



ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Γιαννούλα Κύρκου,
Επίκουρη Καθηγήτρια



Στο γυναικείο αναπαραγωγικό κύκλο, η ωορρηξία ακολουθείται από την εμμηνορρυσία σε μια κυκλική, προβλέψιμη αλληλουχία.

Αυτή η επαναλαμβανόμενη διαδικασία εδραιώνεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας και συνεχίζει μέχρι τα χρόνια πριν την εμμηνόπαυση.

Οι αναπαραγωγικοί κύκλοι μπορούν να διακόπτονται από καταστάσεις στις οποίες περιλαμβάνονται η κύηση, η γαλουχία, η ασθένεια, οι γυναικολογικές διαταραχές και οι ενδοκρινολογικές διαταραχές.





Η διάρκεια ενός αναπαραγωγικού κύκλου στην ηλικιακή ζωή, από την αρχή της μίας εμμήνου ρύσης (ημέρα 1) μέχρι την αρχή της επόμενης εμμήνου ρύσης (ημέρα 1), είναι κατά μέσο όρο περίπου 28 ημέρες (± 7 ημέρες) και περιλαμβάνει διακριτές φάσεις.

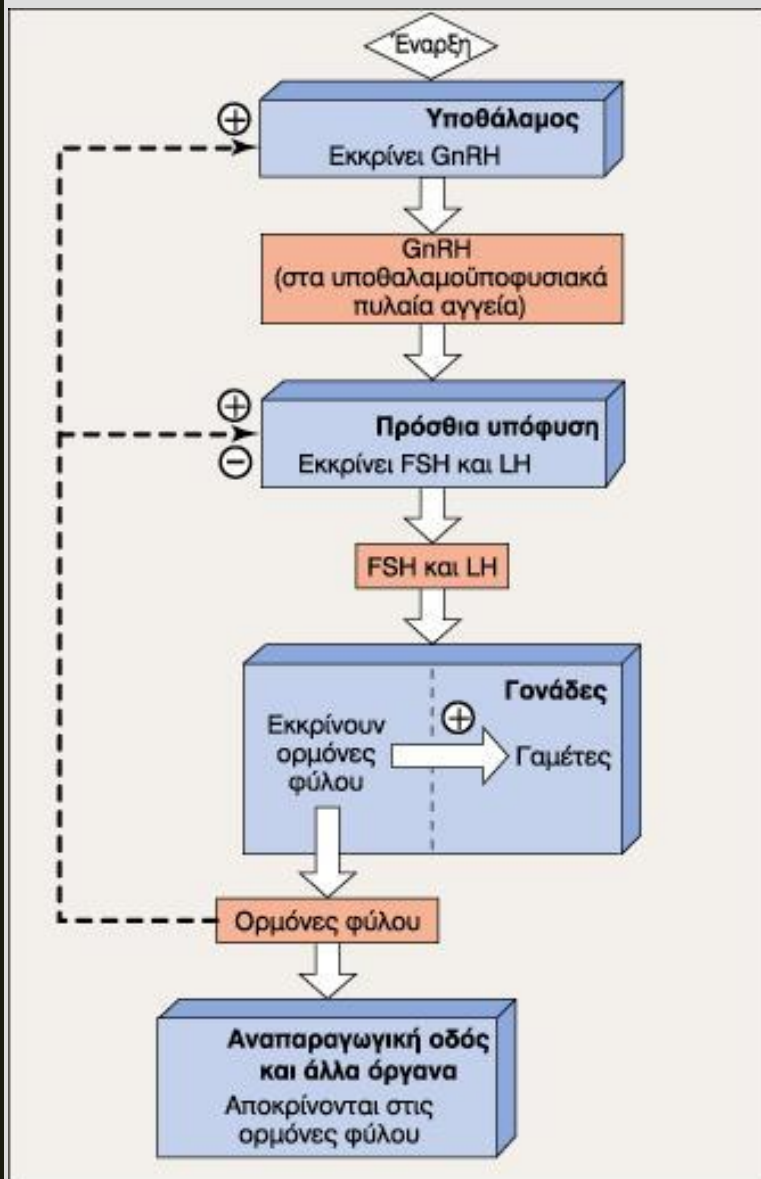
Η **ωοθυλακική φάση** (follicular phase) αρχίζει με την έναρξη της εμμηνορρυσίας και λήγει με την ημέρα του κύματος της ωχρινοτρόπου ορμόνης (luteinizing hormone [LH]).

Η **ωορρηξία** (ovulation) συμβαίνει εντός 30 έως 36 ωρών από το κύμα της LH

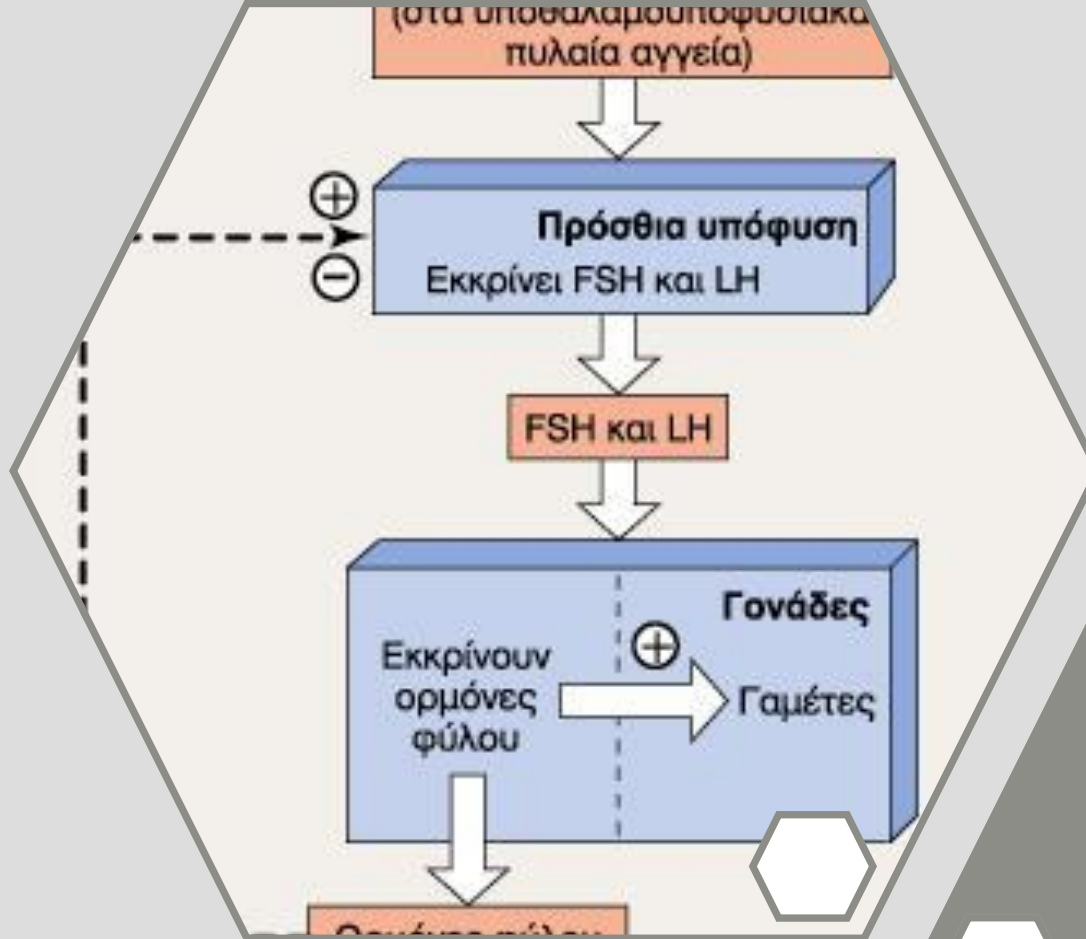
Η **ωχρινική φάση** (luteal phase) αρχίζει από την ημέρα του κύματος της LH και τελειώνει με την έναρξη της εμμηνορρυσίας



ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ – ΥΠΟΦΥΣΗΣ - ΓΟΝΑΔΩΝ

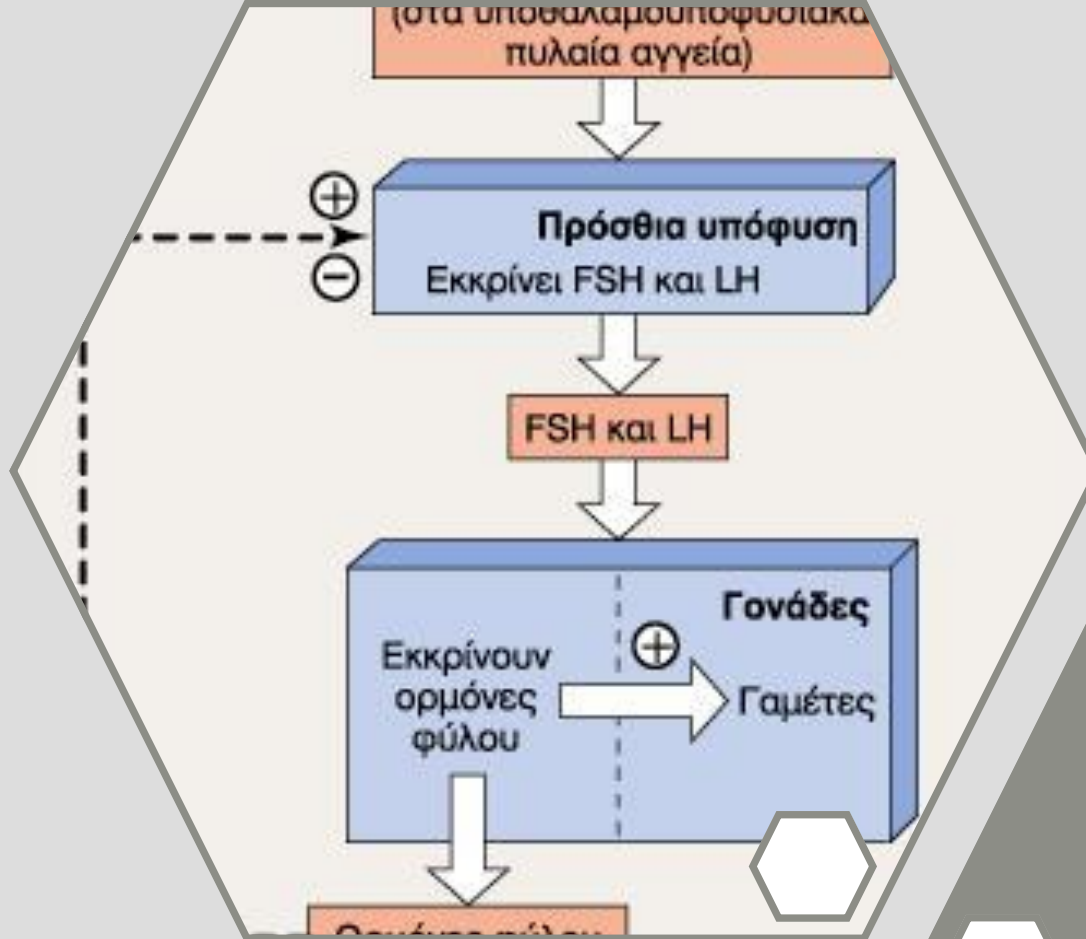


Η διακοπή οποιασδήποτε επικοινωνίας και ανατροφοδότησης από αυτές καταλήγει σε μεταβολές των επιπέδων των ορμονών, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχές του αναπαραγωγικού κύκλου. Δηλ. μπορούν να επηρεαστούν η ωορρηξία, η αναπαραγωγή και η εμμηνορρυσία.



