A) and after instillation of methylene blue (B). Note the wide distribution of deeply stained endometrium almost mirroring the hyperaemic area in image (A).

تشخیص اندومتریٲ مزمن (هیستروسکوپی)

- در يك مطالعه در سال 2020 تحت عنوان :
- A New Hysteroscopic Scoring System for Diagnosis of Chronic endometritis
- در این مطالعه آینده‌نگر بر روی 320 بیمار يك سیستم اسکورینگ براساس یافته‌های مورفولوژيك هیستروسکوپی طراحی شده است. براساس این اسکورینگ 116 بیمار مبتلا به CE بودند و 204 بیمار CE نداشتند. به نظر این محققین این اسکورینگ از حساسیت و ویژگی 62% و 91% برخوردار بوده است. یافته‌های هیستروسکوپیك و هیستولوژيك، توافق متوسط $\kappa \text{ index}=0.529$ داشته‌اند.
- آنالیز ROC جهت تعیین حساسیت و ویژگی سیستم اسکورینگ انجام شده است و $AUC=0.8$ گزارش شده. بهترین آستانه برای اسکور بیش از 2 در نظر گرفته شده است. به عقیده این محققین، این اسکورینگ دارای حساسیت و ویژگی بالا جهت تشخیص اندومتریٲ مزمن بوده و ارزش پیش‌بینی بالا برای تشخیص اندومتریٲ مزمن دارد. به هر حال هیچ داده‌ای برای استفاده کلینیکی از این سیستم اسکورینگ بخصوص توسط پزشکان کم تجربه، گزارش نشده است و بنابراین مطالعات بیشتر برای استفاده کلینیکی سیستم اسکورینگ براساس مورفولوژی هیستروسکوپی برای تشخیص CE، لازم است.

Table 2 Major variables analyzed by logistic regression and score

Variable	β	p-value	OR	95% CI	Score
Endometrial diffuse hyperemia	3.637	<.001	37.972	8.635–166.984	4
Focal endometrial hyperemia	1.989	<.001	7.308	2.473–21.597	2
Hemorrhagic spots	1.887	<.001	6.598	3.216–13.534	2
Dilated endometrial vessels	2.301	<.001	9.979	5.062–19.673	2
Micropolyps	1.222	.008	3.394	1.375–8.378	1
Endometrial polyp	1.046	.008	2.847	1.308–6.196	1

CI = confidence interval; OR = odds ratio.

History of failed repeated artificial insemination should also be considered. It means there have been 3 or more previous insemination failures. If the patient has a previous history of repeated artificial insemination failure, 2 points will be added to the score.

محدودیت‌های تست‌های تشخیصی

- محدودیت‌های اصلی نتایج **هیستولوژی** عبارتند از : (1) وابستگی به **حجم نمونه اندومتر** دارد، (2) **فاز سیکل قاعدگی** که نمونه‌برداری انجام شده است و (3) **اهمیت کلینیکی مقادیر اندک پلاسماسل‌ها** در اندومتریوم دارد. تکنیک مولکولی **RT, PCR** در تعیین پاتولوژی داخل رحمی زمانی که هیستولوژی **منفی** است، کمک کننده است. همچنین در تعیین نوع پاتوژن زمانی که هیستولوژی **مثبت** می‌باشد.

- در **هیستروسکوپی تشخیصی** CE براساس وجود پرخونی، ادم و یا میکروپولیپ‌ها می‌باشد، تمام این علائم ممکن است در موارد دیگر یا **التهاب غیر عفونی رحم** نیز دیده شوند.

- **کشت میکروبی**، مطمئن‌ترین روش تشخیصی در بین متدهای دیگر (هیستروسکوپی و هیستوپاتولوژی)، دارای محدودیت‌هایی می‌باشد از جمله **آلودگی محیط کشت** با باکتری‌های پوست یا محیط (برای مثال استاف اپیدرمیس) یا **عدم رشد باکتری‌های غیر قابل کشت**.

تشخیص اندومتریوز مزمن (مقایسه هیستروسکوپی با هیستولوژی و کشت و مولکولی)

• در مطالعه ای توسط Moreno (2018 Amj.Obs&Gyn) و همکارانش تحت عنوان

• **The Diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women : a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy and molecular microbiology**

- به بررسی ارزش تشخیصی روش‌های مولکولی براساس real-time PCR و مقایسه آن با روش‌های قبلی پرداخته است.
- بر طبق نظر محققین این مطالعه، تشخیص اندومتریوز مزمن همچنان وابسته به روش مورد استفاده می‌باشد. در این مطالعه استفاده تنها يك روش تشخیصی شامل (هیستولوژی، هیستروسکوپی یا کشت میکروبی)، صحت تشخیصی پایینی داشته است (به ترتیب accuracy برابر 46% و 58% و 66%). علاوه بر این وقتی دو روش هیستولوژی و هیستروسکوپی (شایعترین متد ساینز) برای تشخیص اندومتریوز مزمن با یکدیگر مقایسه شدند، در 58% موارد با یکدیگر مطابقت نداشتند. در تمام این موارد (عدم تطابق)، هیستولوژی نتایج منفی نشان داد در حالی که هیستروسکوپی نتایج مثبت را در همان بیماران نشان داده بودند و این یافته نشان می‌دهد که در مقایسه با سایر روش‌ها، هیستوپاتولوژی معمولا منجر به Under-Diagnose اندومتریوز مزمن و برعکس، هیستروسکوپی موجب Over-Diagnosis می‌شود.

