

THE JOURNAL OF THE
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
OF GREAT BRITAIN AND IRELAND

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



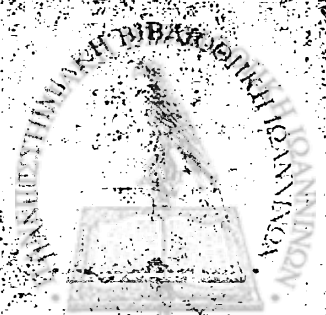
026000199843



610
ANE
2005

A

184





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : Καθηγήτῆς Ε.ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΪΔΗΣ

ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ
ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΝΩΝ.
ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΩΟΘΗΚΕΚΤΟΜΙΑ.

ΗΛΙΑΣ Γ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΗΣ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ – ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2005



«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρ.202 παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».



Ημερομηνία αιτήσεως της διδακτορικής διατριβής : 29-4-1993

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής : 2469/9-11-1993

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δ. ΛΩΛΗΣ, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, επιβλέπων

Ι. ΜΕΣΣΗΝΗΣ, Αναπλ. Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, μέλος

Κ. ΣΕΦΕΡΙΑΔΗΣ, Αναπλ. Καθηγητής Βιολογικής χημείας, μέλος

Ημερομηνία ορισμού του θέματος : 21-10-1994

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής : 12-4-2005

Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων :

ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ ΤΣΙΑΝΟΣ, Καθηγητής Παθολογίας

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΪΔΗΣ, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, επιβλέπων

Ι. ΜΕΣΣΗΝΗΣ, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Παν/μιο
Θεσσαλίας, μέλος

Κ. ΣΕΦΕΡΙΑΔΗΣ, Καθηγητής Βιολογικής χημείας, μέλος

Ν. ΣΟΦΙΚΙΤΗΣ, Καθηγητής Ουρολογίας, μέλος

Ν. ΔΑΛΚΑΛΙΤΣΗΣ, Αναπλ. Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας,
μέλος

Γ. ΜΑΚΡΥΔΗΜΑΣ, Επίκ. Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας,
μέλος

Β. ΝΤΟΥΣΙΑΣ, Επίκ. Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, μέλος

Η Διδακτορική Διατριβή έγινε αποδεκτή από την Ιατρική Σχολή του
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με το βαθμό «Άριστα».

Η Γραμματέας της Σχολής

Ευαγγελία Τσαγγαλά



ΣΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ
ΓΙΩΡΓΟ και ΒΑΪΑ

ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΑ ΜΟΥ ΡΙΚΑ
και στα ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ
ΓΙΩΡΓΟ, ΝΑΓΙΑ και ΑΛΕΞΑΝΔΡΟ



**ΣΤΟΥΣ ΣΕΒΑΣΤΟΥΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ ΜΟΥ
ΜΕ ΕΥΓΝΩΜΟΣΥΝΗ**



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι ωοθηκικές στεροειδείς ορμόνες και οι σχέσεις τους με εκείνες που εκκρίνονται από τον υποθάλαμο και την υπόφυση, είναι ήδη από παλαιότερα γνωστές και καθιερωμένες.

Ακολούθησε η ανεύρεση και μη στεροειδών ωοθηκικών ουσιών, όπως η ινχιμπίνη, η ακτιβίνη και η φολιστατίνη, των οποίων ο ρόλος έχει σε μεγάλο βαθμό διευκρινισθεί.

Πιο πρόσφατες παρατηρήσεις ανέδειξαν νεώτερες ουσίες, οι οποίες πιθανόν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις σχέσεις μεταξύ των ωοθηκών και του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα, όπως ο παράγοντας αμβλύνσεως του κύματος των γοναδοτροφινών (gonadotrophin surge - attenuating factor – GnSAF).

Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να αντληθούν ακόμη περισσότερες πληροφορίες για τις προαναφερθείσες σχέσεις μεταξύ του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα και των ωοθηκών.

Η μελέτη είναι κλινική και το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε είναι η μέτρηση των βασικών τιμών των γοναδοτροφινών, της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και της ινχιμπίνης, αλλά και η απάντηση της υπόφυσης με την έκκριση των γοναδοτροφινών μετά από διέγερσή της με GnRH.

Οι μετρήσεις έγιναν αμέσως μετά από ωοθηκεκτομία, για να αντληθούν πληροφορίες για το ρόλο που ασκούσαν οι ωοθήκες στην έκκριση των γοναδοτροφινών αμέσως πριν από την αφαίρεσή τους. Επίσης οι μετρήσεις έγιναν σε δύο διαφορετικές φάσεις του κύκλου ξεχωριστά, ενώ σε δύο από τις ομάδες της μελέτης χορηγήθηκε, μετά την εγχείρηση, οιστραδιόλη σε συνεχή καθημερινή βάση, καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Κάτι τέτοιο καταγράφεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία και οι πληροφορίες που λαμβάνονται και καταγράφονται αποτελούν τη βάση για περαιτέρω έρευνα.



Το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών που περιελήφθησαν στη μελέτη νοσηλεύθηκε στην Πανεπιστημιακή Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, ενώ ένα μικρό μέρος αυτών νοσηλεύθηκε στη Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, καθώς και στη Χειρουργική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Επιβλέπων της μελέτης αυτής είναι ο Καθηγητής της Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Δημήτριος Λώλης, ο οποίος με παρότρυνε και με ενθάρρυνε να αρχίσω και να ολοκληρώσω το παρόν πόνημα. Οι υποδείξεις και παρατηρήσεις του στάθηκαν πολύτιμες, όπως και το αμέριστο ενδιαφέρον και η στενή παρακολούθηση της Διδακτορικής αυτής Διατριβής, σε όλα τα στάδιά της. Η μεγάλη του εμπειρία βοήθησε καίρια και αποτελεσματικά στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας. Η «Γυναικολογία και Μαιευτική» του Δημητρίου Λώλη, εκ των σπουδαιότερων συγγραμμάτων της ειδικότητάς μας στην ελληνική Βιβλιογραφία, αποτέλεσε συχνά πηγή έμπνευσης, γνώσεων και πληροφοριών. Για όλα αυτά λοιπόν, δεν υπάρχουν λόγια να περιγράψουν τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου προς αυτόν.

Τον Καθηγητή της Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Ιωάννη Μεσσήνη, μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, θερμά ευχαριστώ για την ανεκτίμητη βοήθειά του στην εκπόνηση αυτής της μελέτης. Με προθυμία, μου παρεχώρησε πολύτιμες πληροφορίες για τις Βιβλιογραφία. Η συμμετοχή του στην επιλογή των ασθενών της Κλινικής που περιελήφθησαν σ' αυτή την εργασία, καθώς και η βοήθειά του στην πρόσβασή μου σ' αυτές, ήταν καθοριστικές. Οι υποδείξεις και εύστοχες παρατηρήσεις του για τη Διδακτορική αυτή Διατριβή ήταν πολύτιμες, ιδιαίτερα στην επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων, τη συζήτηση των αποτελεσμάτων, καθώς και στην καθοδήγησή του για τη συγγραφή του πονήματος αυτού, σε όλα τα στάδια.

Τις θερμές μου ευχαριστίες οφείλω προς τον Καθηγητή της Βιολογικής Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Κων/νο Σεφεριάδη, επίσης μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, τόσο για την



ευγενή προσφορά του στις αναλύσεις των ορμονών, οι οποίες έγιναν στο εργαστήριο Κλινικής Χημείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, που διευθύνει, αλλά και για τις εύστοχες και καίριες παρατηρήσεις και υποδείξεις του.

Θεωρώ επίσης υποχρέωσή μου να ευχαριστήσω τον Βιοχημικό κ.Γεώργιο Κολλιό, σημαντικό στέλεχος του προαναφερθέντος εργαστηρίου, για την ακάματη συνεισφορά του στις αναλύσεις των ορμονών.

Τους Διευθυντές της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας κ.κ. Χρήστο Ζιώγα και Γεώργιο Καραγιάννη, αλλά και τους Επιμελητές κ.κ. Μόνδερ Αμάρι, Γεωργία Δημητρίου και Γεωργία Βεζαλή ευχαριστώ πολύ για τη βοήθειά τους στην πρόσβαση των ασθενών εκείνων που νοσηλεύθηκαν στην παραπάνω Κλινική και περιελήφθησαν στη μελέτη αυτή.

Τον Διευθυντή της Χειρουργικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, αείμνηστο κ. Αθανάσιο Αγορογιάννη, καθώς και τους Επιμελητές της ανωτέρω Κλινικής, θερμά ευχαριστώ, για τη συνεισφορά τους στην πρόσβασή μου στις ασθενείς της ομάδας που υποβλήθηκε σε χολοκυστεκτομία.

Για την ανεκτίμητη βοήθεια που μου προσέφεραν οι συνάδελφοι κ.κ. Στέλιος Καρβελάς, Μαιευτήρας-Χειρουργός Γυναικολόγος και Γιάννης Καρυώτης, Χειρουργός Ουρολόγος, εκφράζω τις βαθύτατες ευχαριστίες μου, όπως επίσης και στην κυρία Κίττυ Σκουλίδη, που με περισσή φροντίδα και υπομονή δακτυλογράφησε τα κείμενα της μελέτης αυτής.

Τον παιδικό μου φίλο κ. Θανάση Γιαννούκα, Αγγειοχειρουργό και πρόσφατα εκλεγέντα Αναπληρωτή Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, ευχαριστώ ιδιαίτερα για την πολύτιμη συνεισφορά του στην πραγματοποίηση αυτής της εργασίας.

Τέλος, θα ήταν μεγάλη μου παράλειψη αν δεν αναφερόμουν με την ευγνωμοσύνη μου και τις άπειρες ευχαριστίες μου προς τις ασθενείς εκείνες, που ευγενικά προσφέρθηκαν να συμμετέχουν στην παρούσα μελέτη. Η υπομονή που επέδειξαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους,



παρά τη σωματική και ψυχική καταπόνησή τους, είναι ανεκτίμητη. Τις ευχαριστώ όλες.

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή χωρίζεται στο: α) **Γενικό Μέρος**, όπου αναφέρονται στοιχεία ανατομικής και νευροενδοκρινολογίας από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, που έχουν σχέση με τη γεννητική λειτουργία και περιγράφεται η Φυσιολογία του γεννητικού συστήματος της γυναίκας με ιδιαίτερη έμφαση στη Φυσιολογία του γεννητικού κύκλου και στην Εμμηνόπαυση και β) **Ειδικό Μέρος**, όπου αναφέρεται το υλικό και η μέθοδος που ακολουθείται στην εργασία, ακολουθούν τα αποτελέσματα και παρουσιάζονται η συζήτηση και τα συμπεράσματα, για να ολοκληρωθεί με τις περιλήψεις στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	13
----------------	----

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙ- ΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ, ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΓΕΝΝΗΤΙ- ΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	21
---	----

Ο υποθάλαμος	21
--------------------	----

Η υπόφυση	22
-----------------	----

Πυλαία κυκλοφορία	26
-------------------------	----

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ορμόνες της αναπαραγωγής	28
--------------------------------	----

Ορμόνες του προσθίου λοβού της υπόφυσης	29
---	----

Ορμόνες του οπισθίου λοβού της υπόφυσης	30
---	----

Οι στεροειδείς ορμόνες	31
------------------------------	----

Φυσιολογία εμμηνορρυσιακού κύκλου (Ε.Κ.)	31
--	----

Κυκλικές αλλαγές του ενδομητρίου	32
--	----

Η παραγωγική φάση	32
-------------------------	----

Η εκκριτική φάση	34
------------------------	----

Η έμμηνη ρύση	35
---------------------	----

Οι προσταγλαδίνες	36
-------------------------	----

Η μήτρα σαν ενδοκρινής αδένας	37
-------------------------------------	----

Ωρίμανση των αρχέγονων ωοθυλακίων	38
---	----

Η εμφάνιση άντρου στο αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο	43
---	----



Η επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου	45
Το σύστημα feedback (αλληλορύθμιση)	46
Ινχιμπίνη – Ακτιβίνη – Φολιστατίνη	47
Το ωοθυλάκιο λίγο πριν την ωοθυλακιορρηξία	55
Ωοθυλακιορρηξία	57
Ωχρο σωματίο – Ωχρινική φάση	59
Μετάπτωση από την ωχρινική στην παραγωγική φάση	62
Αυξητικοί παράγοντες και ο ρόλος τους στην γεννητική λειτουργία	63
Περιεμμηνόπαυση –Εμμηνόπαυση	65

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υλικό και μέθοδοι	75
Αποτελέσματα	81
Αναλύσεις ορμονών	111
Στατιστική ανάλυση	113
Συζήτηση	115
Συμπεράσματά	141
Περίληψη	143
Περίληψη στην Αγγλική Γλώσσα (Summary)	147
Βιβλιογραφία	151



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



-ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ

A. Στοιχεία ανατομικής και νευροενδοκρινολογίας από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, που έχουν σχέση με τη γεννητική λειτουργία.

- α. υποθάλαμος
- β. υπόφυση
- γ. πυλαία κυκλοφορία

Ο υποθάλαμος και η υπόφυση είναι δύο σημαντικά όργανα, ρυθμιστικά της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Μια νέα θεωρία τοποθετεί την υπόφυση σαν μέλος (μέρος) μιας ορχήστρας, της οποίας ο μαέστρος είναι ο υποθάλαμος. Ο υποθάλαμος (Speroff et al., 1994) με τη σειρά του απαντά στα περιφερικά και κεντρικά μηνύματα του νευρικού συστήματος δια μέσου νευρομεταβιβαστών.

Οι παραπάνω ουσίες μεταφέρονται στην υπόφυση δια της πυλαίας κυκλοφορίας.

α. Ο υποθάλαμος

Είναι τμήμα του διεγκεφάλου και αποτελεί το έδαφος της τρίτης κοιλίας και μέρος των πλαγίων τοιχωμάτων της (Σέγκος Χ. et al., 1992). Εντός του υποθαλάμου υπάρχουν ομάδες νευρικών κυττάρων που εκκρίνουν εκλυτικές και ανασταλτικές ορμόνες. Αυτά τα κύτταρα απαντούν στα μηνύματα που έρχονται με νευρομεταβιβαστές ή με την κυκλοφορία του αίματος. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται νευροέκκριση, όπου η νευροορμόνη (ή νευρομεταβιβαστής) παράγεται στα ριβοσώματα του κυτταροπλάσματος του νευρώνα, αποθηκεύεται στο σύστημα Golgi, για να μεταφερθεί σε τελικό νευρώνα είτε στην κυκλοφορία του αίματος είτε σε σύναψη.

Η ορμόνη που ελέγχει τις γοναδοτροφίνες ονομάζεται GnRH (γοναδοτροφική εκλυτική ορμόνη). Η ορμόνη που ελέγχει την προλακτίνη ονομάζεται αναστολέας της προλακτίνης (PIF) και είναι πιθανόν η ντοπαμίνη. (Λώλης Δ., 1994).



Η γοναδοτροφική εκλυτική ορμόνη (φαίνεται ότι σήμερα υπάρχει μόνο ένας εκλυτικός παράγοντας για την ωοθυλακιοτρόπο και ωχρινοποιητική ορμόνη), παράγεται από τα κύτταρα των πυρήνων του προσθίου υποθαλάμου και από κύτταρα του τοξοειδούς πυρήνος και ελευθερώνεται στο πυλαίο αγγειακό σύστημα της υπόφυσης (Tuomisto J. et al., 1985).

Η παραγωγή της εκλυτικής ορμόνης γίνεται σε κυκλική μορφή (κατά ώσεις) στην γυναίκα και ο χρόνος ημίσειας ζωής της GnRH είναι 2-4 λεπτά. Η κατά ώσεις έκκριση της GnRH μεσολαβείται από :

α) κατεχολαμινεργικό μηχανισμό (ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη, σεροτονίνη κ.λπ), ο οποίος μπορεί να τροποποιηθεί από τις στεροειδικές ορμόνες και από ποικιλία εγκεφαλικών πεπτιδίων (Howlett T. et al., 1986). Η κυκλική (ή κατά ώσεις) έκκριση της GnRH επηρεάζεται από τις κατεχολαμίνες. Η νορεπινεφρίνη έχει ευοδωτική δράση στην έκκριση της GnRH ενώ η ντοπαμίνη και σεροτονίνη ανασταλτική δράση. Φαίνεται ότι η διαταραχή στην σύνθεση των κατεχολαμινών επηρεάζει την κυκλική έκκριση της GnRH, άρα κατά συνέπεια και τη λειτουργία της υπόφυσης.

β) από τα εγκεφαλικά πεπτίδια - τα πιο ενδιαφέροντα είναι τα οπιοειδή. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες οπιοειδών : εγκεφαλίνες, ενδορφίνες και δυνορφίνες (Cumming D. et al., 1987). Υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι τα οπιοειδή του εγκεφάλου ασκούν μια τονική κατασταλτική δράση στην απελευθέρωση της GnRH (Gindoff P. et al., 1987).

β. Η υπόφυση αποτελείται από :

- Την αδενουπόφυση (πρόσθιο λοβό) που παράγει τις γοναδοτροφίνες (FSH, LH).
- Την νευρουπόφυση η οποία αποτελείται από:
- Την μέση προεξοχή ή χοάνη (infundibulum)
- το μίσχο (infundibular stalk)
- τον οπίσθιο και διάμεσο λοβό της υπόφυσης



Η αδενουπόφυση ή πρόσθιος λοβός της υπόφυσης εκκρίνει τις γοναδοτρόφες ορμόνες, δηλαδή την ορμόνη της ωρίμανσης του ωοθυλακίου FSH και την ωχρινοτρόπο ορμόνη LH. Η ανάπτυξη του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης αρχίζει από την 4-5^η εβδομάδα της εμβρυικής ζωής και από την 12^η εβδομάδα η αγγειακή σύνδεση μεταξύ υποθαλάμου και υπόφυσης είναι ήδη λειτουργική. Το μέγιστο των υποφυσιακών συγκεντρώσεων FSH-LH στην ενδομήτριο ζωή είναι γύρω στην 20-23^η εβδομάδα, και το μέγιστο των κυκλοφορούντων ορμονών είναι στην 28^η εβδομάδα κύησης.

Υπάρχουν δύο συστήματα νευρώνων που απολήγουν τόσο στην νευρουπόφυση όσο και στο πυλαίο αγγειακό δίκτυο.

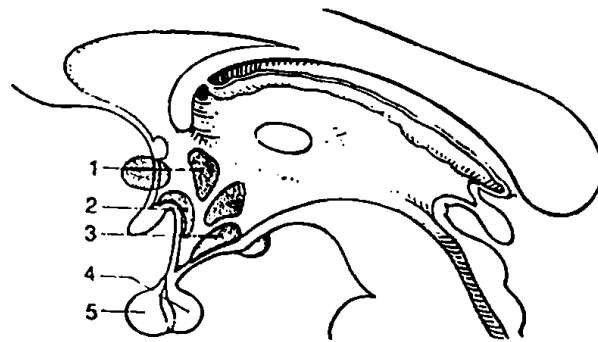
- 1) Μεγαλοκυτταρικό νευροεκκριτικό σύστημα που προέρχεται από το υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου.
- 2) Μικροκυτταρικό σύστημα που προέρχεται από την οσφρητική περιοχή του υποθαλάμου

Το μεγαλοκυτταρικό νευροεκκριτικό σύστημα ευθύνεται για την έκκριση ωκυτοκίνης και βασοπρεσίνης από ομάδες κυττάρων που βρίσκονται στον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου. Οι νευράξονες των κυττάρων αυτών καταλήγουν στην μεγάλη τους πλειονότητα στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης με την υπεροπτικούποφυσιαία δεσμίδα.

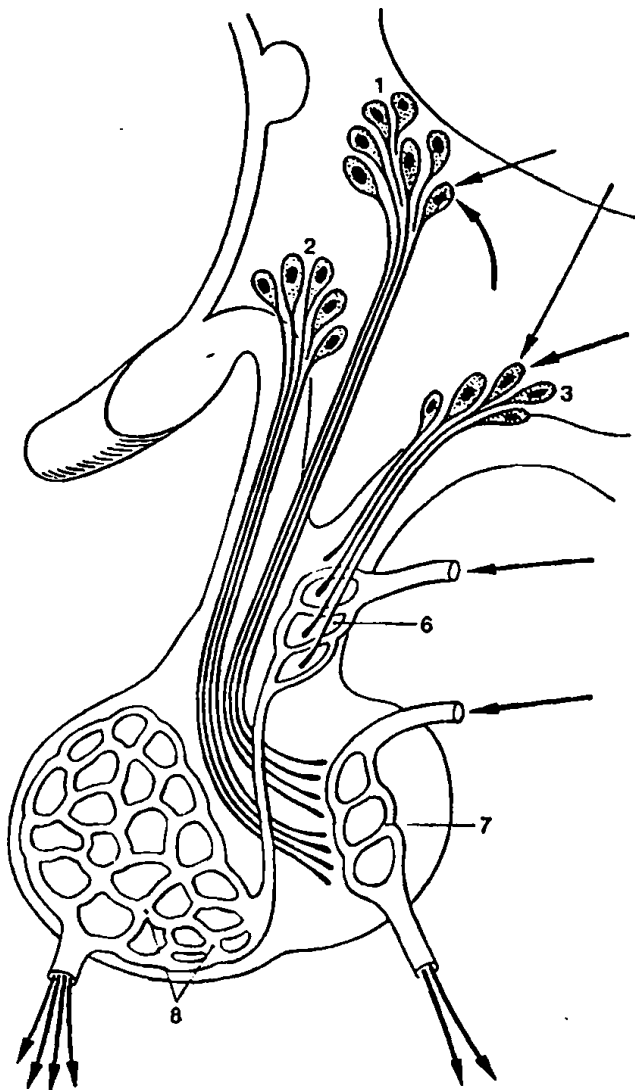
Οι ορμόνες αυτές είναι συνδεδεμένες με πρωτεΐνες που ονομάζονται νευροφυσίνες. Υπάρχουν δύο τύποι νευροφυσίνης : η νευροφυσίνη I που σχετίζεται με τις ωκυτοκίνες και η νευροφυσίνη II, που συνοδεύει την βασοπρεσίνη. Η μόνη γνωστή λειτουργία των νευροφυσινών είναι η νευραξονική μεταφορά της ωκυτοκίνης και βασοπρεσίνης.

Οι ορμόνες αυτές εκκρίνονται επίσης και στον εγκέφαλο, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και απευθείας στην πυλαία κυκλοφορία, επηρεάζοντας έτσι την έκκριση ACTH (στην περίπτωση βασοπρεσίνης) ή την γοναδοτροφική έκκριση (στην περίπτωση ωκυτοκίνης).

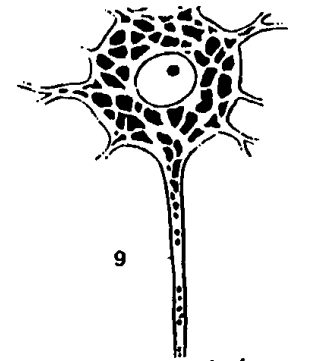




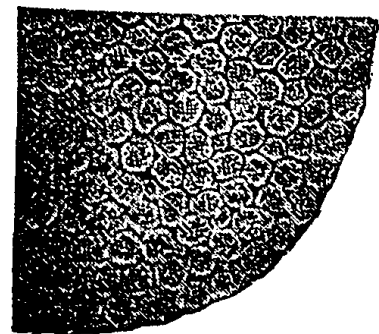
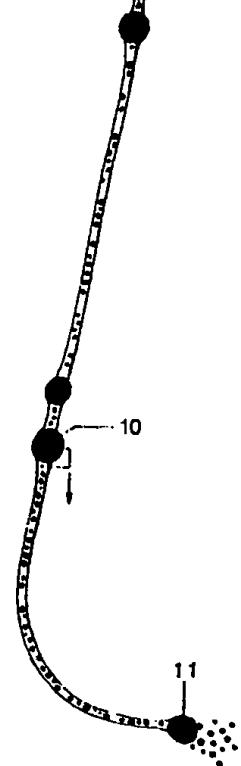
Περιοχή των νευροεκκριτικών
πυρήνων του υποθαλάμου (διεγκέφαλος)



Το φυματο-χοάνικό και υποθαλάμιο – υποφυσιακό
νευροεκκριτικό σύστημα, σχηματικά



Νευροεκκριτικό κύτταρο



Ηλεκτρονική μικροσκόπηση
των νευροεκκριτικών κοκκίων

Σχήμα 1 : (Από "Color Atlas and Textbook of Human Anatomy", by W.Kähle
et al., Vol. 2, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1978.)



Ο ακριβής ρόλος της βασοπρεσίνης και ωκυτοκίνης στην γεννητική λειτουργία δεν είναι γνωστός. Η βασοπρεσίνη είναι ισχυρή αγγειοσυσπαστική και αντιδιουρητική ορμόνη. Η ωκυτοκίνη προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών της μήτρας και του μαστού. Είναι γνωστή η συμμετοχή της ωκυτοκίνης στον τοκετό και γαλουχία και η έκκριση της είναι κατά ώσεις (3 ώσεις κάθε 10'). Εκκρίνεται στην διάρκεια της σεξουαλικής επαφής (αντανακλαστικό του Fergusson) αλλά και δια της οσφρητικής, οπτικής ή ακουστικής οδού.

Το μικροκυτταρικό νευροεκκριτικό σύστημα.

Είναι γνωστά δυο τμήματα του συστήματος :

- 1) νευροεκκριτικό σύστημα της GnRH
- 2) νευροεκκριτικό σύστημα της ντοπαμίνης

1) Κυτταρικά σώματα νευρώνων GnRH βρίσκονται στον πρόσθιο υποθάλαμο με προεκτάσεις στο λιμβικό σύστημα, στον τοξοειδή και στους παρακοιλιακούς πυρήνες. Από τις νευρικές απολήξεις, διά μέσου της φυματο-χοανικής δεσμίδας, η GnRH ελευθερώνεται στο πυλαίο σύστημα της υπόφυσης. Έτσι, τα γοναδοτροφικά κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης παράγουν τις γοναδοτροφίνες.

2) Το νευροεκκριτικό σύστημα της ντοπαμίνης αποτελείται από νευρικά κύτταρα που βρίσκονται στον τοξοειδή πυρήνα και στους παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου.

Η ενδοφλέβια χορήγηση ντοπαμίνης σε γυναίκες και άντρες προκαλεί αναστολή της κυκλοφορούσης προλακτίνης και των επιπέδων των γοναδοτροφινών. Εκκρίνεται απ' ευθείας στην πυλαία κυκλοφορία και έτσι συμπεριφέρεται σαν νευροορμόνη.

Μπορεί να αναστείλει απευθείας την δραστηριότητα της GnRH ή δια της πυλαίας κυκλοφορίας αναστέλλει την παραγωγή προλακτίνης από την υπόφυση.

Ο οπίσθιος λοβός της υπόφυσης - νευροϋπόφυση, αποτελείται αποκλειστικά από νευρικό ιστό και είναι άμεση επέκταση του υποθαλάμου. Βρίσκεται στην αδενοϋπόφυση αλλά διαφέρει



σαφώς εμβρυολογικά καθ' ότι προέρχεται από εκκόλπωμα του νευροεξωδερμικού ιστού στην 3^η κοιλία. Οι νευράξωνες της νευροϋπόφυσης έχουν προέλευση από δύο διαφορετικές περιοχές του υποθαλάμου : τους υπεροπτικούς και παρακοιλιακούς πυρήνες. Αυτοί οι δύο πυρήνες αποτελούν το μεγαλοκυτταρικό νευροεκκριτικό σύστημα.

γ. Πυλαία Κυκλοφορία

Η αιμάτωση της υπόφυσης γίνεται από τις άνω και κάτω υποφυσιακές αρτηρίες και διακρίνονται σε δύο ομάδες : προσθία και οπισθία.

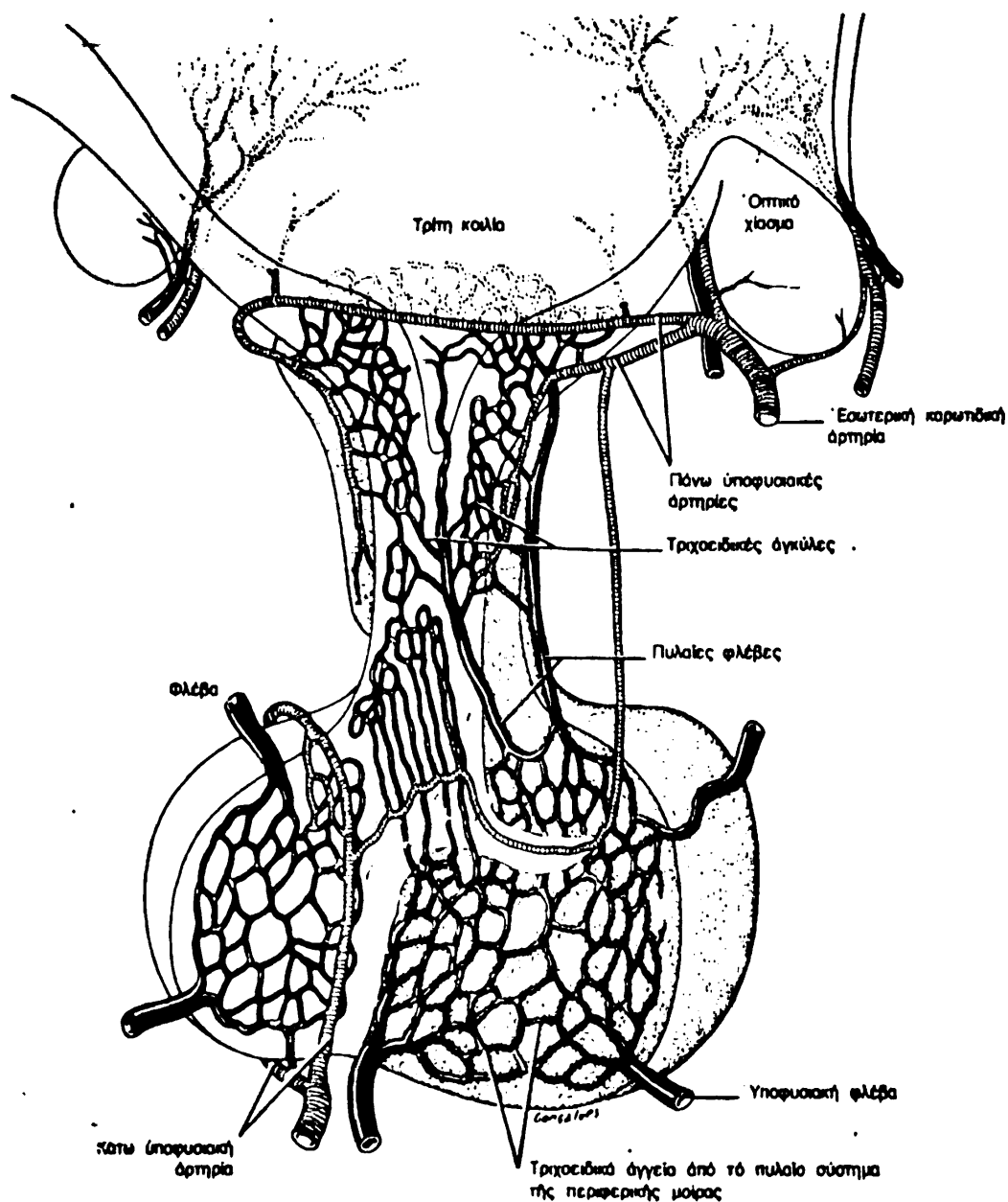
Και οι δύο ομάδες δημιουργούν ένα πυκνό δίκτυο αγγειακών κλάδων εντός της χοάνης και η ροή αίματος γίνεται κατά μήκος του μίσχου προς τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης

Διατομή του μίσχου - η οποία διακόπτει την πυλαία κυκλοφορία καταλήγει σε ατροφία των γονάδων ταυτόχρονα με μειωμένη επινεφριδιακή και θυρεοειδική δραστηριότητα.

Τα κολπώδη τριχοειδή δεν αποτελούνται από συνήθη ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά από παρόχθια κύτταρα που ανήκουν στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (Junqueira et al., 1980). Χαρακτηριστικό επίσης είναι ότι κατά τόπους τα παρόχθια κύτταρα λείπουν, και έτσι το αίμα έρχεται σε άμεση επαφή με το παρέγχυμα του οργάνου, κάνοντας άμεση την είσοδο ορισμένων ουσιών από το περιφερειακό αίμα στον εγκέφαλο (Βλ. Σχ 2).

Ένα άλλο μορφολογικό υπόστρωμα για την μεταφορά ουσιών από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό στο πυλαίο σύστημα αποτελείται από τα τανυκύτταρα (Tanycytes). Τα κύτταρα αυτά είναι εξειδικευμένα επενδυματικά κύτταρα της τρίτης κοιλίας (Αραβαντινός Δ., 1982). Τα τανυκύτταρα έχουν απολήξεις που φθάνουν στο πυλαίο αγγειακό δίκτυο της υπόφυσης και μεταφέρουν ουσίες από το γκεφαλονωτιαίο υγρό.





Η αγγείωση της υπόφυσης

Σχήμα 2 : Διάγραμμα της κυκλοφορίας που έχει το αίμα στην υπόφυση, που περιλαμβάνει και το πυλαίο σύστημα.

(Από «Βασική Ιστολογία», των Junqueira L.C. et al., Δεύτερη Έκδοση, Αθήνα 1980)

B. Φυσιολογία του γεννητικού συστήματος της γυναίκας

1. Ορμόνες της αναπαραγωγής
2. Φυσιολογία του εμμηνορρυσιακού κύκλου
3. Γεννητικός κύκλος
 - α. ωρίμανση ωοθυλακίων
 - β. ωοθυλακιορρηξία
 - γ. Ωχρο σωματίο. Ωχρινική φάση
 - δ. Αυξητικοί παράγοντες και ο ρόλος τους στην γεννητική λειτουργία
4. Εμμηνόπαυση

1. Ορμόνες της αναπαραγωγής

Η γοναδοτροφική εκλυτική ορμόνη GnRH (gonadotropin releasing hormone) αναφέρεται συχνά σαν LHRH (luteinising hormone releasing hormone). Ελέγχει την έκκριση των γοναδοτροφινών FSH και LH. Είναι ένα δεκαπепτίδιο που παράγεται κυρίως στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Οι απολήξεις των νευρικών κυττάρων που εκκρίνουν GnRH φτάνουν μέχρι το πυλαίο σύστημα της υπόφυσης στην μέση προεξοχή.

Ρύθμιση της εκκρίσεως της GnRH.

Η GnRH είναι μοναδική μεταξύ των εκκριτικών ορμονών, η οποία ρυθμίζει ταυτόχρονα δύο ορμόνες : την ορμόνη της ωρίμανσης του ωοθυλακίου (FSH) και την ωχρινοτρόπο ορμόνη - (LH). Ξεχωρίζει επίσης από άλλες ορμόνες του οργανισμού, επειδή εκκρίνεται κατά ώσεις και προκαλεί κατά ισόχρονα διαστήματα την έκκριση και των δύο γοναδοτροφινών FSH και LH (Moenters. et al., 1992). Μεταξύ της GnRH και των γοναδοτροφινών υπάρχει παλίνδρομος ρύθμιση (βραχύ feed back). Για να ασκήσει την δράση της στα γοναδοτρόπα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης η GnRH, πρέπει να συνδεθεί με ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυτταρικών μεμβρανών και τους δημιουργεί η ίδια η GnRH.



Η συνεχής έκθεση της υπόφυσης στην έκκριση της GnRH έχει σαν αποτέλεσμα την απευαισθητοποίηση (desensitization), το φαινόμενο ονομάζεται και "down regulation", όπου ο αριθμός των υποδοχέων της GnRH μειώνεται (Vlahos et al., 1998). Αντίστοιχα, η διακοπτόμενη έκθεση στην GnRH προκαλεί το φαινόμενο της προς τα άνω ρύθμισης του αριθμού των υποδοχέων (up regulation). Η έκκριση κατά ώσεις είναι απαραίτητη, επειδή η GnRH έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (2-4 λεπτά), λόγω της ταχείας πρωτεολυτικής διάσπασης που υφίσταται.

Η κατά ώσεις έκκριση της GnRH ποικίλλει σε συχνότητα και εύρος κατά την διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η ωοθυλακική φάση χαρακτηρίζεται από συχνά και μικρού εύρους κύματα, ενώ προς το τέλος της ίδιας φάσης υπάρχει αύξηση τόσο της συχνότητας όσο και του εύρους των ώσεων.

Στην ωχρινική φάση υπάρχει επιμήκυνση των διαστημάτων μεταξύ ώσεων, όπως και μείωση του εύρους κύματος.

Ορμόνες του προσθίου λοβού της υπόφυσης.

1. Οι γοναδοτρόπες ορμόνες ή γοναδοτροφίνες.

Η γοναδοτρόπος ορμόνη της ωρίμανσης των ωοθυλακίων (FSH) και η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) παράγονται κατά ώσεις από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Υπάρχει μεγάλη ομοιότητα μεταξύ FSH και LH : και οι δύο είναι γλυκοπρωτεΐνες με ίδια α- υποομάδα (η οποία είναι παρόμοια για την χοριακή γοναδοτροφίνη και θυρεοειδοτρόπο ορμόνη), με διαφορετικές όμως β-υποομάδες.

Ο χρόνος βιολογικού υποδιπλασιασμού τους είναι 5 ώρες περίπου για την FSH και 30 λεπτά της ώρας για την LH. Η FSH προκαλεί ωρίμανση των ωοθυλακίων της ωοθήκης, ενώ η LH προκαλεί την ωοθυλακιορρηξία με απελευθέρωση του ωαρίου και διατήρηση της λειτουργίας του ωχρού σωματίου για 14 περίπου ημέρες.



2. Προλακτίνη

Η παραγωγή της προλακτίνης από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης βρίσκεται υπό τονικό κατασταλτικό έλεγχο του παράγοντα αναστολής της προλακτίνης (PIF) που παρομοιάζεται με την ντοπαμίνη. Σε σύγκριση με άλλες υποφυσιακές ορμόνες, βρίσκεται σχεδόν σε καταστολή και μόνο η άρση της έκκρισης του PIF προκαλεί αυξημένη έκκριση προλακτίνης.

Παρ' όλο που η προλακτίνη βρίσκεται υπό καταστολή, διάφορα ερεθίσματα προκαλούν την έκκριση της, όπως χειρισμοί στο μαστό, φάρμακα, stress, άσκηση και ορισμένες τροφές.

3. Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), και αυξητική ορμόνη (GH)

Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) παράγεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης σε απάντηση της εκκριτικής θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TRH). Όπως και η εκλυτική ορμόνη GnRH, η TRH παράγεται στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου και μετά εκκρίνεται στο πυλαίο σύστημα για να μεταφερθεί στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η TRH επίσης αποτελεί μείζον ερέθισμα για την έκκριση της προλακτίνης. Ανωμαλίες θυρεοειδικής έκκρισης (υπερ - υποθυρεοειδισμός) συνδέονται συχνά με ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργία, στα πλαίσια των διασυνδέσεων του υποθαλαμo-υποφυσιακού άξονα.

Η ACTH παράγεται κατόπιν υποθαλαμικής διεργασίας (corticotropin releasing factor CRFH).

Ορμόνες του οπισθίου λοβού της υπόφυσης.

Οι ομάδες κυττάρων που βρίσκονται στον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, εκκρίνουν μέσα στην πυλαία κυκλοφορία δύο ορμόνες: την ωκυτοκίνη και βασοπρεσίνη.

Η ωκυτοκίνη είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 9 αμινοξέα με γνωστή δράση στον τοκετό και γαλουχία. Η έκκρισή της επηρεάζεται από διαφορετικούς παράγοντες και διάφορα ερεθίσματα



(Novak, 1996). Η έκκριση της ωκυτοκίνης μετά από ερεθισμό του τραχήλου, που μπορεί να είναι έναυσμα για πρόκληση συσπάσεων του μυομήτριου (αντανακλαστικό Fergusson), δεν είναι σαφής στον άνθρωπο.

Η βασοπρεσίνη (γνωστή και σαν αντιδιουρητική ορμόνη) παράγεται στις ομάδες κυττάρων του υπεροπτικού πυρήνα, στον υποθάλαμο. Ο μέγιστος ρόλος της ορμόνης αυτής αφορά στην κυκλοφορία και οσμωτικότητα του αίματος.

Ο ακριβής ρόλος της στην γεννητική λειτουργία δεν είναι γνωστός.

Οι στεροειδείς ορμόνες

Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγική βιολογία αλλά και στην γενική φυσιολογία του οργανισμού. Για να αναφέρουμε μόνο λίγα απ' αυτά, οι στεροειδείς ορμόνες επηρεάζουν την κύηση, τον φαινότυπο, το καρδιαγγειακό σύστημα, τον μεταβολισμό των οστών.

Τα στεροειδή της ωοθήκης ρυθμίζουν την έκκριση των γοναδοτροφινών για την εύρυθμη λειτουργία του γεννητικού κύκλου. Η ορμονική αλληλορύθμιση (feedback) μεταξύ ωοθήκης και υποθαλάμου-υποφύσεως ορίζεται ως μακρύ feedback, ενώ η αλληλορύθμιση μεταξύ υποθαλάμου και υποφύσεως ως βραχύ feedback.

2. Φυσιολογία εμμηνορρυσιακού κύκλου (Ε.Κ.)

Στο φυσιολογικό Ε.Κ. γίνεται παραγωγή ορμονών με κυκλικό τρόπο και ταυτόχρονα πολλαπλασιασμό των στοιβάδων του ενδομητρίου, σαν προετοιμασία για την εμφύτευση του εμβρύου.

Ο φυσιολογικός Ε.Κ. για περιγραφικούς λόγους διαχωρίζεται σε : α) ωοθηκικό και β) ενδομητρικό κύκλο, περιγράφοντας αντίστοιχα τα γεγονότα που διαδραματίζονται στην ωοθήκη ή στο ενδομήτριο. Ο ωοθηκικός κύκλος διαχωρίζεται μετά σε ωοθυλακική και ωχρινική φάση, ενώ αντίστοιχα ο ενδομητρικός κύκλος σε παραγωγική και εκκριτική φάση.



Η ωοθυλακική ή παραγωγική φάση είναι η προετοιμασία του επικρατούντος ωοθυλακίου, το οποίο θα είναι ώριμο στην μέση του κύκλου, ώστε να καταστεί έτοιμο για ωοθυλακιόρρηξη. Η μέση διάρκεια της φάσης αυτής είναι από 10-14 ημέρες και οι διακυμάνσεις της είναι υπεύθυνες για τις ανωμαλίες του κύκλου.

Η εκκριτική φάση είναι η περίοδος από την ωοθυλακιόρρηξη έως την έναρξη της εμμήνου ρύσεως του επόμενου κύκλου με μέση διάρκεια 14 ημέρες.

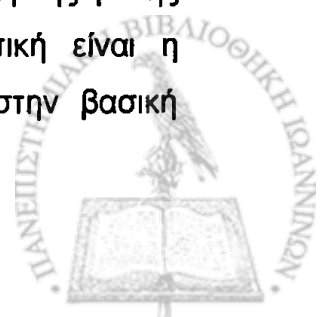
Ένας φυσιολογικός Ε.Κ. διαρκεί από 21 έως 35 ημέρες, με ροή 2-6 ημερών και μέση απώλεια αίματος από 30-80 ml. Μελέτες σε μεγάλο αριθμό γυναικών έδειξαν ότι μόνο τα 2/3 των ενηλίκων γυναικών έχουν κύκλο διάρκειας 21-35 ημέρες. Τα δύο άκρα της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας (μετά την εμμηναρχή και περιεμμηνοπαυσιακά), χαρακτηρίζονται από υψηλό ποσοστό ανωοθυλακιόρρηκτικών ή ανώμαλων κύκλων.