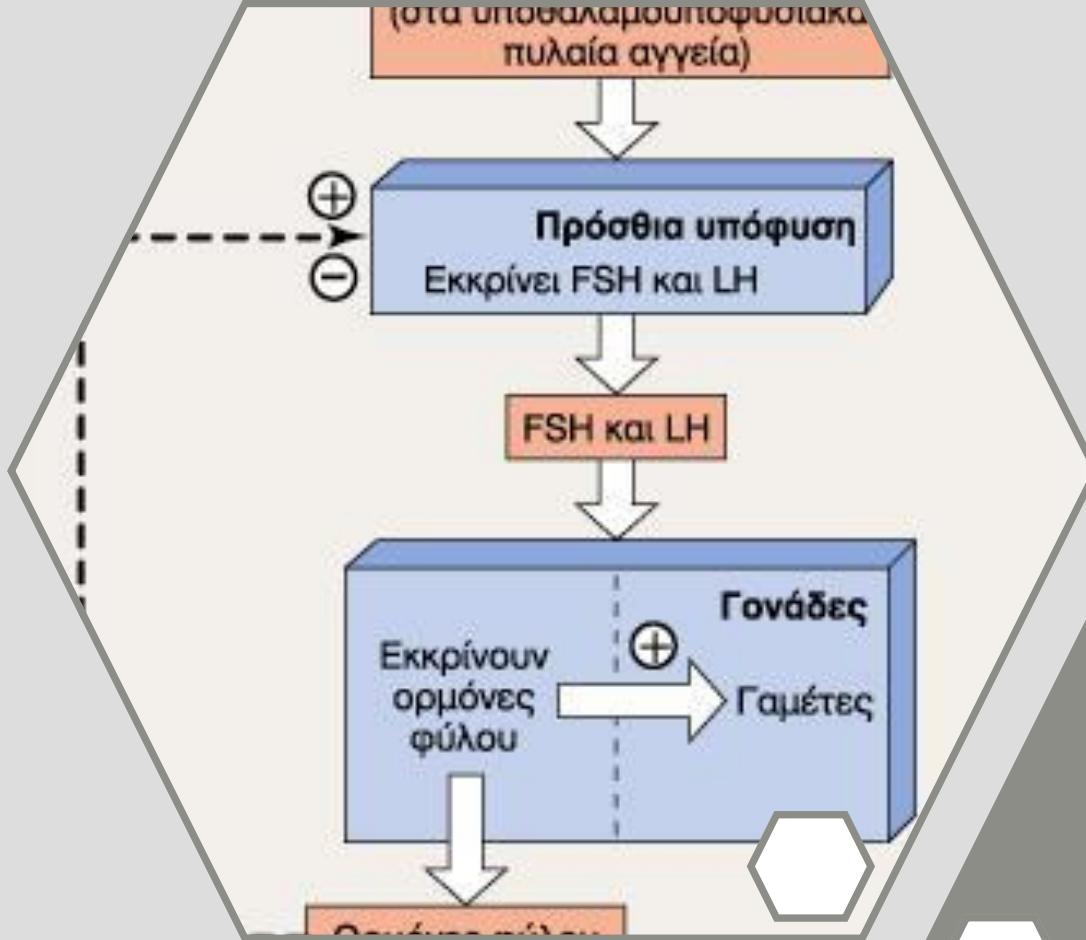
Υποθαλαμική Έκκριση της Εκλυτικής Ορμόνης των Γοναδοτροπινών

Η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (gonadotropin-releasing hormone - GnRH) εκκρίνεται με έναν παλμικό ρυθμό από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, φτάνει στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης μέσω της αγγειακής πύλης. Η παλμική έκκριση της GnRH διεγείρει και ρυθμίζει την έκκριση της γοναδοτροπίνης .



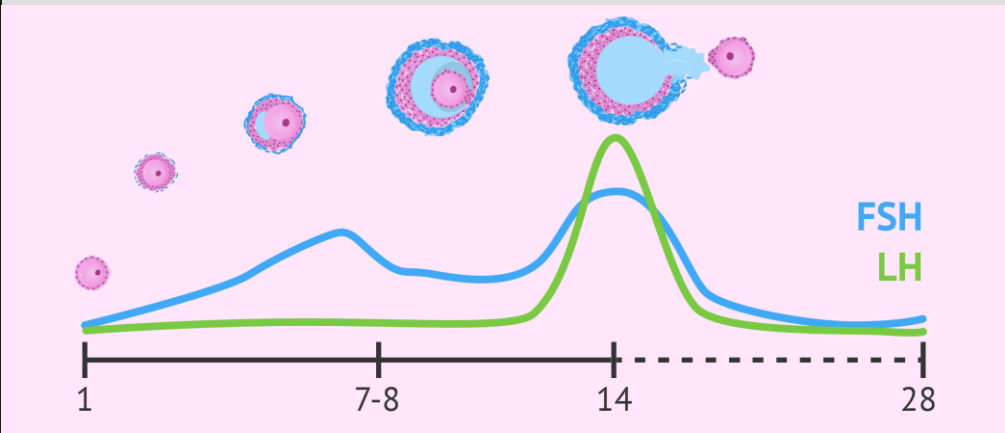
Έκκριση Γοναδοτροπινών από την Υπόφυση

Οι γοναδοτροπίνες FSH και LH είναι γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες που εκκρίνονται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Οι FSH και LH εκκρίνονται επίσης με παλμικό ρυθμό (κατά ώσεις) σε απόκριση στην παλμική απελευθέρωση της GnRH. Το μέγεθος της έκκρισης και οι ρυθμοί έκκρισης της FSH και/ή της LH καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό από τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών των ωθηκών, των οιστρογονών και της προγεστερόνης.

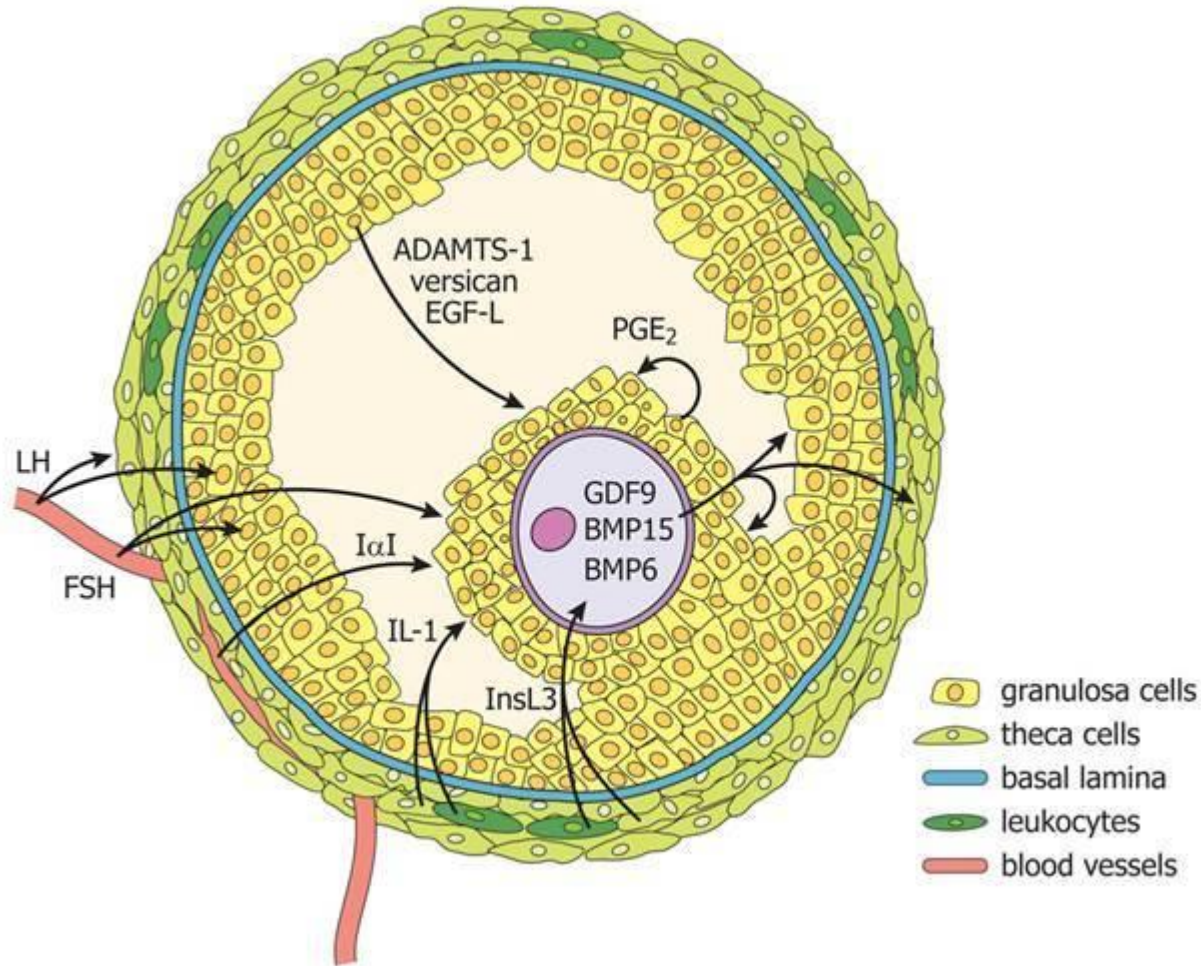


Έκκριση των Στεροειδών Ορμονών των Ωοθηκών

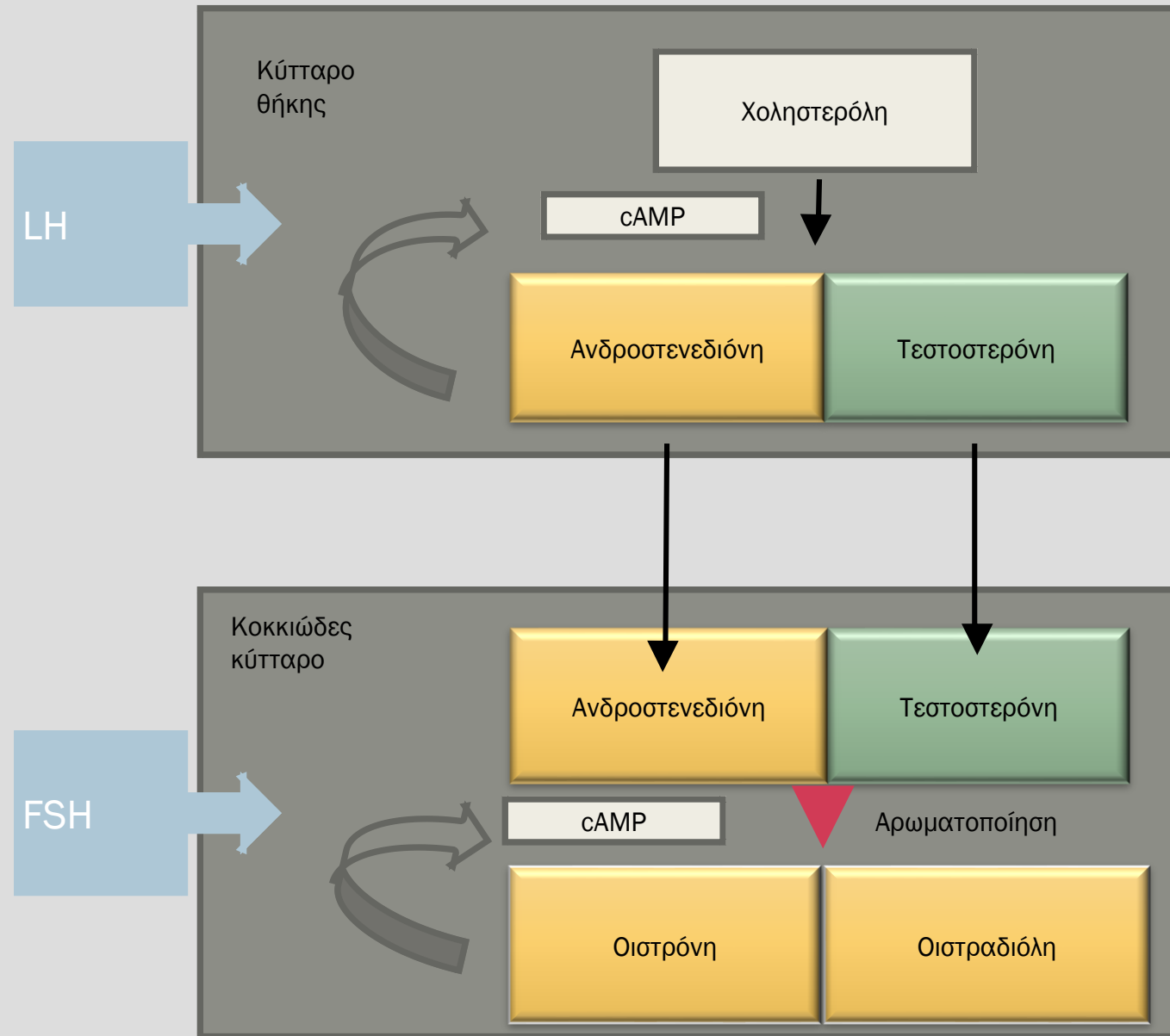
Στο μέσο του κύκλου υπάρχει μια σημαντική αύξηση στην έκκριση της LH η οποία διεγείρει την ωορρηξία. Με την ωορρηξία, το ωοθυλάκιο μετατρέπεται σε ωχρό σωμάτιο και αρχίζει να εκκρίνει προγεστερόνη



