



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**In vitro γονιμοποίηση: συμβατική μέσω διέγερσης με γονα-
δοτροπίνη & φυσικού κύκλου**

GRADUATE THESIS

**In vitro fertilization: Conventional gonadotropin-stimulated
and natural cycle**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Μαρία Ζερτοπούλη
Maria Zertopouli

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Άννα Παπαδοπούλου
Anna Papadopoulou

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

In vitro fertilization: Conventional gonadotropin-stimulated and natural cycle

Maria Zertopouli

18678028

bisc18678028@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

Anna Papadopoulou

SECOND SUPERVISOR

Petros Karkalousos

THIRD SUPERVISOR

Maria Trapali

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 7 Οκτωβρίου 2022
Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής ΑΝΝΑ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ

2^{ος} Εξεταστής ΠΕΤΡΟΣ ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ

3^{ος} Εξεταστής ΜΑΡΙΑ ΤΡΑΠΑΛΗ

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μαρία Ζερτοπούλη του Παναγιώτη, με αριθμό μητρώου 18678028 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

Μαρία Ζερτοπούλη

Υπογραφή φοιτητή

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους επιβλέποντες καθηγητές που ανέλαβαν την διπλωματική εργασία, την κα Άννα Παπαδοπούλου, την κα Μαρία Τράπαλη και ιδιαίτερω τον κο Πέτρο Καρκαλούσο, ο οποίος είναι δίπλα στους φοιτητές σε όλα τα φοιτητικά μας χρόνια. Επίσης, το Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής για την οργάνωση, τις υποδομές και τις δυνατότητες που προσφέρει στους φοιτητές του. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την οικογένεια μου που δεν σταματάει ποτέ να με υποστηρίζει σε κάθε βήμα μου

Αφιερώσεις

Θα ήθελα να αφιερώσω την παρούσα διπλωματική εργασία στο οικογενειακό και φιλικό μου περιβάλλον, οι οποίοι δεν σταμάτησαν ποτέ να πιστεύουν σε εμένα και στις ικανότητές μου. Επίσης, την αφιερώνω στον παππού μου, Βασίλειο Τζαμουράνη, που δεν είναι πια μαζί μας αλλά ξέρω πως θα ήταν πολύ περήφανος.

Περίληψη

Εισαγωγή: Το αναπαραγωγικό σύστημα του ανθρώπου αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά συστήματα του οργανισμού, μιας και ευθύνεται για την γονιμοποίηση των γαμετών και την κυοφορία εμβρύων. Η παθογένεια του συστήματος έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπογονιμότητας στον πληθυσμό, η οποία οδήγησε στην ανάπτυξη θεραπευτικών μεθόδων. Η εξωσωματική γονιμοποίηση αποτελεί μία βασική θεραπεία της υπογονιμότητας και δίνει την δυνατότητα απόκτησης απογόνων σε υπογόνιμα ζευγάρια. Υπάρχουν δύο βασικές μορφές της εξωσωματικής γονιμοποίησης, η συμβατική και η φυσικού κύκλου. Η συμβατική γονιμοποίηση έχει ως κύριο στόχο την πολυθυλακική αντίδραση των ωοθηκών μέσω της χορήγησης γοναδοτροπινών, ενώ η εξωσωματική γονιμοποίηση φυσικού κύκλου στηρίζεται στον φυσικό κύκλο της γυναίκας και στην απελευθέρωση ενός ώριμου ωοκυττάρου.

Σκοπός: Η εύρεση και παρουσίαση πληροφοριών σχετικά με την εξωσωματική γονιμοποίηση και τις δύο κύριες μεθόδους της, την διεγερμένη τεχνητή γονιμοποίηση και την τεχνητή γονιμοποίηση φυσικού κύκλου.

Μέθοδος: Βιβλιογραφική έρευνα

Αποτελέσματα-Συμπεράσματα: Οι δύο μέθοδοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν ως συμπληρωματικές θεραπείες της τεχνητής γονιμοποίησης και αν συγκρίνονται μέχρι ένα σημείο. Είναι σημαντικό να γίνει περαιτέρω έρευνα ώστε να αναπτυχθεί αυτή η πολύ σημαντική μέθοδος, έτσι ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μεγαλύτερη ασφάλεια και υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας.

Λέξεις κλειδιά: γυναικείο αναπαραγωγικό, ανδρικό αναπαραγωγικό, ορμόνες κύησης, υπογονιμότητα, εξωσωματική γονιμοποίηση, συμπληρωματική εξωσωματική γονιμοποίηση, τεχνητή γονιμοποίηση φυσικού κύκλου

Abstract

Introduction: The human reproductive system is one of the most important systems of the body since it is responsible for the fertilization of gametes and the gestation of embryos. The pathogenicity of the system results in the appearance of infertility in the population, which has led to the development of therapeutic methods. In vitro fertilization is a basic treatment of infertility and enables infertile couples to have offspring. There are two basic forms of IVF, conventional and natural cycle. Conventional fertilization has as its main objective the polyfollicular reaction of the ovaries through the administration of gonadotropins, while natural cycle IVF is based on the woman's natural cycle and the release of a mature oocyte.

Purpose: Finding and representing information about in vitro fertilization and its two main methods, conventional in vitro fertilization and natural cycle in vitro fertilization.

Method: Bibliographic research

Results-Discussion: The two methods must be considered as complimentary treatment of in vitro fertilization and be compared to a certain level. It's important to have further research to develop this very important method so that it can be used with greater safety and higher success rates.

Key words: female reproductive system, male reproductive system, pregnancy hormones, infertility, in vitro fertilization, conventional in vitro fertilization, natural cycle in vitro fertilization

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις	vi
Περίληψη	vii
Abstract	viii
Συνομογραφίες	xi
Πρόλογος	xii
Κεφάλαιο 1: Γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα	1
1.1 Ανατομία	1
1.1.1 Έξω γεννητικά όργανα.....	1
1.1.2 Έσω γεννητικά όργανα	3
1.2. Ενδοκρινολογία	8
1.2.1 Ορμόνες υποθαλάμου	8
1.2.2. Ορμόνες υπόφυσης.....	9
1.2.3 Ορμόνες ωοθήκης	11
1.3.Εμμηνορροϊκός κύκλος	12
1.3.1 Ωοθυλακιογένεση	12
1.3.2 Ωορρηξία	13
1.3.3. Έμμηνος ρύση.....	13
Κεφάλαιο 2: Ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα	13
2.1 Ανατομία & Λειτουργίες.....	13
2.2 Σπερματογένεση.....	18
Κεφάλαιο 3: Υπογονιμότητα.....	20
3.1 Παθολογία & αίτια	20
3.1.1 Γυναικεία Υπογονιμότητα	20
3.1.2 Ανδρική υπογονιμότητα.....	21
3.2 Θεραπεία.....	22
Κεφάλαιο 4: In Vitro Fertilization	24
4.1 Ορισμός & Ιστορική αναδρομή.....	24
4.1.1 Ιστορικά γεγονότα.....	24
4.2 Εξοπλισμός εργαστηρίου IVF	25
4.3 Βασικό πλάνο της διαδικασίας	25
Κεφάλαιο 5: Διεγερμένη IVF (Conventional IVF)	29

5.1 Ορισμός	29
5.2 Χορήγηση συμπληρωματικών ορμονών	29
5.3 Πλεονεκτήματα & Μειονεκτήματα μεθόδου	30
5.4 Ήπια διεγερμένη IVF (Mild c-IVF)	31
Κεφάλαιο 6: IVF σε φυσικό κύκλο (Natural cycle IVF)	32
6.1 Ορισμός	32
6.2 Γενικές πληροφορίες μεθόδου	32
6.3 Πλεονεκτήματα & μειονεκτήματα	33
Συμπέρασμα	34
Βιβλιογραφία	35

Συντομογραφίες

Αγγλική ορολογία

GnRH

LH

FSH

IVF

NC-IVF

C-IVF

hMG

hCG

Ελληνική ορολογία

Εκλυτική ορμόνη γοναδοτροπινών

Ωχρινοτρόπος ορμόνη

Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη

Εξωσωματική γονιμοποίηση

Εξωσωματική γονιμοποίηση φυσικού κύκλου

Διεγερμένη εξωσωματική γονιμοποίηση

Ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη

Χοριακή γοναδοτροπίνη

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως κύριο σκοπό την παρουσίαση των μεθόδων με τις οποίες επιτυγχάνεται η εξωσωματική γονιμοποίηση. Όπως αναφέρεται και στον τίτλο της εργασίας, οι δύο μέθοδοι που θα παρουσιαστούν είναι η συμβατική in vitro γονιμοποίηση μέσω της χορήγησης γοναδοτροπίνης, δηλαδή μίας ορμόνης που παράγεται φυσιολογικά στον οργανισμό της γυναίκας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, και η in vitro γονιμοποίηση φυσικού κύκλου, όπου η διαδικασία ακολουθεί το φυσικό κύκλο της μέλλουσας μητέρας. Για την καλύτερη κατανόηση του θέματος και της διαδικασίας, αναλύεται το γυναικείο και ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα ενώ πραγματεύεται και η έννοια της υπογονιμότητας μαζί με αναφορές σε ιστορικά γεγονότα. Επιπλέον, παρουσιάζεται και αναλύεται εκτενώς η τεχνητή γονιμοποίηση ως μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα αποτελεί ένα σύνολο οργάνων και αδένων που συνεργάζονται με κύριο στόχο την έναρξη του εμμηνορροϊκού κύκλου και την γονιμοποίηση του ωοθυλάκιου. Ανατομικά αποτελείται από τον υποθάλαμο, την υπόφυση, τις ωοθήκες, τον κόλπο και τη μήτρα (Bart L. Clark 2010). Ο υποθάλαμος, η υπόφυση και οι ωοθήκες έχουν ενδοκρινή λειτουργία, εκκρίνοντας χρήσιμες ορμόνες με αρκετά σημαντικές λειτουργίες.

Το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα χωρίζεται στα εσωτερικά όργανα και στα εξωτερικά. Εξωτερικά υπάρχουν το πέος και το όσχεο, ενώ εσωτερικά επεκτείνονται η επιδιδυμίδα, οι όρχεις, ο σπερματικός πόρος και οι επικουρικοί γεννητικοί αδένες. Στους επικουρικούς γεννητικούς αδένες περιλαμβάνονται ο προστάτης, η σπερματοδόχος κύστη και οι βολβοουρηθραίοι αδένες. Η λειτουργία των προαναφερόμενων οργάνων αποσκοπεί στην επίτευξη του κύριου σκοπού τους, που είναι η σπερματογένεση, δηλαδή η δημιουργία των ώριμων γεννητικών κυττάρων, τα σπερματοζώαρια (Dianne M. Creasy 2013).

Η υπογονιμότητα αποτελεί μία έννοια που έχει απασχολήσει αρκετά την ανθρωπότητα, ειδικότερα τα τελευταία χρόνια. Με τον όρο υπογονιμότητα εννοούμε την αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης με συχνή, απροστάτευτη επαφή για διάρκεια δώδεκα μηνών (TAMMY J. LINDSAY 2015). Η παθολογία δεν κάνει διακρίσεις μεταξύ των δύο φύλων και έτσι μπορεί να εμφανιστεί τόσο στους άνδρες όσο και στις

γυναίκες, καταρρίπτοντας την παλαιότερη πεποίθηση της κοινωνίας ότι η υπογονιμότητα είναι χαρακτηριστικό του γυναικείου φύλου. Λόγω της αυξημένης εμφάνισης της στην εμφύλιο αναπτύχθηκε η ανάγκη εύρεσης μεθόδων οι οποίες θα έδιναν λύση στο ζήτημα. Η εύρεση και εφαρμογή μίας τέτοιας λύσης όμως, απαιτούσε την ανακάλυψη άλλων παραμέτρων, οι οποίοι θα αποτελούσαν τα πρώιμα στάδια της τεχνητής γονιμοποίησης.

Η πρώτη επιτυχημένη γέννα βρέφους μέσω της *in vitro* γονιμοποίησης επιτεύχθηκε το 1978 στο Όλνταμ της Αγγλίας από τους Patrick Steptoe & Robert Edwards (Patrick C. Steptoe 1978). Όπως φαίνεται και από τον ορισμό της, η *in vitro* γονιμοποίηση (IVF) είναι μία μέθοδος όπου πραγματοποιείται γονιμοποίηση ωαρίων εκτός της σάλπιγγας μέσω συνένωσης με σπερματοζωάρια τα οποία έχουν συλλεχθεί καταλλήλως. Αρχικά, η IVF χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία της υπογονιμότητας σε γυναίκες που έπασχαν από σαλπινγική απόφραξη (Edwards 1965), ενώ με την πάροδο του χρόνου χρησιμοποιήθηκε και σε ζευγάρια με άλλες παθολογικές αιτίες υπογονιμότητας. Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας και της επιστήμης, πλέον αποτελεί μία κύρια λύση στο πρόβλημα αρκετών ζευγαριών που επιθυμούν να αποκτήσουν απογόνους.

Οι δύο κύριες μέθοδοι, οι οποίες θα αναλυθούν εκτενώς, είναι η συμβατική IVF με την χορήγηση ορμονών κυρίως γοναδοτροπίνης και η IVF φυσικού κύκλου. Κατά την συμβατική IVF πραγματοποιείται διέγερση των ωοθηκών κυρίως μέσω ενέσιμου ανταγωνιστή GnRH αλλά και με την χορήγηση άλλων ορμονών και συμπληρωμάτων (Wolff 2018). Η IVF φυσικού κύκλου αποτελεί μία μέθοδο τεχνητής γονιμοποίησης που έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια και αποσκοπεί στη μείωση των χορηγούμενων φαρμάκων και ορμονών και στην συλλογή ωαρίων που απελευθερώνονται κατά την διάρκεια του κύκλου της μέλλουσας μητέρας (Adrija Kumar Datta, Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis 2021).

Ο τελικός στόχος της διπλωματικής εργασίας είναι η ενημέρωση, η εκμάθηση και η απασχόληση με τις μεθόδους της τεχνητής γονιμοποίησης ενώ συμπερασματικά θα γίνει και σύγκριση τους σύμφωνα με τις πληροφορίες που θα έχουν συλλεχθεί και παρουσιαστεί.

Κεφάλαιο 1: Γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα

1.1 Ανατομία

Το αναπαραγωγικό σύστημα αποτελεί ένα από τα πιο πολύπλοκα και σημαντικά συστήματα του γυναικείου οργανισμού. Είναι ένα σύστημα οργάνων που αποτελείται από εσωτερικά και εξωτερικά όργανα, καθένα από τα οποία έχει τον δικό του μοναδικό ρόλο για τη σωστή λειτουργία του οργανισμού. Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα περιλαμβάνουν τον υποθάλαμο, την υπόφυση, τις ωθήκες, τον κόλπο, τη μήτρα, τις σάλπιγγες και τον τράχηλο (Bart L. Clark 2010), ενώ τα έξω γεννητικά όργανα σχηματίζουν το αιδοίο και περιλαμβάνουν το εφηβαίο, τα χείλη του αιδοίου, την κλειτορίδα και δομές του πρόδρομου του κόλπου (Elaine N. Marieb 2017).

