



3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ

1. Εμβρυολογία γεννητικού συστήματος

Το (γενετικό) φύλο καθορίζεται χρωμοσωμικά κατά τη γονιμοποίηση ανάλογα με το χρωμόσωμα του σπερματοζωαρίου (X ή Y).

Ο καρυότυπος

(46, XY ή 46, XX) του εμβρύου καθορίζει αν η αρχέγονη γονάδα θα διαφοροποιηθεί σε όρχι ή ωοθήκη (γοναδική διαφοροποίηση) (Sinisi et al 2003). Σε Y λοιπόν χρωμόσωμα, γίνεται διαφοροποίηση της αδιαφοροποίητης γονάδας σε όρχι ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις σχηματίζεται ωοθήκη. Το ρυθμιστικό γονίδιο του Y χρωμοσώματος που καθορίζει το φύλο (**Sex determining Region of Y [SRY]**) είναι το (μόνο) γονίδιο που απαιτείται από το Y χρωμόσωμα για τη διαφοροποίηση σε όρχι

From the Johns Hopkins Children's Center, this booklet is designed to help parents and patients

The karyotype determines if a child is 46,XX, 46,XY

Last Updated: March 15, 2016

Ο καρυότυπος

(46, XY ή 46, XX) του εμβρύου καθορίζει αν η αρχέγονη γονάδα θα διαφοροποιηθεί σε όρχι ή ωοθήκη (γοναδική διαφοροποίηση) (Sinisi et al 2003). Σε Y λοιπόν χρωμόσωμα, γίνεται διαφοροποίηση της αδιαφοροποίητης γονάδας σε όρχι ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις σχηματίζεται ωοθήκη. Το ρυθμιστικό γονίδιο του Y χρωμοσώματος που καθορίζει το φύλο (Sex determining Region of Y [SRY]) είναι το (μόνο) γονίδιο που απαιτείται από το Y χρωμόσωμα για τη διαφοροποίηση σε όρχι

XX testicular/ovotesticular DSD (differences of sex development) due to *SRY* (sex-determining region on the Y chromosome) translocation. Literature review current through: UpToDate Sep 2022.

Causes of differences of sex development

Authors: Yee-Ming Chan, MD, PhD, Lynne L Levitsky, MD

Ηλικία κύησης

Γενική ανάπτυξη

Γεννητικά όργανα

4η-5η εβδομάδα

Μήκος 5 mm, σχήμα που μοιάζει με το γράμμα C, διάκριση καταβολών των άκρων.

Εμφάνιση γεννητικής ακρολοφίας.

7η-8η εβδομάδα

Μήκος 35 mm, βάρος 1 g, ανθρώπινη μορφή, μεγάλο κεφάλι σε σχέση με το σώμα, ανάπτυξη ομφάλιου λώρου

Το γεννητικό σύστημα περιέχει αρχέγονα στοιχεία θήλεος και αρρενος. Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα είναι παρόμοια στο αρσενικό και στο θηλυκό έμβρυο.

12η εβδομάδα

Μήκος 95 mm, βάρος 14 g, συμπλήρωση της καταβολής των οργάνων.

Αναγνωρίζονται τα εξωτερικά γεννητικά όργανα.

32η εβδομάδα

Μήκος 40 cm, βάρος 1700 g

Τα μεγάλα χείλη του αιδοίου είναι πολύ αναπτυγμένα. Γίνεται η κάθοδος των όρχεων στο όσχεο.

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ



- Ο καρυότυπος του εμβρύου καθορίζει αν η αρχέγονη γονάδα θα διαφοροποιηθεί σε όρχι ή ωοθήκη.
- Οι γονάδες καθορίζουν τον σχηματισμό αρσενικού ή θηλυκού γεννητικού συστήματος.
- Το γεννητικό και το ουροποιητικό σύστημα σχετίζονται ανατομικά και εμβρυολογικά.
- Η συνάφεια γεννητικού και ουροποιητικού συστήματος συνεπάγεται τη συχνή συνύπαρξη ανωμαλιών και στα δύο συστήματα.

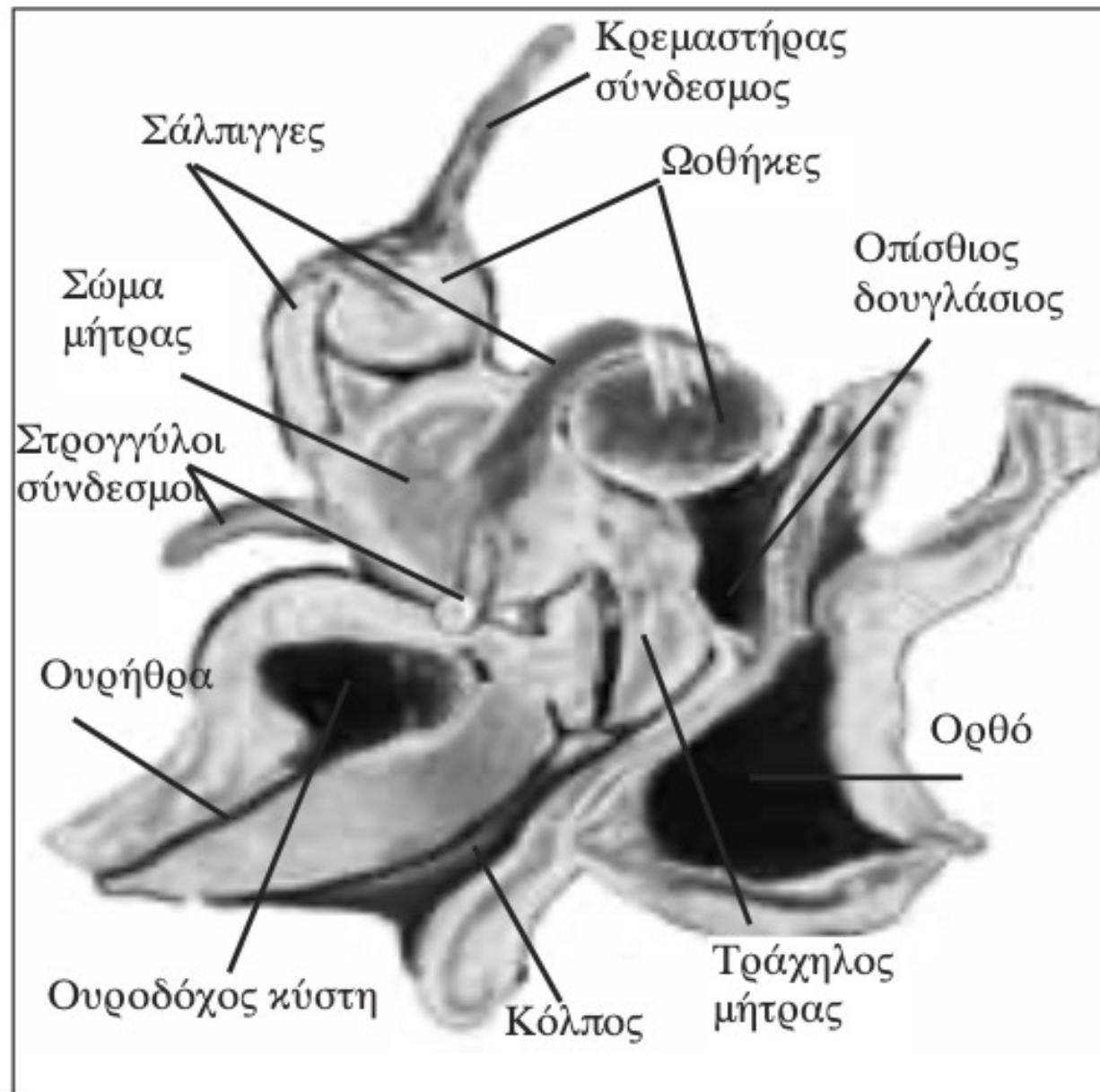


Στοιχεία ανατομίας.

Ο παρθενικός υμένας αποτελείται από συνδετικό ιστό και έχει οριστεί σαν το όριο μεταξύ των εξωτερικών και των εσωτερικών γεννητικών οργάνων. Σπάνια αποτελεί μια συνεχή μεμβράνη χωρίς οπή (άτρητος), ενώ συνήθως έχει οπή ή οπές διαφόρων σχημάτων, από τα οποία παίρνει τις διάφορες ονομασίες του (δακτυλιοειδής με μια οπή, δίστομος με δύο στόμα, ηθμοειδής με πολλές μικρές οπές, κροσσωτός με κάθετες δεσμίδες κ.λπ.). Ο άτρητος παρθενικός υμένας συχνά δεν γίνεται αντιληπτός πριν την εμμηναρχή. Τότε, το αίμα της εμμηνορρυσίας αφού δεν βρίσκει διέξοδο μαζεύεται μέσα στον κόλπο και, σε κάθε εμμηνορρυσία, αθροίζεται προκαλώντας κολπική διάταση