OVUM STRUCTURE

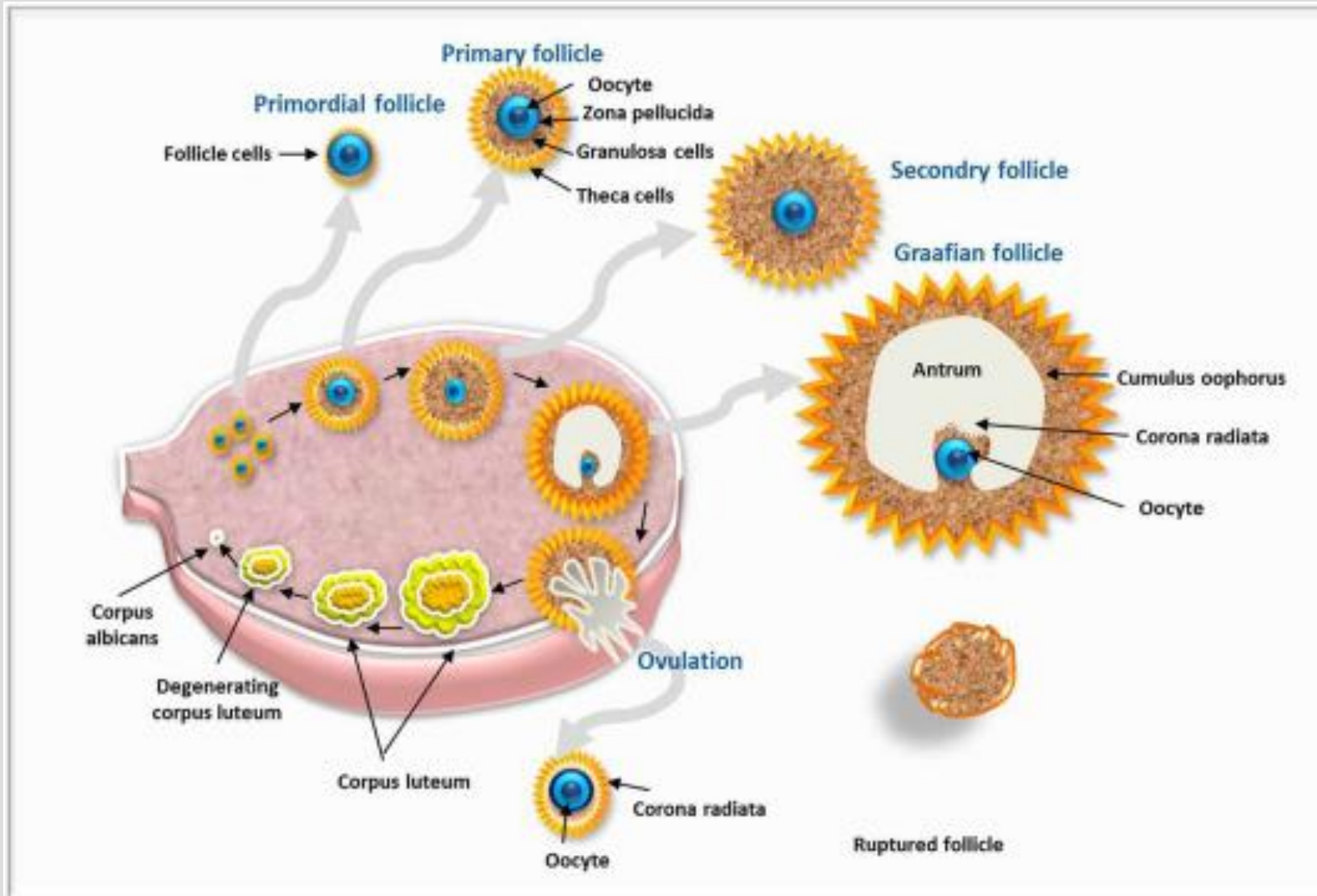


Το ανώριμο ωάριο περιβάλλεται από μια μονή στοιβάδα κοκκιωδών κυττάρων (granulosa cells), που ακολουθείται από μία λεπτή βασική μεμβράνη, η οποία διαχωρίζει το ωοθυλάκιο από το περιβάλλον στρώμα της ωοθήκης. Η πρόωρη ωρίμανση των ωοθυλακίων συμβαίνει ανεξάρτητα από τις γοναδοτροπίνες, τα κοκκιώδη κύτταρα πολλαπλασιάζονται σε πολλαπλά στρώματα και τα περιβάλλοντα στρωματικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα θήκης (theca cells). Τα κοκκιώδη κύτταρα παράγουν οιστρογόνα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η οιστρόνη (estrone) και η οιστραδιόλη (estradiol), με την οιστραδιόλη να είναι δραστικότερη από τις δύο.

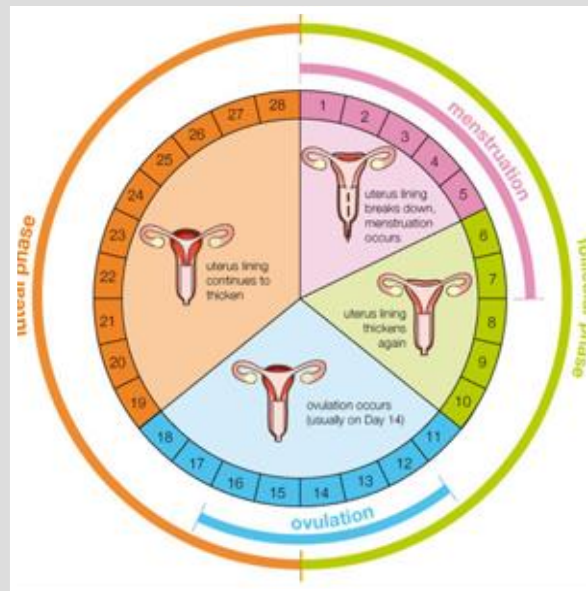
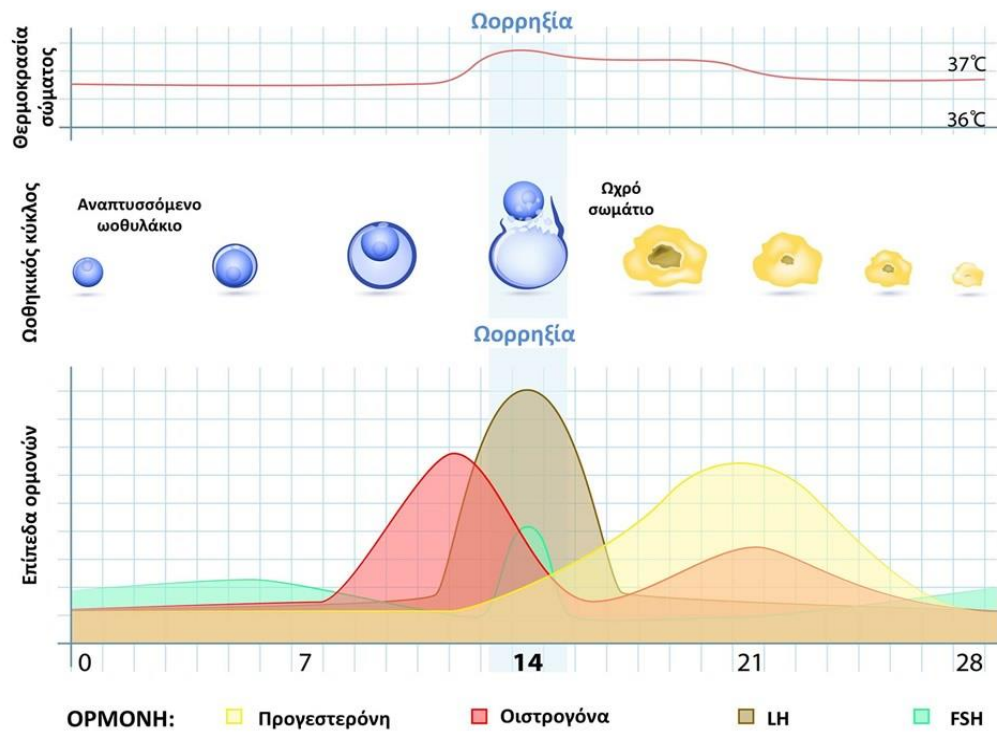


cAMP: κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
 LH: ωχρινοτρόπος ορμόνη
 FSH: ωθυλακιοτρόπος ορμόνη