1.1.1 Έξω γεννητικά όργανα

Οι βασικές λειτουργίες των έξω γεννητικών οργάνων είναι η αναπαραγωγή και η ούρηση ενώ προσδίδουν και προστασία στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας. Εκτός από τα όργανα της αναπαραγωγής που προαναφέρθηκαν, συμπεριλαμβάνεται και η ουροποιητική οδός (John D. Nguyen 2021).

α. Εφηβαίο

Το εφηβαίο ή όρος της Αφροδίτης, αποτελεί ένα έπαρμα του δέρματος μπροστά από την ηβική σύμφυση και οφείλεται στην αύξηση του υποδόριου λίπους. Με την έναρξη της ήβης το εφηβαίο, που μέχρι τώρα καλυπτόταν από χνούδι, δημιουργεί ένα τριχωτό (Elaine N. Marieb 2017). Σαν δομή λειτουργεί ως προστατευτικό της περιοχής από κραδασμούς κατά τη σεξουαλική επαφή, ενώ το τριχωτό τμήμα προσδίδει μία επιπλέον προστασία τόσο του δέρματος όσο και γενικότερα του αιδοίου (John D. Nguyen 2021).

β. Χείλη αιδοίου

Κατά μήκος και προς τα κάτω του εφηβαίου αναπτύσσονται δύο επιμήκεις, τριχωτές δερματικές πτυχές, τα μεγάλα χείλη. Περιβάλλουν τα μικρά χείλη, την κλειτορίδα, την ουρήθρα, την είσοδο και τον πρόδρομο του κόλπου, ενώ αποτελούν το γυναικείο ομόλογο των δύο ημιμορίων του ανδρικού οσχέου, δηλαδή προέρχονται από την ίδια εμβρυϊκή δομή.

Εσωτερικά των μεγάλων χειλών υπάρχουν δύο λεπτές, άτριχες δερματικές πτυχές, τα μικρά χείλη του αιδοίου. Περιβάλλουν προς τα πάνω την κλειτορίδα,

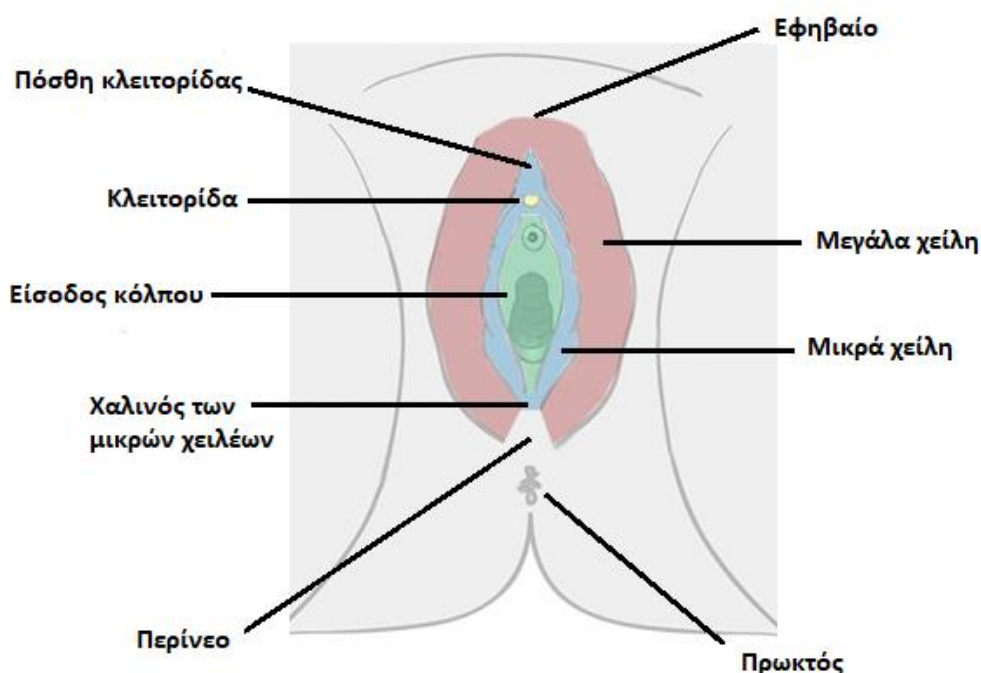
δημιουργώντας την πόσθη της, έπειτα το έξω ουρηθρικό στόμιο και τέλος το στόμιο του κόλπου. Δημιουργούν μία κατάδυση του αιδοίου που ονομάζεται πρόδρομος του κόλπου (Elaine N. Marieb 2017).

γ. Κλειτορίδα

Αποτελεί ένα από τα κύρια όργανα του γυναικείου οργανισμού που λειτουργούν ως αισθητήριο όργανο κατά τη σεξουαλική επαφή (John D. Nguyen 2021). Αποτελείται κυρίως από στυτικό ιστό και είναι το γυναικείο ομόλογο του ανδρικού πέους. Το σώμα της αποτελείται από δύο σφραγγώδη σώματα που εκτείνονται κατά μήκος του ηβικού τόξου (Elaine N. Marieb 2017).

δ. Βαρθολίνειοι αδένες

Αριστερά και δεξιά από την είσοδο του κόλπου υπάρχουν δύο αδένες του πρόδρομου με μέγεθος φασολιού. Η λειτουργία τους είναι η έκκριση βλέννας κατά τη σεξουαλική επαφή στο τμήμα των μικρών χειλέων με σκοπό την λίπανση του στομίου του κόλπου (Elaine N. Marieb 2017).



Εικόνα 1: Έξω γεννητικά όργανα γυναίκας. Πηγή:

<https://teachmeanatomy.info/pelvis/female-reproductive-tract/the-vulva/>

1.1.2 Έσω γεννητικά όργανα

Τα έσω γεννητικά όργανα χωρίζονται σε δύο συστήματα του γυναικείου οργανισμού. Αρχικά, περιλαμβάνονται η υπόφυση και ο υποθάλαμος που βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα στον εγκέφαλο. Τα υπόλοιπα όργανα, τα οποία όπως προαναφέρθηκε είναι οι ωοθήκες, ο κόλπος, η μήτρα, οι σάλπιγγες και ο τράχηλος, περιλαμβάνονται στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Η υπόφυση και ο υποθάλαμος έχουν ενδοκρινή λειτουργία, δηλαδή απελευθερώνουν ορμόνες ζωτικής σημασίας για τη σωστή λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος, ενώ ορμόνες παράγουν και οι ωοθήκες (Bart L. Clark 2010).

Σε αυτή την υποενότητα θα αναφερθούν όλες οι ορμόνες που συμβάλλουν στην σωστή λειτουργία του αναπαραγωγικού, όμως θα περιγραφούν εκτενέστερα στο επόμενο υποκεφάλαιο.

α. Υποθάλαμος

Ο υποθάλαμος εντοπίζεται στην κατώτερη δομή του διάμεσου εγκεφάλου και αποτελεί την κάτω μοίρα του έξω τοιχώματος της τρίτης κοιλίας. Βρίσκεται στην βάση του εγκεφάλου όπου κείται ανάμεσα στο οπτικό χίασμα και στο οπίσθιο όριο των μαστιών. Περιέχει δώδεκα πυρήνες φαιάς ουσίας και αποτελεί το κέντρο ελέγχου των οργάνων του οργανισμού. Οι λειτουργίες που εποπτεύει είναι οι εξής:

- Αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ)
- Συναισθηματικές αντιδράσεις
- Θερμοκρασία σώματος
- Κύκλος ύπνου & αφύπνισης
- Ενδοκρινικό σύστημα
- Αίσθηση πείνας & δίψας
- Δημιουργία αναμνήσεων
- Υποκινούμενη συμπεριφορά

Στην αναπαραγωγή μας ενδιαφέρει η λειτουργία του υποθαλάμου ως ενδοκρινές όργανο, το οποίο μέσω της έκκρισης ορμονών ελέγχει την εκκριτική λειτουργία της υπόφυσης (Elaine N. Marieb 2017). Η κύρια ορμόνη που παράγεται είναι η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH). Η έκκριση της διεγείρεται από τις ακτιβίνες και σαν ορμόνη ελέγχει την παραγωγή της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της

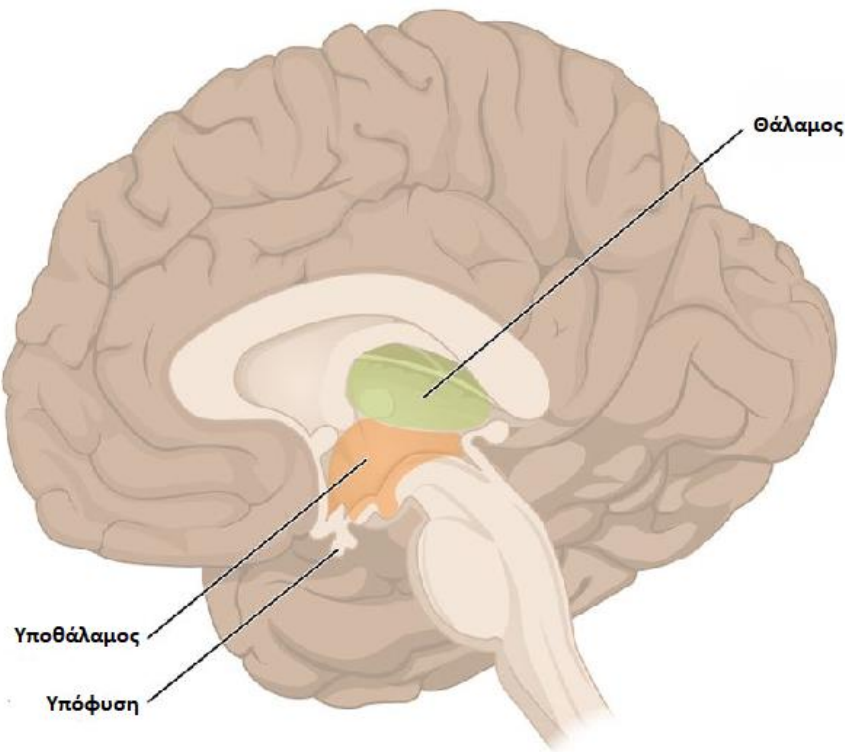
ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) από την υπόφυση. Η απελευθέρωση της GnRH από τον υποθάλαμο προς την υπόφυση, πραγματοποιείται μέσω της υποφυσιακής πυλαίας κυκλοφορίας και διεγείρει την έκκριση των γοναδοτροπινών όταν δεσμεύεται στους ειδικούς υποδοχείς GnRHR στην πρόσθια υπόφυση (Elizabeth C. Plunk 2020).

β. Υπόφυση

Η υπόφυση είναι ένας κύριος ρυθμιστής της ομοιόστασης του οργανισμού και λειτουργεί ως διαμεσολαβητής για τις ανταλλαγές σημάτων μεταξύ του υποθαλάμου και των περιφερικών οργάνων. Εντοπίζεται μέσα στο τουρκικό εφίππιο (ή βόθρος της υπόφυσης) και αποτελείται από δύο λοβούς, τον πρόσθιο και τον οπίσθιο. Συνδέεται άμεσα με τον υποθάλαμο μέσω του μίσχου της υπόφυσης (Melmed 2002).

Ο οπίσθιος λοβός είναι γνωστός ως νευροϋπόφυση και αποτελείται από εξειδικευμένα νευρογλοιακά κύτταρα, τα οποία συμβάλλουν στην ρύθμιση της παραγωγής ορμονών όπως η ωκυτοκίνη και η αντιδιουρητική ορμόνη (βαζοπρεσίνη). Η ωκυτοκίνη συμβάλλει στις συσπάσεις της μήτρας κατά τη διάρκεια του τοκετού αλλά και στη διαδικασία του θηλασμού ενώ η αντιδιουρητική ορμόνη συμβάλλει στην απομάκρυνση νερού από τους νεφρούς (Lia Rosso 2009).

Η αδενοϋπόφυση προέρχεται από τη συγχώνευση του θύλακα Rathke με το στοματικό εξώδερμα. Η λειτουργία του σχετίζεται με την παραγωγή και απελευθέρωση ενδοκρινών ορμονών, κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων μέσω εξειδικευμένων κυττάρων. Οι κύριες ορμόνες που εκκρίνονται είναι η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH), η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), η προλακτίνη (PRL), η αυξητική ορμόνη (GH), η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) και η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH). Η έκκριση του ρυθμίζεται από υποθαλαμικούς διεγέρτες και αναστολείς που φτάνουν στην αδενοϋπόφυση μέσω της κυκλοφορίας του αίματος (CARL J. SHAAR 1974). Η ωχρινοτρόπος και ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη καλούνται γοναδοτροπίνες και σχετίζονται άμεσα με το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα αφού προάγουν την ωρίμανση των ωοθυλακίων, την ωοθυλακιορρηξία και την έκκριση των οιστρογόνων.



Εικόνα 2: Εντοπισμός υποθαλάμου και υπόφυσης στον εγκέφαλο. Πηγή: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1310_Diencephalon.jpg

γ. Ωοθήκες

Οι δύο ωοθήκες, που έχουν οβάλ σχήμα, βρίσκονται στα πλάγια της μήτρας και γειτονικά με τις σάλπιγγες. Έχουν διαστάσεις περίπου $3\text{εκ} \times 1,5\text{εκ} \times 1\text{εκ}$. και προσκολλώνται στην μήτρα μέσω του μητροωθηκικού συνδέσμου της ωοθήκης. Αποτελούν τις μονάδες παραγωγής των ωαρίων, δηλαδή την ωογένεσης, ενώ ο συνδετικός ιστός της διαχωρίζεται σε εξωτερικό φλοιό και εσωτερικό μυελό. Ο φλοιός περιέχει τους αναπτυσσόμενους γαμέτες, δηλαδή τα ωκύτταρα, για το χρονικό διάστημα που παραμένουν εντός της ωοθήκης. Όλα τα ωκύτταρα περιέχονται μέσα σε ωοθυλάκια, τα οποία αποτελούν πολυκυτταρικές σακοειδείς δομές. Ο μυελός περιέχει τα αιμοφόρα αγγεία, τα λεμφαγγεία και τα νεύρα της ωοθήκης και αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό (Elaine N. Marieb 2017).

