

Ορμονικοί Κύκλοι: Γονιμοποίηση και Πρώιμη Περίοδος Ανάπτυξης

Jean Ranki

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

Ωοθηκικός κύκλος	103
Ωοθυλακική φάση	103
Ωοθυλακιορρηξία	104
Ωχρινική φάση	104
Κύκλος του ενδομητρίου	104
Εμμηνορρυσιακή φάση	104
Παραγωγική φάση	105
Εκκριτική φάση	105
Γονιμοποίηση	105
Ανάπτυξη του ζυγωτού	107
Προεμβρυονική περίοδος	107
Βιβλιογραφικές αναφορές	110
Περαιτέρω μελέτη	110

Οι καταμήνιες μεταβολές που συντελούνται στις ωοθήκες και τη μήτρα ρυθμίζονται από ορμόνες οι οποίες παράγονται από τον υποθάλαμο, την πρόσθια υπόφυση και τις ωοθήκες. Αυτές οι καταμήνιες μεταβολές που ξεκινούν στην εφηβεία και συντελούνται ταυτόχρονα και συλλογικά είναι γνωστές ως αναπαραγωγικός κύκλος της γυναίκας.

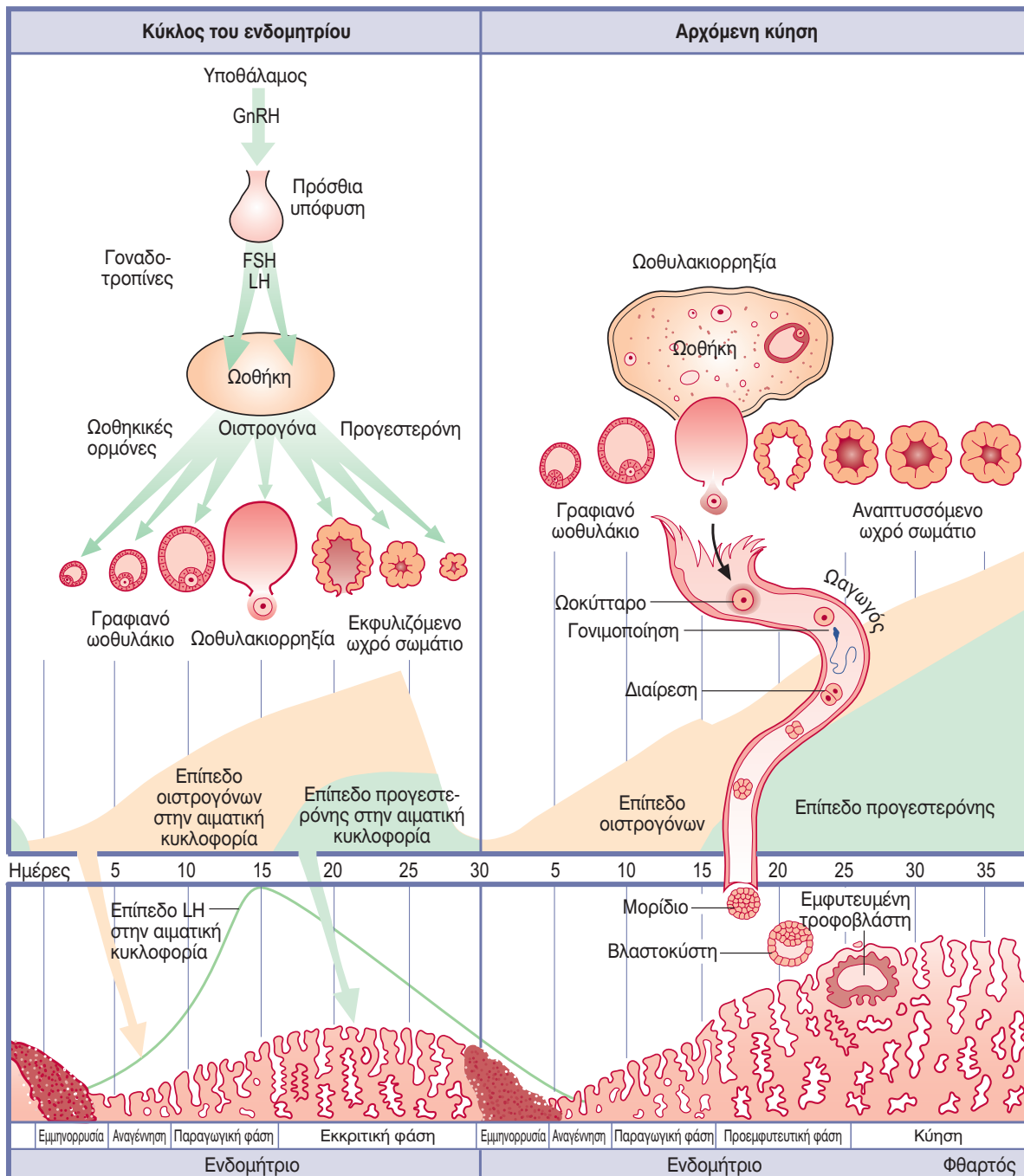
ΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ ΕΙΝΑΙ ΝΑ:

- εξετάσει λεπτομερώς τα γεγονότα που συντελούνται κατά τον ωοθηκικό κύκλο και τον κύκλο του ενδομητρίου
- περιγράψει λεπτομερώς τη διαδικασία της γονιμοποίησης και της επακόλουθης ανάπτυξης του κυήματος κατά την προεμβρυονική περίοδο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ρόλος του αναπαραγωγικού κύκλου της γυναίκας είναι να προετοιμάσει το ωάριο, που συνήθως αναφέρεται ως ωοκύτταρο, για γονιμοποίηση από το σπερματοζωάριο και να προετοιμάσει τη μήτρα για να υποδεχτεί και να θρέψει το γονιμοποιημένο ωοκύτταρο. Εάν δεν έχει πραγματοποιηθεί γονιμοποίηση η εσωτερική επένδυση της μήτρας (ενδομήτριο) και το ωοκύτταρο αποπίπτουν και παρατηρείται αιμόρροια από τον κολεό. Στη συνέχεια, τα κυκλικά γεγονότα αρχίζουν ξανά.

