



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

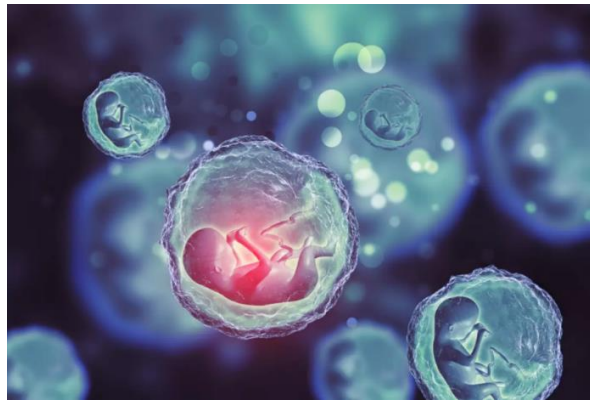


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ωοθηκικές εφεδρείες και αναπαραγωγική δυνατότητα

POST GRADUATE THESIS

Ovarian reserves and reproductive potential



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Εμμανουηλίδου Ευγενία
Emmanouilidou Evgenia

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Κλέντζερης Λουκάς
Klentzeris Loukas

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2023



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS
Ovarian reserves and reproductive potential

NAME OF STUDENT

18004

jennyemmanouilidou@icloud.com

FIRST SUPERVISOR

Klentzeris Loukas

SECOND SUPERVISOR

Petros Karkalousos

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 17/2/2023

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Πέτρος Καρκαλούσος

2^{ος} Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Εμμανουηλίδου Ευγενία του Μάρκου, με αριθμό μητρώου 18004 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής 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».

Ο/Η Δηλών/ούσα

Εμμανουηλίδου Ευγενία

Περίληψη

Η υπογονιμότητα αποτελεί μία χρόνια ενασχόληση των επιστημόνων. Αυτό συμβαίνει, διότι, επιφέρει διάφορα προβλήματα, τα οποία επηρεάζουν το άτομο σε διάφορους τομείς της ζωής του, σε ψυχολογικό και σωματικό επίπεδο. Η κατάσταση αυτή δημιούργησε την ανάγκη ύπαρξης μεθόδων επίλυσης του προβλήματος, όπως φαρμακευτικές αγωγές και υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Οι μέθοδοι αυτοί με τη σειρά τους δημιούργησαν την ανάγκη ύπαρξης προσβάσιμων, εύκολων στη μέτρηση και χαμηλού κόστους βιοδεικτών, οι οποίοι θα μπορούσαν να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς στη διάγνωση της προέλευσης της υπογονιμότητας, αλλά κυρίως στην επιλογή κατάλληλης θεραπείας και στην πιθανή έκβαση αυτής.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η πλήρης κατανόηση των αιτιών της υπογονιμότητας και των στοιχείων που τις χαρακτηρίζουν, του ορισμού των ωθητικών εφεδρειών, το πως αυτές σχετίζονται με την αναπαραγωγική δυνατότητα της γυναίκας και των πληροφοριών που μπορούμε να λάβουμε μέσω της μέτρησής τους.

Ως εκ τούτου, μέσω της εκπόνησης της εργασίας αυτής γίνεται δυνατή η ανάλυση όλων των παραπάνω, καταλήγοντας στο ότι το ωθητικό απόθεμα σχετίζεται ισχυρά με την αναπαραγωγική δυνατότητα και στο γεγονός ότι υπάρχουν δείκτες και τρόποι μέτρησης αυτών που μας δίνουν ιδιαίτερα σημαντικά στοιχεία για τη θεραπεία και την αποτελεσματικότητά της.

Λέξεις κλειδιά: Ωοθηκικές Εφεδρείες, Υπογονιμότητα, Αντιμυλλέριος ορμόνη, Ωοθυλάκια άντρου

Abstract

Infertility is a serious concern of scientists, for years. This happens because it creates various problems that affect the person in a various area of his life, on a psychological and physical level. This situation created the need for methods to solve the problem, such as medication and IVF. These methods in turn, created the need for accessible, easy-to-measure and low-cost biomarkers that could assist clinicians in diagnosing the origin of infertility, but more importantly in choosing appropriate treatment and its likely outcome. The purpose of this work is to understand the causes of infertility and the elements that characterize them, the definition of ovarian reserves, how they relate to the reproductive potential of the woman and the information we can obtain through their measurement. Therefore, through this work, it becomes possible to analyze all of the above, concluding that the ovarian reserve is strongly related to reproductive potential and the fact that there are indicators and ways of measuring them that give us important information for treatment and its effectiveness.

Key words: Ovarian Reserves, fertility, AMH, AFC

Περιεχόμενα

Δήλωση περί λογοκλοπής	4
Περίληψη	5
Abstract	x
Συντομογραφίες	8
1.Εισαγωγή.....	1
2.Υπογονιμότητα.....	4
2.1Ιστορική Αναδρομή.....	4
2.2Ορισμός Υπογονιμότητας.....	5
2.3Αίτια Υπογονιμότητας.....	6
2.4Αντιμετώπιση των προβλημάτων που οδηγούν σε υπογονιμότητα.....	7
3.Ωοθηκικές Εφεδρείες.....	9
3.1Οι Ωοθήκες.....	9
3.2Τα ωοθυλάκια.....	12
3.3.Ορισμός Ωοθηκικών Εφεδρειών.....	14
3.4Αιτίες μείωσης των ωοθηκικών εφεδρειών.....	14
4.Έλεγχος των ωοθηκικών εφεδρειών.....	21
4.1Η χρησιμότητα μέτρησης των ωοθηκικών εφεδρειών.....	21
4.2Επιλογή ιδανικού δείκτη.....	22
4.3Δείκτες στον ορό της γυναίκας.....	22
4.4Μέτρηση των ωοθηλακίων του άντρου.....	24
4.5Αντιμουλλεριανή ορμόνη.....	26
4.6Σύγκριση μεθόδων.....	28
Συζήτηση-Συμπεράσματα.....	30
Πηγές εικόνων.....	32
Αναφορές.....	34

Συντομογραφίες

Αγγλική ορολογία

Ελληνική ορολογία

AMH Anti-Mullerian Hormone

Αντιμυλλέριος ορμόνη

AFC Antral Follicular Count

Αριθμός Ωοθυλακίων Άντρου

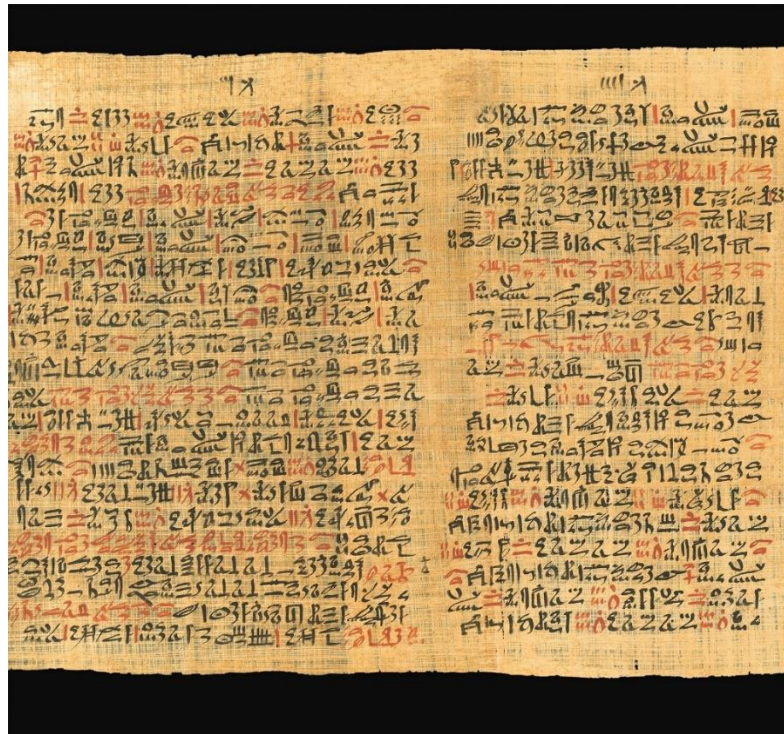
1. Εισαγωγή

Η πρώτη αναφορά στην ανθρώπινη γονιμότητα, θεωρείται ότι ήταν η «Η Αφροδίτη του Willendorf», που αποτελεί το αρχαιότερο αγαλματίδιο που απεικονίζει έγκυο γυναίκα. Το αγαλματίδιο αυτό, βρέθηκε στο ομώνυμο χωριό της Αυστρίας το 1908, ενώ έχει χρονολογηθεί στην περίοδο 24000 π.Χ. με 22000 π.Χ.



Εικόνα 1.1 Η Αφροδίτη του Willendorf

Τα πρώτα ιατρικά κείμενα συντάχθηκαν πολύ αργότερα, με το πρώτο γνωστό να θεωρείται ο πάπυρος Ebers, που χρονολογείται το 1550 π.Χ., το οποίο έχει αναφορές στη γονιμότητα παρόλο που το βασικό θέμα που εξετάζει είναι διαφορετικό.



Εικόνα 1.2 Ο αρχαιότερος ιατρικός Αιγυπτιακός πάπυρος – Ebers

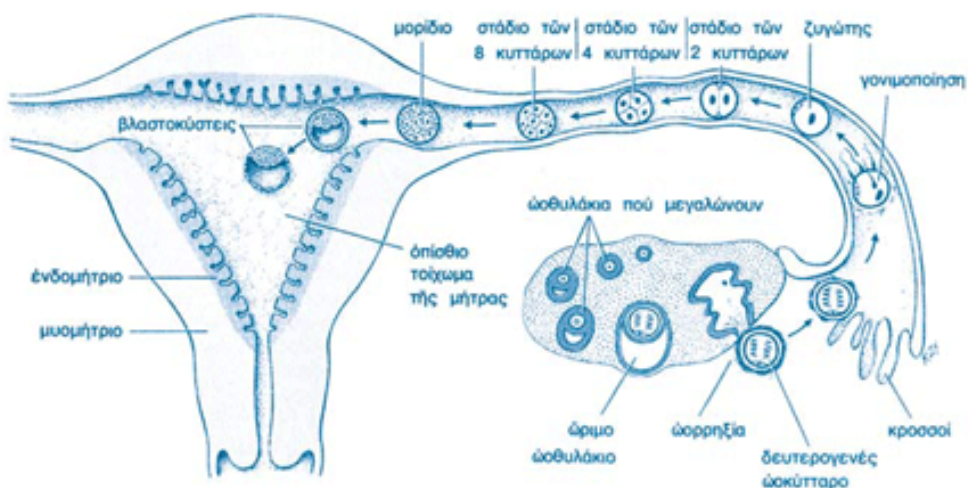
Όσον αφορά την αρχαία Ελλάδα, ο πρώτος που εκφράζει απόψεις όσον αφορά την εξέλιξη της ζωής, είναι ο φιλόσοφος Ξενοφάνης ο Κολοφώνιος, περίπου το 570 – 478 π.Χ. Στη συνέχεια ο ιατρός ο Ιπποκράτης ο Κώος (460 – 370 π.Χ.), διατυπώνει παρατηρήσεις σχετικά με την ανάπτυξη των ωαρίων, ενώ ο φιλόσοφος Αριστοτέλης (384 – 322 π.Χ.), συνέταξε τα πρώτα κείμενα αναπτυξιακής ανατομικής. Περίπου το 330 - 250 π.Χ. ο Ηρόφιλος από τη Χαλκηδόνα της Βιθυνίας, περιγράφει μέσω της διενέργειας ανατομών τα εσωτερικά ανθρώπινα όργανα και το 240 – 180 π.Χ. ο Διοκλής, ο Καρύστιος εισάγει για πρώτη φορά τον όρο «ανατομία» και γράφει το πρώτο σύγγραμμα ανατομικής.

Από τότε υπήρξε ένα τόξο ανάπτυξης, ώσπου ο Karl Ernst von Baer (1792-1876), ο οποίος θεωρήθηκε ο πατέρας της εμβρυολογίας, που απέδειξε την ύπαρξη του ωαρίου στα θηλαστικά και δίνει το όνομα σπερματοζώαρια στα κινούμενα κύτταρα του σπέρματος και τέλος διατυπώνει τις τέσσερις βασικές αρχές της εμβρυολογίας.