Οι ωοθήκες επιτελούν διπλό έργο, λειτουργώντας ως θέση παραγωγής και απελευθέρωσης ώριμων ωαρίων στις σάλπιγγες αλλά και ως ενδοκρινικό όργανο που εκκρίνει οιστρογόνα και προγεστερόνη. Τα κύρια οιστρογόνα που εκκρίνονται είναι η οιστραδιόλη, η οιστρόνη και η οιστριόλη. Η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα επηρεάζουν τις αλλαγές του ενδομήτριου που συμβαίνουν κατά τον εμμηνορροϊκό

κύκλο, με αποτέλεσμα να έχουν σημαντικό ρόλο στη γονιμότητα της γυναίκας. Η παραγωγή των οιστρογόνων γίνεται συγκεκριμένα από τα ωοθυλάκια όταν βρίσκονται υπό την επήρεια της FSH που εκκρίνεται από την υπόφυση (Cindrilla Chumduri 2021).

δ. Σάλπιγγες

Οι σάλπιγγες ή ωαγωγοί αποτελεί τον υποδοχέα των ωαρίων από τις ωοθήκες και το σύνδεσμο μεταξύ του άνω τμήματος της μήτρας και των ωοθηκών. Επεκτείνονται από τον πυθμένα της μήτρας μέχρι τη σύστοιχη ωοθήκη με αποτέλεσμα να δημιουργούνται δύο άκρα, το έσω και το έξω. Το έξω άκρο ονομάζεται κώδωνας, έχει χωνοειδές σχήμα και εκβάλλει στην περιτοναϊκή κοιλότητα (Elaine N. Marieb 2017). Στο ελεύθερο χείλος του κώδωνα σχηματίζονται λωρίδες οι οποίες ονομάζονται κροσσοί και περιβάλλουν την ωοθήκη. Προχωρώντας επί τα εντός των κροσσών, σχηματίζεται το μακρύτερο τμήμα των ωαγωγών, η λήκυθος όπου λαμβάνει χώρα και η γονιμοποίηση του ωαρίου. Το έσω άκρο της σάλπιγγας αποτελεί το τέλος της ληκύθου όπου καταλήγει και σχηματίζεται ο ισθμός (Richard L. Drake 2006).

ε. Μήτρα

Η μήτρα εντοπίζεται στο εσωτερικό της πυελικής κοιλότητας μεταξύ του ορθού και της ουροδόχου κύστης. Η κύρια λειτουργία της είναι η υποδοχή και φιλοξενία του γονιμοποιημένου ωαρίου, ενώ αποτελείται από τον τράχηλο, το σώμα και προς τα κάτω συναντάει τον κόλπο (Richard L. Drake 2006). Ο επιμήκης άξονας της μήτρας φυσιολογικά έχει κλίση προς τα εμπρός με γωνία 90°. Αυτή η θέση ονομάζεται πρόσθια έγκλιση, ενώ σε ορισμένες γυναίκες η μήτρα έχει κλίση προς τα πίσω και ονομάζεται οπίσθια έγκλιση.

Το τοίχωμα της μήτρας απαρτίζεται από τρεις χιτώνες, το περιμήτριο, το μυομήτριο και το ενδομήτριο. Το περιμήτριο είναι ο εξωτερικός ορογόνοος χιτώνας και αποτελεί την συνέχεια του περιτοναίου. Το μυομήτριο αποτελεί το μυϊκό χιτώνα με δεσμίδες λείων μυϊκών ινών, οι οποίες κατά τον τοκετό συσπώνται και βοηθούν στην έξοδο του εμβρύου. Ο βλεννογόνοος της μήτρας βρίσκεται στο ενδομήτριο και αποτελείται από απλό κροσσωτό επιθήλιο με εκκριτικά και κροσσωτά κύτταρα, ενώ στο ενδομήτριο βρίσκεται και το υπερκείμενο χόριο που αποτελείται από συνδετικό ιστό. Μόλις γονιμοποιηθεί το ωάριο, γίνεται εμφύτευση του εμβρύου στο ενδομήτριο όπου και παραμένει μέχρι την γέννηση (Elaine N. Marieb 2017).

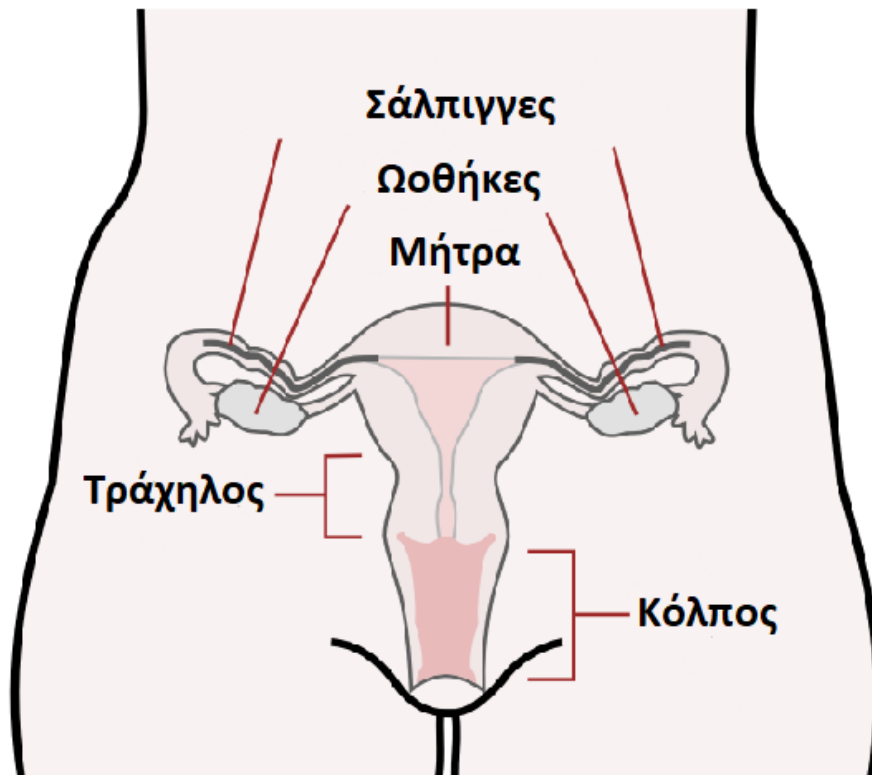
στ. Τράχηλος

Ο τράχηλος αποτελεί το στενό και κατώτερο τμήμα της μήτρας, ενώ το κάτω μέρος του εκβάλλει στον κόλπο. Οι δύο κύριες λειτουργίες του είναι αρχικά η προώθηση ή παρεμπόδιση των σπερματοζωαρίων στην περιοχή της μήτρας και στην συνέχεια στις σάλπιγγες, όπου θα γονιμοποιηθεί ενώ συμβάλλει και στη διατήρηση της στειρότητας των εσωτερικών οργάνων. Χωρίζεται σε δύο τμήματα, τον ενδοτράχηλο και τον εξωτράχηλο. Ο ενδοτράχηλος αποτελεί την συνέχεια της μήτρας, ενώ ο εξωτράχηλος προβάλλει στον κόλπο (Cindrilla Chumhuri 2021).

Ο βλεννογόνος του τραχήλου περιέχει τραχηλικούς αδένες που εκκρίνουν βλέννη με στόχο την αποτροπή της εισόδου μικροοργανισμών. Η βλέννη που υπάρχει στον τραχηλικό σωλήνα αποτρέπει την είσοδο των σπερματοζωαρίων συνήθως εκτός κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας όπου η σύσταση της αλλάζει και γίνεται πιο ρευστή (Elaine N. Marieb 2017).

ζ. Κόλπος

Ο κόλπος βρίσκεται στο κάτω τμήμα της μήτρας, μπροστά από το ορθό και πίσω από την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Αποτελεί ένα διατάσιμο ινομυώδη σωλήνα με τρεις στοιβάδες: τον έξω χιτώνα (ινώδης συνδετικός ιστός), το μυϊκό χιτώνα (λείες μυϊκές ίνες) και τον εσωτερικό βλεννογόνο. Ο εσωτερικός βλεννογόνος φέρει εγκάρσιες πτυχές, οι οποίες διεγείρουν το πέος κατά τη συνουσία ή γίνονται επίπεδες κατά τη διάρκεια του τοκετού με σκοπό την προώθηση του εμβρύου. Αποτελείται από χόριο με ελαστικές ίνες και πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο (Elaine N. Marieb 2017). Μία πρόσθετη λειτουργία του είναι η αποτροπή της εισόδου μικροοργανισμών, μέσω της υγιούς μικροχλωρίδας που βρίσκεται στην περιοχή και δημιουργεί όξινο περιβάλλον. Στο κάτω άκρο του κόλπου παρατηρείται αναδίπλωση του βλεννογόνου που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός διαφράγματος, τον παρθενικό υμένα (Cindrilla Chumhuri 2021).



Εικόνα 3: Έσω γεννητικά όργανα γυναίκας. Πηγή: <https://freesvg.org/female-reproductive-organs>

1.2. Ενδοκρινολογία

Η ανθρώπινη αναπαραγωγή βασίζεται σημαντικά στον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα. Όπως προαναφέρθηκε ο υποθάλαμος εκκρίνει, μέσω των εκκριτικών πυρήνων που διαθέτει, ζωτικής σημασίας ορμόνες για την ομαλή λειτουργία της αναπαραγωγής. Η υπόφυση ανήκει στην ίδια κατηγορία οργάνων, όπου μέσω της αδενούπόφυσης απελευθερώνει επίσης σημαντικές ορμόνες. Ως ενδοκρινικό όργανο λειτουργούν και οι ωοθήκες των γυναικών που παράγουν και απελευθερώνουν, μέσω του ελέγχου του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα, τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη (P E Belchetz 1978).

1.2.1 Ορμόνες υποθαλάμου

Οι ορμόνες του υποθαλάμου ελέγχουν τη λειτουργικότητα των υποφυσιακών εκκριτικών κυττάρων. Η ορμόνη που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και έχει άμεση σχέση με τη γονιμότητα και την αναπαραγωγή είναι η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) (P E Belchetz 1978).

α.GnRH- εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών

Η GnRH αποτελεί μία από τις πρώτες υποθαλάμιες ορμόνες απελευθέρωσης που αναλύθηκαν. Είναι ένα δεκαπεπτίδιο και η δομή του ανακαλύφθηκε το 1971 από τον νομπελίστα Andrew V. Schally και την ομάδα του, ενώ έχουν ανακαλυφθεί επίσης άλλα τρία φυσικά ισόμορφα της (Πίνακας 1).

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την παραγωγή της ορμόνης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8 με θέση 8p21-p11.2. Ουσιαστικά το γονίδιο κωδικοποιεί ένα πρόδρομο μόριο 92 αμινοξέων το οποίο διασπάται έπειτα από ενζυμική επεξεργασία. Η πρόδρομη αυτή μορφή αποτελείται από ένα πεπτίδιο σήματος (23 αμινοξέα), το δεκαπεπτίδιο GnRH, μία τριάδα αμινοξέων (Gly-Lys-Arg) που αποτελούν θέση πρωτεολυτικής επεξεργασίας και μία πρωτεΐνη 56 αμινοξέων η οποία σχετίζεται με την GnRH (Roberto Maggi 2016).

Παράγεται στους υποθαλάμιους νευρώνες και απελευθερώνεται στην υποφυσιακή πυλαία κυκλοφορία, με σκοπό να δράσει στην πρόσθια υπόφυση. Συνδέεται με τον ειδικό υποδοχέα της, GnRHR που είναι συζευγμένος με πρωτεΐνη G, στην κυτταρική επιφάνεια των γοναδοτρόπων κυττάρων, προκαλώντας έτσι την εκκίνηση της σηματοδότησης για παραγωγή γοναδοτροπινών. Η έκκριση της ορμόνης γίνεται με παλμικό τρόπο και οι διακυμάνσεις στις συχνότητες και τα μεγέθη των παλμών προκαλούν διαφορετικές επιδράσεις στην έκκριση των γοναδοτροπινών (George A.Stamatiades 2018). Επομένως, η FSH ευνοείται από πιο αργές συχνότητες παλμών (1 παλμός ανά 2-3 ώρες), ενώ η LH ευνοείται από πιο γρήγορες (1 παλμός ανά 60-90 λεπτά) (Roberto Maggi 2016).

Πίνακας 1: Αλληλουχίες αμινοξέων φυσικών ισομόρφων της GnRH. (Roberto Maggi 2016)	
GnRH-I	pGlu ¹ -His ² -Trp ³ -Ser ⁴ -Tyr ⁵ -Gly ⁶ -Leu ⁷ -Arg ⁸ -Pro ⁹ -Gly ¹⁰ -NH ₂
GnRH-II	pGlu ¹ -His ² -Trp ³ -Ser ⁴ -His ⁵ -Gly ⁶ -Trp ⁷ -Tyr ⁸ -Pro ⁹ -Gly ¹⁰ -NH ₂
GnRH-III	pGlu ¹ -His ² -Trp ³ -Ser ⁴ -His ⁵ -Asp ⁶ -Trp ⁷ -Lys ⁸ -Pro ⁹ -Gly ¹⁰ -NH ₂

1.2.2. Ορμόνες υπόφυσης

Στις ορμόνες που παράγονται στην υπόφυση συντάσσονται η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη(FSH) και η ωχρινοτρόπος ορμόνη(LH). Η παραγωγή και η έκκριση τους εξαρτώνται από την έκκριση της ορμόνης του υποθαλάμου, GnRH. Συνοπτικά η FSH προωθεί

την ανάπτυξη των ωοθυλακίων ενώ η LH προωθεί την παραγωγή των στεροειδών, την τελική ωρίμανση του ωαρίου και την ωοθυλακιορρηξία.

α.FSH-ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη

Η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη είναι μία γλυκοπρωτεΐνη και συντάσσεται στις ορμόνες γοναδοτροπίνης. Κατέχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και στην αναπαραγωγή, αφού ρυθμίζει την ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του φύλου και βασικές αναπαραγωγικές διαδικασίες.

Είναι μία διμερής γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 35.5 kDa η οποία αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές μονάδες άλφα και βήτα. Η δομή της είναι όμοια με άλλες ορμόνες, όπως της LH, όπου οι α-υπομονάδες αποτελούνται από 96 αμινοξέα. Οι β-υπομονάδες δεν είναι όμοιες διότι, εξαρτώνται και ειδικεύονται ανάλογα με το είδος της ορμόνης. Στην FSH η β-υπομονάδα αποτελείται από 111 αμινοξέα και προσδίδει στην ορμόνη τον βιολογικό της ρόλο, ενώ μέσω αυτής πραγματοποιείται και η αλληλεπίδραση της ορμόνης με τον ειδικό υποδοχέα της (FSHR) (Deera Bhartiya 2021).