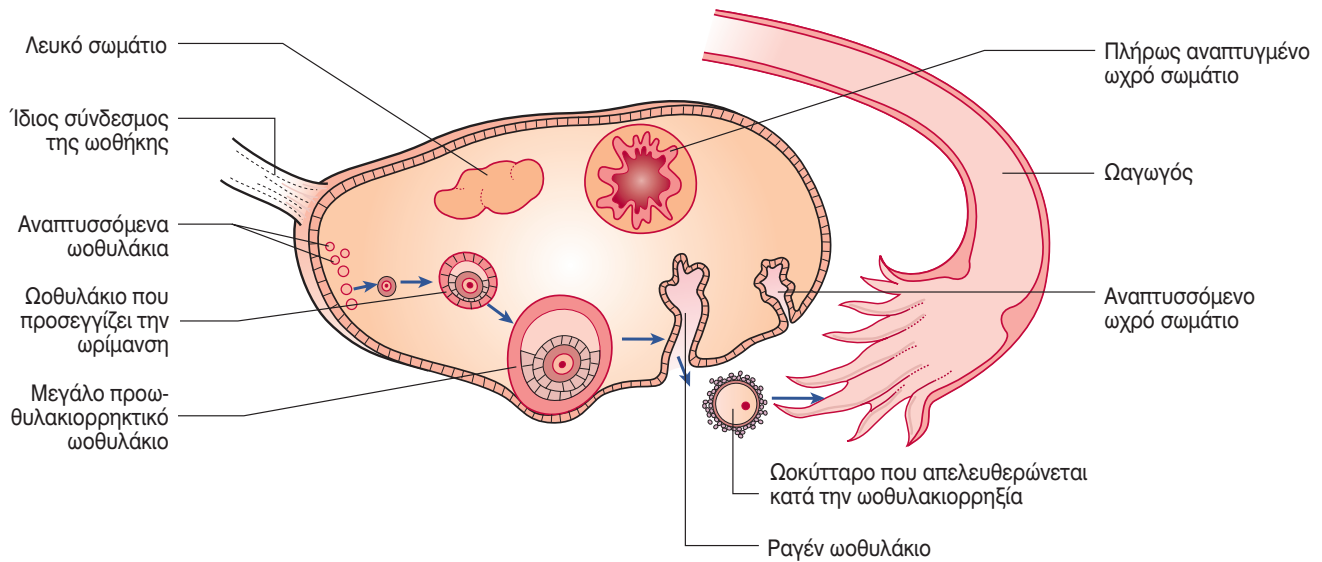
Πριν την έναρξη της εφηβείας, τα επίπεδα της ωχρινότροπου ορμόνης (luteinizing hormone, LH) και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (follicle stimulating hormone, FSH) είναι χαμηλά. Η κατά ώσεις αύξηση της ορμόνης έκλυσης γοναδοτροπινών (gonadotropin releasing hormone, GnRH), ιδίως κατά τη νύχτα, προκαλεί αύξηση της έκκρισης LH. Αυτή η κλιμακούμενη εκκριτική αιχμή της LH εγκαθίσταται πριν την εμμηναρχή (Wennick et al 1990). Θεωρείται ότι η αλληλεπίδραση της λεπτίνης με τη GnRH μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην έναρξη της εφηβείας. Η πρώτη εκδήλωση κυκλικών γεγονότων ονομάζεται εμμηναρχή, που σημαίνει πρώτη εμμηνορρυσία. Η μέση ηλικία εμμηναρχής είναι τα 12 έτη, αν και θεωρείται φυσιολογική η έναρξη μεταξύ 8 και 16 ετών. Η έναρξη της εμμηνορρυσίας («περίοδος») αποτελεί κομβικό σημείο στη ζωή κάθε κοριτσιού, αντιπροσωπεύοντας την ωρίμανση του αναπαραγωγικού συστήματος και τη σωματική μετάβαση προς τη γυναικεία φύση. Για πολλές γυναίκες αυτό το καταμήνιο φαινόμενο σηματοδοτεί και ενσαρκώνει την πεμπτούσια της γυναικείας υπόστασης. Ωστόσο, άλλες γυναίκες θεωρούν ότι προκαλεί αναστάτωση, πόνο, ντροπή και αμηχανία (Chrisler 2011). Η στάση των γυναικών και του περιβάλλοντός τους απέναντι στην εμμηνορρυσία επηρεάζεται από πολιτισμικές και θρησκευτικές παραδόσεις. Η έλευση της ορμονικής αντισύλληψης (Κεφάλαιο 27) παρέχει στις



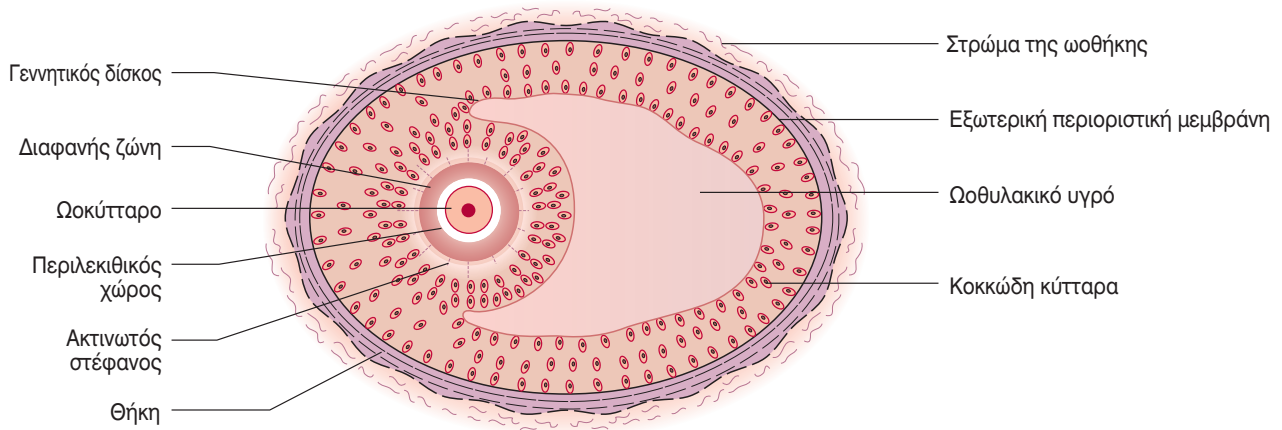
Εικόνα 5.1 Αναπαραγωγικός κύκλος της γυναίκας.

γυναίκες, ειδικά εκείνες των Δυτικών κοινωνιών, ένα στοιχείο ελέγχου των περιόδων τους. Παράγοντες όπως κληρονομικότητα, διαίτα, παχυσαρκία και γενική κατάσταση υγείας μπορούν να επηρεάσουν ή να καθυστερήσουν την εμμηνορροΐα. Τυχόν παρέμβαση στη σχέση ορμονών-οργάνων κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών χρόνων και πριν από αυτά ενδέχεται να προκαλέσει δυσλειτουργία του εμμηνορροϊακού κύκλου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε

αδυναμία ωοθυλακιορρηξίας. Η διακοπή των κυκλικών γεγονότων αναφέρεται ως εμμηνοπάυση, και σηματοδοτεί το τέλος της αναπαραγωγικής ζωής. Ο αναπαραγωγικός κύκλος της κάθε γυναίκας είναι ξεχωριστός και ποικίλλει σε διάρκεια, παρόλο που ο μέσος κύκλος διαρκεί κανονικά 28 μέρες, και επαναλαμβάνεται τακτικά από την εφηβεία μέχρι την εμμηνοπάυση εκτός εάν μεσολαβήσει κύηση (Εικόνα 5.1).