Έκκριση των Στεροειδών Ορμονών των Ωοθηκών

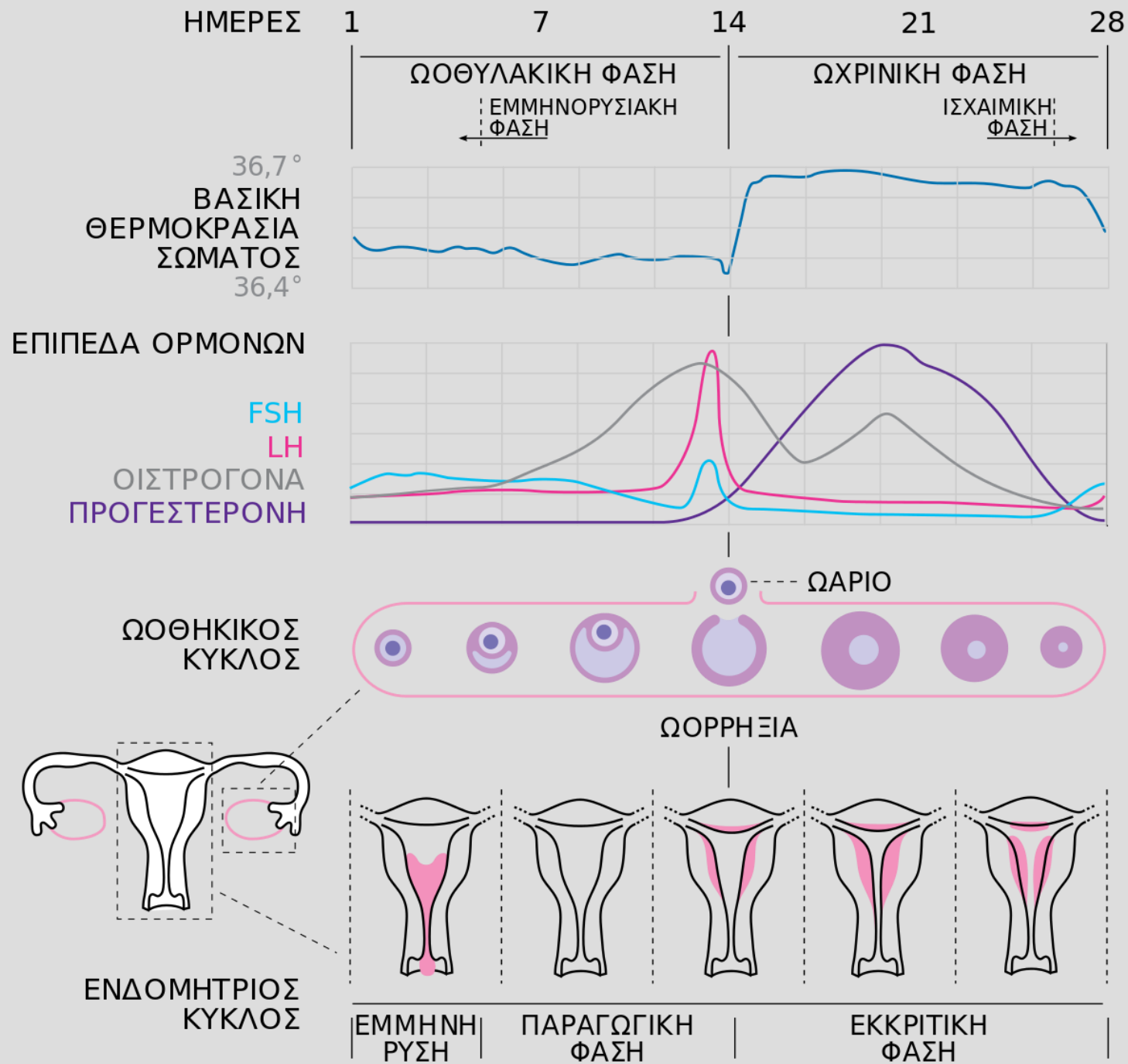


Η μεγαλύτερη παραγωγή ανδρογόνων οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή οιστραδιόλης. Τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων επηρεάζουν την υπόφυση μέσω αρνητικής ανατροφοδότησης και οδηγούν στην καταστολή της έκκρισης της FSH και της LH. Στην τελευταία ωοθυλακική φάση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο έχουν θετική ανατροφοδότηση στην υπόφυση, η οποία διεγείρει το κύμα της LH στο μέσο του κύκλου το οποίο είναι απαραίτητο για την ωορρηξία. Με την ωορρηξία, το κυρίαρχο ωοθυλάκιο απελευθερώνει το ωάριό του και μετατρέπεται σε ωοθηκική κύστη που εκκρίνει προγεστερόνη, το ωχρό σωματίο (*corpus luteum*).



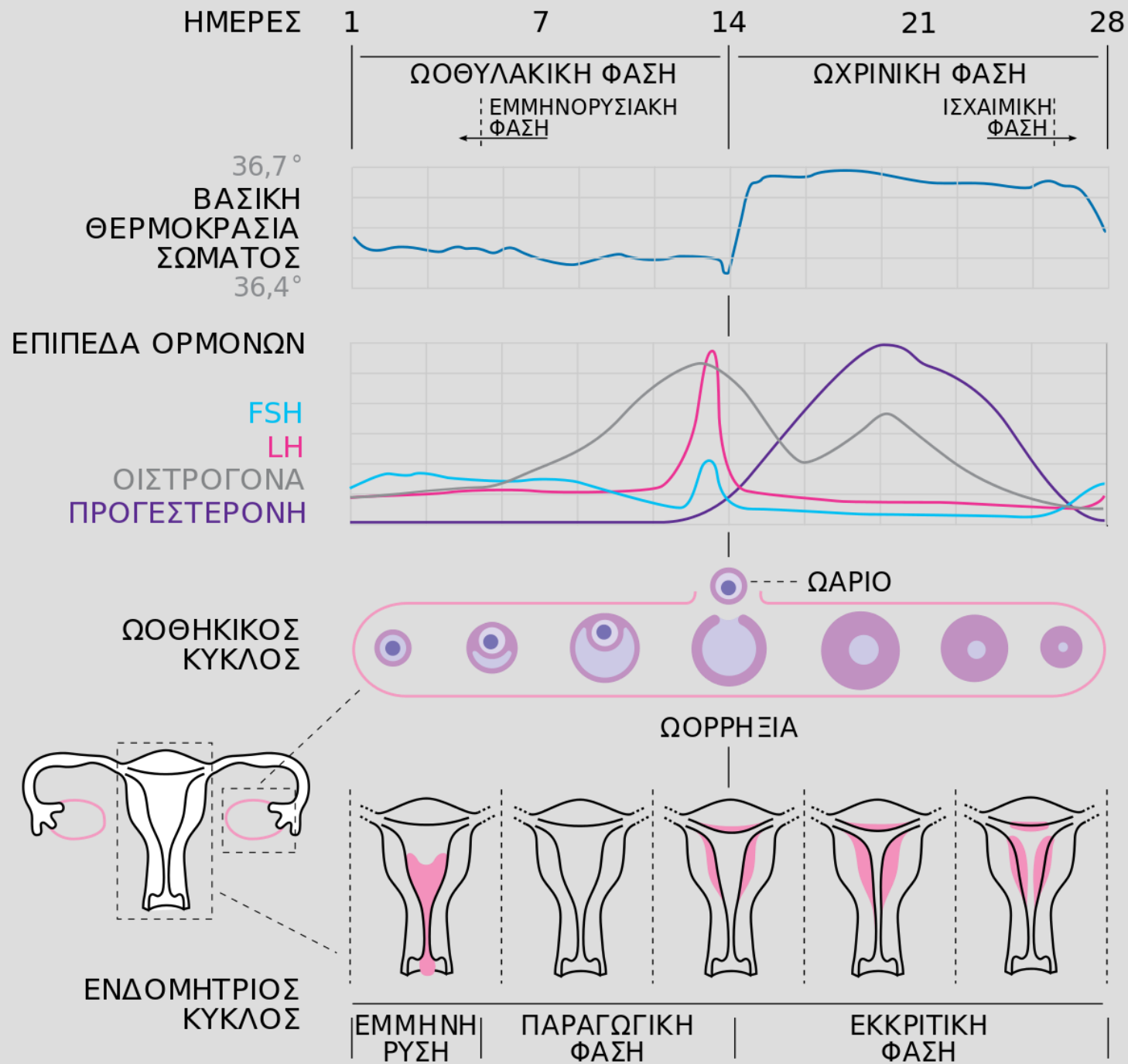
Ο αναπαραγωγικός κύκλος χωρίζεται σε τρεις φάσεις: την εμμηνορρυσία και την ωοθυλακική φάση, την ωορρηξία και την ωχρινική φάση. Αυτές οι τρεις φάσεις αναφέρονται στην κατάσταση της ωθήκης κατά τη διάρκεια του αναπαραγωγικού κύκλου. Αντίθετα, όταν γίνεται αναφορά στο ενδομήτριο, οι φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου ονομάζονται παραγωγική φάση και εκκριτική φάση.

Φάση I: Εμμηνορρυσία και Ωοθυλακική Φάση



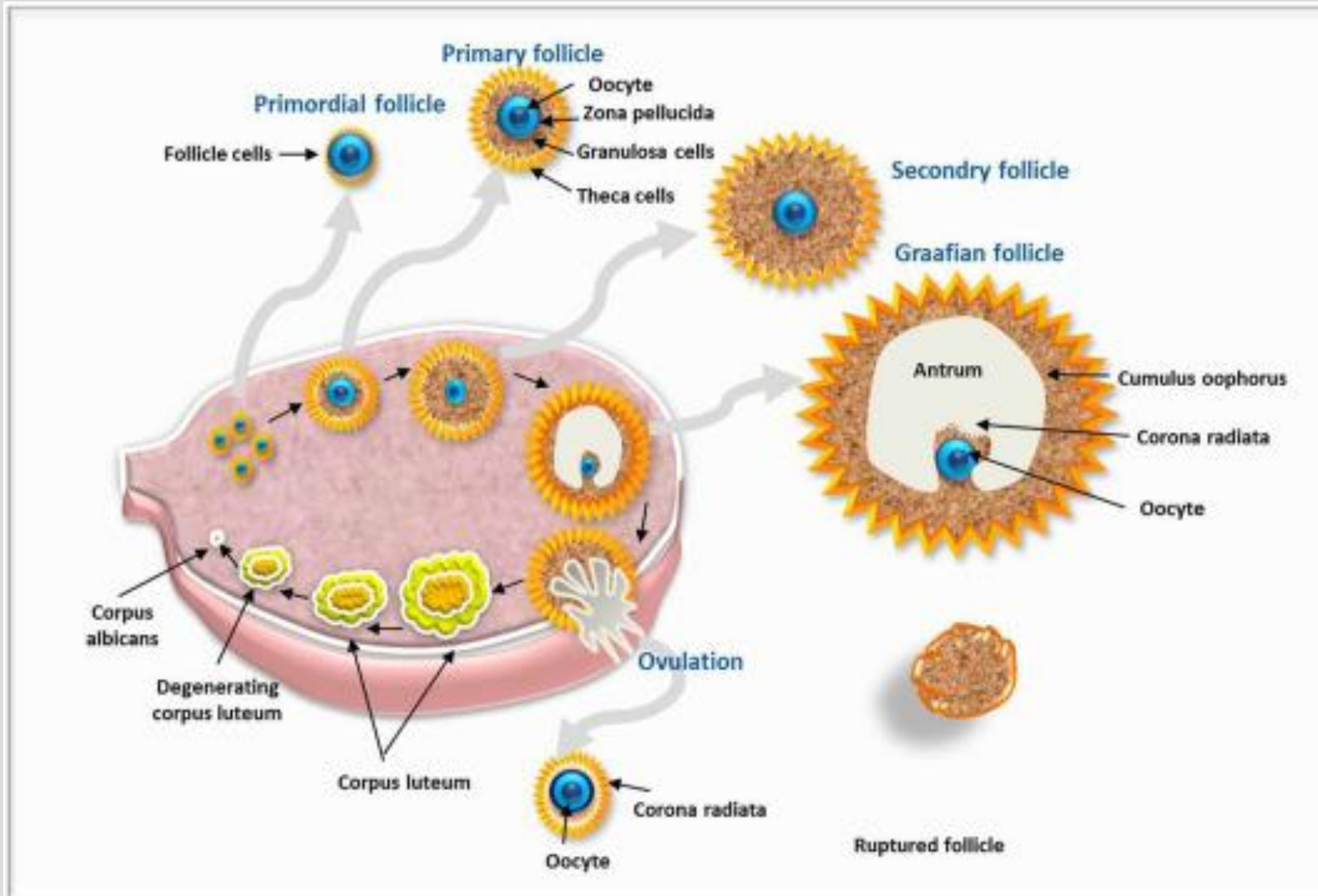
- Όταν δε συμβαίνει σύλληψη, η υποστροφή του ωχρού σωματίου και, συνεπώς, η μείωση των επιπέδων της προγεστερόνης και των οιστρογόνων προκαλεί εμμηνορρυσία.
- Η εμμηνορρυσία αποτελείται από αίμα και επιφανειακούς ιστούς του ενδομητρίου που αποπίπτουν.
- Οι προσταγλανδίνες στο εκκριτικό ενδομήτριο και το αίμα της εμμήνου ρύσης προκαλούν συσπάσεις στο αγγειακό και μυϊκό σύστημα της μήτρας, το οποίο -με τη σειρά του - προκαλεί ισχαιμία του ενδομητρίου και συσπάσεις της μήτρας.