Εκκρίνεται από τα γοναδοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης μετά από την διέγερση που προκαλείται μέσω της παλμικής έκκρισης της GnRH. Έπειτα εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και δρα στα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθηκών όπου ρυθμίζει την ωοθυλακιογένεση, τη διαλογή των ωαρίων και την παραγωγή ορμονών του φύλου με στόχο την προετοιμασία της αναπαραγωγικής οδού για την ωοθυλακιορρηξία και τη γονιμοποίηση (Livio Casarini 2019). Μέσω της διέγερσης των κοκκιωδών κυττάρων αυξάνεται επίσης και η έκφραση της αρωματάσης, η οποία είναι απαραίτητη για την παραγωγή οιστρογόνων (MHowles 2000).

β.LH- ωχρινοτρόπος ορμόνη

Η ωχρινοτρόπος ορμόνη είναι μία διμερής γλυκοπρωτεΐνη η οποία συντάσσεται στις ορμόνες γοναδοτροπίνης. Αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές μονάδες άλφα και βήτα, όπου η άλφα, όπως προαναφέρθηκε, είναι κοινή με της FSH ενώ η βήτα προσδίδει ειδικές ορμονικές λειτουργίες.

Εκκρίνεται από τα γοναδοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης αφού διεγερθούν από την παλμική έκκριση της GnRH. Μετά την έκκριση της, μεταναστεύει στις ωοθήκες μέσω της κυκλοφορίας του αίματος όπου και δρα (George A.Stamatiades 2018). Μετά την επίδραση της FSH, η LH προκαλεί την ωρίμανση των

ωοθυλακικών κυττάρων στην ωοθήκη και προωθεί τα μετέπειτα στάδια της ανάπτυξης των ωοθυλακίων και των στεροειδών ορμονών στα κοκκιώδη κύτταρα. Η απότομη μεταβολή στην έκκριση της LH πυροδοτεί την απελευθέρωση του ωαρίου (ωορρηξία) (Dufau 1998).

1.2.3 Ορμόνες ωοθήκης

α. Προγεστερόνη

Η προγεστερόνη αποτελεί μία ενδογενή στεροειδή ορμόνη που παράγεται από τις ωοθήκες αλλά και από τον φλοιό των επινεφριδίων. Από την ωοθήκη εκκρίνεται μέσω του ωχρού σωματίου κατά τις πρώτες εβδομάδες της εγκυμοσύνης αλλά και από τον πλακούντα τις τελευταίες εβδομάδες. Έχει σημαντικό ρόλο και στον εμμηνορροϊκό κύκλο διότι προκαλεί τριχοειδική διόγκωση και ανάπτυξη με αποτέλεσμα την αυξημένη αγγείωση και τη ροή αίματος. Προκαλεί επίσης και διόγκωση του βλενογόνου του τραχήλου με στόχο την απαγόρευση της εισόδου του σπέρματος.

Η βιοχημική της προέλευση είναι η χοληστερόλη και αποτελείται από εικοσιένα άτομα άνθρακα. Όπως όλες οι στεροειδείς ορμόνες, η προγεστερόνη έχει ένα σκελετό από κυκλοπεντάνιο-υπερυδρο-φαινανθρένιο που αποτελείται από δεκαεφτά άνθρακες και σχηματίζει τέσσερις δακτυλίους (Cable Jessie K 2020).

β. Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα είναι ορμόνες υπεύθυνες για την λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος και την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Τα κύρια οιστρογόνα είναι η οιστραδιόλη, η οιστρόνη και η οιστριόλη. Προκαλούν υπερτροφία του μυομητρίου, πάχυνση του ενδομήτριου κατά την ωοθυλακική φάση και προάγουν την έκκριση τραχηλικής βλέννας κατά την ωορρηξία. Είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη των αγωγών στους μαστούς αλλά και της μεγέθυνσής τους κατά την εφηβεία. Τα οιστρογόνα ελέγχουν την έκκριση των LH και FSH κατά την διάρκεια του κύκλου ενώ εκτός από το ρόλο τους στην αναπαραγωγική οδό συνεισφέρουν και στις εξής λειτουργίες: διατήρηση οστικής μάζας, διατήρηση του πάχους του δέρματος και προστασία από αθηρωματική αρτηριακή νόσο πριν την εμμηνόπαυση (D.Ross 2014).

1.3.Εμμηνορροϊκός κύκλος

Ο εμμηνορροϊκός κύκλος περιλαμβάνει τα γεγονότα που λαμβάνουν χώρα στο αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας με σκοπό τη γονιμοποίηση και την αναπαραγωγή. Είναι ένα μηνιαίος κύκλος ο οποίος έχει διάρκεια περίπου 28 ημέρες. Όπως θα αναλυθεί παρακάτω περιλαμβάνει τρεις φάσεις: α. μία φάση προ-ωορρηξίας με επικράτηση οιστρογόνων, β. μία εκκριτική φάση μετά την ωορρηξία με επικράτηση της προγεστερόνης και γ. μία εμμηνορροϊκή φάση έπειτα από διακοπή έκκρισης προγεστερόνης και καταστροφής του ωχρού σωματίου (Henry N. Jabbour 2006).

1.3.1 Ωοθυλακιογένεση

Στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της κύησης (πέμπτη με έκτη εβδομάδα) αρχίζουν να αναπτύσσονται και τα γεννητικά κύτταρα στο έμβρυο. Τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν στα γεννητικά όργανα, όπου και πολλαπλασιάζονται στα θηλυκά έμβρυα μέχρι και την στιγμή της γέννησης. Έπειτα, επέρχεται η ενθυσιάκωση τους από προ-κοκκίωδη κύτταρα και η μετατροπή τους σε ωοκύτταρα στο αρχέγονο ωοθυλακικό στάδιο. Το ωοκύτταρο σταματάει σε αυτό το στάδιο τη διαίρεση του δηλαδή στο στάδιο της μείωσης. Τα ωοκύτταρα περιβάλλονται επίσης και από κοκκίωδη κύτταρα με υποστηρικτικό ρόλο, τα οποία μαζί με το ίδιο το ωοκύτταρο εκκρίνουν παράγοντες που ρυθμίζουν την ωοθυλακιογένεση.

Με τον όρο ωοθυλακιογένεση εννοούμε τη διαδικασία προετοιμασίας ενός ωοκυττάρου από το αρχέγονο ωοθυλάκιο για την ωορρηξία. Η διαδικασία αυτή μπορεί να χωριστεί στην ωοθυλακική φάση (προ-ωορρηξίας) και στην ωχρινική φάση (μετά την ωορρηξία). Η ωοθυλακιογένεση ξεκινά με τη συγκέντρωση μεγάλου αριθμού αναπτυσσόμενων αρχέγονων ωοκυττάρων, τα οποία μετατρέπονται έπειτα σε πρωτογενή ωοθυλάκια. Με τη μετατροπή τους σε δευτερογενή ωοθυλάκια τα κύτταρα της θήκης εμφανίζουν υποδοχείς της LH ενώ τα κύτταρα της κοκκιδώδους στιβάδας εμφανίζουν υποδοχείς FSH. Με την παρουσία της FSH δημιουργείται το άντρο του ωοθυλακίου και έτσι μετατρέπεται είτε σε προκοιλοτικό ωοθυλάκιο είτε σε κοιλοτικό, ανάλογα με το ποσοστό ανάπτυξης του άντρου.

1.3.2 Ωορρηξία

Η παρουσία οιστρογόνων βοηθάει στην περαιτέρω ανάπτυξη του κοιλιακού ωοθυλακίου ενώ η μεγάλη συγκέντρωσή τους προκαλεί την αύξηση της LH, η οποία οδηγεί το ωοκύτταρο σε ωορρηξία. Κατά την ωορρηξία αποβάλλεται το ωοκύτταρο από το ωοθυλάκιο μαζί με τα κοκκιώδη κύτταρα που το περιβάλλουν, ενώ τα υπολειπόμενα ωοθυλακικά κύτταρα παίρνουν μέρος στο σχηματισμό του ωχρού σωματίου όπου εκκρίνεται η προγεστερόνη. Κατά την ωχρινική φάση το ωχρό σωματίο παράγει και αναστολέα A, η οποία δρα ως ενδοκρινική ορμόνη και σταματά την έκκριση της FSH και κατ' επέκταση την απελευθέρωση άλλων ωοθυλακίων. Αν δε γονιμοποιηθεί το απελευθερωμένο ωοκύτταρο, το ωχρό σωματίο εκφυλίζεται με αποτέλεσμα τη μείωση των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και του αναστολέα A (Shannon M. Hawkins 2008).

1.3.3. Έμμηνος ρύση

Ως έμμηνος ρύση χαρακτηρίζεται η διαδικασία του αναπαραγωγικού συστήματος κατά την οποία τα άνω δύο τρίτα του ενδομήτριου αποβάλλονται και αναγεννιούνται. Το ενδομήτριο είναι ένα ιστός που υφίσταται διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό και διάσπαση σε μηνιαίους κύκλους ως ανταπόκριση στις επιδράσεις ορμονών. Η έμμηνος ρύση επέρχεται με την απόσυρση της προγεστερόνης και την καταστροφή του ωχρού σωματίου σε περίπτωση που δεν πραγματοποιηθεί γονιμοποίηση του απελευθερωμένου ωαρίου κατά το μηνιαίο κύκλο (Henry N. Jabbour 2006).

Κεφάλαιο 2: Ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα

2.1 Ανατομία & Λειτουργίες

Τα όργανα του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος βρίσκονται στην κοιλιά, στην πύελο και στο περίνεο. Τα κύρια στοιχεία είναι η επιδιδυμίδα, ο όρχις, ο σπερματικός και εκσπερματικός πόρος, που υπάρχουν σε κάθε πλευρά, και στη μέση γραμμή είναι το πέος και η ουρήθρα. Επίσης, συμπεριλαμβάνονται και τρεις τύποι επικουρικών αδένων, ο προστάτης, ένα ζεύγος βολβοουρηθραίων αδένων και ένα ζεύγος σπερματοδόχων κύστεων (Richard L. Drake 2006).

α. Όρχεις

Κατά την εμβρυϊκή ηλικία, οι όρχεις βρίσκονται εσωτερικά στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και κατέρχονται πριν τη γέννηση στο όσχεο του περινέου. Το όσχεο αποτελεί έναν σάκο από δέρμα και επιπόλης περιτονία που βρίσκεται στη βάση του πέους και περιέχει τους όρχεις. Έχει αραιή τριχοφυΐα και χωρίζεται με ένα διάφραγμα, σε δεξί και αριστερό θάλαμο, δηλαδή σε δεξί και αριστερό όρχι.

Κάθε όρχις έχει μέγεθος πλάτους περίπου 2.5cm και ύψος περίπου 4cm ενώ το σχήμα τους είναι ελλειψοειδές. Εντός του οσχέου κάθε όρχις περιβάλλεται από τον ελυτροειδή χιτώνα, ενώ από κάτω βρίσκεται ο ινώδης χιτώνας. Εκεί δημιουργούνται στο εσωτερικό του όρχεος, διαφράγματα που διαιρούν το παρέγχυμα του σε 250-300 σφηνοειδή ορχικά λοβία, όπου καθένα περιέχει ένα έως τέσσερα σπερματικά σωληνάκια. Τα σπερματικά αυτά σωληνάκια αποτελούν τις κύριες θέσεις παραγωγής των σπερματοζωαρίων. Στο οπίσθιο τμήμα του όρχι, τα σπερματικά σωληνάκια σχηματίζουν ένα ευθύ σωληνάριο που μεταφέρει τα σπερματοζωάρια στο δίκτυο Haller και από εκεί απομακρύνονται μέσω των δώδεκα εκφορητικών σωληναρίων προς την επιδιδυμίδα (Elaine N. Marieb 2017).

β. Επιδιδυμίδα

Αποτελεί έναν μακρύ ελικοειδή πόρο που βρίσκεται στο οπισθοπλάγιο τμήμα του όρχεως και χωρίζεται σε δύο τμήματα, την κεφαλή της επιδιδυμίδας και το σώμα της. Η κεφαλή σχηματίζεται από μία μάζα απαγωγών σωληναρίων, των εκφορητικών πόρων και εντοπίζεται στο οπίσθιο άνω τμήμα των όρχεων. Το σώμα της επιδιδυμίδας αποτελείται από την ιδίως επιδιδυμίδα, ένα μακρύ ελικοειδή πόρο όπου εκβάλλουν όλα τα απαγωγά σωληνάκια, ο οποίος έπειτα διευρύνεται δημιουργώντας στο κάτω τμήμα του όρχεως, την ουρά της επιδιδυμίδας (Richard L. Drake 2006).

Τα νεαρά, ανώριμα σπερματοζωάρια που έχουν φύγει από τους όρχεις, μεταφέρονται με αργό ρυθμό δια μέσου της επιδιδυμίδας. Καθ' όλη την διάρκεια που τα σπερματοζωάρια βρίσκονται εντός της επιδιδυμίδας, αποκτούν την ικανότητα της προωθητικής κίνησης και της γονιμοποίησης ενός ωαρίου μέσω της ακροσωμικής αντίδρασης. Η επιδιδυμίδα αποτελεί και έναν χώρο αποθήκευσης των σπερματοζωαρίων μέχρις ότου την εκσπερμάτιση, ενώ το τελικό άκρο της, ενώνεται και με τον σπερματικό πόρο (Elaine N. Marieb 2017).

γ. Σπερματικός & εκσπερματικός πόρος

Αποτελεί έναν μυώδη αγωγό 45 περίπου εκατοστών, ο οποίος μεταφέρει τα σπερματοζώαρια από την ουρά της επιδιδυμίδας στον εκσπερματικό πόρο.

Η διαδρομή που διανύει ο σπερματικός πόρος για να καταλήξει τελικά στον εκσπερματικό είναι η εξής:

1. Πορεύεται προς τα πάνω εντός του σπερματικού τόνου
2. Διέρχεται από τον βουβωνικό πόρο
3. Διαπερνά το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα και εισέρχεται στην πυελική κοιλότητα
4. Φέρεται προς τα πίσω κατά μήκος της αληθούς πυέλου
5. Πορεύεται τοξοειδώς εντός του ουρητήρα
6. Κατέρχεται κατά μήκος του οπίσθιου τοιχώματος της ουροδόχου κύστης

Το τελικό ατρακτοειδές άκρο σχηματίζει την σπερματική λήκυθο, η οποία αναστομώνεται με την σύστοιχη σπερματοδόχο κύστη και σχηματίζει τον εκσπερματικό πόρο. Κάθε εκσπερματικός πόρος περνάει από το εσωτερικό του προστάτη και εκβάλλει στην προστατική μοίρα της ουρήθρας (Elaine N. Marieb 2017).

δ. Ουρήθρα

Η αντρική ουρήθρα έχει διπλό ρόλο και συνδέει δύο συστήματα του ανδρικού οργανισμού. Αρχικά, όπως και στις γυναίκες, η ουρήθρα συνδέεται με την ουροδόχο κύστη για την απελευθέρωση των ούρων, ενώ επιπλέον λειτουργεί και ως εκφορητική οδός του σπέρματος.