Εικόνα 5.2 Κύκλος του Γραφιανού ωοθυλακίου στην ωοθήκη.



Εικόνα 5.3 Όριμο Γραφιανό ωοθυλάκιο.

ΩΟΘΗΚΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Ωοθηκικός κύκλος (Εικόνα 5.2) είναι η ονομασία που έχει δοθεί στις φυσιολογικές μεταβολές, οι οποίες συντελούνται στις ωοθήκες και είναι απαραίτητες για την προετοιμασία και απελευθέρωση του ωοκυττάρου. Ο ωοθηκικός κύκλος αποτελείται από τρεις φάσεις, που ελέγχονται στο σύνολό τους από ορμόνες.

Ωοθυλακική φάση

Ο σχηματισμός ωογονίων στο βλαστικό επιθήλιο των ωοθηκών είναι γνωστός ως *ωογένεση*. Τα αρχέγονα βλαστικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε ωογόνια στις ωοθήκες κατά την εμβρυϊκή ζωή. Αυτά τα διπλοειδή βλαστοκύτταρα διαιρούνται μιτωτικά και πολλαπλασιάζονται παράγοντας εκατομμύρια βλαστικά κύτταρα. Τα περισσότερα βλαστικά κύτταρα εκφυλίζονται (μέσω ατρησίας), ωστόσο μερι-

κά εξελίσσονται περαιτέρω σε *πρωτογενή ωοκύτταρα* και εισέρχονται στην πρόφαση της κυτταρικής διαίρεσης μέσω μείωσης I. Η μείωση αναστέλλεται και η διαδικασία δεν προχωρά μέχρι την έλευση της εφηβείας (η μειωτική διαίρεση συνεχίζεται στην ωοθυλακιόρρηξια του δευτερογενούς ωοκυττάρου και η διαδικασία ολοκληρώνεται μόνο επί γονιμοποίησης). Παρόλο που βρίσκεται «στάσιμο» στην πρόφαση της μείωσης I, το πρωτογενές ωοκύτταρο περιβάλλεται από ωοθυλακικά κύτταρα και για αυτό ονομάζεται *αρχέγονο ωοθυλάκιο*. Υπάρχουν έως 2 εκατομμύρια πρωτογενή ωοκύτταρα σε κάθε ωοθήκη κατά τη γέννηση, και λόγω ατρησίας ο αριθμός τους ελαττώνεται σε περίπου 40.000 κατά την εφηβεία. Τετρακόσια από αυτά θα ωριμάσουν και θα υποστούν ωοθυλακιόρρηξια στη διάρκεια της ζωής της γυναίκας (Tortora and Derrickson 2011). Μετά την εφηβεία, η FSH και η LH διεγείρουν περαιτέρω την εξέλιξη των αρχέγονων ωοθυλακίων σε πρωτογενή και δευτερογενή ωοθυλάκια και ακολούθως σε μεγάλα πρωοθυλακιόρρηκτικά ή Γραφιανά ωοθυλάκια (Εικόνα 5.3)

μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται ωοθυλακιογένεση.

Τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης διεγείρουν τον υποθάλαμο ώστε να παράγει GnRH. Αυτή η εκλυτική ορμόνη διεγείρει την παραγωγή FSH και LH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η FSH ελέγχει την αύξηση και ωρίμανση των Γραφιανών ωοθυλακίων. Τα Γραφιανά ωοθυλάκια αρχίζουν να εκκρίνουν οιστρογόνα στα οποία περιλαμβάνονται η οιστραδιόλη, η οιστρόνη και η οιστριόλη. Τα αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης προκαλούν μια εκκριτική αιχμή της LH. Όταν η οιστραδιόλη φτάσει σε ένα συγκεκριμένο μέγιστο επίπεδο, η έκκριση της FSH αναστέλλεται. Η ελαττωμένη έκκριση της FSH προκαλεί επιβράδυνση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων και τελικά οδηγεί στον θάνατό τους, που είναι γνωστός ως ατρησία. Το μεγαλύτερο και κυρίαρχο ωοθυλάκιο εκκρίνει ινχιμπίνη που καταστέλλει περαιτέρω την FSH. Το κυρίαρχο αυτό ωοθυλάκιο υπερισχύει και σχηματίζει ένα έπαρμα κοντά στην επιφάνεια της ωοθήκης, και σύντομα καθίσταται ικανό για ωοθυλακιορρηξία. Το διάστημα από την αύξηση και ωρίμανση των Γραφιανών ωοθυλακίων μέχρι την ωοθυλακιορρηξία διαρκεί κανονικά μία περίπου εβδομάδα. Μερικές φορές η ωοθυλακική φάση μπορεί να διαρκέσει περισσότερο εάν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο δεν υποστεί ωοθυλακιορρηξία, και η φάση θα ξαναρχίσει. Οι διαφορές στη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου από γυναίκα σε γυναίκα οφείλονται στη μεταβαλλόμενη χρονική έκταση αυτής της προωοθυλακιορρηκτικής φάσης. Μπορεί να διαρκέσει 6-13 ημέρες σε έναν κύκλο 28 ημερών (Tortora and Derrickson 2011).

Ωοθυλακιορρηξία

Τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων πυροδοτούν μια εκκριτική αιχμή της LH περί τη 12η έως 13η μέρα ενός κύκλου 28 ημερών, η οποία διαρκεί περίπου 48 ώρες. Αυτό προκαλεί ωρίμανση του ωοκυττάρου και αποδυναμώνει το τοίχωμα το ωοθυλακίου οδηγώντας σε ωοθυλακιορρηξία κατά τη 14η μέρα.

Η ωοθυλακιορρηξία είναι μια διαδικασία κατά την οποία το ώριμο Γραφιανό ωοθυλάκιο ρήγνυται και απελευθερώνει το δευτερογενές ωοκύτταρο εντός της πυελικής κοιλότητας. Οι κροσσοί το οδηγούν εντός του ωαγωγού όπου αναμένει τη γονιμοποίηση. Η μειωτική κυτταρική διαίρεση ξαναρχίζει κατά τη στιγμή της ωοθυλακιορρηξίας και το διπλοειδές ωοκύτταρο μετατρέπεται σε απλοειδές (με το πρώτο πολικό σωματίο). Στη διάρκεια της ωοθυλακιορρηξίας μερικές γυναίκες αισθάνονται κοιλιακό άλγος ποικίλης έντασης, το οποίο είναι γνωστό ως *mittelschmerz** και μπορεί να διαρκέσει αρκετές ώρες. Μπορεί να εκδηλωθεί ήπια αιμόρροια εξαιτίας των ορμονικών μεταβολών που συντελούνται. Στον τράχηλο της μήτρας εμφανίζεται πα-

χύρρευστη διανυγής βλέννα, έτοιμη να υποδεχτεί το σπέρμα από τη σεξουαλική επαφή. Μετά την ωοθυλακιορρηξία το γονιμοποιημένο ή αγονιμοποιημένο ωοκύτταρο οδεύει προς τη μήτρα.