Σήμερα πλέον, ο γυναικολόγος και ο εμβρυολόγος διαθέτουν μια ποικιλία μεθόδων για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας. Ως εμβρυολογία, ορίζονται οι αλλαγές που γίνονται κατά την ανάπτυξη ενός ζώου από το αυγό, στην ενήλικη κατάσταση. Ωστόσο, πολλές φορές περιορίζεται στα φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα πριν από τη γέννηση. Συγκεκριμένα στα σπονδυλωτά ζώα, η δημιουργία μιας νέας ζωής

πραγματοποιείται όταν ένα θηλυκό γεννητικό κύτταρο γονιμοποιείται από ένα αρσενικό. Η αναπαραγωγή είναι απαραίτητη για την επιβίωση και την εξέλιξη όλων των ειδών θηλαστικών, αλλά και για τη διατήρηση των γονιδίων του φύλου.^{1,2,3,4}

Όσον αφορά τον άνθρωπο, ως γονιμοποίηση ορίζεται η ένωση του ωαρίου και του σπερματοζωαρίου. Το αποτέλεσμα της ένωσης αυτής είναι η δημιουργία ενός ζυγωτού κυττάρου, το οποίο αποτελεί την έναρξη της προγεννητικής ανάπτυξης. Πριν την γονιμοποίηση, στο ωάριο και στο σπερματοζωάριο συμβαίνουν κάποιες αλλαγές, οι οποίες θεωρούνται απαραίτητες για να πραγματοποιηθεί η συνένωσή τους. Στη συνέχεια, το ζυγωτό κύτταρο κινείται προς τη μήτρα, ενώ ξεκινάει και η διαδικασία της διαίρεσης του. Έτσι δημιουργείται μία μάζα κυττάρων, η οποία φτάνει στη μήτρα και εμφυτεύεται στο ενδομήτριο. Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας αυτής, η κύηση έχει αρχίσει.^{5,6,7,8}



Εικόνα 1.3 Σχηματική παράσταση του ωθητικού κύκλου, της γονιμοποίησης του ωαρίου στη σάλπιγγα, της διαίρεσης του εμβρύου και της διαδρομής του προς την κοιλότητα της μήτρας

2. Υπογονιμότητα

Της αναφέρθηκε προηγουμένως η Εμβρυολογία ως επιστήμη ασχολείται με τα γεγονότα που συμβαίνουν πριν από τη γέννηση. Ορίσαμε της περιληπτικά τη διαδικασία της φυσιολογικής γονιμοποίησης, ώστε να καταστεί πιο εύκολο να κατανοήσουμε την οποιαδήποτε παθολογία, που μπορεί να οδηγήσει σε υπογονιμότητα.

2.1 Ιστορική Αναδρομή

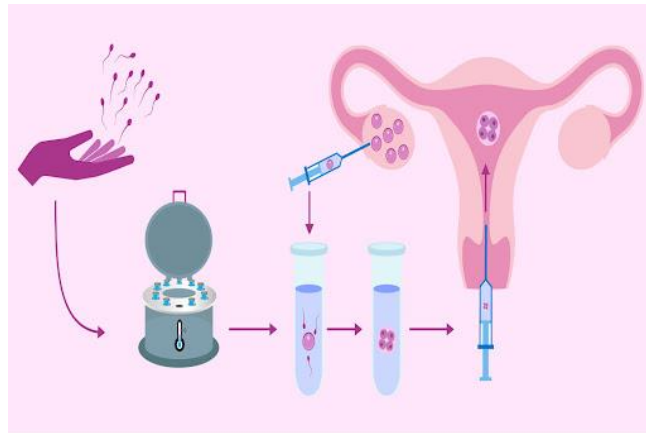
Η υπογονιμότητα αποτελεί σημείο ενασχόλησης των επιστημών εδώ και πολλά χρόνια και τα προβλήματα που δημιουργούνται σε ιατρικό, κοινωνικό, ηθικό αλλά και θρησκευτικό επίπεδο, της δείχνουν πόσο περίπλοκη είναι η κατανόηση της και πόσο μάλλον η αντιμετώπισή της. Η υπογονιμότητα αν δεν αντιμετωπιστεί της φορές μπορεί να οδηγήσει σε στειρότητα. Η ιστορική αναδρομή της πάει πίσω στο 1950, όταν δημιουργήθηκε η πρώτη κλινική αφιερωμένη στη στειρότητα. Η κλινική αυτή ξεκίνησε από τον Dr. George Arronet, στον Καναδά και συγκεκριμένα στο Royal Victoria Hospital στο Montreal. Βέβαια δόθηκε μόνο μια μικρή κλινική στο υπόγειο του νοσοκομείου, καθώς τότε η υπογονιμότητα δεν είχε ακόμα ιδιαίτερο ενδιαφέρον στον επιστημονικό κύκλο.^{9,10}



Εικόνα 2.1 Ο Dr. George Arronet, ιδρυτής της πρώτης κλινικής γονιμότητας στον Καναδά.

Ωστόσο το 1978 αποτέλεσε σημείο σταθμό στην ιστορία της αντιμετώπισης της υπογονιμότητας. Μέχρι και τότε θεωρούνταν αδιανόητο το γεγονός ότι οι ανθρώπινοι γαμέτες θα μπορούσαν να γονιμοποιηθούν έξω από τη μήτρα, σε ένα εργαστήριο και η γονιμοποίηση αυτή να μας οδηγήσει σε ένα έμβρυο που στη συνέχεια θα αναπτυχθεί φυσιολογικά στη μητέρα και θα γεννηθεί. Συγκεκριμένα, στις 25 Ιουλίου του 1978, γεννήθηκε ο πρώτος άνθρωπος μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης. Εκατομμύρια παιδιά έχουν γεννηθεί από τότε με την μέθοδο αυτή, η ανακάλυψη της οποίας αποτέλεσε γεγονός που άνοιξε καινούριους ορίζοντες στην ιατρική επιστήμη, διεύρυνε τις γνώσεις

μας και μας βοήθησε στην ανάπτυξη νέων θεραπειών για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, αλλά και της στειρότητας.^{11,12}



Εικόνα 2.2 Εξωσωματική Γονιμοποίηση – Η διαδικασία

2.2 Ορισμός Υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα σε γενικό πλαίσιο μπορεί να περιγράψει οποιαδήποτε μορφή μειωμένης γονιμότητας μετά από παρατεταμένο χρόνο ανεπιθύμητης μη σύλληψης. Αν θα θέλαμε να χρησιμοποιήσουμε έναν ορισμό για την υπογονιμότητα, ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος, είναι αυτός που παρέχεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και αναφέρει ότι ως υπογονιμότητα ορίζουμε «μια ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος που ορίζεται από την ανεπιτυχή ύπαρξη κλινικής εγκυμοσύνης μετά από δώδεκα ή περισσότερους μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής άνευ προστασίας». Δυστυχώς σε παγκόσμιο επίπεδο, το ποσοστό γονιμότητας μειώνεται αρκετά τα τελευταία χρόνια λόγω διαφορετικών παραγόντων.^{13,14}

2.3 Αίτια Υπογονιμότητας

Σήμερα από το σύνολο των υπογόνιμων ζευγαριών, περίπου το 85% έχουν κάποια αναγνωρίσιμη αιτία, ενώ μόνο το υπόλοιπο 15% αναγνωρίζονται από μη ανεξήγητη υπογονιμότητα. Η γονιμότητα μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από τον τρόπο ζωής του ατόμου π.χ. κάπνισμα, παχυσαρκία, από περιβαλλοντικούς παράγοντες, από ανδρικούς παράγοντες υπογονιμότητας και από γυναικείους. Συγκεκριμένα στις γυναίκες οι παράγοντες που είναι συνατό να οδηγήσουν σε μειωμένη γονιμότητα είναι η ανωορρηξία, η μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία, η παθολογία της μήτρας ή των ωοθηκών, οι ενδοπυελικές

συμφύσεις, η ενδομητρίωση, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αλλά και η ηλικία, αφού η γονιμότητα στις λέγεται ότι είναι στο υψηλότερο επίπεδο κατά τα 20 και τα 30 τους χρόνια.^{14,15,16}

Οι κύριες αιτίες υπογονιμότητας που αφορούν τις γυναίκες θα παρουσιαστούν συνοπτικά παρακάτω.

2.3.1 Το 25% των υπογόνιμων γυναικών πάσχουν από διαταραχές ωορρηξίας ή ανωορρηξία. Ως ανωορρηξία ορίζουμε τους εμμηνορροϊκούς κύκλους που συμβαίνουν ακανόνιστα, δηλαδή, σε κύκλους μεγαλύτερους των 35 ημερών ή μικρότερους των 21 ημερών ή μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας ή αμηνόρροια. Από αυτές τις γυναίκες το 70% πάσχει από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Επίσης η ανωορρηξία μπορεί να σχετίζεται άμεσα με την παχυσαρκία. Άλλες αιτίες είναι οι διαταραχές του θυρεοειδούς, νόσο της υπόφυσης, αυξημένα ανδρογόνα, ιδιοπαθή χρόνια ανωορρηξία ή από λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια.

2.3.2 Μία άλλη αιτία αποτελεί η σαλπινγική υπογονιμότητα. Αυτή μπορεί να προέλθει από φραγμένες σάλπιγγες ή από ενδοπυελικές συμφύσεις, οι οποίες προκαλούν αδυναμία στους σωλήνες να ανακτήσουν ένα ωάριο από την ωοθήκη. Τα προβλήματα στις σάλπιγγες μπορούν να προκληθούν από ιστορικό σεξουαλικής μεταδιδόμενης λοίμωξης, από δυσπλασία του τραχήλου ή της μήτρας ή από κάποια χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά.

2.3.3 Επόμενη βασική αιτία υπογονιμότητας είναι η ενδομητρίωση. Ως ενδομητρίωση αναφέρουμε την κατάσταση κατά την οποία έχουμε παρουσία ενδομητρικού ιστού έξω από την κοιλότητα της μήτρας. Ανατομικές παραμορφώσεις όπως προαναφέραμε μπορούν να οδηγήσουν σε ενδομητρίωση. Η ίδια η ενδομητρίωση μπορεί να επιφέρει μείωση των ωοθηκικών εφεδρειών.

2.3.4 Ένας πολύ σημαντικός παράγοντας, ο οποίος θα αναλυθεί και θα εξετασθεί παρακάτω είναι το μειωμένο απόθεμα ωοθηκών. Όσον αφορά τις μειωμένες ωοθηκικές εφεδρείες, υπάρχει άμεση συσχέτιση με την ηλικία της γυναίκας. Λόγω της επιρροής αυτής, έχει προταθεί άλλωστε η υπογονιμότητα να μην βασίζεται μόνο στη διάρκεια

προσπάθειας αλλά συνδυαστικά με την ηλικία, ενώ ειδικά άνω των 35 ετών θα πρέπει να υπάρχει πρόβλημα υπογονιμότητας μετά από 6 μήνες σεξουαλικής επαφής χωρίς αποτέλεσμα.