Διακρίνονται τρεις μοίρες στην ουρήθρα, η προστατική, η υμενώδης και η σηραγγώδης μοίρα. Πριν την προστατική μοίρα υπάρχει και μία μικρή προ-προστατική μοίρα ενός εκατοστού, ο σφικτήρας του οποίου προλαμβάνει την ανάστροφη κίνηση του σπέρματος εντός της ουροδόχου κύστης. Η προστατική μοίρα περιβάλλεται από τον προστάτη και εκεί εκβάλλουν μέσω της ουρηθραίας ακρολοφίας και των ουρηθραίων κόλπων, οι εκφορητικοί πόροι του προστάτη. Η υμενώδης μοίρα είναι μικρή σε διάμετρο και διαπερνά το εν τω βάθει κόλπωμα του περινέου. Η σηραγγώδης μοίρα περιβάλλεται από τον στυτικό ιστό του πέους και στον βολβό αυτής εκβάλλουν οι δύο βολβουρηθραίοι αδένες (Richard L. Drake 2006).

ε. Σπερματοδόχες κύστες

Εντοπίζονται οπίσθια της ουροδόχου κύστης και κάθε μια έχει μήκος 5-7 εκατοστά και σχήμα αχλαδιού με ομαλή όψη. Το έκκριμα τους αποτελεί το 60% περίπου του συνολικού όγκου του σπέρματος και αποτελείται από:

- Φρουκτόζη (σάκχαρο) & άλλα θρεπτικά υλικά που λειτουργούν ως τροφή των σπερματοζωαρίων
- Προσταγλανδίνες που διεγείρουν την σύσπαση της μήτρας για την εύκολη διόδο των σπερματοζωαρίων
- Κατασταλτικές ουσίες της ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού της γυναίκας έναντι του σπέρματος
- Ουσίες που βελτιώνουν την κίνηση των σπερματοζωαρίων
- Ειδικά ένζυμα που αρχικά προκαλούν πήξη του σπέρματος εντός του κόλπου ενώ έπειτα προκαλούν τη ρευστοποίηση του για την απελευθέρωση των σπερματοζωαρίων.

Όπως προαναφέρθηκε, κάθε σπερματοδόχος κύστη συνδέεται με τον σπερματικό πόρο για το σχηματισμό του εκσπερματικού πόρου, εντός του προστάτη. Στον εκσπερματικό πόρο γίνεται η ανάμιξη του σπερματικού υγρού και των σπερματοζωαρίων και έτσι εισέρχονται μαζί στην προστατική μοίρα της ουρήθρας κατά την εκσπερμάτιση (Elaine N. Marieb 2017).

στ. Προστάτης

Έχει μέγεθος και σχήμα κάστανου και περιβάλλει την ουρήθρα στην πυελική κοιλότητα. Τα κάτω πλάγια τμήματα του έρχονται σε επαφή με τους ανελκτήρες μυς του πρωκτού, οι οποίοι τον υποβαστάζουν (Richard L. Drake 2006).

Ο προστάτης παράγει ένα έκκριμα το οποίο καταλαμβάνει το 1/3 του όγκου του σπέρματος. Αποτελεί ένα γαλακτώδες υγρό το οποίο περιέχει ουσίες που βοηθούν στη βελτιστοποίηση της κίνησης των σπερματοζωαρίων, καθώς και ένζυμα πήξης του σπέρματος και έπειτα ρευστοποίησης του. Ένα ένζυμο ρευστοποίησης αποτελεί το ειδικό προστατικό ένζυμο (PSA), η μέτρηση του οποίου στο αίμα έχει μεγάλη διαγνωστική αξία αφού οι παθολογικές τιμές του συνδέονται με καρκίνο του προστάτη (Elaine N. Marieb 2017).

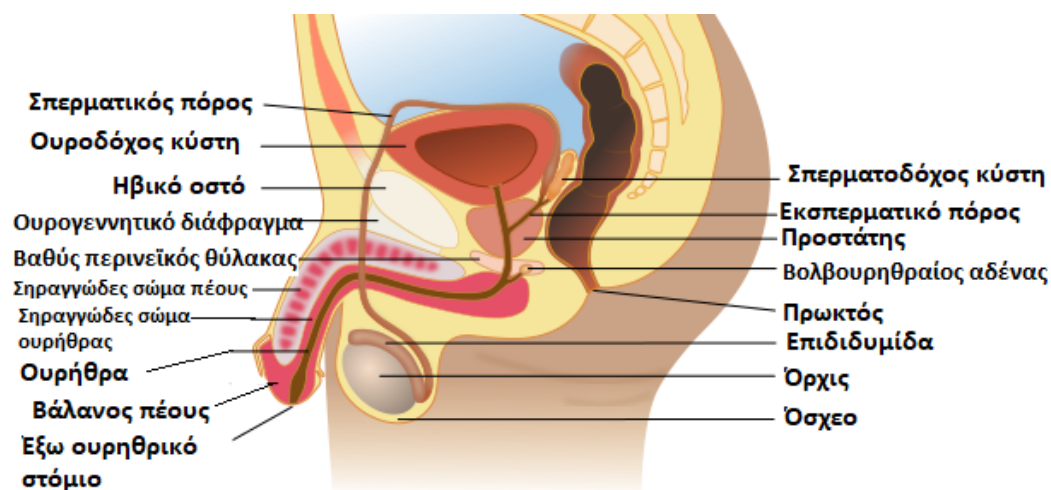
ζ. Βολβουρηθραίοι αδένες

Έχουν μέγεθος μπιζελιού και βρίσκονται κάτω από τον προστάτη, εντός του ουρογεννητικού διαφράγματος. Παράγουν ένα αλκαλικό έκκριμα, το οποίο διαπερνάει την ουρήθρα πριν την εκσπερμάτιση ώστε να εξουδετερώσει το όξινο περιβάλλον της που είναι βλαπτικό για τα σπερματοζωάρια (Elaine N. Marieb 2017).

η. Πέος

Το πέος αποτελεί το εξωτερικό όργανο του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος και η περιγραφή των δομών του που ακολουθούν παρακάτω γίνονται με βάση το πέος σε σύση.

Αποτελείται από την ρίζα που βρίσκεται στην βάση του πέους και το ελεύθερο σώμα. Το ελεύθερο σώμα καταλήγει στη βάλανο, όπου το χάλαιο δέρμα που την επενδύει δημιουργεί την πόσθη. Εσωτερικά, περιέχει στυτικό ιστό που σχηματίζει το σηραγγώδες σώμα της ουρήθρας αλλά και τα δύο σηραγγώδη σώματα του πέους. Το σηραγγώδες σώμα της ουρήθρας σχηματίζει προς τα μπρος τη βάλανο ενώ προς τα πίσω ένα τμήμα της ρίζα του πέους. Τα δύο σηραγγώδη σώματα αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό της μάζας του πέους, ενώ τα άκρα τους που βρίσκονται στη ρίζα, αποτελούν τα σκέλη του πέους (Elaine N. Marieb 2017).



Εικόνα 4: Ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Πηγή:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_male_reproductive_system_en.svg

2.2 Σπερματογένεση

Η σπερματογένεση αποτελεί μία σημαντική και αυστηρά ελεγχόμενη διαδικασία κατά την οποία παράγονται οι αρσενικοί γαμέτες, τα σπερματοζωάρια. Η διαδικασία αυτή είναι συνεχόμενη καθ' όλη την διάρκεια της ζωής του άνδρα και απαιτεί την συντονισμένη έκφραση αρκετών γονιδίων. Για να μπορέσει το σπέρμα να είναι ικανό να γονιμοποιήσει το ωάριο, πρέπει να υποστεί διεργασίες, όπως η μίτωση, με σκοπό να αναπτυχθούν συγκεκριμένα οργανίδια και λειτουργίες (Frédéric Chalmel 2015).

Η διαδικασία αυτή μπορεί να χωριστεί σε τρία στάδια για την καλύτερη κατανόηση της, τα οποία αναλύονται παρακάτω:

1ο Στάδιο: Δημιουργία σπερματοκυττάρων-Σπερματογόνια

Τα αδιαφοροποίητα γεννητικά κύτταρα του άνδρα ονομάζονται σπερματογόνια και βρίσκονται στο σπερματικό σωληνάριο όπου έρχονται σε επαφή με το βασικό υμένα του επιθηλίου. Κατά το στάδιο αυτό λοιπόν, τα σπερματογόνια δέχονται διαδοχικές μιτώσεις με ταχείς ρυθμούς για το γρήγορο πολλαπλασιασμό τους. Ως αποτέλεσμα αυτών των μιτώσεων, προκύπτουν δύο τύποι κυττάρων, τα κύτταρα τύπου Α και τύπου Β. Τα κύτταρα τύπου Α παραμένουν στο βασικό υμένα όπου και δημιουργούν μία «αποθήκη» κυττάρων, η οποία ίσως να συμβάλλει στην ικανότητα του άνδρα να γονιμοποιεί και σε μεγαλύτερη ηλικία. Τα κύτταρα τύπου Β φεύγουν από το σπερματικό σωληνάριο και φθάνουν στον αυλό, όπου μετατρέπονται σε σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης.

2ο Στάδιο: Μείωση

Τα σπερματοκύτταρα περνούν μετά στη διαδικασία της μείωσης όπου κύριος στόχος είναι η δημιουργία απλοειδών κυττάρων μέσω δύο μειώσεων (I,II). Στην πρώτη μείωση υποβάλλονται τα σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης, όπου καθένα παράγει δύο σπερματοκύτταρα δεύτερης τάξης. Κατά την δεύτερη μείωση κάθε σπερματοκύτταρο δεύτερης τάξης δίνει δύο σπερματίδες. Συνεπώς, κατά την διαδικασία αυτή παράγονται τέσσερις σπερματίδες με απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων (23 χρωμοσώματα). Είναι πολύ σημαντικό να είναι σωστός ο αριθμός των χρωμοσωμάτων σε κάθε

σπερματίδα, αφού κατά τη γονιμοποίηση του ωαρίου πρέπει να προκύπτει ένα διπλοειδές ζυγωτό (46 χρωμοσώματα) (Elaine N. Marieb 2017) (R Renkawitz-Pohl 2005).

3^ο Στάδιο: Σπερμιογένεση

Στην τελευταία φάση, οι σπερματίδες διαφοροποιούνται μέσω μορφολογικών μεταβολών σε σπερματοζωάρια. Ο σκοπός των αλλαγών αυτών, είναι η βελτιστοποίηση της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων ώστε να έχουν την ικανότητα να ανταπεξέλθουν στη διαδικασία της γονιμοποίησης. Η τελική μορφή των σπερματοζωαρίων περιλαμβάνει την κεφαλή, το μεσαίο τμήμα και την ουρά.

Σημαντικό είναι να αναφερθούν οι δύο κύριες ορμόνες που ελέγχουν τη διαδικασία της σπερματογένεσης: η τεστοστερόνη και η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH). Όπως και στις γυναίκες, έτσι και στους άνδρες η FSH εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, ενώ η τεστοστερόνη παράγεται από τα διάμεσα κύτταρα των όρχεων και αποτελεί τη βασική φυλετική ορμόνη των ανδρών. Βασικό ρόλο έχουν και οι εκκρίσεις των κυττάρων Sertoli που περιβάλλουν τα σπερματογόνα κύτταρα στα αρχικά στάδια της σπερματογένεσης. Η ανδρογονοδεσμευτική πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli δεσμεύει τη τεστοστερόνη γύρω από τα σπερματογόνα κύτταρα, προκαλώντας έτσι τη σπερματογένεση, ενώ η ινχιμίνη που εκκρίνεται επίσης σταματάει την δράση της FSH και μειώνει τον ρυθμό παραγωγής σπερματοζωαρίων (Elaine N. Marieb 2017).



Εικόνα 5: Μορφολογία σπερματοζωαρίου. Πηγή:

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sperm-organelles-illustration.png>

Κεφάλαιο 3: Υπογονιμότητα

Με τον όρο «υπογονιμότητα» χαρακτηρίζονται τα ζευγάρια τα οποία αποτυγχάνουν να πραγματοποιήσουν μία εγκυμοσύνη μέσω απροστάτευτης, κανονικής σεξουαλικής επαφής σε διάστημα δώδεκα μηνών. Υπολογίζεται ότι περίπου 18 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως επηρεάζονται από υπογονιμότητα, με το μεγαλύτερο ποσοστό να αφορά και τον ανδρικό πληθυσμό. Μετά από κλινικές μελέτες φαίνεται ότι η υπογονιμότητα οφείλεται σε γυναικείο παράγοντα σε ποσοστό 33-41%, σε ανδρικό παράγοντα 25-39% ενώ σε ποσοστό 9-39% οφείλεται στον συνδυασμό των δύο φύλων (T.Wasilewska 2020).

Η γυναικεία υπογονιμότητα προκαλείται συνήθως από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που φέρνει διαταραχές στην ωορρηξία, από τη δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, από την ενδομητρίωση και από παθήσεις των σαλπίγγων. Η ανδρική υπογονιμότητα οφείλεται κυρίως στην ελαττωματική λειτουργία του σπέρματος, στην παρεμπόδιση της φυσιολογικής διαδρομής του, στην κισσοκήλη, στη δυσλειτουργία ορμονών και σε αντισώματα κατά του σπέρματος. Υπάρχουν βέβαια και περιπτώσεις μη διευκρινισμένης υπογονιμότητας όπου τα αίτια δεν έχουν προσδιοριστεί (Χρυσικόπουλος 2002).

3.1 Παθολογία & αίτια

Όπως προαναφέρθηκε, η αιτιολογία της υπογονιμότητας βρίσκεται και στα δύο φύλα ενώ μπορεί να είναι αποτέλεσμα συνύπαρξης αιτιών σε ένα ζευγάρι. Παρακάτω θα αναφερθούν και περιγραφούν μερικά από τα πιο συνήθη αίτια γυναικείας και ανδρικής υπογονιμότητας.

3.1.1 Γυναικεία Υπογονιμότητα

α. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Αποτελεί το κύριο αίτιο ανωορρηξίας και υπογονιμότητας, ενώ αναφέρεται και ως η πιο συχνή παθολογική κατάσταση του ενδοκρινικού συστήματος σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Μερικές κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι η αυξημένη τριχοφυΐα, οι διαταραχές της έμμηνου ρύσεως, η παχυσαρκία και η περίσσεια ανδρογόνων, οι οποίες εμφανίζουν ετερογένεια με αποτελέσματα συμπτώματα να διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή. Παρόλο που η εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων

εξαρτάται από την ηλικία και περιβαλλοντικούς παράγοντες, η ωοθηκική ανεπάρκεια και η αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων αποτελούν κοινά συμπτώματα σε κάθε ηλικία (Majid Bani Mohammad 2017).