Κυκλικές αλλαγές του ενδομητρίου.

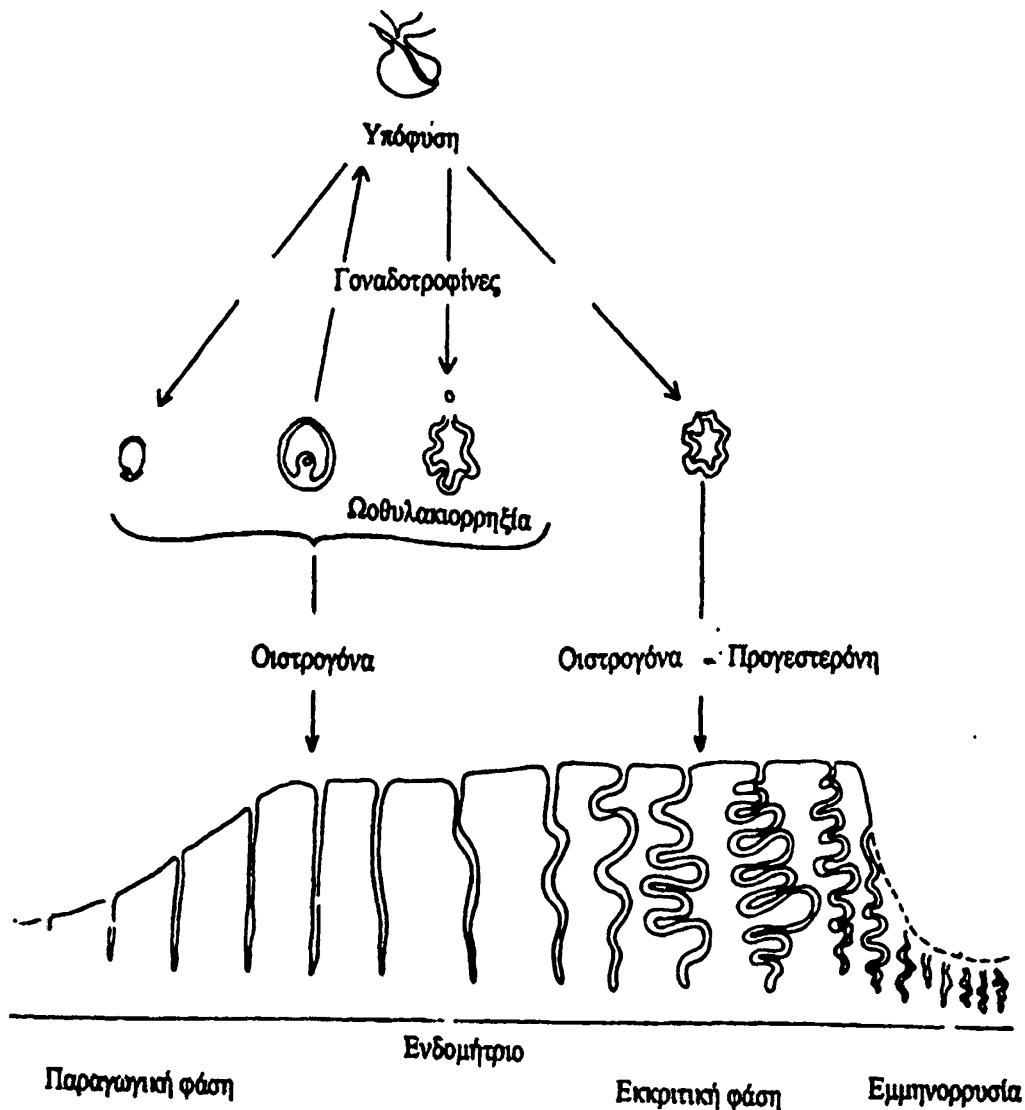
Οι αλλαγές στο ενδομήτριο είναι κυκλικές και απαντούν στις κυκλικές ορμονικές αλλαγές των ωαρίων. Οι ιστολογικές αλλαγές αφορούν τα αδένια και το στρώμα. Το ενδομήτριο αποτελείται από ένα σταθερό στρώμα - μη λειτουργικό - την βασική στιβάδα, και την λειτουργική στιβάδα, με τα 2 στρώματα την σπογγώδη και συμπαγή. Μόνο η λειτουργική στιβάδα αποπίπτει κατά την διάρκεια της περιόδου.

Η Παραγωγική φάση

Μετά την έμμηνη ρύση η βασική στιβάδα αποτελείται από πρωταρχικά αδένια και συμπαγές στρώμα σε επαφή με το μυομήτρο. Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από μιτωτική δραστηριότητα της λειτουργικής στιβάδας, σαν απάντηση στα αυξανόμενα οιστρογόνα που παράγονται από τις ωοθήκες. Στην αρχή της παραγωγικής φάσης - το ενδομήτριο είναι λεπτό (1-2mm) και χαρακτηριστική είναι η ανάπτυξη των αδένων που η βάση τους βρίσκεται στην βασική



στιβάδα. Οι αδένες επιμηκύνονται και γίνονται ελικοειδείς, έτσι συμβάλλουν στην στήριξη του ενδομητρίου παράλληλα με τα αναπτυσσόμενα αγγεία. Κάθε αδένας αιματώνεται από δύο αρτηριόλια, ένα επίμηκες σπειροειδές και ένα βραχύ ευθύ. Το στρώμα είναι συμπυκνές σε αυτή τη φάση.



Σχηματική αναπαράσταση των σχέσεων μεταξύ της υπόφυσης της ωοθήκης και του ενδομητρίου στη διάρκεια ενός φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου

Σχήμα 3: (Από «NOVAK'S Textbook of Gynecology», Eleventh edition, Williams & Wilkins, 1988)



Η Εκκριτική φάση

Στον τυπικό κύκλο 28 ημερών η ωοθυλακιορρηξία γίνεται την 14^η ημέρα του κύκλου. Στις 48 έως 72 ώρες μετά την ωοθυλακιορρηξία, η προγεστερόνη που παράγεται από το ωχρό σωματίο προκαλεί μια αλλαγή στην ιστολογική δομή του ενδομητρίου. Η προγεστερόνη ελαττώνει όλο και περισσότερο τις μιτωτικές διεργασίες. Μέσα στον αυλό των αδένων εμφανίζονται εκκρίσεις πλούσιες σε λευκώματα, κενोटόπια που εμπεριέχουν γλουκαγόνο και τέλος αποκρινή έκκριση την 14^η ημέρα του κύκλου. Την 6-7^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία, η εκκριτική δραστηριότητα των αδένων είναι στο μέγιστο, για να υποδεχθεί το γονιμοποιημένο ωάριο. Οι αδένες και τα αγγεία επιμηκύνονται, έχοντας έντονη ελικοειδή πορεία. Στη φάση αυτή ο βλεννογόνος του ενδομητρίου αποτελείται από 3 στιβάδες.

- τη βασική (μητρική) που εφάπτεται του μυϊκού τοιχώματος και περιέχει τη βάση των αδένων του ενδομητρίου.
- τη σπογγώδη (λειτουργική) στιβάδα που αποτελείται από αγγεία, αδένες και διάμεσο συνδετικό ιστό.
- τη συμπαγή (επιπολής) στιβάδα που αποτελείται κυρίως από το άκρο των αδένων.

Το ενδομήτριο παρουσιάζεται οίδηματώδες 7 ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία και ονομάζεται και "ψευδοφθαρτοειδές", λόγω της ομοιότητάς του μ' αυτόν που υπάρχει κατά την κύηση. Ο φθαρτός είναι εξειδικευμένο ενδομήτριο της κύησης, και είναι ένας ενεργός ιστός. Τα φθαρτοειδή κύτταρα προέρχονται από το στρώμα του ενδομητρίου, υπό την επήρεια της προγεστερόνης. Άρα εμφανίζονται στην εκκριτική φάση και συνεχίζουν στην αρχόμενη κύηση καλύπτοντας όλη την κοιλότητα της μήτρας μαζί με το σημείο εμφύτευσης. Τα φθαρτοειδή κύτταρα εμπεριέχουν γλουκαγόνο, σταγονίδια λίπους και επιπλέον : προλακτίνη, ρελαξίνη, IGF, TGF, ουσίες οι οποίες λειτουργούν σαν αυτοκρινείς /παρακρινείς παράγοντες.



Περίπου 2 ημέρες πριν από την έμμηνη ρύση, υπάρχει μια δραματική αύξηση των πολυμορφοπύρηνων, τα οποία μεταναστεύουν μέσω των τριχοειδών αγγείων προς τον διάμεσο ιστό. Αυτή η "λευκοκυτταρική διήθηση" αναγγέλλει την πτώση του στρώματος του ενδομητρίου και την έναρξη της εμμήνου ρύσεως.

Η έμμηνη ρύση.

Εάν δεν επιτευχθεί γονιμοποίηση, η αδενική έκκριση διακόπτεται και αρχίζει μια ανώμαλη απόπτωση της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου.

Αυτό είναι αποτέλεσμα εκφύλισης του ωχρού σωματίου, άρα παύση παραγωγής οιστρογόνων και προγεστερόνης. Με την πτώση των στεροειδών ορμονών συμβαίνουν τρία γεγονότα στο ενδομήτριο : αγγειοκινητικές αντιδράσεις, απώλεια ιστού και έμμηνη ρύση. Η πιο σημαντική μεταβολή είναι η έντονη ισχαιμία των επιμήκων εσπειραμένων αρτηριολίων. Ταυτόχρονα διαφεύγουν στον διάμεσο ιστό διάφορα συστατικά, όπως πρωτεολυτικά ένζυμα, που προωθούν την ιστική καταστροφή.

Η ρήξη των επιφανειακών αρτηριολίων επιφέρει διάμεση αιμορραγία, η συμπαγής στιβάδα εμφανίζει ρήγματα και το αίμα αρχίζει να διαφεύγει προς την κοιλότητα της μήτρας. Θρόμβοι και αιμοπετάλια εμφανίζονται επί των αποκεφαλισθέντων αγγείων, που άλλως, θα έχαιναν.

Η αυξημένη ροή αίματος είναι συνέπεια μειωμένης συγκέντρωσης αιμοπεταλίων και ανεπαρκούς μηχανισμού πήξεως. Βέβαια μετά από μια παροδική παρουσία, οι θρόμβοι αυτολύονται μέσω μιας ινωδολυτικής δραστηριότητας, ρευστοποιώντας τους ιστούς και την ινική που αποβάλλονται. Η αιμόσταση λοιπόν είναι αποτέλεσμα τριών μηχανισμών :

- α. παροδική παρουσία θρόμβων. Η θρομβωτική όμως διαδικασία του ενδομητρίου είναι ελλιπής και διαφορετική από εκείνη που συμβαίνει στα τραύματα. Το αίμα της περιόδου δεν πήγνυται.



- β. αγγειοσύσπαση - κάθε ενδομητρική σύσπαση είναι παρατεταμένη και όχι απλώς επιφανειακή. Σε αντίθεση με την υστεροτοκία, οι μυϊκές συσπάσεις δεν είναι σημαντικές για τον έλεγχο της αιμορραγίας κατά την εμμηνορρυσία.
- γ. με τα νεοεμφανισθέντα και συνεχώς αυξανόμενα οιστρογόνα, αρχίζει ο μηχανισμός της ανάπλασης του ενδομητρίου ενεργοποιείται ο κλασσικός μηχανισμός πήξης για παράδειγμα).

Οι προσταγλανδίνες

Οι προσταγλανδίνες που αυξάνονται εντυπωσιακά στο ενδομήτριο κατά την διάρκεια ελάττωσης της προγεστερόνης πιθανόν να είναι οι παράγοντες που προκαλούν την αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων.

Οι προσταγλανδίνες παράγονται από στρωματικά και επιθηλιακά κύτταρα.

Η κυριαρχούσα προσταγλανδίνη που παράγεται από το ενδομήτριο είναι η PG F_{2a} - που συμβάλλει στη σύσπαση του μυομητρίου. Η ενδομητρική παραγωγή των προσταγλανδινών μειώνεται δραματικά μετά την εμφύτευση, υπονοώντας έτσι ότι υπάρχει ένας ενεργός κατασταλτικός μηχανισμός.

Τα στρωματικά ενδομητρικά κύτταρα παράγουν προστακυκλίνη και θρομβοξανή σαν απάντηση στα οιστρογόνα.

Και οι δυο αυτές ουσίες συνεργάζονται στην αιμόσταση και αναγέννηση του ενδομητρίου.

Η αναγέννηση του ενδομητρίου αρχίζει σχεδόν συγχρόνως με την έναρξη της περιόδου, κάτω από τη δράση των αυξανόμενων οιστρογόνων. Η αναγέννηση του ενδομητρίου αρχίζει στο εναπομείναν τμήμα της σπογγώδους στιβάδας - καθότι ποτέ δεν αποπίπτει ολόκληρη η σπογγώδης στιβάδα.

Η ανάπλαση συνίσταται σε πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων των αδένων και των κυττάρων του στρώματος., ανάπτυξη



των αρτηριολίων κ.λπ. Τα οιστρογόνα συμβάλλουν κυρίως στην ανάπτυξη των αδένων.

Η μήτρα σαν ενδοκρινής αδένας.

Η μήτρα είναι ένα δυναμικό όργανο. Εκτός από όργανο στόχος των ορμονικών αλλαγών, αποτελείται και από σύμπλεγμα ιστών με σημαντικές αυτοκρινείς - παρακρινείς λειτουργίες.

Πολλές από τις ουσίες που παράγονται από τα φθαρτοειδή κύτταρα συμβάλλουν στον ανοσοποιητικό μηχανισμό της εγκύμονος μήτρας.

Οι αυξητικοί παράγοντες, δυνητικά μιτωγόνοι συμμετέχουν στην παραγωγική φάση του ενδομητρίου. Τα οιστρογόνα διεγείρουν τους υποδοχείς των EGF (επιδερμικός αυξητικός παράγοντας) και IGF (insuline growth factor).

- Ο IGF I - κυρίως στην παραγωγική φάση και στην πρώιμη εκκριτική φάση
- ενώ ο IGF II εμφανίζεται στην μέση και στο τέλος της εκκριτικής φάσης, παραμένοντας και στις αρχές της κύησης.

Η ινωδονεκτίνη είναι εξωκυττάριο συστατικό που εκκρίνεται από τα ενδομητρικά κύτταρα του στρώματος. Η έκκριση αυτής της ουσίας αναστέλλεται από την προγεστερόνη παίζοντας ρόλο στην ομαλή εμφύτευση του εμβρύου. Η βενδορφίνη - είναι άλλη ουσία συμμετέχουσα στα ανοσοποιητικά δρώμενα του ενδομητρίου.

TNF (Tumor Necrosis Factor) - Η έκφρασή του στο ενδομήτριο σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Η ενδοθηλίνη είναι δυνητικός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας αλλά η αγγειοσυσπαστική δραστηριότητά της ισορροπείται από το γεγονός ότι προωθεί την σύνθεση του ενδοθηλιακού αγγειοδιασταλτικού παράγοντα και της προστακυκλίνης. Η αγγειογένεση είναι σημαντική διαδικασία στην ανάπτυξη αγγείων, απαραίτητη για την ανάπτυξη ιστών. Το ενδομήτριο είναι σημαντική



πηγή για αγγειογενετικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου και της κύησης.

Τέλος, το ενδομήτριο είναι πλούσιο σε υποδοχείς των οιστρογόνων στα ενδομητρικά και μυομητρικά κύτταρα. Υπάρχει μια ελάττωση των υποδοχέων στην αρχόμενη εκκριτική φάση, η οποία ακολουθείται από αύξηση στη μέση και στο τέλος της φάσης αυτής.

Οι υποδοχείς της προγεστερόνης εκφράζονται στα κύτταρα του στρώματος και στα μυομητρικά κύτταρα με τη μέγιστη συγκέντρωση στο τέλος της παραγωγικής και στην αρχόμενη εκκριτική φάση.

Οι υποδοχείς των ανδρογόνων είναι παρόντες στο ενδομήτριο σε όλα τα στάδια του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

3. Γεννητικός Κύκλος.

- α. ωρίμανση ωοθυλακίων
- β. - ωοθυλακιορρηξία - μηχανισμός
- γ. ωχρό σωματίο
- δ. αυξητικοί παράγοντες

α. Ωρίμανση των αρχεγόνων ωοθυλακίων.

Η προέλευση των αρχεγόνων γεννητικών κυττάρων βρίσκεται στο ενδόδερμα του λεκιθικού ασκού, την αλαντοΐδα και το τελικό έντερο του εμβρύου. Περίπου στην 5-6^η εβδομάδα της κύησης μεταναστεύουν στο γοναδικό όγκωμα ή αρχέγονη γονάδα. Ακολουθεί ένας πολλαπλασιασμός των γεννητικών κυττάρων στην 6-8^η εβδομάδα της κύησης, φτάνοντας στο μέγιστο την 16-20^η εβδομάδα, οπότε αριθμούνται 6-7 εκατομμύρια ωοθυλάκια και στις 2 ωοθήκες (Chikasawa K et al., 1986).

Η ανάπτυξη των ωοθυλακίων βρίσκεται σε συνεχή διαδικασία. Η ανάπτυξη και η ατρησία των ωοθυλακίων δεν διακόπτεται από την κύηση, ωοθυλακιορρηξία ή περίοδο ανωοθυλακιορρηξίας (Erickson G., 1978).

Από τα 6 περίπου εκατομμύρια αρχεγόνων ωοθυλακίων που υπάρχουν στην 20^η εβδομάδα, κατά την γέννηση έχουν απομείνει



μόνο 1,5 με 2 εκατομμύρια. Στην ήβη υπάρχουν και στις δύο ωοθήκες 300.000 ωοθυλάκια. Από αυτό τον αριθμό λιγότερα από 500 ωοθυλάκια θα φτάσουν σε ωοθυλακιωρηξία στην διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας (Lee S. et al., 1988).

Ο μηχανισμός επιλογής του ωοθυλακίου που θα ωριμάσει κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, είναι άγνωστος. Ο αριθμός των ωοθυλακίων εξαρτάται από την αποθήκη αρχέγονων ωοθυλακίων. Εάν μειωθεί η περιεκτικότητα της αποθήκης (π.χ. ετερόπλευρη ωοθηκεκτομία), ο αριθμός των ωοθυλακίων που τείνει για ωρίμανση αναπροσαρμόζεται, έτσι ώστε η διάρκεια της γεννητικής ζωής της γυναίκας δεν συντομεύεται.

Το ωοθυλάκιο που προορίζεται για ωοθυλακιωρηξία επιλέγεται από τις πρώτες ημέρες του κύκλου. Είναι άγνωστος ο μηχανισμός ο υπεύθυνος για την επιλογή και τη διέγερση των ωοθυλακίων που θα αναπτυχθούν κάθε φορά. Η έναρξη ωρίμανσης ωοθυλακίων είναι ανεξάρτητη από τις υποφυσιακές γοναδοτροφίνες. Κάθε αρχέγονο ωοθυλάκιο αποτελείται από :

- ένα ωάριο σταματημένο στο στάδιο της δικτυοταινίας της προφάσεως της 1^{ης} μειωτικής διαιρέσεως
- μια σειρά από πεπλατυσμένα κύτταρα που περιβάλλουν το ωάριο (προκοκκώδη κύτταρα) . Τα κύτταρα αυτά θα μετατραπούν αργότερα σε κοκκώδη κύτταρα.
- βασική μεμβράνη (basal lamina), που χωρίζει τα προκοκκώδη κύτταρα από τον γύρω ιστό.

Τα στρωματικά κύτταρα γύρω από την βασική μεμβράνη, διαφοροποιούνται σε στιβάδες, με σκοπό τη δημιουργία της έσω θήκης (πλησίον της βασικής μεμβράνης) και της έξω θήκης, περιφερικά της πρώτης.

Το πρώτο σημάδι επιλογής των ωοθυλακίων είναι η αύξηση στο μέγεθος τους και μετατροπή των προκοκκωδών κυττάρων σε κοκκώδη.



Σ' αυτό το σημείο, υπό την επήρεια της FSH αναπτύσσονται μικρά διαστήματα σύνδεσης (gap junctions) μεταξύ κοκκωδών κυττάρων και ωαρίου, τα οποία παίζουν ρόλο στην ανταλλαγή ουσιών. Η αύξηση του αρχηγόνου ωοθυλακίου έχει αρχίσει να προχωρεί προς το επόμενο στάδιο, το στάδιο πριν τον σχηματισμό άντρου (**the preantral follicle**). Σ' αυτή τη φάση, το ωοθυλάκιο αποτελείται από :

- πλήρως αναπτυγμένο ωάριο, το οποίο περιβάλλεται από την διαφανή ζώνη (Zona pellucida)
- δυο ή περισσότερες σειρές κυβοειδών κοκκωδών κυττάρων
- βασική μεμβράνη γύρω από τα κοκκώδη κύτταρα ,που τα χωρίζει έτσι από τον γύρω ιστό της ωοθήκης.

Η ιστολογική αυτή μονάδα ονομάζεται **πρωτογενές ωοθυλάκιο**. Στο πρωτογενές ωοθυλάκιο, ή το στάδιο πριν τον σχηματισμό άντρου (preantral follicle) λαμβάνουν χώρα διάφορες διαδικασίες όπως :

- τα κοκκώδη κύτταρα έχουν την ικανότητα να παράγουν τις τρεις κατηγορίες στεροειδών, παρόλα αυτά τα οιστρογόνα παράγονται σε μεγαλύτερη ποσότητα από τα ανδρογόνα ή την προγεστερόνη.
- ένα ενζυμικό σύστημα αρωματοποίησης ενεργοποιεί την μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Η αρωματοποίηση βρίσκεται υπό την επήρεια της FSH.

Τα κοκκώδη κύτταρα αποκτούν επίσης υποδοχείς FSH (άγνωστος ο μηχανισμός) κι έτσι ενεργοποιείται κυτταρικός μηχανισμός (ευαισθητοποίηση του συστήματος αδενυλκυκλάσης) υπεύθυνος για μιτωτική διαίρεση των κοκκωδών κυττάρων. Οι υποδοχείς της FSH εμφανίζονται στην μεμβράνη των κοκκωδών κυττάρων και ο αριθμός τους φθάνει στους 1500 περίπου για κάθε κύτταρο.

Έτσι η FSH διεγείρει την στεροειδογένεση στα κοκκώδη κύτταρα και τον πολλαπλασιασμό αυτών. Το πρωτογενές ωοθυλάκιο αρωματοποιεί μια περιορισμένη ποσότητα ανδρογόνων δημιουργώντας το δικό του οιστρογονικό μικροπεριβάλλον. Η



παραγωγή οιστρογόνων περιορίζεται από την περιεκτικότητα υποδοχέων FSH.

Η χορήγηση της FSH μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την περιεκτικότητα σε υποδοχείς στα κοκκώδη κύτταρα (προς τα πάνω /κάτω ρύθμιση).

Οι υποδοχείς για τις γοναδοτροφίνες βρίσκονται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα. Μεταξύ των κυττάρων αυτών υπάρχουν διαστήματα συνδέσεως (gap junctions), τα οποία είναι στην ουσία τμήματα της κυτταρικής μεμβράνης σε σύντηξη. Τα διαστήματα αυτά παίζουν ρόλο στην ταχεία ανταλλαγή ουσιών και μετάδοση μηνυμάτων μεταξύ των κοκκωδών κυττάρων.

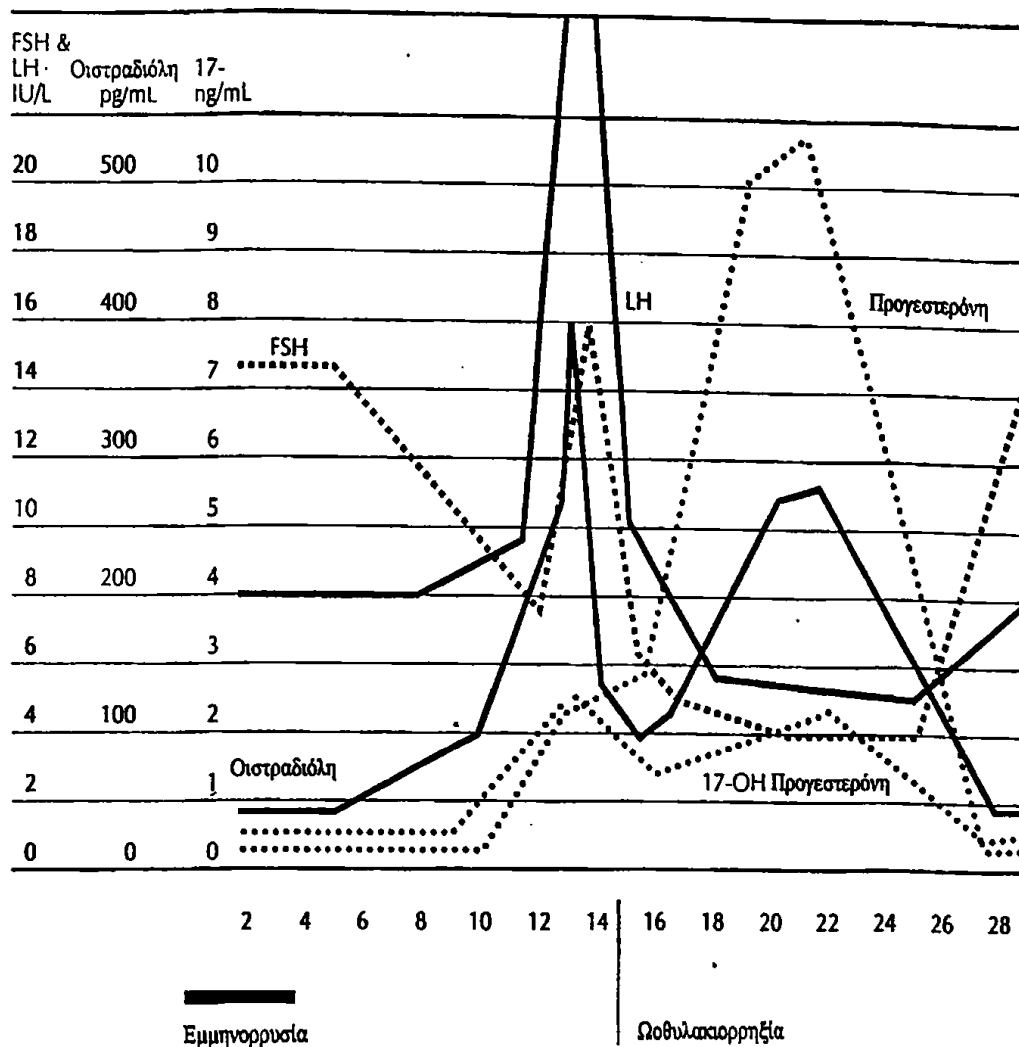
Ο ρόλος των ανδρογόνων στην πρόωμη ωοθυλακική ανάπτυξη είναι σύνθετος.

Τα ανδρογόνα χρησιμεύουν όχι μόνο σαν υπόστρωμα για την αρωματοποίηση (που προκαλείται από την FSH), αλλά σε χαμηλές συγκεντρώσεις μπορούν να αποτελούν συνεχές έναυσμα για την αρωματοποίηση.

Όταν τα κοκκώδη κύτταρα εκτίθενται σε περιβάλλον πλούσιο σε ανδρογόνα, η δραστηριότητα των τελευταίων αυξάνεται και έτσι ουσιαστικά αναστέλλεται η αρωματοποίηση. Σε υψηλές συγκεντρώσεις ανδρογόνων αναστέλλεται ο σχηματισμός υποδοχέων FSH και LH. Αντίθετα σε χαμηλή συγκέντρωση, τα ανδρογόνα αυξάνουν τη δική τους αρωματοποίηση και συμβάλλουν στην παραγωγή οιστρογόνων. Σε υψηλά επίπεδα, περιορίζεται η δυνατότητα αρωματοποίησης και το ωοθυλάκιο γίνεται ανδρογονικό και τελικά άτρητο.

Το ωοθυλάκιο που έχει την ικανότητα να μετατρέψει το ανδρογονικό μικροπεριβάλλον σε οιστρογονικό, θα συνεχίσει να αναπτύσσεται.

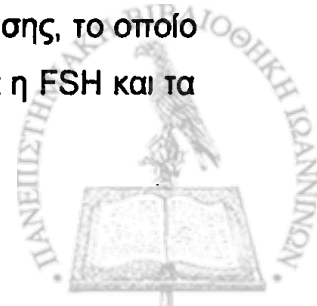




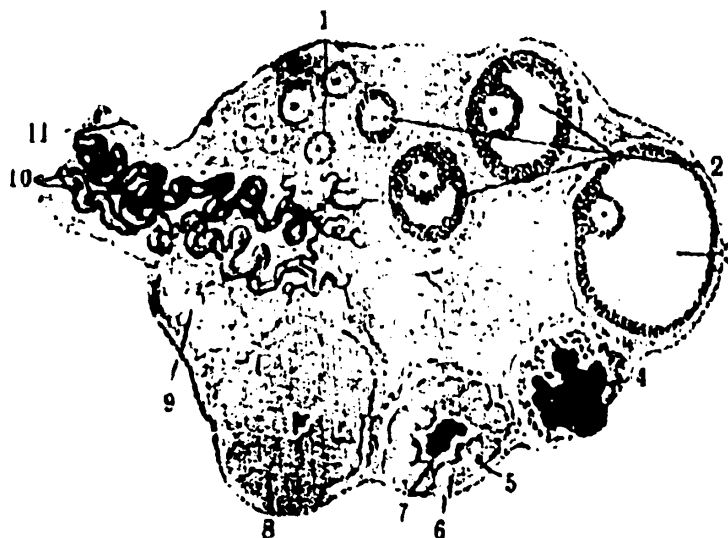
Η διακύμανση της έκκρισης των γοναδοτροφινών και των ωοθηκικών στεροειδών στη διάρκεια ενός φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου

Σχήμα 4. : (Από Speroff L. et al., «Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility», Fifth Edition, Williams & Wilkins, 1994).

Έτσι, τα σημαντικότερα γεγονότα που σχετίζονται με το πρωτογενές ωοθυλάκιο είναι : α) Η αρχική ανάπτυξη του ωοθυλακίου είναι ανεξάρτητη από τις ορμονικές επιδράσεις. β) Με την αύξηση της FSH το αρχέγονο ωοθυλάκιο μετατρέπεται σε πρωτογενές, (ή το στάδιο προ του άντρου). γ) Η FSH δρα στα κοκκώδη κύτταρα προκαλώντας την δημιουργία συστήματος αρωματοποίησης, το οποίο μετατρέπει τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα. δ) Ταυτόχρονα η FSH και τα



οιστρογόνα αυξάνουν την περιεκτικότητα των υποδοχέων FSH στο ωοθυλάκιο.



Εξέλιξη ωοθυλακίου

1. Πρωτογεννές ωοθυλάκιο, 2. Ωοθυλάκιο σε εξέλιξη, 3. Όριμο ωοθυλάκιο, 4. Ερρηγμένο ωοθυλάκιο, 5. Άωρο ωογόνο σώματιο, 6. Ωχρινικά κύτταρα, 7. Πήγμα αίματος, 8. Όριμο ωογόνο σώματιο, 9. Λευκό σώματιο, 10. Οθηκικά αγγεία, 11. Βλαστικό επιθήλιο

Σχήμα 5: (Από Frank Netter, The «Ciba Collection of Medical Illustrations», 1996).

Η εμφάνιση άντρου στο αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο (The antral follicle)

Κάτω από τη συνεργική δράση της FSH και των οιστρογόνων προκαλείται αύξηση του ωοθυλακικού υγρού. Η συσσώρευση του ωοθυλακικού υγρού δημιουργεί ένα μέσον όπου το ωάριο και τα κοκκώδη κύτταρα που το περιβάλλουν, επηρεάζονται από το ειδικό ενδοκρινικό περιβάλλον για κάθε ωοθυλάκιο.

Με την επίδραση της FSH, τα οιστρογόνα αποτελούν την κύρια ουσία του ωοθυλακικού υγρού. Αντίθετα, όταν απουσιάζει η FSH, υπερτερούν τα ανδρογόνα.



Η LH δεν ανιχνεύεται στο ωοθυλακικό υγρό παρά στο μέσο του κύκλου, λίγο πριν την ωοθυλακιορρηξία. Εάν υπάρχει πρόωρη αύξηση της LH στον ορό και στο ωοθυλακικό υγρό, η μιτωτική δραστηριότητα των κοκκωδών κυττάρων μειώνεται, αρχίζουν εκφυλιστικές αλλοιώσεις και αυξάνονται τα ανδρογονικά επίπεδα.

Η κυριαρχία των οιστρογόνων και της FSH είναι σημαντική για την αύξηση των κοκκωδών κυττάρων και την συνεχή ανάπτυξη του ωαρίου. Τα ωοθυλάκια που παράγουν περισσότερα κοκκώδη κύτταρα περιέχουν οιστρογόνα σε μεγαλύτερες πυκνότητες, έχουν μικρότερο λόγο ανδρογόνων προς οιστρογόνα.

Τα στεροειδή του ωοθυλακικού υγρού βρίσκονται σε μεγαλύτερες πυκνότητες από του πλάσματος και αντικατοπτρίζουν την λειτουργική ικανότητα των κοκκωδών κυττάρων.

Όταν η διάμετρος του ωοθυλακίου φθάσει τα 200μm περίπου αποκτά την θήκη του, δηλαδή μικρές ομάδες μεσεγχυματικής προελεύσεως, που συρρέουν γύρω του μαζί με αγγεία και συνδετικό ιστό. Με αυτό τον τρόπο το ωοθυλάκιο εκτίθεται για πρώτη φορά στο ορμονικό περιβάλλον της γενικής κυκλοφορίας. Παράλληλα εμφανίζονται οι υποδοχείς της LH στα κύτταρα της θήκης.

Σε αντίθεση λοιπόν με το πρωτογενές ωοθυλάκιο και τα μέχρι τώρα στάδια ανάπτυξης του ωοθυλακίου που πιθανώς είναι ανεξάρτητα από την FSH και LH, από εδώ και πέρα η ανάπτυξη του ωοθυλακίου είναι εξαρτημένη από την FSH και LH.

Παρόλο που και τα δύο αυτά συστήματα - κοκκώδη κύτταρα και κύτταρα θήκης, έχουν την ικανότητα να παράγουν στεροειδή, η αρωματοποίηση στα κοκκώδη κύτταρα υπερτερεί εκείνης των κυττάρων της θήκης. Οι υποδοχείς της LH βρίσκονται μόνο στα κύτταρα θήκης, ενώ οι υποδοχείς FSH στα κοκκώδη κύτταρα.

Τα κύτταρα θήκης έχουν περίπου 20.000 υποδοχείς LH. Η LH προκαλεί στεροειδογένεση απ' αρχής-δηλαδή από οξεικό οξύ το οποίο το μετατρέπουν σε χοληστερόλη, 17OH πρεγνενολόνη - - δεϋδροεπιανδροστερόνη - ανδροστερόνη - τεστοστερόνη.



Η τεστοστερόνη και η ανδροστερόνη περνούν στα κοκκώδη κύτταρα όπου η FSH προκαλεί τη δημιουργία αρωματοποιού συστήματος που μετατρέπει τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα.

Τα παραγόμενα οιστρογόνα ασκούν την μιτωτική τους δράση στα κοκκώδη κύτταρα προκαλώντας τον πολλαπλασιασμό τους. Έτσι αυξάνονται οι υποδοχείς της FSH όχι μόνο επειδή αυξάνονται τα κοκκώδη κύτταρα (στις μεμβράνες τους βρίσκονται υποδοχείς FSH) αλλά και γιατί η ίδια η FSH μαζί με τα οιστρογόνα αυξάνει τον αριθμό των υποδοχέων.

Αυξάνεται έτσι η αρωματοποίηση των παραγόμενων από τη θήκη ανδρογόνων και επομένως αυξάνονται και τα οιστρογόνα.

Η συνεργασία των κυττάρων της θήκης και των κοκκωδών κυττάρων, η παρουσία των υποδοχέων LH στα κύτταρα της θήκης και των υποδοχέων FSH στα κοκκώδη κύτταρα αποτελεί τη θεωρία του μηχανισμού των δύο κυττάρων, δύο γοναδοτροφινών.

Η επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου.

Οι συνεχείς μεταβολές προς ένα ωοθυλάκιο με έντονο οιστρογονικό περιβάλλον, σηματοδοτούν την επιλογή του ωοθυλακίου που θα φθάσει σε ωοθυλακιωρηξία (Hisaw F., 1974).

Η διαδικασία της επιλογής του ωοθυλακίου είναι αποτέλεσμα δύο ειδών δράσεων των οιστρογόνων.

α) Τοπική δράση : η συνεργική δράση των οιστρογόνων με την FSH δημιουργεί περισσότερους υποδοχείς FSH με αποτέλεσμα την αύξηση παραγωγής οιστρογόνων, επομένως αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα.

β) Κεντρική δράση : αρνητική feedback δράση - Τα οιστρογόνα ασκούν αρνητική παλίνδρομη (feedback) δράση στο επίπεδο της υπόφυσης προκαλώντας ελάττωση της FSH. Η πτώση της FSH, μειώνει τον μηχανισμό της αρωματοποίησης (των ανδρογόνων προς οιστρογόνα) στην ωοθήκη και έτσι περιορίζει την παραγωγή οιστρογόνων σε ωοθυλάκια λιγότερο ώριμα.



Ακόμη και αν σε μερικά ωοθυλάκια δημιουργηθεί οιστρογονικό μικροπεριβάλλον, η πτώση της FSH θα διακόψει τον πολλαπλασιασμό των κοκκωδών κυττάρων, θα προωθήσει την μετατροπή προς ανδρογονικό μικροπεριβάλλον και έτσι θα επιφέρει μη αναστρέψιμες ατρητικές αλλαγές. Η απώλεια ωοθυλακίου δια της ατρησίας, είναι μια διαδικασία που ονομάζεται απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος. Αυτός ο τύπος "φυσικού θανάτου" είναι μια φυσιολογική διαδικασία, σε αντίθεση με τον παθολογικό κυτταρικό θάνατο της νέκρωσης.

Παρ' όλο που η προλακτίνη είναι πάντα παρούσα στο ωοθυλακικό υγρό, δεν υπάρχουν αποδείξεις για τον ρόλο της στον ωοθυλακικό κύκλο.

Το σύστημα feedback (αλληλορύθμιση)

Με την παραγωγή των οιστρογόνων και διαφόρων πεπτιδίων, το κυρίαρχο ωοθυλάκιο αναλαμβάνει τον έλεγχο της εξέλιξης του.

Αλλοιώνοντας τη γοναδοτροφική έκκριση δια του μηχανισμού feedback, τελειοποιεί το δικό του μικροπεριβάλλον εις βάρος άλλων ωοθυλακίων.

Όπως έχουμε αναφέρει, η GnRH παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των γοναδοτροφινών. Η εναλλαγή έκκρισης των γοναδοτροφινών που παρατηρείται στον εμμηνορρυσιακό κύκλο είναι αποτέλεσμα αλληλορύθμισης (feedback) των στεροειδών και πεπτιδίων με προέλευση από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο, που δρα απ' ευθείας στον υποθάλαμο και την υπόφυση.

Τα οιστρογόνα, με μηχανισμό feedback ρυθμίζουν τα επίπεδα των γοναδοτροφινών και συμβάλλουν μαζί με την GnRH στην σύνθεση, αποθήκευση και βασική έκκριση των γοναδοτροφινών.

Η έκκριση της FSH εξαρτάται από το αρνητικό feedback των οιστρογόνων, ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα (Yen S. Sc. et al., 1976).

Σε αυξημένες ποσότητες τα οιστρογόνα σε συνδυασμό με την ινχιμπίνη, αναστέλλουν την έκκριση της FSH, η οποία δράση είναι σημαντική και παρατεταμένη.



Σε αντίθεση, η επιρροή των οιστρογόνων στην LH είναι διαφορετική. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις έχουν αρνητική επίδραση, ενώ σε υψηλές προκαλούν αύξηση της έκκρισής της.

Μελέτες που έγιναν σε τρωκτικά οδήγησαν στην ανάπτυξη της θεωρίας του τονικού και του κυκλικού feedback κέντρου και υποθαλάμου. Η έκκριση της GnRH κατά ώσεις αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη φυσιολογική λειτουργία της υποφύσεως.

Σαν συνέπεια αυτού του φαινομένου, οι γοναδοτροφίνες εκκρίνονται και αυτές κατά ώσεις, με διαφορετική συχνότητα και εύρος, ανάλογα με τη φάση του κύκλου.

Το 1976 ο Yen διατύπωσε την άποψη ότι υπάρχουν δυο "δεξαμενές" γοναδοτροφινών στην υπόφυση.

α) Δεξαμενή της βασικής εκκρίσεως (secretion pool), από όπου εκκρίνονται οι γοναδοτροφίνες κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης του ωοθυλακίου.

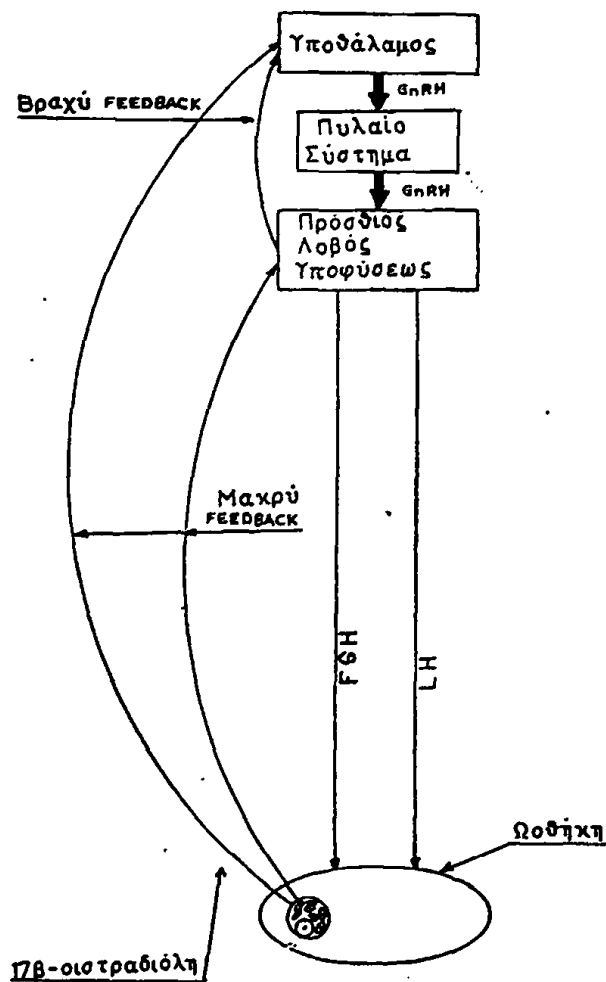
β) Η δεξαμενή εφεδρείας (reserve pool), από όπου προέρχονται οι γοναδοτροφίνες που εκκρίνονται στο μέσο του κύκλου (μεσοκυκλική αιχμή). Είναι γνωστό ότι η GnRH συμβάλλει στη σύνθεση, αποθήκευση και έκκριση γοναδοτροφινών, η οποία μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του κύκλου.