Ωχρινική φάση

Η ωχρινική φάση είναι μια διαδικασία στην οποία τα κύτταρα του εναπομείναντος ραγέντος ωοθυλακίου πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν μια κιτρινόχροη δομή ακανόνιστου σχήματος, η οποία ονομάζεται *ωχρό σωματίο*. Το ωχρό σωματίο παράγει οιστρογόνα, ρελαξίνη, ινχιμπίνη και προγεστερόνη για 2 περίπου εβδομάδες, προκειμένου να αναπτυχθεί το ενδομήτριο της μήτρας, το οποίο θα αναμένει το γονιμοποιημένο ωοκύτταρο. Μικρές ποσότητες ρελαξίνης επιφέρουν ηρεμία (χάλαση) της μήτρας, δημιουργώντας ένα ιδανικό περιβάλλον για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωοκυττάρου. Το ωχρό σωματίο συνεχίζει τον ρόλο του μέχρις ότου ο πλακούντας αναπτυχθεί αρκετά ώστε να αναλάβει δράση. Κατά την ωχρινική φάση η τραχηλική βλέννα καθίσταται κολλώδης και παχύρρευστη. Επί απουσίας γονιμοποίησης το ωχρό σωματίο εκφυλίζεται και μετατρέπεται σε λευκό σωματίο, ενώ τα επίπεδα προγεστερόνης, οιστρογόνων, ρελαξίνης και ινχιμπίνης ελαττώνονται. Ο υποθάλαμος παράγει GnRH ως απάντηση στα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης. Τα αυξανόμενα επίπεδα GnRH διεγείρουν την πρόσθια υπόφυση ώστε να παράγει FSH και ο ωοθηκικός κύκλος αρχίζει ξανά (Stables and Rankin 2010). Η ωχρινική φάση είναι το πιο χρονικά αμετάβλητο τμήμα του ωοθηκικού κύκλου και διαρκεί 14 ημέρες σε έναν κύκλο 28 ημερών (Tortora and Derrickson 2011).

ΚΥΚΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Κύκλος του ενδομητρίου είναι η ονομασία που δόθηκε στις φυσιολογικές μεταβολές που συντελούνται στην ενδομητρική στιβάδα της μήτρας και οι οποίες είναι απαραίτητες για την υποδοχή του ωοκυττάρου. Ο κύκλος του ενδομητρίου αποτελείται από τρεις φάσεις.

Εμμηνορρυσιακή φάση

Η φάση αυτή αναφέρεται συνήθως ως εμμηνορρυσία ή περίοδος. Φυσιολογικά, αυτή είναι η τελική φάση των γεγονότων του αναπαραγωγικού κύκλου και συμπίπτει με την έναρξη της ωοθυλακικής φάσης του ωοθηκικού κύκλου. Τα μειούμενα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης διεγείρουν την απελευθέρωση προσταγλανδίνης, η οποία προκαλεί σπασμό των ελικοειδών αρτηριών του ενδομητρίου διακόπτοντας την αιμάτωσή του. Έτσι το ενδομήτριο καταστρέφεται, κάτι που αναφέρεται ως νέκρωση. Το ενδομήτριο αποπίπτει, αλλά παραμένουν η βασική στιβάδα μαζί με αίμα από τριχοειδή αγγεία, το αγονιμοποιημένο ωο-

* Η λέξη *mittelschmerz* προέρχεται από γερμανικές λέξεις και μεταφράζεται ως «μεσαίος πόνος» δηλ. ο πόνος που εμφανίζεται στο μέσο περίπου του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

κύτταρο, ιστικό υγρό, βλέννα και επιθηλιακά κύτταρα. Η απουσία εμμηνορρυσίας (αμμηνόρροια) αποτελεί ένδειξη πιθανής κύησης. Ο όρος ευμηνόρροια σημαίνει κανονική τακτική εμμηνορρυσία που τυπικά διαρκεί 3-5 ημέρες, παρόλο που ένα διάστημα 2-7 ημερών θεωρείται φυσιολογικό. Η μέση απώλεια αίματος κατά την εμμηνορρυσία είναι 50-150 ml. Η πήξη του αίματος αναστέλλεται μέσω του ενζύμου πλασμίνη που περιέχεται στο ενδομήτριο. Το αίμα ρέει από τη μήτρα διαμέσου του τραχήλου και του κολεού (κόλπου) προς το εξωτερικό περιβάλλον. Ο όρος *μηνορραγία* σημαίνει έντονη αιμόρροια. Μερικές γυναίκες αισθάνονται κράμπες στη μήτρα που οφείλονται σε μυϊκές συσπάσεις για την αποβολή του εμμηνορρυσιακού υλικού. Εάν οι κράμπες στη μήτρα είναι έντονες ονομάζονται δυσμηνόρροια.

Παραγωγική φάση

Η φάση αυτή έπεται της εμμηνορρυσίας, συμπίπτει με την παραγωγική θυλακική φάση της ωοθήκης και διαρκεί μέχρι την ωοθυλακιορρηξία. Παρατηρείται σχηματισμός μιας νέας στιβάδας ενδομητρίου που αναφέρεται ως παραγωγικό. Αυτή η φάση υπόκειται στον έλεγχο της οιστραδιόλης και άλλων οιστρογόνων που εκκρίνονται από το Γραφικό ωοθυλάκιο και συνίσταται στην εκ νέου ανάπτυξη και πάχυνση του ενδομητρίου. Κατά τις πρώτες λίγες ημέρες αυτής της φάσης, δηλαδή κατά την αναγεννητική φάση, το ενδομήτριο αναδομείται. Με την ολοκλήρωση αυτής της φάσης το ενδομήτριο αποτελείται από τρεις στιβάδες. Η βασική στιβάδα βρίσκεται ακριβώς πάνω από το μυομήτριο και έχει πάχος περίπου 1 mm. Περιέχει όλες τις δομικές μονάδες που είναι απαραίτητες για τη δημιουργία του νέου ενδομητρίου. Η λειτουργική στιβάδα, που περιέχει σωληνοειδείς αδένες, έχει πάχος περίπου 2.5 cm και επικάθεται στη βασική στιβάδα. Μεταβάλλεται διαρκώς ανάλογα με τις ορμονικές επιδράσεις που ασκούν οι ωοθήκες. Η στιβάδα του κυβοειδούς κροσσώτου επιθηλίου καλύπτει τη λειτουργική στιβάδα. Το επιθήλιο καταδύεται προς τους υποκείμενους ιστούς και επενδύει τους σωληνοειδείς αδένες του λειτουργικού επιθηλίου. Σε περίπτωση γονιμοποίησης, το γονιμοποιημένο ωάριο αυτοεμφυτεύεται εντός του ενδομητρίου.