Η παθογένεια του συνδρόμου δεν είναι ακριβώς γνωστή αλλά πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι αιτιολογικοί παράγοντες οι οποίοι έχουν ενοχοποιηθεί τα τελευταία χρόνια είναι οι εξής: α. υπολειτουργία της ωοθήκης, β. παθογένεια στον φλοιό των επινεφριδίων, γ. δυσλειτουργία του υποθαλάμου ή της υπόφυσης, δ. υπερινδουλαιμία (Χρυσικόπουλος 2002).

β. Ενδομητρίωση

Η ενδομητρίωση είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος και εμφανίζεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η νόσος περιλαμβάνει την παρουσία ενδομητρικού ιστού εκτός την μήτρας αλλά οι παθολογικοί μηχανισμοί της εμφάνισής τους δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως. Η ενδομητρίωση μπορεί να εμφανιστεί με διάφορες μορφές όπως ως λίγα εμφυτεύματα στον πυελικό χώρο ή ακόμα και ως εκτεταμένες συμφύσεις εκτός της λεκάνης (Tom Tanbo 2017).

Η νόσος συνδέεται συχνά με την υπογονιμότητα παρόλο που οι μηχανισμοί που οφείλονται για την εμφάνισή της δεν είναι γνωστοί. Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες όπου οι ερευνητές προτείνουν διάφορους μηχανισμούς που ίσως να επηρεάζουν την γονιμότητα των ασθενών. Σε περιπτώσεις ασθενών με προχωρημένη νόσο, οι ανατομικές αλλαγές που υπόκεινται το αναπαραγωγικό σύστημα, όπως οι περιωοθηκικές συμφύσεις, μπορεί να αποτελούν περιοριστικούς παράγοντες για τη σωστή λειτουργία του συστήματος. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις πρώιμης νόσου όπου η υπογονιμότητα συνυπάρχει χωρίς ανατομικές αλλαγές της πυέλου, γεγονός το οποίο εγείρει ερωτήματα σχετικά με το υπόβαθρο της γονιμότητας σε ασθενείς με την συγκεκριμένη νόσο (Michele Gomes Da Broi 2019).

3.1.2 Ανδρική υπογονιμότητα

α. Κιρσοκήλη

Η κιρσοκήλη αποτελεί μία παθολογική κατάσταση η οποία προκύπτει από την προβληματική ροή του αίματος στην εσωτερική σπερματική φλέβα. Το αίμα παλινδρομεί εντός της φλέβας με αποτέλεσμα την αγγειακή διαστολή της και τη δημιουργία της κιρσοκήλης. Αυτή η παλινδρόμηση οφείλεται συνήθως σε απούσες ή ελαττωματικές

βαλβίδες εντός της φλέβας και εμφανίζεται κυρίως (90% των περιπτώσεων) στην αριστερή πλευρά.

Έχει συσχετισθεί άμεσα με την υπογονιμότητα μιας και η μειωμένη αιμάτωση των όρχεων έχει ως αποτέλεσμα την παθολογική λειτουργία τους. Όπως έχει προαναφερθεί, φυσιολογικά οι όρχεις είναι τα εργοστάσια παραγωγής των σπερματοζωαρίων αλλά και της τεστοστερόνης. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι με την κλινική αποκατάσταση της κισσοκήλης (κισσοκληεκτομή), επηρεάζεται θετικά και η υπογονιμότητα που έχει προκληθεί, ωστόσο χρειάζεται περαιτέρω δεδομένα και έρευνα για να τεκμηριωθεί πλήρως η ευεργετική επίδραση της κισσοκληεκτομής στην ποιότητα του σπέρματος, στην πιθανότητα εγκυμοσύνης και στις αναπαραγωγικές ορμόνες (Christian Fuglesang S Jensen 2017).

β. Ποσοτικές διαταραχές σπέρματος

Η φυσιολογική ποσότητα σπερματοζωαρίων που πρέπει να περιέχονται σε ένα δείγμα σπέρματος μετά την εκσπερμάτιση είναι μεγαλύτερη από δεκαπέντε εκατομμύρια σπερματοζωάρια ανά ml.

Διαταραχές των όρχεων μπορεί να φέρουν ως αποτέλεσμα ποσοτικά ελαττώματα κατά την σπερματογένεση όπως η ολιγοσπερμία και η αζωοσπερμία. Ως αζωοσπερμία χαρακτηρίζεται η παθολογική κατάσταση όπου το σπέρμα μετά την εκσπερμάτιση δεν περιέχει κανένα σπερματοζωάριο. Μπορεί να είναι αποτέλεσμα των εξής παθολογιών: α. σύνδρομο Sertoli-cell-only, β. υποσπερματογένεση, γ. σπερματογενής διακοπή στα στάδια την ωρίμανσης του σπέρματος. Η ολιγοσπερμία χαρακτηρίζει ένα δείγμα σπέρματος το οποίο περιέχει λιγότερα από δεκαπέντε εκατομμύρια σπερματοζωάρια (Csilla Krausz 2018).

3.2 Θεραπεία

Όπως έγινε κατανοητό από τα παραπάνω, η υπογονιμότητα πλέον είναι μία συνηθισμένη πάθηση και των δύο φύλων. Η θεραπεία της μπορεί να κρύβεται στην θεραπεία των ασθενειών που την προκαλούν, χωρίς να γνωρίζουμε βέβαια ότι αυτό θα είναι εκατό τοις εκατό αποτελεσματικό για την επαναφορά της γονιμότητας. Οι θεραπείες της υπογονιμότητας μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες: α. φαρμακευτικές, β. χειρουργικές και γ. τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Στην

τελευταία κατηγορία ανήκει και η in vitro γονιμοποίηση η οποία θα αναλυθεί παρακάτω ως τρόπος απόκτησης απογόνων από υπογόνιμα ζευγάρια.

Οι συμβατικές θεραπείες, δηλαδή οι θεραπείες οι οποίες έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές και ασφαλείς, έχει αποδειχθεί ότι ανεβάζουν τα ποσοστά γονιμοποίησης. Στην περίπτωση ανδρικής υπογονιμότητας, οι θεραπείες αυτές επικεντρώνονται στην βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος ή όπως στην περίπτωση κισσοκήλης στην χειρουργική επέμβαση. Συμβατικές τεχνικές χρησιμοποιούνται και στη γυναικεία υπογονιμότητα όταν αυτή προέρχεται από διαταραχές της ωορρηξίας, συνήθως με φαρμακευτική αγωγή, αναλόγως το αίτιο της ανωορρηξίας.

Η ενδομήτρια σπερματέγχυση αποτελεί μία ακόμα θεραπεία της υπογονιμότητας ανεξάρτητα με το φύλο που εμφανίζεται. Η διαδικασία είναι η εξής, αρχικά συλλέγεται δείγμα σπέρματος από τον σύντροφο το οποίο έπειτα επεξεργάζεται και απομονώνονται μόνο τα φυσιολογικά σπερματοζωάρια με προωθητική κίνηση. Το σπέρμα υψηλής ποιότητας που έχει απομονωθεί, εγχέεται εντός της κοιλότητας της μήτρας με την βοήθεια ενός λεπτού καθετήρα ο οποίος παρακάμπτει τον τράχηλο. Το δείγμα εισέρχεται στην μήτρα της γυναίκας περίπου τριάντα έξι ώρες μετά την ωορρηξία ή μετά από διεγερμένη ωορρηξία (Sarama Saha 2021).

Κεφάλαιο 4: In Vitro Fertilization

4.1 Ορισμός & Ιστορική αναδρομή

Ο όρος τεχνητή γονιμοποίηση (in vitro fertilization) περιγράφει μία ιατρική διαδικασία κατά την οποία πραγματοποιείται απόκτηση ωαρίων από τη μέλλουσα μητέρα και γονιμοποίηση τους εκτός της σάλπιγγας, μέσω συνένωσης με σπερματοζώαρια τα οποία έχουν συλλεχθεί με κατάλληλες μεθόδους (Edwards 1965).

4.1.1 Ιστορικά γεγονότα

Η ιστορία της τεχνητής γονιμοποίησης ξεκινάει τη δεκαετία του 1890 όταν ο καθηγητής και ιατρός του Πανεπιστημίου του Cambridge, Walter Heape διεξήγαγε μία έρευνα σχετικά με την αναπαραγωγή ορισμένων ειδών ζώων, όπου αναφέρθηκε η πρώτη γνωστή μεταφορά εμβρύου σε κουνέλια. Το 1934 οι Pincus και Enzmann από το Εργαστήριο Γενικής Φυσιολογίας του Χάρβαρντ, δημοσίευσαν μία εργασία η οποία ενθάρρυνε τη φυσιολογική ανάπτυξη ωαρίων in vitro. Ωστόσο, το 1959 αποτέλεσε την χρονιά που βρέθηκαν αδιαμφισβήτητα στοιχεία πραγματοποίησης εξωσωματικής γονιμοποίησης από τον Chang, ο οποίος ήταν ο πρώτος που κατάφερε να πετύχει γεννήσεις κουνελιών μέσω εξωσωματικής. Αρκετοί επιστήμονες των τομέων της εμβρυολογίας και της ανατομίας έθεσαν θεμέλια για μελλοντικά επιτεύγματα τα επόμενα χρόνια. Το 1965 οι Edwards, Georgeanna και Jones επιχείρησαν τη γονιμοποίηση ανθρώπινων ωαρίων in vitro, όμως χρειάστηκαν άλλα 8 χρόνια μέχρι την πρώτη εγκυμοσύνη μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης, από την ομάδα των Carl Wood και John Leeton στην Μελβούρνη, η οποία βέβαια κατέληξε σε πρόωρη αποβολή. Το μεγαλύτερο επίτευγμα σημειώθηκε το 1978 στο Όλνταμ της Αγγλίας όπου έγινε η πρώτη γέννηση βρέφους από εξωσωματική γονιμοποίηση μέσω της συνεργασίας των Steptoe και Edwards. Τα επόμενα χρόνια ακολούθησαν και άλλες επιτυχημένες εγκυμοσύνες και γεννήσεις στον κόσμο. Ο επόμενος στόχος ήταν η αύξηση των θετικών αποτελεσμάτων της διαδικασίας με αποτέλεσμα να αρχίσουν οι βελτιστοποιήσεις των πρωτοκόλλων, των μέσων καλλιέργειών, των τεχνικών αναρρόφησης ωαρίων και γενικότερα των τεχνικών της γονιμοποίησης. (Zsolt Peter Nagy 2012)

4.2 Εξοπλισμός εργαστηρίου IVF

Προτού ξεκινήσει ο σχεδιασμός και η τοποθέτηση του εξοπλισμού του εργαστηρίου πρέπει να ληφθεί υπόψιν η τοποθέτηση του εργαστηρίου εντός της κλινικής. Είναι βασικό το εργαστήριο να διαθέτει μεγάλο χώρο και ίσως διαχωρισμένα τμήματα με σκοπό την καλύτερη διεκπεραίωση κάθε σταδίου της διαδικασίας που θα ακολουθήσει. Κάθε εργαστηριακός και εμβρυολόγος θα πρέπει να είναι ικανός να κινείται ελεύθερα στον χώρο και να έχει πρόσβαση σε όλα τα σημεία εργασίας.

Έπειτα γίνεται η επιλογή του εξοπλισμού, ο οποίος θα αναφερθεί συνοπτικά παρακάτω:

- Μικροσκόπια: μικροσκόπιο ανατομής, ορθό μικροσκόπιο φωτός και ανεστραμμένο μικροσκόπιο με μικροχειριστές
- Πάγκοι εργασίας εξοπλισμένοι με κουκούλα στρωτής ροής
- Κλασικά Εκκολαπτήρια CO₂
- Σύστημα καταγραφικού για την καταγραφή και παρακολούθηση των διαδικασιών
- Χώρος κρυοσυντήρησης και αποθήκευσης
- Βασικός εργαστηριακός εξοπλισμός: Εκκολαπτήριο ξηρού λουτρού για θέρμανση των δοκιμαστικών σωλήνων, φυγόκεντρος, κλίβανο
- Αναλώσιμα εργαστηρίου, πλαστικά μίας χρήσης & βελόνες ανάκτησης ωοκυττάρων (Zsolt Peter Nagy 2012)

4.3 Βασικό πλάνο της διαδικασίας

Η εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να απλοποιηθεί σε κάποια βασικά βήματα ώστε να γίνει πιο εύκολα κατανοητή. Αναλόγως βέβαια με το είδος της εξωσωματικής που θα εφαρμοστεί σε κάθε περίπτωση, μπορεί να υπάρχουν μερικές διαφοροποιήσεις από το βασικό πλάνο. Παρακάτω θα αναφερθούν, λοιπόν, τα κύρια βήματα από την λήψη των ωαρίων μέχρι και την μεταφορά του εμβρύου:

1. Λήψη ωαρίων

Η λήψη των ωαρίων καθορίζεται αρχικά με το είδος της εξωσωματικής που θα χρησιμοποιηθεί. Σε περίπτωση IVF φυσικού κύκλου, τα ωάρια λαμβάνονται με βάση τον κύκλο της μέλλουσας μητέρας ενώ στην περίπτωση της c-IVF πρέπει να προηγηθεί

διέγερση των ωοθηκών. Η λήψη των ωοκυττάρων γίνεται σε ειδικό χειρουργικό χώρο του εξειδικευμένου εργαστηρίου/κέντρου και η καθοδήγηση γίνεται με την χρήση ενδοκολπικού υπερήχου. Μόλις βρεθούν οι ωοθήκες, γίνεται αναρρόφηση των ωοθυλακίων και πραγματοποιείται αμέσως εξέταση του ωοθυλακικού υγρού για σωστά διαμορφωμένα ωάρια τα οποία έπειτα ξεπλένονται. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας θα πρέπει να προστατευτούν τα ωάρια από την έκθεση σε διακυμάνσεις της θερμοκρασίας και του pH που μπορεί να ζημιώσει την ποιότητά τους.

2. Γονιμοποίηση & Καλλιέργεια εμβρύων

Η γονιμοποίηση του ωαρίου μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: είτε μέσω μεταφοράς σπέρματος στο τριβλίο του ωαρίου (IVF) είτε μέσω μικρογονιμοποίησης (ICSI). Όταν το σπέρμα έχει φυσιολογικές παραμέτρους (αριθμό σπερματοζωαρίων, κίνηση, μορφολογία κ.ά.) πραγματοποιείται η τυπική γονιμοποίηση με την μεταφορά του σπέρματος στο τρυβλίο. Η μικρογονιμοποίηση γίνεται σε περιπτώσεις μη φυσιολογικού δείγματος σπέρματος ή σε περιπτώσεις αποτυχημένων προηγούμενων IVF. Η διαδικασία που ακολουθείται είναι η έγχυση ενός φυσιολογικού σπερματοζωαρίου εντός του κυτταροπλάσματος του ωαρίου με τη χρήση γυάλινης μικροβελόνας (Zsolt Peter Nagy 2012).