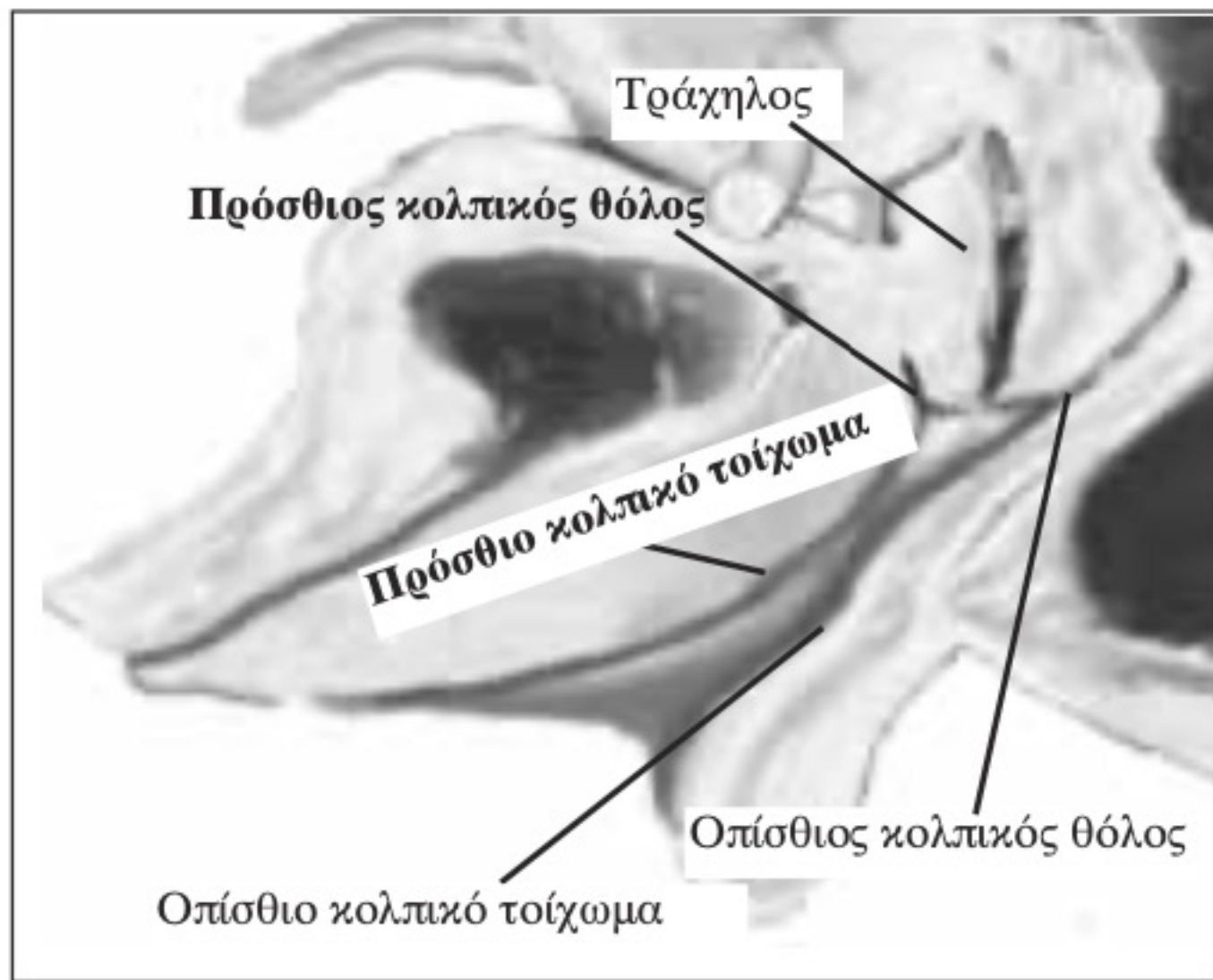
Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα είναι ο κόλπος, η μήτρα, οι σάλπιγγες και οι ωοθήκες. Μπροστά τους βρίσκεται η ουροδόχος κύστη και πίσω τους το έντερο

Μπροστά από την ουροδόχο κύστη, υπάρχει ο προκυστικός χώρος ή χώρος του Retzius, που πληρώνεται από λιπώδη ιστό και εκτείνεται προς τα πάνω μέχρι τον ομφαλό.



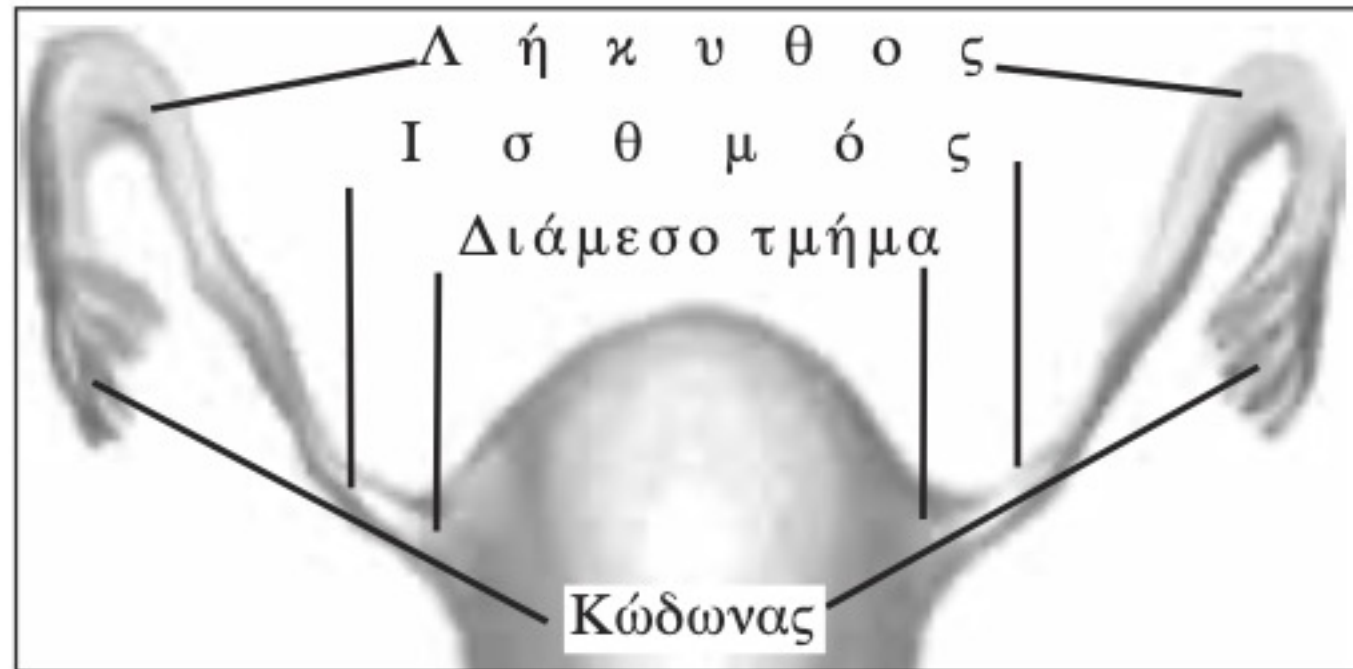
Εικόνα 4.13. Εσωτερικά γεννητικά όργανα της γυναίκας όπως φαίνονται από τα πλάγια.

Καθώς ο τράχηλος προβάλλει μέσα στον κόλπο, γύρω από τον τράχηλο σχηματίζονται οι κοιλικοί θόλοι (πρόσθιος, πλάγιοι και οπίσθιος). Ο κόλπος εκτείνεται από τον παρθενικό υμένα ή τα μύρτα του μέχρι τους θόλους.











Φυσιολογία του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας

Τα κύτταρα του υποθαλάμου εκκρίνουν νευροορμόνες (με εκλυτική ή ανασταλτική δράση) μέσα στην κυκλοφορία του πυλαίου φλεβικού συστήματος, που μεταφέρονται στην αδενοϋπόφυση και επηρεάζουν τη λειτουργία της. Οι ορμόνες αυτές είναι οι GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone-η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών [LHRH]), η TRH (Thyrotropin Releasing Hormone-η εκλυτική ορμόνη της έκκρισης της TSH), η σωματοστατίνη, η GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone-η εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης), η CRH (Corticotropin Releasing Hormone, η εκλυτική ορμόνη της ACTH) και η ντοπαμίνη.

Με την αρμονική συνεργασία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες (και ενδομήτριο) εξασφαλίζεται φυσιολογικός γεννητικός κύκλος με φυσιολογική εμφάνιση εμμηνορρυσίας.

Η GnRH είναι νευροπεπτίδιο (δεκαπεπτίδιο) που συντίθεται στους υποθαλαμικούς νευρώνες και εκκρίνεται κατά ώσεις στο υποθαλαμοϋποφυσιακό πυλαίο σύστημα όπου και δεσμεύεται από ειδικούς υποδοχείς του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (Casan et al 1999) ώστε να προκαλείται παραγωγή, έκκριση ή αποθήκευση των γοναδοτροπινών, δηλαδή της FSH και της LH μέσα στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) regulates gonadal function via its stimulatory effects on gonadotropin production by pituitary gonadotrope cells.

Deletion of *Gαq/11* or *Gas* Proteins in Gonadotropes Differentially Affects Gonadotropin Production and Secretion in Mice.

Stamatiades GA, Toufaily C, Kim HK, Zhou X, Thompson IR, Carroll RS, Chen M, Weinstein LS, Offermanns S, Boehm U, Bernard DJ, Kaiser UB.
Endocrinology. 2022 Feb 1;163(2):bqab247. doi: 10.1210/endo.2022-01000.

Η GnRH απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο κατά ώσεις (μέσα στο υποθαλαμο-υποφυσιακό πυλαίο σύστημα αγγείων) για να διεγείρει τη σύνθεση και την απελευθέρωση των LH και FSH (από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης).



Γεννητικός κύκλος Ορμονικές επιδράσεις.

2. ΩΟΘΗΚΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ- ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ- ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑ

Κάτω από την επίδραση των γοναδοτροπινών, παρατηρούνται κυκλικές μεταβολές στην έκκριση των ωοθηκικών ορμονών που με τη σειρά τους προκαλούν κυκλικές μεταβολές του ενδομητρίου με περιοδική εμφάνιση της εμμηνορροσίας. Η μέση διάρκεια του κύκλου είναι περίπου 28 ημέρες, με διακυμάνσεις από 25 έως 35 ημέρες (συνήθως 25-32). Η εμφάνιση εμμηνορροσίας σε κανονικά διαστήματα είναι ένας έμμεσος δείκτης της κανονικής λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες και πολύ λεπτές ισορροπίες ρυθμίζουν τη φυσιολογική εμφάνιση της εμμηνορροσίας.

Η πρώτη φάση του ωοθηκικού κύκλου κατά την οποία εξελίσσεται το ωοθυλάκιο ονομάζεται ωοθυλακική φάση και σε αυτή γίνεται προοδευτική αύξηση του μεγέθους και ωρίμανση ενός ωοθυλακίου

Σε φυσιολογικές συνθήκες (και ενώ έχει προηγηθεί η δράση της FSH και έχει δημιουργηθεί οιστρογονικό μικροπεριβάλλον στο ωοθυλάκιο), 14 περίπου ημέρες πριν από την επόμενη εμμηνορρυσία (κάτω από την επίδραση της εκκριτικής αιχμής της LH) γίνεται η ωοθυλακιορρηξία.

Μετά τη ρήξη του ωοθυλακίου ακολουθεί η δεύτερη φάση του ωοθηκικού κύκλου και σε αυτή το ραγέν ωοθυλάκιο μετατρέπεται σε ωχρό σωματίο (ωχρινική φάση). Αυτή η φάση του κύκλου ονομάζεται και (οιστρογονο)-προγεστερονική επειδή σε αυτή εκκρίνονται από το ωχρό σωματίο, οιστρογόνα και, κυρίως, προγεστερόνη. Η τελευταία αυξάνεται προοδευτικά στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης και παίζει ουσιαστικό ρόλο στις δομικές και βιοχημικές μεταβολές του ενδομητρίου (Rosario et al 2003). Προς το τέλος του κύκλου σταματά προοδευτικά η λειτουργία του ωχρού σωματίου (η διάρκεια τη ζωής του είναι κατά μέσο όρο 14 ημέρες) και τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης ελαττώνονται. Αφού η διάρκεια της ζωής του ωχρού σωματίου είναι περίπου σταθερή, η δεύτερη φάση του κύκλου, μετά την ωοθυλακιορρηξία, είναι συνήθως σταθερής διάρκειας.