Ωστόσο υπάρχουν και γυναίκες οι οποίες εμφανίζουν ανεξήγητη υπογονιμότητα. Έχει φανεί λοιπόν ότι γυναίκες σε νεαρή ηλικία κάτω των 37 ετών με ανεξήγητη υπογονιμότητα παρουσιάζουν εκδηλώσεις μη βέλτιστου αποθέματος ωοθηκών, όπως δείχνουν οι έλεγχοι. Η ανεξήγητη υπογονιμότητα σε μικρής ηλικίας γυναίκες με τέτοια ευρήματα προμηνύει πολλές φορές και κίνδυνο για κακή ανταπόκριση των ωοθηκών όσον αφορά την ποσότητα και όχι τόσο την ποιότητα.^{14,16,17,18,19}

2.4 Αντιμετώπιση των προβλημάτων που οδηγούν σε υπογονιμότητα

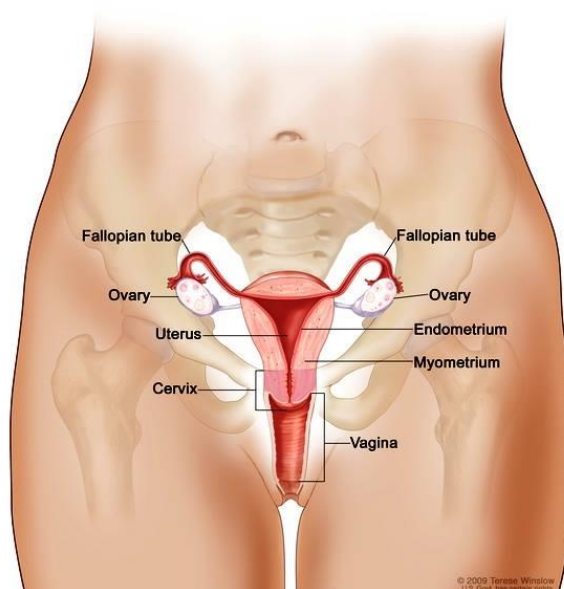
Σήμερα πλέον, μετά από χρόνια επιστημονικής ανάπτυξης, τα περισσότερα προβλήματα που σχετίζονται με την υπογονιμότητα μπορούν να επιλυθούν. Η επιτυχής αντιμετώπιση ολοένα και περισσότερων υπογόνιμων ζευγαριών, είναι πολύ σημαντική, μιας και η υπογονιμότητα με τη σειρά της, επιφέρει διάφορες ψυχολογικές και σωματικές διαταραχές. Όσον αφορά την ανωορρηξία, η πρώτη ιατρική προσέγγιση γίνεται με πρόκληση ωορρηξίας και με χρονολογικό διάγραμμα σεξουαλικής επαφής. Εν συνεχεία για ζευγάρια που χαρακτηρίζονται από ανεξήγητη υπογονιμότητα, ενδομητρίωση ή υπογονιμότητα που οφείλεται σε ήπιο ανδρικό παράγοντα, επιδιώκονται αρχικά 3 με 4 κύκλοι διέγερσης των ωοθηκών. Εάν καμία από τις παραπάνω τεχνικές δεν οδηγήσει σε κύηση, εξετάζεται το ενδεχόμενο της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Βέβαια, επειδή η γονιμότητα της γυναίκας όπως είπαμε σχετίζεται άμεσα με την ηλικία της, σε γυναίκες άνω των 38 ετών, η εξωσωματική αποτελεί ίσως και λύση πρώτης γραμμής.¹⁶

3. Ωοθηκικές Εφεδρείες

Για να γίνει κατανοητή η έννοια των ωοθηκικών εφεδρειών και το κατά πόσο αυτές επηρεάζουν την αναπαραγωγή, θα ήταν χρήσιμη μια σύντομη επισκόπηση της ανατομικής θέσης, της φυσιολογίας και της ενδοκρινολογίας των ωοθηκών, αλλά και των ωοθυλακίων.

3.1 Οι Ωοθήκες

Οι ωοθήκες είναι οι δύο γεννητικοί αδένες στο θήλυ, που εντοπίζονται στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα, λίγο χαμηλότερα από την πυελική είσοδο, μία δεξιά και μία αριστερά της μήτρας.

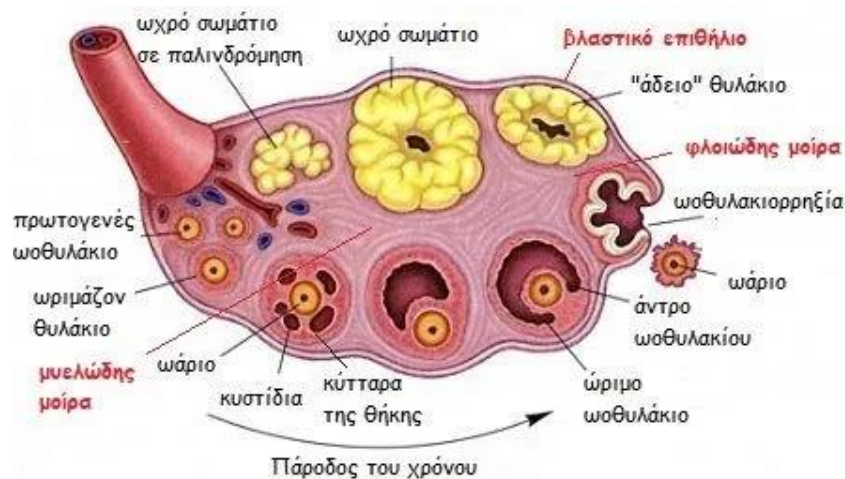


Εικόνα 3.1 Ανατομική θέση ωοθηκών

Κάθε ωοθήκη έχει μήκος περίπου 3 – 4 εκατοστά, πλάτος 1,5 – 3 εκατοστά, πάχος 0,5 – 1,5 εκατοστά, βάρος περίπου 10 – 20 γραμμάρια και προσδέεται στις πλευρές της πυέλου με τον ανεκκτήρα σύνδεσμο και στον ευρύ σύνδεσμο με το μεσοωθήκιο. Είναι υπόλευκα όργανα με σχήμα αμυγδάλου και η επιφάνειά τους είναι ανομοιόμορφη. Η ωοθήκη είναι πυκνή και η δεξιά είναι πιο συχνά βαρύτερη από την αριστερή. Εξωτερικά οι ωοθήκες καλύπτονται από ένα μόνο στρώμα κυψελικών επιθηλιακών κυττάρων. Κάτω από αυτό υπάρχει ένα καψάκιο συνδετικού ιστού, που μοιάζει με λευκό κέλυφος, και κάτω από αυτό το καψάκιο βρίσκεται ο φλοιός. Ο φλοιός είναι ο κύριος βλαπτικός και

υπεύθυνος για την παραγωγή ορμονών, τομέας των ωοθηκών. Ενδιάμεσα των στρώσεων του συνδετικού ιστού, του φλοιού, βρίσκονται τα θυλάκια. Αναλυτικότερα τα στρώματα της ωοθήκης από έξω προς τα μέσα εμφανίζονται ως εξής:

- Το βλαστικό επιθήλιο, που είναι η εξωτερική στοιβάδα που καλύπτει την ωοθήκη κάτω από το οποίο βρίσκεται ο συνδετικός ιστός, που δημιουργεί μία μορφή κάψας.
- Τη φλοιώδη μοίρα, που είναι ο συνδετικός ιστός μέσα στον οποίο βρίσκονται ωοθυλάκια σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και τέλος
- Τη μυελώδη μοίρα, που αποτελεί το κέντρο της ωοθήκης στην οποία βρίσκονται τα νεύρα και τα αγγεία αυτής.



Προσαρμογή από την εικόνα: Kimanh Nguyen / CC BY-SA
(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)

Εικόνα 3.2 Διαστρωμάτωση των τμημάτων, σε μία τομή ωοθηκών

Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι το μέγεθος των ωοθηκών μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου, ανάλογα με τη φάση αυτού αλλά και ανάλογα με το σε ποια ωοθήκη θα γίνει ωοθυλακιορρηξία. Αυτό σημαίνει ότι εάν εξετάσουμε μία ωοθήκη στην αρχή του κύκλου θα παρατηρήσουμε μια ωοθήκη χωρίς ωοθυλάκιο, στη μέση του κύκλου μία ωοθήκη με ένα ωοθυλάκιο περίπου 2 εκατοστών, ενώ μετά την ωοθυλακιορρηξία θα μπορούμε να δούμε στην επιφάνεια της το ωχρο σωματίο. Όλες αυτές τις διαφορετικές μορφές μπορούμε να τις δούμε μέσω του υπερυχογραφήματος. Είναι εξίσου σημαντικό να αναφερθεί ότι η ωοθήκη αναπτύσσει εκατομμύρια μη αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια, ήδη από τον 5^ο μήνα της κύησης.

Οι ωοθήκες έχουν δύο βασικούς ρόλους:

A. την παραγωγή και την απελευθέρωση των ωαρίων κατά την αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας αφού ουσιαστικά αποτελούν το «κέντρο φύλαξης» των ωαρίων και

B. την παραγωγή ορμονών και συγκεκριμένα οιστρογόνων και προγεστερόνης (γυναικείες ορμόνες), οι οποίες και παίζουν καθοριστικό ρόλο στην άρτια λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας. Βέβαια η ορμονική αυτή λειτουργία των ωοθηκών είναι σημαντική για τη σωστή λειτουργία όχι μόνο των γεννητικών οργάνων, αλλά ολόκληρου του ενδοκρινολογικού συστήματος της γυναίκας.

Όπως είναι γνωστό οι ορμόνες μεταφέρονται μέσω του αίματος στα κύτταρα «στόχους» τους και συνδέονται με αυτά μέσω των υποδοχέων της επιφάνειάς τους, με αποτέλεσμα την εκκίνηση των λειτουργιών τους. Έτσι και οι ωοθήκες επηρεάζονται από ορμόνες που παράγονται στον εγκέφαλο και συγκεκριμένα στην υπόφυση. Οι ορμόνες αυτές και ο ρόλος τους στη γυναίκα, επιγραμματικά είναι:

- **Θυρεοτρόπος ορμόνη (TSH):** Η οποία ρυθμίζει τη παραγωγή των T4 και T3 ορμονών στον θυρεοειδή.
- **Θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH):** Η οποία ρυθμίζει την ωρίμανση των ωαρίων και την παραγωγή της οιστραδιόλης στις ωοθήκες των γυναικών.
- **Ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH):** Η ορμόνη αυτή είναι σημαντική για την ωρίμανση του ωαρίου αλλά και για την παραγωγή προγεστερόνης στην ωορρηξία και στην εμφύτευση του ωαρίου.
- **Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH):** Η οποία ρυθμίζει την παραγωγή ορμονών από το φλοιό των επινεφριδίων, για παράδειγμα την κορτιζόλη.
- **Προλακτίνη:** Η οποία ρυθμίζει την παραγωγή γάλακτος κατά τη διάρκεια του θηλασμού.
- **Αυξητική ορμόνη:** Η οποία είναι απαραίτητη στη φυσιολογική ανάπτυξη του σώματος κατά την ανάπτυξη του ατόμου.
- **Μελανιοτρόπος ορμόνη (MSH):** Η οποία ρυθμίζει τη σύνθεση της μελανίνης στα μελανοκύτταρα του δέρματος.

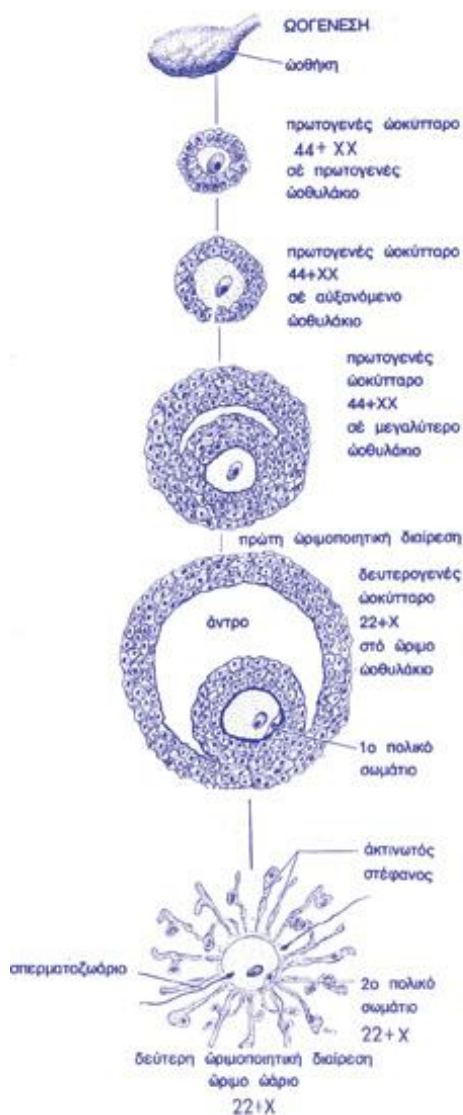
Οι ορμόνες που παράγονται από την υπόφυση, υφίστανται σημαντικές διακυμάνσεις μέσα στο μήνα και έτσι κατ' επέκταση ανάλογες διακυμάνσεις συμβαίνουν και στις ωοθήκες. Οι διακυμάνσεις αυτές λοιπόν, με τη σειρά τους οδηγούν από τη μία στην

ωρίμανση κάποιου ανώριμου ωαρίου και από την άλλη στην έκκριση των ωοθηκικών ορμονών, οι οποίες με τη δράση τους ρυθμίζουν τελικά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο της γυναίκας.^{20,21,22,23,24,25,26,27,28}

3.2 Τα Ωοθυλάκια

Μέσα στην ωοθήκη ανευρίσκονται τα ωοθυλάκια σε διάφορα στάδια ανάπτυξης. Το ωοθυλάκιο είναι γνωστό ως βασική μονάδα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Τα κύτταρα που αποτελούν το ωοθυλάκιο είναι τα ωοκύτταρα, τα κοκκιώδη κύτταρα και τα κύτταρα των εξωτερικών και των εσωτερικών στοιβάδων της ωοθήκης.