Φάση I: Εμμηνορρυσία και Ωοθυλακική Φάση



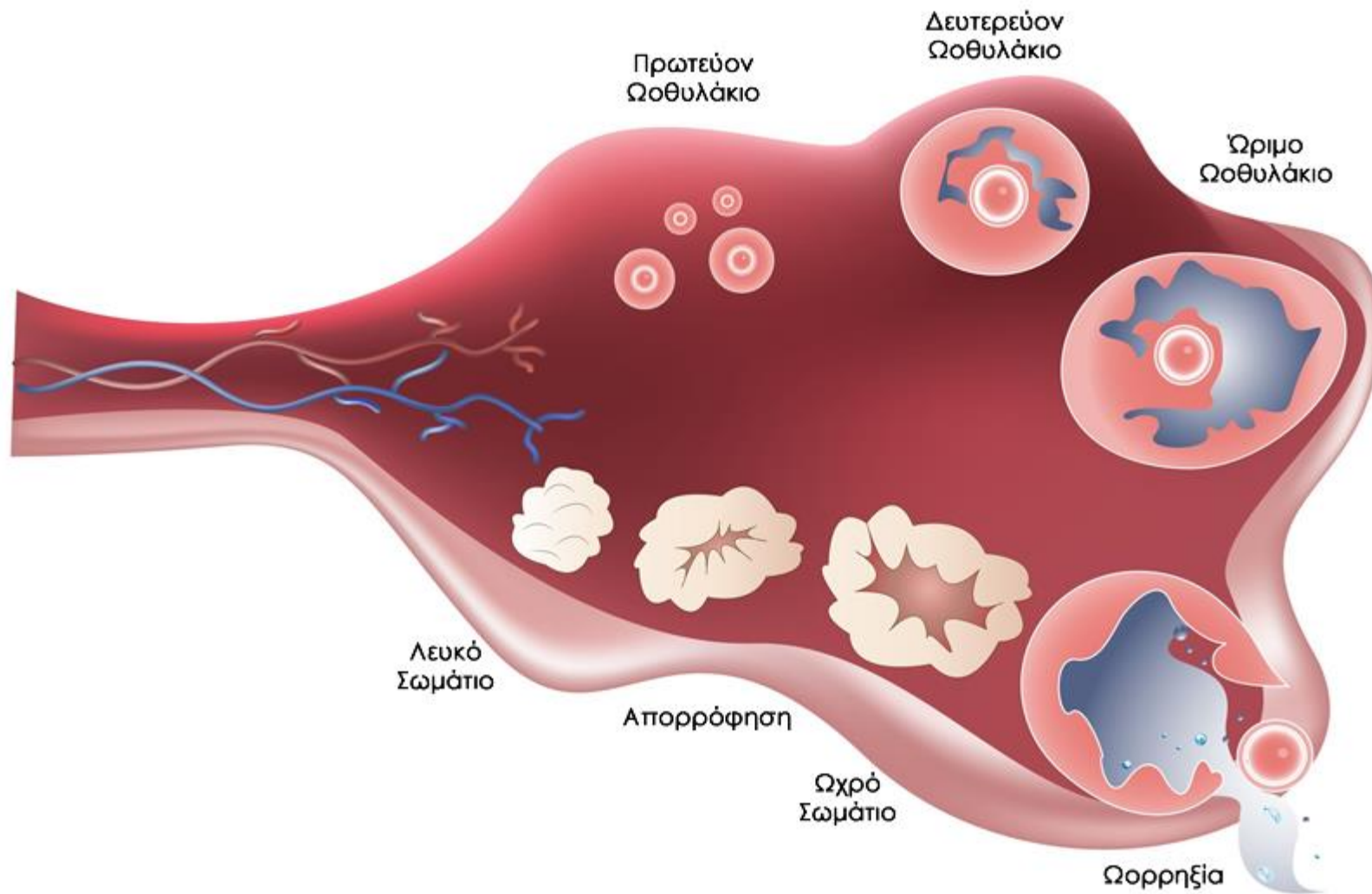
- Στο τέλος της ωχρινικής φάσης, οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης, της προγεστερόνης και της LH στον ορό φτάνουν στα χαμηλότερα επίπεδά τους. Σε απάντηση των χαμηλών επιπέδων των ορμονών, η FSH αρχίζει να αυξάνεται προς το τέλος της ωχρινικής φάσης πριν από την έναρξη της εμμηνορρυσίας για να ανακτήσει την επόμενη ομάδα των ωοθυλακίων.
- Έτσι, κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας, η ανάπτυξη των ωοθυλακίων έχει ήδη αρχίσει για το νέο αναπαραγωγικό κύκλο.

Φάση I: Εμμηνορρυσία και Ωοθυλακική Φάση



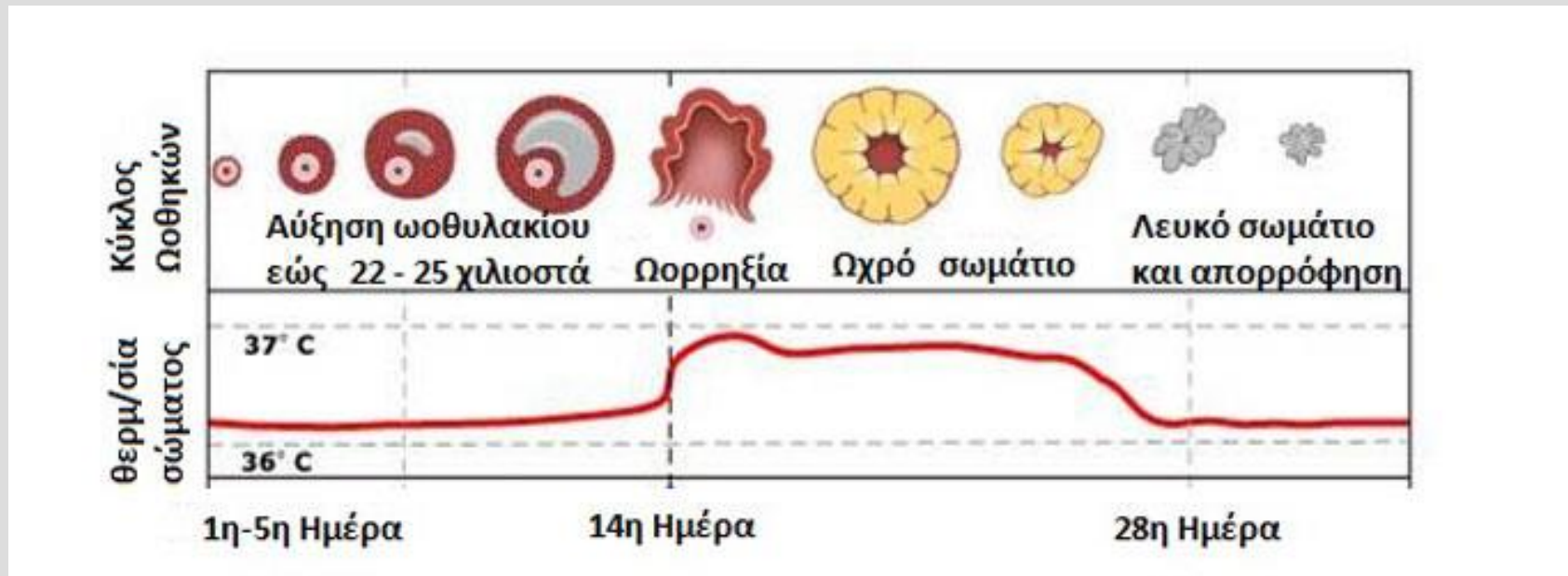
- Τα επίπεδα της οιστραδιόλης αυξάνονται κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης, προκαλώντας μείωση της FSH.
- Η LH παραμένει χαμηλή στην πρώιμη ωοθυλακική φάση, αλλά τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων έχουν θετική ανατροφοδότηση στην απελευθέρωση της LH και η LH αρχίζει να αυξάνεται από τα μέσα της ωοθυλακικής φάσης.
- Παρόλο που αρκετά ωοθυλάκια αρχίζουν τη διαδικασία της ωρίμανσης μόνο το ωοθυλάκιο με το μεγαλύτερο αριθμό κοκκιωδών κυττάρων και υποδοχέων της FSH και με την υψηλότερη παραγωγή οιστραδιόλης γίνεται το κυρίαρχο ωοθυλάκιο.
- Τα μη κυρίαρχα θυλάκια υφίστανται ατρησία.

Φάση II: Ωορρηξία



- Καθώς το κυρίαρχο ωοθυλάκιο εκκρίνει αυξημένη ποσότητα οιστραδιόλης, υπάρχει σημαντική θετική ανατροφοδότηση στην υπόφυση να εκκρίνει την LH.
- Το κύμα της LH συμβαίνει στις 11 έως 13 ημέρες του κύκλου και διεγείρει την ωορρηξία.
- Το κύμα της LH αρχίζει 34 έως 36 ώρες πριν από την ωορρηξία και η μέγιστη έκκριση της LH συμβαίνει από 10 έως 12 ώρες πριν από την ωορρηξία.
- Με το κύμα της LH, τα κοκκιώδη κύτταρα και τα κύτταρα θήκης υφίστανται ευδιάκριτες αλλαγές και αρχίζουν την παραγωγή της προγεστερόνης,