Έτσι, από την αρχή της παραγωγικής φάσεως τα οιστρογόνα έχουν μια θετική δράση στη σύνθεση και αποθήκευση των γοναδοτροφινών στη δεξαμενή εφεδρείας.

Ινχιμπίνη - Ακτιβίνη – Φολιστατίνη

Σαν απάντηση στην FSH τα κοκκώδη κύτταρα παράγουν μια οικογένεια πεπτιδίων που εκκρίνονται στο ωοθυλακικό υγρό. Η έκφραση αυτών των πεπτιδίων δεν περιορίζεται στην ωοθήκη. Τα πεπτίδια αυτά υπάρχουν σε διάφορους ιστούς δρώντας σαν αυτοκρινείς - παρακρινείς ρυθμιστές (Ying S.Y., 1988).

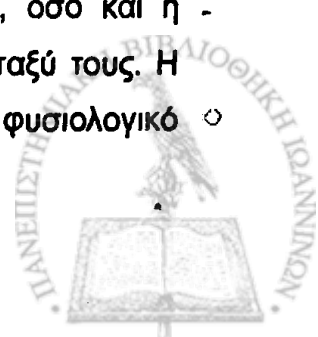




Η ορμονική αλληλορύθμιση (feedback) μεταξύ ωοθήκης και υποθαλάμου - υποφύσεως (μακρύ feedback) και η αλληλορύθμιση μεταξύ υποθαλάμου και υποφύσεως (βραχύ feedback).

Σχήμα 6 : (Από Σέγκο Χ.Γ. et al., «ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ», Δεύτερη Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1992)

Η ινχιμπίνη είναι μια ετεροδιμερής γλυκοπρωτεΐνη, που αποτελείται από μια α-υπομονάδα και μια από τις δυο β-υπομονάδες βΑ ή βΒ. Έτσι, προκύπτουν δυο είδη ινχιμπίνης. Η ινχιμπίνη-Α (α-βΑ) και η ινχιμπίνη-Β (α-βΒ) (Wallace E. M., et al., 1996). Τόσο οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και στο ωοθυλακικό υγρό, όσο και η δράση αυτών των δύο ινχιμπινών, είναι διαφορετικές μεταξύ τους. Η συγκέντρωση της ινχιμπίνης-Α στο πλάσμα γυναικών με φυσιολογικό



κύκλο είναι χαμηλή κατά την διάρκεια της πρώιμης ωοθυλακικής φάσης και αυξάνεται στην προχωρημένη ωοθυλακική φάση, για να φθάσει σε κορυφαία συγκέντρωση την ημέρα της αιχμής της LH. Μετά την αιχμή της LH, η συγκέντρωση της πέφτει για λίγο πριν ξαναρχίσει να ανεβαίνει για να φθάσει στη μέγιστη τιμή της κατά την μέση ωχρινική φάση. Τέλος, η ινχιμπίνη-A ελαττώνεται συγχρόνως με την πτώση της προγεστερόνης στην διάρκεια της προχωρημένης ωχρινικής φάσης (Βλ. Σχ 7 & 8).

Η αντίστοιχη συγκέντρωση της ινχιμπίνης-B στο πλάσμα γυναικών με φυσιολογικό κύκλο είναι εντελώς διαφορετική από εκείνη της ινχιμπίνης-A. Έτσι, στην πρώιμη ωοθυλακική φάση η συγκέντρωση της είναι υψηλή και πέφτει στην ημέρα της ωοθυλακιορρηξίας. Καμιά αύξηση της δεν διαπιστώνεται στην διάρκεια της μεσοκυκλικής αιχμής της LH, αλλά δυο ημέρες αργότερα σημειώνεται μια μικρής διάρκειας εκκριτική αιχμή, για να ακολουθήσει μια πτώση των επιπέδων συγκέντρωσης της μέχρι την μέση ωχρινική φάση. Η συγκέντρωση της ινχιμπίνης-B παραμένει σε χαμηλά επίπεδα μέχρι το τέλος της ωχρινικής φάσης (Groome N.P. et al., 1996).

Κατά την μετάβαση από το τέλος της ωχρινικής φάσης στην ωοθυλακική του επόμενου κύκλου, η συγκέντρωση του ινχιμπίνης-B αυξάνεται γρήγορα, για να φθάσει στην κορυφαία τιμή της τέσσερις ημέρες μετά από την κορυφαία τιμή της FSH. Αντίθετα, η συγκέντρωση της ινχιμπίνης-A πέφτει συγχρόνως με την συγκέντρωση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, κατά την διάρκεια της προχωρημένης ωχρινικής φάσης, για να παραμείνει χαμηλή κατά την διάρκεια της αύξησης της FSH στην πρώιμη ωοθυλακική φάση.

Οι συγκεντρώσεις των δύο ινχιμπινών στο ωοθυλακικό υγρό έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά : Οι τιμές της ινχιμπίνης-B είναι είκοσι έως εκατό φορές μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις της ινχιμπίνης-A. Οι συγκεντρώσεις της ινχιμπίνης-B είναι σχετικά υψηλότερες σε ωοθυλάκια της πρώιμης ωοθυλακικής



φάσης και χαμηλότερες στο ωοθυλακικό υγρό των πιο ώριμων ωοθυλακίων. Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις της ινχιμπίνης-A τείνουν να είναι υψηλότερες σε πιο ώριμα ωοθυλάκια. Ο χρόνος της πρώιμης αύξησης της συγκέντρωσης της ινχιμπίνης-B στο πλάσμα, μας επιτρέπει να υποθέσουμε ότι αυτή εκκρίνεται από τα ωοθυλάκια που φέρουν άντρο, ως απάντηση στην έκκριση της FSH. Ωστόσο, δεν είναι ξεκαθαρισμένο αν η ινχιμπίνη-B προέρχεται από ένα επιλεγμένο κυρίαρχο ωοθυλάκιο ή από όλα τα άλλα παρόντα ωοθυλάκια με άντρο.

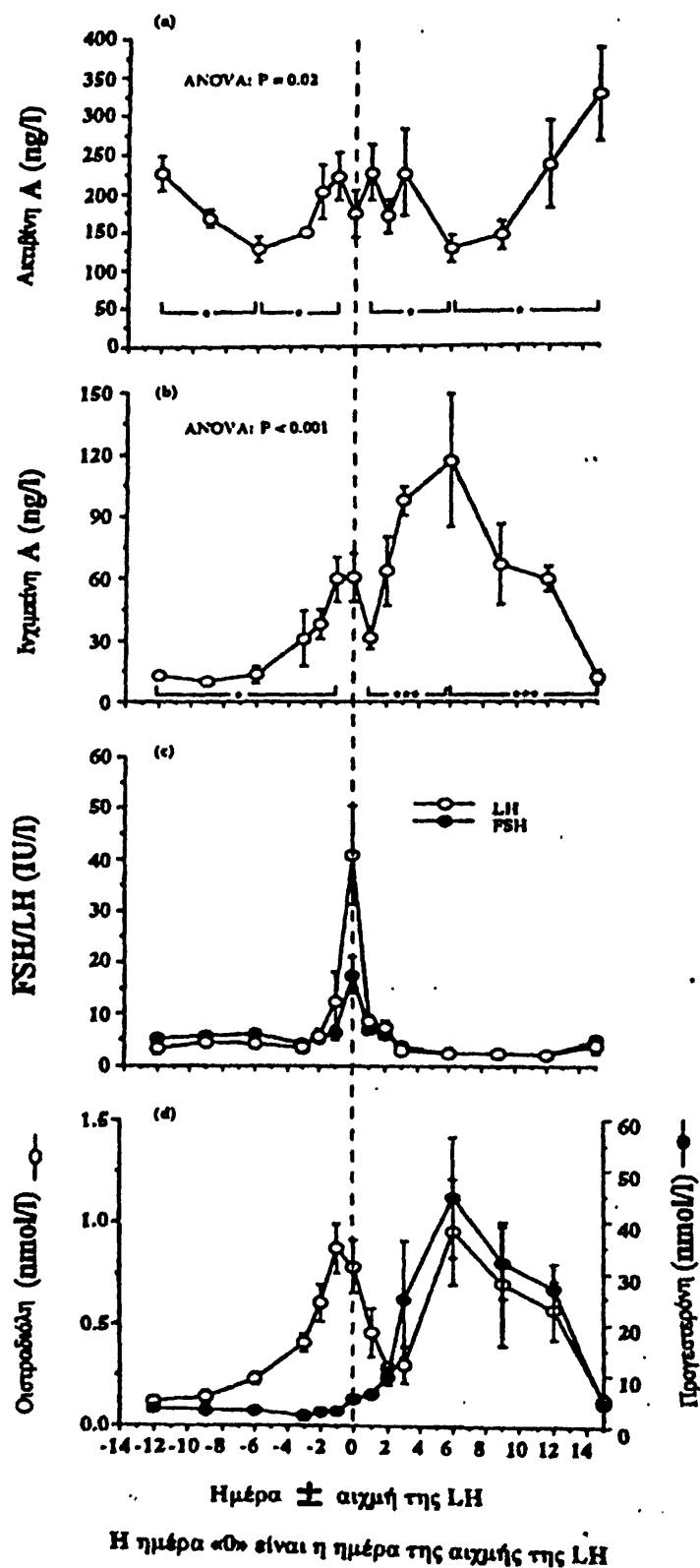
Η έκκριση της ινχιμπίνης-B από τα ωοθυλάκια που φέρουν άντρο πιθανώς να διαρκεί μικρό χρονικό διάστημα, καθώς οι συγκεντρώσεις της τόσο στο πλάσμα όσο και στο ωοθυλακικό υγρό ελαττώνονται όσο πλησιάζει η ωοθυλακιορρηξία. Η αιχμή της έκκρισης της ινχιμπίνης-B είναι καθαρά μεταγενέστερη από εκείνη της ινχιμπίνης-A, που συμβαίνει στην περιωοθυλακιορρηκτική περίοδο. Η πηγή όμως της έκκρισης της ινχιμπίνης-B δεν είναι ξεκάθαρη. Πιθανώς να προέρχεται από την απελευθέρωση του ωοθυλακικού υγρού από το ερρηγμένο ωοθυλάκιο στην περιτοναϊκή κοιλότητα, παρά από εκ νέου (de novo) έκκριση. Όσον αφορά όμως στην έκκριση της ινχιμπίνης-A παρατηρείται - σε πλήρη αντίθεση με τα ανωτέρω - υψηλότερη συγκεντρώση στο πλάσμα και στην έκφραση της βΑ υπομονάδας κατά την ωχρινική φάση, παρά κατά την ωοθυλακική.

Η ακτιβίνη έχει αντίθετη δράση ως προς την ινχιμπίνη.

Παλαιότερες μελέτες έδειξαν σημαντική παρακρινική δράση της ινχιμπίνης-A και της ακτιβίνης-A στην τοπική ρύθμιση της ωοθηκικής λειτουργίας. Για την ινχιμπίνη-B και την ακτιβίνη-B όμως, αυτό παραμένει άγνωστο.

Η ακτιβίνη είναι ένα μη στεροειδές ωοθηκικό πεπτίδιο, που είναι διμερές των β-υπομονάδων και γι' αυτό θεωρείται ότι υπάρχουν τρεις πιθανές μορφές ακτιβίνης : Η ακτιβίνη-A (βΑ-βΑ), η ακτιβίνη-B (βΒ-βΒ) και η ακτιβίνη-AB (βΑ-βΒ).





Σχήμα 7: Μέσες ($\pm$ SEM) συγκεντρώσεις της ακτιβίνης - A (a) της ινχιμπίνης- A (b), LH και FSH (c) και οιστραδιόλης και προγεστερόνης (d) στον ορό, στη διάρκεια ενός φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Η έκκριση της ακτιβίνης-A παρουσιάζει μία διφασική διακύμανση κατά την διάρκεια ενός φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου (Muttukrishna et al.). Στην αρχή λοιπόν, κατά την πρώτη ημέρα της εμμήνου ρύσεως, βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Στην διάρκεια της πρώιμης ωοθυλακικής φάσης οι συγκεντρώσεις της υποδιπλασιάζονται, για να αυξηθούν στην συνέχεια, κατά την διάρκεια της μέσης προς προχωρημένης ωοθυλακικής φάσης. Κατά την περιωοθυλακιορρηκτική περίοδο, η ακτιβίνη-A παραμένει σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις, για να ελαττωθεί σημαντικά προς ένα ναδίρ κατά την μέση ωχρινική φάση. Από εκεί και πέρα οι συγκεντρώσεις της ακτιβίνης-A αυξάνονται προοδευτικά, για να φθάσουν στο υψηλότερο σημείο την τελευταία ημέρα του κύκλου, πριν από την έναρξη της εμμηνορρυσίας (Βλ. Σχ 7). Έτσι, κατά την διακυκλική περίοδο (μετάβαση από την προχωρημένη ωχρινική φάση του προηγούμενου, στην αρχή του επόμενου κύκλου), οι συγκεντρώσεις της ακτιβίνης-A στο πλάσμα είναι οι μέγιστες, ενώ τα επίπεδα της ινχιμπίνης-A, οιστραδιόλης και προγεστερόνης είναι τα ελάχιστα. Έτσι, μπορεί να υποθέσει κανείς μία ροπή προς αρνητική συσχέτιση της ακτιβίνης-A προς την ινχιμπίνη-A, την οιστραδιόλη και την προγεστερόνη, παίζοντας ίσως έναν σημαντικό θετικό ρόλο στους μηχανισμούς ωχρινόλυσης. Από την άλλη πλευρά, παρατηρώντας μια ισχυρή ροπή για θετική συσχέτιση μεταξύ ακτιβίνης-A και FSH στην διακυκλική φάση, μας επιτρέπει να υποθέσουμε ότι η ακτιβίνη έχει επίσης έναν ρόλο στην εξαρτώμενη από την FSH στρατολόγηση (επιλογή) των ωοθυλακίων, που θα αναπτυχθούν στον επόμενο κύκλο.

Το γεγονός ότι η συγκέντρωση της ακτιβίνης-A στο πλάσμα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι διπλάσια εκείνης των γυναικών με φυσιολογικό κύκλο, μας επιτρέπει να υποθέσουμε ότι εκκριτικά παράγωγα της λειτουργικής ωοθήκης (στεροειδή; ινχιμπίνη; φολλιστατίνη;) ίσως ασκούν μία τονική καταστολή της εξωγοναδικής παραγωγής της ακτιβίνης-A.



Η ακτιβίνη αυξάνει την αρωματοποίηση και την έκκριση της FSH. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι η ιχθυμίνη και ακτιβίνη δρουν άμεσα στα κύτταρα θήκης για να ρυθμίσουν την σύνθεση των ανδρογόνων.

Η ιχθυμίνη αυξάνει την διεγερτική δράση της LH και IGF-1 ενώ η ακτιβίνη την αναστέλλει (Hiller S.G. et al., 1991). Πριν από την ωοθυλακιορρηξία η ακτιβίνη αναστέλλει την παραγωγή προγεστερόνης από τα κοκκώδη κύτταρα και ίσως με τον μηχανισμό αυτό να προλαμβάνει μια πρόωρη ωχρινοποίηση.

Στους άρρενες, η ακτιβίνη αναστέλλει ενώ η ιχθυμίνη διευκολύνει την έκκριση της LH και την σύνθεση ανδρογόνων από τα κύτταρα του Leidig.

Η φολιστατίνη - είναι ένα πεπτιδίο που βρίσκεται στο ωοθυλάκιο σε μεγάλες συγκεντρώσεις και είναι πιθανώτατα η κυρίαρχη συνδέουσα με τις ιχθυμίνη / ακτιβίνη πρωτεΐνη, ρυθμίζοντας τοπικές παρακρινείς και αυτοκρινείς λειτουργίες (Roberston D.M., 1992).

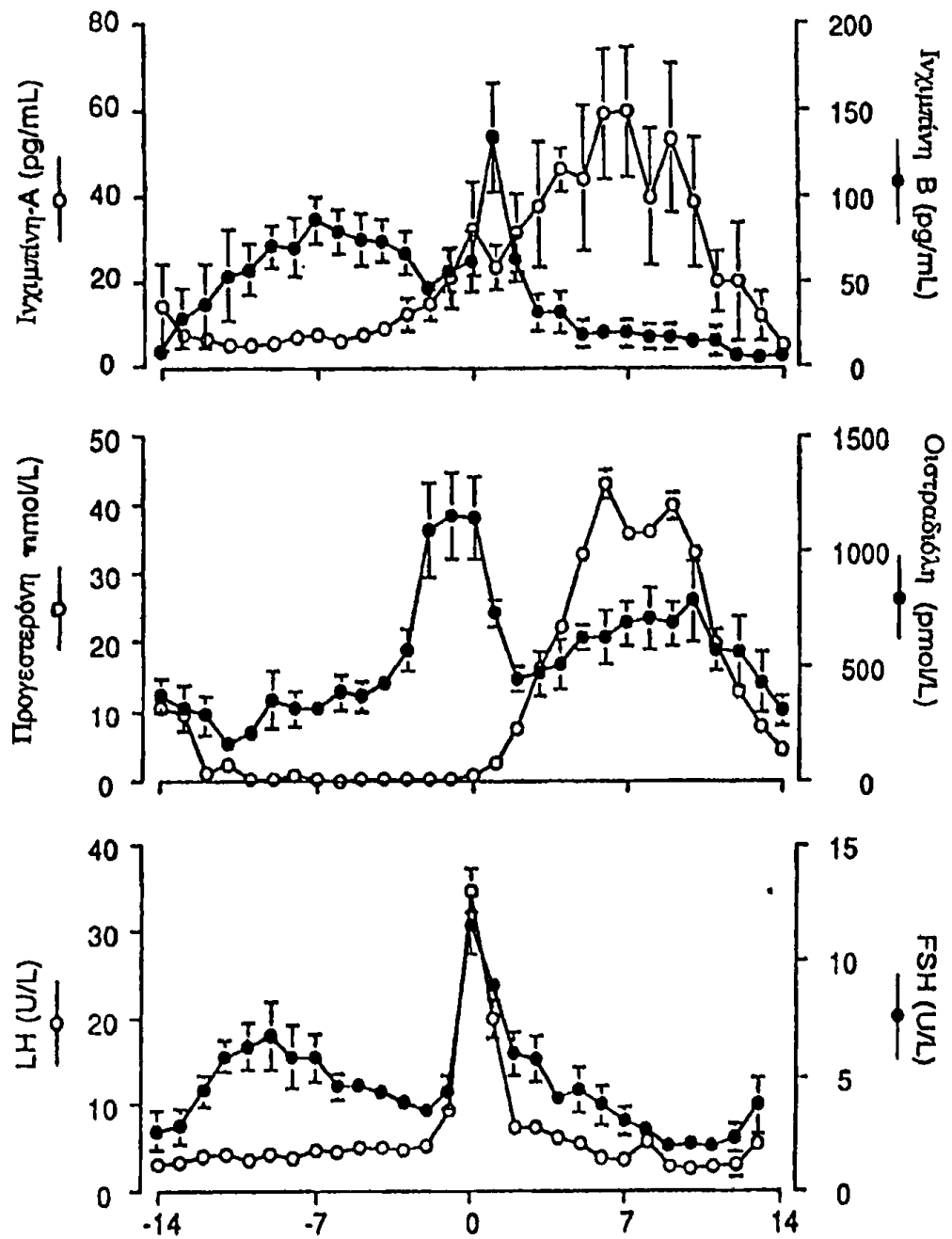
Διαφέρει από την ιχθυμίνη και την ακτιβίνη, παρομοιάζεται δε με τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF) (Adashi M.D., 1992). Η φολιστατίνη αναστέλλει τη δράση της ακτιβίνης και διευκολύνει εκείνη της ιχθυμίνης (Demura R., et al., 1993). Τα κυκλοφορούντα επίπεδα της φολιστατίνης στο αίμα ταυτίζονται με εκείνα των οιστρογόνων και της ιχθυμίνης (Mc Naughton J., et al., 1992).

Και τα τρία προαναφερθέντα πεπτιδία λειτουργούν τοπικά στο ωοθυλάκιο και στην υπόφυση (Buckler H.M., et al., 1991), (Lenton E. et al., 1991).

Η κλασσική παραδοχή ότι η οιστραδιόλη είναι η σημαντικότερη ορμόνη που μεταφέρει μηνύματα στον εγκέφαλο, καθώς και ένας τοπικός ρυθμιστής εντός του ωοθυλακίου μέχρι την ωοθυλακιορρηξία, τελευταία αμφισβητείται. Αυτό συμβαίνει γιατί η παραδοχή ότι η συγκέντρωση οιστρογόνων εντός του ωοθυλακίου παίζει σημαντικότερο ρόλο, βασίζεται σε ενδείξεις που ελήφθησαν από πειράματα σε τρωκτικά. Σε μελέτες που έγιναν σε πρωτεύοντα όμως, δεν λαμβάνονται παρόμοιες ενδείξεις. Έτσι, στα ωοθυλάκια των



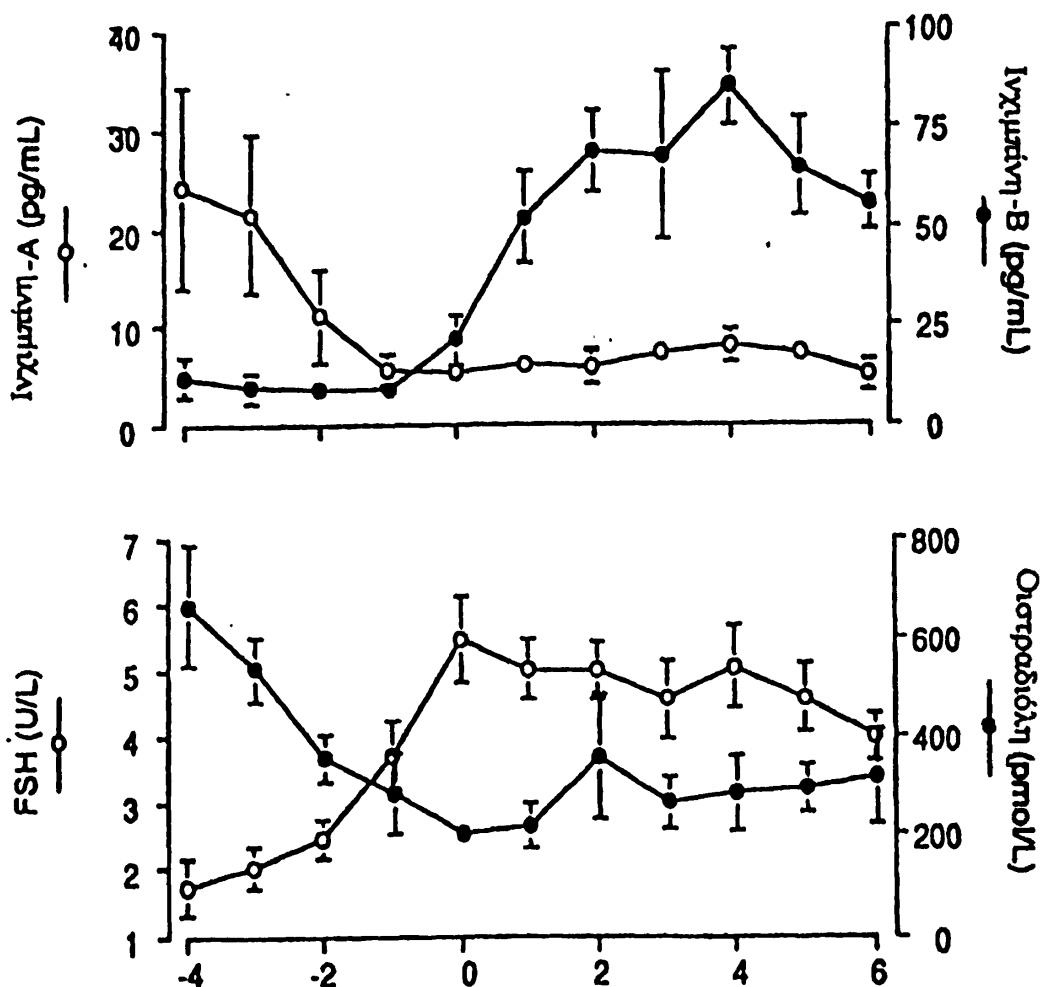
πρωτεϊνών, τοπικά αυτοκρινή / παρακρινή πεπτιδία πιθανώς να έχουν αντικαταστήσει τις στεροειδείς ορμόνες ως κυρίαρχοι ρυθμιστές.



Η ημέρα «0» είναι η ημέρα της αιχμής της LH

Σχήμα 8 : Οι συγκεντρώσεις στον ορό της ινχιμπίνης - Α και ινχιμπίνης - Β, οιστραδιόλης και προγεστερόνης και LH και FSH στη διάρκεια ενός φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου σε σχέση με την μεσοκυκλική αιχμή της LH.





Η ημέρα "0" είναι η ημέρα της διακυκλικής αιχμής της FSH

Σχήμα 9 : Οι συγκεντρώσεις της ινχιμπίνης - A και ινχιμπίνης - B, οιστραδιόλης και FSH στη διάρκεια της μετάβασης από το τέλος της ωχρινικής στην αρχή της ωοθυλακικής φάσης του επόμενου κύκλου.

Το ωοθυλάκιο λίγο πριν την ωοθυλακιορρηξία.

Τα κοκκώδη κύτταρα του κυρίαρχου ωοθυλακίου διογκώνονται περισσότερο, κι εμφανίζουν στο κυτταρόπλασμά τους έγκλειστα λιπίδια. Τα κύτταρα της θήκης εμφανίζουν κενोटόπια και η αιμάτωσή τους αυξάνεται. Στα ωάρια η διαδικασία της μειωτικής διαιρέσεως προχωράει προς το τέλος της. Πλησιάζοντας την πλήρη ωρίμανση το ωοθυλάκιο παράγει αυξημένες ποσότητες οιστρογόνων, φτάνοντας το μέγιστο της παραγωγής των 24-36 ώρες πριν την ωοθυλακιορρηξία.



Με την συνεργική δράση των οιστρογόνων η FSH προκαλεί την δημιουργία υποδοχέων LH στα κοκκώδη κύτταρα. Μαζί με την αύξηση των οιστρογόνων αρχίζει και η εκκριτική αιχμή της LH, η οποία αιχμή θα καθορίσει και την τύχη των υπολοίπων ωοθυλακίων με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε οιστρογόνα. Δια μέσου υποδοχέων της η LH προάγει την ωχρινοποίηση των κοκκωδών κυττάρων στο κυρίαρχο ωοθυλάκιο, με αποτέλεσμα την έναρξη παραγωγής της προγεστερόνης (Mc Natty K.P., et al., 1979).

Η μικρή αλλά σημαντική αύξηση στην παραγωγή της προγεστερόνης στην περίοδο πριν την ωορρηξία έχει σημαντική αξία (Yoshimura Y. et al., 1987).

Η προγεστερόνη επηρεάζει τη θετική δράση των οιστρογόνων διευκολύνοντας τη θετική feedback ανταπόκριση της LH. Η προγεστερόνη παίζει κάποιο ρόλο στη μεσοκυκλική αύξηση της FSH, η οποία με τη σειρά της εξασφαλίζει τον απαραίτητο αριθμό των υποδοχέων LH στα κοκκώδη κύτταρα (Paustein C.J. et al., 1978), (Judd S. et al., 1992).

Επίσης η προωοθυλακιωρρηκτική φάση συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων 17 υδροξυ - προγεστερόνης, στεροειδές το οποίο δεν φαίνεται να παίζει ρόλο στην ρύθμιση του κύκλου. Ενώ το κυρίαρχο ωοθυλάκιο προωθείται για ωοθυλακιωρρηξία, τα υπόλοιπα θα υποστούν ατρησία. Έτσι τα κύτταρα θήκης επανέρχονται στην αρχική τους φύση ως κύτταρα στρώματος, διατηρώντας την ικανότητα παραγωγής στεροειδών. Επειδή τα κύτταρα θήκης παράγουν ανδρογόνα, η αύξηση του στρώματος στο τέλος της ωοθυλακικής φάσης συνοδεύεται από αύξηση των ανδρογόνων μεσοκυκλικά. Υπάρχει 15% αύξηση της ανδροστενδιόνης και 20% της τεστοστερόνης. Αυτή η δραστηριότητα ευνοείται από τη δράση της ιχθυμπίνης.

Η παραγωγή ανδρογόνων σε αυτή τη φάση έχει 2 σκοπούς : 1) τοπική δράση, για την εξασφάλιση της ατρησίας των λιγότερο - προικισμένων ωοθυλακίων, 2) συστηματική δράση, για αύξηση της libido.



Β. Ωοθυλακιορρηξία

Η αύξηση της οιστραδιόλης προκαλεί διαμέσου θετικού feedback μηχανισμού την αύξηση της έκκρισης της LH. Χρειάζονται 2 προϋποθέσεις για να επιτευχθεί η απότομη αύξηση της LH : α) οι συγκεντρώσεις των οιστρογόνων και β) κάποιο χρονικό διάστημα που θα παραμείνουν αυξημένα (Yen S.S.C., 1986).

Στη γυναίκα, τα οιστρογόνα θα πρέπει να ξεπεράσουν τα 200pg/ml (730nmol/L) και τα επίπεδα αυτά να παραμείνουν για περίπου 50 ώρες.

Η δράση των οιστρογόνων ασκείται στην υπόφυση προκαλώντας αύξηση των υποδοχέων της GnRH (up-regulation) και κατά συνέπεια μεσοκυκλική έκκριση γοναδοτροφινών.

Μία λογική και ακριβής εκτίμηση τοποθετεί την ωοθυλακιορρηξία 34-36 ώρες μετά την αιχμή της LH, που συμβαίνει 12 ώρες μετά την αιχμή των οιστρογόνων.

Η έναρξη του μεσοκυκλικού κύματος της LH φαίνεται να είναι ο πιο αξιόπιστος δείκτης της επικείμενης ωοθυλακιορρηξίας, που λαμβάνει χώρα 34-36 ώρες πριν από την ωοθυλακιορρηξία, όπως προαναφέρθηκε. Χρειάζεται η συγκέντρωση της LH να διατηρηθεί για περίπου 14-27 ώρες, με σκοπό την πλήρη ωρίμανση του ωοθυλακίου (Testart J. et al., 1982).

Συνήθως η μεσοκυκλική αιχμή της LH διατηρείται για 48-50 ώρες. Η αύξηση της LH αρχίζει μαζί με :

- α) την τελική φάση της διαδικασίας της μειώσεως του ωαρίου,
- β) την ωχρινοποίηση των κοκκωδών κυττάρων,
- γ) την έναρξη της συνθέσεως των προσταγλανδινών που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρήξη του ωοθυλακίου (Lumsden M.A. et al., 1986),
- δ) την έναρξη ελάττωσης της οιστραδιόλης.

Με την αύξηση της LH τα επίπεδα της προγεστερόνης συνεχίζουν να αυξάνουν μέχρις ότου γίνει η ωοθυλακιορρηξία. Η προοδευτική αύξηση της προγεστερόνης πιθανώς να μειώνει την έκκριση της LH με μηχανισμό αρνητικού feedback. Εκτός της κεντρικής της δράσης, η



προγεστερόνη πιθανώς αυξάνει και την ελαστικότητα του τοιχώματος του ωοθυλακίου. Επίσης η FSH, η LH και η προγεστερόνη επιτείνουν την ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων που προκαλούν την διάλυση του κολλαγόνου του τοιχώματος του ωοθυλακίου. Η γοναδοτροφινική αιχμή είναι υπεύθυνη για την έκκριση ισταμίνης που σε ορισμένα πειραματόζωα προκαλεί από μόνη της την ωοθυλακιορρηξία.

Εκτός της μεσοκυκλικής αιχμής της LH, υπάρχει κι εκείνη της FSH. Η αιχμή της FSH ίσως εξαρτάται εξ' ολοκλήρου από την προωοθυλακιορρηκτική αύξηση της προγεστερόνης. Όπως και η LH, η FSH δραστηριοποιεί τα πρωτεολυτικά ένζυμα, βοηθώντας την διάλυση των κοκκωδών κυττάρων που περιβάλλουν το ωοθυλάκιο (cumulus), έτσι ώστε το ωάριο αποσπάται από την μάζα των κοκκωδών κυττάρων ακριβώς πριν την ωοθυλακιορρηξία.

Στη διαδικασία αυτή περιλαμβάνεται και η σύνθεση υαλουρονικού οξέως που αυξάνεται από την FSH.

Επίσης μία επαρκής αιχμή FSH εξασφαλίζει επαρκή αριθμό υποδοχέων LH στα κοκκώδη κύτταρα. Πρέπει να σημειωθεί ότι μια βραχεία ή ανεπαρκής ωχρινική φάση παρατηρείται σε κύκλους όπου τα επίπεδα της FSH είναι χαμηλά, ή αναστέλλονται σε διάφορες φάσεις της ωοθυλακικής φάσης.

Ο μηχανισμός της αιχμής της LH είναι άγνωστος. Μερικές ώρες μετά την αιχμή της LH υπάρχει μια πτώση των οιστρογόνων. Πιθανολογείται επίσης ότι η προοδευτική αύξηση της προγεστερόνης τερματίζει την έκκριση της LH με μηχανισμό αρνητικού feedback.

Μια απλώς επαρκής γοναδοτροφινική έκκριση δεν εξασφαλίζει την ωοθυλακιορρηξία. Το ωοθυλάκιο πρέπει να είναι σε κατάλληλο στάδιο ωριμότητας για να απαντήσει στο ωοθυλακιορρηκτικό ερέθισμα.

Οι προσταγλανδίνες των σειρών E και F αυξάνονται εντυπωσιακά στο υγρό του ωοθυλακίου πριν από την ωοθυλακιορρηξία (34α). Πιθανώς να προκαλούν απελευθέρωση λυσοσωμάτων, τα οποία διαλύουν το τοίχωμα του ωοθυλακίου. Επίσης σε συνεργασία με την ωκυτοκίνη του ωοθυλακικού υγρού προκαλούν σύσπαση των λείων



μυϊκών ινών που υπάρχουν γύρω από το ωοθυλάκιο, συμβάλλοντας στην έξοδο του ωαρίου.

Στο ωοθυλακικό υγρό παράγονται επίσης διάφορα άλλα πεπτιδία με σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ωοθυλακίου, όπως : α) Προρενίνη, ανενεργή πρόδρομη ουσία της ρενίνης (Itskovitz J. et al., 1987). Τα επίπεδα της ουσίας αυτής αυξάνονται στην μέση του κύκλου, στην εκκριτική φάση και πιθανόν στα πρώτα στάδια της κίνησης. Η αύξηση της προρενίνης στην ωοθήκη δεν ευθύνεται για τις αλλαγές στο πλάσμα της ενεργούς της μορφής - της ρενίνης. Συμβάλλει στην στεροειδογένεση, μεταβολισμό των προσταγλανδινών, και την αγγειογένεση.

β) ACTH, β-λιποπρωτείνες, ενδορφίνες, εγκεφαλίνες - τα επίπεδα τους αυξάνονται λίγο πριν από την ωοθυλακιορρηξία.

γ) Η ωκυτοκίνη υπάρχει επίσης στη φάση πριν από την ωοθυλακορρηξία (Shukovski L., 1992).

Ωχρο σωματίο - Ωχρινική φάση

Γ. Ωχρο σωματίο

Όπως αναφέραμε προηγουμένως, η μεσοκυκλική αιχμή της LH σηματοδοτεί την διεργασία της ωοθυλακορρηξίας, κατά την οποία ένα τμήμα του ωοφόρου δίσκου που περιέχει το ωκυτταρο αποσπάται από την κοκκώδη στιβάδα που βρίσκεται στο υγρό του άντρου. Το τοίχωμα του ωοθυλακίου πλησιάζει προς την επιφάνεια της ωοθήκης και προκαλεί μια προπέτεια, ορατή ακόμη και μακροσκοπικά, που ονομάζεται στίγμα. Σε αυτό το σημείο τα τοιχώματα του ωοθυλακίου και της ωοθήκης λεπτύνονται και σε μικρό χρονικό διάστημα προκαλείται η ρήξη και η έξοδος του ωκυττάρου στην κοιλότητα της πυέλου. Αμέσως μετά την απελευθέρωση του ωαρίου τα κοκκώδη κύτταρα αυξάνουν όλο και περισσότερο σε μέγεθος. Ταυτόχρονα με τη μεγέθυνση τους, τα κοκκώδη κύτταρα αποκτούν κενोटόπια με λιποσταγονίδια και εμφανίζουν υποκίτρινη χρωστική ουσία, την λουτεΐνη, από όπου παίρνει και το όνομά του το **ωχρο σωματίο**.



(**corpus luteum**). Τα κύτταρα της έσω θήκης πολλαπλασιάζονται, διασπούν την βασική στιβάδα και εισέρχονται στην κοκκώδη στιβάδα (Πάντος Γ., 1995). Νεόπλαστα αγγεία εισχωρούν στα κοκκώδη κύτταρα (υπό την επήρεια παραγόντων που προκαλούν την αγγειογένεση) έως και την κεντρική κοιλότητα και συχνά την γεμίζουν με αίμα. Την 8^η-9^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία, η αγγείωση έχει φτάσει στο μέγιστο ταυτόχρονα με αυξημένη συγκέντρωση στεροειδών. Ορισμένες φορές αυτή η νεοαγγείωση μπορεί να καταλήξει σε μη ελεγχόμενη αιμορραγία, που μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε στιγμή στην ωχρινική φάση. Πράγματι, γυναίκες που βρίσκονται σε αντιπηκτική αγωγή κινδυνεύουν από αιμορραγία ωχρού σωματίου. Οι ασθενείς αυτές πρέπει να λάβουν αγωγή ανασταλτική της ωοθυλακιορρηξίας. Μέσω της αγγείωσης των κοκκωδών κυττάρων, προσάγονται χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) σε μεγάλες ποσότητες. Από την χοληστερόλη που περιέχεται στις LDL, γίνεται η στεροειδογένεση, δηλαδή η παραγωγή οιστρογόνων και προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο.

Η λειτουργική ζωή του ωχρού σωματίου διαρκεί περίπου 14+/-2 ημέρες, η οποία εξαρτάται από μια συνεχή τονική έκκριση της LH.

Εκτός από τα κοκκώδη κύτταρα και τα κύτταρα της έσω θήκης στο ωχρό σωματίο περιλαμβάνονται ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα.

Τα κοκκώδη κύτταρα συμμετέχουν στην παραγωγή προγεστερόνης και οιστρογόνων, ενώ τα ανδρογόνα παράγονται από τα κύτταρα θήκης. Τα προαναφερθέντα ενδοθηλιακά κύτταρα, εκτός από την ιδιότητά τους να διατηρούν την αιματική ροή, παράγουν βιολογικά δραστικές ουσίες, αυξητικούς παράγοντες, προστακυκλίνες και ενδοθελίνες (Brannian J.D. et al., 1992). Τα μακροφάγα παράγουν τον TNF-α (tumor necrosis factor) που παίζει σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση.

Το σημαντικότερο γεγονός στην ωχρινική φάση είναι η αύξηση της προγεστερόνης ,φτάνοντας σε υψηλά επίπεδα 8 ημέρες μετά την αιχμή της LH.



Η προγεστερόνη δρα τοπικά και κεντρικά αναστέλλοντας την ανάπτυξη νέων ωοθυλακίων. Λόγω αρνητικού feedback των οιστρογόνων, προγεστερόνης και ινχιμπίνης, η LH και η FSH του πλάσματος ελαττώνονται σε όλη τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Η ινχιμπίνη, που προέρχεται από τα ωχρινοποιημένα κοκκώδη κύτταρα, αυξάνεται στην 2^η φάση του κύκλου και συμβάλλει στην μείωση της έκκρισης της FSH (Mc Lachlin R.I., et al., 1989). Κατά το τέλος της ωχρινικής φάσης όμως, η ινχιμπίνη μειώνεται προκαλώντας σταδιακά την αύξηση της FSH.

Η μεγίστη καταστολή των γοναδοτροφινών συμβαίνει στην μέση της ωχρινικής φάσης του κύκλου, όταν η συγκέντρωση των οιστρογόνων, προγεστερόνης και ινχιμπίνης είναι στα υψηλότερα επίπεδα.

Μετά από 9-11 ημέρες το ωχρό σωματίο αρχίζει να εκφυλίζεται με μηχανισμό ο οποίος παραμένει άγνωστος. Σε θηλαστικά έχει βρεθεί ότι η προσταγλανδίνη F2a η οποία παράγεται στην μήτρα ρυθμίζει την διάρκεια του ωχρού σωματίου, δρώντας σαν ωχρινολυτικός παράγοντας (Zelinski – Wooten M.B. et al., 1990).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η διεργασία της εκφύλισης του ωχρού σωματίου μπορεί να αποδοθεί σε οιστρογόνα. Η αυτόματη αύξηση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων στην αρχή της εκκριτικής φάσης έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της παραγωγής προγεστερόνης. Έγχυση οιστραδιόλης σε ωοθήκη όπου υπάρχει ωχρό σωματίο προκαλεί ωχρινόλυση ενώ έγχυση στην άλλη ωοθήκη δεν έχει κανένα αποτέλεσμα.

Η απουσία υποδοχέων οιστρογόνων στο ωχρό σωματίο θα μπορούσε να αποκλείσει την ύπαρξη ωχρινολυτικού μηχανισμού των οιστρογόνων, εκτός εάν η δράση αυτή δεν διενεργείται μέσω υποδοχέων. Είναι γνωστός ο ρόλος των οιστρογόνων στη σύνθεση υποδοχέων της προγεστερόνης στο ενδομήτριο. Ανεπαρκής αριθμός υποδοχέων προγεστερόνης, λόγω ανεπαρκούς αρχικά οιστρογονικής δράσης, είναι ένας πιθανός μηχανισμός που οδηγεί σε στέρωση ή πρόωρη αποβολή.



Σύμφωνα με τους Auletta et al., η προσταγλανδίνη F2a (Auletta F.J. et al., 1989, Kauma S. et al., 1990), που παράγεται στην ωοθήκη κατά τη διάρκεια της ζωής του ωχρού σωματίου, δρα σαν ωχρινολυτικός παράγοντας, η δε δράση αυτής ενισχύεται από τα οιστρογόνα που παράγονται στην εκκριτική φάση.

Επίσης ο ρόλος της ωκυτοκίνης που παράγεται από το ωχρό σωματίο, στην πρόκληση ωχρινόλυσης παραμένει ακόμη άγνωστος.

Η ωοθυλακιορρηξία καθορίζει τον χρόνο ζωής του ωχρού σωματίου, το οποίο εκφυλίζεται αναπόφευκτα εάν δεν συμβεί κύηση. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης το ωχρό σωματίο παρατείνεται λόγω της παρουσίας της χοριακής γοναδοτροφίνης (hCG), που παράγεται από την τροφοβλάστη και έχει συγγενή δομή με την LH (Catt K. J. et al., 1975). Το νέο αυτό ερέθισμα εμφανίζεται 9-13 ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία, ακριβώς πριν υποστραφεί το ωχρό σωματίο. Η hCG διατηρεί τη στεροειδογένεση του ωχρού σωματίου έως την 9-10η εβδομάδα κύησης, όταν ο μηχανισμός αυτός αναλαμβάνεται από τον πλακούντα.

Η πτώση της στεροειδογένεσης στο τέλος της ωχρινικής φάσης (Fritz M. et al., 1991), σηματοδοτείται από την απώλεια της ικανότητας των μικρού μεγέθους κυττάρων να ανταποκρίνονται στην LH (O' Hara A. et al., 1987), καθώς και την ελάττωση του αριθμού των μεγάλου μεγέθους κυττάρων (Brannian J. D. et al., 1991). Πιθανολογείται ότι η hCG διεγείρει τα "μεγάλα κύτταρα" του ωχρού σωματίου, τα οποία ανταποκρίνονται με την παραγωγή προγεστερόνης για τη διατήρηση της κύησης στα αρχικά στάδια (Schwall R. et al., 1986).