Το αρχέγονο ωοθυλάκιο απαρτίζεται από ένα ωοκύτταρο με διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων, διότι η μειωτική του διαίρεση έχει διακοπεί στο στάδιο της πρόφασης. Το ωοκύτταρο περικλείεται από κοκκιώδη κύτταρα και μια μεμβράνη που τα διαχωρίζει από τον παρακείμενο ιστό. Τα αρχέγονα ωοθυλάκια εξελίσσονται και μεταβάλλονται σε πρωτογενή και έπειτα σε δευτερογενή ωοθυλάκια. **Το πρωτογενές ωοθυλάκιο**, είναι η ανάπτυξη ενός αρχέγονου ωοθυλακίου και διαθέτει ένα ωάριο που βρίσκεται στη φάση ανάπτυξης, τη διαφανή ζώνη που βρίσκεται γύρω από το ωάριο αυτό, από μία ή δύο στοιβάδες κοκκιωδών κυττάρων και από τη βασική μεμβράνη από την οποία περιβάλλονται τα κοκκιώδη κύτταρα. Το πρωτογενές ωοθυλάκιο μέσω της ανάπτυξής του, εξελίσσεται σε δευτερογενές ωοθυλάκιο. Το δευτερογενές ωοθυλάκιο είναι διαφορετικό από το πρωτογενές, γιατί αποτελείται από δύο διαφορετικούς πληθυσμούς κυττάρων, οι οποίοι προέρχονται από τον πολλαπλασιασμό αλλά και την διαφοροποίηση των κοκκιωδών κυττάρων. Εκείνα διακρίνονται εν τέλει σε κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας και σε κύτταρα της έσω και της έξω θήκης. Στα κύτταρα της έσω και της έξω θήκης παρουσιάζονται υποδοχείς για την LH, ενώ στα κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας υπάρχουν υποδοχείς για την FSH. Στη συνέχεια της ανάπτυξης σχηματίζονται κάποιες μικρές κοιλότητες ενδιάμεσα των κοκκιωδών κυττάρων, οι οποίες ενώνονται και δημιουργείται μία συνεχή κοιλότητα γεμάτη από υγρό, το άντρο.^{29,30,31}



Εικόνα 3.3 Τα στάδια ανάπτυξης του ωοθυλακίου

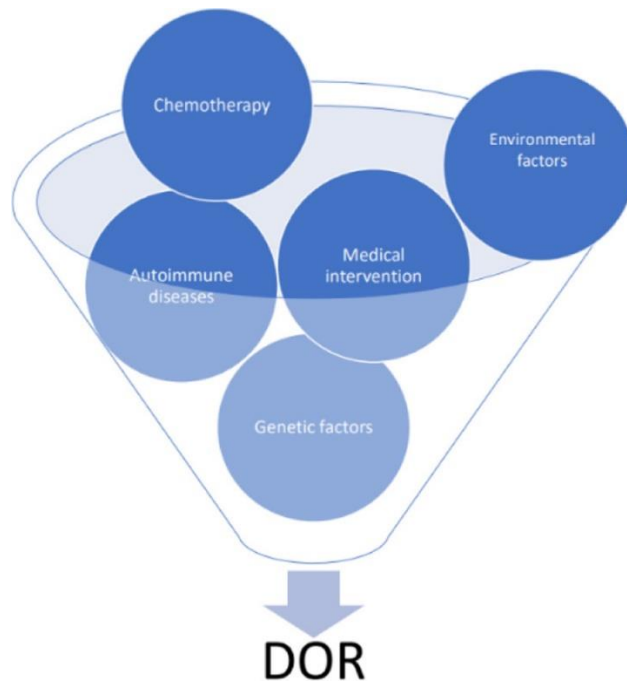
3.3 Ορισμός Ωοθηκικών Εφεδρειών

Ως ωοθηκικές εφεδρείες ή αλλιώς ωοθηκικό απόθεμα ορίζουμε το αναπαραγωγικό δυναμικό μιας γυναίκας, δηλαδή τον αριθμό και την ποιότητα των ωαρίων της ή αλλιώς την υπολειπόμενη χωρητικότητα των ωοκυττάρων στην ωοθήκη. Βέβαια πρέπει να σημειωθεί ότι όταν χρησιμοποιούμε τον όρο, αναφερόμαστε κυρίως στην ποσότητα των ωοκυττάρων που παραμένουν στην ωοθήκη και όχι στην ποιότητα τους, για την οποία σημαντικό ρόλο παίζει η ηλικία. Κλινικά ο όρος ωοθηκικές εφεδρείες χρησιμοποιείται συμπεριλαμβάνοντας το σύνολο των αποθεμάτων ωοθυλακίων, δηλαδή και εκείνα τα οποία μπορούν να διεγερθούν για την παραγωγή ωαρίων σε περιπτώσεις

υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αλλά και εκείνων που είναι σε επαρκή αριθμό για να επιτρέψουν φυσιολογική ωορρηξία. Έχει προταθεί βέβαια να γίνει διαχωρισμός των δύο αυτών σε λειτουργικές ωοθηκικές εφεδρείες και σε πραγματικές ωοθηκικές εφεδρείες, αντίστοιχα. Ωστόσο το μειωμένο ωοθηκικό απόθεμα, επιφέρει δυσμενή αποτελέσματα γονιμότητας, γι' αυτό και αποτελεί πρόκληση στην αναπαραγωγική ιατρική.^{18,32,33}

3.4 Αιτίες Μείωσης των Ωοθηκικών Εφεδρειών

Οι παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το απόθεμα των ωοθηκών είναι η ηλικία, γενετικοί παράγοντες, τα αυτοάνοσα νοσήματα, χειρουργικές επεμβάσεις, χημειοθεραπεία αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες.³⁴



Εικόνα 3.4 Αίτια μείωσης ωοθηκικού αποθέματος

Παρακάτω θα δούμε αναλυτικά τους παράγοντες αυτούς και το πως ή κατά πόσο επηρεάζουν τα ωοθηκικά αποθέματα μιας γυναίκας.

3.4.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Αρκετές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό να εξετάσουν πως και αν περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν τις ωοθηκικές εφεδρείες. Σε ορισμένες από

αυτές έχει αποδειχθεί πως το κάπνισμα, το χρόνια παθητικό κάπνισμα, αλλά και η χρόνια έκθεση σε καύση ξύλου ή τεχνητής πυρκαγιάς σε εσωτερικούς χώρους μπορούν όντως να επιφέρουν μείωση του ωθητικού αποθέματος. Επίσης έχουν υπάρξει έρευνες στις οποίες έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση σε χημικές ουσίες που επηρεάζουν το ενδοκρινικό σύστημα (EDC), όπως είναι τα parabens επηρεάζουν εξίσου αρνητικά τα ωθητικά αποθέματα. Επειδή τέτοιες ουσίες υπάρχουν σε αφθονία στην ατμόσφαιρα, φαίνεται ότι η άνοδος της υπογονιμότητας τα τελευταία χρόνια μπορεί να έχει συσχέτιση με τις ουσίες αυτές. Επίσης αρκετές έρευνες έχουν εξετάσει την ύπαρξη συσχέτισης των μειωμένων ωθητικών εφεδρειών με τη διατροφή. Συγκεκριμένα έχουν μελετηθεί ορισμένα μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά σε σχέση με βιοδείκτες του ωθητικού αποθέματος. Στις έρευνες αυτές τα ευρήματα ήταν μικτά. Βέβαια πρέπει να αναφερθεί ότι μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά δεν είναι ικανά να μας δώσουν πλήρη εικόνα για το κατά πόσο οι ωθητικές εφεδρείες επηρεάζονται από τη διατροφή διότι υπάρχουν θρεπτικά συστατικά που εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους όταν καταναλωθούν συγχρόνως. Επίσης υπήρξε η υποψία ότι όσον αφορά την αναπαραγωγική διαδικασία θα ήταν απαραίτητη και η μέτρηση αναλογίας συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών με άλλα. Γι' αυτό οι επόμενες έρευνες επικεντρώθηκαν στη συσχέτιση διατροφικών μοτίβων και βιοδεικτών των ωθητικών εφεδρειών. Τα διατροφικά πρότυπα που έχουν μελετηθεί έως τώρα είναι η μεσογειακή διατροφή, η δίαιτα της γονιμότητας και η δίαιτα της ωορρηξίας. Οι έρευνες αυτές δεν είχαν πλήρως σαφή αποτελέσματα, γιατί δεν βρέθηκε κάποια άμεση συσχέτιση των διατροφικών αυτών μοτίβων και των βιοδεικτών, ενώ φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση της διατροφής και της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Περισσότερες μελέτες, είναι απαραίτητες.^{35,37,38}

3.4.2 Χημειοθεραπεία

Η επίδραση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία, στο απόθεμα των ωθητικών ξεκίνησε να γίνεται γνωστή το 1970. Οι αρχικές αναφορές, αφορούσαν το φάρμακο κυκλοφωσφαμίδη, η οποία χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό σε πολλές περιπτώσεις καρκίνων, όπως τον παιδικό καρκίνο, μελανωμάτων, στον καρκίνο του μαστού αλλά και σε μία σειρά αυτοάνοσων νοσημάτων. Με το πέρασμα των χρόνων ο συνδυασμός πολλών διαφορετικών φαρμάκων στους κύκλους χημειοθεραπείας, κατέστησε πιο δύσκολο τον προσδιορισμό του ποσοστού επίδρασης στις ωθητικές κάθε

φαρμάκου ξεχωριστά. Βέβαια, μέσα από διάφορες έρευνες έχει φανεί ότι οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, στους οποίους ανήκει και η κυκλοφωσφαμίδη και η δοξορουβικίνη, είναι τα φάρμακα που κατά κύριο λόγο προκαλούν βλάβες στις ωοθήκες, προκαλώντας αμηνόρροια, δυσλειτουργία ωοθηκών και πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Ωστόσο οι αύξηση στα ποσοστά επιβίωσης ασθενών με καρκίνο αλλά και η συνεχόμενη αύξηση εμφάνισης της νόσου, ιδιαίτερα σε νέους, δημιούργησε την ανάγκη εύρεσης και χρήσης λιγότερο γοναδοτοξικών θεραπειών, με αποτέλεσμα τον όσο γίνεται μεγαλύτερο αριθμό ανθρώπων που θεραπεύτηκαν να παραμένουν γόνιμοι. Βέβαια ακόμα για πολύ μεγάλο αριθμό θεραπειών έναντι στον καρκίνο τα στοιχεία για την έκταση της επιρροής στο αναπαραγωγικό σύστημα είναι σημαντικά ελλιπή.^{39,40}