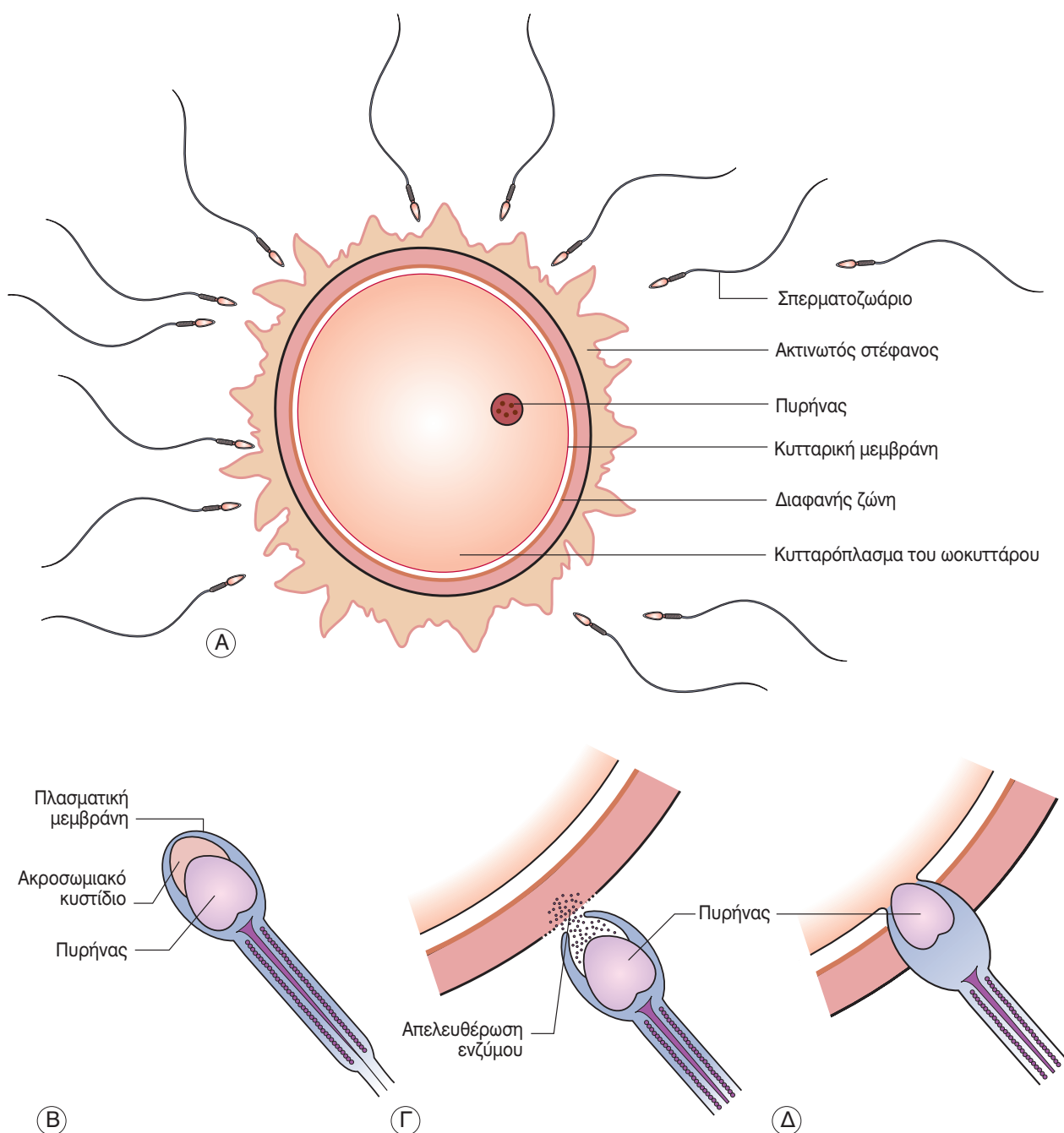
Εκκριτική φάση

Αυτή η φάση έπεται της παραγωγικής φάσης και συμπίπτει με την ωοθυλακιορρηξία. Υπόκειται στην επίδραση της προγεστερόνης και των οιστρογόνων που εκκρίνονται από το ωχρό σωματίο. Η λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου αυξάνεται σε πάχος φτάνοντας τα 3.5 mm και αποκτά σπογγοειδή όψη επειδή οι αδένες της είναι πιο ελικοειδείς. Η αιμάτωση της περιοχής αυξάνεται και οι αδένες παράγουν θρεπτικές εκκρίσεις όπως π.χ. γλυκογόνο. Οι συνθήκες αυτές διατηρούνται για 7 περίπου μέρες, εν αναμονή του γονιμοποιημένου ωοκυττάρου.

ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Η ανθρώπινη γονιμοποίηση, γνωστή ως σύλληψη, είναι η σύντηξη του γενετικού υλικού του απλοειδούς σπερματοζωαρίου με εκείνο του δευτερογενούς (απλοειδούς πλέον) ωοκυττάρου, για να σχηματιστεί το ζυγωτό (Εικόνα 5.4). Η διαδικασία αυτή διαρκεί περίπου 12-24 ώρες και κανονικά συντελείται στη λήκυθο του ωαγωγού. Μετά την ωοθυλακιορρηξία, το ωοκύτταρο, που έχει διάμετρο περίπου 0.15 mm, φέρεται εντός του ωαγωγού. Το ωοκύτταρο, μη διαθέτοντας κινητικότητα, παρασύρεται από τους κροσσούς και τις περισταλτικές μυϊκές συσπάσεις του ωαγωγού. Ταυτόχρονα, ο τράχηλος της μήτρας, ο οποίος υπόκειται στην επίδραση των οιστρογόνων εκκρίνει μια ποσότητα αλκαλικής βλέννας που προσελκύει τα σπερματοζωάρια. Ένας γόνιμος άντρας εναποθέτει στον οπίσθιο θόλο του κολεού 300 περίπου εκατομμύρια σπερματοζωάρια/εκσπερμάτιση. Τα 2 εκατομμύρια περίπου που φτάνουν στη λεπτόρρευση τραχηλική βλέννα, επιβιώνουν και αυτοπροωθούνται προς τους ωαγωγούς ενώ τα υπόλοιπα καταστρέφονται λόγω του όξινου περιβάλλοντος του κολεού. Τελικά φτάνουν στο ωοκύτταρο 200 περίπου σπερματοζωάρια (Tortora and Derrickson 2011). Κάθε σπερματοζωάριο «κολυμπά» από τον κολεό διαμέσου του τραχηλικού σωλήνα χρησιμοποιώντας την ουρά του που μοιάζει με μαστίγιο. Οι προσταγλανδίνες που περιέχονται στο σπέρμα και εκείνες που παράγονται από τις συσπάσεις της μήτρας κατά τη σεξουαλική επαφή διευκολύνουν τη μετακίνηση των σπερματοζωαρίων προς το εσωτερικό τη μήτρας και πέρα από αυτή. Μόλις φτάσουν μέσα στους ωαγωγούς (εντός λεπτών από τη σεξουαλική επαφή, τα σπερματοζωάρια υποβάλλονται σε μια διαδικασία που είναι γνωστή ως ενεργοποίηση. Αυτή η διαδικασία διαρκεί έως 7 ώρες. Επηρεαζόμενα από εκκρίσεις του ωαγωγού, τα σπερματοζωάρια υφίστανται αλλαγές στην πλασματική μεμβράνη που οδηγούν σε αφαίρεση του γλυκοπρωτεϊνικού περιβλήματος και αυξημένη κινητικότητα. Η διαφανής ζώνη του ωοκυττάρου παράγει χημικές ουσίες που προσελκύουν μόνο ενεργοποιημένα σπερματοζωάρια. Το ακρόσωμα του ενεργοποιημένου σπερματοζωαρίου καθίσταται αντιδραστικό και απελευθερώνει το ένζυμο υαλουρονιδάση. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως ακροσωμική αντίδραση και οδηγεί σε λύση του ακτινωτού στεφάνου (της εξώτατης στιβάδας του ωοκυττάρου) καθιστώντας εφικτή την πρόσβαση στη διαφανή ζώνη (βλ. Εικόνα 5.4Γ). Στη διαδικασία αυτή συμμετέχουν πολλά σπερματοζωάρια. Άλλα ένζυμα, όπως π.χ. η ακροσίνη, δημιουργούν ένα άνοιγμα στη διαφανή ζώνη. Το πρώτο σπερματοζωάριο που φτάνει στη διαφανή ζώνη (βλέπε Εικόνα 5.4Δ) διεισδύει σε αυτή.