Τα τρυβλία πρέπει να είναι απολύτως κατάλληλα για την σωστή καλλιέργεια των ωαρίων. Υπάρχουν δύο φιλοσοφίες για την καλλιέργεια εμβρύων, η «επιστροφή στην φύση» και η «το έμβρυο επιλέγει». Η πρώτη φιλοσοφία προσπαθεί να μιμηθεί την χημική σύνθεση του αναπαραγωγικού συστήματος της μητέρας όπου θα βρισκόταν φυσιολογικά το έμβρυο. Η δεύτερη φιλοσοφία επικεντρώνεται στα αμινοξέα του μέσου. Προστίθενται μία σειρά αμινοξέων που είναι γνωστό ότι υπάρχουν στο γυναικείο αναπαραγωγικό και θεωρείται ότι το έμβρυο μπορεί να επιλέξει ποιο θα καταναλώσει ή απελευθερώσει και την συγκέντρωσή του. Τα συστατικά του μέσου αλλάζουν ανάλογα με την επιλογή φιλοσοφίας που θα ακολουθηθεί, όμως είναι ίδιες σαν είδος συστατικών. Πρέπει λοιπόν να περιλαμβάνονται:

- Άλατα,
- Buffer,
- ενεργειακά υποστρώματα,
- αμινοξέα (βασικά και μη-βασικά),

- υδατάνθρακες (πηγή ενέργειας αρχικού ζυγωτού),
- χηλικό Παράγοντα (EDTA για δέσμευση μεταλλικών ιόντων),
- Αντιβιοτικό (αποφυγή ανάπτυξης βακτηρίων),
- Νερό.

Στο σύστημα ενός μέσου (φιλοσοφία «το έμβρυο επιλέγει») μπορεί να προστεθεί και γλουταμινικό διπεπτίδιο για τη διέγερση των πρώιμων σταδίων ανάπτυξης του εμβρύου, ενώ στο σύστημα διαδοχικών μέσων (φιλοσοφία «επιστροφή στην φύση») μπορούν αν προστεθούν μακρομόρια (πρωτεΐνες) για την σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης και την οσμωτικότητα , λιπαρά οξέα και βιταμίνες που μειώνουν την οξειδωτική βλάβη του εμβρύου από την καλλιέργεια (Irmhild Gruber 2011).

3. Έλεγχος ποιότητας εμβρύου

Υπάρχουν πολλά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση και την τελική επιλογή των εμβρύων που θα εμφυτευτούν. Οι βιοχημικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται πραγματοποιούνται με ανάλυση είτε του ωοθυλακικού υγρού είτε τη μεταβολικής ανάπτυξης του εμβρύου. Επειδή όμως αυτές οι μέθοδοι είναι χρονοβόρες και μη πρακτικές σε πολυάσχολα εργαστήρια, η πρώτη επιλογή παραμένει η αξιολόγηση της μορφολογίας.

4. Εμβρυομεταφορά

Η μεταφορά των εμβρύων γίνεται συνήθως την τρίτη ή την πέμπτη μέρα ανάπτυξης του ζυγωτού. Την τρίτη μέρα το ζυγωτό βρίσκονται στο στάδιο της διάσπασης και αποτελείται από έξι έως οχτώ κύτταρα, ενώ την πέμπτη μέρα βρίσκεται στο στάδιο της βλαστοκύστης. Προτείνεται η μεταφορά να γίνεται την πέμπτη μέρα όπου ο εμβρυολόγος μπορεί να αξιολογήσει καλύτερα το έμβρυο πριν την εμφύτευση στη μήτρα της γυναίκας.

Το ενδομήτριο υφίστανται πολλές αλλαγές κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου, παρουσιάζει όμως μία περίοδο δεκτικότητας γνωστό ως «παράθυρο εμφύτευσης». Η δεκτικότητα εμφύτευσης της βλαστοκύστης ξεκινάει περίπου έξι μέρες μετά την ωορρηξία και παραμένει δεκτικό για άλλες τέσσερις μέρες σε έναν κύκλο 20-24 ημερών. Η εμφύτευση αποτελείται από τρία στάδια: την απόθεση, την πρόσφυση και τη διείδυση. Κατά την απόθεση γίνεται μία τυπική τοποθέτηση της

βλαστοκύστης στην επιφάνεια του ενδομήτριου και συνδέεται στενά με το επιθήλιο. Έπειτα ακολουθεί η προσκόλληση όπου οι συνδέσεις μεταξύ της βλαστοκύστης και του επιθηλίου γίνονται ισχυρότερες ώστε να αποφευχθεί η αποκόλληση. Στο τελικό στάδιο διεισδύει μέσα στο επιθήλιο του ενδομήτριου ώστε να δημιουργηθεί η αγγειακή σύνδεση με την μητέρα.

5. Κρυοσυντήρηση

Η ανάγκη για κρυοσυντήρηση στην IVF και η δυνατότητα για εκτεταμένη καλλιέργεια, είχαν ως αποτέλεσμα την πρόοδο των μεθόδων της κρυοσυντήρησης, όπου πλέον από την κρυοσυντήρηση εμβρύων πρώιμου σταδίου σε καταψύκτες ελεγχόμενου ρυθμού έχουμε φτάσει στο επίπεδο υαλοποίησης βλαστοκύστεων πέμπτης και έκτης ημέρας. Μέχρι όμως να αναπτυχθεί μία αξιόπιστη μέθοδος για την υαλοποίηση βλαστοκύστεων και ωαρίων, η παρουσία των καταψυκτών ελεγχόμενου ρυθμού θα είναι απαραίτητη στα εργαστήρια. Οι καταψύκτες που χρησιμοποιούνται σήμερα, χρησιμοποιούν υγρό άζωτο ή αλκοόλη για την ψύξη των δειγμάτων.

Ένα βασικό μηχανήμα για τον εξοπλισμό του εργαστηρίου αποτελεί μία μηχανή ετικετών, μιας και οι μαρκαδόροι σήμανσης δε μπορούν να διατηρηθούν άθικτοι εντός την κατάψυξης και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να προκληθεί λάθος στην ταυτότητα των δειγμάτων. Οι δεξαμενές κρυοαποθήκευσης προμηθεύονται με βάση αρκετές μεταβλητές, όπως τον όγκο δειγμάτων που θα αποθηκεύει το εργαστήριο και αν θα προσφέρει βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη αποθήκευση. Είναι επίσης θεμιτό να υπάρχει μία δεξαμενή ατμού για τη μεταφορά δειγμάτων, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε κάποιες διαδικασίες υαλοποίησης ωαρίων και εμβρύων. Ο εξοπλισμός του εργαστηρίου που αποθηκεύει γαμέτες ή έμβρυα πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς από ένα σύστημα παρακολούθησης/συναγερμού που να ενημερώνει σε περίπτωση δυσλειτουργίας των μηχανημάτων (Zsolt Peter Nagy 2012).

Κεφάλαιο 5: Διεγερμένη IVF (Conventional IVF)

5.1 Ορισμός

Όπως έχει αναφερθεί στο προηγούμενο κεφάλαιο, με τον όρο In Vitro γονιμοποίηση εννοούμε την διαδικασία ανάκτησης ωαρίων και της γονιμοποίησής τους εκτός της μήτρας (Edwards 1965). Η διεγερμένη τεχνητή γονιμοποίηση (c-IVF) βασίζεται στην επιπλέον διέγερση των ωοθηκών με στόχο την μεγαλύτερη ανάκτηση ωαρίων. Η βασική ιδέα πίσω από την τεχνική είναι ότι μέσω της μεγαλύτερης διέγερσης και λήψης ωαρίων, αυξάνεται και η πιθανότητα επιτυχημένης εγκυμοσύνης. Επίσης, παρέχεται η δυνατότητα επιλογής των πιο ποιοτικών εμβρύων για εμφύτευση αλλά και η επιλογή κρυοσυντήρησης εμβρύων για μελλοντικές εμφυτεύσεις χωρίς επιπλέον διέγερση (Adrija Kumar Datta, Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis 2020).

5.2 Χορήγηση συμπληρωματικών ορμονών

Κατά τον φυσικό μηνιαίο κύκλο της γυναίκας αναπτύσσεται ένα κυρίαρχο ωάριο το οποίο απελευθερώνεται με την ωορρηξία. Στην διεγερμένη τεχνητή γονιμοποίηση όμως, χρειάζεται καθημερινή χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων γοναδοτροπίνης με στόχο την πολυθυλακική ανάπτυξη. Σε μία ασθενή με φυσιολογική ή υψηλή ανταπόκριση, αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη πολλών αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων (Barbara Lawrenz 2018).

Στις μέρες μας, οι κύριες γοναδοτροπίνες που χρησιμοποιούνται είναι η ανασυνδιασμένη ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (rFSH) και η εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (HMG). Η HMG αποτελείται από ίσα μέρη FSH και LH και στην δεκαετία του 1940 προερχόταν από τα ούρα μεταεμμηνοπαυσιακών γυναικών, πριν γίνει εμπορικά διαθέσιμη. Η χορήγηση των παραπάνω ορμονών έχουν ως αποτέλεσμα τη διατήρηση των επιπέδων LH και FSH πάνω από το κρίσιμο όριο που απαιτείται για την ανάπτυξη πολλών ωοθυλακίων. Παλιότερα δινόταν ένα αντί-οιστρογόνο, η κιτρική κλομιφαίνη (CC) αντί της σημερινή εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνη, για να προκληθεί η διέγερση των ωοθηκών. Ταυτόχρονα χορηγείται και ένας αγωνιστής ή ανταγωνιστή GnRH για την πρόληψη της πρόωρης αύξησης της LH λόγω των πολλών ωοθυλακίων. Οι ανταγωνιστές GnRH μπορούν να χορηγηθούν, είτε υποδορίως ως μία μεγάλη δόση

την όγδοη μέρα της διέγερσης, είτε ως καθημερινές ενέσεις μικρών δόσεων μέχρι την ημέρα που θα δοθεί η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG). Η χοριακή γοναδοτροπίνη με την σειρά της βοηθάει στην ωρίμανση και την πυροδότηση της ωορρηξίας μέσω ενός βλωμού από GnRH αγωνιστές (Michael M Alper 2017). Κατά την έναρξη της διαδικασίας οι δόσεις γοναδοτροπίνης κυμαίνονται μεταξύ 150 και 450 I/U ανά ημέρα ανάλογα με την ανταπόκριση της ασθενούς και η χορήγηση διαρκεί τέσσερις με πέντε εβδομάδες πριν την ανάκτηση των ωοκυττάρων (M.F.G. Verberg 2009).

Σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που υπόκεινται σε διέγερση ωοθηκών, εμφανίζονται ελαττώματα στην ωχρινική φάση λόγω της πολυθυλακικής ανάπτυξης. Τα επίπεδα των LH και FSH που προκύπτουν, υπερβαίνουν το φυσιολογικό με αποτέλεσμα να αναστέλλουν την έκκριση της LH από την υπόφυση. Για να λυθεί αυτή η ανεπάρκεια είναι αναγκαία η εφαρμογή ενός μέσου υποστήριξης της ωχρινικής φάσης. Η υποστήριξη προέρχεται είτε με την χορήγηση προγεστερόνης είτε μέσω διέγερσης των ωχρών σωματίων που έχουν απομείνει, για την διατήρηση της προγεστερόνης. Η λήψη εξωγενούς προγεστερόνης μπορεί να γίνει με τους εξής τρόπους: α. μέσω στόματος, β. με ενδομυϊκή ένεση και γ. ενδοκολπικά. Η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) μπορεί επίσης να αποτρέψει την ωχρινόλυση καθώς έχει δομικές ομοιότητες με την LH και μπορεί να ενεργοποιήσει τον υποδοχέα της, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της παραγωγής της προγεστερόνης. Η hCG αποτελούσε την κύρια λύση της ωχρινόλυσης όμως η χορήγηση μεγάλης δόσης σχετίζεται με την εμφάνιση του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Barbara Lawrenz 2018).

5.3 Πλεονεκτήματα & Μειονεκτήματα μεθόδου

Για την καλύτερη και σωστή παρουσίαση μίας μεθόδου είναι αναγκαίο να διατυπωθούν και τα πλεονεκτήματα μαζί τα μειονεκτήματά της. Για τον σκοπό αυτό έχει δημιουργηθεί ο παρακάτω πίνακας (Πίνακας 2):

Πίνακας 2: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα διεγερμένης IVF (C-IVF) (Michael M Alper 2017)	
Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<ul style="list-style-type: none"> • Μεγαλύτερος αριθμός ωοκυττάρων προς ανάκτηση • Μεγαλύτερος αριθμός εμβρύων για κρυσυντήρηση 	<ul style="list-style-type: none"> • Ενόχληση ασθενούς • Μεγάλη πιθανότητα επιπλοκών • Πιθανή εμφάνιση συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών

<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλά ποσοστά εγκυμοσύνης ανά κύκλο 	<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένο κόστος διαδικασίας ανά κύκλο με αυξημένη δόση γοναδοτροπίνης
---	---

5.4 Ήπια διεγερμένη IVF (Mild c-IVF)

Ήπια IVF χαρακτηρίζεται η εξωσωματική γονιμοποίηση όπου η FSH ή η hMG χορηγείται σε χαμηλότερες δόσεις και για μικρότερο χρονικό διάστημα μέσω ενός ταυτόχρονου κύκλου GnRH ανταγωνιστή, ή όταν χορηγούνται συμπληρώματα εκ του στόματος, αντί-οιστρογόνα, αναστολείς αρωματάσης είτε μόνα τους είτε μαζί με γοναδοτροπίνες, με σκοπό την συλλογή μικρότερου αριθμού ωοκυττάρων. Η κύρια ιδέα της μεθόδου είναι ότι λόγω της ήπιας διέγερσης των ωοθηκών, προωθούνται τα πιο υγιή ωοθυλάκια προς ωορρηξία λόγω του πιο φυσικού περιβάλλοντος που δημιουργείται (Geeta Nargund 2017).