Progesterone is a steroid hormone that is responsible for preparing the **endometrium**

Physiology, Ovulation.

Holesh JE, Bass AN, Lord M.

2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022



Ωογένεση-Σπερματογένεση.

Τα ωογόνια περιέχουν διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων (XΣ) που για το ανθρώπινο είδος είναι 46 (44 σωματικά XΣ και δύο X φυλετικά χρωμοσώματα). Τα ωογόνια υφίστανται μιτωτική διαίρεση για να σχηματίσουν τα πρωτογενή ωοκύτταρα που περιέχουν ακόμα διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων. Λίγο πριν από την ωοθυλακιορρηξία συμπληρώνεται η **πρώτη μειωτική διαίρεση** (έχει αρχίσει από τη 15η εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής [Welt 2017]) που οδηγεί στον σχηματισμό δύο ανόμοιων θυγατρικών κυττάρων που το καθένα έχει πυρήνα με απλοειδή αριθμό XΣ, δηλαδή 23 (Ιατράκης 2009). Το πιο μεγάλο από τα κύτταρα αυτά, που ονομάζεται δευτερογενές ωοκύτταρο (από το οποίο θα προκύψει το ωάριο), έχει άφθονο πρωτόπλασμα. Το πιο μικρό, που ονομάζεται πρώτο πολικό σωματίο (Bachus 2005), έχει ελάχιστο πρωτόπλασμα

Το σπερματογόνιο εξελίσσεται διαδοχικά σε πρωτογενές σπερματοκύτταρο, δευτερογενές σπερματοκύτταρο, σπερματίδα και ΣΖ.



Συνάντηση

γαμετών.

3. ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΤΩΝ ΓΑΜΕΤΩΝ

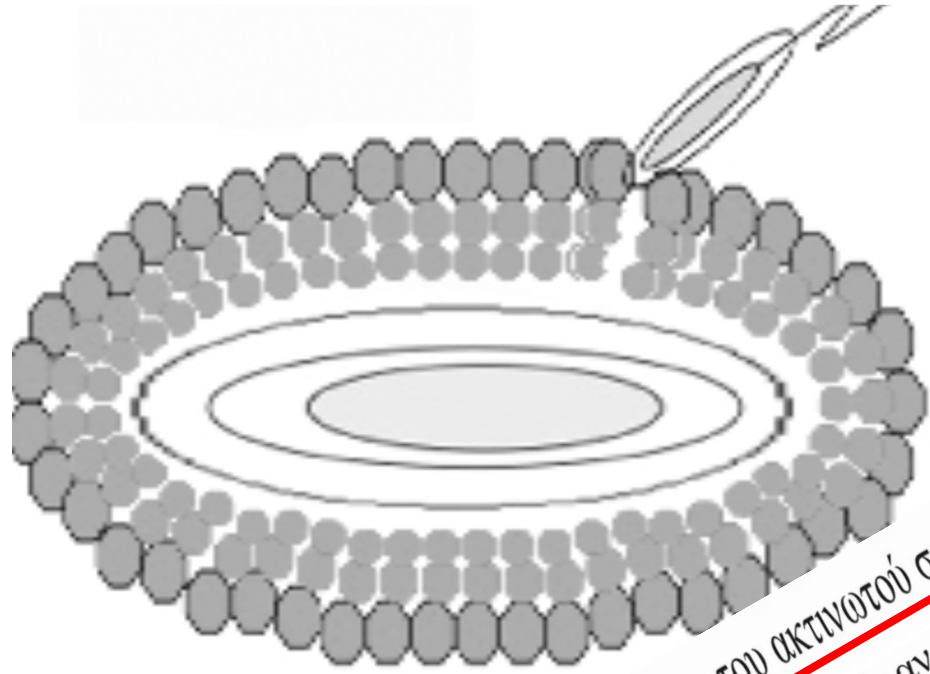
Μετά την ωοθυλακιορρηξία, το ωοκύτταρο περιβαλλόμενο από τη διαφανή ζώνη προς τα μέσα και τον ακτινωτό στέφανο προς τα έξω, συλλαμβάνεται από τους κροσσούς της σάλπιγγας που εκείνη την ώρα βρίσκονται σε σταθερή επαφή με την επιφάνεια της ωοθήκης. Οι περισταλτικές κινήσεις των σαλπίνγων, με φορά από τον κώδωνα της σάλπιγγας προς τη μήτρα, με τη βοήθεια των βλεφαρίδων του σαλπιγγικού επιθηλίου και μικρή ποσότητα περιτοναϊκού υγρού, προκαλούν την παθητική προώθηση του Ω μέχρι τη λήκυθο. Αντίθετα, η προώθηση των ΣΖ μέχρι τη λήκυθο είναι ενεργητική λόγω της κινητικότητας που τα ίδια διαθέτουν που υπερνικά την αντίθετη κινητικότητα μέσα στον αυλό της σάλπιγγας. Τα ΣΖ μπορούν να ζήσουν 5-7 ημέρες μέσα στο γυναικείο γεννητικό σύστημα (Stubblefield et al 2007). Η συνάντηση των γαμετών γίνεται στη λήκυθο της σάλπιγγας, λίγες ώρες μετά την ωοθυλακιορρηξία (και όχι πάνω από 24 ώρες) και μετά τη σύλληψη του ωαρίου Ω από τους κροσσούς της σάλπιγγας και την άνοδο των ΣΖ διαμέσου του γεννητικού συστήματος της γυναίκας.



Γονιμοποίηση

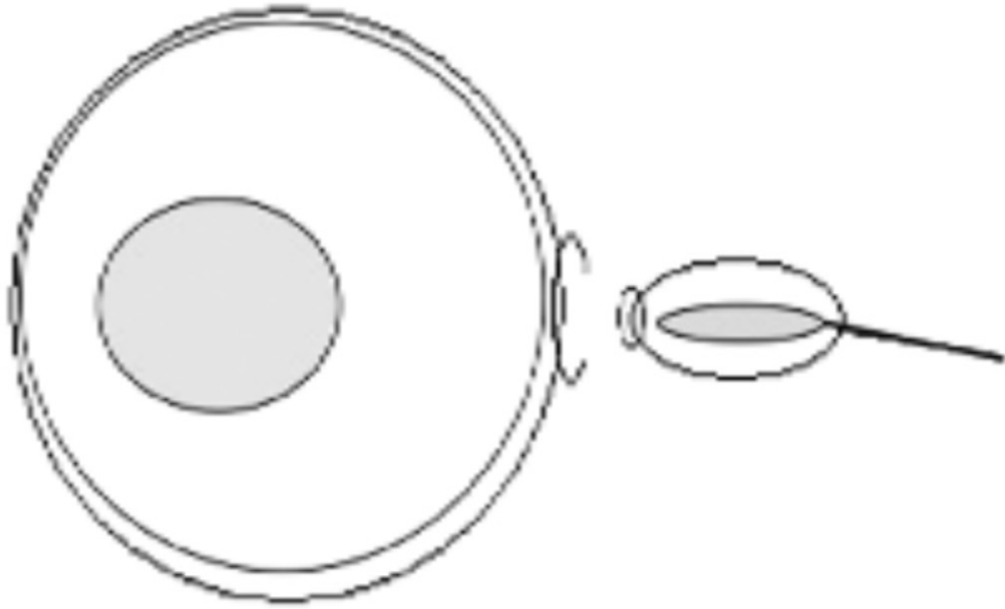
Σε φυσιολο-
γικές συνθήκες, η γονιμοποίηση γίνεται στη
λήκυθο της σάλπιγγας.

Γονιμοποίηση είναι η συνένωση ενός ώριμου ωαρίου με ένα σπερματοζωάριο.



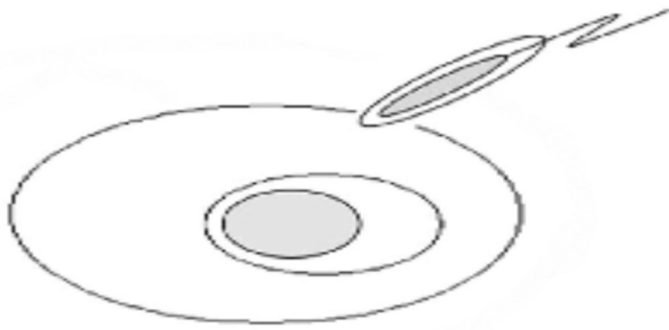
Διέλευση του σπερματοζωαρίου διαμέσου των κυττάρων του ακτινωτού στεφάνου (corona radiata) (μη πραγματικές αναλογίες).

Το πρώτο στάδιο της γονιμοποίησης είναι η διέλευση του σπερματοζωαρίου διά μέσου του ακτινωτού στεφάνου (corona radiate), που αποτελεί τον πρώτο φραγμό προστασίας του ωοκυττάρου και μόνο τα ενεργοποιημένα σπερματοζωάρια κατορθώνουν να τον διαπεράσουν. Η διέλευση των σπερματοζωαρίων διά μέσου των κυττάρων του ακτινωτού στεφάνου οφείλεται στη συνδυασμένη δράση των ενζύμων, που απελευθερώνονται κατά την ακροσωμιακή αντίδραση του σπερματοζωαρίου και εκείνων που προέρχονται από τον βλεννογόνο της σάλπιγγας.

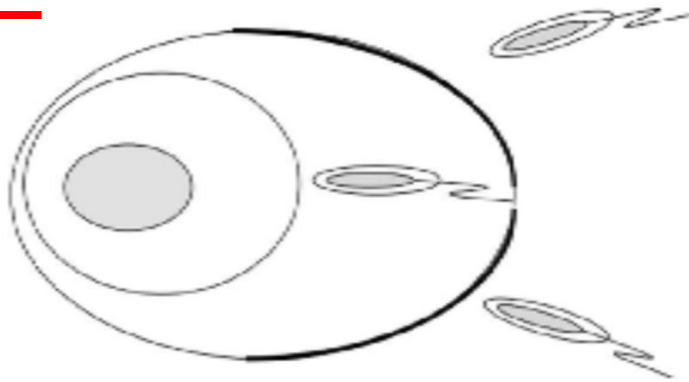


Στη συνέχεια, ένα από τα σπερματοζώαρια, με το ακροσώμιό του, αναγνωρίζει τη διαφανή ζώνη (ακυτταρικό περίβλημα) και ενώνεται με αυτή μέσω των υποδοχέων της, που ευαισθητοποιούνται και είναι εξειδικευμένοι σε κάθε ζωικό είδος

Ένα από τα σπερματοζώαρια, με το ακροσώμιό του, αναγνωρίζει τη διαφανή ζώνη (zona pellucida) και ενώνεται με αυτή μέσω των υποδοχέων της.