Μετάπτωση από την ωχρινική στην παραγωγική φάση.

Το τέλος της ζωής του ωχρού σωματίου σηματοδοτείται από την έλευση της εμμήνου ρύσεως, αλλά και την έναρξη επιλογής του κυρίαρχου ωοθυλακίου του επόμενου κύκλου (Filicori M. et al., 1984). Οι ορμονικές αλλαγές αυτής της περιόδου αφορούν τις GnRH, FSH, LH, οιστραδιόλη, προγεστερόνη και ινχιμπίνη (Daya S., 1989), (Wentz A., 1979).



Δύο ημέρες πριν από την έναρξη της εμμήνου ρύσεως αρχίζει μια εκλεκτική αύξηση της FSH, η οποία οφείλεται κυρίως σε δύο μηχανισμούς : α) στην πτώση των στεροειδών στην ωχρινική φάση και της ινχιμπίνης (Α και Β) και β) στην αλλαγή της έκκρισης της GnRH. Τα κοκκώδη κύτταρα του ωχρού σωματίου παράγουν ινχιμπίνη-Α, η οποία όπως προαναφέραμε, φθάνει στο μέγιστο της παραγωγής της στο μέσο της εκκριτικής φάσης και κατά συνέπεια καταστέλλει την παραγωγή της FSH από την υπόφυση. Η ινχιμπίνη-Α φθάνει στο ελάχιστο στο τέλος της εκκριτικής φάσης, καθώς και τις πρώτες 5 ημέρες της παραγωγικής φάσης. Σε αυτή την περίοδο η αύξηση της FSH συντελεί στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων.

Η επιλεκτική δράση της ινχιμπίνης-Α στην FSH αλλά όχι στην LH αποτελεί την αιτία της μεγαλύτερης αύξησης της FSH στο τέλος της εκκριτικής και αρχή της παραγωγικής φάσης.

Οι στεροειδείς ορμόνες που παράγονται από το ωχρό σωματίο δρουν κατασταλτικά στην κατά ώσεις έκκριση της GnRH (Chaffkin L.M. et al., 1990). Η μείωσή τους στο τέλος της εκκριτικής φάσης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής της GnRH, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την έκκριση της FSH και της LH.

Κατά το χρονικό αυτό διάστημα η LH αυξάνεται κατά 2 φορές, ενώ η FSH κατά 3,5 φορές. Η σημαντική αυτή αύξηση της FSH αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για την αποφυγή της ατρησίας των ωοθυλακίων και την επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου.

Η ελάττωση της παραγωγής οιστραδιόλης από το ωχρό σωματίο κατά το τέλος της εκκριτικής φάσης έχει επίσης σαν αποτέλεσμα την αύξηση της απαντητικότητας της υπόφυσης στην GnRH, δεδομένου ότι η οιστραδιόλη ασκεί αρνητικό feed-back στην παραγωγή της FSH από την υπόφυση.

Δ. Αυξητικοί παράγοντες και ο ρόλος τους στην γεννητική λειτουργία

Οι αυξητικοί παράγοντες είναι πολυπεπτίδια που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ωοθυλακίου και στην ωοθυλακιορρηξία (Homburg



R. et al., 1988). Οι παράγοντες αυτοί δεν είναι κλασσικές ενδοκρινείς ουσίες, αλλά η δράση τους είναι τυπική διαμέσου των υποδοχέων των κυτταρικών μεμβρανών. (Αυτοκρινής ή παρακρινής μηχανισμός). Είναι μόρια-αγγελιοφόροι γνωστά και σαν παράγοντες "ανάπτυξης" που μεταφέρουν μηνύματα της αυξητικής ορμόνης (GH) σε διάφορα σημεία του σώματος. Έχουν περιγραφεί σε αριθμό πάνω από 40 αυξητικοί παράγοντες. Αυτοί όμως που παίζουν ρόλο στην αναπαραγωγική λειτουργία είναι λίγοι και τους αναφέρουμε εν συντομία :

1) Σωματομεδίνες ή insuline - like growth factors

Η ινσουλίνη, ο **insuline growth factor I - IGF I** (Somatomedin C) και **insuline growth factor II - IGF II** (Somatomedin A) παίζουν ρόλο ως ενδοωθητικοί ρυθμιστές στην ανάπτυξη και τη λειτουργία των κοκκωδών κυττάρων. Ο IGF I προέρχεται από τα κοκκώδη κύτταρα με στόχο τα ίδια κύτταρα και τα κύτταρα θήκης, ενώ ο IGF II προέρχεται από τα κύτταρα θήκης, με στόχο τα ομώνυμα κύτταρα (Adashi E.Y. et al., 1985).

Το 1986 η παρουσία και η ποσότητα των IGF συσχετίστηκε με την αυξητική ορμόνη (Growth hormone), υποστηρίχθηκε δε ότι η GH προκαλεί ενδοωθητικά την παραγωγή των IGF (Barreca A. et al., 1993).

Το 1987 διαπιστώθηκε ότι η GH ενισχύει τη δράση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) στην ωρίμανση των κοκκωδών κυττάρων, γι' αυτό και χρησιμοποιήθηκε αρχικά στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (Davoren B. et al., 1986), (Mason H.D. et al., 1990).

2) Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF). Πιθανολογείται η προέλευση του στους υπογνάθιους αδένες και στα κύτταρα θήκης με στόχο τα κοκκώδη κύτταρα, το ενδομήτριο και τον τράχηλο της μήτρας.

3) Transforming growth Factor-A, πιθανολογείται ότι είναι εμβρυϊκή μορφή του EGF. Σαν προέλευση θεωρούνται διάφοροι ιστοί,



όπως : έμβρυο, πλακούντας, κύτταρα θήκης, στρωματικά κύτταρα της ωοθήκης, με δράση στον πλακούντα και τα κοκκώδη κύτταρα.

4) Transforming growth factor-B, (όπως και οι προηγούμενοι αυξητικοί παράγοντες - EGF και TGFα) έχει μιτωτική δραστηριότητα και δρα επί του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κοκκωδών κυττάρων (Casey M.L., et al., 1992), (Kauma S. et al., 1990).

Ο TGF-B ασκεί επίσης ρυθμιστική δράση σε φυσιολογικά και νεοπλασματικά κύτταρα, όπως πρόσφατα έχει διαπιστωθεί κυρίως στο μαστό και το ενδομήτριο.

5) Fibroblast growth factor. Έχει επίσης μιτωτική δραστηριότητα με δράση στον πολλαπλασιασμό και ωρίμανση των κοκκωδών κυττάρων.

Όλοι οι αυξητικοί παράγοντες προκαλούν μιτωτικές δραστηριότητες συγγενεύοντας έτσι με τα οιστρογόνα, ως προς τη δράση αυτή (Philips H. et al., 1990).

Τα οιστρογόνα προκαλούν την παραγωγή του EGF, IGF I και IGF II.

Οι αυξητικοί παράγοντες είναι παρόντες σε κάθε ιστό που επιδεικνύει έντονη μιτωτική δραστηριότητα, όπως η ωοθήκη ή το ενδομήτριο (Koutsilieris M., 1990). Σε εκχυλίσματα μήτρας βρέθηκαν αυξητικοί παράγοντες που έχουν σχέση με τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών (Koutsilieris M., 1989). Άρα η παρουσία της μήτρας μέσω των αυξητικών παραγόντων μπορεί να ασκεί δράση στην αναδόμηση των οστών.

Περιεμμηνόπαυση - Εμμηνόπαυση

Η εμμηνόπαυση είναι η μόνιμη διακοπή της εμμήνου ρύσεως λόγω απώλειας της ωοθηκικής λειτουργίας.

Η περιεμμηνόπαυση είναι η περίοδος πριν και μετά την εμμηνόπαυση (Σέγκος Χ., 1997).



Η κλιμακτήριος έχει ευρύτερη έννοια και περιλαμβάνει μια περίοδο διάβασης από την αναπαραγωγική ζωή στη μετεμμηνοπαυσιακή ζωή, περίοδο σημαδεμένη από εξασθένηση της ωοθηκικής λειτουργίας. (Είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η ηλικία της εμμηνόπαυσης). Μόνο σε 10% των γυναικών σταματά η περίοδος απότομα, χωρίς περιόδους διαταραχής της εμμήνου ρύσεως.

Η περιεμμηνοπαυσιακή διαδρομή διαρκεί κατά μέσο όρο 4 χρόνια. Έτσι, είναι χρήσιμο να θυμόμαστε ότι η ηλικία της εμμηνόπαυσης είναι μεταξύ 48-55 χρόνων. Μόνο το 1% των γυναικών θα έχουν εμμηνόπαυση πριν τα 40 τους χρόνια.

Γύρω στην ηλικία των 40 ή ανωοθυλακιόρρηξη γίνεται όλο και πιο έκδηλη. Ο κύκλος επιμηκύνεται, όλο και λιγώτερα ωοθυλάκια αναπτύσσονται στη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Η διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης (παραγωγικής) προσδιορίζει την διάρκεια του κύκλου. Αυτή η αλλαγή πριν την εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από αυξημένη FSH και ελαττωμένη συγκέντρωση ινχιμπίνης, αλλά φυσιολογικά επίπεδα οιστραδιόλης και LH.

α επίπεδα της οιστραδιόλης τα χρόνια πριν από την εμμηνόπαυση παραμένουν σε φυσιολογικές τιμές, έως ότου διακοπεί η ανάπτυξη των ωοθυλακίων.

Οι αλλαγές της FSH και ινχιμπίνης αποδεικνύουν ότι η ινχιμπίνη είναι πιο ευαίσθητος δείκτης της ωοθυλακικής επάρκειας. Έτσι, η πτώση της ινχιμπίνης και κατά συνέπεια αύξηση της FSH, αρχίζει γύρω στα 35 και προοδευτικά μειώνεται μετά την ηλικία των 40 χρόνων (Metcalf M. G., 1985). Αυτό αποδεικνύεται από την μειωμένη γονιμότητα σε αυτή την ηλικία. Έτσι εξηγείται η αδυναμία καταστολής των γοναδοτροφινών από την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, η οποία είναι συνέπεια απώλειας της ινχιμπίνης. Γι' αυτό το λόγο η FSH δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλινικά για προσδιορισμό της δόσολογίας στην εξωγενή χορήγηση οιστρογόνων.

Τα χρόνια πριν από την εμμηνόπαυση είναι μια μακρόχρονη περίοδος με αυξημένα επίπεδα FSH ($>$ από 30 IU/L), ενώ συνεχίζεται



η εμμηνορρυσία, με φυσιολογικά επίπεδα LH (Mc Kinlay S. M. et al., 1992).

Η ευκαιριακή λειτουργία του ωχρού σωματίου δείχνει ότι η προεμμηνοπαυσιακή γυναίκα δεν είναι απολύτως ασφαλής όσο αφορά μια σύλληψη, παρά μόνον όταν βεβαιωθούν τα αυξημένα επίπεδα FSH και LH. Οι μητρορραγίες και οι ανωμαλίες του κύκλου οφείλονται σε μια ανεπαρκή ωχρινική φάση ή σε ανωθυλακιωρηκτικό κύκλο. Με την εμμηνόπαυση όμως, η FSH αυξάνεται 10-20 φορές περισσότερο, και η LH 3 φορές με μέγιστη αύξηση 1-3 χρόνια μετά από την εμμηνόπαυση. Ακολουθεί μια προοδευτική, ήπια πτώση των δυο γοναδοτροφινών. Τα επίπεδα της FSH παραμένουν πιο αυξημένα από της LH, επειδή η κάθαρσή της από την κυκλοφορία υπερτερεί εκείνης της FSH (Gosden R. G., 1987). Μετά την εμμηνόπαυση τα επίπεδα της ανδροστενδιόνης είναι κατά το ήμισυ μειωμένα σε σύγκριση με την προεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Στα μετεμμηνοπαυσιακά χρόνια η ανδροστενδιόνη παράγεται κυρίως από τα επινεφρίδια και σε λιγότερο ποσοστό από την ωθήκη (Longcope C. et al, 1981).

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης δεν μειώνονται σημαντικά, και σε ορισμένες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρατηρείται μεγαλύτερη παραγωγή. Με την εξαφάνιση των ωθυλακίων και των οιστρογόνων, οι αυξημένες γοναδοτροφίνες διεγείρουν το στρωματικό ιστό της ωθήκης, αυξάνοντας την παραγωγή τεστοστερόνης. Η αναστολή των γοναδοτροφινών με GnRH ανάλογα επιφέρει μια πτώση της κυκλοφορούσης τεστοστερόνης, αποδεικνύοντας την γοναδοτροφική εξάρτηση των ωθηκών μετά από την εμμηνόπαυση. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης μετά την εμμηνόπαυση παραμένουν παρ' όλα αυτά μειωμένα και αυτό λόγω μειωμένης περιφερειακής μετατροπής της ανδροστενδιόνης.

Η κυκλοφορούσα οιστραδιόλη είναι περίπου 10-20 pg/ml (40-70 pmol/L). Το μεγαλύτερο ποσοστό, αν όχι όλο, προέρχεται από περιφερειακή μετατροπή της οιστρόνης. Στην εμμηνόπαυση, τα επίπεδα της οιστρόνης είναι μεγαλύτερα από της οιστραδιόλης, με



μέση τιμή 30-70 pg/ml. Ο λόγος ανδρογόνα / οιστρογόνα αλλάζει δραστικά μετά την εμμηνόπαυση, συνεπεία σημαντικής μείωσης των οιστρογόνων.

Με την πάροδο της ηλικίας σημειώνεται πτώση των κυκλοφορούντων ποσοτήτων δευδροεπιανδροστερόνης (DHEA) και της θειϊκής μορφής της (DHEAS), ενώ τα μετεμμηνόπαυσιακά επίπεδα ανδροστενδιόνης, τεστοστερόνης και οιστρογόνων παραμένουν σχετικά σταθερά.

Η παραγωγή των οιστρογόνων από τις ωοθήκες δεν συνεχίζεται μετά την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, τα επίπεδά τους μπορεί να παραμένουν σημαντικά λόγω της εξω-ωοθηκικής μετατροπής της ανδροστενδιόνης και τεστοστερόνης σε οιστρογόνα.

Το ποσοστό μετατροπής της ανδροστενδιόνης σε οιστρογόνα σχετίζεται με το σωματικό βάρος. Αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων από ανδροστένδιόνη σε αυξημένο σωματικό βάρος, ίσως σχετίζεται με την ικανότητα του υποδόριου λίπους να αρωματοποιήσει τα ανδρογόνα. Η αύξηση ελεύθερων οιστρογόνων με ταυτόχρονη μείωση της ορμόνης του φύλλου (SHBG), συμβάλλουν στην γνωστή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και ανάπτυξης καρκινώματος του ενδομητρίου.

Η αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα δεν περιορίζεται μόνο στον υποδόριο ιστό, διότι σχεδόν κάθε ιστός έχει αυτή την δραστηριότητα.

Τελικά, οι ωοθηκικές εφεδρείες εξαντλούνται και παρά τα πολύ αυξημένα επίπεδα των γοναδοτροφινών, η στεροειδογένεση δεν επιτυγχάνεται σε γοναδικό επίπεδο (Σέγκος Χ., 1995). Καθώς η ηλικία αυξάνεται, η συμμετοχή των επινεφριδίων στην παραγωγή προδρόμων ουσιών των οιστρογόνων, φαίνεται να μην επαρκεί.

Τα συμπτώματα ωοθυλακικής ανεπάρκειας και μειωμένης οιστρογονικής δραστηριότητας στην προεμμηνόπαυση είναι τα εξής:

1. ανωμαλίες εμμηνορρυσιακού κύκλου, συμπεριλαμβανομένης της ανωοθυλακιόρρηξης, μειωμένης γονιμότητας, και υπερμηνόρροια.



2. αγγειοκινητική αστάθεια (εξάψεις, εφιδρώσεις) (Kronnenberg F., 1990), (Swartzman L.C. et al., 1990).
3. ψυχολογικά συμπτώματα, όπως άγχος, θυμικές διαταραχές.
4. ατροφικές αλλοιώσεις : ατροφία του κοιλιακού επιθηλίου, δυσπαρέυνεια, διαταραχές του ουροποιητικού.
5. προβλήματα υγείας λόγω μακροχρόνιας οιστρογονικής στερήσεως όπως οι επιπτώσεις από την οστεοπόρωση και καρδιαγγειακά προβλήματα.

Αν και οι γνώσεις μας για τις ορμονικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της περιεμμηνοπαυσιακής περιόδου είναι από παλιά γνωστές και τεκμηριωμένες, ελάχιστα γνωρίζουμε για τις μεταβολές αυτές μετά από προκλητή - χειρουργική εμμηνόπαυση.

- Υπάρχει μόνο μία μελέτη που ερευνά τις μεταβολές των βασικών τιμών των γοναδοτροφινών κατά την διάρκεια του πρώτου μήνα μετά από ωθηκεκτομία σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, χωρίς όμως να υπάρχουν μετρήσεις της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και της ινχιμπίνης. (Monroe S.E. et al., 1972).

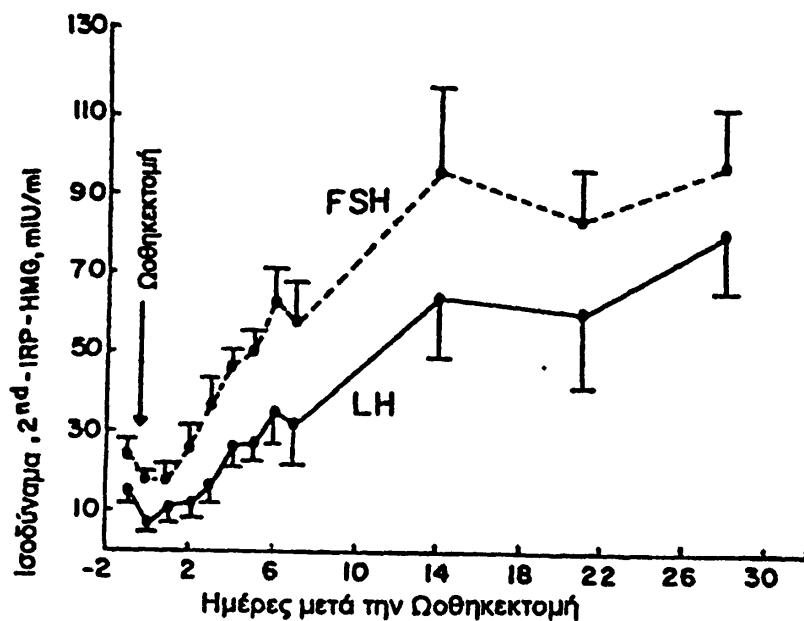
Σύμφωνα λοιπόν με την μελέτη αυτή, υπήρξε μία αρχική πτώση των γοναδοτροφινών στο πλάσμα αμέσως μετά την εγχείρηση, η οποία παρέμεινε σταθερή από μία έως πέντε ημέρες μετά την ωθηκεκτομία. Κατόπιν σημειώθηκε μία βαθμιαία αύξηση των συγκεντρώσεων των γοναδοτροφινών, αλλά ένα μήνα μετά από την ωθηκεκτομία, αν και οι συγκεντρώσεις ήταν υψηλές, δεν είχαν φθάσει στα συνήθη επίπεδα των εμμηνοπαυσιακών τιμών. Παρατηρήθηκε επίσης, ότι αρχικά οι συγκεντρώσεις της FSH αυξήθηκαν πολύ πιο γρήγορα απ' ό,τι οι συγκεντρώσεις της LH, όπως φαίνεται και στο σχήμα 10.

Στη μελέτη αυτή ακόμη, δεν αναφέρεται το ιδιαίτερο στάδιο του κύκλου κατά το οποίο αφαιρέθηκαν οι ωθήκες, ούτε υπήρξαν μετρήσεις των συγκεντρώσεων των ορμονών προ της εγχειρήσεως, για να συγκριθούν μ' αυτές της μετεγχειρητικής περιόδου (Monroe S.E. et al., 1971).



Στη μελέτη που ακολουθεί, για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία, θα χρησιμοποιηθεί το μοντέλο της μέτρησης των γοναδοτροφινών, της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και της ινχιμπίνης, όπως και η απάντηση της υπόφυσης, με τη μέτρηση των γοναδοτροφινών μετά από διέγερσή της με GnRH ανάλογο, αμέσως μετά από ωθηκεκτομία, για να αντληθούν πληροφορίες για το ρόλο που ασκούσαν οι ωθήκες στην έκκριση των γοναδοτροφινών αμέσως πριν από την αφαίρεσή τους. Οι μετρήσεις θα γίνουν σε δύο διαφορετικές φάσεις του γεννητικού κύκλου ξεχωριστά, ενώ σε δύο από τις ομάδες της μελέτης θα χορηγηθεί μετά από την εγχείρηση οιστραδιόλη σε συνεχή καθημερινή βάση.





Σχήμα 10

Σκοπός λοιπόν της μελέτης που ακολουθεί είναι να αντληθούν όσο το δυνατό περισσότερες και νεώτερες πληροφορίες για τις σχέσεις των ωοθηκικών ουσιών με αυτές του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα, βασιζόμενες σε ένα πρωτοποριακό μοντέλο, που για πρώτη φορά καταγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία, αποτελώντας ταυτόχρονα τη βάση για περαιτέρω διερεύνηση.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ:

Η παρούσα μελέτη περιέλαβε 32 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 40-46 ετών. Όλες οι γυναίκες πριν από την έναρξη της μελέτης είχαν φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, όπως αυτό εκτιμήθηκε από τη μέτρηση της FSH, που ήταν μικρότερη των 10 mIU/ml, στην πρώιμη ωοθυλακική φάση (2^η – 4^η ημέρα της εμμήνου ρύσεως), καθώς και με τη μέτρηση της προγεστερόνης την 21^η ημέρα του κύκλου και τον υπερηχογραφικό έλεγχο των ωοθηκών. Οι ασθενείς έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για την συμμετοχή τους στη μελέτη, μετά από ανάλογη πληροφόρηση και χωρίσθηκαν σε πέντε ομάδες ως εξής:

ΟΜΑΔΑ 1:

Οι γυναίκες της ομάδας 1 ήταν 7, με μέση $\pm$ SEM ηλικία $42,8 \pm 0,7$ έτη και βρίσκονταν στη μέση προς προχωρημένη ωοθυλακική φάση ενός αυτόματου εμμηνορρυσιακού κύκλου, όπως αυτό εκτιμήθηκε με ενδοκολπικό υπερηχογράφημα, σύμφωνα με το οποίο το κυρίαρχο ωοθυλάκιο ήταν διαμέτρου 16 mm. Οι ασθενείς της ομάδας αυτής μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά από κοιλιακή ολική υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή, που πραγματοποιήθηκε υπό γενική αναισθησία. Οι ενδείξεις για την εγχείρηση ήταν καλοήθεις παθήσεις της μήτρας, όπως ινομυώματα και μηνορραγία, ενώ οι ωοθήκες ήταν φυσιολογικές. Όλες οι γυναίκες ήταν σε καλή γενική κατάσταση πριν από την εγχείρηση, με επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερα των 12 gr/dl. Η εγχείρηση έγινε χωρίς καμία επιπλοκή και διήρκεσε λιγότερο από 90 min από την αρχή έως το τέλος της αναισθησίας. Κατά τη διάρκεια της εγχείρησης, επιβεβαιώθηκε η παρουσία του επικρατούντος ωοθυλακίου και η εκτιμώμενη απώλεια αίματος σε κάθε περίπτωση ήταν μικρότερη των



300 ml. Μετά την εγχείρηση, οι γυναίκες της ομάδας αυτής ήταν σε καλή γενική κατάσταση και η μετεγχειρητική πορεία υπήρξε ομαλή.

Στην ομάδα αυτή, ερευνήθηκαν οι απαντήσεις της LH και της FSH στη χορήγηση GnRH. Η πρώτη χορήγηση έγινε 2 ώρες πριν από την εγχείρηση και συνεχίστηκε ανά 12ωρο μέχρι την τέταρτη (4^η) μετεγχειρητική ημέρα και ανά 24ωρο (στις 9 το πρωί) μέχρι την όγδοη (8^η) μετεγχειρητική ημέρα. Κάθε φορά η δόση της GnRH ήταν 10 μ g εφάπαξ ενδοφλεβίως. Από κάθε γυναίκα της ομάδας αυτής λήφθηκαν 2 δείγματα αίματος σε σχέση με τη χορήγηση της GnRH. Το πρώτο δείγμα ελήφθη 15 min πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση της GnRH και το δεύτερο δείγμα 30 min μετά από τη χορήγηση της GnRH. Η λήψη στα 30 min επιλέχθηκε γιατί κατά το χρόνο αυτό επιτυγχάνεται η μέγιστη απάντηση στα 10 μ g GnRH, η οποία αντιπροσωπεύει την ευαισθησία της υπόφυσης στην ορμόνη αυτή ή τη λεγόμενη πρώτη δεξαμενή των γοναδοτρόπων κυττάρων (Wang et al 1976). Σε όλα τα δείγματα αίματος μετρήθηκαν οι βασικές τιμές της FSH και της LH, καθώς επίσης και οι βασικές τιμές της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και της ινχιμπίνης.

ΟΜΑΔΑ 2:

Ο αριθμός των γυναικών της ομάδας αυτής ήταν επίσης 7, με μέση $\pm$ SEM ηλικία $41,7 \pm 0,6$ έτη, ενώ οι γυναίκες βρίσκονταν στην πρώιμη προς μέση ωχρινική φάση του κύκλου και συγκεκριμένα πέντε ημέρες μετά από τη μεσοκύκλια αιχμή της LH. Η τελευταία ανιχνεύθηκε χρησιμοποιώντας Kits ούρων για τη μέτρηση της LH (Organon LH color, Organon Hellas, Greece) και επιβεβαιώθηκε με 2-3 δείγματα αίματος. Οι γυναίκες της ομάδας αυτής μελετήθηκαν, όπως και εκείνες της ομάδας 1, δηλαδή κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά από κοιλιακή ολική υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή, που έγινε υπό γενική αναισθησία. Οι ενδείξεις για την εγχείρηση ήταν επίσης καλοήθεις παθήσεις της μήτρας (ινομύωματα, μηνορραγία), ενώ οι ωοθήκες ήταν

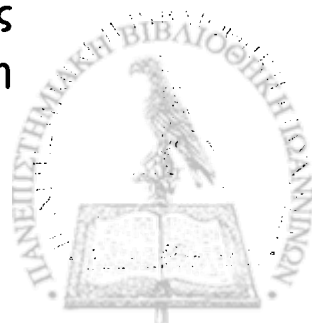


φυσιολογικές. Οι γυναίκες αυτές ήταν συγκρίσιμες με εκείνες της ομάδας 1, δηλαδή σε καλή γενική κατάσταση πριν από την εγχείρηση, με επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερα των 12 gr/dl, η δε εγχείρηση έγινε χωρίς καμία επιπλοκή και διήρκεσε λιγότερο από 90 min από την αρχή έως το τέλος της αναισθησίας. Κατά τη διάρκεια της εγχείρησης επιβεβαιώθηκε η παρουσία του ωχρού σωματίου και η εκτιμώμενη απώλεια αίματος σε κάθε περίπτωση ήταν μικρότερη των 300 ml. Μετά την εγχείρηση, οι ασθενείς ήταν σε καλή γενική κατάσταση και η μετεγχειρητική πορεία υπήρξε ομαλή.

Στην ομάδα αυτή ερευνήθηκαν, όπως και στην ομάδα 1, οι απαντήσεις της LH και της FSH στη χορήγηση GnRH, αρχίζοντας 2 ώρες πριν από την εγχείρηση και συνεχίζοντας ανά 12ωρο μέχρι την τέταρτη (4^η) μετεγχειρητική ημέρα και ανά 24ωρο (στις 9 το πρωί) μέχρι την όγδοη (8^η) μετεγχειρητική ημέρα. Κάθε φορά η δόση της GnRH ήταν επίσης 10 μ g εφάπαξ ενδοφλεβίως. Σε κάθε γυναίκα της ομάδας αυτής λήφθηκαν δύο δείγματα αίματος σε σχέση με τη χορήγηση της GnRH. Το πρώτο δείγμα ελήφθη 15 min πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση της GnRH και το δεύτερο δείγμα 30 min μετά από τη χορήγηση της GnRH. Σε όλα τα δείγματα αίματος μετρήθηκαν οι βασικές τιμές της FSH και της LH, καθώς επίσης και οι βασικές τιμές της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και της ινχιμπίνης.

ΟΜΑΔΑ 3:

Ο αριθμός των γυναικών της ομάδας αυτής ήταν 5, με μέση $\pm$ SEM ηλικία $42,1 \pm 0,6$ έτη. Οι γυναίκες μελετήθηκαν ενώ βρίσκονταν στην πρώιμη προς μέση ωχρινική φάση του κύκλου και συγκεκριμένα πέντε ημέρες μετά από την μεσοκύκλια αιχμή της LH. Η τελευταία ανιχνεύθηκε κατά τον ίδιο τρόπο όπως και στην ομάδα 2, δηλαδή χρησιμοποιώντας Kits ούρων για τη μέτρηση της LH και επιβεβαιώθηκε με δύο έως τρία δείγματα αίματος. Και οι γυναίκες της ομάδας αυτής μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά από κοιλιακή ολική υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη



ωοθηκεκτομή, που έγιναν υπό γενική αναισθησία. Οι ενδείξεις για την εγχείρηση ήταν επίσης καλοήθεις παθήσεις της μήτρας (ινομυώματα, μηννορραγία), ενώ οι ωοθήκες ήταν φυσιολογικές. Όλες οι γυναίκες ήταν σε καλή γενική κατάσταση πριν από την εγχείρηση, με επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερα των 12 gr/dl. Και σ' αυτή την ομάδα η εγχείρηση έγινε χωρίς καμία επιπλοκή και διήρκεσε λιγότερο από 90 min από την αρχή έως το τέλος της αναισθησίας. Κατά τη διάρκεια της εγχείρησης επιβεβαιώθηκε η παρουσία του ωχρού σωματίου και η εκτιμώμενη απώλεια αίματος σε κάθε περίπτωση ήταν μικρότερη των 300 ml. Μετά την εγχείρηση οι ασθενείς ήταν σε καλή γενική κατάσταση, και η μετεγχειρητική πορεία υπήρξε ομαλή.

Όπως και στις δύο προηγούμενες ομάδες, έτσι και στην ομάδα αυτή ερευνήθηκαν οι απαντήσεις της LH και της FSH στη χορήγηση GnRH, δύο (2) ώρες πριν από την εγχείρηση και κατόπιν ανά 12ωρο μέχρι την τέταρτη (4^η) μετεγχειρητική ημέρα και ανά 24ωρο (στις 9 το πρωί) μέχρι την όγδοη (8^η) μετεγχειρητική ημέρα. Κάθε φορά, η δόση της GnRH ήταν 10 μg εφάπαξ ενδοφλεβίως και λήφθηκαν δύο δείγματα αίματος. Το πρώτο δείγμα ελήφθη 15 min πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση της GnRH και το δεύτερο δείγμα ελήφθη 30 min μετά από τη χορήγηση της GnRH. Σε όλα τα δείγματα αίματος μετρήθηκαν οι βασικές τιμές της FSH της LH, της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και της ινχιμπίνης.

Στις γυναίκες της ομάδας αυτής χορηγήθηκε οιστραδιόλη διαδερμικά, με επικόλληση ειδικών επιθεμάτων (patch) στο δέρμα της κοιλιακής χώρας, σε μία περιοχή έκτασης 20 τ.εκ. (Estraderm TTS 100, CIBA- GEIGY, Athens, Greece), τα οποία απελευθέρωναν 100 μg οιστραδιόλης την ημέρα. Το πρώτο επίθεμα (patch) επικολλήθηκε αμέσως μετά την εγχείρηση και αλλάζονταν κάθε τρίτη ημέρα με ένα καινούργιο, για να επιτευχθεί σταθερή χορήγηση οιστραδιόλης καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης των γυναικών της ομάδας αυτής. Το τελευταίο (τρίτο) επίθεμα αποκολλήθηκε την ημέρα της εξόδου των ασθενών (8^η ημέρα).



ΟΜΑΔΑ 4:

Στην ομάδα αυτή συμμετείχαν 7 γυναίκες, με μέση $\pm$ SEM ηλικία $44,8 \pm 0,5$ έτη. Κατά τη διάρκεια της μελέτης οι γυναίκες βρίσκονταν στη μέση ωοθυλακική φάση του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού τους κύκλου, δηλαδή περίπου την 7^η - 8^η ημέρα του κύκλου. Αυτό εκτιμήθηκε με ενδοκολπικό υπερηχογράφημα των ωοθηκών, σύμφωνα με το οποίο το μέγεθος του κυρίαρχου ωοθυλακίου ήταν 14-16 mm. Οι ασθενείς της ομάδας αυτής υποβλήθηκαν υπό γενική αναισθησία σε κοιλιακή ολική υστερεκτομία και ωοθηκεκτομή και μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας αμέσως μετά την εγχείρηση. Οι ενδείξεις για την εγχείρηση ήταν και στην ομάδα αυτή καλοήθεις παθήσεις των έσω γεννητικών οργάνων. Η εγχείρηση έγινε χωρίς επιπλοκές και ο χρόνος της διάρκειάς της ήταν λιγότερο από 90 min από την αρχή έως το τέλος της αναισθησίας.

Η προεγχειρητική κατάσταση όλων των γυναικών και στην ομάδα αυτή ήταν καλή και στη διάρκεια της εγχείρησης δεν υπήρξαν επιπλοκές, με απώλεια αίματος παρόμοια με εκείνη των προηγούμενων ομάδων. Αμέσως μετά την επέμβαση οι ασθενείς ήταν σε καλή γενική κατάσταση και ακολούθησε ομαλή μετεγχειρητική πορεία.

Από τις γυναίκες της ομάδας αυτής λήφθηκε ένα δείγμα αίματος 2 ώρες πριν από την επέμβαση και στη συνέχεια ανά 12ωρο μέχρι και τη 2^η μετεγχειρητική ημέρα. Από την 3^η ημέρα μετά την εγχείρηση μέχρι και την 7^η λαμβάνονταν ένα δείγμα αίματος κάθε 24 ώρες (στις 9 το πρωί). Σε όλα τα δείγματα αίματος μετρήθηκαν οι βασικές τιμές της FSH, LH, οιστραδιόλης και προγεστερόνης.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι γυναίκες της ομάδας αυτής ελάμβαναν οιστραδιόλη με διαδερμική χορήγηση. Αυτό γινόταν με επικόλληση ειδικών επιθεμάτων (patch) στο δέρμα της κοιλιακής χώρας σε μία περιοχή έκτασης 20 τ.εκ. (Estraderm TTS 100, CIBA), τα οποία απελευθέρωναν 100 μ g οιστραδιόλης την ημέρα. Για να επιτευχθεί σταθερή χορήγηση οιστραδιόλης καθ' όλη τη διάρκεια της



μελέτης, το πρώτο επίθεμα (patch) επικολλήθηκε αμέσως μετά την επέμβαση, το δεύτερο την 3^η μετεγχειρητική ημέρα και το τρίτο την 6^η μετεγχειρητική ημέρα. Όλα τα επιθέματα αποκολλήθηκαν την ημέρα εξόδου των ασθενών (7^η ημέρα).

ΟΜΑΔΑ 5:

Η ομάδα αυτή περιέλαβε 6 γυναίκες, με μέση $\pm$ SEM ηλικία $40,5 \pm 1,8$ έτη. Κατά τη διάρκεια της μελέτης οι γυναίκες βρίσκονταν στην πρώιμη προς μέση ωοθυλακική φάση ενός φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου (4^η έως 7^η ημέρα), όπως αυτό εκτιμήθηκε με ενδοκολπικό υπερηχογράφημα των ωοθηκών. Οι ασθενείς της ομάδας αυτής μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά από χολοκυστεκτομία για καλοήθεις παθήσεις της χοληδόχου κύστεως, όπως χολολιθίαση. Η εγχείρηση έγινε υπό γενική αναισθησία, χωρίς επιπλοκές και διήρκεσε λιγότερο από 90 min, από την αρχή έως ο τέλος της αναισθησίας. Προεγχειρητικά όλες οι γυναίκες ήταν σε καλή γενική κατάσταση, με επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερα των 12gr/dl. Η εκτιμώμενη απώλεια αίματος κατά την εγχείρηση σε όλες τις περιπτώσεις ήταν μικρότερη των 200 ml. Μετά την εγχείρηση οι ασθενείς ήταν σε καλή γενική κατάσταση και η μετεγχειρητική πορεία υπήρξε ομαλή.

Δείγματα αίματος λήφθηκαν ως εξής: ένα δείγμα αίματος λήφθηκε δύο ώρες πριν από την εγχείρηση και ακολούθως από ένα δείγμα αίματος ανά 12ωρο μέχρι την 4^η μετεγχειρητική ημέρα. Στη συνέχεια, από ένα δείγμα αίματος ελήφθη κάθε 24ωρες (στις 9 το πρωί) από την 5^η έως και την 8^η μετεγχειρητική ημέρα. Σε όλα τα δείγματα αίματος της ομάδας αυτής μετρήθηκαν οι βασικές τιμές της FSH, της LH, της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όλες οι τιμές των ορμονών που ακολουθούν εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ SEM.

Στην **ΟΜΑΔΑ 1** οι βασικές τιμές της FSH στον ορό του αίματος των γυναικών πριν από την εγχείρηση (ημέρα 0) ήταν $6,3 \pm 0,8$ IU/l. Μετά από την εγχείρηση άρχισε μια βαθμιαία αλλά σημαντική αύξηση των τιμών έως την 8^η μετεγχειρητική ημέρα ($32,9 \pm 2,0$ IU/l, $P < 0,01$) (Σχήμα 1).

Οι βασικές τιμές της LH στον ορό του αίματος των γυναικών πριν από την εγχείρηση (ημέρα 0) ήταν $6,4 \pm 0,7$ IU/l. Μετά από την εγχείρηση οι τιμές αυξήθηκαν σημαντικά έως την 8^η ημέρα ($12,8 \pm 1,7$ IU/l, $P < 0,01$) (Σχήμα 2).

Οι βασικές τιμές της Οιστραδιόλης(E2) στον ορό αίματος των γυναικών παρουσίασαν μια σημαντική πτώση 12 ώρες μετά την εγχείρηση, συγκρινόμενες με τις προεγχειρητικές ($P < 0,05$). Η πτώση αυτή των τιμών συνεχίστηκε ακόμη περισσότερο ως την 8^η μετεγχειρητική ημέρα (Σχήμα 3).

Οι συγκεντρώσεις της Προγεστερόνης στον ορό του αίματος των γυναικών πριν από την εγχείρηση (ημέρα 0) ήταν $3,8 \pm 0,9$ nmol/l. Μετά από την εγχείρηση οι τιμές ελαττώθηκαν βαθμιαία μέχρι το τέλος της μελέτης (σχήμα 4).

Οι συγκεντρώσεις της Ινχιμπίνης στον ορό του αίματος των γυναικών προεγχειρητικά ήταν $0,5 \pm 0,1$ U/ml. Μετεγχειρητικά οι τιμές της ινχιμπίνης ελαττώθηκαν βαθμιαία, μέχρι το τέλος της μελέτης (Σχήμα 5).

Η απάντηση των γοναδοτροφινών (FSH και LH) στη χορήγηση της GnRH, μετρήθηκε ως η αύξηση των FSH και LH στα 30 min. πάνω από τη βασική τιμή (Δ FSH και Δ LH). Οι τιμές της Δ FSH αυξήθηκαν μετά από την εγχείρηση συγκρινόμενες με τις



προεγχειρητικές. Η αύξηση αυτή ήταν βαθμιαία αλλά σημαντική, έως την 8^η ημέρα ($P<0,01$) (Σχήμα 7).

Αντίθετα, οι τιμές της ΔLH παρουσίασαν μεν μια παροδική αλλά σημαντική αύξηση στις 12 ώρες από την εγχείρηση, με επάνοδο στις βασικές τιμές στις 36 ώρες μετά την εγχείρηση και παρέμειναν σταθερές από τη 2η έως την 4η μετεγχειρητική ημέρα. Στη συνέχεια αυξήθηκαν βαθμιαία έως την 8η ημέρα ($P<0,05$), (Σχήμα 6).

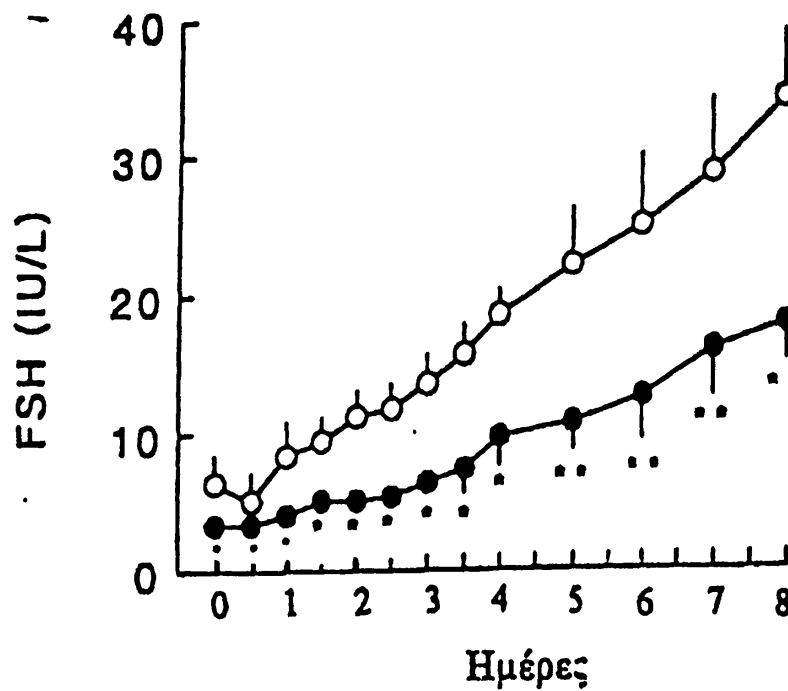
Στην ΟΜΑΔΑ 2 οι βασικές τιμές της FSH στον ορό του αίματος των γυναικών πριν από την εγχείρηση (ημέρα 0), ήταν $3,4 \pm 0,7$ IU/l, δηλαδή σημαντικά χαμηλότερες από αυτές της ομάδας 1 ($P<0,05$), όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1.

Μετά από την εγχείρηση ξεκίνησε μια βαθμιαία, αλλά συνεχής και σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της FSH, για να φθάσει την 8^η ημέρα της μελέτης στις $15,4 \pm 3,1$ IU/l ($P<0,01$).

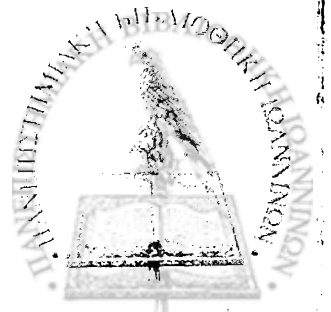
Σε όλες όμως τις χρονικές στιγμές, οι βασικές τιμές της FSH παρέμειναν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα 2 απ' ό,τι στην ομάδα 1 καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (Σχήμα 1). Ωστόσο, η ποσοστιαία αύξηση της τιμής της FSH κατά την 8^η μετεγχειρητική ημέρα σε σύγκριση με την τιμή της πριν από την εγχείρηση ήταν παρόμοια στην ομάδα 1 ($453 \pm 99\%$) και στην ομάδα 2 ($480 \pm 71\%$).