Φάση II: Ωορρηξία

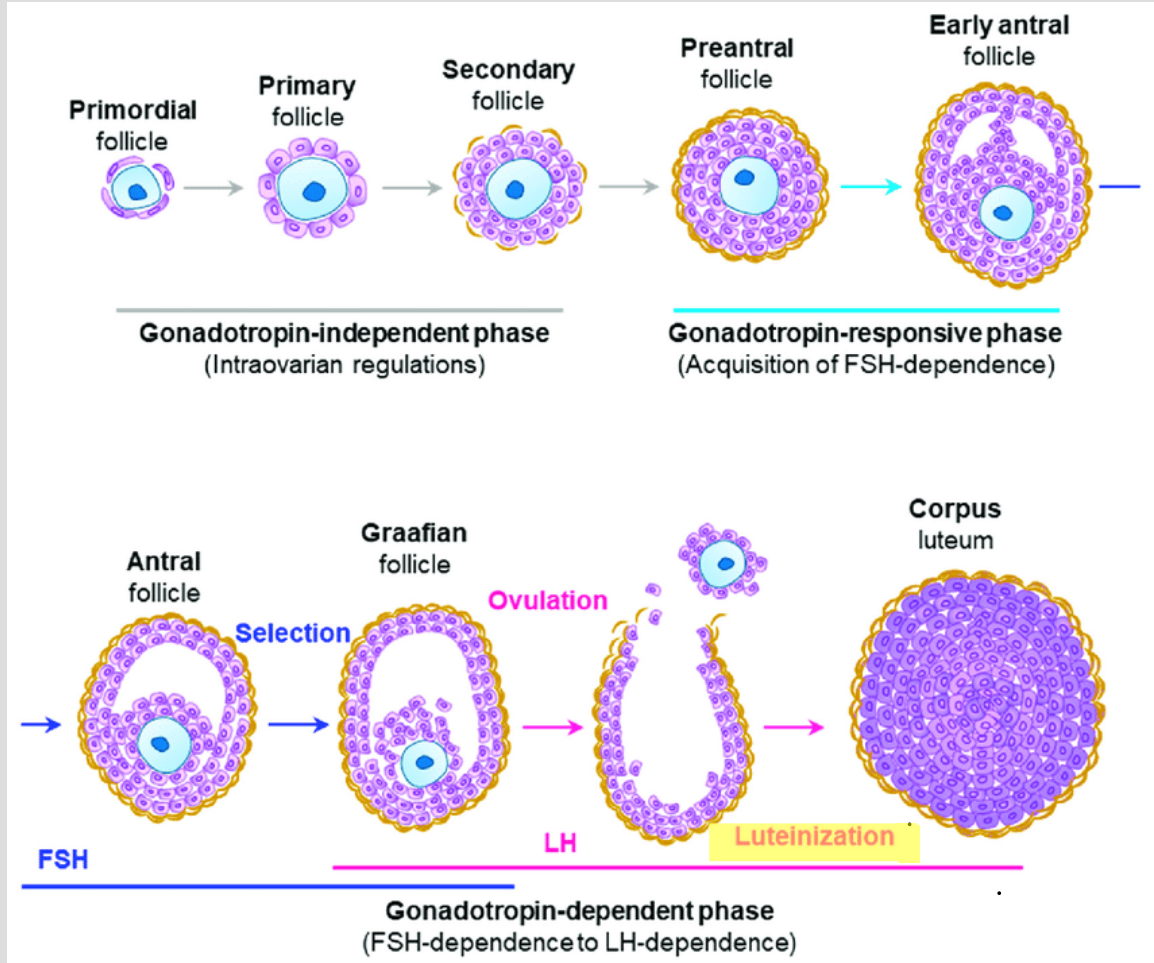


- Η μείωση του πρωτογενούς θυλακίου αρχίζει εκ νέου μετά το κύμα της LH και το πρώτο πολικό σωματίο απελευθερώνεται. Το ωάριο, στη συνέχεια, αναστέλλεται στη μετάφαση της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης μέχρι να υπάρξει γονιμοποίηση. Κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας, το ωάριο αποβάλλεται από το ωοθυλάκιο και το ωοθυλάκιο μετατρέπεται σε ωχρο σωματίο.
- Μερικές γυναίκες βιώνουν διαξιφιστικό άλγος ("mittelschmerz") κατά τη στιγμή της ωορρηξίας και μπορούν να προσδιορίσουν με ακρίβεια τη στιγμή της ωορρηξίας.
- Άλλες γυναίκες δεν αντιμετωπίζουν αυτή τη σύντομη δυσφορία, αλλά μπορούν να αναγνωρίσουν τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που συμβαίνουν λόγω της παραγωγής προγεστερόνης μετά την ωορρηξία.

Φάση III: Ωχρινική Φάση

Η ωχρινική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου χαρακτηρίζεται από μία μεταβολή στην ισορροπία έκκρισης στεροειδών ορμονών του φύλου από την επικράτηση των οιστρογόνων στην επικράτηση της προγεστερόνης.

Η διαδικασία της ανάπτυξης των ωοθυλακίων οδηγεί σε αυξημένο αριθμό υποδοχέων της LH στα κοκκιώδη κύτταρα και τα κύτταρα θήκης. Το κύμα της στο μέσο του κύκλου διεγείρει αυτούς τους υποδοχείς της LH και μετατρέπει τον ενζυματικό μηχανισμό αυτών των κυττάρων ώστε να παράγει και να εκκρίνει προγεστερόνη. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται ωχρινοποίηση (luteinization).



Φάση III: Ωχρινική Φάση

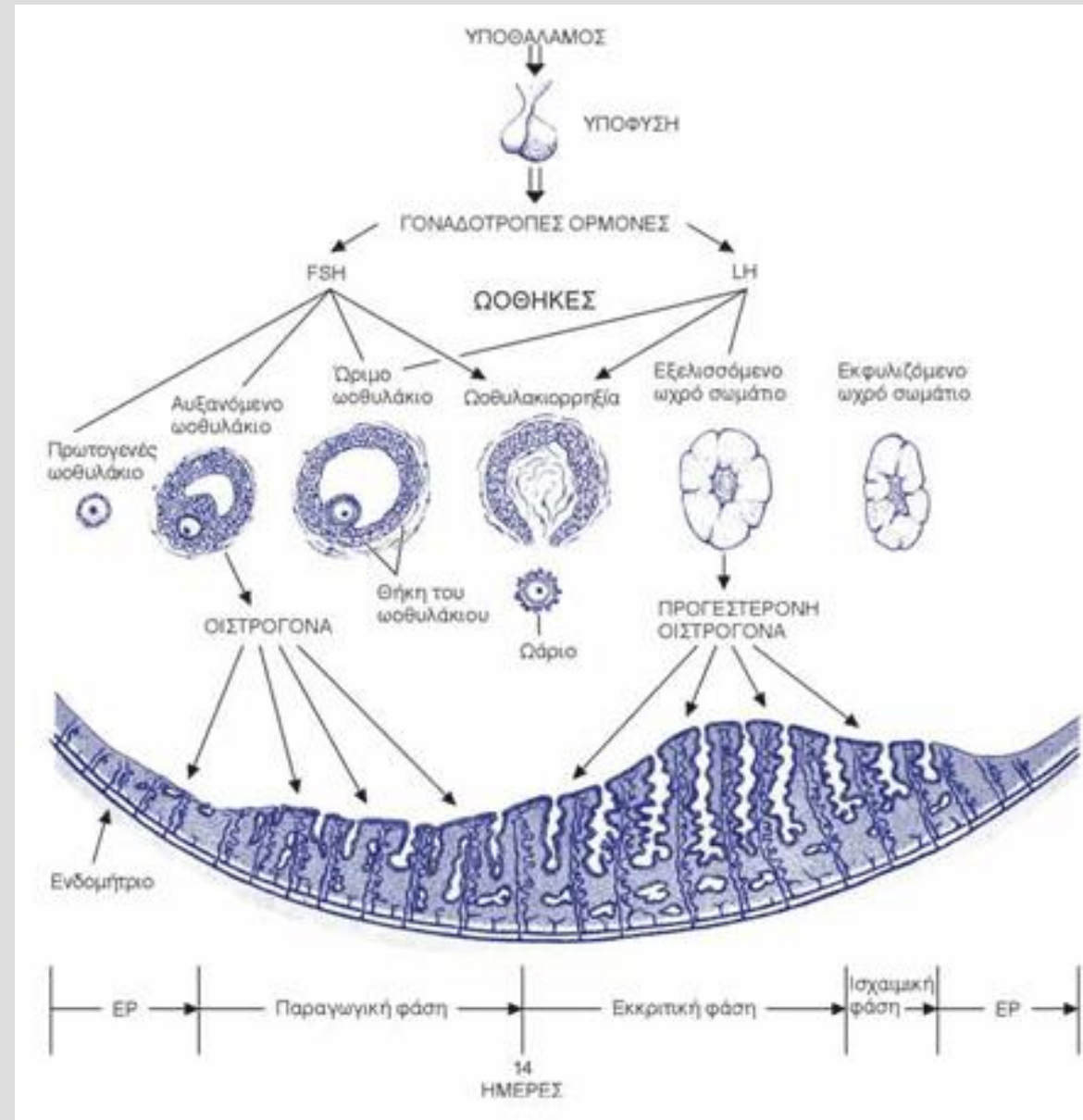
Η παραγωγή της προγεστερόνης αρχίζει περίπου 24 ώρες πριν από την ωορρηξία και αυξάνεται ταχέως αμέσως μετά.

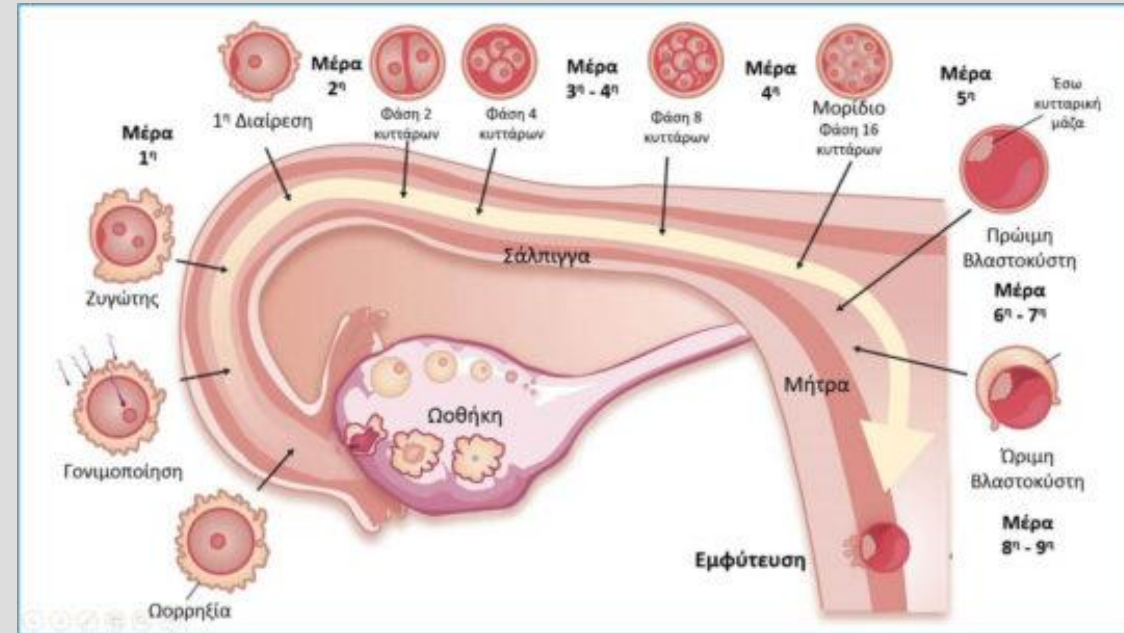
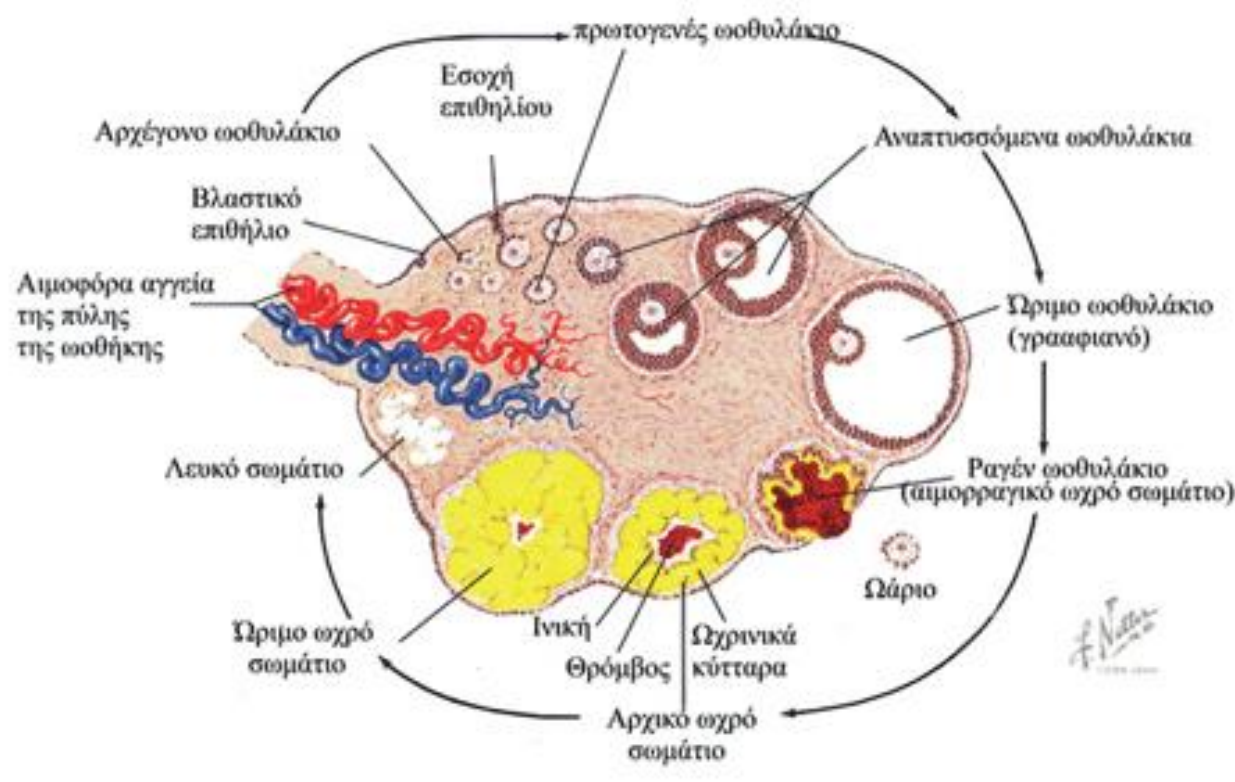
Η μέγιστη παραγωγή προγεστερόνης εμφανίζεται σε 3 έως 4 ημέρες μετά την ωορρηξία.