Κατά τη διείσδυση παρατηρείται απελευθέρωση ενζύμων από κοκκία του ωοκυττάρου. Αυτό είναι γνωστό ως φλοιώδης αντίδραση και σε συνδυασμό με την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης του ωοκυττάρου παρεμπο-



Εικόνα 5. 4 Γονιμοποίηση. Σχηματική απεικόνιση της σύντηξης του ωοκυττάρου με το σπερματοζώαριο. (Προσέξτε ότι η Β, Γ και Δ είναι σε μεγαλύτερη μεγέθυνση από την Α.)

δίζει την πρόσδεση και διείσδυση άλλων σπερματοζωαρίων. Αυτό είναι σημαντικό γιατί στην παρούσα φάση το ωοκύτταρο περιβάλλεται από πολλά σπερματοζώαρια. Οι πλασματικές μεμβράνες του σπερματοζωαρίου και του ωοκυττάρου συντήκονται. Το ωοκύτταρο σε αυτή τη φάση ολοκληρώνει τη δεύτερη μειωτική του διαίρεση και ωριμάζει. Ο προπυρήνας, που πλέον έχει 23 χρωμοσώματα, αναφέρεται ως απλοειδής. Η ουρά και τα μιτοχόνδρια του σπερματοζωαρίου εκφυλίζονται καθώς διεισδύει στο

ωοκύτταρο, και σχηματίζεται ο αντρικός προπυρήνας. Ο αντρικός και γυναικείος προπυρήνας συντήκονται για να σχηματιστεί ένας νέος πυρήνας από τον συνδυασμό του γενετικού υλικού του σπερματοζωαρίου και του ωοκυττάρου. Ο πυρήνας αυτός αναφέρεται ως διπλοειδής. Ο αντρικός και ο γυναικείος γαμέτης συνεισφέρουν εξ ημισείας στο σύνολο των 46 χρωμοσωμάτων (Πλαίσιο 5.1). Το νέο κύτταρο που προκύπτει ονομάζεται *ζυγωτό*.

Τα διζυγωτικά δίδυμα προέρχονται από δυο ωοκύτταρα

που απελευθερώνονται ανεξάρτητα αλλά συντήκονται ταυτόχρονα με δυο διαφορετικά σπερματοζωάρια. Τα δίδυμα αυτά διαφέρουν γενετικά το ένα από το άλλο. Τα μονοζυγωτικά δίδυμα προέρχονται από ένα μονήρες ζυγωτό που για διάφορους λόγους υφίσταται διαχωρισμό σχηματίζοντας δυο έμβρυα, συνήθως πριν την 8η μέρα μετά τη γονιμοποίηση. Αυτά τα δίδυμα είναι γενετικά πανομοιότυπα.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΖΥΓΩΤΟΥ

Η ανάπτυξη του ζυγωτού διαχωρίζεται σε τρεις περιόδους. Οι πρώτες δυο εβδομάδες μετά τη γονιμοποίηση, που αναφέρονται ως *προεμβρυονική περίοδος*, περιλαμβάνουν την εμφύτευση του ζυγωτού στο ενδομήτριο. Το διάστημα μεταξύ 2ης και 8ης εβδομάδας είναι γνωστό ως *εμβρυονική περίοδος* και το διάστημα μεταξύ 8ης εβδομάδας και γέννησης είναι γνωστό ως *εμβρυϊκή περίοδος*.

Προεμβρυονική περίοδος

Στη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας, το ζυγωτό μετακινείται κατά μήκος του ωαγωγού προς τη μήτρα. Σε αυτό το στάδιο, το ζυγωτό περιβάλλεται από μια ανθεκτική γλυκοπρωτεϊνική μεμβράνη που ονομάζεται διαφανής ζώνη. Το ζυγωτό προσλαμβάνει θρεπτικά συστατικά, κυρίως γλυκογόνο, από τα καλκοειδή κύτταρα των ωαγωγών και αργότερα από τα εκκριτικά κύτταρα της μήτρας. Στη διάρκεια της πορείας του, το ζυγωτό υποβάλλεται σε μιτωτικές κυτταρικές διαιρέσεις που αναφέρονται ως *αυλάκωση*, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μικρότερων κυττάρων που είναι γνωστά ως *βλαστομερίδια*. Το ζυγωτό διαιρείται σε δυο κύτταρα την 1η μέρα, έπειτα 4 τη 2η μέρα, 8 στις 2.5 μέρες και 16 την 3η μέρα σχηματίζοντας πλέον το μορίδιο. Τα κύτταρα προσδένονται ισχυρά μεταξύ τους μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται σύμπληξη. Ακολουθεί η σπηλαιοποίηση κατά την οποία τα κύτταρα της εξώτατης στοιβάδας εκκρίνουν υγρό μέσα στο μορίδιο με αποτέλεσμα να σχηματίζεται εντός του μια κοιλότητα γεμάτη με υγρό η οποία ονομάζεται βλαστοκόιλο. Με τον τρόπο αυτό προκύπτει η βλαστοκύστη που αποτελείται από 58 κύτταρα. Η διαδικασία από την ανάπτυξη του μοριδίου μέχρι την ανάπτυξη της βλαστοκύστης αναφέρεται ως βλαστιδίωση και συντελείται περί την 4η μέρα (Εικόνα 5.5).