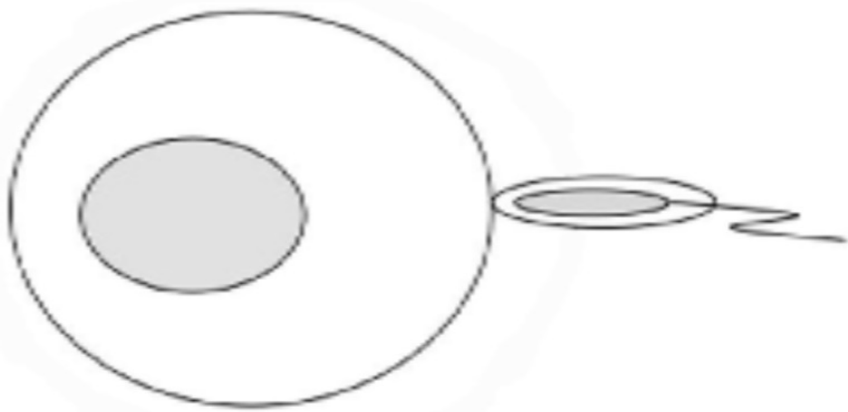


Διέλευση του σπερματοζωαρίου διαμέσου της διαφανούς ζώνης. Η λύση της διαφανούς ζώνης και η υπερκινητικότητα που αποκτά το σπερματοζωάριο κατά την ακροσωμιακή αντίδραση αποτελούν τις δύο προϋποθέσεις για τη διέλευση του σπερματοζωαρίου διαμέσου της διαφανούς ζώνης.

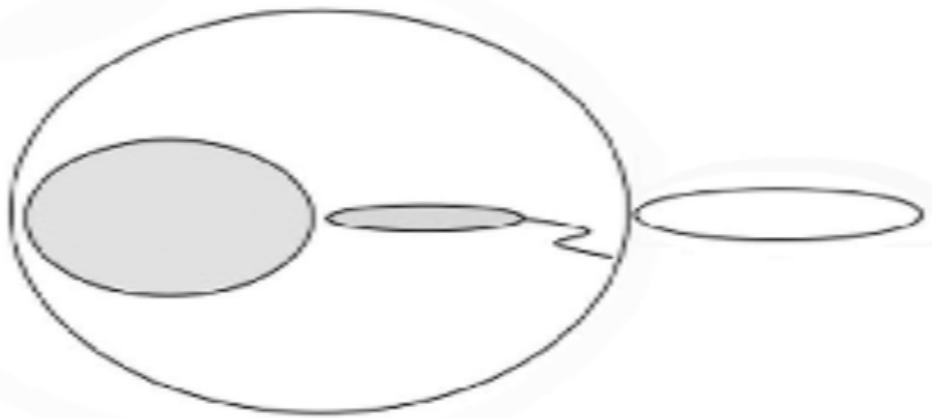


Μετά τη διέλευση του σπερματοζωαρίου από τη διαφανή ζώνη, αυτή αρχίζει να γίνεται αδιαπέραστη από άλλα σπερματοζωάρια.

Η διάτρηση της διαφανούς ζώνης γίνεται από το ακροσώμιο του σπερματοζωαρίου και αφού έχει ενεργοποιηθεί η ακροσωμιακή αντίδραση, δηλαδή η απελευθέρωση εξειδικευμένων ενζύμων του ακροσώματος (ακροσίνης, υαλουρονιδάσης, πρωτεασών), τα οποία καταστρέφουν τη διαφανή ζώνη. Η λύση της διαφανούς ζώνης και η υπερκινητικότητα που αποκτά το σπερματοζωάριο κατά την ακροσωμιακή αντίδραση αποτελούν τις δύο προϋποθέσεις για τη διέλευση του σπερματοζωαρίου διαμέσου της διαφανούς ζώνης. Μετά τη διέλευση της διαφανούς ζώνης από αυτό το ένα σπερματοζωάριο, επέρχεται απώλεια της ευαισθησίας των υποδοχέων της και αλλαγή της δομής της με αποτέλεσμα η διαφανής ζώνη να αρχίσει να γίνεται αδιαπέραστη από άλλα σπερματοζωάρια.



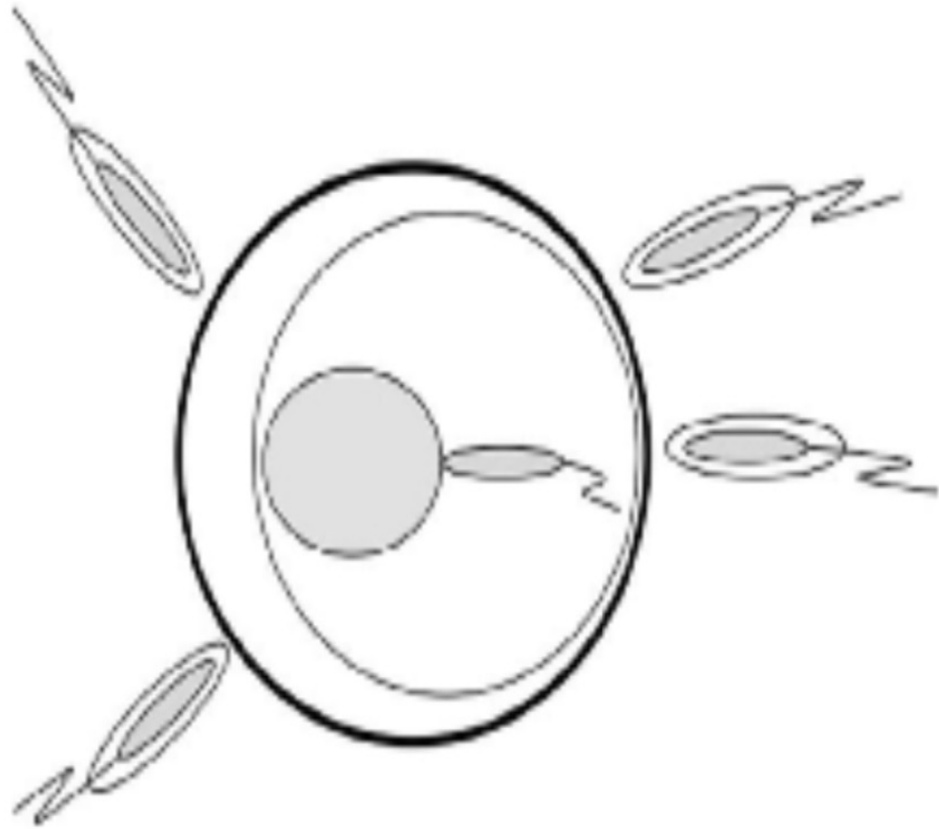
Συνένωση κυτταρικών μεμβρανών του σπερματοζωαρίου και του ωοκυττάρου.



Είσοδος του σπερματοζωαρίου μέσα στο κυτταρόπλασμα του ωοκυττάρου αφού εγκαταλείψει την κυτταρική του μεμβράνη στην επιφάνεια του ωοκυττάρου.

Μετά, γίνεται συνένωση των κυτταρικών μεμβρανών του σπερματοζωαρίου και του ωοκυττάρου, που πραγματοποιείται σε καθορισμένες θέσεις του σπερματοζωαρίου με τη βοήθεια ουσιών, όπως η φιμπρονεκτίνη

Ακολουθεί η είσοδος ολόκληρου του σπερματοζωαρίου μέσα στο κυτταρόπλασμα του ωοκυττάρου, αφού το σπερματοζωάριο εγκαταλείψει την κυτταρική του μεμβράνη στην επιφάνεια του ωοκυττάρου



Ακολουθεί περαιτέρω τροποποίηση της μοριακής δομής της ΔΖ, που γίνεται πλήρως αδιαπέραστη στα υπεράριθμα σπερματοζωάρια

Περαιτέρω τροποποίηση της διαφανούς ζώνης, που γίνεται πλήρως αδιαπέραστη.

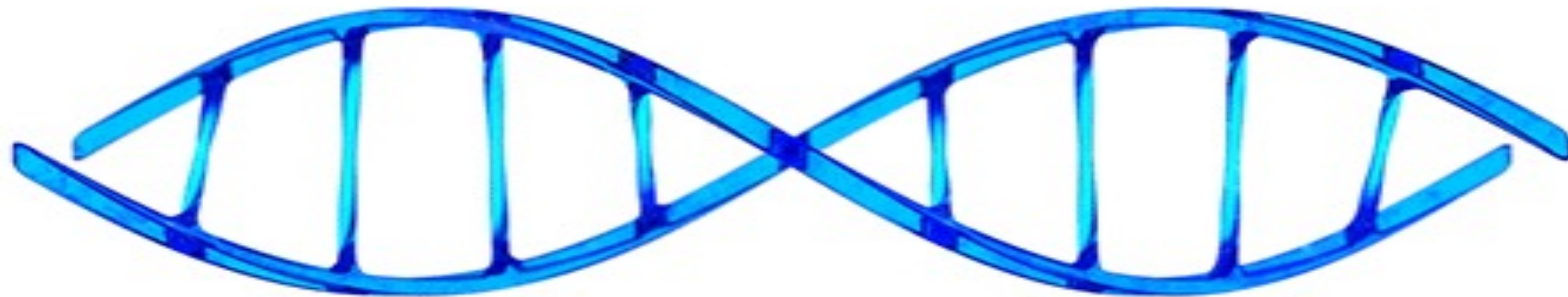
μετά την είσοδο της κεφαλής του σπερματοζωαρίου, ολοκληρώνεται στο ωοκύτταρο η μειωτική διαίρεση που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία δύο θυγατρικών κυττάρων διαφορετικού μεγέθους, από τα οποία το ένα διατηρεί σχεδόν το σύνολο του κυτταροπλάσματος του ωοκυττάρου και υλικό του πυρήνα και είναι το ώριμο ωάριο, ενώ το δεύτερο θυγατρικό κύτταρο λαμβάνει ελάχιστο κυτταρόπλασμα και το υλικό του πυρήνα και είναι το πολικό σωματίο.

Τα πολικά σωματία είναι μικρά μη λειτουργικά κύτταρα που γρήγορα εκφυλίζονται.