Η διάρκεια ζωής του ωχρού σωματίου τελειώνει περίπου σε 9 έως 11 ημέρες μετά την ωορρηξία.

Εάν δε συμβεί σύλληψη, το ωχρό σωματίο υφίσταται υποστροφή (προοδευτική μείωση του μεγέθους) και η παραγωγή της προγεστερόνης μειώνεται απότομα.

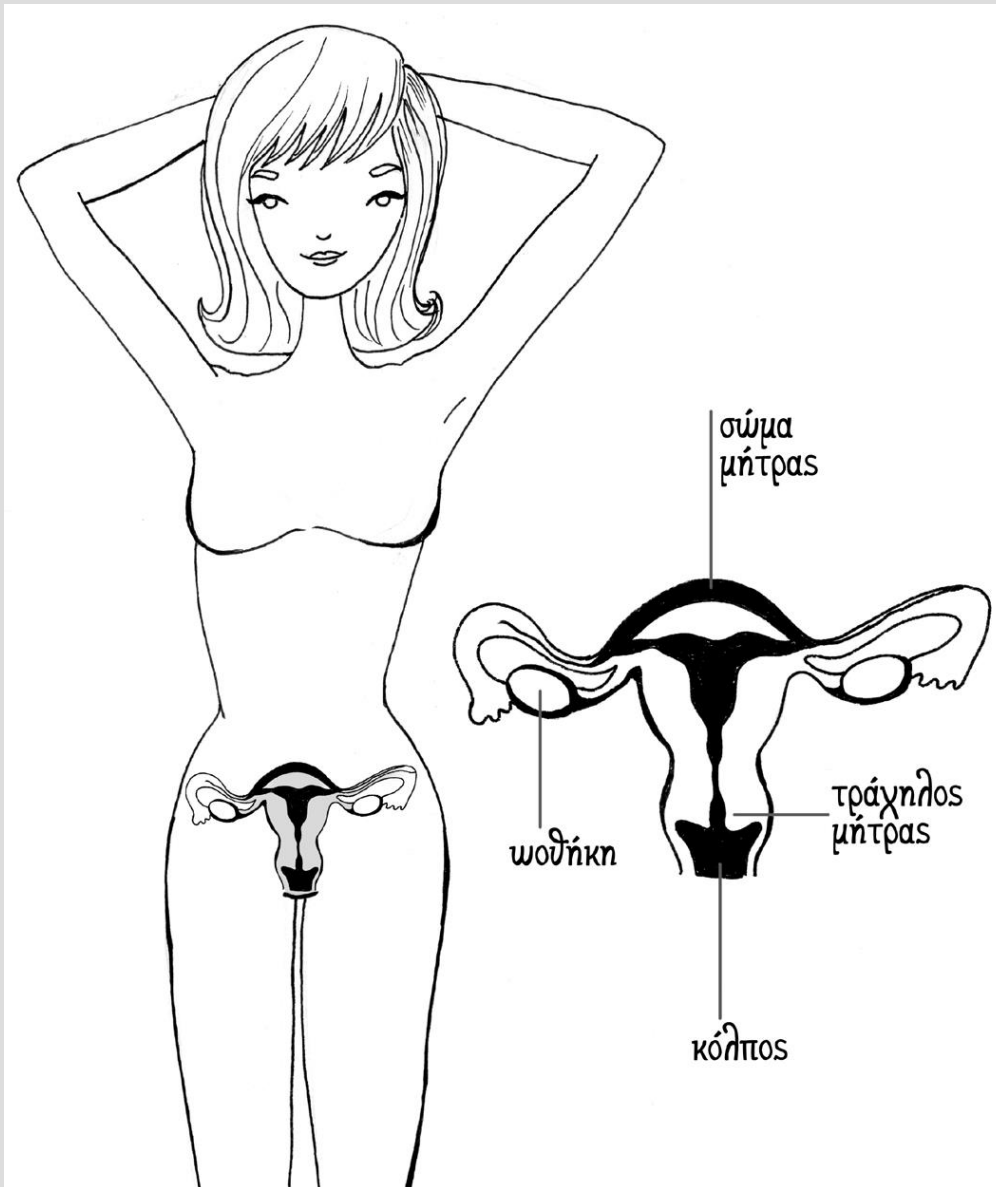
Αυτή η διακοπή της προγεστερόνης απελευθερώνει FSH από την αρνητική ανατροφοδότηση. Έτσι, τα επίπεδα της FSH αρχίζουν να αυξάνονται πριν από την εμμηνορρυσία και την έναρξη ενός νέου κύκλου





Εάν το ωάριο γονιμοποιηθεί και συμβεί η εμφύτευση, το ζυγωτό που προκύπτει αρχίζει να εκκρίνει ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, η οποία συντηρεί το ωχρό σωματίο για άλλες 6 έως 7 εβδομάδες. Η επαρκής παραγωγή προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της κύησης στην αρχή. Τα ωχρό σωματίο έχει διάμετρο περίπου 2,5cm, και χαρακτηριστικό βαθύ κίτρινο χρώμα. Καθώς η λειτουργία του ωχρού σωματίου μειώνεται, αυτό μειώνεται σε όγκο και χάνει το κίτρινο χρώμα του. Μετά από μερικούς μήνες, το ωχρό σωματίο γίνεται μία λευκή ινώδης γραμμή, εντός της ωοθήκης, που ονομάζεται λευκό σωματίο.

ΟΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ



Οι ορμονικές αλλαγές που προκαλούνται από τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες και τα επινεφρίδια πυροδοτούν την εφηβεία και οι ορμόνες συνεχίζουν να ασκούν μία κυκλική επίδραση μέχρι η γυναίκα να φτάσει στην εμμηνόπαυση.

Η έλλειψη της κυκλικής ωοθηκικής λειτουργίας καταλήγει στη μόνιμη διακοπή της εμμηνορρυσίας.

Οι διάφορες δομές του θήλεος, όπως το ενδομήτριο, ο ενδοτράχηλος, οι μαστοί, ο κόλπος και ο υποθάλαμος, υφίστανται αλλαγές σε απόκριση των ορμονών του αναπαραγωγικού κύκλου. Οι αλλαγές στον ενδοτράχηλο και τους μαστούς μπορούν να παρατηρηθούν άμεσα.



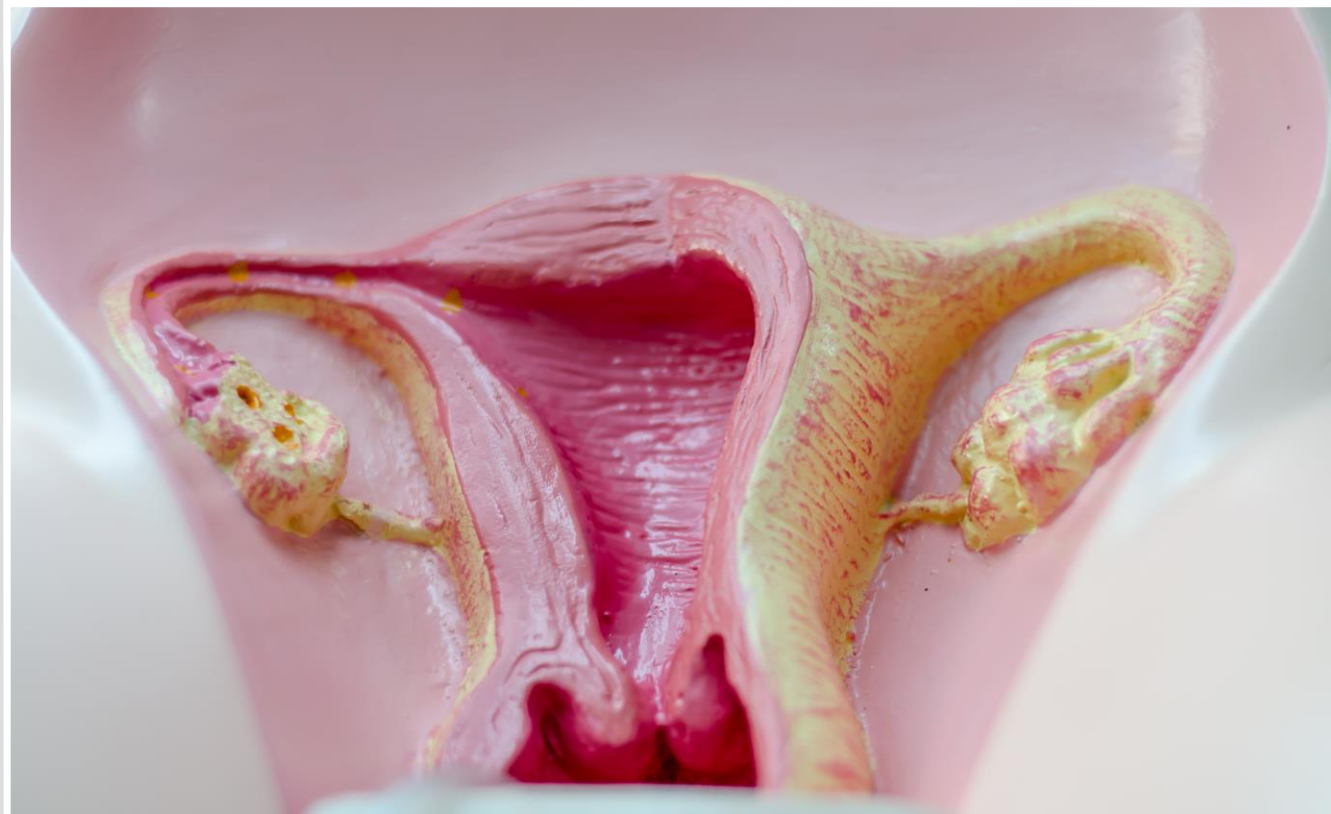
Εντός της μήτρας, το ενδομήτριο υφίσταται δραματικές ιστολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια του αναπαραγωγικού κύκλου. Κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας, ολόκληρο το ενδομήτριο αποβάλλεται και παραμένει μόνο η βασική στιβάδα. Κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης, η αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων διεγείρει την ανάπτυξη των κυττάρων του ενδομητρίου: Το στρώμα του ενδομητρίου παχιάνει και οι αδένες του ενδομητρίου επιμηκύνονται για να σχηματίσουν το παραγωγικό ενδομήτριο.