Η διαφανής ζώνη εξακολουθεί να υφίσταται κατά τη διαδικασία της αυλάκωσης, οπότε παρά την αύξηση του αριθμού των κυττάρων το συνολικό μέγεθος παραμένει ίδιο με εκείνο του ζυγωτού και σταθερό σε αυτό το στάδιο. Η διαφανής ζώνη εμποδίζει την αύξηση του μεγέθους της αναπτυσσόμενης βλαστοκύστης αποτρέποντας έτσι την ενσφήνωσή της εντός του ωαγωγού. Επίσης εμποδίζει την εμφύτευση της βλαστοκύστης στον ωαγωγό αντί της μήτρας, κάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει σε έκτοπη κύηση. Η βλαστοκύστη εισέρχεται στη μήτρα περί την 4η μέρα. Οι ενδομητρικοί αδένες εκκρίνουν ένα πλούσιο σε

Πλαίσιο 5.1 Χρωμοσώματα

Κάθε ανθρώπινο σωματικό κύτταρο διαθέτει ένα σύνολο 46 χρωμοσωμάτων που διατάσσονται σε 23 ζεύγη, ένα εκ των οποίων αποτελείται από φυλετικά χρωμοσώματα. Τα υπόλοιπα ζεύγη είναι γνωστά ως αυτοσωματικά. Στη διάρκεια της ωρίμανσης, και οι δυο γαμέτες υποβάλλονται σε μείωση, μια διαδικασία κυτταρικής διαίρεσης στην οποία ο αριθμός των χρωμοσωμάτων ελαττώνεται κατά το ήμισυ. Τα χρωμοσώματα εκάστου ζεύγους ανταλλάσσουν γενετικό υλικό μεταξύ τους πριν διαχωριστούν. Στον άντρα, η μείωση ξεκινά στην εφηβεία και τα δυο κύτταρα που προκύπτουν αρχικά επαναδιαϊορούνται για να σχηματιστούν τελικά τέσσερα σπερματοζωάρια σε όλους. Στη γυναίκα, η μείωση ξεκινά στην εμβρυϊκή ζωή αλλά η πρώτη διαίρεση ολοκληρώνεται πολλά χρόνια αργότερα μετά την πρώτη ωοθυλακιορρηξία. Η διαίρεση είναι άνιση. Το μεγαλύτερο μέρος θα συνεχίσει τελικά για να σχηματιστεί το ωκύτταρο ενώ το υπόλοιπο σχηματίζει το πολικό σωματίο. Κατά τη γονιμοποίηση, πραγματοποιείται η δεύτερη διαίρεση και οδηγεί στον σχηματισμό ενός μεγάλου κυττάρου, που είναι πλέον ώριμο, και ενός πολύ μικρότερου, του δεύτερου πολικού σωματίου. Ταυτόχρονα, σχηματίζεται ένα τρίτο πολικό σωματίο από τη διαίρεση του πρώτου πολικού σωματίου.

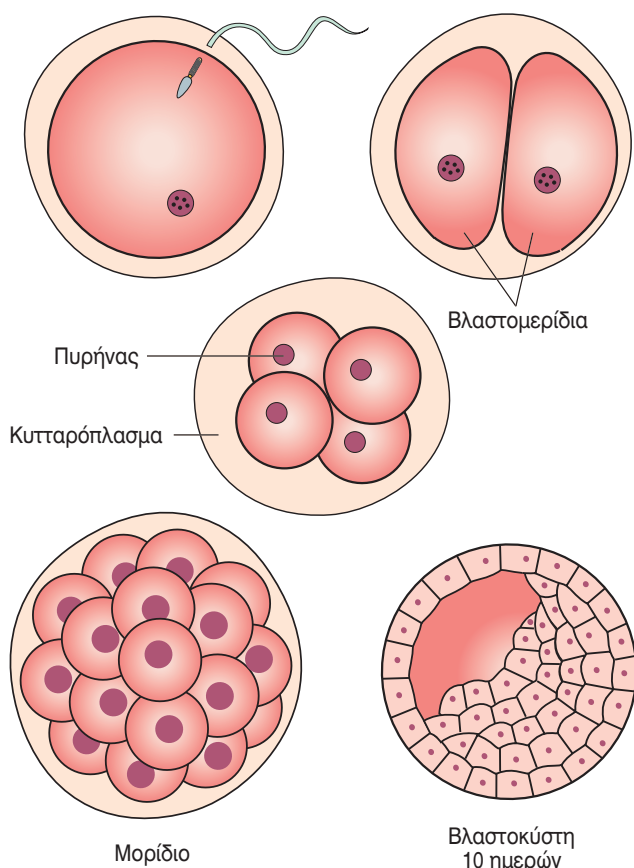
Όταν οι γαμέτες συντηχθούν κατά τη γονιμοποίηση για να σχηματιστεί το ζυγωτό, αποκαθίσταται το πλήρες σύνολο χρωμοσωμάτων. Οι επακόλουθες κυτταρικές διαιρέσεις είναι μιτωτικές και δεν μεταβάλλουν τον αριθμό των χρωμοσωμάτων.

Καθορισμός του φύλου

Οι γυναίκες έχουν δυο παρόμοια φυλετικά χρωμοσώματα: XX. Οι άνδρες έχουν δυο διαφορετικά φυλετικά χρωμοσώματα: XY. Κάθε σπερματοζωάριο έχει ένα X ή ένα Y χρωμόσωμα, ενώ τα ωκύτταρα έχουν πάντα ένα X χρωμόσωμα. Εάν το ωκύτταρο γονιμοποιηθεί από ένα σπερματοζωάριο με X χρωμόσωμα το έμβρυο θα είναι θήλυ, εάν γονιμοποιηθεί από ένα σπερματοζωάριο με Y χρωμόσωμα το έμβρυο θα είναι αρρεν.

γλυκογόνο υγρό εντός τη μήτρας το οποίο διεισδύει στη διαφανή ζώνη. Αυτό μαζί με θρεπτικά συστατικά από το κυτταρόπλασμα των βλαστομεριδίων παρέχει θρέψη στα αναπτυσσόμενα κύτταρα. Η βλαστοκύστη αποικοδομεί τη διαφανή ζώνη μόλις εισέλθει στη μήτρα. Η βλαστοκύστη διαθέτει μια εσωτερική κυτταρική μάζα ή εμβρυοβλάστη και μια εξωτερική κυτταρική μάζα ή τροφοβλάστη. Η τροφοβλάστη μετατρέπεται σε πλακούντα και χόριο, ενώ η εμβρυοβλάστη μετατρέπεται σε έμβρυο, άμνιο και ομφάλιο λώρο (Carlson 2004, Tortora and Derrickson 2011).