3.4.3 Ιατρικοί χειρισμοί – Χειρουργεία

Μέχρι σήμερα, έχουν πραγματοποιηθεί ορισμένες έρευνες με σκοπό να αποδειχθεί αν οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να επηρεάσουν το απόθεμα των ωοθηκών. Περισσότερες τέτοιες έρευνες αφορούν γυναικολογικές χειρουργικές επεμβάσεις όπως σαλπινγεκτομή ή χειρουργικές επεμβάσεις ενδομητρίωμάτων. Δυστυχώς βέβαια τα αποτελέσματα τους ακόμα και σήμερα παραμένουν αβέβαια, με αποτέλεσμα την ανάγκη για περισσότερες παρόμοιες έρευνες. Όσον αφορά επεμβάσεις ενδομητρίωμάτων, φαίνεται πως υπάρχει μείωση των ωοθηκικών εφεδρειών, χωρίς όμως να είναι σίγουρο πως για την επίπτωση αυτή οφείλεται η χειρουργική επέμβαση ή η προηγούμενη παθολογία παρουσίας ενομητρίωσης. Επίσης δεν υπάρχει αποτέλεσμα όσον αφορά το αν αυτή η μείωση είναι παροδική ή χρόνια. Από την άλλη σε περιπτώσεις σαλπινγεκτομών δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποια επίδραση στο απόθεμα των ωοθηκών. Αυτή η παρατήρηση όμως αφορά το άμεσο μέλλον, ενώ δεν παρέχονται ακόμα πληροφορίες για πιο μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.^{41,42}

3.4.4 Αυτοάνοσα νοσήματα

Μέσα από έρευνες έχει γίνει γνωστό ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα, πολλές φορές έχουν σαν στόχο επίθεσης τις ωοθήκες. Έτσι τα αυτοάνοσα νοσήματα, προκαλούν δυσλειτουργία των ωοθηκών και μειωμένες ωοθηκικές εφεδρείες αφενός λόγω των ίδιων των νοσημάτων και αφετέρου λόγω των ανοσοκατασταλτικών θεραπειών.^{43,44}

3.4.5 Γενετικοί Παράγοντες

Οι κατηγορίες γενετικών παραγόντων που επιφέρουν μείωση των ωοθηκικών εφεδρειών είναι οι εξής:

- Εύθραυστα γονίδια X νοητικής καθυστέρησης.
Τα γονίδια αυτά βρίσκονται στο χρωμόσωμα X και φαίνεται ότι εκτός από τις βλάβες νευροψυχιατρικής φύσεως που προκαλούν, έχουν παθολογικές επιρροές και στη λειτουργία των ωοθηκών και κατ' επέκταση στο απόθεμα αυτών.
- Πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (SNPs). Οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου, είναι αποτέλεσμα σημειακών μεταλλάξεων και έτσι υπάρχουν σε αφθονία στον οργανισμό. Ανευρίσκονται σε γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς των FSH, LH, AMH, οιστρογόνων αλλά και παραγόντων ανάπτυξης και φαίνεται ότι επηρεάζουν σημαντικά την απόκριση των ωοθηκών.
- Γονίδια υπεύθυνα για το σχηματισμό των αρχέγονων ωοθυλακίων. Μεταλλάξεις στο γονίδιο που είναι ειδικό για την ωοθυλακιογένεση BHLH Transcription Factor, έχει αποδειχθεί ότι οδηγούν σε μείωση των ωοθηκικών εφεδρειών.
- Ρυθμιστές της έκφρασης των γονιδίων και των επιγενετικών αλλαγών. Αυτοί οι παράγοντες ρύθμισης, είναι ειδικές πρωτεΐνες που έχουν ρόλο στη μεταβολική ρύθμιση και έχουν ιδιαίτερο ρόλο στην παθογένεια των ωοθηκών.
- Γονίδια υπεύθυνα για το σχηματισμό των γεννητικών κυττάρων

Από μελέτες έχει αποδειχθεί ότι μεταλλάξεις σε γονίδια που είναι υπεύθυνα για το σχηματισμό των γεννητικών κυττάρων αλλά και την επιδιόρθωση του DNA, όπως μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA προκαλούν μείωση στο απόθεμα των ωοθηκών, πρόωρη γήρανση των ωοθηκών, ατρησία των ωοθυλακίων και συσσώρευση μεταλλάξεων στο DNA των γεννητικών κυττάρων.

Οι γενετικοί παράγοντες είναι χρήσιμο να αξιολογούνται στη θεραπεία και στη διάγνωση των παθολογικών καταστάσεων των ωοθηκικών εφεδρειών. Σε περιπτώσεις ύπαρξης γενετικής προδιάθεσης, ο εντοπισμός αυτής θα μπορούσε να βοηθήσει ιδιαίτερα στον οικογενειακό προγραμματισμό. Σε έρευνες που έχουν λάβει χώρα φαίνεται ότι υπάρχουν διάφορα γενετικά και επιγενετικά προφίλ που είναι σε θέση να επηρεάσουν το σχηματισμό και τη συνοχή των αποθεμάτων των ωοθηκών.³⁵

3.4.6 Ηλικία

Μια γυναίκα είναι γνωστό ότι γεννιέται με περίπου 2.000.000 αρχέγονα ωοθυλάκια, αλλά ήδη από την έναρξη της έμμηνου ρήσεως έχουν απομείνει περίπου 400.000, λόγω της φυσιολογικής ατρησίας των ωοθυλακίων. Στα μέσα της ηλικίας των 30 ετών, ο ρυθμός μείωσης αυξάνεται σημαντικά και έως τα τέλη της δεκαετίας των 30 τα εναπομείναντα ωοθυλάκια είναι περίπου 25.000. Στη συνέχεια καθώς συνεχίζεται η μείωση, ακολουθεί η εμμηνόπαυση. Είναι λογικό λοιπόν, με την ηλικία, το απόθεμα των ωοθηκών να μειώνεται φυσικά και φυσιολογικά, χωρίς παθολογικές αλλαγές, αφού γυναίκες σε μεταγενέστερα στάδια και όταν πλέον η έμμηνος ρύση είναι ακανόνιστη έχουν φυσιολογικά χαμηλότερο ωοθηκικό απόθεμα, σε σχέση με γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η μείωση αυτή των ωοθηκικών αποθεμάτων είναι μία μη αναστρέψιμη κατάσταση, ενώ ο ρυθμός μείωσης αυτών ποικίλλει ανάμεσα στις γυναίκες. Η διαδικασία της αναπαραγωγικής γήρανσης έχει βασιστεί στο γεγονός ότι τα ωάρια βρίσκονται στην μεγαλύτερη συγκέντρωση κατά την εμβρυική ηλικία, ενώ στη συνέχεια υφίστανται ωορρηξία και ατρησία και δεν αναγεννούνται, με αποτέλεσμα την εξάντληση των ωοθηκικών εφεδρειών και τη σηματοδότηση της εμμηνόπαυσης. Η πτώση και η μετέπειτα απώλεια της γυναικείας γονιμότητας αποτελεί ένα εξελικτικό παράδοξο. Όσον αφορά τη γήρανση των ωαρίων και τη μείωση της ποιότητας αυτών που σχετίζεται με την ηλικία, δεν υπάρχει κάποια θεραπεία διότι προς το παρόν δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως οι μοριακοί μηχανισμοί. Βέβαια ενώ οι ωοθηκικές εφεδρείες σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία, αυτό που μας απασχολεί είναι οι διαφορές στα απόθεμα των ωοθηκών ανάμεσα σε γυναίκες της ίδιας ηλικίας. Ωστόσο λόγω της μεγάλης επιρροής της ηλικίας στα ωοθηκικά αποθέματα αλλά και στην υπογονιμότητα, θα ήταν χρήσιμο ασθενείς μεγαλύτερες των 35 ετών να σπεύδουν άμεσα για αξιολόγηση της υπογονιμότητάς τους, σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 6 μήνες, λόγω ότι οι μη φυσιολογικοί δείκτες ωοθηκικών εφεδρειών έχουν κακή πρόγνωση και χρειάζονται ταχεία και επιθετική αντιμετώπιση.^{32,33,35,45,46,47}

4. Έλεγχος των Ωοθηκικών Εφεδρειών

Λόγω όλων των παραπάνω, αντιλαμβανόμαστε ότι είναι απαραίτητη η ύπαρξη κάποιων δεικτών μέσω των οποίων θα μπορούσαμε να ελέγξουμε τις ωοθηκικές εφεδρείες. Οι ωοθηκικές εφεδρείες είναι ένα κλινικό φαινόμενο που επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως προαναφέρθηκε και ιδιαίτερα λόγω της ηλικίας. Η γονιμότητα βέβαια μπορεί να ποικίλλει και μεταξύ γυναικών ίδιας ηλικίας. Ο ρυθμός μείωσης των αποθεμάτων των ωοθηκών δεν μπορεί να προβλεφθεί, αλλά για τους κλινικούς ιατρούς η μέτρηση των ωοθηκικών εφεδρειών αποτελεί καλό σύμβουλο από τη μία σε ότι αφορά το δυναμικό της γονιμότητας και από την άλλη για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας. Γι' αυτό έχουν υπάρχουν πλέον διάφορες μέθοδοι για την πρόβλεψη του αναπαραγωγικού δυναμικού.

4.1 Η Χρησιμότητα Μέτρησης των Ωοθηκικών Εφεδρειών

Μέσω του ελέγχου των ωοθηκικών αποθεμάτων, οι ασθενείς δύναται να ενημερωθούν σχετικά με τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής, το χρονοδιάγραμμα της εμμηνόπαυσης, την υποβολή τους στις καταλληλότερες και εξατομικευμένες θεραπείες αλλά μπορεί να βοηθήσει και στη διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών και στη σοβαρότητα του.

Βέβαια αποτελεί και ένα δείκτη πιθανής κακής ανταπόκρισης ή υπερανταπόκρισης σε περίπτωση διέγερσης των ωοθηκών, αν προβούμε σε τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Άρα μας βοηθάει και στον προγραμματισμό της εγκυμοσύνης, αλλά και σε περίπτωση εξωσωματικής εγκυμοσύνης μας βοηθάει στην πρόβλεψη επιτυχούς γονιμοποίησης και υγιούς εγκυμοσύνης και ελαχιστοποίησης των κινδύνων που μπορεί να προκύψουν από αυτή. Άλλωστε το 26% των γυναικών που υποβάλλονται σε τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχει αποδειχθεί ότι χαρακτηρίζονται από μειωμένο απόθεμα ωοθηκών.^{35,48}

4.2 Επιλογή Ιδανικού Δείκτη

Το ιδανικότερο τεστ για τη μέτρηση των ωοθηκικών εφεδρειών θα πρέπει να είναι απλό και βολικό, να έχει μεγάλη εξειδίκευση, να έχει επαναληψιμότητα και να μην εμφανίζει μεταβολές εντός αλλά και ενδιάμεσα των κύκλων. Οι δείκτες των ωοθηκικών αποθεμάτων

που χρησιμοποιούνται ευρέως χρησιμεύουν ως καλό δείγμα της ποσότητας των εναπομείναντων ωαρίων, αλλά κακοί προγνωστικοί παράγοντες για την ποιότητα τους.

Τα τελευταία χρόνια έχουν επικρατήσει δύο βασικοί βιοδείκτες για την εξυπηρέτηση του σκοπού μας. Οι δείκτες αυτοί περιλαμβάνουν μέτρηση των επιπέδων κάποιων ορμονών αλλά και υπερηχογραφική ανάλυση των χαρακτηριστικών των ωοθηκών. Οι πιο κοινώς χρησιμοποιούμενοι είναι η μέτρηση του αριθμού των ωοθυλακίων του άντρου (AFC) και η μέτρηση της αντιμουλλεριανής ορμόνης (AMH). Το πρώτο μας δίνει πληροφορίες μέσω υπερήχου για τα διαθέσιμα ωοθυλάκια του άντρου ενώ η μέτρηση της AMH αντικατοπτρίζει τη δεξαμενή των ωοθυλακίων σε φάση ανεξάρτητη από τη γοναδοτροπίνη. Βέβαια πραγματοποιείται και μέτρηση παραπάνω ορμονών στον ορό του αίματος των γυναικών, που θα δούμε παρακάτω, για την αξιολόγηση του αποθεματικού των ωοθηκών αλλά και της γύρασης αυτών. Οι κοινώς χρησιμοποιούμενοι αυτοί δείκτες παρουσιάζουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Το AFC επηρεάζεται αυστηρά από την εμπειρία του ακτινολόγου και τον υποκειμενικό προσδιορισμό, ενώ η αξιοπιστία της AMH σχετίζεται άμεσα με τα χαρακτηριστικά της ανάλυσης. Ωστόσο μέχρι και σήμερα θεωρούνται οι ιδανικότεροι δείκτες μέτρησης των ωοθηκικών εφεδρειών.^{32,34,48,45,49}

4.3 Δείκτες στον Ορό της Γυναίκας

Όπως αναφέραμε παραπάνω, πέραν της αντιμουλλεριανής ορμόνης (AMH) που θα αναλύσουμε παρακάτω, γίνεται μέτρηση και άλλων ορμονικών βιοδεικτών στον ορό της γυναίκας που μας δείχνουν άμεσα ή έμμεσα τη λειτουργία των σωματικών κυττάρων του αναπτυσσόμενου ωοθυλακίου. Οι ορμόνες αυτές είναι όσον αφορά τις άμεσες η E₂ Οιστραδιόλη και η Ανασταλίνη Β και όσον αφορά τις έμμεσες η Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH).