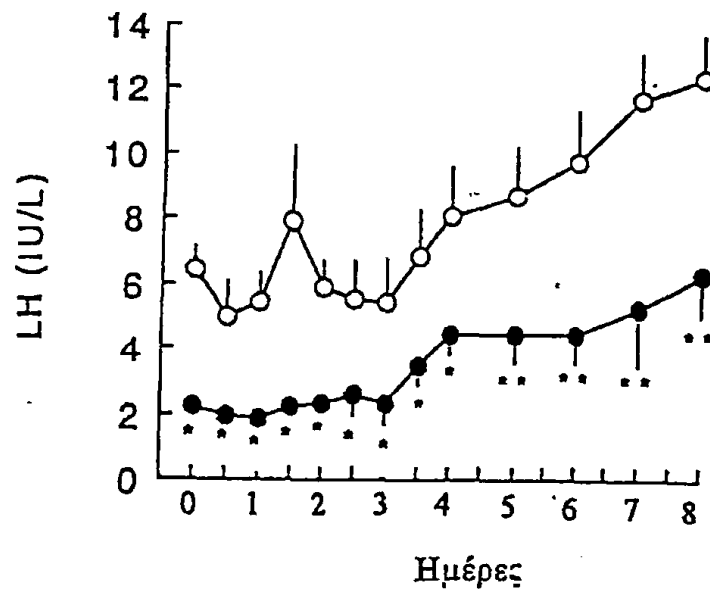
Η LH πριν από την εγχείρηση (ημέρα 0) ήταν $2,2 \pm 0,3$ IU/l, δηλαδή σημαντικά χαμηλότερη από αυτή της ομάδας 1 ($P<0,05$), όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2. Ακολούθως, μετά από την εγχείρηση, οι τιμές της LH αυξήθηκαν σημαντικά μέχρι το τέλος της μελέτης (8^η ημέρα), οπότε ήταν $5,5 \pm 1,0$ IU/l ($P<0,01$). Οι τιμές όμως της LH στην ομάδα 2 παρέμειναν σημαντικά χαμηλότερες απ' ό,τι στην ομάδα 2 (Σχήμα 2). Παρ' όλα αυτά, η ποσοστιαία αύξηση της τιμής της LH στο τέλος της μελέτης σε σύγκριση με την τιμή της πριν από την εγχείρηση ήταν παρόμοια στις ομάδες 1 και 2 ($118 \pm 35\%$ και $192 \pm 45\%$ αντίστοιχα).



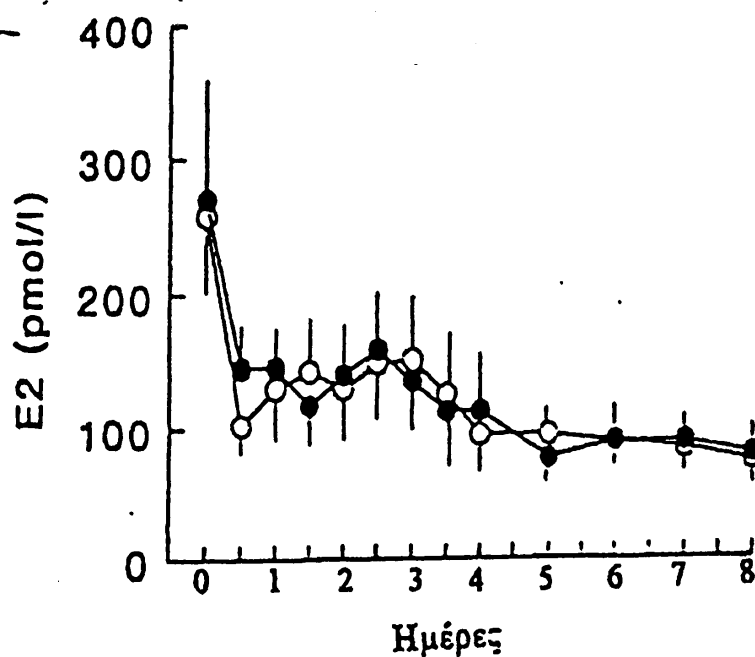


Σχήμα 1: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) της FSH σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή, η οποία έγινε κατά τη διάρκεια της (○) μέσης προς προχωρημένη ωοθυλακικής ($n=7$) ή της (●) πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου ($n=7$) * $P<0,05$, ** $P<0,01$





Σχήμα 2: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) της LH σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθυλακιόρρηξη μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή, η οποία έγινε κατά τη διάρκεια της (ο) μέσης προς προχωρημένη ωοθυλακικής (n=7) ή της (•) πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου (n=7) *P<0,05, **P<0,01



Σχήμα 3: Βασικές τιμές (μέση τιμή (SEM) της E2 σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία, η οποία έγινε κατά τη διάρκεια της (ο) μέσης προς προχωρημένη ωοθυλακικής (n=7) ή της (●) πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου (n=7)

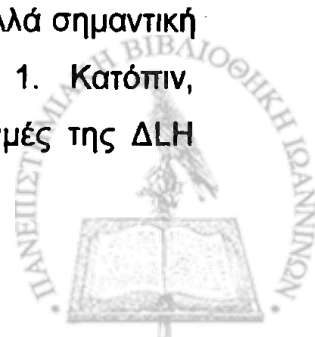


Οι βασικές τιμές της **E2** στον ορό του αίματος των γυναικών πριν από την εγχείρηση ήταν 269 ± 73 pmol/l, παρόμοιες μ' αυτές της ομάδας 1 (258 ± 53 pmol/l), όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3. Μετά την εγχείρηση, σημειώθηκε σημαντική πτώση των τιμών της E2 στις 12 ώρες ($P < 0,05$), η οποία συνεχίστηκε ακόμη περισσότερο μέχρι την 8^η μετεγχειρητική ημέρα, χωρίς σημαντικές διαφορές όμως μεταξύ των ομάδων 1 και 2 σε όλα τα σημεία. (Σχήμα 3).

Η τιμή της **Προγεστερόνης** στον ορό του αίματος των γυναικών, πριν από την εγχείρηση, ήταν $16,8 \pm 0,8$ nmol/l, δηλαδή σημαντικά υψηλότερη από εκείνη της ομάδας 1 ($P < 0,01$), όπως φαίνεται και στο Σχήμα 4. Μετά από την εγχείρηση, οι τιμές της προγεστερόνης ελαττώθηκαν απότομα στη διάρκεια του πρώτου 24ωρου ($p < 0,001$). Ακολούθησε παραπέρα μείωση των τιμών μέχρι την 8^η μετεγχειρητική ημέρα, χωρίς όμως να παρατηρηθούν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας 2 και της ομάδας 1 (Σχήμα 4).

Οι συγκεντρώσεις της **Ινχιμπίνης** στον ορό των γυναικών ήταν $1,0 \pm 0,1$ U/ml πριν από την εγχείρηση, δηλαδή σημαντικά υψηλότερες απ' αυτές της ομάδας 1 ($0,5 \pm 0,1$ U/ml, $P < 0,05$) (Σχήμα 5). Μετεγχειρητικά, οι τιμές της ινχιμπίνης ελαττώθηκαν σημαντικά, όπως και στην ομάδα 1, μέχρι το τέλος της μελέτης, την 8^η μετεγχειρητική ημέρα, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Όσον αφορά στην απάντηση των γοναδοτροφινών (**ΔFSH** και **ΔLH**) μετά από τη χορήγηση GnRH, στην ομάδα αυτή, έχουμε να παρατηρήσουμε τα εξής: Οι τιμές της ΔFSH πριν από την εγχείρηση δεν διέφεραν σημαντικά από τις αντίστοιχες της ομάδας 1 (Σχήμα 7). Μετά από την εγχείρηση, οι τιμές της ΔFSH αυξήθηκαν βαθμιαία αλλά σημαντικά μέχρι την 8^η ημέρα ($P < 0,01$), όπως και στην ομάδα 1. Η αναλογία της αύξησης αυτής των τιμών ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων 1 και 2. Οι προεγχειρητικές τιμές της ΔLH ήταν παρόμοιες με εκείνες της ομάδας 1, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 6. Μετά από την εγχείρηση, οι τιμές της ΔLH σημείωσαν μια παροδική αλλά σημαντική αύξηση στις 12 ώρες, παρόμοια με εκείνη της ομάδας 1. Κατόπιν, στην ομάδα 2 και σε αντίθεση με την ομάδα 1, οι τιμές της ΔLH



μειώθηκαν βαθμιαία και σημαντικά από τις 12 ώρες μετά την εγχείρηση μέχρι την 4^η μετεγχειρητική ημέρα ($3,9 \pm 0,3$ IU/l, $P < 0,01$), για να αυξηθούν βαθμιαία στη συνέχεια, μέχρι την 7^η ημέρα ($8,7 \pm 1,5$ IU/L, $P < 0,05$).

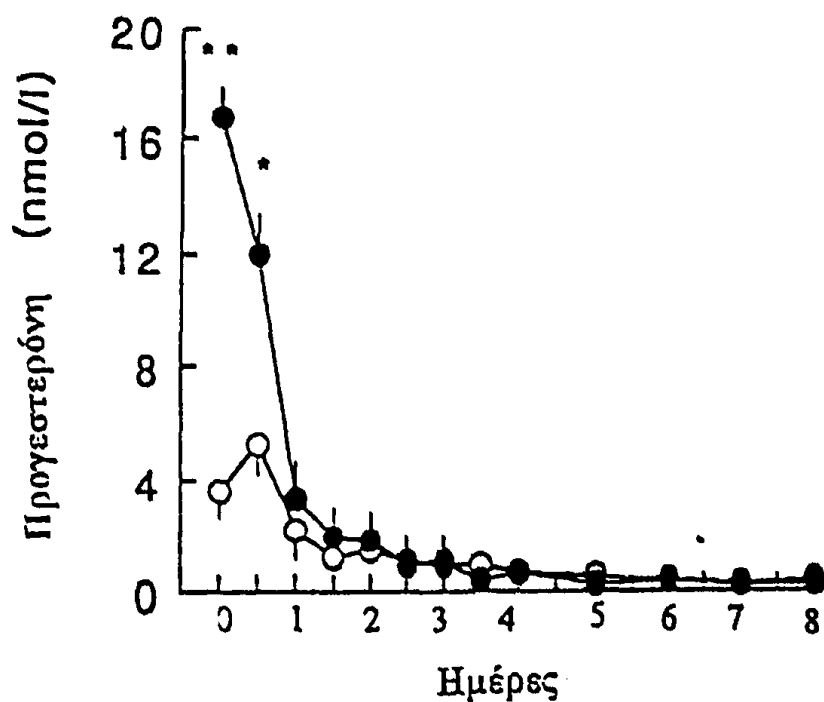
Αξίζει να παρατηρήσουμε, ότι οι τιμές της ΔLH από την 4^η έως την 8^η μετεγχειρητική ημέρα ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα 2 απ' ό,τι στην ομάδα 1 (Σχήμα 6).

Στην **ΟΜΑΔΑ 3**, οι βασικές τιμές της FSH στον ορό του αίματος των γυναικών πριν από την εγχείρηση, ήταν $4,3 \pm 0,6$ IU/l, δηλαδή παρόμοιες με εκείνες της ομάδας 2 (Σχήμα 8) και σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες της ομάδας 1 ($P < 0,05$). Μετά από την εγχείρηση, οι τιμές της FSH δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά μέχρι την 4^η μετεγχειρητική ημέρα, για να ακολουθήσει στη συνέχεια, μέχρι το τέλος της μελέτης, μια σταθερή και σημαντική αύξηση ($P < 0,01$). Συγκρίνοντας τις βασικές τιμές της FSH μεταξύ των ομάδων 2 και 3 (που βρίσκονταν στην ωχρινική φάση του γεννητικού κύκλου) διαπιστώνουμε, ότι από την 4^η μετεγχειρητική ημέρα μέχρι το τέλος της μελέτης σημειώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($P < 0,05$), με τις τιμές της ομάδας 3 να είναι σημαντικά χαμηλότερες.

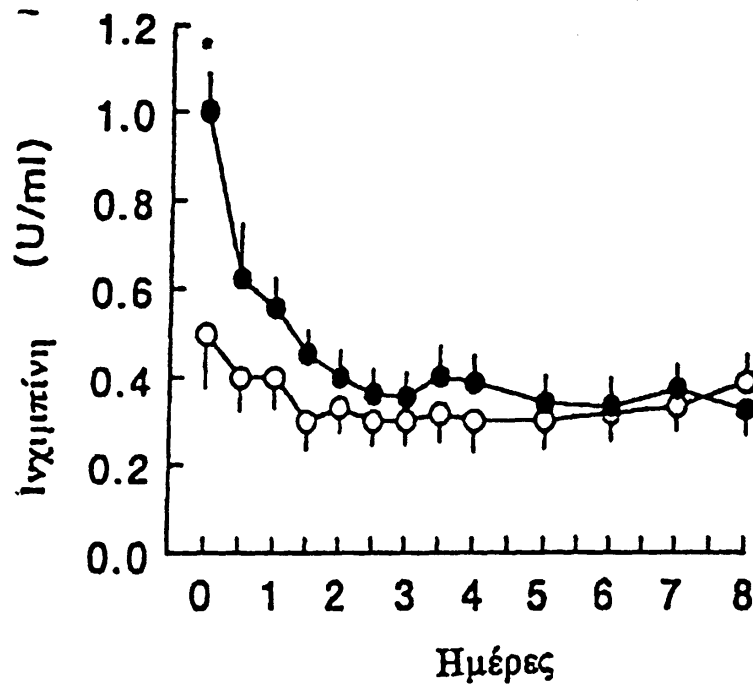
Οι συγκεντρώσεις της LH στον ορό του αίματος των γυναικών, πριν από την εγχείρηση, ήταν $3,9 \pm 1,2$ IU/l, δηλαδή σημαντικά χαμηλότερες από αυτές της ομάδας 1 ($P < 0,05$), ενώ δεν διέφεραν σημαντικά από τις τιμές της ομάδας 2 (Σχήμα 9). Μετά από την εγχείρηση, παρατηρήθηκε μια σταθερή και βαθμιαία μείωση των τιμών της LH από την 1^η έως την 5^η ημέρα, για να ακολουθήσει σημαντική αύξηση στη συνέχεια μέχρι το τέλος της μελέτης ($P < 0,05$).

Συγκρίνοντας τώρα τις βασικές τιμές της LH μεταξύ της ομάδας 2 και της ομάδας 3 παρατηρούμε, ότι μία μικρή διαφορά μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων που υπήρχε προεγχειρητικά, τείνει να μηδενιστεί προχωρώντας από την 1^η μετεγχειρητική ημέρα προς την 2^η και την 3^η, για να σημειωθεί σημαντική διαφορά υπέρ της ομάδας 2 ($P < 0,01$) την 4^η ημέρα και επίσης την 5^η ημέρα ($P < 0,05$).

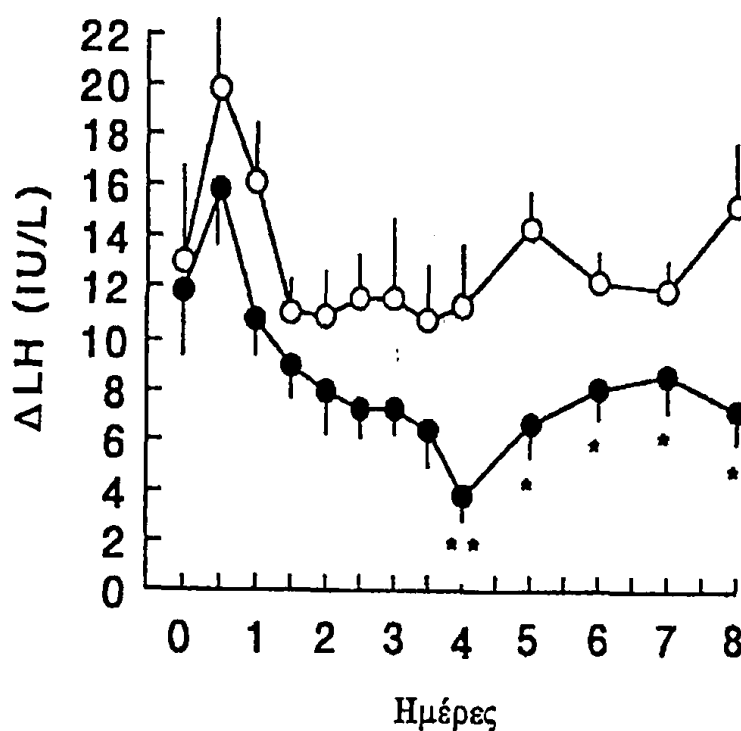




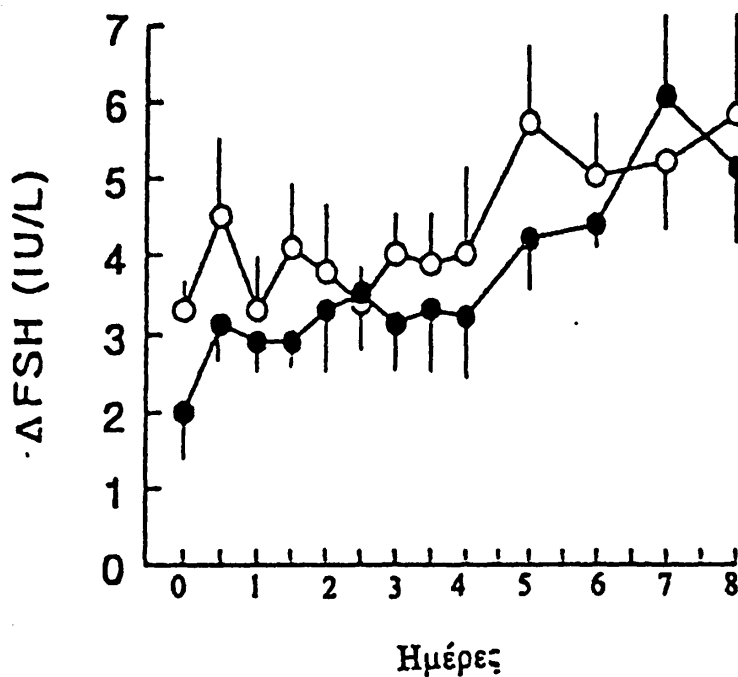
Σχήμα 4: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) της προγεστερόνης σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία, η οποία έγινε κατά τη διάρκεια της (○) μέσης προς προχωρημένη ωοθυλακικής (n=7) ή της (●) πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου (n=7) *P< 0,05, **P<0,01



Σχήμα 5: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) της ιχθυμίνης σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία, η οποία έγινε κατά τη διάρκεια της (ο) μέσης προς προχωρημένη ωοθυλακικής ($n=7$) ή της (•) πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου ($n=7$) * $P < 0,05$



Σχήμα 6: Μεταβολές στην απάντηση της LH (ΔLH) μετά από μια δόση 10μg GnRH σε γυναίκες με φυσιολογικό κύκλο μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομία, η οποία έγινε κατά τη διάρκεια της (ο) μέσης προς προχωρημένη ωοθυλακικής φάσης (n=7) ή της (•) πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου (n=7), * P<0,05, ** P<0,01



Σχήμα 7: Μεταβολές στην απάντηση της FSH (ΔFSH) μετά από μια δόση 10μg GnRH σε γυναίκες με φυσιολογικό κύκλο μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία, η οποία έγινε κατά τη διάρκεια της (○) μέσης προς προχωρημένη ωοθυλακικής φάσης (n=7) ή της (●) πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου (n=7).

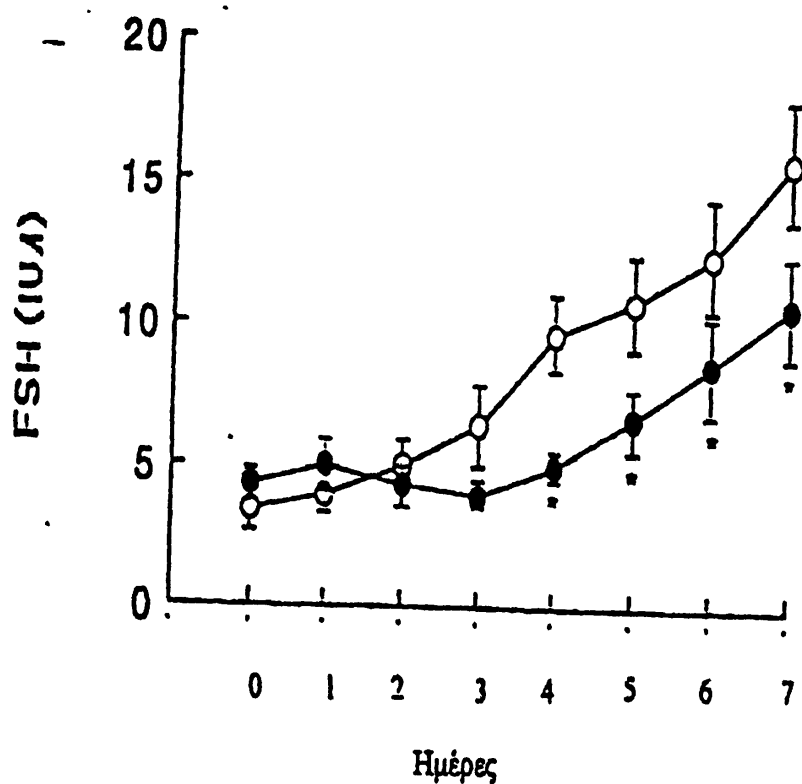
Η διαφορά αυτή συνέχισε να υπάρχει μέχρι το τέλος της μελέτης, αλλά δεν ήταν σημαντική, πάντα υπέρ της ομάδας 2 (Σχήμα 9).

Οι συγκεντρώσεις της **E2** στον ορό του αίματος των γυναικών πριν από την εγχείρηση, δεν διέφεραν σημαντικά από τις ομάδες 1 και 2. Μετά από την εγχείρηση, δεν σημειώθηκαν διαφορές στις τιμές της E2 με την πάροδο του χρόνου σε σχέση με τις τιμές πριν από την εγχείρηση. Συγκρίνοντας όμως τις τιμές της ορμόνης αυτής μετά την εγχείρηση με τις τιμές της ομάδας 2 παρατηρούμε, ότι στην ομάδα 3 ήταν σημαντικά υψηλότερες σε όλη τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου ($P < 0,05$), (Σχήμα 10).

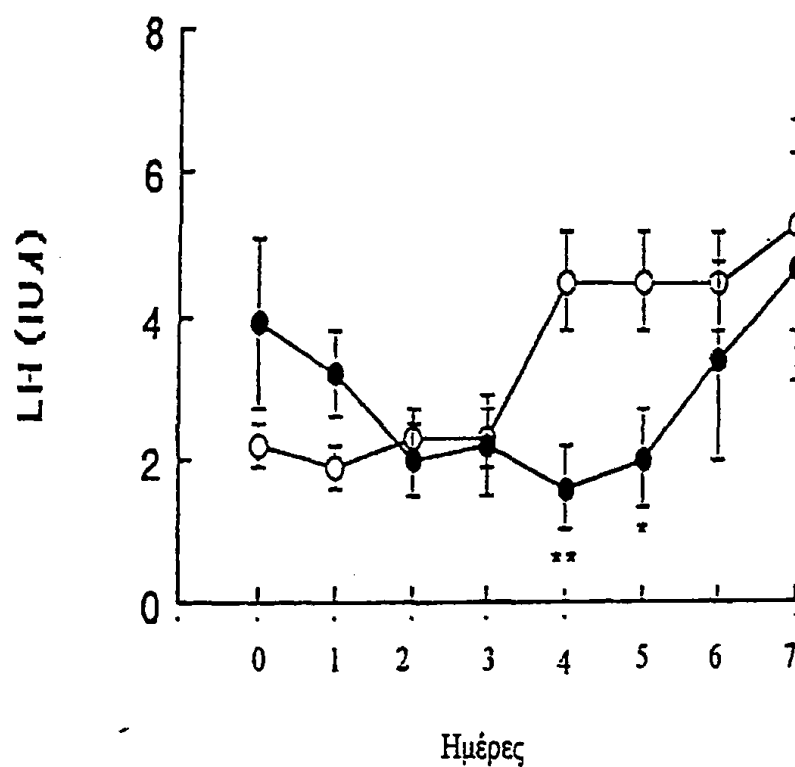
Οι βασικές τιμές της **Προγεστερόνης** πριν από την εγχείρηση ($23,6 \pm 8,9$ nmol/l) ήταν παρόμοιες με αυτές της ομάδας 2 ($16,8 \pm 0,8$ nmol/l) αλλά σημαντικά υψηλότερες από αυτές της ομάδας 1 ($3,8 \pm 0,96$ nmol/l) $P < 0,001$. Μετά από την εγχείρηση, παρατηρήθηκε αρχικά μια απότομη πτώση και κατόπιν σταδιακή μείωση των τιμών της προγεστερόνης, από την 1^η έως και την 7^η μετεγχειρητική ημέρα ($P < 0,001$, Σχήμα 11). Συγκρίνοντας τώρα τις τιμές της ομάδας 2 και τις τιμές της ομάδας 3 παρατηρούμε, ότι δεν διέφεραν μεταξύ τους καθ' όλη τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου.

Η απάντηση των γοναδοτροφινών στα 30 min μετά από τη χορήγηση 10 μ g GnRH (**ΔFSH** και **ΔLH**) είχε ως εξής: Οι τιμές της ΔLH μετά από μία πρόσκαιρη αύξηση στις 12 ώρες από την εγχείρηση ελαττώθηκαν σημαντικά μέχρι την 4^η μετεγχειρητική ημέρα ($P < 0,05$). Ακολούθως, από την 4^η ημέρα παρατηρήθηκε μία βαθμιαία αύξηση των τιμών μέχρι την 7^η ημέρα ($P < 0,05$), χωρίς σημαντική μεταβολή την 8^η μετεγχειρητική ημέρα (Σχήμα 12). Παρόμοια πορεία των τιμών της ΔLH παρατηρήθηκε και στην ομάδα 2, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 12, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.





Σχήμα 8: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) της FSH σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους, μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία κατά τη διάρκεια της πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου ($n=7$), χωρίς (○) και με (●) ($n=5$), σύγχρονη λήψη Οιστραδιόλης (E_2) διαδερμικά * $P<0,05$.



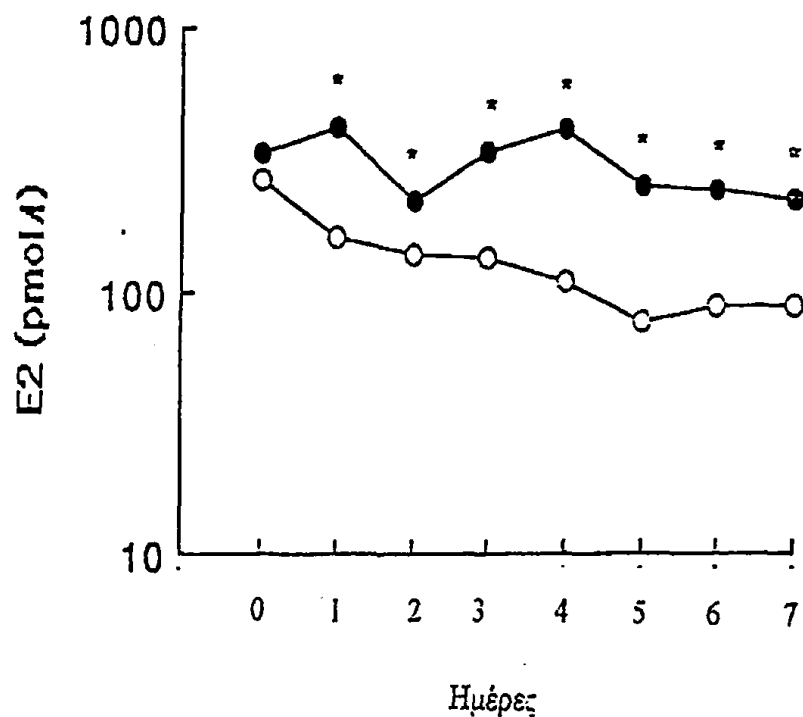
Σχήμα 9: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) της LH σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους, μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία κατά τη διάρκεια της πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου ($n=7$), χωρίς (ο) και με (•) ($n=5$), σύγχρονη λήψη Οιστραδιόλης E_2 διαδερμικά. * $P<0,05$, ** $P<0,01$.

Όσων αφορά στη ΔFSH, παρατηρήθηκε μια απότομη και σημαντική αύξηση των τιμών της στις 12 ώρες μετά την εγχείρηση (όπως και της ΔLH), για να επανέλθουν αμέσως στις ίδιες περίπου τιμές με αυτές πριν από την εγχείρηση. Ακολουθώς οι τιμές παρέμειναν σταθερές από την 1^η έως και την 5^η μετεγχειρητική ημέρα. Στη συνέχεια όμως, παρατηρήθηκε μία σταδιακή αύξηση μέχρι και την 7^η ημέρα, χωρίς σημαντική μεταβολή την 8^η μετεγχειρητική ημέρα (Σχήμα 13).

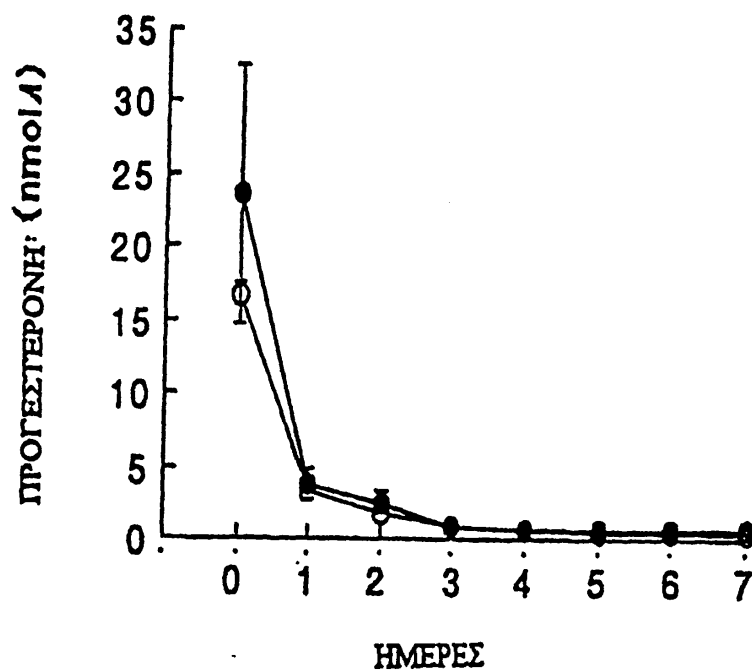
Συγκρίνοντας όμως τις τιμές της ΔFSH της ομάδας 3 με αυτές της ομάδας 2 παρατηρούμε, ότι, αν και οι τιμές κυμαίνονται σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα 2, ο τύπος των μεταβολών στην ομάδα 3 διαφέρει από εκείνον στην ομάδα 2 κυρίως μεταξύ 1^{ης} και 5^{ης} μετεγχειρητικής ημέρας (σταθερότητα έναντι αύξησης αντίστοιχα) (Σχήμα 13), δηλαδή η αύξηση των τιμών της ΔFSH μετεγχειρητικά καθυστερεί στην ομάδα 3 έναντι της ομάδας 2.

Στην ΟΜΑΔΑ 4 οι βασικές τιμές της FSH πριν από την εγχείρηση ήταν $7,0 \pm 0,7$ IU/l, δηλαδή παρόμοιες με αυτές της ομάδας 1, αλλά σημαντικά υψηλότερες από αυτές των ομάδων 2 και 3 ($P < 0,05$). Μετά από την εγχείρηση, οι τιμές της FSH παρέμειναν αμετάβλητες (εκτός από μια μικρή αύξηση την 1^η μετεγχειρητική ημέρα), μέχρι και την 5^η ημέρα. Από την 6^η ημέρα όμως μέχρι το τέλος της μελέτης οι τιμές της FSH αυξήθηκαν σημαντικά ($P < 0,05$), όπως φαίνεται και στο σχήμα 14. Εάν συγκρίνουμε τις βασικές τιμές της FSH κατά την πορεία της μελέτης μεταξύ των ομάδων 4 και 1, γυναίκες των οποίων βρίσκονταν στην ωοθυλακική φάση του γεννητικού κύκλου, θα διαπιστώσουμε τα εξής: Την 1^η μετεγχειρητική ημέρα σημειώθηκε ισότιμη - μεταξύ των δύο ομάδων - μικρή άνοδος των τιμών της FSH. Από την 2^η όμως ημέρα μέχρι το τέλος της μελέτης, υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων ($P < 0,05$ την 2^η ημέρα και $P < 0,01$ από την 3^η ημέρα μέχρι το τέλος της μελέτης), με μεγαλύτερες τις τιμές στην ομάδα 1, όπως φαίνεται και στο σχήμα 14.

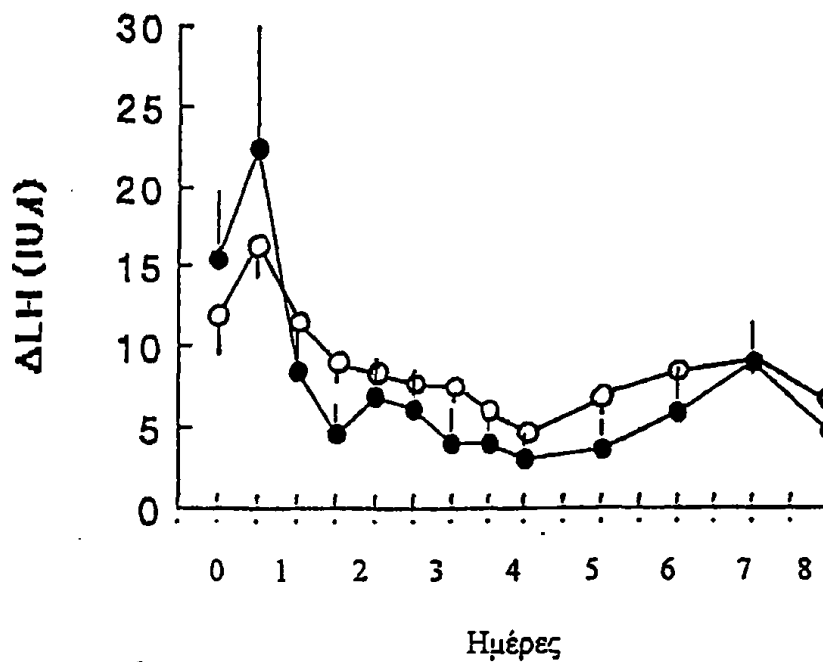




Σχήμα 10: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) Οιστραδιόλης (E_2) σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους, μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία κατά τη διάρκεια της πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου ($n=7$), χωρίς (o) και με (•) ($n=5$), σύγχρονη λήψη Οιστραδιόλης (E_2) διαδερμικά. * $P < 0,05$



Σχήμα 11: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) της Προγεστερόνης σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία κατά τη διάρκεια της πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου ($n=7$), χωρίς (ο) και με (•) ($n=5$), σύγχρονη λήψη Οιστραδιόλης (E_2) διαδερμικά.



Σχήμα 12: Μεταβολές στην απάντηση της LH (ΔLH) μετά από μια δόση 10 μg GnRH σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους, μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία, η οποία έγινε κατά τη διάρκεια της πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου χωρίς (○) ($n=7$) και με (●) ($n=5$) παράλληλη λήψη Οιστραδιόλης (E_2) διαδερμικά.

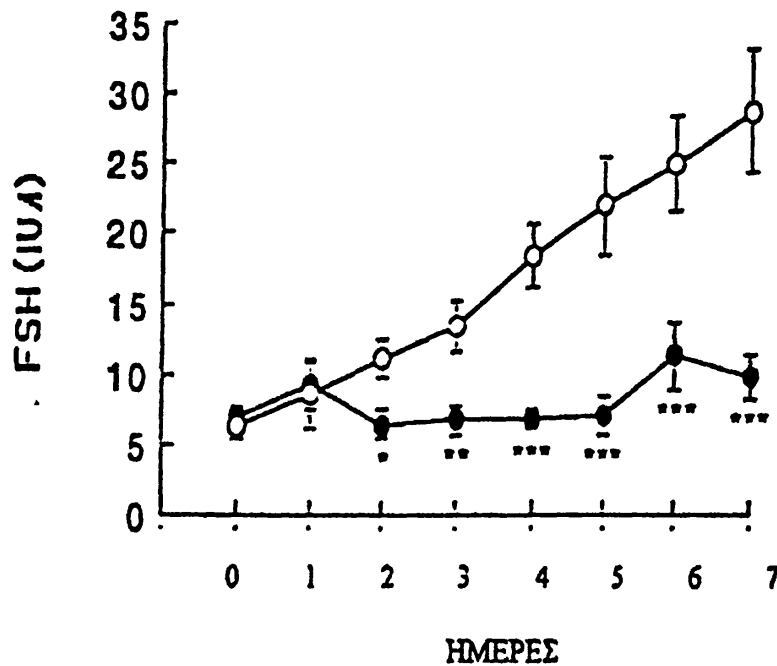


Σχήμα 13: Μεταβολές στην απάντηση της FSH (Δ FSH) μετά από μια δόση 10 μ g GnRH σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία κατά τη διάρκεια της πρώιμης προς μέση ωχρινικής φάσης του κύκλου χωρίς (○) (n=7) και με (●) (n=5) παράλληλη λήψη Οιστραδιόλης (E_2) διαδερμικά.

Οι συγκεντρώσεις της LH στον ορό του αίματος των γυναικών της ομάδας 4 πριν από την εγχείρηση ήταν $5,4 \pm 0,3$ IU/L, δηλαδή παρόμοιες με τις τιμές της ομάδας 1 και σημαντικά υψηλότερες από αυτές της ομάδας 2 και της ομάδας 3 ($P < 0,05$). Μετά από την εγχείρηση όμως, παρατηρήθηκε το εξής φαινόμενο: Οι τιμές της LH αυξήθηκαν την 1^η μετεγχειρητική ημέρα για να ελαττωθούν την 2^η, να αυξηθούν την 3^η και να μειωθούν ξανά την 4^η ημέρα. Την 5^η ημέρα οι τιμές αυξήθηκαν, διατήρησαν την άνοδό τους την 6^η και σημείωσαν ξανά πτώση την 7^η ημέρα, (σχήμα 15), δηλαδή παρατηρήθηκαν ευρείες διακυμάνσεις από ημέρα σε ημέρα. Επειδή η συνεχής και σε καθημερινή βάση αυξομείωση των τιμών της LH πιθανώς οφείλεται στην εκκριτική αιχμή της LH (LH Surge), που συνέβη σε ορισμένες γυναίκες της μελέτης αυτής, ως αποτέλεσμα της χορήγησης της οιστραδιόλης, πιο αντιπροσωπευτική είναι η αναγωγή των ευρημάτων σε σχέση με την εκκριτική αιχμή της LH σε κάθε περίπτωση.

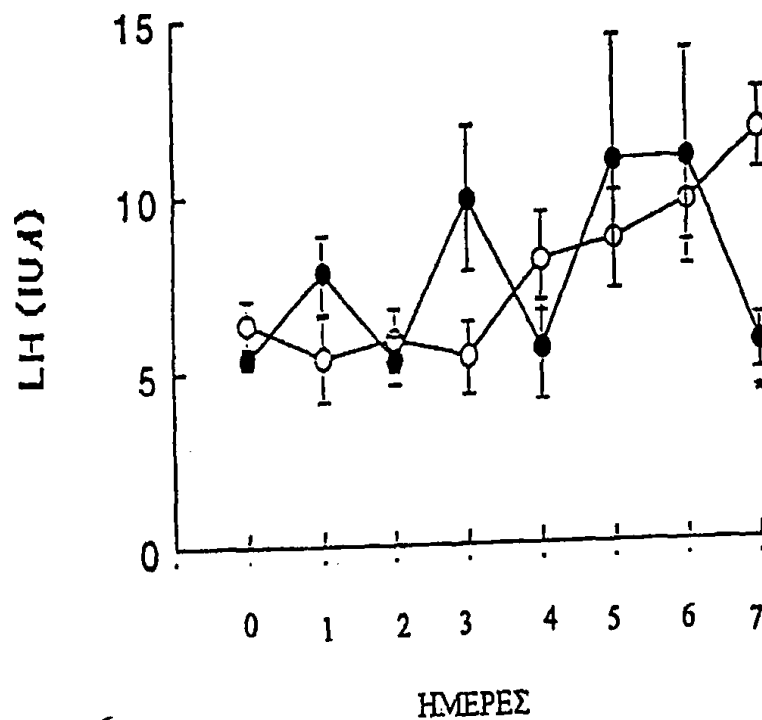
Εάν λοιπόν ορίσουμε την ημέρα της εκκριτικής αιχμής της LH ως ημέρα 0, τις ημέρες που προηγήθηκαν ως -1 για την πρώτη ημέρα, ως -2 για την δεύτερη ημέρα, ως -3 για την τρίτη ημέρα πριν την εκκριτική αιχμή και τις ημέρες μετά από την εκκριτική αιχμή ως +1 για την πρώτη ημέρα και ως +2 για την δεύτερη μέρα μετά, θα παρατηρήσουμε την εκδήλωση του κύματος της LH και της FSH. Έτσι, από την ημέρα -3 μέχρι την ημέρα 0 οι τιμές της LH δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά, αν και υπήρχε μία τάση μικρής μείωσης. Στη συνέχεια παρατηρήθηκε η αιχμή της LH ($15,7 \pm 2,9$ IU/l), δηλαδή σημαντική αύξηση από ημέρα -1 μέχρι και 0 ($p < 0,01$) και σημαντική μείωση από ημέρα 0 μέχρι +1 ($p < 0,01$). Η μείωση των τιμών της LH συνεχίστηκε και από την ημέρα +1 μέχρι την ημέρα +2 ($p < 0,01$) (Σχήμα 16).





Σχήμα 14: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) της FSH σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία, η οποία έγινε κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου χωρίς (○) ($n=7$) και με (●) ($n=7$) παράλληλη λήψη Οιστραδιόλης (E_2) διαδερμικά.

* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$.



Σχήμα 15: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) της LH σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους, μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου χωρίς (○) ($n=7$) και με (●) ($n=7$) παράλληλη λήψη οιστραδιόλης (E_2) διαδερμικά.

* $P < 0,05$.



Στο σχήμα 16, φαίνεται χαρακτηριστικά επίσης η παράλληλη πορεία των γοναδοτροφινών (LH και FSH), όταν οι τιμές τους ανάγονται ως προς την εκκριτική τους αιχμή (gonadotrophin surge).

Εάν συγκρίνουμε τις βασικές τιμές της LH των ομάδων 4 και 1 θα παρατηρήσουμε, ότι αν και αυτές είναι παρόμοιες τόσο προεγχειρητικά όσο και κατά τις περισσότερες μετεγχειρητικές ημέρες, προς το τέλος της μελέτης σημειώνεται σημαντική διαφορά υπέρ της ομάδας 1 ($P < 0,05$, σχήμα 15).

Οι συγκεντρώσεις της E2 στον ορό του αίματος των γυναικών πριν από την εγχείρηση ήταν παρόμοιες με αυτές των ομάδων 1,2 και 3. Μετά από την εγχείρηση και καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, οι τιμές της E2 παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητες σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές.