ارزش تست های مولکولی

- در این مطالعه بین 113 بیمار که حداقل يك يا چند روش تشخیصی قدیمی (شامل هیستروسکوپی، هیستوپاتولوژی و رنگ آمیزی IHC و کشت میکروبی) برای تشخیص CE، انجام شده بود، برای مقایسه ارزش تشخیصی PCR، نمونه اندومتر فریز شده این بیماران نیز به صورت blind برای بررسی 9 پاتوژن کلامیدیا تراکوماتیس، E.Coli، انتروکوکوس، گاردنرلا واژینالیس، کلبسیلا پنومونی، میکوپلاسما هومینیس، نیسریا گنوره آ، استافیلوکوک و استرپتوکوک انجام شد. در 65 بیمار از 113 بیمار، هر 3 روش تشخیصی قدیمی انجام شده بود. حساسیت و ویژگی آنالیز مولکولی در مقابل روش های کلاسیک در این 65 بیمار تعیین گردید.
- نتایج این مطالعه نشان داد که یافته های مولکولی با نتایج هیستولوژی در 46% موارد تطابق داشت. تطابق تشخیصی مولکولی با تشخیص هیستروسکوپی در 58% موارد وجود داشت، و در صورتی که یافته های تشخیصی مولکولی با نتایج کشت میکروبی مقایسه شد، 56% موارد با یکدیگر تطابق داشتند، وقتی کیس های غیر قابل کشت و آلودگی را جدا کردند، این دو روش تشخیصی (مولکولی و کشت) در 66% موارد Concordant بودند.

ارزش تست های مولکولی

- در بین 65 بیمار که هر سه روش کلاسیک را انجام داده بودند، بین روش های تشخیصی هیستولوژی و هیستروسکوپی فقط 27 بیمار نتایج مطابق هم داشتند و فقط 13 بیمار از 65 بیمار (20%)، هر 3 روش تشخیصی باهم، مطابقت داشتند و نکته مهم اینکه روش مولکولی در 10 بیمار از این 13 بیمار، نتایج مطابقت داشت (صحت تشخیصی 76%). جالب اینکه روش مولکولی، بیش از نیمی از پاتوژن ها را تأیید نموده بود و میکروارگانیزم های غیر قابل کشت را نیز تشخیص داده بود. نتایج RT, PCR توسط تعیین میکروبیوم ها با روش (Next Generation Sequencing) NGS نیز تأیید گردید.
- در مواردی که هر سه روش کلاسیک هیستروسکوپی، هیستوپاتولوژی IHC و کشت میکروبی نتایج منطبق برهم داشتند، روش تشخیص مولکولی حساسیت 75%، ویژگی 100%، ارزش اخباری مثبت 100% و ارزش اخبار منفی 25% (0 درصد مثبت کاذب و 25% منفی کاذب) شان داد. طبق نظر این محققین، روش مولکولی يك روش ارزان و سریع برای کشف پاتوژن های اندومتريال قابل کشت و غیر قابل کشت در تشخیص اندومتريت مزمن می باشد.

شایعترین باکتری‌ها

در این مطالعه شایعترین باکتری‌های جدا شده عبارت بودند از گونه‌های **استرپتوکوک (47%)**، سپس گونه‌های **انتروکوک (15%)**، **E.Coli (12%)**، **کلبسیلا پنومونیه (5%)**، گونه‌های **استافیلوکوک (3%)** و **میکوپلاسما هومینیس (2%)**. این یافته‌ها مطابق با نتایج کشت‌های میکروبی در مطالعات قبلی هستند. جالب آنکه، **گاردنرلا واژینالیس** يك پاتوژن شایع دستگاه تناسلی که در تشخیص CE، مورد غفلت واقع می‌شود در **7%** نمونه‌های مولکولی یافت گردید. **برعکس کلامیدیا تراکوماتیس و نیسریا گنوره‌آ** در هیچ‌کدام از نمونه‌ها، گزارش نشد و این یافته مطابق با سایر مطالعات هستند که نشان می‌دهند کلامیدیا تراکوماتیس و پاتوژن‌های **STD** در پیدایش **CE** نقش محدودی دارند.

دیس بیوزیس

- در این مطالعه درصد لاکتوباسیل در نمونه‌ها نیز بررسی گردید. این آنالیز، **درصد پایین لاکتوباسیل‌ها** را در تمام موارد تشخیص مثبت CE با همه متدهای تشخیصی نشان داد. برعکس در مواردی که تست‌های مولکولی نتایج منفی را در تشخیص CE نشان دادند، درصد بالای لاکتوباسیل نشان داده شد. اخیراً **دیس بیوزیس (Dysbiosis)** حفره اندومتر با نتایج ضعیف پیامدهای بارداری، همراه بوده است و انحراف پاتوژنیک محتویات لاکتوباسیل اندومتر (یک نشانه و **signature** اندومتريت مزمن)، می‌تواند در ناباروری دخالت داشته باشد.
- در نهایت، بهترین نتایج زمانی است که از روش‌های مولکولی **RT, PCR و NGS** در مقایسه با 3 روش کلاسیک همزمان، استفاده شده است.
- مطالعات بیشتر در جهت بهبود کلینیکی و تکنیکی این روش تشخیصی در جهت **افزایش تعداد میکروارگانیزم‌ها** و همچنین امکان **تشخیص مولکولی** میکروبیولوژی اندومتريت مزمن در نمونه‌های **مایع اندومتريال** برای **کشف غیر تهاجمی** این بیماری، بایستی انجام گردد.



از توجه شما سپاسگزارم