4.3.1 Ανασταλίνη Β

Η Ανασταλίνη Β ή αλλιώς Ινχιμπίνη Β είναι ορμόνη της οικογένειας TGF-β (Transforming Growth Factor β). Η ανασταλίνη Β στις γυναίκες παράγεται κυρίως στα αναπτυσσόμενα άντρα των ωοθυλακίων, των ωοθηκών. Η Ανασταλίνη Β είναι ένα συστατικό του ορού του αίματος που φαίνεται να αναστέλλει την έκκριση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) από την υπόφυση. Έτσι καταλαβαίνουμε ότι η Ινχιμπίνη Β αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα των επιπέδων της FSH. Η μέτρηση της σε συνδυασμό και με άλλα κριτήρια φυσικά μας

βοηθάει στη μέτρηση του ωοθηκικού αποθέματος. Μας εξυπηρετεί επίσης στην εκτίμηση επιτυχούς ανάκτησης ωαρίων στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και η μέτρηση της αποτελεί δείκτη για τον καθορισμό συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών και στη διαχείριση του.

4.3.2 E₂ Οιστραδιόλη

Η E₂ οιστραδιόλη είναι μία ορμόνη η οποία παράγεται στις ωοθήκες της γυναίκας. Είναι το κύριο οιστρογόνο της γυναίκας σε αναπαραγωγική ηλικία και παράγεται κατ' εξοχήν στα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθηκών και σε μικρότερα ποσοστά στα επινεφρίδια. Η μέτρηση της E₂ οιστραδιόλης μας είναι χρήσιμη γιατί αφενός μας δίνει πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα των ωοθηκών και αφετέρου σε περιπτώσεις θεραπείας υπογονιμότητας αντικατοπτρίζει την ανάπτυξη του ωοθυλακίου, βοηθώντας μας να κρίνουμε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

4.3.3 FSH - Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη

Η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη διεγείρει την παραγωγή οιστραδιόλης από το ωοθυλάκιο και στη συνέχεια οι δύο ορμόνες μαζί δρουν για την ανάπτυξη του ωοθυλακίου. Η FSH εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η μέτρηση της, μας δίνει σημαντικές πληροφορίες για τη διάγνωση υπογοναδισμού, την αξιολόγηση υπογονιμότητας,, τις ανωμαλίες της έμμηνου ρύσεως αλλά και της πρώιμης εφηβείας και εμμηνόπαυσης.

Αξίζει να σημειωθεί πως η μέτρηση της E₂ Οιστραδιόλης μαζί με τη μέτρηση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης κατά τη 2η με 3η ημέρα του κύκλου μπορούν να προσδιορίσουν τα ωοθηκικά αποθέματα της γυναίκας.^{50,51,52}

4.4 Μέτρηση των Ωοθυλακίων του Άντρου (AFC)

Το AFC πρόκειται για μέτρηση μέσω υπερήχων για τον αριθμό των ωοθυλακίων με κοιλότητα (άντρο) και απαιτείται διακολπικό υπερηχογράφημα. Μετράμε δηλαδή τα ανθρακικά ωοθυλάκια, αυτά που είναι >2mm σε διάμετρο. Οι φυσιολογικές τιμές των ωοθυλακίων με άντρο είναι ως εξής:

- AFC > 15, φυσιολογικά αποθέματα ωαρίων
- AFC 5 – 15, μειωμένα ή ελαφρώς μειωμένα αποθέματα ωαρίων
- AFC < 5, λίγα αποθέματα ωαρίων

Το AFC συνήθως πραγματοποιείται στην αρχή του κύκλου, αν και σε ορισμένες πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι τα αποτελέσματα του δεν επηρεάζονται και παραμένουν σταθερά σε οποιοδήποτε στάδιο του κύκλου. Τα ανθρακικά ωοθυλάκια είναι ένα συγκεκριμένο είδος ωοθυλακίου που βρίσκεται στις ωοθήκες, ονομάζεται αλλιώς και κοιλιακό ωοθυλάκιο και αποτελείται από μία κοιλότητα την εσωτερική στοιβάδα της Theca και την εξωτερική στοιβάδα της Theca, κοκκιώδη κύτταρα και μία ακόμα κοιλότητα που περιέχει ωοθυλακικό υγρό. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η μέτρηση ωοθυλακίων με άντρο αποτελεί πολύ σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για τις ωοθηκικές εφεδρείες αφού αντικατοπτρίζονται σε σημαντικό βαθμό τα αποθέματα των αρχέγονων ωοθυλακίων. Τα αρχέγονα ωοθυλάκια περιέχουν ένα ανώριμο ωοθυλάκιο, το οποίο φυσιολογικά θα ωριμάσει και θα αναπτυχθεί εντός της αναπαραγωγικής ηλικίας μιας γυναίκας. Για τον λόγο αυτό όταν με τον υπέρηχο ανευρίσκεται μικρή ποσότητα ωοθυλακίων με άντρο, οδηγεί σε μικρή ποσότητα αρχέγονων ωοθυλακίων, άρα σε μειωμένες ωοθηκικές εφεδρείες. Σε περίπτωση ύπαρξης μεγάλης ποσότητας ωοθυλακίων με άντρο συμπεραίνουμε την ύπαρξη του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Το AFC παρουσιάζει ιδιαίτερη προγνωστική αξία όσον αφορά την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, γιατί μπορούμε να λάβουμε μέσω αυτού πληροφορίες για τα ανακτηθέντα ωοκύτταρα, οπότε και είναι σημαντικός για την επιλογή κατάλληλης διαδικασίας διέγερσης. Ωστόσο, δεν θεωρείται αναλόγως αποτελεσματικό στην πρόγνωση της ποιότητας των εμβρύων.

Σαν μέθοδος παρουσιάζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Τα βασικά του πλεονεκτήματα είναι πως είναι μία εύκολη μέθοδος και μας παρέχει πολύ άμεσα αποτελέσματα. Επίσης αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό παράγοντα όσον αφορά τα αποθέματα ωοθηκών, αλλά και προγνωστικό παράγοντα σε διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπως προαναφέρθηκε. Το βασικότερο μειονέκτημα του AFC είναι ότι τα αποτελέσματά του είναι δυνατόν να επηρεαστούν από το εκάστοτε μηχάνημα και από τους διαφορετικούς χειριστές αυτών. Το AFC επίσης επηρεάζεται από την παρουσία κακών εικόνων που μπορούν πολλές φορές να προκύψουν σε γυναίκες που εμφανίζουν κύστες ωοθηκών, ινομώματα ή ακόμα και από σημάδια-ουλές που υπάρχουν από προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις. Ένα άλλο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι ενώ ένας διακολλητικός υπέρηχος είναι εύκολος και μη επεμβατικός, δεν ενδείκνυται για ανήλικα κορίτσια και έφηβες. Κάποιες μελέτες επίσης έχουν αποδείξει την επιρροή

κάποιων περιβαλλοντικών και βιολογικών παραγόντων στα αποτελέσματα του AFC. Ορισμένοι από αυτούς είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η συνεχής μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών χαπιών. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει το AFC να κρίνεται σε συνδυασμό με άλλους δείκτες μέτρησης των ωθηκικών εφεδρειών.^{45,53,54,55,60}

4.5 Αντιμουλλεριανή Ορμόνη (AMH)

Ένας πολύ σημαντικός ορμονικός βιοδείκτης που χρησιμοποιείται κοινώς για τον προσδιορισμό του αποθέματος των ωθηκών είναι η αντιμουλλεριανή ορμόνη (AMH). Η αντιμουλλεριανή ορμόνη είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει την υπεροικογένεια του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β και παράγεται από κοκκιώδη κύτταρα μικρών αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων στην ωοθήκη. Η AMH παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στο ωοθυλακικό υγρό, πρώτη φορά το 1993, αλλά τότε η λειτουργία της δεν ήταν απόλυτα κατανοητή. Αργότερα αναφέρθηκε για πρώτη φορά η σημαντική της χρησιμότητα ως δείκτης εφεδρείας ωθηκών. Στο συμπέρασμα αυτό οδήγησε η μελέτη σε ποντίκια με ανεπάρκεια AMH, στα οποία αποδείχθηκε επιταχυνόμενη ατρησία όταν το γονίδιο AMH ήταν ελλιπές. Η AMH σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη των ωοθυλακίων σε έναν εμμηνορροϊκό κύκλο και επειδή είναι ανεξάρτητη από τις γοναδοτροπίνες, παραμένει σταθερή εντός και ανάμεσα των κύκλων. Γι' αυτό και έχει αποτελέσει πολύ σημαντικό δείκτη στον υπολογισμό των ωθηκικών εφεδρειών. Η AMH ορού ουσιαστικά ανιχνεύει τα ανθρακικά ωοθυλάκια που είναι λειτουργικά τη στιγμή της μέτρησης και ικανά να φτάσουν στην ωορρηξία μέσα σε καθορισμένο χρονικό διάστημα. Λόγω του ότι υπολογίζει το απόθεμα των ωθηκών, μας βοηθά να προσδιορίσουμε τη δόση στην διέγερση των ωθηκών και είναι δυνατόν να προβλέψει την απόκριση διέγερσης, αλλά και τον κίνδυνο κακής απόκρισης ή συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωθηκών. Αποτελεί έναν πολύ καλό δείκτη ποσότητας ωαρίων. Ο προσδιορισμός της τιμής της AMH είναι απαραίτητος, πριν από οποιαδήποτε θεραπεία υπογονιμότητας. Η μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων της AMH μπορεί να προέλθει φυσιολογικά λόγω ηλικίας, σε περιπτώσεις όμως μη φυσιολογικής μεταβλητότητας των επιπέδων φαίνεται ότι η μέτρηση της AMH στον ορό μπορεί να είναι ο καλύτερος δείκτης γήρανσης των ωθηκών. Όσον αφορά το αν ο υπολογισμός της AMH μας δίνει στοιχεία για την υγεία των ωαρίων και για την πιθανότητα εγκυμοσύνης, όπως και για τη συνέχεια αυτής, τα αποτελέσματα διαφορετικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί είναι αντικρουόμενα. Ορισμένες έρευνες έχουν δείξει ότι δεν

υπάρχει συσχέτιση AMH και πιθανότητας εγκυμοσύνης και καλής έκβασης αυτής. Από την άλλη υπάρχουν μελέτες που απέδειξαν ότι επειδή η AMH σχετίζεται άμεσα με την απόδοση των ωαρίων, μπορεί εξίσου να είναι καλός προγνωστικός παράγοντας πιθανότητας εγκυμοσύνης και καλής έκβασής της. Όπως κάθε παράγοντας έτσι και ο υπολογισμός της AMH στον ορό παρουσιάζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Τα βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι παρουσιάζει αρκετά μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση αλλαγών των ωοθηκικών αποθεμάτων, είναι πολύ εύκολη η εκτέλεση της και έχει επιβεβαιωμένα όρια για ανήλικα κορίτσια και έφηβες, Είναι επίσης μία πολύ οικονομική μέθοδος και πλέον είναι πλήρως αυτοματοποιημένη, διευκολύνοντας έτσι τον υπολογισμό της και μειώνοντας σημαντικά το χρόνο μέτρησής της. Τα μειονεκτήματα της AMH είναι ότι η μέτρηση των ωοθηκικών αποθεμάτων δεν είναι σε πραγματικό χρόνο, γιατί χρειάζονται αρκετές ώρες για να ληφθούν αποτελέσματα μέσω ELISA και ότι έχει παρατηρηθεί μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων ανάμεσα στα διαφορετικά εργαστήρια. Αυτό συμβαίνει πολλές φορές λόγω διαφορετικών αναλυτών μέτρησης της ορμόνης, αλλά και από λάθος χειρισμούς των δειγμάτων των εργαζόμενων των εργαστηρίων. Τέτοια λάθη αποτελούν η ακατάλληλη αποθήκευση των δειγμάτων σε λάθος σωληνάρια, η καθυστερημένη φυγοκέντρηση, η αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου και η παρέμβαση από το συμπλήρωμα του ορού σε φρέσκα δείγματα. Τέλος ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι επηρεάζουν σε ορισμένες περιπτώσεις τα επίπεδα της AMH στον ορό. Οι παράγοντες αυτοί είναι η πολύχρονη χρήση αντισυλληπτικών χαπιών αλλά και το κάπνισμα με βάση όσα αποδείχθηκαν σε αποτελέσματα ορισμένου αριθμού ερευνών.