Ο άρρην προπυρήνας (με απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων [23]) έρχεται σε επαφή με τον θήλυ προπυρήνα (με επίσης απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων [23]) και η ουρά του σπερματοζωαρίου αποκόπτεται και εκφυλίζεται. Ο πυρήνας που προέρχεται από τη συνένωση των δύο προπυρήνων περιέχει διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων δηλαδή 46, από τα οποία τα μισά προέρχονται από το ωάριο και τα άλλα μισά από το σπερματοζωάριο. Επομένως, η γονιμοποίηση καταλήγει στην ένωση του αρσενικού και του θηλυκού προπυρήνα, γεγονός που συνεπάγεται την αποκατάσταση του διπλοειδούς αριθμού των χρωμοσωμάτων και τον καθορισμό του χρωμοσωμικού φύλου του νέου ατόμου, ανάλογα με το φυλετικό χρωμόσωμα του σπερματοζωαρίου.

Αρχές Γενετικής

Το DNA...



Αρχές Γενετικής

Το DNA αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες και σχηματίζει οργανωμένες δομές, τα χρωμοσώματα. Ο άνθρωπος έχει στον πυρήνα κάθε κυττάρου του (πλην των γαμετικών δηλ. ωαρίων και σπερματοζωαρίων) 22 ζεύγη αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων και ένα ζεύγος φυλετικών χρωμοσωμάτων, τα οποία καθορίζουν το φύλο του (XX στα θήλεα και XY στα αρρενα άτομα).

Αρχές Γενετικής

Κάθε άνθρωπος έχει τα χρωμοσώματά του σε ζεύγη. Το ένα χρωμόσωμα κάθε ζεύγους χρωμοσωμάτων κληρονομείται από τη μητέρα του και το άλλο από τον πατέρα του. Τα χρωμοσώματα κάθε ζεύγους ονομάζονται «ομόλογα χρωμοσώματα».



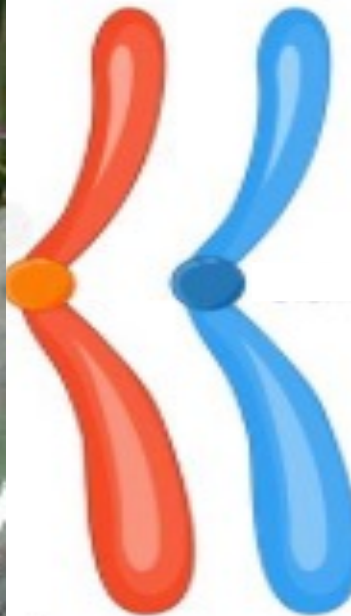
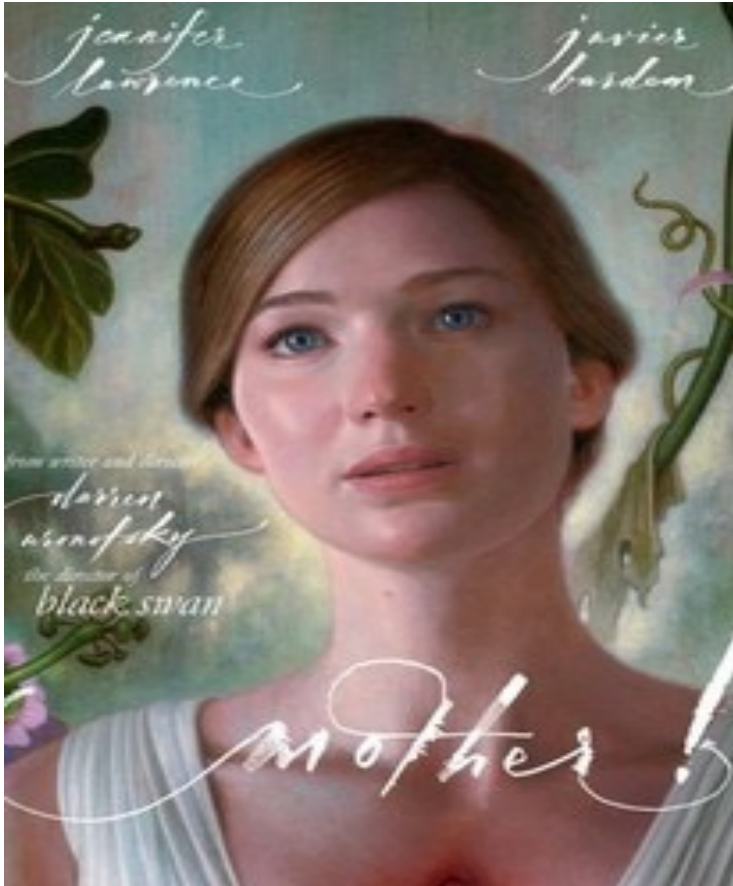
Από Μητέρα



Από Πατέρα

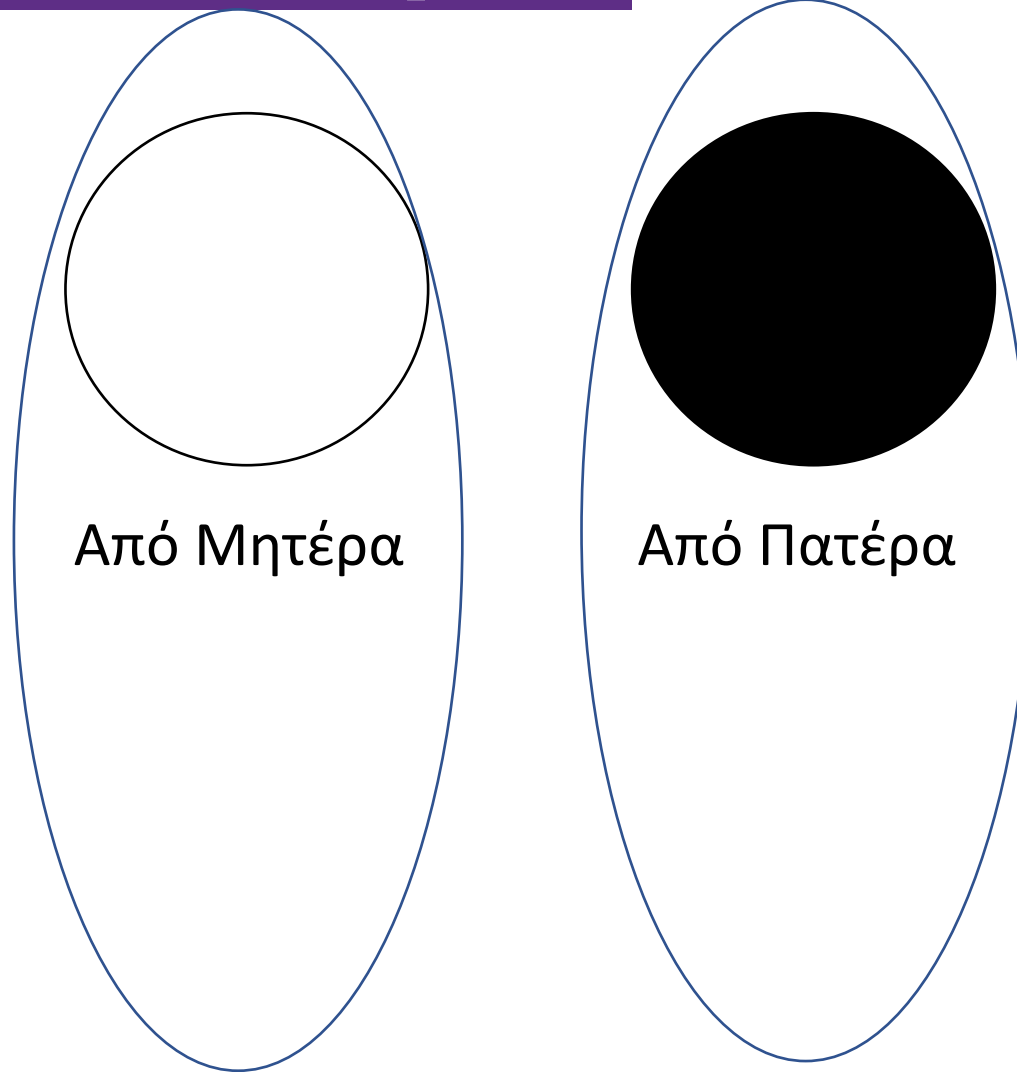
Αρχές Γενετικής

Για κάθε ζεύγος χρωμοσωμάτων, το ένα είναι **μητρικής προέλευσης** και το άλλο είναι **πατρικής προέλευσης** και, ως εκ τούτου, η συμβολή των γονέων στη γενετική σύσταση του πυρηνικού DNA του νέου οργανισμού είναι ίση.