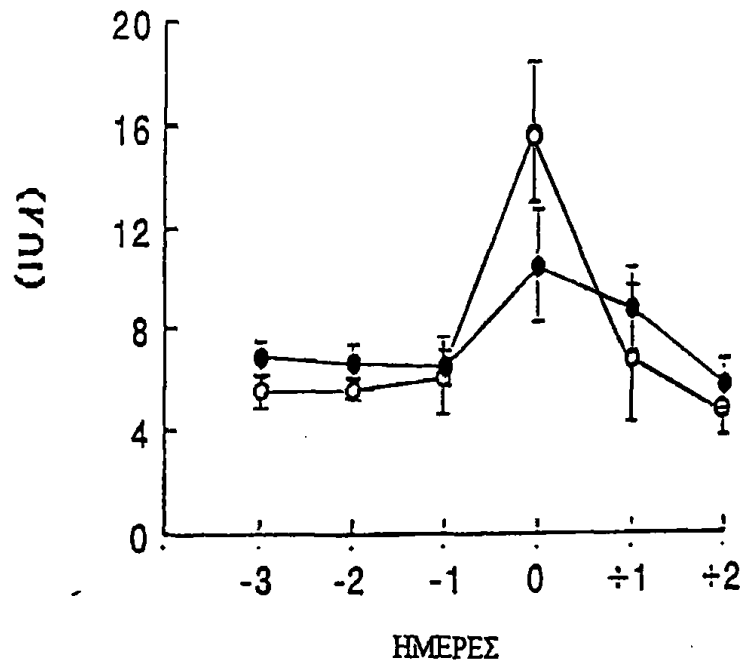
Συγκρίνοντας όμως τις τιμές της E2 μεταξύ της ομάδας 4 και της ομάδας 1, παρατηρούμε μια σημαντική διαφορά με τιμές μεγαλύτερες στην ομάδα 4, από την 1^η μετεγχειρητική ημέρα ($P < 0,05$) έως το τέλος της μελέτης ($P < 0,01$), όπως φαίνεται στο σχήμα 17.

Οι τιμές της Προγεστερόνης στον ορό του αίματος των γυναικών πριν από την εγχείρηση ήταν παρόμοια με αυτή της ομάδας 1 και σημαντικά χαμηλότερη από τις τιμές των ομάδων 2 και 3 ($P < 0,001$). Μετά από την εγχείρηση, σημειώθηκε μια σημαντική πτώση των τιμών της προγεστερόνης την 1^η ημέρα ($P < 0,005$), που συνεχίστηκε και τις υπόλοιπες ημέρες μέχρι το τέλος της μελέτης. Συγκρίνοντας τώρα τις τιμές της προγεστερόνης μεταξύ των ομάδων 4 και 1, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές, αφού στις δύο ομάδες οι τιμές ήταν ιδιαίτερα χαμηλές, όπως φαίνεται και στο σχήμα 18.

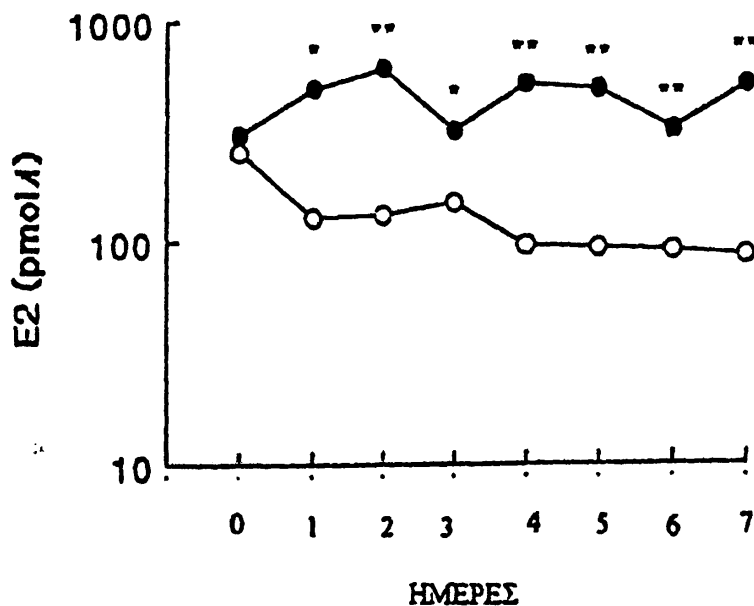
Στην **ΟΜΑΔΑ 5** οι βασικές τιμές της FSH πριν από την εγχείρηση, ήταν $6,2 \pm 0,6$ IU/l, δηλαδή παρόμοιες με τις τιμές των ομάδων 1 και 4 και σημαντικά υψηλότερες από τις τιμές των ομάδων 2 και 3 ($P < 0,05$). Μετά από τη χολοκυστεκτομία, οι τιμές της FSH αυξήθηκαν πρόσκαιρα αλλά σημαντικά 12 ώρες μετά την επέμβαση ($P < 0,05$) για να ελαττωθούν τη 2^η ημέρα, να παραμείνουν σταθερές από την 3^η έως την 6^η ημέρα και να αυξηθούν ξανά την 7^η ημέρα, ως αποτέλεσμα του



θετικού feed back της οιστραδιόλης (έναρξη της εκκριτικής αιχμής της FSH) (Σχήμα 19).



Σχήμα 16: Βασικές τιμές της (●) FSH και της (○) LH (μέση τιμή $\pm$ SEM) σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακορρηκτικούς κύκλους, μετά από ολική κοιλιακή υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία κατά τη διάρκεια της πρώιμης προς μέση ωοθυλακικής φάσης του κύκλου ($n=7$), που ελάμβαναν παράλληλα διαδερμικά οιστραδιόλη (E_2), σε σχέση με την ημέρα της εκκριτικής αιχμής της FSH (ημέρα 0).



Σχήμα 17: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) της οιστραδιόλης (E_2) σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομία κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης χωρίς (○) ($n=7$) και με (●) ($n=7$) παράλληλη λήψη οιστραδιόλης (E_2) διαδερμικά. * $P < 0,05$.

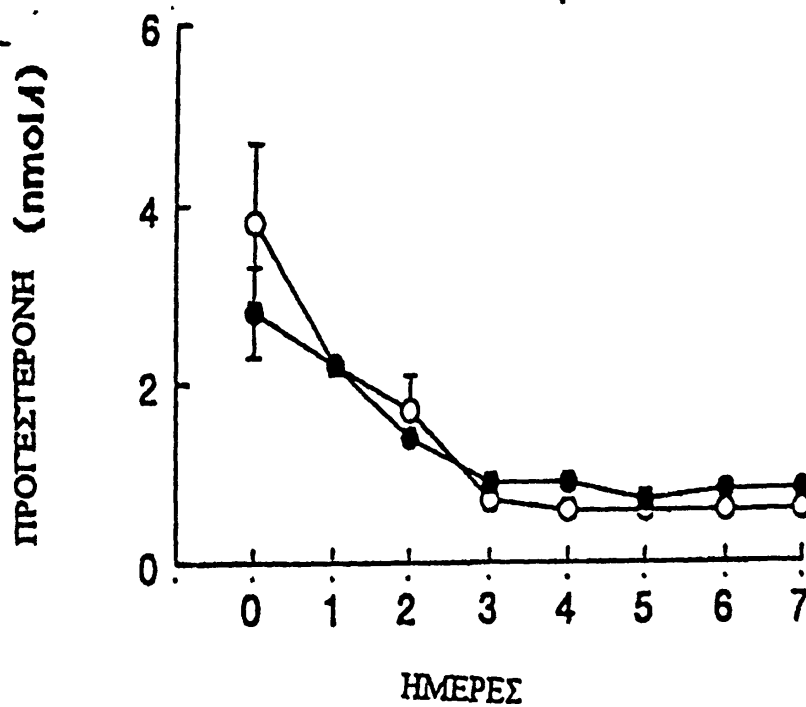
Οι βασικές τιμές της LH πριν από την εγχείρηση ήταν $5,4 \pm 0,6$ IU/l, δηλαδή παρόμοιες με αυτές των ομάδων 1 και 4 και σημαντικά υψηλότερες από τις τιμές των ομάδων 2 και 3 ($P < 0,05$). Μετά την εγχείρηση, οι τιμές παρουσίασαν την ίδια πορεία περίπου με αυτή της FSH που προαναφέρθηκε αν και οι τιμές της LH- ιδιαίτερα προς το τέλος της μελέτης - ήταν υψηλότερες από αυτές της FSH, δείχνοντας και αυτές με τη σειρά τους την έναρξη της αιχμής της LH (Σχήμα 19).

Οι βασικές τιμές της E2 στον ορό του αίματος των γυναικών πριν από την εγχείρηση δεν διέφεραν σημαντικά από αυτές των υπολοίπων τεσσάρων ομάδων. Μετά την εγχείρηση όμως, στην ομάδα 5, οι βασικές τιμές της E2 αυξήθηκαν πρόσκαιρα αλλά σημαντικά την 1^η ημέρα ($P < 0,05$), ελαττώθηκαν λίγο την 2^η ημέρα και κατόπιν αυξήθηκαν βαθμιαία και σημαντικά μέχρι την 7^η μετεγχειρητική ημέρα (500 ± 78 pmol/l). Συγκρίνοντας μετά την εγχείρηση τις τιμές της E2 της ομάδας 5 με εκείνες των ομάδων 1 και 2 βρίσκουμε, ότι οι τιμές της ομάδας 5 ήταν σημαντικά υψηλότερες από τις τιμές των ομάδων 1 και 2, σ' όλη τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου ($P < 0,01$ έως $P < 0,001$), όπως φαίνεται στο σχήμα 20.

Τέλος, οι βασικές τιμές της Προγεστερόνης στον ορό του αίματος των γυναικών πριν από την εγχείρηση ήταν σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες των ομάδων 1 και 2. Μετά την εγχείρηση οι τιμές της προγεστερόνης σημείωσαν μια πρόσκαιρη αλλά σημαντική αύξηση στις 12 ώρες ($P < 0,01$), σημαντική μείωση την 1^η ημέρα και παραπέρα σταδιακή μείωση καθ' όλη τη διάρκεια της υπόλοιπης μετεγχειρητικής περιόδου (Σχήμα 21).

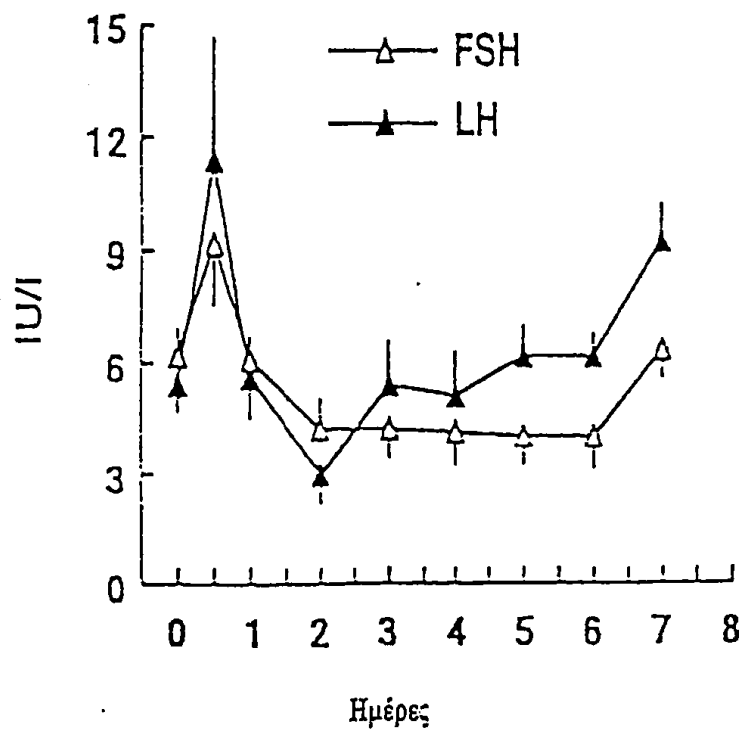
Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι αλλαγές των συγκεντρώσεων των FSH, LH, E2 και προγεστερόνης που συνέβησαν στη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου στην ομάδα 5, αναπαριστούν εκείνες τις αλλαγές που παρατηρούμε κατά τη διάρκεια της μέσης προς προχωρημένη ωοθυλακικής φάσης ενός φυσιολογικού-εμμηνορρυσιακού κύκλου, αφού στις γυναίκες αυτές δεν αφαιρέθηκαν οι ωοθήκες.



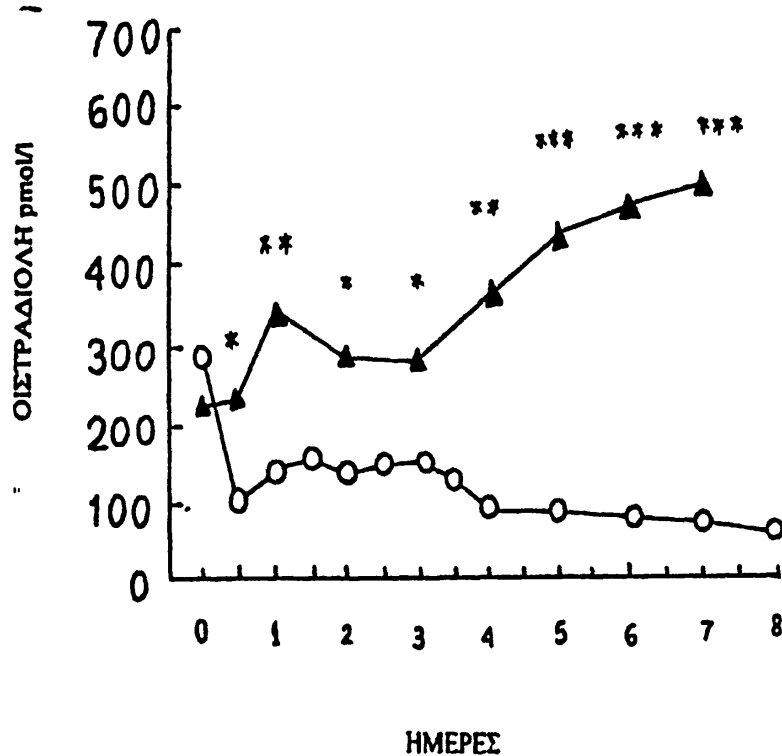


Σχήμα 18: Βασικές τιμές (μέση τιμή $\pm$ SEM) της Προγεστερόνης σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, μετά από υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης χωρίς (○) ($n=7$) και με (●) ($n=7$) παράλληλη λήψη οιστραδιόλης (E_2) διαδερμικά.

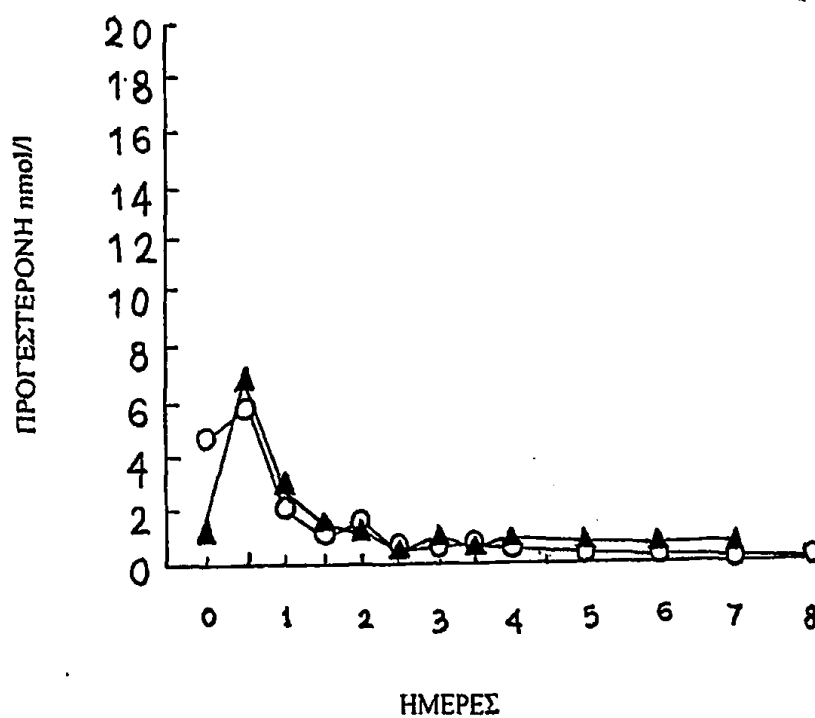
* $P < 0,05$.



Σχήμα 19: Τιμές συγκέντρωσης στον ορό (μέση τιμή $\pm$ SEM) των γοναδοτροφινών FSH (Δ) & LH ($\blacktriangle$) σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία, μετά από χολοκυστεκτομία στην πρώιμη προς μέση ωοθυλακική φάση του γεννητικού κύκλου ($n=6$).



Σχήμα 20: Τιμές συγκέντρωσης στον ορό (μέση τιμή $\pm$ SEM) της οιστραδιόλης σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθυλακιόρρηξη, κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης, από αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία (○) (n=7) ή μετά από χολοκυστεκτομία (▲) (n=6).
 $*P < 0,05$, $**P < 0,01$, $***P < 0,001$



Σχήμα 21: Τιμές συγκέντρωσης στον ορό (μέση τιμή $\pm$ SEM) της προγεστερόνης σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία, κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του γεννητικού κύκλου, μετά από αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία (O) ($n=7$), ή μετά από χολοκυστεκτομία (Δ) ($n=6$).

ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΟΡΜΟΝΩΝ

Οι αναλύσεις των ορμονών που ακολουθούν έγιναν στο Εργαστήριο Κλινικής Χημείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι FSH και LH μετρήθηκαν στον ορό χρησιμοποιώντας ανοσομετρικές μεθόδους, βασισμένες σε χημειοφωταύγεια (Amerlite FSH assay and Amerlite LH assay, αντίστοιχα). Τα kits αγοράσθηκαν από την Amersham International plc, Amersham U.K. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε IU/l. [Standards, WHO 2nd IRP ανθρώπινης FSH, (58/549) και 1st IRP ανθρώπινης LH (68/40)]. Η οιστραδιόλη ορού μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ανοσολογικές μεθόδους, βασισμένες επίσης στην χημειοφωταύγεια. Τα Kits αγοράσθηκαν από την Amersham (Amerlite Estradiol – 60 assay). Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε pmol/l. Η προγεστερόνη μετρήθηκε στον ορό χρησιμοποιώντας ανοσολογική μέθοδο. Τα Kits αγοράσθηκαν από την Amersham (Kodak Amerlite Progesterone assay) και τα αποτελέσματα εκφράζονται σε nmol/l. Η ινχιμπίνη ορού μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ανοσοενζυμική μέθοδο (Inhibin – Easia) και τα kits αγοράσθηκαν από την Medgenix Diagnostics S.A., Fleurus, Belgium. Η μέθοδος εμφανίζει διασταυρούμενη αντίδραση με την α-υπομονάδα της ανθρώπινης ινχιμπίνης. Δεν υπάρχει διασταυρούμενη αντίδραση με διάφορους αυξητικούς παράγοντες, την LH την FSH, και την ακτιβίνη σε συγκεντρώσεις μέχρι της 100μg/l. Οι τιμές εκφράζονται σε U/ml. Η ευαισθησία των μεθόδων για τις FSH, LH, E2, προγεστερόνη και ινχιμπίνη ήταν 0.5 IU/l, 0.12 IU/l, 50 pmol/l, 0.35nmol/l 0.1 και U/ml αντίστοιχα, ενώ οι συντελεστές διακύμανσης (interassay και intra-assay) ήταν 7,5 και 6,0%, 9,0 και 6,8%, 9,1 και 8,0%, 7,0 και 6,6% και 8,8 και 2,9% αντίστοιχα.



ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με την εφαρμογή της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one – way ANOVA) και του Student's paired t-test, για συγκρίσεις δεδομένων της ίδιας ομάδας ασθενών. Για συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών ομάδων εφαρμόσθηκε η ανάλυση διακύμανσης κατά δύο παράγοντες (two – way ANOVA).

Για να επιτευχθεί μια σχετικά ομαλή κατανομή των δεδομένων, τα αποτελέσματα των μετρήσεων των ορμονών κατά τη στατιστική ανάλυση λογαριθμοποιήθηκαν. Ωστόσο, στη μελέτη παρουσιάζονται οι αριθμητικές μέσες τιμές.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία έχουν εξετασθεί οι σχέσεις μεταξύ των ωοθηκών και του υποθάλαμο - υποφυσιακού συστήματος σε φυσιολογικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο της ωοθηκεκτομίας, το οποίο βοηθά στο να εκτιμηθεί η κατάσταση που υπήρχε αμέσως πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Με τον τρόπο αυτό, μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τους μηχανισμούς, οι οποίοι ρυθμίζουν τις σχέσεις των ωοθηκών με τον υποθάλαμο και την υπόφυση. Είναι γνωστό, ότι οι ωοθήκες παράγουν διάφορες ουσίες, οι οποίες επηρεάζουν την έκκριση των γοναδοτροφινών από την υπόφυση και οι οποίες διακρίνονται σε στεροειδείς ορμόνες, όπως η οιστραδιόλη και η προγεστερόνη και σε μη στεροειδείς, όπως η ομάδα της ανασταλτίνης (inhibin), οι activins και η follistatin (Burger, 1992). Τα τελευταία χρόνια έχει προστεθεί και μία άλλη μη στεροειδής ουσία, της οποίας η δράση ασκείται αποκλειστικά στην από τη GnRH διεγερόμενη έκκριση της LH. Η ουσία αυτή έχει ονομασθεί παράγοντας αμβλύνσεως του κύματος των γοναδοτροφινών (gonadotrophin surge attenuating factor – GnSAF) (Messinis and Templeton, 1989). Αν και για τον GnSAF τα δεδομένα ως προς την κλινική του σημασία παραμένουν ακόμη ασαφή, αφού η ουσία αυτή δεν έχει πλήρως χαρακτηριστεί, εν τούτοις και για τις inhibin και activins η μόνη τεκμηριωμένη δράση τους είναι αυτή που ασκείται in vitro, ενώ ο φυσιολογικός τους ρόλος στη διάρκεια του γεννητικού κύκλου παραμένει ακόμη σκοτεινός. Τα αποτελέσματα της παρούσης εργασίας παρέχουν νέες πληροφορίες σχετικά με το ρόλο των ωοθηκικών ορμονών στην έκκριση των γοναδοτροφινών κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου.

Η παρούσα εργασία ουσιαστικά εξετάζει δύο διαφορετικές παραμέτρους σε ό,τι αφορά στην έκκριση των γοναδοτροφινών. Η μία εξ αυτών είναι η βασική έκκριση των ορμονών αυτών από την



υπόφυση και η δεύτερη παράμετρος είναι η έκκριση, που διεγείρεται από την υποθαλαμική ορμόνη GnRH. Σχετικά με τη βασική έκκριση των γοναδοτροφινών, αυτή κατά ένα μέρος έχει μελετηθεί στο παρελθόν από άλλους ερευνητές, οι οποίοι χρησιμοποίησαν επίσης το μοντέλο της αμφοτερόπλευρης ωθηκεκτομίας. Σε ό,τι όμως αφορά στην από τη GnRH διεγερόμενη έκκριση της FSH και της LH, η παρούσα εργασία είναι η πρώτη που εξετάζει κάτι τέτοιο. Παρ' όλα αυτά όμως και σε ό,τι έχει σχέση με τη βασική έκκριση των γοναδοτροφινών, υπάρχουν διαφορές από τις προηγούμενες μελέτες, οι οποίες και θα αναφερθούν πιο κάτω.

Ο συνηθέστερος τρόπος ελέγχου των σχέσεων ωθηκών και υποθαλαμο-υποφυσιακού συστήματος είναι η ενίσχυση του αρνητικού μηχανισμού feedback, που μπορεί να γίνει με δύο τρόπους. Ο ένας τρόπος είναι η εξωγενής χορήγηση των εκκριτικών παραγώγων των ωθηκών και συνήθως αυτά αφορούν στα οιστρογόνα και στην προγεστερόνη και ο δεύτερος τρόπος είναι η αύξηση της ενδογενούς παραγωγής των οιστρογόνων κυρίως κατόπιν διέγερσης των ωθηκών με γοναδοτροφίνες, όπως συμβαίνει στα προγράμματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Στην πρώτη περίπτωση, υπάρχουν αρκετές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, οι οποίες έχουν εξετάσει την επίδραση της εξωγενούς χορήγησης οιστρογόνων ή προγεστερόνης ή συνδυασμού των δύο, τόσο σε γυναίκες στη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου, όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Tsai and Yen, 1971α, Monroe et al., 1972α, Young and Jaffe, 1976, Messinis and Templeton, 1990, Messinis et al., 1992). Τα δεδομένα που έχουν προκύψει δείχνουν σαφώς την κατασταλτική επίδραση των στεροειδών αυτών ορμονών στην έκκριση των γοναδοτροφινών, ενισχύοντας έτσι το ρόλο τους ως κυρίων φορέων του αρνητικού μηχανισμού feedback. Από την άλλη μεριά, στην περίπτωση της διέγερσης των ωθηκών με τη χορήγηση της FSH σε φυσιολογικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας σημαντική ελάττωση της ενδογενούς έκκρισης τόσο της LH, όσο και της FSH, ως αποτέλεσμα κυρίως της



αύξησης της οιστραδιόλης στο αίμα από την πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση (Messinis and Templeton, 1989, Messinis et al, 1992).

Το μοντέλο της ωοθηκεκτομίας, που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, αποτελεί ένα τρίτο τρόπο ελέγχου των σχέσεων ωοθηκών και υποθαλαμο-υποφυσιακού συστήματος (Yen and Tsai, 1971, Barlow et al., 1981), αντίθετο από τους δύο προηγούμενους αφού στην ουσία με την αφαίρεση των ωοθηκών καταργείται ο αρνητικός μηχανισμός feedback. Έτσι, η παρατήρηση των μεταβολών στην έκκριση των γοναδοτροφινών, τις πρώτες ημέρες μετά την αφαίρεση των ωοθηκών, παρέχει πληροφορίες για το ρόλο που ασκούσαν οι ωοθήκες στην έκκριση των ορμονών αυτών κατά το χρονικό διάστημα αμέσως πριν από την αφαίρεσή τους. Βεβαίως, τα στεροειδή ανάλογα με τις επικρατούσες συνθήκες δεν ασκούν μόνο αρνητική, αλλά και θετική επίδραση στην έκκριση των γοναδοτροφινών.

Στην παρούσα μελέτη, η ωοθηκεκτομία εφαρμόσθηκε αρχικά σε δύο ομάδες γυναικών, στη μεν μία εξ αυτών κατά την ωοθυλακική φάση του κύκλου και συγκεκριμένα στη μέση προς προχωρημένη ωοθυλακική φάση και στην άλλη ομάδα στην ωχρινική φάση του κύκλου και συγκεκριμένα στην αρχόμενη προς μέση ωχρινική φάση. Η επιλογή των δύο αυτών φάσεων έγινε επειδή τα οιστρογόνα στο αίμα και στις δύο αυτές περιπτώσεις βρίσκονται υπό φυσιολογικές συνθήκες σε άνοδο (Messinis and Templeton 1988), με αποτέλεσμα να εκτιμάται ότι ασκούν παρόμοια επίδραση πάνω στην υπόφυση, παρά το γεγονός ότι κατά την ωχρινική φάση του κύκλου η υπόφυση είχε εκτεθεί στην επίδραση της οιστραδιόλης για σχετικά μεγαλύτερη χρονική περίοδο.

Τα αποτελέσματα δείχνουν διαφορές ως προς τις μεταβολές στην έκκριση των γοναδοτροφινών που παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο φάσεων του γεννητικού κύκλου. Συγκεκριμένα, μετά την ωοθηκεκτομία, τα βασικά επίπεδα της FSH και της LH έδειξαν μία σταθερή και σημαντική αύξηση, η οποία παρατηρήθηκε και στις δύο φάσεις του κύκλου και μάλιστα η αύξηση ήταν παρόμοια τουλάχιστον



σε ό,τι αφορά στο ποσοστό μεταβολής, αν και οι απόλυτες τιμές ήταν μεγαλύτερες κατά την ωοθυλακική παρά κατά την ωχρινική φάση. Το γεγονός αυτό δείχνει κατ' αρχήν, ότι οι ωοθήκες ασκούν κατά κύριο λόγο κατασταλτική επίδραση στη βασική έκκριση των γοναδοτροφινών κατά τις ως άνω χρονικές περιόδους του κύκλου. Υπήρχε όμως μία διαφορά μεταξύ των δύο φάσεων του κύκλου σχετικά με τη βασική έκκριση των δύο γοναδοτροφινών, η οποία αφορούσε στο ότι τα επίπεδα των δύο αυτών ορμονών ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ωχρινική παρά στην ωοθυλακική φάση, τόσο πριν όσο και μετά την ωοθηκεκτομία. Επίσης, η FSH αυξήθηκε περισσότερο σε σχέση με την LH κι' αυτό πιθανώς οφείλεται στη μικρότερη μεταβολική κάθαρση και στο μεγαλύτερο ρυθμό παραγωγής της (Coble et. al., 1969).

Ο κύριος ωοθηκικός παράγοντας, ο οποίος θα μπορούσε να ασκεί την αρνητική επίδραση στην έκκριση των γοναδοτροφινών είναι η οιστραδιόλη, η στάθμη της οποίας ελαττώθηκε σημαντικά και στις δύο φάσεις του κύκλου εντός των πρώτων 12 ωρών από την επέμβαση. Το γεγονός όμως ότι οι τιμές της FSH και της LH ήταν σημαντικά μικρότερες κατά την ωχρινική φάση του κύκλου δηλώνει, ότι στη φάση αυτή η οιστραδιόλη δεν είναι ο μοναδικός παράγοντας, ο οποίος καταστέλλει την έκκριση των γοναδοτροφινών και ότι στον αρνητικό μηχανισμό feedback των ωοθηκών συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες. Ένας τέτοιος παράγοντας θα μπορούσε κατ' αρχήν να θεωρηθεί ότι είναι η προγεστερόνη, τα επίπεδα της οποίας κατά την ωχρινική φάση του κύκλου είναι πολύ υψηλότερα από εκείνα κατά την ωοθυλακική. Το γεγονός ότι η στάθμη της FSH και της LH ήταν όχι μόνο πριν, αλλά παρέμεινε και μετά την επέμβαση χαμηλότερη στην ωχρινική απ' ό,τι στην ωοθυλακική φάση και παρά το γεγονός ότι η προγεστερόνη είχε ήδη ελαττωθεί σημαντικά από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα δηλώνει, ότι η κατασταλτική επίδραση της προγεστερόνης στην υπόφυση ήταν αρκετά έντονη, ώστε η τελευταία ακόμη και μετά από 8 ημέρες από τη χειρουργική επέμβαση να μην



είναι σε θέση να φθάσει στο βαθμό λειτουργίας, που παρατηρείται στην ωοθυλακική φάση.

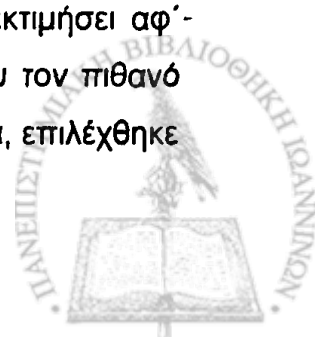
Στην παρούσα εργασία, εκτός από τα στεροειδή, μετρήθηκε στο αίμα των γυναικών και η inhibin. Μπορεί να υποθέσει κανείς, ότι η ουσία αυτή συνέβαλε στην καταστολή της έκκρισης των γοναδοτροφινών κατά την ωοθυλακική φάση, ο βαθμός όμως στον οποίο η inhibin συνεισφέρει στον αρνητικό μηχανισμό feedback των ωοθηκών in vivo είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Θα πρέπει να αναφερθεί, ότι στην παρούσα εργασία με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε κατ' ουσία μετράται η ανοσοδραστική inhibin, ενώ είναι γνωστό ότι υπάρχουν δύο μορφές inhibin, η A και η B, για τις οποίες τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί μεθοδολογία, η οποία διαχωρίζει τη μία από την άλλη ορμόνη (Groome et al., 1996). Έτσι, ενώ με την ανοσοδραστική μέθοδο η inhibin αυξάνει μόνο στην ωχρινική φάση του κύκλου, με τις νέες μεθόδους η inhibin B αυξάνει κατά την ωοθυλακική φάση και συγκεκριμένα κατά την αρχόμενη προς μέση ωοθυλακική φάση, ενώ η inhibin A αυξάνει κατά την ωχρινική φάση (Groome et al., 1996). Συνεπώς, μπορεί κανείς κατ' επέκταση να δεχθεί ότι η inhibin, η οποία μετρήθηκε με την ανοσοδραστική μέθοδο στην παρούσα μελέτη, αντιπροσωπεύει κυρίως επίπεδα της inhibin A.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει, ότι κατά τη διάρκεια της διέγερσης των ωοθηκών σε γυναίκες με FSH, με σκοπό την πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση, τα επίπεδα της ανοσοδραστικής inhibin αυξάνουν σημαντικά στο αίμα παράλληλα με τα οιστρογόνα (Messinis et al., 1998) και ενδεχομένως η αύξηση αυτή να συνεισφέρει στην καταστολή της έκκρισης της FSH σε αυτές τις περιπτώσεις. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί, ότι οι περιπτώσεις διέγερσης των ωοθηκών δεν αποτελούν φυσιολογική κατάσταση, αφού τόσο οι τιμές της οιστραδιόλης, όσο και της inhibin ανέρχονται σε επίπεδα πολύ υψηλότερα από εκείνα που παρατηρούνται στο φυσιολογικό γεννητικό κύκλο. Αντίθετα, με την εφαρμογή του πρωτόκολου της ωοθηκεκτομίας, όπως στην παρούσα εργασία, η αφαίρεση των ωοθηκών στερεί την υπόφυση από την επίδραση των φυσιολογικών



επιπέδων των στεροειδών και μη ορμονών. Πάντως, αν και είναι γνωστό ότι η inhibin καταστέλλει την έκκριση της FSH in vitro (Franchimont et al., 1989), στους δε πιθήκους η εξωγενής χορήγηση inhibin A καταστέλλει την FSH και in vivo (Molskness et al., 1996), το γεγονός ότι στην παρούσα εργασία, εκτός από τα επίπεδα της FSH, σημαντικά χαμηλότερα κατά την ωχρινική φάση του κύκλου ήταν και τα επίπεδα της LH καθιστά δύσκολη την εκτίμηση του ρόλου της inhibin στην έκκριση των γοναδοτροφινών in vivo και ενισχύει περισσότερο την άποψη, ότι τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη παίζουν ίσως το σημαντικότερο ρόλο. Σχετικά με το ρόλο της προγεστερόνης, θα πρέπει να αναφερθεί, ότι η δράση της θεωρείται συνεργιστική της δράσης της οιστραδιόλης, διότι προηγούμενα δεδομένα έχουν δείξει πως η ορμόνη αυτή μπορεί να καταστείλει την έκκριση των γοναδοτροφινών μόνο παρουσία οιστρογόνων (Nippoldt et al., 1989, de Ziegler et al., 1992).

Εκτός από τις μεταβολές των στεροειδών και των γοναδοτροφινών ορμονών, που παρατηρήθηκαν κατά τη μετεγχειρητική περίοδο μετά από την ωθηκεκτομία, η παρούσα εργασία περιέλαβε και άλλες δύο ομάδες γυναικών, που επίσης υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομία, κατά την ωθυλακική φάση η μία ομάδα και κατά την ωχρινική φάση του κύκλου η άλλη. Η διαφορά όμως από τις προηγούμενες δύο ομάδες είναι, ότι στις γυναίκες των δύο τελευταίων ομάδων χορηγήθηκε αμέσως μετά την εγχείρηση και καθ' όλη τη μετεγχειρητική περίοδο της πρώτης εβδομάδας οιστραδιόλη, ούτως ώστε τα επίπεδα της ορμόνης αυτής στο αίμα να παραμείνουν περίπου ίδια με εκείνα, που υπήρχαν πριν από την ωθηκεκτομία και συνεπώς να προληφθεί η ελάττωση της στάθμης της ορμόνης αυτής στο αίμα. Με τον τρόπο αυτό, είναι δυνατό να διατηρήσει κανείς την επίδραση ενός και μόνο παράγοντα, όπως π.χ. συγκεκριμένα της οιστραδιόλης και παρατηρώντας τις μεταβολές στις γοναδοτροφίνες να εκτιμήσει αφ' ενός το ρόλο της συγκεκριμένης ορμόνης και αφ' ετέρου τον πιθανό ρόλο άλλων ωθηκικών ορμονών. Στην παρούσα εργασία, επιλέχθηκε



η διαδερμική αντί της ενδομυϊκής χορήγησης της οιστραδιόλης. Η διαδερμική χορήγηση έχει το πλεονέκτημα, ότι αφ' ενός γίνεται εύκολα και αφ' ετέρου τα επίπεδα που επιτυγχάνονται στο αίμα δεν εμφανίζουν μεγάλες διακυμάνσεις και συνεπώς παρατηρείται μία σχετικά ομαλή αύξηση της οιστραδιόλης. Πράγματι, με τη μέθοδο αυτή στην παρούσα εργασία τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο αίμα, τόσο στην ωοθυλακική όσο και στην ωχρινική φάση του κύκλου, διατηρήθηκαν σταθερά, δηλαδή παρόμοια με εκείνα πριν από την επέμβαση.

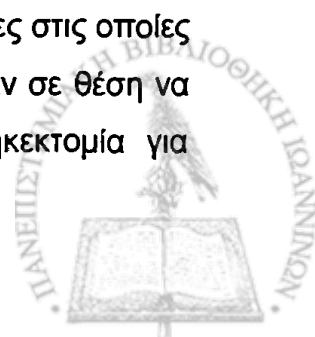
Τα αποτελέσματα από τις παραπάνω πειραματικές διεργασίες εμφανίζουν ενδιαφέρον, διότι η συμπεριφορά των δύο γοναδοτροφινών ήταν διαφορετική στην ωοθυλακική από την ωχρινική φάση του κύκλου. Συγκεκριμένα, κατά την ωοθυλακική φάση η αύξηση της FSH, η οποία παρατηρήθηκε κατά την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα μετά την ωθηκεκτομία δεν παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε η οιστραδιόλη, δηλαδή τα επίπεδα της FSH παρέμειναν χαμηλά και παρόμοια με εκείνα πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Αυτό δείχνει, ότι η οιστραδιόλη είναι σε θέση να καταστέλλει την έκκριση της FSH κατά την ωοθυλακική φάση του κύκλου και ικανή να διατηρεί από μόνη της χαμηλά τα επίπεδα της ορμόνης αυτής για τουλάχιστον μία εβδομάδα. Εάν και κατά πόσον κατά τη φάση αυτή του κύκλου συμμετέχει στην καταστολή της FSH εκτός από την οιστραδιόλη και η inhibin B δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί από τα παρόντα αποτελέσματα. Πάντως, το γεγονός, ότι η χειρουργική επέμβαση έγινε περί τη μέση ωοθυλακική φάση, δηλαδή τότε που υπό φυσιολογικές συνθήκες η στάθμη της inhibin B στο αίμα αρχίζει να ελαττώνεται σημαντικά (Groome et al., 1996) δείχνει, ότι κατά τη χρονική αυτή στιγμή η οιστραδιόλη αποτελεί τον κύριο κατασταλτικό παράγοντα των ωοθηκών στην έκκριση της FSH από την υπόφυση. Επειδή δε η άμεση μετεγχειρητική περίοδος, δηλαδή η πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα, αν θεωρηθεί ως συνέχεια του γεννητικού κύκλου αντιστοιχεί στην προχωρημένη ωοθυλακική φάση, μπορεί



κάνεις να υποθέσει ότι κατά τη χρονική αυτή περίοδο η οιστραδιόλη είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης της FSH.

Είναι πιθανόν λοιπόν, ότι ο ρόλος της inhibin B στην καταστολή της έκκρισης της FSH περιορίζεται σε χρόνο που αντιστοιχεί αρκετά πριν από τη χειρουργική επέμβαση, δηλαδή κατά την αρχόμενη ωοθυλακική φάση. Τότε, η inhibin B είναι πιθανόν να συμμετέχει στη διαδικασία της ελάττωσης της διακυκλικής αύξησης της FSH. Το τελευταίο υποστηρίζεται και από μία προηγούμενη μελέτη (Messinis and Templeton, 1988α), κατά την οποία η χορήγηση κλομιφένης από τη 2^η-6^η ημέρα του κύκλου φυσιολογικών γυναικών οδήγησε σε αύξηση της FSH στο αίμα και παράλληλα σε αύξηση της LH για το χρονικό διάστημα της χορήγησης της ουσίας αυτής. Όταν όμως η χορήγηση της κλομιφένης επεκτάθηκε για περισσότερο από 5 ημέρες, τότε η μεν LH συνέχισε να αυξάνει καθ' όλη τη διάρκεια της χορήγησης της κλομιφένης, ενώ η FSH αυξήθηκε μόνο για τη χρονική περίοδο, που αυξήθηκε και κατά τη χορήγηση των 5 ημερών. Αυτό δείχνει την παραγωγή από τις ωοθήκες εκτός από την οιστραδιόλη και μιας άλλης ουσίας, ενδεχομένως της inhibin B, η οποία κετέστειλε την έκκριση της FSH, χωρίς να είναι σε θέση να επηρεάσει την έκκριση της LH και ενώ μεν η δράση της οιστραδιόλης στην έκκριση της LH ανεστάλη από τη δέσμευση των οιστρογονικών υποδοχέων από την κλομιφένη, η δράση της inhibin δεν μπορούσε να ανασταλεί, αφού δεν ασκείται μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων.

Σε αντίθεση με τη χορήγηση της οιστραδιόλης στην ωοθυλακική φάση, η χορήγηση της ορμόνης αυτής σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ωοθηκεκτομία κατά την ωχρινική φάση του κύκλου, έδειξε διαφορετικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, η στάθμη της FSH μετά τη χορήγηση της οιστραδιόλης διατηρήθηκε χαμηλή μέχρι την 4^η μετεγχειρητική ημέρα και στη συνέχεια παρουσίασε σημαντική αύξηση μέχρι την 8^η μετεγχειρητική ημέρα, παραμένοντας κατά τη χρονική αυτή περίοδο σημαντικά χαμηλότερη απ' ό,τι στις γυναίκες στις οποίες δεν χορηγήθηκε οιστραδιόλη. Δηλαδή η οιστραδιόλη ήταν σε θέση να προλάβει την αύξηση της FSH μετά από την ωοθηκεκτομία για



ορισμένη όμως χρονική περίοδο, η οποία ήταν μικρότερη από εκείνη στην ωοθυλακική φάση. Αυτό δείχνει, ότι κατά την ωχρινική φάση και σε αντίθεση με την ωοθυλακική, υπάρχει μικρότερη ευαισθησία της FSH στην κατασταλτική επίδραση της οιστραδιόλης. Με άλλα λόγια, η οιστραδιόλη αποτελεί ένα σημαντικό ωθητικό παράγοντα ρύθμισης της έκκρισης της FSH καταστέλλοντάς την, χωρίς όμως ο παράγοντας αυτός να είναι ο μοναδικός. Δηλαδή, κατά την ωχρινική φάση υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες, οι οποίοι συνεργιστικά με την οιστραδιόλη διατηρούν τα επίπεδα της FSH χαμηλά. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να θεωρηθούν αφ' ενός η προγεστερόνη και αφ' ετέρου η inhibin B.