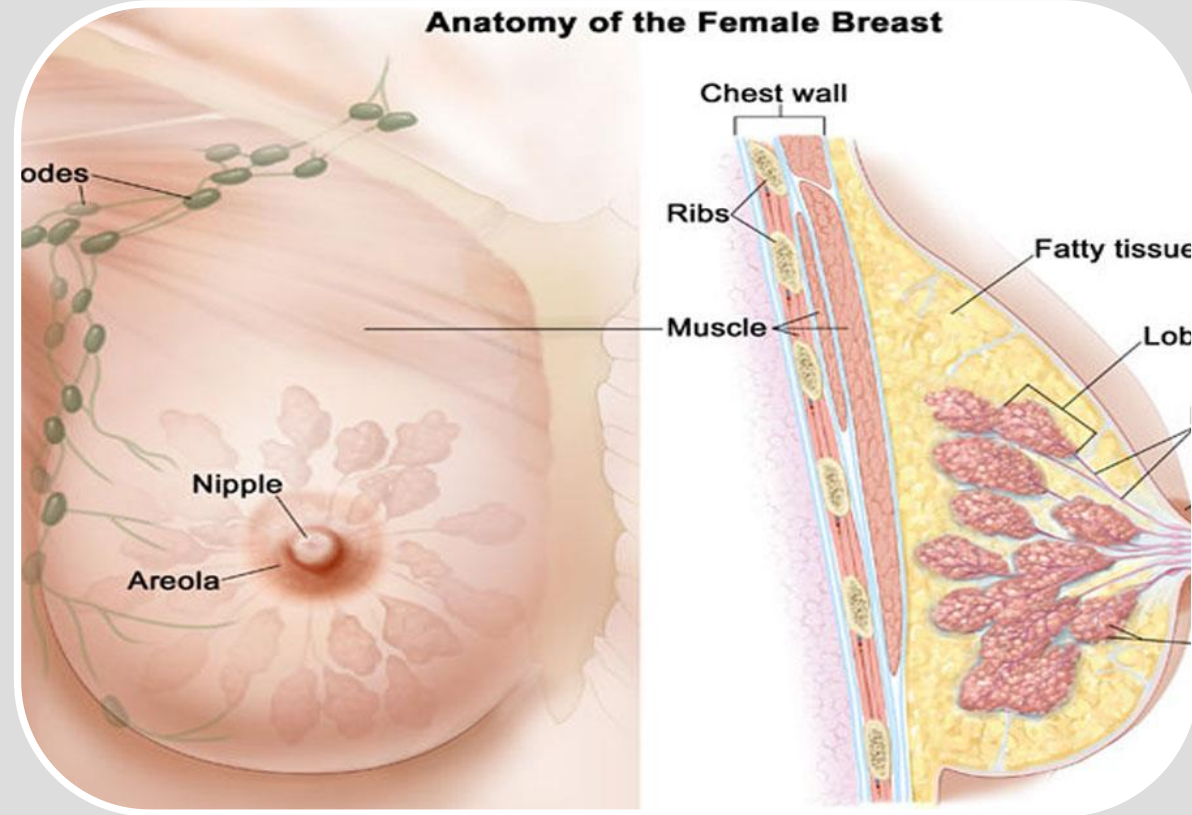
Όταν συμβαίνει η ωορρηξία, η κυρίαρχη ορμόνη μετατοπίζεται από οιστρογόνο σε προγεστερόνη και συμβαίνουν εμφανείς αλλαγές μέσα στο ενδομήτριο. Η προγεστερόνη προκαλεί διαφοροποίηση των συστατικών του ενδομητρίου και μετατρέπει το παραγωγικό ενδομήτριο σε εκκριτικό ενδομήτριο. Το στρώμα του ενδομητρίου γίνεται χαλαρό και οιδηματώδες, ενώ τα αιμοφόρα αγγεία που εισέρχονται στο ενδομήτριο γίνονται παχύτερα και ελικοειδή. Οι αδένες του ενδομητρίου, οι οποίοι ήταν ευθείς και σωληνοειδείς κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης, γίνονται ελικοειδείς και περιέχουν εκκριτικό υλικό εντός του αυλού. Με την απόσυρση της προγεστερόνης στο τέλος της ωχρινικής φάσης, το ενδομήτριο αποπίπτει και αποβάλλεται κατά τη διάρκεια της εμμηνόρροιας.



Εάν δε συμβεί ωορρηξία και τα οιστρογόνα συνεχίζουν να παράγονται, το στρώμα του ενδομητρίου συνεχίζει να παχύνει και οι αδένες του ενδομητρίου εξακολουθούν να επιμηκύνονται. Μόνο η βιοψία του ενδομητρίου μπορεί να προσδιορίσει το παραγωγικό ενδομήτριο.



Ο ενδοτράχηλος περιέχει αδένες που εκκρίνουν βλέννη σε απάντηση της ορμονικής διέγερσης. Κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων, οι αδένες του ενδοτραχηλικού αυλού εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες λεπτής, διαυγούς, υδαρούς βλέννης. Η παραγωγή ενδοτραχηλικής βλέννης είναι μέγιστη κατά τη στιγμή της ωορρηξίας. Αυτή η βλέννη διευκολύνει τη σύλληψη, την αποθήκευση και τη μεταφορά του σπέρματος. Με την ωορρηξία, η προγεστερόνη αντιστρέφει την επίδραση των οιστρογόνων στο βλεννογόνο του ενδοτράχηλου και η παραγωγή της βλέννης μειώνεται.



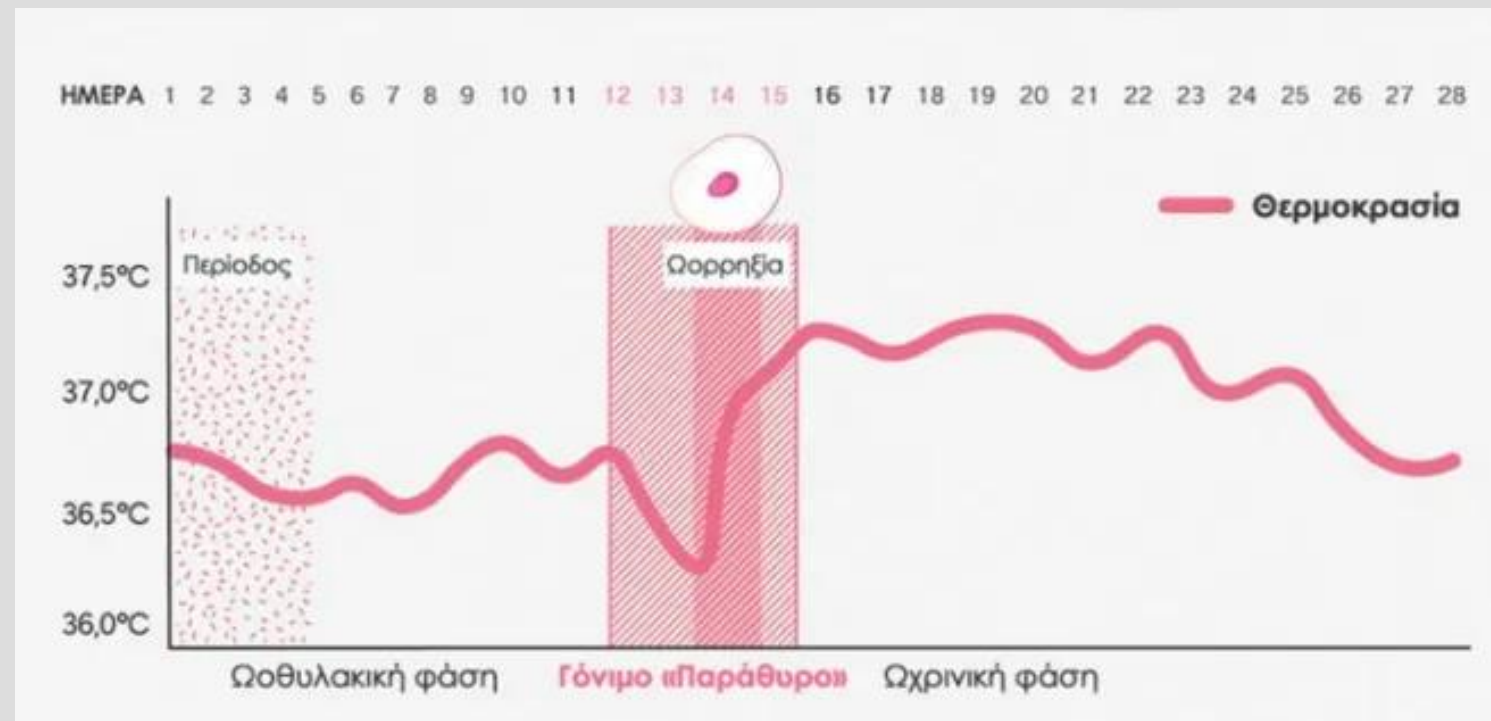
Η έκθεση σε οιστρογόνα είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των εφηβικών μαστών. Ωστόσο, οι αλλαγές του αναπαραγωγικού κύκλου στο μαστό συμβαίνουν κυρίως λόγω της επίδρασης της προγεστερόνης. Τα στοιχεία του πόρου των μαστών, δηλαδή η θηλή και η θηλαία άλω, απαντούν στην έκκριση της προγεστερόνης.

«Μερικές γυναίκες θα παρατηρήσουν περισσότερη ευαισθησία και τάση στους μαστούς στην ωχρινική φάση, λόγω των αλλαγών που οφείλονται στη προγεστερόνη»



Τα οιστρογόνα ενισχύουν την ανάπτυξη του κολπικού επιθηλίου και την ωρίμανση των επιπολής επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου. Κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής διέγερσης, η παρουσία των οιστρογόνων βοηθά την κολπική υπερέκκριση και λίπανση, η οποία διευκολύνει τη σεξουαλική επαφή. Κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης του αναπαραγωγικού κύκλου, το κολπικό επιθήλιο διατηρεί το πάχος του, αλλά οι εκκρίσεις μειώνονται σημαντικά.

- Η προγεστερόνη είναι ορμόνη με θερμογόνο επίδραση. Υπό την επίδραση της προγεστερόνης, ο υποθάλαμος μεταβάλλει τη φυσιολογική θερμοκρασία του σώματος προς τα άνω από $0,5^{\circ}\text{F}$ έως $1,0^{\circ}\text{F}$ άνω του μέσου όρου της θερμοκρασίας πριν την ωορρηξία.
- Αυτή η μεταβολή συμβαίνει απότομα με την έναρξη έκκρισης της προγεστερόνης και γρήγορα επανέρχεται στη βασική τιμή με μείωση της έκκρισης της προγεστερόνης.
- Συνεπώς, αυτές οι μεταβολές στη φυσιολογική θερμοκρασία του σώματος αντανακλούν τις αλλαγές στη συγκέντρωση της προγεστερόνης στο πλάσμα.
- Επειδή η βασική θερμοκρασία του σώματος υποθέτει βασικές συνθήκες ανάπαυσης, αυτή πρέπει να μετράται το πρωί αμέσως μετά την αφύπνιση, πριν από οποιαδήποτε δραστηριότητα.





Σας ευχαριστώ

Βιβλιογραφία:
Μαιευτική και Γυναικολογία, Αλέξανδρος Ι. Δαπόντε