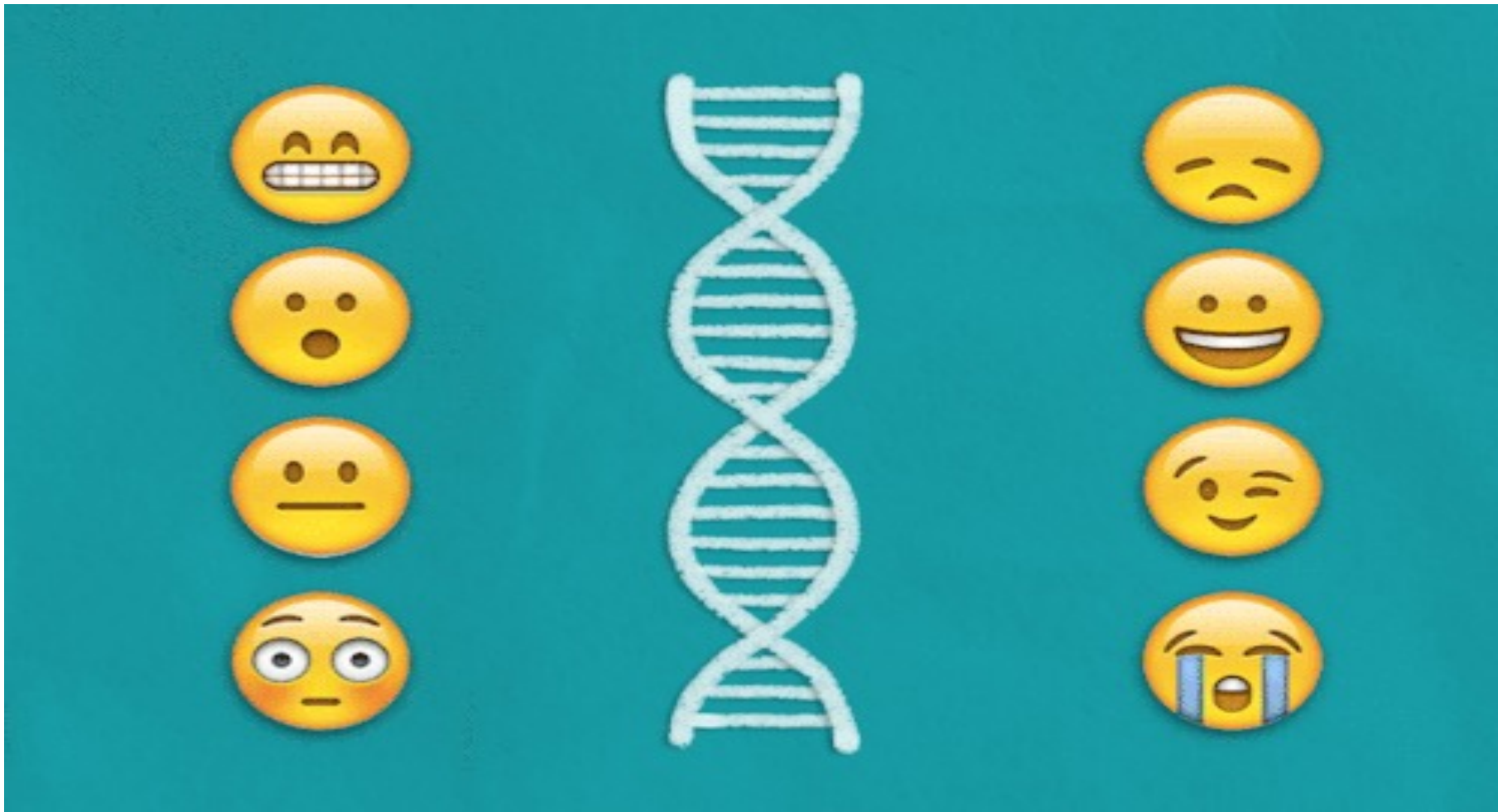
Αρχές Γενετικής

Αντίστοιχα με τα χρωμοσώματά του, κάθε άνθρωπος έχει σε ζεύγη και τα γονίδιά του. Το ένα γονίδιο που κληρονομεί από τη μητέρα του βρίσκεται σε συγκεκριμένη θέση στο ένα ομόλογο χρωμόσωμα και το άλλο γονίδιο που κληρονομεί από τον πατέρα του βρίσκεται στην ίδια θέση στο άλλο ομόλογο χρωμόσωμα. Αυτά τα (εναλλακτικά) γονίδια ονομάζονται αλληλόμορφα γονίδια και είναι αυτά που δίνουν σε ένα οργανισμό τα συγκεκριμένα ξεχωριστά χαρακτηριστικά του.



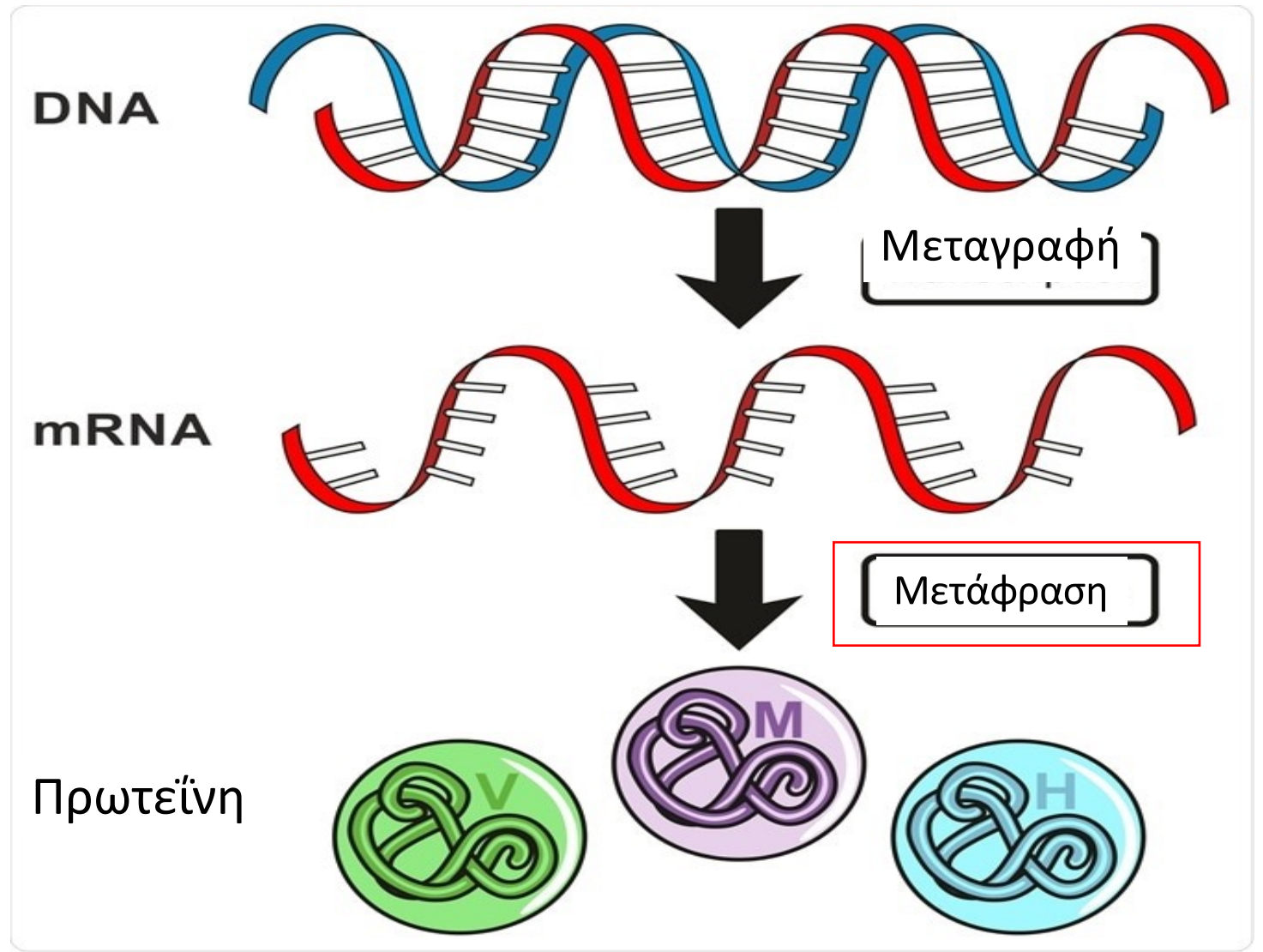
Αρχές Γενετικής

Αυτό σημαίνει ότι για κάθε χαρακτηριστικό κάθε άνθρωπος έχει **δύο γονίδια**.



Αρχές Γενετικής

Τα γονίδια μεταγράφονται
σε mRNA και στη συνέχεια
μεταφράζονται σε
πρωτεΐνες



Παράδειγμα

Genetics of protein S deficiency — Protein S deficiency is an autosomal dominant condition due to mutations in a large gene on chromosome 3. The first descriptions of familial protein S deficiency were reported in 1984. Subsequently, a number of additional families have been described (UpToDate 2022).

Chromosome 3



(selected text-please check other references and individualize)

Routinely screening for inherited thrombophilias in unselected populations is not recommended because of the low frequency of the condition becoming symptomatic and the lack of a safe, cost-effective, long-term method of prophylaxis against thromboembolism. Furthermore, there is no strong evidence on which to base recommendations regarding whom to test or the optimal panel of tests. (UpToDate 2022).

(selected text-please check other references and individualize)

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) suggests screening for thrombophilia when the results will affect pregnancy/postpartum management, including either of the following:

- **Patients with a personal history of Venous ThromboEmbolic (VTE)**, with or without a recurrent risk factor, and no prior thrombophilia testing
- **Patients with a first-degree relative (eg, parent or sibling) with a high-risk inherited thrombophilia**

(selected text-please check other references and individualize)

Protein S deficiency is the most difficult of the hereditary thrombophilias to document with certainty. As previously noted, **protein S levels in the general population vary more widely than those of protein C** or antithrombin.

Free protein S is our preferred approach to screening as **it appears to be the best test for true deficiency.** **Combining free protein S levels with other testing** such as a functional assay **does not appear to improve diagnostic accuracy.** **There is no ideal cutoff level that distinguishes between individuals with and without protein S deficiency** (UpToDate 2022).

(selected text-please check other references and individualize)

Liver disease, acute thrombosis, **pregnancy**, and any comorbid illness that causes an acute phase response **can lower the level of free protein S, resulting in erroneous diagnosis of protein S deficiency** (UpToDate 2022).

Low-risk types — Individuals with the following inherited thrombophilias are at lower risk for VTE:
Protein S deficiency

(selected text-please check other references and individualize)

Females with low-risk thrombophilias – In contrast to females with high-risk thrombophilias, studies suggest that the risk of pregnancy-associated VTE in asymptomatic patients with deficiency of protein S is low. In the absence of other major risk factors for VTE, one study reported the following risks of thromboembolism in such patients.

Protein S deficiency

-0.7 percent at age <35 years (UpToDate 2022).

(selected text-please check other references and individualize)

Antepartum – **Asymptomatic patients (no prior VTE) who have deficiencies of protein S do not require routine antepartum anticoagulation**, but should undergo individualized risk assessment and monitoring for clinical signs and symptoms of VTE. Anticoagulation may be warranted for individual patients with these thrombophilias and additional factors that place them at greater risk of thrombosis (eg, prolonged immobility, first-degree relative with unprovoked VTE at age <50 years) (UpToDate 2022).

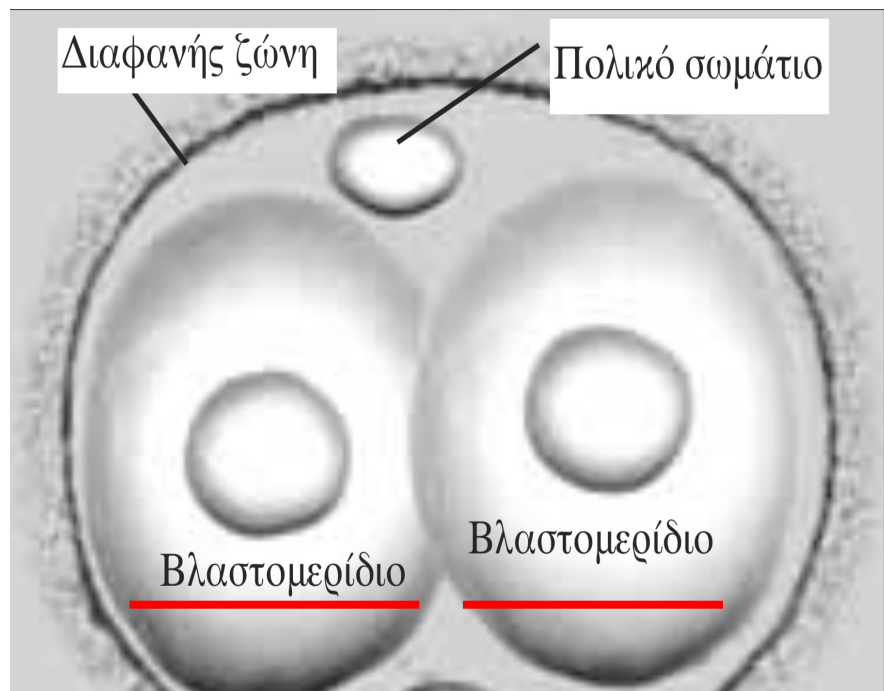
(selected text-please check other references and individualize)

Postpartum – There is **no strong evidence that postpartum prophylaxis is necessary in asymptomatic patients** (no prior VTE) **who have deficiency of protein S** (UpToDate 2022).