Η μέθοδος αυτή έχει προταθεί ως εναλλακτική επιλογή της διεγερμένης IVF, η οποία αναλύθηκε παραπάνω. Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο έχει αρκετά πλεονεκτήματα, όπως: α. έχει λιγότερες παρενέργειες και είναι πιο φιλικό στον ασθενή, β. υπάρχει χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, γ. είναι πιο οικονομικό, δ. έχει πιο μικρή διάρκεια ενός κύκλου (Simona Casano 2012). Ταυτόχρονα όμως εμφανίζει και ορισμένα μειονεκτήματα, όπως τα αυξημένα ποσοστά ακύρωσης λόγω της ανάγκης πολλαπλών κύκλων για την επιτυχία μιας εγκυμοσύνης. Επίσης, το τελικό κόστος μπορεί να είναι αυξημένο λόγω της ανάγκης πολλαπλών κύκλων που προαναφέρθηκαν. Τέλος, μέσω της μεθόδου αυτής δεν ανακτώνται πολλαπλά ωοκύτταρα με αποτέλεσμα να απορρίπτεται η δυνατότητα κρυοσυντήρησης (Michael M Alper 2017).

Κεφάλαιο 6: IVF σε φυσικό κύκλο (Natural cycle IVF)

6.1 Ορισμός

Με τον όρο «εξωσωματική γονιμοποίηση φυσικού κύκλου» χαρακτηρίζουμε την μέθοδο κατά την οποία πραγματοποιείται *in vitro* γονιμοποίηση χωρίς την εξωγενή διέγερση των ωοθυλακίων. Με αυτόν τον τρόπο προωθείται η φυσική πρόσληψη και η επιλογή του ωοκυττάρου που θα γονιμοποιηθεί. Η λέξη «φυσικός» στην ονομασία της μεθόδου σχετίζεται με τον εμμηνορροϊκό κύκλο και τη φυσική επιλογή του ωοκυττάρου, ενώ η διαδικασία της γονιμοποίησης του ωαρίου απαιτεί εργαστηριακό εξοπλισμό και τεχνικές όπως η μικρογονιμοποίηση (ICSI).

Υπάρχουν περιπτώσεις βέβαια στις οποίες μπορεί να χρειαστεί η χορήγηση κάποιου βοηθητικού/υποστηρικτικού μέσου, όπως ανταγωνιστές GnRH και κιτρική κλομιφαίνη (CC) για τον έλεγχο της ποσότητας της LH ή ακόμα και χοριακή γοναδοτροπίνη για την έναρξη της ωορρηξίας. Από κλινική πλευρά, αυτές οι παρεμβάσεις οδηγούν στην ανάκτηση ενός ωοθυλακίου οπότε η μέθοδος μπορεί ακόμα να χαρακτηριστεί ως «μονοθυλακική IVF», όμως πλέον αποτελεί μία τροποποιημένη μορφή της IVF φυσικού κύκλου (Michael von Wolff 2019).

6.2 Γενικές πληροφορίες μεθόδου

Αρχικά, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η πρώτη ιστορικά πετυχημένη εξωσωματική γονιμοποίηση στον άνθρωπο, πραγματοποιήθηκε με IVF φυσικού κύκλου (Όλνταμ Αγγλίας, 1978) (M.F.G. Verberg 2009). Σήμερα, η NC-IVF αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή για νεαρά ζευγάρια που έχουν καλή ανταπόκριση των αναπαραγωγικών συστημάτων ή χαμηλό απόθεμα ωοθηκών και θέλουν μία πιο οικονομική λύση. Επίσης, προτιμούν μία μέθοδο με λιγότερα ρίσκα και πιθανότητες επιπλοκών και θέλουν η μέθοδος να ακολουθεί όσο το δυνατόν γίνεται έναν πιο φυσικό τρόπο γονιμοποίησης (φυσική επιλογή).

Βασικό στοιχείο για την σωστή απόδοση της μεθόδου είναι η παρακολούθηση των ωοθυλακίων. Με την οπτική εξακρίβωση και επιβεβαίωση της κατάστασης των ωοθυλακίων είμαστε ικανοί να γνωρίζουμε την φυσική κατάσταση τους, τα στάδια ανάπτυξής τους αλλά και να υπολογίσουμε την περίοδο της ωορρηξίας. Κρίσιμος είναι και ο ρυθμός μεταφοράς για την επιτυχία της NC-IVF. Ο ρυθμός εξαρτάται από

τον ρυθμό συλλογής των ωαρίων και κατ' επέκταση από τον αριθμό των διαθέσιμων ωοθυλακίων. Το ωάριο πρέπει να συλλέγεται με αργό ρυθμό ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος συλλογής ανώριμων ωαρίων. Υπάρχει βέβαια και η περίπτωση να έχει συμβεί ήδη η ωορρηξία. Για τους παραπάνω λόγους όμως έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές για την μείωση των πιθανοτήτων (Michael von Wolff 2019).

Για την αύξηση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου, η NC-IVF θα μπορούσε να συσταθεί ως μία σειρά κύκλων θεραπείας, μιας και είναι ασφαλέστερη και λιγότερο αγχωτική σε σχέση με την C-IVF. Μερικές μελέτες βέβαια δείχνουν ότι μετά από τέσσερις κύκλους τεχνητής γονιμοποίηση φυσικού κύκλου, η πιθανότητα επιτυχημένης εγκυμοσύνης να είναι περίπου 46% (M.F.G. Verberg 2009).

6.3 Πλεονεκτήματα & μειονεκτήματα

Ορισμένα από τα θετικά της NC-IVF έχουν προαναφερθεί και παραπάνω, όμως στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται συγκεντρωμένα μαζί με τα αρνητικά στοιχεία, για την καλύτερη παρουσίαση της μεθόδου.

Πίνακας 3: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα IVF φυσικού κύκλου (NC-IVF) (Michael von Wolff 2019)	
Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<ul style="list-style-type: none">• Χαμηλότερο κόστος λόγω έλλειψης φαρμάκων• Μικρότερη πιθανότητα επιπλοκών και παρενεργειών• Λιγότερο επεμβατική μέθοδος• Βασίζεται στην φυσική επιλογή• Λιγότερο ψυχολογικό στρες	<ul style="list-style-type: none">• Μεγαλύτερη περίοδος για επίτευξη εγκυμοσύνης και κατ' επέκταση ίσως υψηλό συνολικό κόστος• Αδυναμία κρυσσυντήρησης

Συμπέρασμα

Η παρούσα διπλωματική εργασία είχε ως κύριο στόχο, την παρουσίαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης ως θεραπευτικό μέσο της υπογονιμότητας αλλά και την ανάδειξη των δύο βασικότερων μεθόδων της. Έπειτα από την βιβλιογραφική έρευνα που διεξήχθη και την παρουσίαση των βασικών σημείων των μεθόδων της διεγερμένης IVF και της IVF φυσικού κύκλου, καταλήγουμε σε ορισμένα συμπεράσματα.

Αρχικά, οι δύο μέθοδοι αποτελούν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις της ίδιας θεραπείας με διαφορές ως προς την παρεμβατικότητα, το κόστος και τους κινδύνους. Και οι δύο απαιτούν ένα μεγάλο υπόβαθρο γνώσεων και εμπειρίας, σωστή ενημέρωση των ασθενών και τον κατάλληλο εργαστηριακό εξοπλισμό. Μπορούν να συγκριθούν μόνο έως έναν ορισμένο βαθμό και γι' αυτό πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν ως συμπληρωματικές μέθοδοι της IVF, εξατομικευμένες στις ανάγκες των ασθενών. Είναι αναγκαία η διεύρυνση των μεθόδων και των γνώσεων της τεχνητής γονιμοποίησης και η εύρεση και εφαρμογή τεχνικών που θα φέρουν καλύτερα ποιοτικά αποτελέσματα και μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχημένων κυήσεων.

Βιβλιογραφία

- Adrija Kumar Datta, Abha Maheshwari, Nirmal Felix, Stuart Campbell, Geeta Nargund. «Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis.» *Human Reproduction Update*, Match-April 2021: 229-253.
- . «Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis.» *Human Reproduction Update*, 2020: 1-25.
- Barbara Lawrenz, Human M Fatemi. *Luteal Phase Support in IVF/ICSI and Frozen Embryo Transfer Cycles*. Elsevier Inc., 2018.
- Bart L. Clark, Sundeep Khosla. «Female reproductive system and bone.» *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1 November 2010: 118-128.
- Cable Jessie K, Grindler Michael H. *Physiology, Progesterone*. StatPearls Publishing LLC, 2020.
- CARL J. SHAAR, JAMES A. CLEMENS. «The Role of Catecholamines in the Release of Anterior Pituitary Prolactin in Vitro.» *Endocrinology*, 1 November 1974: 1202–1212.
- Christian Fuglesang S Jensen, Peter Østergren, James M Dupree, Dana A Ohl, Jens Sønksen, Mikkel Fode. «Varicocele and male infertility.» *Nature Reviews Urology*, 4 July 2017: 523-533.
- Cindrilla Chumduri, Margherita Y. Turco. «Organoids of the female reproductive tract.» *Journal of Molecular Medicine*, 2021: 531-533.
- Csilla Krausz, Antoni Riera-Escamilla. «Genetics of male infertility.» *Nature Reviews Urology*, 5 April 2018: 369-384.
- D.Ross, Leslie. «Reproductive function in the female.» Στο *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects*, μοντάζ: Marta Lapsley, Andrew P. Day, Ruth M. Ayling William J. Marshall, 433-450. Churchill Livingstone, 2014.
- Deepa Bhartiya, Hiren Patel. «An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums.» *Journal of Ovarian Research*, 30 October 2021: 1-14.
- Dianne M.Creasy, Robert E.Chapin. «Chapter 59 - Male Reproductive System.» Στο *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology (Third Edition)*, μοντάζ: Colin G. Rousseaux, Matthew A. Wallig Wanda M. Haschek, 2493-2598. 2013.
- Dufau, Maria L. «The Luteinizing Hormone Receptor.» *Annual Review of Physiology*, 1998: 461-496.
- Edwards, Robert G. «Maturation in vitro of human ovarian oocytes.» *THE LANCET*, 1965: 926-929.
- Elaine N. Marieb, Patricia Brady Wilhelm, Jon Mallat. *Human Anatomy*. PEARSON, 2017.

- Elizabeth C. Plunk, Sean M. Richards. «Endocrine-Disrupting Air Pollutants and Their Effects on the Hypothalamus-Pituitary-Gonadal Axis.» *International journal of molecular sciences*, 2 December 2020: 9191.
- Frédéric Chalmel, Antoine D Rolland. «Linking transcriptomics and proteomics in spermatogenesis.» *Reproduction*, November 2015: 149–157.
- Geeta Nargund, Adrija Kumar Datta, Bart C J M Fauser. «Mild stimulation for in vitro fertilization.» *Fertility and Sterility* , 2017: 558-567.
- George A.Stamatiades, Ursula B.Kaiser. «Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression.» *Molecular and Cellular Endocrinology*, 5 March 2018: 131-141.
- Henry N. Jabbour, Rodney W. Kelly, Hamish M. Fraser, Hilary O. D. Critchley. «Endocrine Regulation of Menstruation.» *Endocrine Reviews*, 1 February 2006: 17-46.
- Irmhild Gruber, Matthias Klein. «Embryo culture media for human IVF: which possibilities exist?» *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 1 June 2011.
- John D. Nguyen, Hieu Duong. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Female External Genitalia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2021.
- Lia Rosso, Jean-Marc Mienville. «Pituicyte modulation of neurohormone output.» *GLIA*, 19 February 2009: 235-243.
- Livio Casarini, Pascale Crépieux. «Molecular Mechanisms of Action of FSH.» *Frontiers in endocrinology*, 14 May 2019: 305.
- M.F.G. Verberg, N.S. Macklon, G. Nargund, R. Frydman,. «Mild ovarian stimulation for IVF.» *Human Reproductive update* , 2009: 13-29.
- Majid Bani Mohammad, Abbas Majdi Seghinsara. «Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and.» *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 1 January 2017: 17-21.
- Melmed, Shlomo. *The Pituitary*. 2nd. Τόμ. 2nd. Blackwell Publishing, 2002.
- MHowles, Colin. «Role of LH and FSH in ovarian function.» *Molecular and Cellular Endocrinology*, 30 March 2000: 25-30.
- Michael M Alper, Bart C Fauser. «Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less?» *Reproductive biomedicine online*, 2017: 345-353.
- Michael von Wolff, MD, Professor. «The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction.» *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019: 35-45.
- Michele Gomes Da Broi, Rui Alberto Ferriani, Paula Andrea Navarro. «Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility.» *JBRA Assist Reprod*, July-September 2019: 273-280.
- P E Belchetz, T M Plant, Y Nakai, E J Keogh, E Knobil. «Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypophthalamic gonadotropin-releasing hormone.» *Science*, November 1978: 631-633.

- Patrick C. Steptoe, Robert G. Edwards. «BIRTH AFTER THE REIMPLANTATION OF A HUMAN EMBRYO.» *THE LANCET*, 12 August 1978: 366.
- R Renkawitz-Pohl, L Hempel, M Hollmann, M A Schafer. «Spermatogenesis.» Στο *Comprehensive Molecular Insect Science*, 157-177. 2005.
- Richard L. Drake, Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell. «Pelvis & Perineum.» Στο *GRAY'S Anatomy*, 406-415. Nicosia, Cyprus: BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, 2006.
- Roberto Maggi, Anna Maria Cariboni, Marina Montagnani Marelli, Roberta Manuela Moretti, Valentina Andrè, Monica Marzagalli, Patrizia Limonta. «GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system.» *Human Reproduction Update*, May 2016: 358-381.
- Sarama Saha, Partha Roy, Cynthia Corbitt, Sham S. Kakar. «Application of Stem Cell Therapy for Infertility.» *Cells*, 28 July 2021.
- Shannon M. Hawkins, Martin M. Matzuk. «The Menstrual Cycle.» *The Menstrual Cycle and Adolescent Health*, 25 July 2008: 10-18.
- Simona Casano, Daniela Guidetti, Ambra Patriarca, Giulia Pittatore, Gianluca Gennarelli & Alberto Revelli. «MILD ovarian stimulation with GnRH-antagonist vs. long protocol with low dose FSH for non-PCO high responders undergoing IVF: a prospective, randomized study including thawing cycles.» *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2012: 1343–1351.
- T.Wasilewska, M.Łukaszewicz-Zajac, J.Wasilewska, B.Mroczo. «Biochemistry of infertility.» *Clinica Chimica Acta*, September 2020: 185-190.
- TAMMY J. LINDSAY, KIRSTEN R. VITRIKAS. «Evaluation and Treatment of Infertility .» Στο *Am Fam Physician*, 308-314. 2015.
- Tom Tanbo, Peter Fedorcsak. «Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options.» *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, July 2017: 659-667.
- Wolff, Michael von. «The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction.» *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018: 35-45.
- Zsolt Peter Nagy, Alex C. Varghese, Ashok Agarwal. *Practical Manual of In Vitro Fertilization*. New York: Springer, 2012.
- Χρυσικόπουλος, Αθανάσιος Χ. *Υπογονιμότητα-Στείρωση Προβλήματα στην αναπαραγωγή*. Αθήνα: ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, 2002.