Οι φυσιολογικές τιμές για τα επίπεδα της AMH κατά προσέγγιση (μιας και μπορεί να διαφέρουν από εργαστήριο σε εργαστήριο) είναι οι εξής:

- AMH < 1 ng/ml σημαίνει μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία και ειδικότερα σε περιπτώσεις με τιμές μικρότερες των 5 ng/ml παρουσιάζεται μεγάλη πιθανότητα για λιγότερα από τρία ωοθυλάκια σε έναν κύκλο εξωσωματικής
- AMH 1 – 3,5 ng/ml προβλέπει μια καλή ανταπόκριση των ωοθηκών σε διέγερση, σε έναν κύκλο εξωσωματικής
- AMH > 3,5 ng/ml σημαίνει μια αρκετά καλή απάντηση των ωοθηκών στη διέγερση, αλλά συγχρόνως πρέπει σε αυτή την περίπτωση να ελέγχουμε και να

παρακολουθούμε την διέγερση, για να αποφύγουμε το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών και τις συνέπειες αυτού.^{34,45,48,56,57,59}

4.6 Σύγκριση Μεθόδων

Οι πιο αξιόλογες μέθοδοι από τις παραπάνω που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι, λοιπόν, η μέτρηση της AMH και το AFC. Και οι δύο όπως αναφέραμε παρουσιάζουν μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα. Θα μπορούσαμε συνοπτικά να συγκρίνουμε τις μεθόδους ως εξής:

Αριθμός Ωοθυλακίων Άντρου (AFC)	Προσδιορισμός Αντιμουλλεριακής Ορμόνης (AMH)
Πλεονεκτήματα	Πλεονεκτήματα
<ul style="list-style-type: none"> • Καλός προγνωστικός δείκτης αριθμού αποθέματος ωοκυττάρων και απόκρισης της διέγερσης. 	<ul style="list-style-type: none"> • Καλός προγνωστικός δείκτης αριθμού αποθέματος ωοκυττάρων και απόκρισης της διέγερσης.
<ul style="list-style-type: none"> • Βοηθητικός στην λήψη απόφασης καταλληλότερης θεραπείας. 	<ul style="list-style-type: none"> • Βοηθητικός στην λήψη απόφασης καταλληλότερης θεραπείας.
<ul style="list-style-type: none"> • Εύκολος στην εκτέλεση και μη επεμβατικός. 	<ul style="list-style-type: none"> • Μπορεί να προσδιοριστεί σε οποιαδήποτε ηλικία.
<ul style="list-style-type: none"> • Άμεσα αποτελέσματα. 	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλή έως μηδενική μεταβλητότητα εντός του κύκλου.
	<ul style="list-style-type: none"> • Μικρές μεταβολές μεταξύ χειριστών και κέντρων.
	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλό κόστος.
Μειονεκτήματα:	Μειονεκτήματα:
<ul style="list-style-type: none"> • Εκτέλεση στην αρχή του κύκλου γιατί παρουσιάζει μεταβολές εντός αυτού. 	<ul style="list-style-type: none"> • Απαιτεί συνήθως αρκετές ώρες για το αποτέλεσμα, αν και η αυτοματοποίηση της μεθόδου έχει μειώσει αρκετά αυτό το πρόβλημα.
<ul style="list-style-type: none"> • Διαφορές μεταξύ κέντρων και χειριστών. 	<ul style="list-style-type: none"> • Απαιτεί προσοχή στη διαχείριση και αποθήκευση των δειγμάτων.
<ul style="list-style-type: none"> • Ακατάλληλο για ανήλικες και ορισμένες έφηβες. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Απαιτεί κόστος τεχνικού και διαθεσιμότητα υπερηχογράφου. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα μέσω επιρροής περιβαλλοντικών παραγόντων. 	

Με βάση τα παραπάνω, συμπεραίνουμε ότι η AMH αποτελεί την καλύτερη και πιο ευαίσθητη μέθοδο καθώς έχει σημαντική συσχέτιση με την αρχέγονη δεξαμενή ωοθυλακίων, έχει αντίστροφη συσχέτιση με την ηλικία, έχει μεγάλη απόδοση στην

πρόβλεψη της ανταπόκρισης των ωοθηκών στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της εμμηνόπαυσης και βοηθάει εξίσου με άλλες μεθόδους στην επιβεβαίωση ύπαρξης του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών.^{48,58}

Συζήτηση – Συμπεράσματα

Μέσα από τη συγγραφή της εργασίας αυτής έγινε ιδιαίτερα αντιληπτή η σημασία της ανάλυσης των ωθηκικών εφεδρειών. Η ανάγκη υπολογισμού του ωθηκικού αποθέματος, ήταν μεγάλη από τους κλινικούς ιατρούς αλλά και τις ίδιες τις ασθενείς, για την επίλυση διαφορετικών προβλημάτων που προκύπτουν από την υπογονιμότητα, για τη θεραπεία της, την έκβαση μίας τυχόν υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αλλά και πολλές φορές για τη διάγνωση καταστάσεων όπως αυτή των πολυκυστικών ωθηκών.

Η ικανότητα μέτρησης των ωθηκικών εφεδρειών μέσω διακολλπικού υπερήχου, σε συνδυασμό με τη μέτρηση της AMH στον ορό αίματος αλλά και άλλων ορμονών, της E₂ Οιστραδιόλης, της Ανασταλτίνης Β και της FSH μπορούν να μας δώσουν ιδιαίτερα σημαντικές πληροφορίες όπως προαναφέρθηκε για την επιλογή κατάλληλης θεραπείας σε περιπτώσεις υπογονιμότητας, για διάγνωση συνδρόμων πολυκυστικών ωθηκών, αλλά ιδιαίτερα για την έκβαση μιας μελλοντικής εξωσωματικής θεραπείας.

Συγκεκριμένα λαμβάνουμε πληροφορίες σχετικά με:

- ❖ Την απόκριση των ωθηκών κατά τη φαρμακευτική διέγερση τους, δηλαδή των αριθμό των ωοθυλακίων που επρόκειτο να αναπτυχθούν.
- ❖ Την περίπτωση υπερδιέγερσης των ωθηκών που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά προβλήματα ή αντίθετα την κακή απόκριση στη διέγερση.
- ❖ Τον αριθμό των ωαρίων που θα μπορέσουν να συλλεχθούν.
- ❖ Την επιλογή του καταλληλότερου εξατομικευμένου πρωτοκόλλου διέγερσης και
- ❖ Σε μικρότερο βαθμό την ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων, την πιθανότητα επιτυχούς κύησης αλλά και την έκβαση αυτής.

Είναι κατανοητό, λοιπόν, ότι ο υπολογισμός των ωθηκικών εφεδρειών επηρεάζει ιδιαίτερα την αναπαραγωγική ικανότητα με διαφορετικούς τρόπους και μέσα από τα παραπάνω στοιχεία που αναφέρθηκαν στην εργασία αυτή, καταλήξαμε ότι ο πιο κατάλληλος δείκτης υπολογισμού του ωθηκικού αποθέματος είναι η αντιμουλλεριανή ορμόνη (AMH) λόγω των αρκετών πλεονεκτημάτων και των ελάχιστων μειονεκτημάτων που παρουσιάζει έναντι των υπολοίπων βιοδεικτών.

Τέλος με τη σημερινή ανάπτυξη στην ιατρική τεχνολογία πέραν από τη λύση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αποτυχίας αυτής, υπάρχουν πολλά υποσχόμενα μέτρα, όπως: η κρυοσυντήρηση ωαρίων, εμβρύων και

ιστών, η μεταμόσχευση ωθηκών, αλλά και η μεταφορά μιτοχονδρίων που προσφέρουν ελπίδες για την καταπολέμηση του χαμηλού ωθηκικού αποθέματος.

Πηγές Εικόνων

- Εικόνα 1.1
<https://www.catisart.gr/i-mikroskopiki-afroditi-toy-willendorf/>
- Εικόνα 1.2
<https://papyrusebers.de/en/fundraising/>
- Εικόνα 1.3
<https://www.eugonia.com.gr/el/gonimotita/gonimotita-yponimotita/diakikasia-syllipsis>
- Εικόνα 2.1
[https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(19\)30763-7/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(19)30763-7/fulltext)
- Εικόνα 2.2
<https://www.patrisnews.com/exosomatiki-gonimopoiisi-i-diakikasia-mechri-ton-teliko-stochos/>
- Εικόνα 3.1
Στέφανος Χανδακάς Μοριακή Βιολογία και Γενετική
- Εικόνα 3.2
<https://imgmothers.bbend.net/img/900/max/82/2020/05/28/eikona3.webp?t=wPegs3Hq4RgSleL0ILCHUw>
- Εικόνα 3.3
<https://www.eugonia.com.gr/el/anthropini-anaparagogi-gonimopoiisi-emvryologia/stoixeia-emvryologias/oothylakiogenesi/ta-stadia-anaptyksis-tou-oothylakiou>
- Εικόνα 3.4
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8349022/>

Αναφορές

1. **Χ. Ε. Καζλαρή** Συνοπτική Ιστορία της Εμβρυολογίας και Άτλας
Ημ/νια: 20/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 19:45
2. **Keibel and Mall** Manual of Human Embryology
Publication date: 1910-12 , Publisher: Philadelphia & London J.B. Lippincott company
3. **Marshall** The Physiology of Reproduction
Publication date: 23/08/2014, Publisher: Springer
4. **Martin M. Matzuk, Dolores J. Lamb** The biology of infertility: research advances and clinical challenges Nat Med.2008 Nov;14(11):1197-213. doi: 10.1038/nm.f.1895.
Epub 2008 Nov 6
5. Ανθρώπινη Γονιμοποίηση, Wikipedia Ελεύθερη Εγκυκλοπαίδεια
Ημ/νια: 17/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 16:00
6. **Theodora** Segmentation of the Fertilized Ovum I. Embryology
Ημ/νια: 17/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 18:30
7. Φυσιολογική γονιμοποίηση - Πώς γίνεται Ευγονία
Ημ/νια: 18/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 19:00
8. **Ευαγγελία Μαυρικάκη, Μαριάννα Γκούβρα, Αναστασία Καμπούρη** Η αναπαραγωγή στον Άνθρωπο, Βιβλίο Βιολογίας Ινστιτούτο Τεχνολογίας Υπολογιστών και Εκδόσεων «Διόφαντος»
9. **P. Morice, P. Josset, C. Chapron, J. B. Dubuisson** History of infertility Hum. Reprod. Update. 1995 Sep;1(5):497-504. doi: 10.1093/humupd/1.5.497.
10. **Togas Tulandi, MD, MHCM** The Evolution of Surgery for Infertility VOLUME 41, SUPPLEMENT 2, S327-S329, DECEMBER 01, 2019
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.08.019>
11. **Craig Niederberger, M.D. Antonio Pellicer, M.D. Jacques Cohen, Ph.D., H.C.L.D. David K. Gardner, D.Phil. Gianpiero D. Palermo, M.D., Ph.D. Claire L. O'Neill, B.S. Stephen Chow et al.** Forty years of IVF VOLUME 110, ISSUE 2, P185-324.E5, JULY 15, 2018 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.005>