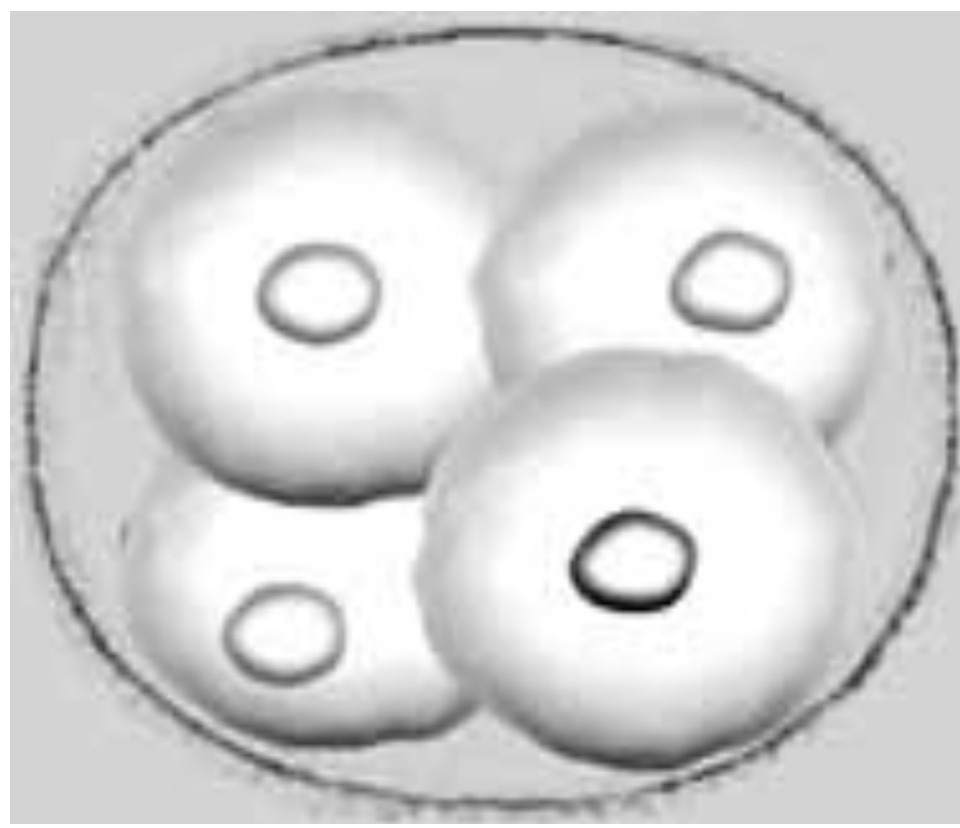
Έμβρυο

Η ένωση του ωαρίου με ένα σπερματοζωάριο που φέρει X-φυλετικό χρωμόσωμα θα δώσει θήλυ (XX) έμβρυο, ενώ με ένα σπερματοζωάριο που φέρει Y-φυλετικό χρωμόσωμα, θα δώσει άρρεν (XY) έμβρυο.



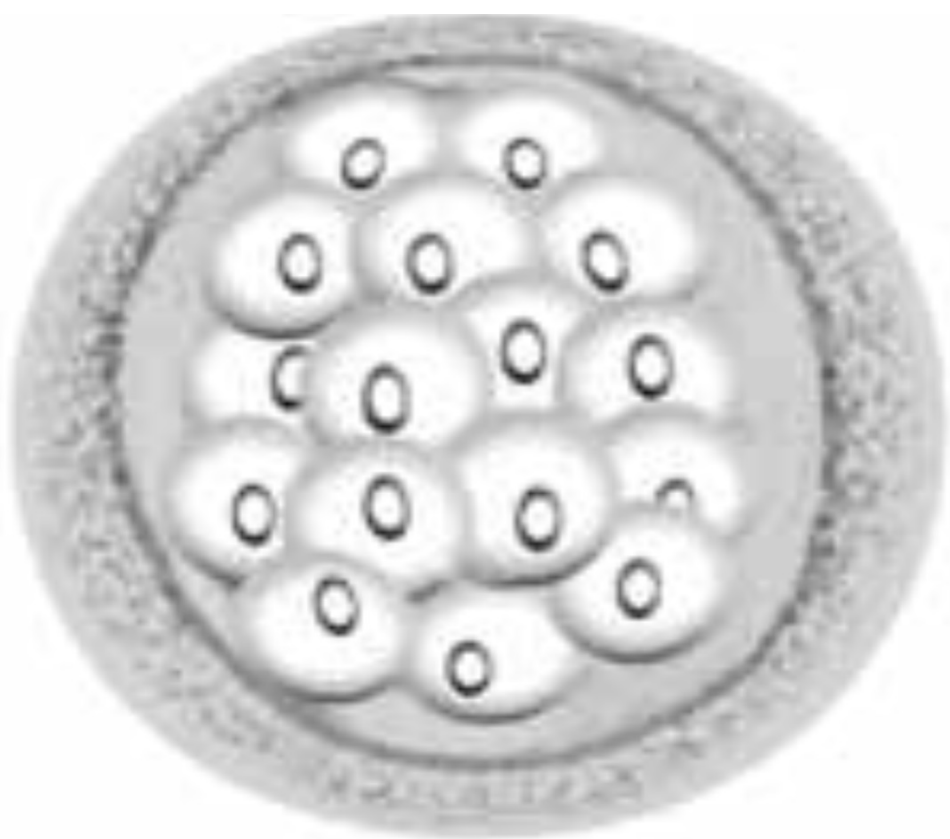
Σχηματική απεικόνιση εμβρύου στο στάδιο των 2 κυττάρων.

Αμέσως μετά τη συνένωση των δύο προπυρήνων, τα 23 πατρικά και τα 23 μητρικά χρωμοσώματα τοποθετούνται στην άτρακτο και στη συνέχεια διαχωρίζονται κατά τον επιμήκη άξονά τους και αρχίζουν να κινούνται προς τους αντίθετους πόλους του ωοκυττάρου. Στο σημείο αυτό εμφανίζεται μια βαθιά αύλακα στο κυτταρόπλασμα, που προοδευτικά το διαχωρίζει σε δύο μέρη, που είναι τα δύο πρώτα κύτταρα (ονομάζονται βλαστομερίδια) του εμβρύου, που καθένα περιέχει τον κανονικό διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων και την κανονική ποσότητα DNA



Τα κύτταρα που προέρχονται από αυτή τη μιτωτική δραστηριότητα (βλαστομερίδια) μετά από κάθε διαίρεση, λόγω του περιορισμένου κυρίως χώρου, γίνονται μικρότερα σε όγκο, ενώ διατηρείται η διαφανής ζώνη.

Σχηματική απεικόνιση εμβρύου στο στάδιο των 4 κυττάρων.



Σχηματική απεικόνιση εμβρύου στο στάδιο του μοριδίου.

Τρεις ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, ο ζυγώτης έχει φθάσει στο στάδιο του μοριδίου/morula (έχει τη μορφολογία μούρου)

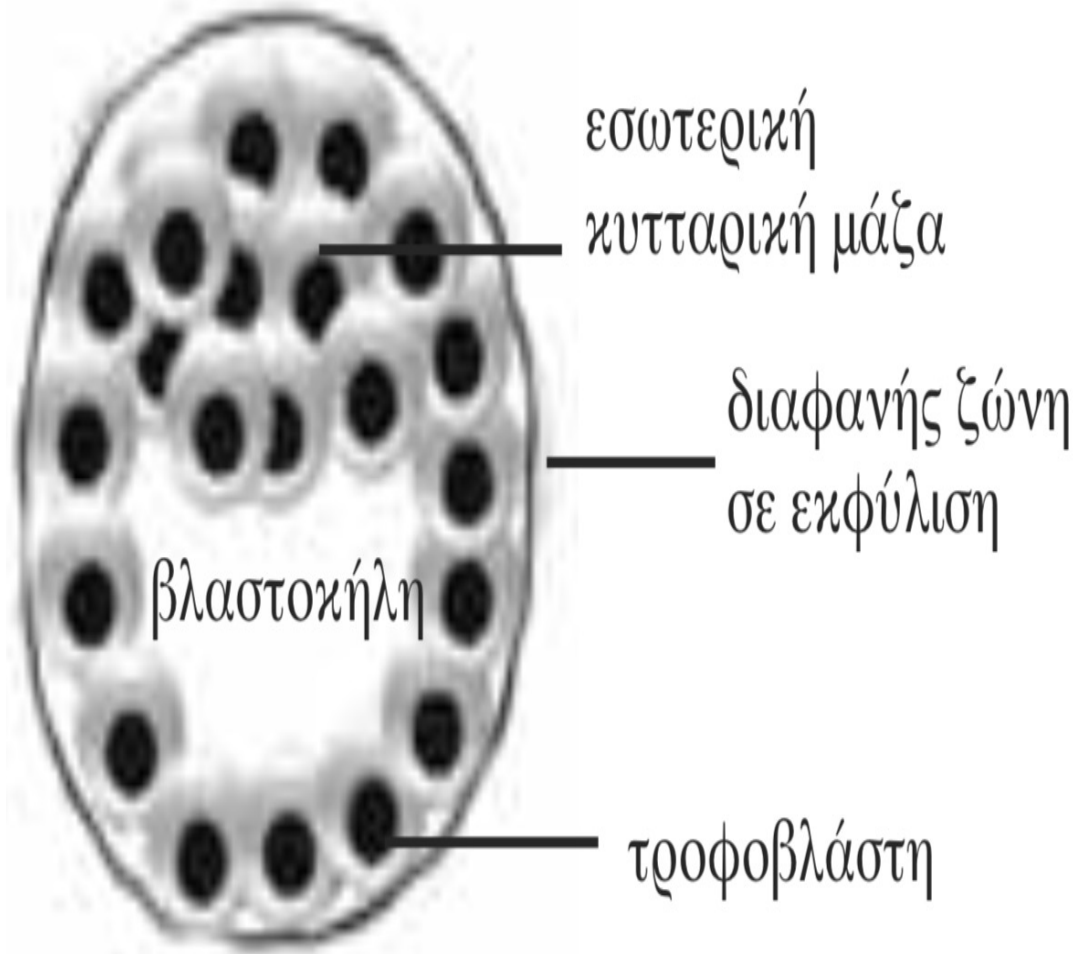
Το μορίδιο μεταναστεύει από τη σάλπιγγα στην ενδομητρική κοιλότητα την 4η ημέρα από τη γονιμοποίηση και αποτελείται από 16 κύτταρα (βλαστομερίδια), που συνιστούν μια συμπαγή κυτταρική μάζα

στη συνέχεια

- 1) την εξωτερική κυτταρική μάζα, που ονομάζεται **τροφοβλάστη** και από την οποία θα σχηματιστούν αργότερα ο πλακούντας και οι υμένες του εμβρύου και
- 2) την εσωτερική κυτταρική μάζα, που ονομάζεται **εμβρυοβλάστη** και από την οποία θα σχηματιστεί αργότερα το έμβρυο.