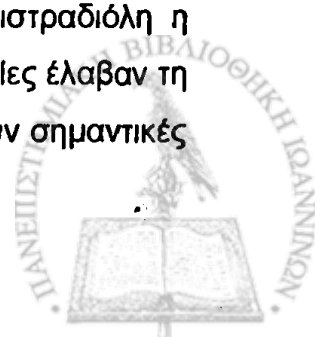
Στη βιβλιογραφία υπάρχει μία μόνο μελέτη, στην οποία χορηγήθηκε οιστραδιόλη και μάλιστα διαδερμικά σε φυσιολογικές γυναίκες μετά από ωθηκεκτομία, χωρίς όμως να προσδιορίζεται εάν επρόκειτο για ωοθυλακική ή για ωχρινική φάση του κύκλου (Kamel et al., 1991). Στη μελέτη αυτή, όπως και στην παρούσα, η FSH κατά τη χορήγηση της οιστραδιόλης παρέμεινε χαμηλή τις πρώτες τέσσερες ημέρες από την ωθηκεκτομία, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν χορηγήθηκε οιστραδιόλη και στις οποίες η FSH αυξήθηκε. Η διαφορά όμως της μελέτης αυτής από την παρούσα είναι, ότι καθημερινή λήψη αίματος για μέτρηση γοναδοτροφινών έγινε μόνο τις πρώτες τέσσερες μετεγχειρητικές ημέρες, η δε επόμενη μέτρηση έγινε τη 14^η ημέρα. Έτσι, η παρούσα μελέτη επέκτεινε τον έλεγχο των μεταβολών μέχρι το τέλος της πρώτης μετεγχειρητικής εβδομάδας, πράγμα που παρέχει περισσότερες πληροφορίες για το ρόλο των ωθηκών από ό,τι η προηγούμενη μελέτη. Και άλλες μελέτες στο παρελθόν έχουν ασχοληθεί με την επίδραση των οιστρογόνων σε γυναίκες μετά την ωθηκεκτομία, αλλά αυτό έχει συμβεί αρκετό χρόνο μετά τη χειρουργική επέμβαση και όχι αμέσως μετά από αυτήν, όπως συνέβη στην παρούσα εργασία (Ostergard et al. 1970, Wallach et al., 1970). Πάντως, σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, όπως και σε περιπτώσεις μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών μετά από φυσιολογική εμμηνόπαυση (Monroe et al., 1972α, Yen and Tsai, 1971b, Lutjen et al., 1986) έχει



παρατηρηθεί η κατασταλτική επίδραση της οιστραδιόλης στην έκκριση της FSH.

Κατά πόσον η προγεστερόνη από μόνης της αποτελεί έναν κατασταλτικό παράγοντα στην ωχρινική φάση του κύκλου, δεν έχει άμεσα εξετασθεί στην παρούσα εργασία. Οι ενδείξεις είναι έμμεσες από το γεγονός, που προαναφέρθηκε, ότι δηλαδή μετά τη χορήγηση της οιστραδιόλης η καταστολή της FSH παρατηρήθηκε μόνο για τις πρώτες τέσσερες ημέρες. Παρ' όλα αυτά, από βιβλιογραφικά δεδομένα μπορεί να ειπωθεί, ότι η προγεστερόνη είναι σε θέση να καταστείλλει στα επίπεδα της FSH στο αίμα, τόσο κατά την ωοθυλακική όσο και κατά την ωχρινική φάση του κύκλου, αλλά μόνο σε περιπτώσεις που έχει προϋπάρξει επίδραση των οιστρογόνων (Soules et al., 1984, Nippoldt et al. 1989, de Ziegler et al., 1992). Αυτό έχει δειχθεί κυρίως στην ωχρινική φάση του κύκλου και μάλιστα κατά τη μεταβατική περίοδο από την ωχρινική προς την ωοθυλακική, όπου τα οιστρογόνα από μόνα τους ήταν σε θέση να αναστείλουν τη διακυκλική αύξηση της FSH, όχι όμως η προγεστερόνη (Le Nestour et al., 1993). Εκτός βεβαίως από την προγεστερόνη και η inhibin, της οποίας τα επίπεδα αυξάνουν σημαντικά κατά την ωχρινική φάση του κύκλου, πιθανόν επίσης να συνεισφέρει στη ρύθμιση της έκκρισης της FSH από τις ωοθήκες μέσω του αρνητικού μηχανισμού feedback (Groome et al., 1996).

Σε ό,τι αφορά στην έκκριση της LH, τα δεδομένα επίσης είναι διαφορετικά για την ωχρινική και την ωοθυλακική φάση του κύκλου. Έτσι, στην ωοθυλακική φάση, η διατήρηση μετά την ωοθηκεκτομία υψηλών επιπέδων οιστραδιόλης στο αίμα, παρόμοιων με εκείνα που υπήρχαν πριν από τη χειρουργική επέμβαση, δείχνει ένα διαφορετικό τύπο μεταβολών από εκείνο στις γυναίκες που δεν χορηγήθηκε η οιστραδιόλη. Πιο συγκεκριμένα, ενώ όπως περιγράφηκε πιο πάνω η αύξηση της LH στις γυναίκες που δεν χορηγήθηκε οιστραδιόλη ήταν βαθμιαία και ομαλή, στις γυναίκες που χορηγήθηκε οιστραδιόλη η στάθμη της LH παρουσίασε ευρείες διακυμάνσεις, οι οποίες έλαβαν τη μορφή αυξομειώσεων, χωρίς παρ' όλα αυτά να υπάρχουν σημαντικές



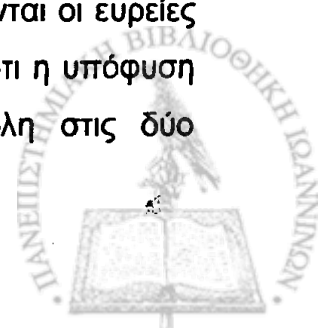
διαφορές μεταξύ των διαφόρων ημερών. Οι αυξομειώσεις αυτές θα πρέπει να αποδοθούν στο γεγονός, ότι η οιστραδιόλη που χορηγήθηκε διαδερμικά διατήρησε στο αίμα επίπεδα, τα οποία ήταν σε θέση να ευαισθητοποιήσουν την υπόφυση στη GnRH και συνεπώς να προκαλέσουν θετικό μηχανισμό feedback.

Οι ευρείες αυτές διακυμάνσεις σχετίζονται με το ότι η εκδήλωση του θετικού μηχανισμού feedback και ως αποτέλεσμα αυτού η εμφάνιση κύματος της LH έγινε σε διαφορετική ημέρα στην κάθε γυναίκα και όχι ταυτόχρονα. Το εύρημα αυτό είναι πολύ σημαντικό υπό την έννοια, ότι παρατηρείται διαφοροποίηση των βασικών τιμών της LH στις γυναίκες μετά από ωθηκεκτομία σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς αφαίρεση των ωθηκών. Συγκεκριμένα, επειδή η ωθηκεκτομία έγινε κατά τη μέση προς προχωρημένη ωοθυλακική φάση, η άμεση μετεγχειρητική περίοδος αντιστοιχεί προς το υπόλοιπο της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου. Είναι γνωστό, ότι κατά τη χρονική αυτή φάση του κύκλου τα επίπεδα της LH παραμένουν σταθερά χαμηλά, με ελαφρά τάση αύξησης λίγο πριν από την έναρξη του κύματος των γοναδοτροφινών, ενώ τα επίπεδα της οιστραδιόλης αυξάνουν σταδιακά μέχρι την προωοθυλακιορρηκτική αιχμή (Messinis and Templeton 1988b). Αντίθετα με αυτά, με τη διατήρηση στην παρούσα εργασία επιπέδων οιστραδιόλης παρόμοιων με αυτών στην προχωρημένη ωοθυλακική φάση, αν και χωρίς αυτά να φθάνουν σε μέγιστη αύξηση (αιχμή), εκδηλώθηκε θετικός μηχανισμός feedback νωρίτερα απ' ό,τι στο φυσιολογικό κύκλο. Αυτό δείχνει, ότι οι ωθήκες μέχρι τη χειρουργική επέμβαση ασκούσαν κατασταλτική επίδραση στο θετικό μηχανισμό feedback της οιστραδιόλης, αφήνοντας τον να εκδηλωθεί μόνο μετά την πλήρη ωοθυλακική ωρίμανση, οπότε είναι απαραίτητη η εμφάνιση του κύματος της LH. Με την αφαίρεση των ωθηκών, η κατασταλτική αυτή επίδραση έπαψε να υφίσταται, με αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη εκδήλωση θετικών μηχανισμών feedback και την έκκριση της LH κατά αιχμές, πράγμα που δημιούργησε ευρεία διακύμανση των τιμών.



Μία ωοθηκική ουσία, η οποία μπορεί να ανταγωνίζεται την οιστραδιόλη ως προς το θετικό μηχανισμό feedback είναι ο GnSAF, όπως έχει διαπιστωθεί σε γυναίκες με πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση (Messinis and Templeton, 1989). Αν και ο GnSAF κατά κύριο λόγο ρυθμίζει το εύρος του κύματος της LH και όχι το χρόνο εκδήλωσης του, ενδεχομένως προς το τέλος της ωοθυλακικής φάσης να συμμετέχει και στον προσδιορισμό του χρόνου της εμφάνισης του γοναδοτροφικού κύματος. Πάντως, ως ουσία που καθορίζει το εύρος του κύματος της LH, με την παρουσία της κατά την αρχόμενη προς μέση ωοθυλακική φάση του κύκλου, περιορίζει την έκκριση της LH. Η έκκριση της LH γίνεται μεγαλύτερη προς το τέλος της ωοθυλακικής φάσης και στο μέσον του κύκλου, οπότε υποτίθεται ότι η στάθμη του GnSAF στο αίμα ελαττώνεται, λόγω της μικρότερης παραγωγής του από τα μεγαλύτερα σε σύγκριση με τα μικρότερα σε μέγεθος ωοθυλάκια (Messinis and Templeton, 1991). Η παραπάνω υπόθεση ενισχύεται από τα δεδομένα της παρούσης εργασίας, στην οποία το εύρος των διακυμάνσεων της LH αυξήθηκε σταδιακά από την 1^η – 7^η μετεγχειρητική ημέρα, κάτι που σημαίνει ότι αμέσως μετά την επέμβαση, λόγω της πρόσφατης επίδρασης του GnSAF, ο θετικός μηχανισμός feedback προκάλεσε μικρό εύρος, ενώ στη συνέχεια το εύρος αυξήθηκε συνεχώς λόγω της απουσίας του παράγοντα αυτού. Θα πρέπει πάντως να σημειωθεί, πως παρά το γεγονός ότι ο θετικός μηχανισμός feedback υπό τις συνθήκες αυτές πειραματισμού είναι σε θέση να εκδηλωθεί και το γοναδοτροφικό κύμα να παρατηρηθεί, η ακριβέστερη μελέτη του θετικού μηχανισμού feedback κατά τη χρονική αυτή περίοδο και μετά την αφαίρεση των ωοθηκών απαιτεί διαφορετικό σχεδιασμό και συνεπώς περαιτέρω έρευνα.

Οι μεταβολές της βασικής έκκρισης της LH μετά από ωοθηκεκτομία στην ωχρινική φάση και τη μετεγχειρητική χορήγηση οιστραδιόλης είναι διαφορετικές από εκείνες στην ωοθυλακική φάση. Συγκεκριμένα, κατά την ωχρινική φάση δεν παρατηρούνται οι ευρείες διακυμάνσεις της ωοθυλακικής φάσης. Αυτό σημαίνει, ότι η υπόφυση παρουσιάζει διαφορετική ευαισθησία στην οιστραδιόλη στις δύο



φάσεις του κύκλου. Η στάθμη της LH μετά τη χορήγηση της οιστραδιόλης στην ωχρινική φάση δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μέχρι την 4^η μετεγχειρητική ημέρα, σε αντίθεση με τις γυναίκες στις οποίες δεν χορηγήθηκε οιστραδιόλη, οι οποίες έδειξαν σταδιακή αύξηση της LH από την αρχή της μετεγχειρητικής περιόδου. Μετά την 4^η μετεγχειρητική ημέρα, σημαντική αύξηση της LH παρατηρήθηκε και στις γυναίκες που χορηγήθηκε οιστραδιόλη, έτσι ώστε η τιμή της κατά την 7^η με 8^η ημέρα να μην διαφέρει σημαντικά από τις γυναίκες που δεν χορηγήθηκε η οιστραδιόλη. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν, ότι η οιστραδιόλη είναι σε θέση να καταστείλει την έκκριση της LH και συνεπώς να προλάβει για ορισμένη χρονική περίοδο την αύξηση που παρατηρείται μετά την ωθηκεκτομία. Άρα η στεροειδής αυτή ορμόνη αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα του αρνητικού μηχανισμού feedback κατά την ωχρινική φάση του κύκλου.

Το γεγονός όμως ότι τελικά η LH αυξάνεται παρά τη συνεχιζόμενη χορήγηση οιστραδιόλης δείχνει, ότι μόνη της η ορμόνη αυτή δεν είναι αρκετή για να διατηρήσει τα χαμηλά επίπεδα της LH στη φάση αυτή του κύκλου. Επομένως, είναι σαφές ότι πρέπει να υπεισέρχονται και άλλοι ωθητικοί μηχανισμοί στη ρύθμιση της έκκρισης της LH κατά την χρονική αυτή περίοδο του κύκλου. Η προγεστερόνη είναι ο σημαντικότερος υποψήφιος παράγοντας, αφού μέχρι σήμερα δεν έχει διαπιστωθεί κάποια μη στεροειδής ουσία, η οποία να μπορεί να καταστείλλει τη βασική έκκριση της LH. Είναι φανερό λοιπόν, ότι το γοναδοτρόπο κύτταρο εμφανίζει διαφορετική αντίδραση στην οιστραδιόλη κατά την ωθυλακική από ό,τι κατά την ωχρινική φάση του κύκλου. Αυτό συμβαίνει παρά το γεγονός, ότι η προγεστερόνη μειώθηκε σημαντικά μετά την ωθηκεκτομία και στην ωχρινική φάση. Όμως η προηγούμενη επίδραση της προγεστερόνης ταυτόχρονα με την οιστραδιόλη πριν από τη χειρουργική επέμβαση φαίνεται, ότι διαφοροποιεί τους οιστρογονικούς μηχανισμούς έκκρισης των γοναδοτροφινών και δεσμεύει την ενδεχόμενη θετική της επίδραση. Θα ήταν ενδιαφέρον ασφαλώς η μελλοντική έρευνα να εξετάσει τη χρονική στιγμή μετά από ωθηκεκτομία στην ωχρινική φάση, κατά την



οποία η υπόφυση είναι σε θέση να αντιδράσει στο θετικό μηχανισμό feedback της οιστραδιόλης με εκδήλωση γοναδοτροφικού κύματος.

Για την προαναφερθείσα διαφορά στα επίπεδα των δύο γοναδοτροφινών μεταξύ της ωοθυλακικής και της ωχρινικής φάσης του κύκλου, θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχει μία μόνο εργασία στη διεθνή βιβλιογραφία, η οποία έχει εξετάσει το θέμα αυτό (Yen and Tsai, 1971). Τα δεδομένα της εργασίας αυτής συμφωνούν με τα ευρήματα της παρούσης εργασίας, δηλαδή ότι κατά την ωχρινική φάση οι βασικές τιμές των δύο γοναδοτροφινών είναι σημαντικά χαμηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές της ωοθυλακικής φάσης καθ' όλη τη χρονική περίοδο μετά την ωθηκεκτομία, η οποία στην παρούσα εργασία από πλευράς παρατήρησης περιορίστηκε στις 8 ημέρες. Πάντως, στην εργασία αυτή δεν χορηγήθηκε οιστραδιόλη μετά την ωθηκεκτομία, προκειμένου να διερευνηθεί εάν και κατά πόσον η στάθμη των γοναδοτροφινών θα μεταβάλλονταν και επομένως να εκτιμηθούν καλύτερα οι μηχανισμοί feedback, όπως συνέβη στην παρούσα εργασία.

Προκειμένου να διερευνηθεί καλύτερα ο ρόλος των ωθητικών στεροειδών στη βασική έκκριση των γοναδοτροφινών, στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε και άλλη μία ομάδα γυναικών, οι οποίες υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία χωρίς όμως ωθηκεκτομία. Στις γυναίκες αυτές έγινε χολοκυστεκτομία. Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε στη μέση ωοθυλακική φάση του κύκλου και συνεπώς δεν ήταν απαραίτητη η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων, αφού το ωοθυλάκιο συνέχιζε να αυξάνει σε μέγεθος και μετά τη χειρουργική επέμβαση και να παράγει οιστραδιόλη, τα επίπεδα της οποίας αυξήθηκαν σταδιακά ιδιαίτερα προς την 6^η με 7^η μετεγχειρητική ημέρα, η οποία και αντιστοιχούσε στο τέλος της ωοθυλακικής φάσης. Επομένως, η ομάδα αυτή των γυναικών αντιστοιχεί με την ομάδα εκείνη, κατά την οποία χορηγήθηκε εξωγενώς η οιστραδιόλη μετά από ωθηκεκτομία στη μέση ωοθυλακική φάση (ομάδα 2).

Τα αποτελέσματα της ομάδας αυτής δείχνουν, ότι τόσο η FSH όσο και η LH διατηρήθηκαν σε χαμηλά επίπεδα καθ' όλη τη μετεγχειρητική



περίοδ. Θα πρέπει να σημειωθεί μία παροδική αύξηση των δύο γοναδοτροφινών, η οποία παρατηρήθηκε τις πρώτες 12 ώρες μετά την επέμβαση και η οποία θα πρέπει να αποδοθεί στην ίδια την επέμβαση και στην αναισθησία (Messinis et al. 1999). Η χαμηλή στάθμη των γοναδοτροφινών κατά τις υπόλοιπες ημέρες συνηγορεί υπέρ του αρνητικού μηχανισμού feedback των ωθηκών, που ασκήθηκε μέσω της οιστραδιόλης και ενδεχομένως μέσω και άλλων ωθηκικών παραγόντων, αφού οι ωθήκες δεν είχαν αφαιρεθεί. Παρόμοια δεδομένα με διατήρηση χαμηλών των επιπέδων των FSH και LH παρατηρήθηκαν και μετά από γυναικολογική κοιλιακή επέμβαση χωρίς ωθηκεκτομία (Barlow et al., 1981). Η σημαντική αύξηση της FSH και της LH από την 6^η προς την 7^η μετεγχειρητική ημέρα θα πρέπει να αποδοθεί στο θετικό μηχανισμό feedback, ο οποίος ήταν ενεργός και εκδηλώθηκε τότε, που η οιστραδιόλη έφθασε σε ικανοποιητικά επίπεδα στο αίμα και φυσικά το ωθυλάκιο ήταν προωθυλακιορρηκτικού μεγέθους. Επομένως, η αύξηση αυτή αποτελεί την έναρξη του μεσοκύκλιου γοναδοτροφικού κύματος στις γυναίκες αυτές. Είναι φανερό λοιπόν, ότι η παρουσία των ωθηκών προκαλεί μία ομαλή διακύμανση των επιπέδων των γοναδοτροφινών κατά τη μέση προς προχωρημένη ωθυλακική φάση σε αντίθεση με τις γυναίκες, στις οποίες είχαν αφαιρεθεί οι ωθήκες. Άρα, τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τις παραπάνω απόψεις, της συμμετοχής δηλαδή των ωθηκών μέσω και άλλων μηχανισμών στην έκκριση των γοναδοτροφινών, κυρίως σε ό,τι αφορά στην LH και στο θετικό μηχανισμό feedback με την παρουσία του GnSAF. Επιπλέον δείχνουν, ότι η λαπαροτομία για κάποια άλλη χειρουργική ένδειξη, όπως είναι η χολοκυστίτιδα και η χολοκυστεκτομία, δεν επηρέασε τη λειτουργία των ωθηκών, η οποία συνεχίστηκε με φυσιολογικό ρυθμό.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, στη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου, οι ωθήκες ασκούν αρνητική επίδραση στη βασική έκκριση των γοναδοτροφινών, τόσο κατά τη μέση ωθυλακική όσο και κατά τη μέση ωχρινική φάση. Και στις δύο αυτές φάσεις του κύκλου, η οιστραδιόλη αποτελεί τον κύριο παράγοντα, ο οποίος ασκεί την



αρνητική επίδραση των ωοθηκών, η οποία όμως είναι ισχυρότερη κατά την ωοθυλακική φάση. Σχετικά με την βασική έκκριση της FSH κατά την ωχρινική φάση, εκτός από την οιστραδιόλη, σημαντικό ρόλο παίζουν και άλλοι παράγοντες πιθανότατα η προγεστερόνη και η inhibin A. Σε ό,τι αφορά στην LH, η οιστραδιόλη είναι ο κύριος παράγοντας που ρυθμίζει την έκκριση της με αρνητικό μηχανισμό κατά την ωχρινική φάση, αλλά συμμετέχει και άλλος ωοθηκικός παράγοντας πιθανότατα η προγεστερόνη. Κατά την ωοθυλακική φάση του κύκλου, η απουσία της ωοθήκης μετά από αφαίρεση της και με επίπεδα οιστραδιόλης παρόμοια με αυτά στη μέση προς προχωρημένη ωοθυλακική φάση, απορυθμίζει την έκκριση της LH με ευρείες διακυμάνσεις και ανεξέλεγκτες εκδηλώσεις θετικού μηχανισμού feedback, πράγμα που δηλώνει ότι ένας ακόμη ωοθηκικός παράγοντας, όπως πιθανώς ο GnSAF, παίζει επίσης ρόλο στο να διατηρείται μειωμένη η έκκριση της LH κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου και να εμποδίζεται η εκδήλωση θετικού μηχανισμού feedback.

Αν και το χρησιμοποιηθέν μοντέλο στην παρούσα εργασία, δηλαδή αυτό της ωοθηκετομίας, με σκοπό τη μελέτη των σχέσεων των ωοθηκών με το υποθαλαμο-υποφυσιακό σύστημα, αποτελεί ένα καλό τρόπο διερεύνησης, εν τούτοις οι δυνατότητες του στο να μελετηθεί το σύνολο των ωοθηκικών επιδράσεων είναι περιορισμένες. Στην παρούσα εργασία, μελετήθηκε η επίδραση της οιστραδιόλης, που ασφαλώς και αποτελεί την κυριότερη εκκρινόμενη ουσία, τόσο κατά την ωοθυλακική όσο και κατά την ωχρινική φάση του κύκλου, η δε προσθήκη της προγεστερόνης θα μπορούσε να καθορίσει περαιτέρω το ρόλο της ωοθήκης. Τα ανδρογόνα αποτελούν επίσης στεροειδή, που παράγονται στις ωοθήκες, όμως η ποσότητα που εκκρίνεται είναι περιορισμένη, ενώ αποτελούν πρόδρομες ουσίες των οιστρογόνων (Yen, 1991). Συνεπώς, η οποιαδήποτε συμμετοχή τους στη διαδικασία του αρνητικού μηχανισμού feedback θεωρείται πολύ περιορισμένη.

Ασφαλώς και είναι δύσκολο να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα για το ρόλο μη στεροειδών ωοθηκικών ουσιών, όπως είναι η ομάδα της



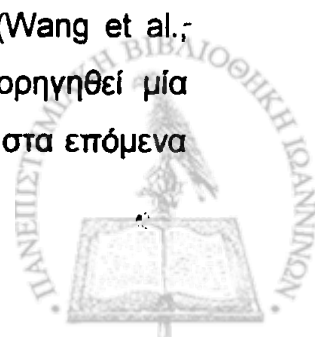
inhibin και των activins, επειδή οι ουσίες αυτές δεν έχουν μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί στον άνθρωπο με τη μορφή φαρμάκων. Πάντως, η χρήση των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα και κυρίως σε πιθήκους έχει δείξει την κατασταλτική και τη διεγερτική επίδραση αντίστοιχα των ουσιών αυτών στη βασική έκκριση της FSH (Stouffer, et al., 1993, Molskness et al., 1996). Τέλος, σχετικά με το ρόλο της follistatin, οι διάφορες μετρήσεις της στο περιφερικό αίμα δεν έχουν δείξει ιδιαίτερες διακυμάνσεις μεταξύ των δύο φάσεων του κύκλου, αν και η ουσία αυτή θεωρείται ότι χρησιμεύει ως μεταφορέας των activins στο αίμα παρά ως αυτόνομη δραστική ουσία και επομένως ο πιθανός ρόλος της στην έκκριση της FSH in vivo είναι περιορισμένος (Khouiry et al., 1995). Τα συμπεράσματα, που ισχύουν για το ρόλο της ουσίας αυτής, προέρχονται μόνο από μελέτες in vitro, όπου έχειδειχθεί πως η follistatin αποτελεί κατά βάση ένα συναγωνιστή της δράσης της inhibin. Ασφαλώς απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη συλλογή και νέων πληροφοριών σχετικά με το ρόλο της ωοθήκης στη βασική έκκριση των γοναδοτροφινών στον άνθρωπο.

Είναι γνωστό, ότι η έκκριση των γοναδοτροφινών από την υπόφυση εμφανίζει διαφόρους τύπους, τη λεγόμενη τονική, αλλά και την κατά ώσεις έκκριση, καθώς και την κυκλική. Η κατά ώσεις έκκριση είναι ο συνήθης τρόπος έκκρισης των γοναδοτροφινών, είναι πιο έκδηλη για την LH και μπορεί εύκολα να ανακαλυφθεί με τη μέτρηση της ορμόνης αυτής σε δείγματα αίματος φυσιολογικών γυναικών, τα οποία λαμβάνονται ανά συχνά χρονικά διαστήματα των 10 έως 15 min. Η τονική έκκριση αποτελεί μία σταθερή εκκριτική δραστηριότητα του γοναδοτρόπου κυττάρου, που είναι ανεξάρτητη της κατά ώσεις έκκρισης. Τέλος, η κυκλική έκκριση των γοναδοτροφινών αποτελεί κατά βάση την έκκριση, που παρατηρείται σε ορισμένα στάδια του γεννητικού κύκλου και παριστά σημαντικές αποκλίσεις από το καθημερινό προφίλ των ορμονών αυτών στο αίμα. Τέτοιες σημαντικές αποκλίσεις αποτελούν το μεσοκύκλιο κύμα των γοναδοτροφινών (LH surge), το οποίο είναι αποτέλεσμα του θετικού μηχανισμού feedback των οιστρογόνων στο υποθαλαμο-υποφυσιακό σύστημα και η



λεγόμενη διακυκλική αύξηση της FSH, η οποία παρατηρείται μεταξύ δύο κύκλων. Η τελευταία παριστάνει αύξηση, που αρχίζει προς το τέλος της ωχρινικής φάσης του κύκλου και συνεχίζεται μέχρι περίπου τη μέση ωοθυλακική φάση του επόμενου κύκλου (Mais et al., 1987, Messinis et al., 1993). Η αύξηση αυτή σχετίζεται με μεταβολές στον αρνητικό μηχανισμό feedback των ωοθηκών και ορισμένες μελέτες έχουν προσπαθήσει να ερευνήσουν το ρόλο των ωοθηκικών στεροειδών στην έκκριση αυτή της FSH ή στην κατά ώσεις έκκριση της LH κατά τη χρονική αυτή περίοδο (Nippoldt et al., 1989, Le Nestour et al., 1993). Η ελάττωση της στάθμης των οιστρογόνων κατά το τέλος της ωχρινικής φάσης θεωρείται, ότι είναι ο κύριος παράγοντας που οδηγεί στην αύξηση της FSH, αν και πιθανολογείται ότι σημαντικός είναι ο ρόλος και της προγεστερόνης, αλλά και της inhibin A κατά τη χρονική αυτή περίοδο (Mais et al., 1987, Rossef et al., 1989, Meëssinis et al., 1993).

Είναι γενικώς παραδεκτό, ότι η κατά ώσεις έκκριση των γοναδοτροφινών είναι αποτέλεσμα αντίστοιχων ώσεων της υποθαλαμικής ορμόνης GnRH, τόσο στον άνθρωπο όσο και σε ζώα. Η σημασία της GnRH για την έκκριση των γοναδοτροφινών προκύπτει και από μελέτες, στις οποίες χορηγείται η GnRH ενδοφλεβίως σε γυναίκες, πράγμα που οδηγεί σε σημαντική αύξηση των γοναδοτροφινών στο αίμα. Υπό συνθήκες όμως πειραματικές, είναι δύσκολο να γίνει ακριβής μίμηση της φυσιολογικής δράσης της GnRH στην έκκριση των γοναδοτροφινών από την υπόφυση. Μία προσέγγιση κατά το δυνατόν προς το φυσιολογικό είναι η χορήγηση μικρών δόσεων GnRH με τη μορφή ώσεων ανά 90 έως 120 min, οπότε μπορούν να εκτιμηθούν οι αντίστοιχες ώσεις των γοναδοτροφινών. Σε πρακτικό επίπεδο, η χρησιμοποίηση μικρής δόσης GnRH ίσης με 10 µg, χορηγούμενης ενδοφλεβίως σε φυσιολογικές γυναίκες, προκαλεί αύξηση της LH και της FSH με μέγιστη τιμή τους στο αίμα 30 min από τη χορήγηση (Wang et al., 1976). Εάν μετά δύο ώρες από την πρώτη δόση χορηγηθεί μία δεύτερη δόση 10 µg, τότε παρατηρείται εκ νέου αύξηση στα επόμενα



30 min, η οποία ανάλογα με το ορμονικό περιβάλλον και συγκεκριμένα ανάλογα με τη στάθμη της οιστραδιόλης μπορεί να είναι ίση ή μεγαλύτερη από την απάντηση στην πρώτη δόση. Η μεγαλύτερη αυτή απάντηση στη δεύτερη δόση, παρουσία υψηλής στάθμης οιστρογόνων, αποτελεί το λεγόμενο αυτοαπαγωγικό φαινόμενο της GnRH στην υπόφυση (self-priming effect).

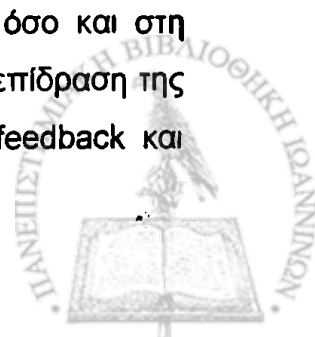
Με το πειραματικό αυτό μοντέλο, μπορούν να αποκτηθούν πληροφορίες σχετικά με την έκκριση των γοναδοτροφινών, αφού η απάντηση της FSH και της LH στα 30 min, μετά από την πρώτη δόση GnRH, αντιπροσωπεύει τις γοναδοτροφίνες που απελευθερώνονται από τη λεγόμενη «πρώτη δεξαμενή» των γοναδοτρόπων κυττάρων ή την άμεσα ελευθερώσιμη δεξαμενή και η οποία στην ουσία δείχνει την ευαισθησία της υπόφυσης στη GnRH (Hoff et al., 1977). Από την άλλη μεριά, η συνολική επιφάνεια κάτω από την καμπύλη, που διαμορφώνεται μετά από τη χορήγηση δύο διαδοχικών δόσεων GnRH, αντιπροσωπεύει τη λεγόμενη «δεύτερη δεξαμενή» ή τις εφεδρείες των γοναδοτρόπων κυττάρων (Hoff et al., 1977). Από μελέτες που έγιναν στη δεκαετία του '70 έχει διαπιστωθεί, ότι οι δύο αυτές δεξαμενές των γοναδοτρόπων κυττάρων μεταβάλλονται στη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου, αυξανόμενες από την αρχή της ωοθυλακικής φάσης μέχρι το μεσοκύκλιο κύμα των γοναδοτροφινών και ελαττούμενες κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης (Lasley et al., 1975, Wang et al., 1976). Η μελέτη της ευαισθησίας της υπόφυσης στη GnRH, όπως αυτή προκύπτει από το παραπάνω μοντέλο κατά τη χορήγηση μιας μόνο δόσης GnRH ενδοφλεβίως, δηλαδή η απάντηση που παρατηρείται στα 30 min, μπορεί να δώσει αρκετά στοιχεία σχετικά με τη σχέση ωοθηκών-υπόφυσης και ιδίως για το ρόλο που παίζουν διάφοροι ωοθηκικοί παράγοντες.

Το γεγονός ότι οι αρχικές μελέτες έδειξαν, πως η οιστραδιόλη αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα που ευαισθητοποιεί την υπόφυση στη GnRH, πιθανώς μέσω αύξησης του αριθμού των υποδοχέων της GnRH στα γοναδοτρόπα κύτταρα (Laws et al., 1990), δείχνει το ρόλο



της ωοθήκης στην έκκριση των γοναδοτροφινών κατά την ωοθυλακική φάση του κύκλου. Από πλευράς όμως ωοθήκης, υπάρχουν και μη στεροειδείς ουσίες, οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν τη διαδικασία αυτή. Τόσο οι inhibins, όσο και ο GnSAF αποτελούν τέτοιους παράγοντες. Η μεν inhibin προκαλεί ελάττωση της FSH υπό την επίδραση της GnRH, δηλαδή ελαττώνει την ευαισθησία της FSH στη GnRH (Franchimont et al., 1989 Pappa et al., 1999), ο δε GnSAF προκαλεί ελάττωση της έκκρισης της LH υπό την επίδραση της GnRH (Messinis and Templeton, 1989). Για την τελευταία ουσία, υπάρχουν ακόμη αρκετά σκοτεινά σημεία, αφού και ο πλήρης καθαρισμός της από το ωοθυλακικό υγρό δεν έχει ακόμη πραγματοποιηθεί, αλλά και η φυσιολογική της σημασία στη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη (Messinis et al., 1998). Η παρούσα εργασία παρέχει πληροφορίες και δίδει απάντηση σε μερικά ερωτήματα, που σχετίζονται με το ρόλο των ωοθηκών στην ευαισθησία της υπόφυσης στη GnRH.

Η εργασία αυτή είναι η πρώτη στη διεθνή βιβλιογραφία, η οποία εξετάζει τις μεταβολές της υποφυσιακής ευαισθησίας στη GnRH αμέσως μετά από ωοθηκεκτομία σε φυσιολογικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα αποτελέσματα δείχνουν σημαντικές διαφορές ως προς τον τύπο των μεταβολών μεταξύ των δύο γοναδοτροφινών στις δύο φάσεις του κύκλου. Συγκεκριμένα, σε ό,τι αφορά στην απάντηση της FSH στη GnRH, τόσο στις γυναίκες που η ωοθηκεκτομία έγινε στην ωοθυλακική φάση, όσο και σε εκείνες που η επέμβαση έγινε στην ωχρινική φάση, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της ευαισθησίας αυτής από την 1^η μέχρι την 8^η μετεγχειρητική ημέρα. Η τάση που υπήρχε ήταν οι τιμές κατά την ωχρινική φάση να είναι ελαφρώς χαμηλότερες από εκείνες κατά την ωοθυλακική φάση, αν και αυτό δεν συνέβαινε σε όλες τις ημέρες. Το γεγονός της σταδιακής αύξησης της απάντησης της FSH στη GnRH μετά την ωοθηκεκτομία δείχνει, ότι τόσο στη μέση ωοθυλακική όσο και στη μέση ωχρινική φάση οι ωοθήκες ρυθμίζουν την υπό την επίδραση της GnRH εκκρινόμενη FSH μέσω αρνητικού μηχανισμού feedback και



μάλιστα κατά περίπτου παρόμοιο μηχανισμό και στις δύο φάσεις του κύκλου, αφού ο ρυθμός αύξησης ήταν ο ίδιος και στην ωοθυλακική και στην ωχρινική φάση.

Τα δεδομένα σε ό,τι αφορά στην απάντηση της LH στη GnRH ήταν διαφορετικά από εκείνα της FSH. Συγκεκριμένα, αν και παρατηρήθηκε μία αρχική αύξηση της υποφυσιακής ευαισθησίας τις πρώτες 12 ώρες μετά την επέμβαση, στη συνέχεια στην ωοθυλακική φάση του κύκλου και μέχρι περίπου την 4^η μετεγχειρητική ημέρα παρατηρήθηκε μία σταθερότητα στην ευαισθησία αυτή, η οποία ήταν παρόμοια με εκείνη πριν από την επέμβαση. Αντίθετα στην ωχρινική φάση, παρατηρήθηκε μία σταδιακή ελάττωση της ευαισθησίας της LH στη GnRH, με χαμηλότερη τιμή την 4^η μετεγχειρητική ημέρα. Στη συνέχεια, τόσο στην ωοθυλακική όσο και στην ωχρινική φάση, διαπιστώθηκε μία τάση αύξησης της ευαισθησίας της LH στην GnRH, η οποία ήταν περισσότερο έκδηλη κατά την ωοθυλακική φάση, χωρίς όμως τα επίπεδα να ξεπερνούν, ιδιαίτερα στην ωχρινική φάση, εκείνα πριν από την επέμβαση. Δηλαδή, τα δεδομένα της παρούσης εργασίας δείχνουν αφ' ενός μεν διαφορετικό τύπο μεταβολών της έκκρισης της LH, ως απάντηση στη GnRH, από εκείνον της FSH, αφ' ετέρου δε διαφορές μεταξύ των δύο φάσεων του κύκλου ως προς την LH.

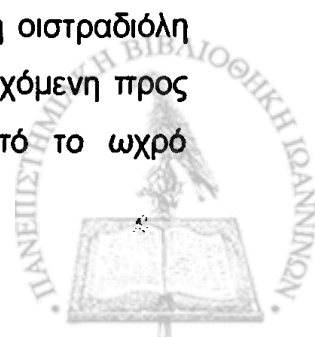
Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών είναι δύσκολη. Κατ' αρχήν, η μετά την ωοθηκεκτομία παρατηρηθείσα αύξηση της LH για τις πρώτες 12 ώρες πιθανότατα οφείλεται στη γενική αναισθησία και στη χειρουργική επέμβαση και έχει παρατηρηθεί και σε προηγούμενες μελέτες (Messinis et al., 1996b, 1999). Θα ήταν δύσκολο να θεωρηθεί, ότι η απότομη αυτή αύξηση οφείλεται σε έναν ισχυρό αρνητικό ωοθηκικό μηχανισμό feedback, που δρούσε στην υπόφυση πριν από τη χειρουργική επέμβαση, διότι αν συνέβαινε κάτι τέτοιο θα έπρεπε η αύξηση αυτή να συνεχισθεί και κατά τις επόμενες ημέρες, όπως τουλάχιστον παρατηρήθηκε σταδιακά με την FSH. Έτσι, η επίδραση της αναισθησίας είναι η πλέον εύλογη εξήγηση. Σε ό,τι αφορά στην έκκριση της LH κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης, ο



αμετάβλητος τύπος μέχρι την 4^η μετεγχειρητική ημέρα οδηγεί στην υπόθεση, ότι η υπόφυση λίγο πριν από την εγχείρηση κατά τη φάση αυτή του κύκλου βρίσκεται κάτω από την επίδραση δύο διαφορετικών εξισορροπιστικών τάσεων, μιας θετικής ευαισθητοποιού και μιας αρνητικής κατασταλτικής. Έτσι με την αφαίρεση των ωοθηκών αφαιρείται και η δράση των μηχανισμών αυτών και επομένως η υπόφυση δείχνει μία ουδέτερη συμπεριφορά για τις πρώτες 4 ημέρες.

Η θετική τάση πιθανότατα ασκείται από την ευαισθητοποιού δράση της οιστραδιόλης κατά την ωοθυλακική φάση του κύκλου, ενώ η αρνητική τάση από την κατασταλτική επίδραση του GnSAF. Το τελευταίο υποστηρίζεται και από προηγούμενες μελέτες, οι οποίες δείχνουν ότι κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου και για το μεγαλύτερο μέρος αυτής η ευαισθησία της υπόφυσης στη GnRH, εκτιμώμενη με το ίδιο μοντέλο της απάντησης στα 10 μ g GnRH, παραμένει σταθερή και αμετάβλητη με τάση αύξησης μόνο προς το τέλος της ωοθυλακικής φάσης και με δραματική αύξηση λίγο πριν την έναρξη του μεσοκύκλιου γοναδοτροφικού κύματος (Messinis et al., 1994, 1998).

Σε ό,τι αφορά στην ελαττούμενη ευαισθησία της LH στη GnRH μετά από την ωοθηκεκτομία, είναι δύσκολο να δοθεί κάποια ερμηνεία. Θα μπορούσε να υποτεθεί, ότι πρωταρχικά η υπόφυση λίγο πριν την επέμβαση βρισκόταν κάτω από την ευαισθητοποιού δράση των ωοθηκών και όχι υπό κατασταλτική επίδραση. Αυτό θα μπορούσε να υποστηριχθεί από το γεγονός, ότι αύξηση της ευαισθησίας της LH στη GnRH παρατηρήθηκε μόνο προς το τέλος της υπό μελέτη μετεγχειρητικής περιόδου, πράγμα που σημαίνει ότι πριν από την επέμβαση υπήρχε ασθενής μόνο αρνητική επίδραση των ωοθηκών. Εάν δεχθούμε την πρώτη εκδοχή, δηλαδή ότι η υπόφυση βρισκόταν κάτω από την ευαισθητοποιού δράση των ωοθηκών, τότε θα πρέπει να αναζητήσουμε τους παράγοντες εκείνους, οι οποίοι θα μπορούσαν να ασκούν μία τέτοια επίδραση. Τέτοιοι παράγοντες είναι η οιστραδιόλη και η προγεστερόνη, οι οποίες εκκρίνονται κατά την αρχόμενη προς μέση ωχρινική φάση σε αυξανόμενες ποσότητες από το ωχρό



σωμάτιο. Η πιθανότητα όμως αυτή δεν φαίνεται να ισχύει, αφού στη παρούσα μελέτη εξετάσθηκε η επίδραση της εξωγενούς χορήγησης οιστραδιόλης σε γυναίκες μετά από ωθηκεκτομία και ο τύπος μεταβολής της LH ήταν ίδιος με εκείνο, στις γυναίκες που δεν πήραν οιστρογόνα. Δηλαδή, η ευαισθησία της υπόφυσης ελαττώθηκε και σε αυτές τις γυναίκες σταδιακά μέχρι την 4^η μετεγχειρητική ημέρα. Συνεπώς, η οιστραδιόλη δεν είναι ένας ευαισθητοποιός παράγοντας της υπόφυσης στη GnRH κατά την ωχρινική φάση του κύκλου.

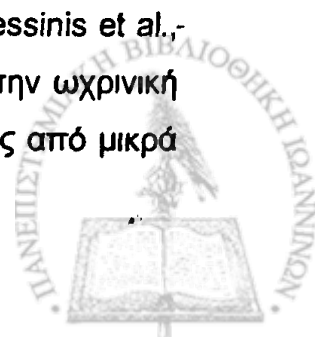
Αν και στην παρούσα μελέτη δεν χορηγήθηκε προγεστερόνη μαζί με τα οιστρογόνα προκειμένου να εκτιμηθεί ο ρόλος της, εν τούτοις εκτιμάται ότι η παρουσία της προγεστερόνης δεν θα οδηγούσε σε τύπο έκκρισης της LH διαφορετικό από εκείνο κατά τη χορήγηση οιστραδιόλης, αφού στην ομάδα γυναικών που δεν χορηγήθηκε εξωγενώς καμία ορμόνη η ελάττωση της ευαισθησίας της LH στη GnRH ήταν παράλληλη με την ελάττωση της στάθμης των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Επομένως, μπορεί να υποτεθεί από τα παραπάνω, ότι τα δύο αυτά στεροειδή δεν αποτελούν τους κύριους εκφραστές της ωθηκικής επίδρασης στην από τη GnRH διεγερόμενη έκκριση της LH κατά τη μέση ωχρινική φάση. Είναι πιθανό λοιπόν, ότι είτε μία ευαισθητοποιός δράση των ωθηκών στην υπόφυση ασκείται μέσω μη γνωστών ουσιών ή η ελάττωση της ευαισθησίας της υπόφυσης στη GnRH, που παρατηρήθηκε μετά την ωθηκεκτομία, εξαρτάται από μη ωθηκικούς παράγοντες. Τέτοιοι εξωωθητικοί μηχανισμοί, που μπορούν να επηρεάσουν την έκκριση των γοναδοτροφινών, θα πρέπει να αναζητηθούν στο υποθαλαμο-υποφυσιακό σύστημα.