12. **Simon Fishel, Ph.D., F.R.S.B.** First in vitro fertilization baby—this is how it happened
VOLUME 110, ISSUE 1, P5-11, JULY 01, 2018 Published: June 13, 2018
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.008>
13. **C. Gnoth, E. Godehardt, P. Frank-Herrmann, K. Friol, Jürgen Tigges, G. Freundl**
Definition and prevalence of subfertility and infertility Human Reproduction, Volume
20, Issue 5, 1 May 2005, Pages 1144–1147, <https://doi.org/10.1093/humrep/deh870>
14. **Marian Szamatowicz, Jacek Szamatowicz** Proven and unproven methods for
diagnosis and treatment of infertility ELSEVIER Volume 65, Issue 1, March 2020,
Pages 93-96 Received 23 October 2019, Revised 9 December 2019, Accepted 18
December 2019, Available online 7 January 2020, Version of Record 7 January 2020
15. **Andrej Starc, Manca Trampuš, Doroteja Pavan Jukić, Cecilija Rotim, Tomislav Jukić
and Ana Polona Mivšek** INFERTILITY AND SEXUAL DYSFUNCTIONS: A SYSTEMATIC
LITERATURE REVIEW Acta Clin Croat. 2019 Sep; 58(3): 508–515. doi:
[10.20471/acc.2019.58.03.15](https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.03.15)
16. **Sandra Ann Carson, MD and Amanda N. Kallen, MD** Diagnosis and Management of
Infertility JAMA. Author manuscript; available in PMC 2022 Jul 21. Published in final
edited form as: JAMA. 2021 Jul 6; 326(1): 65–76. doi: [10.1001/jama.2021.4788](https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788)
17. **Michael S. et al** Adiposity is associated with anovulation independent of serum free
testosterone: A prospective cohort study Paediatr Perinat Epidemiol. Author
manuscript; available in PMC 2022 Mar 1. Published in final edited form as: Paediatr
Perinat Epidemiol. 2021 Mar; 35(2): 174–183. Published online 2020 Oct 26. doi:
[10.1111/ppe.12726](https://doi.org/10.1111/ppe.12726)
18. **Michio Kitajima , Khaleque Newaz Khan , Ayumi Harada , Ken Taniguchi , Tsuneo
Inoue , Masanori Kaneuchi , Kiyonori Miura , Hideaki Masuzaki** Association between
ovarian endometrioma and ovarian reserve Front Biosci (Elite Ed). 2018 Jan
1;10(1):92-102. doi: [10.2741/e810](https://doi.org/10.2741/e810).
19. **Noa Abrahami, Ido Izhaki , Johnny S. Younis** Do young women with unexplained
infertility show manifestations of decreased ovarian reserve? J Assist Reprod Genet.
2019 Jun;36(6):1143-1152. doi: [10.1007/s10815-019-01467-0](https://doi.org/10.1007/s10815-019-01467-0). Epub 2019 May 21.
20. Ιατρικό Λεξικό - Εγκυκλοπαίδεια υγείας Ορθήκη Ιατροnet
Ημ/νια: 14/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 18:45

21. **Richard L. Drake, Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell** Gray's Anatomy, 2^η ελληνική έκδοση Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
22. Ωοθήκη, Wikipedia Ελεύθερη Εγκυκλοπαίδεια
 Ημ/νια: 10/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 11:10
23. **Dr. Panagiotis Christopoulos MD, MSc, PhD**, IFEPAG ΩΟΘΗΚΕΣ ΚΑΙ ANATOMIA ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ ΗΛ Ιατρική Φροντίδα για τη Γυναίκα
24. **Alexey Portnov, Dr. Dov Laksman** Φυσιολογία των ωοθηκών <https://el-m.iliveok.com/> Τελευταία επισκόπηση: 20.11.2021
25. **Μενέλαος Λιγνός** Ωοθήκες: Ποια είναι η λειτουργία τους Mother's Blog 28 Μαΐου 2018
26. **Δρ. Κωνσταντίνος Μανωλόπουλος** Υπόφυση endokrinologia.gr
 Ημ/νια: 09/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 10:00
27. **Raelia Lew** Natural history of ovarian function including assessment of ovarian reserve and premature ovarian failure Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019 Feb;55:2-13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.005. Epub 2018 Jun 28.
28. **Zareen Kiran** Chapter 4 - Ovarian reserve ELSEVIER Subfertility Recent Advances for Management and Prevention 2021, Pages 77-95 Available online 30 October 2020, Version of Record 30 October 2020.
29. Ωοθυλάκιο, Wikipedia Ελεύθερη Εγκυκλοπαίδεια
 Ημ/νια: 09/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 11:50
30. Ωοθυλάκια, φάσεις του κύκλου και ωορρηξία hometest.gr 13.07.2018
31. Τα στάδια ανάπτυξης του ωοθυλακίου Ευγονία
 Ημ/νια: 05/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 15:45
32. **Reshef Tal, MD, PhD David B. Seifer, MD** Ovarian reserve testing: a user's guide AJOG VOLUME 217, ISSUE 2, P129-140, AUGUST 01, 2017 Published:February 21, 2017 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>
33. **J. Cohen, N. Chabbert-Buffet, and E. Darai** Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions J Assist Reprod Genet. 2015 Dec; 32(12): 1709–1712. Published online 2015 Oct 13. doi: 10.1007/s10815-015-0595-y
34. **John K. Findlay, Ph.D., D.Sc. Karla J. Hutt, Ph.D. Martha Hickey, M.D. Richard A. Anderson, M.D., Ph.D.** What is the “ovarian reserve”? ASRM VOLUME 103, ISSUE 3,

P628-630, MARCH 01, 2015 Published:December 11 2014

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.037>

35. **Aleksandra V. Moiseeva, Varvara A. Kudryavtseva, Vladimir N. Nikolenko, Marine M. Gevorgyan, Ara L. Unanyan, Anastassia A. Bakhmet, and Mikhail Y. Sinelnikov** Genetic determination of the ovarian reserve: a literature review J Ovarian Res. 2021; 14: 102. Published online 2021 Aug 6. doi: 10.1186/s13048-021-00850-9
36. **Jiana Huang, Haitao Zeng** The Influence of Environmental Factors on Ovarian Function, Follicular Genesis, and Oocyte Quality Part of the Advances in Experimental Medicine and Biology book series (AEMB,volume 1300) Chapter First Online: 02 February 2021
37. **Hannah Kim, Seung-Ah Choe, Ok-Jin Kim, Sun-Young Kim, Seulgi Kim, Changmin Im, You Shin Kim, and Tae Ki Yoon** Outdoor air pollution and diminished ovarian reserve among infertile Korean women Environ Health Prev Med. 2021; 26: 20. Published online 2021 Feb 11. doi: 10.1186/s12199-021-00942-4
38. **Keewan Kim, Ph.D., M.P.H., Alexandra Purdue-Smithe, Ph.D.** Dietary patterns and ovarian reserve: What's the relevant exposure window? ASRM VOLUME 114, ISSUE 3, P512-513, SEPTEMBER 01, 2020 Published:July 30, 2020
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.001>
39. **Jacques Donnez, MD**, PhD Chemotherapy and decline of the ovarian reserve: How can we explain it and how to prevent it? ASRM VOLUME 114, ISSUE 4, P722-724, OCTOBER 01, 2020 Published:September 18, 2020
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.010>
40. **Neerujah Balachandren , Melanie Davies** Fertility, ovarian reserve and cancer Maturitas. 2017 Nov;105:64-68. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.07.013. Epub 2017 Jul 31.
41. **Edgardo Somigliana, M.D., Ph.D.** Ovarian reserve, endometriomas, and surgery: research must go on ASRM VOLUME 110, ISSUE 5, P856-857, OCTOBER 01, 2018
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.017>
42. **Ahmed Aboelfadle Mohamed, Ali Haroun Yosef, Cathryn James, Tarek Khalaf Al-Hussaini, Mohamed Ali Bedaiwy, Saad Ali K.S. Amer** Ovarian reserve after salpingectomy: a systematic review and meta-analysis AOGS First published: 17 March 2017 <https://doi.org/10.1111/aogs.13133>

43. **Abdullah Tuten, Esra Hatipoglu, Mahmut Oncul, Metehan Imamoglu, Abdullah Serdar Acikgoz, Nevin Yilmaz, Mustafa Dogan Ozcil, Baris Kaya, Ali Mesut Misirlioglu & Sezai Sahmay** Evaluation of ovarian reserve in Hashimoto's thyroiditis Gynecological Endocrinology Volume 30, 2014 - Issue 10 Pages 708-711 | Received 23 Dec 2013, Accepted 17 May 2014, Published online: 06 Jun 2014
<https://doi.org/10.3109/09513590.2014.926324>
44. **Begum Aydogan Mathyk, Berna Aslan Cetin, Sule Bilici, Julia Fasse & Pinar Avci** Evaluation of ovarian reserve in women with psoriasis Gynecological Endocrinology Volume 35, 2019 - Issue 7 Pages 608-611 | Received 18 Jul 2018, Accepted 23 Dec 2018, Published online: 30 Jan 2019
<https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1563884>
45. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine** Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion ASRM VOLUME 114, ISSUE 6, P1151-1157, DECEMBER 01, 2020
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134>
46. **Volkan Turan, Kutluk Oktay** BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging Hum Reprod Update. 2020 Jan 1;26(1):43-57. doi: 10.1093/humupd/dmz043.
47. **Natalie M Crawford, Anne Z Steiner** Age-related infertility Obstet Gynecol Clin North Am. 2015 Mar;42(1):15-25. doi: 10.1016/j.ogc.2014.09.005. Epub 2014 Dec 5.
48. **Reshef Tal , David B. Seifer** Ovarian reserve testing: a user's guide Am J Obstet Gynecol. 2017 Aug;217(2):129-140. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027. Epub 2017 Feb 21.
49. **Carlo Alviggi, M.D., Ph.D., Sandro C. Esteves, Prof., Alessandro Conforti, Ph.D.** Ovarian reserve tests: Are they only a quantitative measure? ASRM VOLUME 113, ISSUE 4, P761-762, APRIL 01, 2020 Published: March 06, 2020
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.019>
50. Ε2 Οιστραδιόλη, Ευγονία
Ημ/νια: 04/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 19:45
51. Θυλακιοτρόπος Ορμόνη (FSH), Διαγνωστική Αθηνών
Ημ/νια: 04/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 20:30

52. Ινχιμπίνη Β, Διαγνωστική Αθηνών
Ημ/νια: 04/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 19:45
53. Θυλακιομετρία, ωορρηξία, κυρίαρχο ωοθυλάκιο. Μεγέθη ωοθυλακίων ανά ημέρα του κύκλου, Uralstk
Ημ/νια: 03/11/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 10:30
54. **Richard Fleming, David B. Seifer, John L. Frattarelli, Jane Ruman** Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone RBMO VOLUME 31, ISSUE 4, P486-496, OCTOBER 01, 2015 Published:July 03, 2015
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.015>
55. Προσδιορισμός καταβολών ωοθυλακίων, Ευγονία
Ημ/νια: 29/10/2022 Ώρα ανάκτησης από το διαδίκτυο: 19:00
56. **Marcelle I. Cedars** Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing J Clin Endocrinol Metab. 2022 May 17;107(6):1510-1519. doi: 10.1210/clinem/dgac039.
57. **Loes M E Moolhuijsen and Jenny A Visser** Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function J Clin Endocrinol Metab. 2020 Nov; 105(11): 3361–3373. Published online 2020 Aug 8. doi: 10.1210/clinem/dgaa513
58. **Richard Fleming, David B. Seifer, John L. Frattarelli, Jane Ruman** Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone RBMO VOLUME 31, ISSUE 4, P486-496, OCTOBER 01, 2015 Published:July 03, 2015
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.015>
59. **A. La Marca et al.** Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles ELSEVIER Volume 21, Issue 4, October 2010, Pages 463-469 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.05.009>
60. **Valerie L et al.** Multicenter evaluation of the Access AMH anti-Müllerian hormone assay for the prediction of antral follicle count and poor ovarian response to controlled ovarian stimulation ELSEVIER Volume 110, Issue 3, August 2018, Pages 506-513 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.031>