Έτσι, από την 5η περίπου ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, ο ζυγώτης αποτελείται από 58 κύτταρα που διαφοροποιούνται σε 5 εμβρυοπαραγωγά κύτταρα, την εσωτερική κυτταρική μάζα και 53 κύτταρα που προορίζονται να σχηματίσουν την τροφοβλάστη

Αρχικά, διεισδύει υγρό στους μεσοκυττάριους χώρους της εσωτερικής κυτταρικής μάζας μέσω της διαφανούς ζώνης και προοδευτικά οι χώροι που είναι γεμάτοι με υγρό ενώνονται και σχηματίζεται μια κοιλότητα, η οποία ονομάζεται βλαστοκήλη. Οι αλλαγές αυτές μεταβάλλουν το μορίδιο σε ένα σχηματισμό που ονομάζεται βλαστοκύστη. Η εμβρυοβλάστη προβάλλει μέσα στη βλαστοκήλη και εντοπίζεται στον ένα πόλο της βλαστοκύστης (εμβρυϊκός πόλος)



Βλαστοκύστη δηλαδή είναι το σύνολο της εμβρυοβλάστης, της τροφοβλάστης και της βλαστοκήλης.

Η βλαστοκύστη, που περιβάλλεται ακόμα από τη διαφανή ζώνη (που προοδευτικά εκφυλίζεται), έχει διάμετρο $>150 \mu$ ($>0,150 \text{ mm}$) (Cunningham et al 2010), συνεχίζει να παρουσιάζει έντονη μιτωτική δραστηριότητα και παραμένει ελεύθερη μέσα στην κοιλότητα της μήτρας για μερικές ημέρες, “ψάχνοντας” ίσως το καταλληλότερο σημείο εμφύτευσης.

Σχηματική απεικόνιση βλαστοκύστης.

Επομένως, την πρώτη εβδομάδα της ανάπτυξης, το γονιμοποιημένο ωάριο, που ονομάζεται ζυγώτης, μετά από μια σειρά κυτταρικών διαιρέσεων, περνώντας από το στάδιο του μοριδίου (με εμφάνιση μούρου) καταλήγει στο σχηματισμό της βλαστοκύστης. Μέχρι αυτό το στάδιο, το έμβρυο επιβιώνει ανεξάρτητο, ενώ στη συνέχεια, η επιβίωσή του εξαρτάται από την εμφύτευσή του στο ενδομήτριο, η υποδεκτικότητα του οποίου παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην επιτυχή εμφύτευση



Πλακούντας

Ο πλακούντας αποτελεί ένα απαραίτητο "όργανο" της κύησης, όπου λαμβάνουν χώρα επιλεκτικές ανταλλαγές ανάμεσα στο έμβρυο και τη μητέρα, εξασφαλίζοντας ζωτικές λειτουργίες για τη συνέχιση της κύησης, όπως η αναπνοή και η διατροφή του εμβρύου και η ενδοκρινική ισορροπία. Παράλληλα, ο πλακούντας εμποδίζει την απότρυψη του εμβρυϊκού "αλλομοσχεύματος" (Roberts & Myatt 2018).

Λεπτομερέστερα, από τη δεύτερη εβδομάδα της ανάπτυξης, η τροφοβλάστη, καθώς έρχεται σε στενή επαφή με το ενδομήτριο, πολλαπλασιάζεται και διαφοροποιείται σε δύο στρώματα, από τα οποία το εξωτερικό αποτελείται από μια πρωτοπλασματική μάζα με πολλούς πυρήνες, χωρίς σαφή όρια μεταξύ των κυττάρων και ονομάζεται **συγκυτιο-τροφοβλάστη** ή συγκύτιο και το εσωτερικό αποτελείται από μεγάλα, στρογγυλά και ευδιάκριτα μεταξύ τους κύτταρα και ονομάζεται **κυτταροτροφοβλάστη**. Η συγκυτιο-τροφοβλάστη είναι ένα εξειδικευμένο επιθήλιο που εξυπηρετεί τη μεταφορά αερίων, θρεπτικών ουσιών και άχρηστων προϊόντων. Επίσης, αναλαμβάνει τη σύνθεση πεπτιδικών και στεροειδικών ορμονών που ρυθμίζουν τα συστήματα του πλακούντα, του εμβρύου και της μητέρας (Roberts & Myatt 2018).



Αμνιακό υγρό

Μικρά κύτταρα που επενδύουν την εσωτερική επιφάνεια της τροφοβλάστης (έχουν ονομαστεί αμνιογεννητικά κύτταρα) είναι οι πρόδρομοι του αμνιακού επιθηλίου. Με την επέκταση της σχισμής που χωρίζει αυτά τα κύτταρα από το έμβρυο, αναπτύσσεται η αμνιακή κοιλότητα που προοδευτικά έρχεται να περιβάλλει το έμβρυο

Συνοπτικά, το αμνιακό υγρό, στα πρώτα στάδια της κύησης, σχηματίζεται από την έκκριση και τη διύδρωση υγρού δια μέσου του αμνίου και του εμβρυϊκού δέρματος και αργότερα από την αποβολή των ούρων του εμβρύου μέσα στην αμνιακή κοιλότητα.

Ενώ στην

αρχή το αμνιακό υγρό είναι διαυγές, με την πρόοδο της ηλικίας της κύησης γίνεται θολερό, λόγω της παρουσίας σμήγματος και επιδερμικών κυττάρων, ενώ παρατηρούνται διάφορες βιοχημικές μεταβολές του με την πρόοδο της ωριμότητας του εμβρύου. Από τα προηγούμενα συμπεραίνεται ότι η μελέτη του αμνιακού υγρού, μετά από αμνιοπαράκέντηση, κυρίως μετά τη 16η εβδομάδα της κύησης, προσφέρει διαφόρων ειδών πληροφορήση για το έμβρυο, όπως για τα χρωματοσωματικά του χαρακτηριστικά και την ωριμότητά του. Το αμνιακό υγρό αποτελείται κατά 98-99% από νερό και κατά 1-2% από στερεά συστατικά, από τα οποία τα μισά είναι πρωτεΐνες και άλλα οργανικά στοιχεία και τα υπόλοιπα είναι ανόργανα στοιχεία.

(selected text)

Obesity – BMI ≥ 30 kg/m²

• Obesity class 1 – BMI 30 to 34.9 kg/m²

• Obesity class 2 – BMI 35 to 39.9 kg/m²

• Obesity class 3 – BMI ≥ 40 kg/m²

(selected text-please check other references and individualize)

Delivery timing – Delivery timing and indications for labor induction are not altered solely based on maternal obesity; however, induction by the estimated date of delivery is reasonable and does not appear to increase cesarean birth rates (UpToDate 2022).

(selected text-please check other references and individualize)

Pregnant people with obesity are at increased risk for an array of maternal and perinatal complications, and the risks are amplified with increasing severity of the condition (UpToDate 2022).

(selected text-please check other references and individualize)

Venous thromboembolism — Obesity, the pregnant/postpartum state, and cesarean birth are independent risk factors for venous thromboembolism (VTE), which is a major cause of maternal morbidity and mortality, particularly postpartum. In one review, the odds of postpartum VTE in patients with class 1, 2, and 3 obesity were OR 2.5, 2.9, and 4.6, respectively, compared with postpartum patients with a normal BMI. The absolute risk of VTE in patients with one or more risk factors for VTE depends on the individual risk factors (UpToDate 2022).

(selected text-please check other references and individualize)

Prior epidemiological studies have identified obesity as a risk factor for antepartum VTE and postpartum VTE. Less clear is the independent effect of maternal BMI on VTE. This is of important clinical relevance because BMI-specific recommendations for VTE prevention are limited and inconsistent. For example, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) recommend postpartum thromboprophylaxis if obesity is present with 3 other VTE risk factors. In contrast, the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) provide no recommendations for postpartum thromboprophylaxis according to maternal BMI. Butwick AJ et al. Prepregnancy maternal body mass index and venous thromboembolism: A population based cohort study. BJOG 2019, 126: 581-8.

(selected text-please check other references and individualize)

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Green-top Guideline
No. 37a
November 2009

All women with class-three obesity: body mass index (BMI) > 40kg/m², should be considered for thromboprophylaxis with LMWH for 7 days after delivery.



It is important to make an individual risk assessment, since occasionally one risk factor may be extreme without the presence of other risk factors. For example, young women with class 3 obesity (BMI greater than 40 kg/m², World Health Organization international obesity standards) should be offered thromboprophylaxis with LMWH postpartum even after a normal delivery and in the absence of other risk factors.



Αριθμός Έκδοσης 1η
Ετος Τρέχ. Έκδοσης 2021
Λέξεις κλειδιά
Θεματικές Ενότητες
ISBN 978-618-5442-10-1
Εκδόσεις Εκδόσεις Ζεβελεκάκη

Το σύστημα πήξης στη διάρκεια της κύησης χαρακτηρίζεται από αύξηση του ινωδογόνου του πλάσματος κατά $(\geq)50\%$, αύξηση των παραγόντων II, VII, VIII, IX και X, επίκτητη προοδευτική αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο)*, ελάττωση των επιπέδων των πρωτεϊνών C και S και επηρεασμό της ινωδόλυσης

*Malhotra A, Weinberger SE. Deep vein thrombosis in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. UpToDate 2022

Belfort MA. Postpartum hemorrhage: Medical and minimally invasive management. The normal fibrinogen level in a term pregnancy is 350 to 650 mg/dL (nonpregnant adults: 200 to 400 mg/dL)