Είναι πιθανόν, ότι η σημαντική ελάττωση της έκκρισης της LH στο μέσον της ωχρινικής φάσης του κύκλου ήταν το αποτέλεσμα του μεσοκύκλιου γοναδοτροφικού κύματος, το οποίο εξάντλησε τις αποθήκες των γοναδοτρόπων κυττάρων και αυτό επηρέασε περισσότερο την LH από την FSH. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από προηγούμενα δεδομένα, τα οποία δείχνουν ότι κατά την ωχρινική φάση του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου, χωρίς αφαίρεση των



ωοθηκών, η ευαισθησία της LH στη GnRH μειώνεται σταδιακά μέχρι το τέλος του κύκλου, παράλληλα με τη μείωση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης (Messinis et al., 1993). Υπάρχει όμως μία διαφορά μεταξύ των δεδομένων της παρούσης εργασίας και των προηγούμενων ευρημάτων, η οποία έγκειται στο ότι στην παρούσα εργασία η ελαττούμενη ευαισθησία της υπόφυσης στη GnRH διακόπηκε νωρίτερα από ό,τι στο φυσιολογικό γεννητικό κύκλο, στον οποίο η πτωτική τάση συνεχίζεται μέχρι το τέλος της ωχρινικής φάσης. Αυτό δείχνει, ότι η υπόφυση αναλαμβάνει γρηγορότερα μετά το μεσοκύκλιο γοναδοτροφικό κύμα στις γυναίκες μετά την ωοθηκεκτομία παρά στις γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί στην αφαίρεση των ωοθηκών. Μπορεί κανείς λοιπόν να υποθέσει, ότι η παρουσία των ωοθηκών εμποδίζει την υπόφυση να αναλάβει σχετικά νωρίς και να εκκρίνει νέα γοναδοτροφίνη, ως απάντηση στη GnRH και ότι αυτό πραγματοποιείται μέσω ενός παράγοντα, που είναι διαφορετικός από την οιστραδιόλη και την προγεστερόνη. Ένας τέτοιος ωοθηκικός παράγοντας, ο οποίος ασκεί εκλεκτική ανασταλτική δράση στην από τη GnRH διεγερόμενη έκκριση της LH είναι ο GnSAF (Messinis et al., 1994, 1998), αν και ο ακριβής ρόλος του σε αυτή τη φάση του κύκλου χρειάζεται παραπέρα μελέτη.

Ο GnSAF έχει πρόσφατα απομονωθεί από το ωοθυλακικό υγρό γυναικών, ως μία πρωτεΐνη MB 12,5 kDa, η οποία δείχνει ομοιότητα με το καρβοξυτελικό άκρο της ανθρώπινης λευκωματίνης του ορού (Pappa et al., 1999), (Tavoulari S. et al., 2004). Πιο πρόσφατα έχει επίσηςδειχθεί, ότι τα ανθρώπινα ωχρινοποιημένα κοκκώδη κύτταρα εκφράζουν το καρβοξυτελικό άκρο της ανθρώπινης λευκωματίνης και αυτό υποστηρίζει την αρχική παρατήρηση για τον παραπάνω χαρακτηρισμό του GnSAF (Karlgiotou et al., 2001). Σε προηγούμενες μελέτες έχειδειχθεί, ότι η εξωγενής χορήγηση FSH σε φυσιολογικές γυναίκες διεγείρει την παραγωγή του GnSAF in vivo, τόσο στην ωοθυλακική όσο και στην ωχρινική φάση του κύκλου (Messinis et al., 1996, 1998). Οι μελέτες αυτές έδειξαν επίσης, ότι κατά την ωχρινική φάση του κύκλου η παραγωγή του GnSAF γίνεται κυρίως από μικρά



κοιλοτικά ωοθυλάκια και όχι από το ωχρο σωματίο. Από φυσιολογικής πλευράς, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει, λαμβάνοντας υπόψη και τα δεδομένα της παρούσης εργασίας, ότι προς το τέλος της ωχρινικής φάσης η παραγωγή του GnSAF διεγείρεται από τη διακυκλική αύξηση της FSH.

Όπως ήδη αναφέρθηκε παραπάνω, η απάντηση της FSH στη GnRH μεταβάλλεται μετά την αφαίρεση των ωοθηκών με διαφορετικό τρόπο από εκείνον της LH. Η μεταβολή είναι αυξητική τόσο κατά την ωοθυλακική, όσο και κατά την ωχρινική φάση και αυτό μπορεί να ερμηνευθεί από την ύπαρξη αρνητικού μηχανισμού feedback, που ρυθμίζει την ευαισθησία της FSH στη GnRH. Οι παράγοντες, που θα μπορούσαν να ασκούν μία τέτοια αρνητική επίδραση των ωοθηκών στην υπόφυση, είναι η οιστραδιόλη και η προγεστερόνη. Στην παρούσα εργασία, η χορήγηση οιστραδιόλης εμπόδισε πρόσκαιρα την αύξηση αυτή της ευαισθησίας της FSH στη GnRH και τη διατήρησε στα επίπεδα, που ήταν πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Αυτό δείχνει, ότι η οιστραδιόλη είναι ένας σημαντικός παράγοντας, που συνεισφέρει στην κατασταλτική επίδραση των ωοθηκών στην έκκριση της FSH, αλλά δεν είναι ο μοναδικός, αφού τελικώς η ευαισθησία αυτή της υπόφυσης στη GnRH αυξήθηκε. Επομένως είναι πιθανόν, ότι η προγεστερόνη αποτελεί ένα δεύτερο παράγοντα της κατασταλτικής επίδρασης των ωοθηκών, πιθανώς δε και η inhibin A έναν τρίτο παράγοντα, αφού είναι γνωστό ότι τουλάχιστον *in vitro* η inhibin ελαττώνει την έκκριση της FSH στη GnRH (Ying, 1988, Franchimon et al., 1989), ενώ στο φυσιολογικό γεννητικό κύκλο τα επίπεδα της κατά τη μέση ωχρινική φάση είναι αυξημένα (Groome et al., 1996).

Είναι φανερό λοιπόν από τα παραπάνω, ότι οι ωοθήκες διαφοροποιούν μέσω των ωοθηκικών στεροειδών ή και άλλων παραγόντων την επίδραση τους στην ευαισθησία των δύο γοναδοτροφινών στη GnRH κατά τη διάρκεια του γεννητικού κύκλου. Ενώ η έκκριση της FSH βρίσκεται υπό την κατασταλτική επίδραση των ωοθηκών μέσω κυρίως της οιστραδιόλης, αλλά και άλλων παραγόντων στεροειδών και μη, η έκκριση της LH φαίνεται να είναι



ανεπηρέαστη από τις ωοθήκες κατά το μεγαλύτερο τμήμα της ωχρινικής φάσης, εξαρτώμενη κυρίως από τη μεσοκύκλια έκκριση των γοναδοτρόπων κυττάρων και άρα από τις επιδράσεις της ωοθυλακικής φάσης και μόνο προς το τέλος του κύκλου φαίνεται, ότι επηρεάζεται και πάλι από τις ωοθήκες κυρίως μέσω μη στεροειδών μηχανισμών. Επομένως, οι δύο φάσεις του κύκλου είναι αλληλένδετες, η δε ανάπτυξη ενός φυσιολογικού ωοθυλακίου ασκεί επιδράσεις στο ΚΝΣ, οι οποίες θα οδηγήσουν σε φυσιολογικές ορμονικές εκκρίσεις κατά την ωχρινική φάση του κύκλου και επομένως σε αντίστοιχη υποστήριξη του ωχρού σωματίου. Θα πρέπει ασφαλώς να τονισθεί, ότι οι πειραματικές διεργασίες στην παρούσα εργασία έγιναν σε δύο συγκεκριμένα στάδια του κύκλου, κατά τη μέση προς προχωρημένη ωοθυλακική φάση και την αρχόμενη προς μέση ωχρινική φάση. Συνεπώς, τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης δεν αντανakλούν υποχρεωτικά το σύνολο του γεννητικού κύκλου. Οπωσδήποτε, τα δεδομένα αυτά παρέχουν νέα στοιχεία και πληροφορίες σχετικά με τη φυσιολογία του γεννητικού κύκλου και αποτελούν τη βάση για περαιτέρω έρευνα.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου, οι ωοθήκες παίζουν σημαντικό ρόλο στη βασική έκκριση των γοναδοτροφινών, ασκώντας αρνητική επίδραση τόσο κατά τη μέση ωοθυλακική όσο και κατά τη μέση ωχρινική φάση. Και στις δύο αυτές φάσεις του κύκλου, η οιστραδιόλη αποτελεί τον κύριο παράγοντα που ασκεί αρνητική επίδραση, η οποία όμως είναι ισχυρότερη κατά την ωοθυλακική φάση.
2. Κατά την ωχρινική φάση του κύκλου εκτός από την οιστραδιόλη, σημαντικό ρόλο ως προς την βασική έκκριση της FSH παίζουν και άλλοι παράγοντες, όπως πιθανότατα η προγεστερόνη και η ινχιμπίνη Α. Η βασική έκκριση της LH ρυθμίζεται κυρίως από την οιστραδιόλη με αρνητικό μηχανισμό, αλλά συμμετέχει και άλλος ωοθηκικός παράγοντας πιθανότατα η προγεστερόνη.
3. Κατά την ωοθυλακική φάση του κύκλου η απουσία της ωοθήκης, με επίπεδα οιστραδιόλης παρόμοια με αυτά στη μέση προς προχωρημένη ωοθυλακική φάση, απορυθμίζει την έκκριση της LH με ευρείες διακυμάνσεις και ανεξέλεγκτες εκδηλώσεις θετικού μηχανισμού feedback, πράγμα που δηλώνει ότι ένας ακόμη ωοθηκικός παράγοντας, όπως πιθανώς ο GnSAF, παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στο να διατηρείται μειωμένη η έκκριση της LH κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου και να εμποδίζεται έτσι η εκδήλωση θετικού μηχανισμού feedback.
4. Κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου, οι ωοθήκες διαφοροποιούν μέσω των ωοθηκικών στεροειδών ή και άλλων παραγόντων την επίδρασή τους στην ευαισθησία των δύο γοναδοτροφινών στη GnRH. Έτσι, η απάντηση της FSH στη GnRH βρίσκεται υπό την κατασταλτική επίδραση των ωοθηκών μέσω κυρίως της οιστραδιόλης, αλλά και άλλων παραγόντων στεροειδών και μη. Η απάντηση όμως της LH στη GnRH φαίνεται να μην επηρεάζεται από τις ωοθήκες κατά το μεγαλύτερο



μέρος της ωχρινικής φάσης, εξαρτώμενη από άλλους παράγοντες και κυρίως από τη μεσοκύκλια έκκριση των γοναδοτρόφων κυττάρων και άρα από τις επιδράσεις της ωοθυλακικής φάσης. Προς το τέλος του κύκλου, η έκκριση της LH φαίνεται ότι επηρεάζεται και πάλι από τις ωοθήκες κυρίως μέσω μη στεροειδών παραγόντων.

5. Είναι φανερό, ότι οι δύο φάσεις του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου είναι αλληλένδετες, η δε ανάπτυξη ενός φυσιολογικού ωοθυλακίου ασκεί επιδράσεις στο ΚΝΣ, οι οποίες θα οδηγήσουν σε φυσιολογικές ορμονικές εκκρίσεις κατά την ωχρινική φάση του κύκλου και επομένως σε αντίστοιχη φυσιολογική υποστήριξη του ωχρού σωματίου.
6. Τα δεδομένα που προκύπτουν από την εργασία αυτή, παρέχουν νέα-σύμφωνα με τα μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά δεδομένα-στοιχεία και πληροφορίες σχετικά με τη φυσιολογία του γεννητικού κύκλου και αποτελούν τη βάση για περαιτέρω έρευνα.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε η περαιτέρω διερεύνηση των μηχανισμών, οι οποίοι ρυθμίζουν τις σχέσεις των ωοθηκών με τον υποθάλαμο και την υπόφυση κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου.

Για το σκοπό αυτό έλαβαν μέρος τριάντα δύο προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 40-46 ετών, με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, οι οποίες χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες ως εξής: Στις ομάδες 1 και 2 συμμετείχαν 14 γυναίκες (επτά γυναίκες ανά ομάδα), που βρίσκονταν στην μεν ομάδα 1 στη μέση προς προχωρημένη ωοθυλακική φάση του κύκλου, ενώ στην ομάδα 2 στην πρώιμη προς μέση ωχρινική φάση. Οι ασθενείς και των δύο αυτών ομάδων μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά από ολική υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία. Στη χρονική αυτή περίοδο ερευνήθηκαν οι απαντήσεις της LH και της FSH στη χορήγηση GnRH (ΔLH και ΔFSH αντίστοιχα) και μετρήθηκαν οι βασικές τιμές της FSH, της LH, της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και την ιχνιμπίνης.

Στην ομάδα 3 συμμετείχαν πέντε γυναίκες, που βρίσκονταν στην πρώιμη προς μέση ωχρινική φάση, ενώ στην ομάδα 4 συμμετείχαν επτά γυναίκες που βρίσκονταν στη μέση ωοθυλακική φάση. Οι ασθενείς των ομάδων 3 και 4 μελετήθηκαν επίσης κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά από ολική υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομία, ενώ συγχρόνως ελάμβαναν διαδερμικά 100μg οιστραδιόλης ημερησίως. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, στην ομάδα 3 ερευνήθηκαν οι απαντήσεις της LH και της FSH στη χορήγηση GnRH και μετρήθηκε και η ιχνιμπίνη, ενώ τόσο στην ομάδα αυτή, όσο και στην ομάδα 4 μετρήθηκαν οι βασικές τιμές της FSH, της LH, της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης.

Στην ομάδα 5 συμμετείχαν έξι γυναίκες που βρίσκονταν στην πρώιμη προς μέση ωοθυλακική φάση και μελετήθηκαν κατά την



πρώτη εβδομάδα μετά από χολοκυστεκτομία, οπότε μετρήθηκαν οι βασικές τιμές της FSH, της LH, της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης.

Οι βασικές τιμές της LH και της FSH πριν από την εγχείριση ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ωχρινική παρά στην ωοθυλακική φάση, ενώ οι τιμές της οιστραδιόλης, της ΔFSH και της ΔLH ήταν παρόμοιες. Οι τιμές της προγεστερόνης και της ιχθυμίνης ήταν υψηλότερες στην ωχρινική φάση έναντι της ωοθυλακικής.

Μετά από την εγχείριση οι τιμές της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και της ιχθυμίνης μειώθηκαν σημαντικά στις ομάδες 1 και 2. Οι βασικές τιμές της FSH της LH και της ΔFSH παρουσίασαν μια βαθμιαία και σημαντική αύξηση. Οι τιμές της ΔLH παρέμειναν σταθερές κατά την ωοθυλακική φάση, ενώ μειώθηκαν σημαντικά κατά την ωχρινική φάση. Φαίνεται λοιπόν να υπάρχει αφ' ενός μεν διαφορετικός τύπος μεταβολών της έκκρισης της LH, ως απάντηση στην GnRH, από εκείνον της FSH, αφ' ετέρου δε διαφορές μεταξύ των δύο φάσεων του κύκλου ως προς την έκκριση της LH.

Στις δύο ομάδες γυναικών που έλαβαν οιστραδιόλη αμέσως μετά από την εγχείριση (ομάδες 3 και 4), παρατηρήθηκαν τα εξής: κατά την ωοθυλακική φάση τα επίπεδα της FSH παρέμειναν χαμηλά και παρόμοια με εκείνα πριν από την εγχείριση. Κατά την ωχρινική φάση η στάθμη της FSH διατηρήθηκε χαμηλή μέχρι την 4^η μετεγχειρητική ημέρα και στη συνέχεια αυξήθηκε σημαντικά μέχρι την 8^η μετεγχειρητική ημέρα, αλλά παραμένοντας σε επίπεδα χαμηλότερα απ' ό,τι στις γυναίκες που δεν έλαβαν οιστραδιόλη.

Όσον αφορά στην LH, κατά μεν την ωοθυλακική φάση η στάθμη της παρουσίασε ευρείες διακυμάνσεις με ανεξέλεγκτη εκδήλωση θετικών μηχανισμών feed back, ενώ κατά την ωχρινική φάση δεν παρατηρήθηκε το ίδιο φαινόμενο, διατηρώντας αμετάβλητη σχεδόν στάθμη μέχρι την 4^η μετεγχειρητική ημέρα και σημαντική αύξηση από εκεί και μετά.

Οι βασικές τιμές της FSH, της LH και της ΔFSH (στις ομάδες 1 και 2) παρουσίασαν μία βαθμιαία και σημαντική αύξηση.



Οι μεταβολές των τιμών της FSH, της LH, της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης στην ομάδα γυναικών που υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομία (ομάδα 5), αναπαριστούν τις μεταβολές εκείνες που παρατηρούνται κατά τον φυσιολογικό γεννητικό κύκλο.

Με τα δεδομένα αυτά, που για πρώτη φορά σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα μελετώνται σε συγκεκριμένες φάσεις του κύκλου και αμέσως μετά από ωθηεκτομία, οδηγούμαστε στη διαπίστωση ότι τόσο τα ωθηκικά στεροειδή, όσο και μη στεροειδείς ωθηκικές ουσίες παίζουν σημαντικό ρόλο στις σχέσεις που ρυθμίζουν τον υποθαλαμούποφυσιικό άξονα με τις ωθήκες, αν και υπάρχουν διαφορετικοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την έκκριση της LH από εκείνους που ρυθμίζουν την έκκριση της FSH. Τα νέα δεδομένα που προκύπτουν από την εργασία αυτή, αποτελούν τη βάση για περαιτέρω έρευνα.



**UNIVERSITY OF IOANNINA
FACULTY OF MEDICINE**

from

DEPARTMENT OF OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Director : Prof. E. PARASKEVAÏDIS

**"OVARIAN REGULATION OF GONADOTROPHIN
SECRETION.**

HORMONAL CHANGES AFTER OVARECTOMY."

by

**ELIAS G. ALEXANDRIS
Obstetrician and Gynecologist**

SUMMARY

In the present study an attempt was made to further expand the mechanisms, which regulate the relations of the ovaries with the hypothalamus and the pituitary during the normal menstrual cycle.

For this purpose, thirty-two (32) pre-menopausal women between the ages of 40 and 45 with normal ovulating cycles participated, who were divided into groups, as follows:

In groups 1 and 2 participated fourteen (14) women (seven per group) who were, in group 1, in mid towards late follicular phase of their cycle, while in group 2, in early towards mid luteal phase. Patients of both groups were studied during the first week after a total hysterectomy and bilateral ovariectomy. During this period of time the

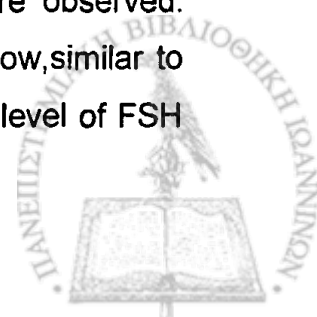


responses of LH and FSH were studied while administering GnRH (Δ LH and Δ FSH respectively) and the basic values of FSH, LH, estradiol, progesterone and inhibin were evaluated. In group 3, participated five (5) women, who were in early towards mid luteal phase, while in group 4 participated seven (7) women who were in a mid follicular phase. The subjects of groups 3 and 4 were also studied during the first week after a total hysterectomy and bilateral ovariectomy, while simultaneously receiving transdermally 100mg of estradiol daily. During the study, in group 3 the responses of LH and FSH were studied to the administration of GnRH and inhibin was measured whereas the basic values of FSH, LH, estradiol and progesterone were measured in both groups 3 and 4.

In group 5, six (6) women participated, who were in early towards mid follicular phase and were studied during the first week following a cholecystectomy, when their basic values of FSH, LH, estradiol and progesterone were evaluated.

The basic values of LH and FSH before the operation were significantly lower in the luteal than in the follicular phase, while the values of estradiol, Δ FSH and Δ LH were similar. The values of progesterone and inhibin were higher in the luteal phase, than in the follicular phase. After the operation, the values of estradiol, progesterone and inhibin decreased significantly in groups 1 and 2. The basic values of FSH, LH and Δ FSH presented a gradual and significant increase. The values of Δ LH remained stable during the follicular phase but decreased significantly during the luteal phase. Therefore, on the one hand, there appears to be a different type of change of the secretion of LH in response to GnRH, than that of FSH, on the other hand, differences between the two phases of the cycle concerning the secretion of LH.

In the two groups of women who received estradiol immediately after the operation (groups 3 and 4) the following were observed: during the follicular phase, the levels of FSH remained low, similar to those prior to the operation. During the luteal phase the level of FSH



was maintained low until the 4th post operating day and thereafter increased significantly until the 8th post operating day, but remained at levels lower than those measured in women who did not receive estradiol.

As for LH, while in follicular phase its level presented wide fluctuations with abnormal appearance of positive feed back mechanisms, whereas during the luteal phase the same phenomenon was not observed maintaining an almost unchanged level until the 4th post operating day and a significant increase after that.

The basic values of FSH, LH and Δ FSH (in groups 1 and 2) presented a gradual and significant increase.

The changes of values of FSH, LH, estradiol and progesterone in the group of women who were submitted to a cholecystectomy (group 5) reflect the changes observed during a normal menstrual cycle.

With this data, which is studied for the first time, according to literature data, in specific phases of the cycle, immediately after ovariectomy, we are led to the proposal that both the ovarian steroids and the non steroid ovarian substances play a significant role in the relations that regulate the hypothalamus-pituitary axis with the ovaries, although there are different mechanisms that regulate the secretion of LH from those that regulate the secretion of FSH. The new data that arises from this study build up a basis for further study.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Adashi E.Y., Resnick C.E., D' Ercole A.J.(1985) Insulin – like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function – Endocr. Rev. 6: 400.

Adashi M.D.(1992) Intraovarian peptides stimulators and inhibitors of follicular growth and differentiation. Reproductive Endocrinology, vol. 21, Nr 1, p.1-17.

Αραβαντινός Δ.Ι.(Αθήνα 1982), Φυσιολογία της Γυναίκας.

Auletta F.J., Flint A.P.F.(1988), Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates and women especially in relation to the time of luteolysis. Endocrin. Rev 9 : 88.

Barlow, D.H., Macnaughton, M.C., Mowat, J. and Coutts, J.R. T. (1981) Hormonal profiles in the menopause. In Coutts, J.R.T. (ed). The functional Morphology of the Human Ovary. MTP Press, Lancaster, UK, pp 223- 234.

Barreca A., Artini PG, Del Monte P(1993). In vivo and in vitro effect of growth hormone on estradiol secretion by human granulosa cells. J. Clin. Endocrin. Metab. 77 : 61.

Brannian J.D., Stouffer R.L.(1991), Cellular approaches to understanding the function and regulation of the primate corpus luteum. Seminars Reprod. Endocrinol. 9 : 341.

Brannian J.D., Woodruff T.K., Mather J.P.(1992) Activin A inhibits progesterone production by Macaque luteal cells in culture. J. Clin. Endocrinol. Metab 75: 756.



Buckler H.M., Evans A., Burger H.G.(1991), Gonadotropin, Steroid and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles. *J. Clin Endocrin Metab.* 72: 116.

Burger HG (1992) Inhibin. *Reproductive Medicine Review*, 1, 1-20.

Casey M.L., MibeM., Macdonald P.C.(1992) Transforming growth factor-B stimulation of parathyroid hormone – related protein expression in human uterine cells in culture : mRNA levels and protein secretion. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 79 : 950.

Catt K.J., Dufan M.L., Vaitukaitis J.(1975) Appearance of hCG in pregnancy plasma following the initiation of implantation of blastocyst. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 40 : 537.

Chaffkin L.M., Luciano A.A., Peluso J.J.(1990) Progesterone as an autorine / paracrine regulator of human granulosa cell proliferation *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75: 1404.

Chikasawa K., Araki S., Tameda T.(1986) Morfological and endocrinological_studies on follicular development during the human menstrual cycle, *J. Cin Endocrinol. Metab* 62 : 305.

Coble, Y.D.Jr, Kohler, P.O., Cargille, C.M. and Ross, G.T. (1969) Production rates and metabolic clearance rates of human follicle - stimulating hormone in premenopausal and postmenopausal women. *J. Clin. Invest.*, 48, 359 -363.

Cumming D.C., Wheeler G.D.(1987), Opioids in exercise physiology, *Seminars Reprod. Endocrinology* 5 : 171.



Davoren-B., Jhseueh AJ.(1986) Growth hormone increases ovarian levels of immunoreactive sematomedin – c / insuline like growth factor in vivo. *Endocrinology* 118 : 888.

Daya S.(1989), Optimal time in the meustrual cycle for serum progesterone measurement to diagnose luteal phase defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161: 1009.

Demura R., Suzuki T., Tajima S.(1993) Human plasma free activin and inhibin levels during the menstrual cycle *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76 : 1080.

De Ziegler, D., Bergeron, C., Cornel, C., Medalie, D.A., Massai, M.R., Milqrom, E., Frydman, R. and Bouchard, P. (1992) Effects of luteal estradiol on the secretory trasnformation of human endometrium and plasma gonadotropins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74, 322- 331.

Erickson G.R. (1978) Normal ovarian function. *Cl. Obst. Gynaec.* 21 : 131.

Filicori M., Butler J., Crowley W.(1984) Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human : evidence for pulsatile progesterone secretion. *J. Clin. Invest.* 73 : 1638.

Franchimont, P., Hazee -Hagelstein, M-T., Jaspar, J-M., Charlet - Renard, C.,and Demoulin, A. (1989). Inhibin and related peptides: Mechanisms of action and regulation of secretion. *J. steroid Biochem*, Vol. 32, No 1B, pp. 193- 197.

Fritz M, Fritz T:(1991) The functional microscopic anatomy of corpus luteum : The small cell, large cell, controversy. *Clin Obstet Gynecol.* 34: 144.

Gindoff P.R., Ferin M.(1987) Brain opioid peptides and menstrual cyclicity, *Seminars Reprod. Endocrinol* 5 : 125.



Gosden R.G.(1987), Follicular status at menopause. Human Reprod. 2 : 617.

Groome N.P. et al.(1996) Measurement of Dimeric Inhibin B throughout the Human Menstrual Cycle. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 81, p. 1401-1405.

Hiller S.G., Yong E.L., Illingworth P.J.(1991), Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. Mol. Cell Endocrinol. 75: R1 .

Hisaw F.L. (1974) Development of Graafian follicle and ovulation. Physiol. Rev. 27: 95.

Hoff, J. D., Lasley, B.L., Wang, C.F. and Yen S.S.C.(1977) The two pools of pituitary gonadotropin: Regulation during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 302- 312.

Homburg R., Eshel A., Abdalia H. I.(1988) Growth hormone Facilitates ovulation induction by gonadotrophins. Clin Endocrin, 29 : 113.

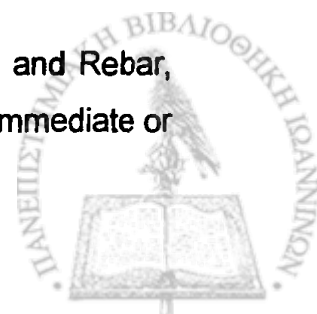
Howlett T.A., Rees LH.(1986) Endogenous opioid peptides and hypothalamo – pituitary function. Ann. Rev. Physiol. 48 : 527.

Itskovitz J., Sealey J.E.(1987) Oravian renin – renin angiotensin system. Obstet. Gynecol. Survey 42 : 545.

Judd S., Terry A., Petrucco M.(1992) The source of pulsatile secretion of progesterone during the human follicular phase. J. Clin. Endocrinol. Metab. 74 : 299.

Junqueira L.C., Carneiro J., Contopoulos A.(Αθήνα 1980), Βασική Ιστολογία, 2^η έκδοση.

Kamel, E.M., Maurer, S.A., Hochler, M.G., Hoffman, D.I. and Rebar, R.W. (1991) Gonadotropin dynamics in women receiving immediate or



delayed transdermal estradiol after oophorectomy. *Obstet. Gynecol.*, 78, 98- 102.

Karligiotou, E.A., Kollia, P., Rapaggeli, P.C., Vamvakopoulos, N.V. and Messinis, I.E. (2001) Expression of HSA m RNA in human granulosa cells: further evidence for GuSAF characterization. *Hum. Reprod.*, 16 (Abstract Book 1), 213.

Kauma S., Curry T., Powell D, Clark M.(1990) Localisation of prostaglandin endoperoxide synthase in the human corpus luteum. *Hum. Reprod.* 5 : 80.

Kauma S., Matt D., Strom S. Eirman D., Turner T.(1990) Interleukin 1B, human leucocyte antigen HLA – DRa, and transforming growth factor – B expression in endometrium, placenta and placental membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol* 163 : 1430.

Khoury, R.H., Wang, Q.F., Crouley, JR., W.F., Hall, J.E., Schneyer, A.L., Toth, T., Midgley, JR., A.R. and Sluss, P.M. (1995) Serum follistatin levels in women: Evidence against an endocrine function of ovarian follistatin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80, 1361-1368.

Koutsilieris M.(1989) Human uterus – derived growth substances for rat bone cells and fibroblasts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161 : 1313.

Koutsilieris M.(1990) Uterus derived growth substances : possible implications for human physiology and pathology. *In vivo* 4 : 45.

Kronenberg F.(1990), Hot flashes : epidemiology and physiology. *Ann. NY Acad. Sci.* 592 : 52.

Lasley, B.L., Wang, C.F., and Yen, S.S.C. (1975) The effects of estrogen and progesterone on the functional capacity of the gonadotrophs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41, 820-826.



Laws, S.C., Webster, J.C., and Miller, W.L. (1990). Estradiol alters the effectiveness of Gonadotropin - Releasing Hormone (GnRH) in Ovine pituitary cultures : GnRH receptors versus responsiveness to GnRH. *Endocrinology* Vol. 127, No. 1., pp. 381- 386.

Lee S.J., Lenton E.A., Sexton I., Cooke ID.(1988) The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH-FSH, Oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 3: 851.

Le Nestour, E., Marraoui, J., Lahlou, N., Roger, M., De Ziegler, D. and Bouchard, P. (1993) Role of estradiol in the rise in follicle – stimulating hormone levels during the luteal - follicular transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77, 439- 442.

Lenton E, de Kretser D., Woodward A., Robertson D.(1991) Inhibin concentrations throughout the menstrual cycles of normal, infertile and older women compared with those during spontaneous conception cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73 : 1180.

Longcope C. et al.(1981), Production rates of androgens and oestrogens in postmenopausal women. *Maturitas* 3 : 215.

Lumsden M.A., Kelly R.W., Templeton A.A., Van Look P.F.A.(1986), Changes in the concentrations of prostaglandins in preovulatory human follicles after administration of HCG. *J. Reprod. Fertil.* 77 : 119.

Lutjen, P.J., Findlay J.K., Trounson A.O., Leeton, J.E., and Chan, K.L. (1986) Effect on plasma gonadotropins of cyclic steroid replacement in women with premature ovarian failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62, 419- 423.

Λώλης Δημήτριος Ε.(Αθήνα 2004) Γυναικολογία και Μαιευτική, Τόμος Πρώτος, Δεύτερη Έκδοση, Επιστημονικές Εκδόσεις «Παρισιάνου Α.Ε.».



Mais, V., Cetal, N.S., Muse, K.N. Quigley, M.E., Reid, R.L., and YEN, S.S.C. (1987) Hormonal dynamics during the luteal - follicular transition. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 64, 1109- 1114.

Mason H.D., Martikainen H., Beard R.W., Anayaoku V., Franks S.(1990) Direct gonadotrophic effects of growth hormone on oestradiol production by human granulosa cells in vitro. *J. Endocrinol.* 126 : 21.

Mc Kinlay S.M. et al.(1992) The normal menopause transition. *Maturitas* 14 : 103.

Mc Lachlin R.I., Cohen N.L., Vale W.E.(1989) The importance of luteinizing hormone in the control of inhibin and progesterone secretion by the human corpus luteum *J. Clin Endocrinol. Metab.* 68 : 1078.

Mc. Natty K.P., Macris A, De Grazia C.(1979) The production of progesterone, androgens and estrogens by granulosa cells, theca tissue and stromal tissue from human ovary in vitro. *J. Clin Endocrin Metab.* 49 : 698.

Mc Naughton J., Banah M., McCloud P., Hee J., Burger H.(1992) Age related changes in FSH, LH, Oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin. Endocrinol.* 36 : 339.

Messinis, I.E., and Templeton, A.A. (1988a) The endocrine consequences of multiple folliculogenesis. *J. Reprod. Fert., suppl.* 36, 27-37.

Messinis, I.E. , and Templeton, A.A. (1988b) Blockage of the positive feedback effect of oestradiol during prolonged administration of clomiphene citrate to normal women. *Clin. Endocrinol.* 29, 509- 516.



Messinis, I.E. and Templeton, A.A. (1989). Pituitary response to exogenous LHRH in superovulated women. *J. Reprod. Fertil.*, 87, 633- 9.

Messinis, I.E. and Templeton, A.A. (1990) Effects of supraphysiological concentrations of progesterone on the characteristics of the estradiol -induced gonadotrophin surge in women. *J. Reprod. Fertil*, 88, 513- 519.

Messinis, I. E. and Templeton A.A. (1991) Attenuation of gonadotropin release and reserve in superovulated women by gonadotrophin surge attenuating factor (GnSAF). *Clinical Endocrinol.*, 34, 259- 263.

Messinis, I.E., Mademtzis, I., Zikopoulos, K., Tsahalina, E., Seferiadis, K., Tsolas, O. and Templeton A.A. (1992) Positive feedback effect of estradiol in superovulated women. *Hum. Reprod.*, 7, 469- 474.

Messinis, I.E., Koutsoyiannis, D., Milingos , S., Tsahalina, E., Seferiadis, K., Lolis, D. and Templeton, A.A. (1993) Changes in pituitary response to GnRH during the luteal -follicular transition of the human menstrual cycle. *Clin. Endocrinol.*, 38, 159- 163.

Messinis, I.E., Lolis, D., Zikopoulos, K., Tsahalina, E., Seferiadis, K. and Templeton A.A. (1994) Effect of an increase in FSH on the production of gonadotrophin- surge - attenuating factor in women. *J. Reprod. Fertil*, 101, 689-95.

Messinis, I.E., Milingos, S., Kollis, G., Seferiadis, K., Papanikolaou, N. and Lolis, D. (1996) Changes in pituitary response to gonadotrophin -releasing hormone following bilatelar ovariectomy in women treated with follicle - stimulating hormone. *Gynecol. Endocrinol.* 10, 383- 390.



Messinis, I.E., Milingos, S., Zikopoulos, K., Hasiotis, G., Seferiadis, K. and Lolis, D. (1998) Luteinizing hormone response to gonadotrophin - releasing hormone in normal women undergoing ovulation induction with urinary or recombinant follicle stimulating hormone. Hum. Reprod., 13, 2415-2420.

Messinis, I.E., Milingos, S.D., Alexandris, E., Kariotis, I., Kollios, G. and Seferiadis, K. (1999) Leptin concentrations in normal women following bilateral ovariectomy. Human Reprod., 14, 913- 918.

Metcalf M.G., Livesay J.H.(1985) Gonadotropin excretion in fertile women : effect of age and the onset of the menopausal transition., J. Endocrinol. 105 : 357.

Moenter S.M., Brand R.C., Karsh F.J.(1992) Dynamics of gonadotropin -releasing hormone (GnRH) secretion during the GnRH surge : insights into the mechanism of GnRH surge induction. Endocrinology, 130 : 2978.

Molskness, T.A., Woodruff, T.K., Hess, D.L., Dahl, K.D. and Stouffer, R.L. (1996) Recombinant human inhibin -A administered early in the menstrual cycle alters concurrent pituitary and follicular, plus subsequent luteal, function in rhesus monkeys. J. Clin. Endocrinol. Metab. 81, 4002- 4006.

Monroe S.E., Jaffe R.B., Midgley A.R. Jr.(1971) Regulation of Human Gonadotropins. XII. Changes in Serum Gonadotropins in Menstruating Women in Response to Oophorectomy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 34, pp. 420-422.

Monroe, S.E., Jaffe, R.B. and Midgley A.R. Jr (1972a) Regulation of human gonadotropins. XIII Increase in serum gonadotropins in response to estradiol. J. Clin. Endocrinol. Metab., 34, 342- 347.



Muttukrishna et al. Changes in Peripheral Serum Levels of Total Activin A during the Human Menstrual Cycle and Pregnancy.

Nippoldt, T.B., Reame, N.E., Kelch, R.P. and Marshall, J. C. (1989) The roles of estradiol and progesterone in decreasing luteinizing hormone pulse frequency in the luteal phase of the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab., 69, 76.

Novak's Textbook of Gynecology(1996) 12th Edition Williams and Wilkins.

O' Hara A., Mori T., Ban C., Marimoto K.(1987) Functional differentiation in steroidogenesis of two types of luteal cells isolated from mature corpora lutea of menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 65 : 1192.

Ostergard D., R., Parlow A.F., and Townsend D.E. (1970) Acute effect of castration on serum FSH and LH in the adult woman. J. Clin. Endocrin. 31, 43-47.

Πάντος Γ.(1995) Το ωχρό σωματίο.Ενημερωτικό Φυλλάδιο Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας,Αθήνα.

Pappa, A., Seferiadis, K., Fotsis, T., Shevchenko, A., Marselos, M., Tsolas, O. and Messinis, I.E. (1999) Purification of a candidate gonadotrophin, surge attenuating factor from human follicular fluid. Hum. Reprod. ,14, 1449- 1456.

Paustein C.J., Eddy C.A., Croxatto H.D., Hess R. (1978)Temporal relationships of estrogen, progesterone and LH levels to ovulation in women and infrahuman primates Am. J. Obstet. Gynecol. 130 : 876.

Philips H., Hains J., Leung D., Ferrara N.(1990) Vascular endothelial growth factor is expressed in the rat corpus luteum. Endocrinology 127 : 965.



Roberston D.M.(1992) Follistatin / activin binding protein, Trends Endocrinol. Metab. 3 : 65.

Roseff, S.J. Bangah, M.L., Kettel, L.M., Vale, W., Rivier., J., Burger, H.G. and Yen S.S.C. (1989) Dynamic changes in circulating Inhibin levels during the luteal -follicular transition of the human menstrual cycle. J.Clin. Endocrinol. Metab. 69, 1033- 1039.

Schwall R., Sawyer H., Niswender G.(1986) Differential regulation by LH and prostaglandins of steroidogenesis in small and large luteal cells of the ewe. J. Reprod. Fertil. 76 : 821.

Σέγκος Χριστ., Μανιάς Νικ.(Αθήνα 1992) Γυναικολογική ενδοκρινολογία, Δεύτερη έκδοση.

Σέγκος Χ.(Αθήνα 1995) Ενιαυτός Κλιμακτηρικός «Πριν και μετά».

Σέγκος Χ. (Αθήνα 1997) Κλιμακτήριον εμμηνόπαυσις. Ενημερωτικό Φυλλαδιο Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας.

Soules, M.R., Steiner, R.A., Clifton, D.K. Cohen, N.L., Aksel, S. and Bremner, W.J. (1984) Progesterone modulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in normal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 58, 378- 383,

Shukovski L.(1992) Is there a function for ovarian oxytocin in primates? Reprod. Fertil Dev. 4 : 99.

Speroff Leon, Robert H. Glass, N. Kase (1994) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Fifth Edition, Williams and Wilkins.

Stouffer, R.L., Woodruff, T.K., Dahl, K.D., Hess, D.L., Mather, J. P. and Molskness T.A. (1993) Human recombinant Activin - A alters pituitary luteinizing hormone and follicle -stimulating hormone



secretion, follicular development and steroidogenesis, during the menstrual cycle in Rhesus monkeys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77, 241- 248.

Swartzman L.C. et al (1990) The menopausal hot flash : symptom reports and concomitant physiological changes. *J. Behav. Med.* 13 : 15.

Tavoulari, S., Frilingos, S., Karatza, P., Messinis, I.E. and Seferiadis K. (2004) The recombinant subdomain IIIB of human serum albumin displays activity of gonadotrophin surge – attenuating factor. *Hum. Reproduction* Apr. 2004, 19 : 849-858.

Testart J., Frydman R., Roger M.(1982) Seasonal influence of diurnal rhythms in the onset of the plasma luteinizing hormone surge in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53 : 374.

Tsai C.C., and S.S.C. Yen,(1971) *J. Clin. Endocr.*, 32: 766.

Tuomisto J., Mannisto P.(1985) Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones, *Pharmacol. Rev.* 37 : 249.

Vlahos N., Catherine A., Sewell, J. Phelps (1998) GnRH hormone analogues, *Contemp. Ob. Gyn .*, vol. 43, N.11.

Wallace E.E., Root, A.W. and Garcia,C- R. (1970) Serum gonadotropin responses to estrogen and progestogen in recently castrated human females. *J. Clin. Endocrinol.*, 31, 376.

Wallace E.M., Healy D.L.(1996) Inhibins and activins: roles in clinical practice. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 103.

Wang, C.F., Lasley, B.L., Lein, A. and Yen, S.S.C. (1976) The functional changes of the pituitary gonadotrophs during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42, 718- 728.



Wentz A. (1979) Physiologic and clinical considerations of luteal phase defects. Clin. Obstet. Gynecol. 22 : 169.

Yen, S.S.C. and Tsai, C.C. (1971) The effect of ovariectomy on gonadotropin release. J. Clin. Invest., 50, 1149- 1153.

Yen S.S.C and Lpein A : The apparent paradox of the negative and positive feedback control system on gonadotropin secretion. Amer. J. Obstet. Gynecol 126 : 942, 1976.

Yen S.S.C. The preovulatory follicle and ovulation, in Reproductive Endocrinology, II Edition, Saunders Co, p.208, 1986.

Ying SY. Endocr Rev. 1988 May ; 9(2): 267 – 93. Inhibins, activins, and follistatins : gonadal proteins modulating the secretion of follicle – stimulating hormone.

Yoshimura Y., Wallach E.E., Studies on the mechanism of mammalian ovulation. Fertil – Steril. 47 : 22, 1987.

Young, J.R. and Jaffe, R.B. (1976) Strength -duration characteristics of estrogen effects of gonadotropin -releasing hormone in women. II. Effects of varying concentrations of estradiol. J. Clin. Endocrinol. Metab., 42, 432- 442.

Zelinski – Wooten M.B., Stouffer R.L. Intraluteal infusions of prostaglandins of the E, D, I and A series prevent PGF_{2a} – induced, but not spontaneous luteal regression in rhesus monkeys. Biol. Reprod. 43 : 507, 1990.