Στη διάρκεια της 2ης εβδομάδας, τα κύτταρα της τροφοβλάστης πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν δυο στιβάδες: την εξωτερική συγκυτιοτροφοβλάστη ή συγκύτιο και την εσωτερική κυτταροτροφοβλάστη (Εικόνα 5.6). Ξεκινά η εμφύτευση της τροφοβλαστικής στιβάδας στο ενδομήτριο που πλέον ονομάζεται φθαρτός. Η θέση της



Εικόνα 5.5 Σχηματική απεικόνιση της ανάπτυξης του ζυγωτού.

εμφύτευσης εντοπίζεται συνήθως στο άνω οπίσθιο τοίχωμα. Στο στάδιο της εμφύτευσης, η διαφανής ζώνη θα έχει εξαλειφθεί πλήρως. Η συγκυτιοτροφοβλαστική στιβάδα διεισδύει στον φθαρτό σχηματίζοντας δακτυλοειδείς προσεκβολές που ονομάζονται λάχνες και καταδύονται εντός του φθαρτού καθώς και σχισμοειδείς χώρους που ονομάζονται μεσολάχνια διαστήματα και γεμίζουν με μητρικό αίμα. Οι λάχνες αρχίζουν να διακλαδίζονται και περιέχουν αιμοφόρα αγγεία του αναπτυσσόμενου εμβρύου, τα οποία καθιστούν εφικτή την ανταλλαγή αερίων μεταξύ μητέρας και εμβρύου. Η εμφύτευση υποβοηθείται από πρωτεολυτικά ένζυμα που εκκρίνονται από συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα και διαβρώνουν τον φθαρτό. Τα συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα παράγουν επίσης ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (human chorionic gonadotropin, hCG), μια ορμόνη που αναστέλλει την εμμηνορρυσία και συντηρεί την κύηση παρατείνοντας τη λειτουργία του ωχρού σωματίου.

Η ανάπτυξη του εμβρύου συνεχίζεται ταυτόχρονα με την εμφύτευση. Τα κύτταρα της εμβρυοβλάστης διαφοροποιούνται σε δυο κυτταρικές στιβάδες: την επιβλάστη (εγγύτερα στην τροφοβλάστη) και την υποβλάστη (εγγύτερα στην κοιλότητα της βλαστοκύστης). Αυτές οι δυο κυτταρικές στιβάδες σχηματίζουν μια αποπλατυσμένη δομή που

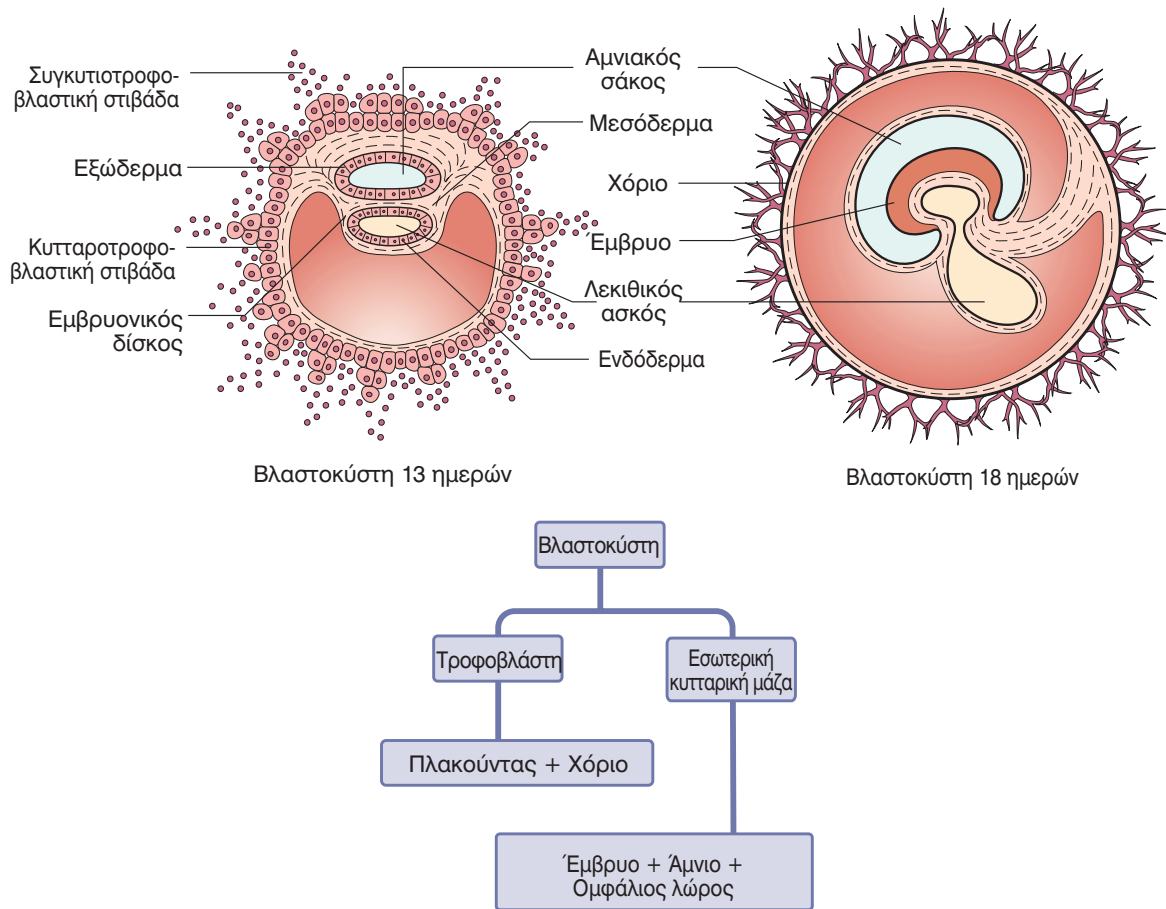
ονομάζεται δίστιβος εμβρυϊκός δίσκος. Η διαδικασία της γαστριδίωσης**, μετατρέπει τον δίστιβο δίσκο σε τρίστιβο (με τρεις στιβάδες). Στη διάρκεια της γαστριδίωσης, τα κύτταρα αναδιατάσσονται και μεταναστεύουν βάσει προκαθορισμένου γενετικού κώδικα. Τρία πρωτογενή βλαστικά δέρματα (πρωτογενείς βλαστικές στιβάδες) αποτελούν τους κύριους εμβρυονικούς ιστούς από τους οποίους θα αναπτυχθούν διάφορες δομές και όργανα. Αυτές οι στιβάδες, που συλλογικά αποκαλούνται αρχική ταινία, πρωτοεμφανίζονται περί τη 15η μέρα.

- Το **εξώδερμα** είναι η καταβολή του ιστού που καλύπτει τις περισσότερες επιφάνειες του σώματος: της επιδερμίδας του δέρματος, των νυχιών και των τριχών. Επιπλέον σχηματίζει το νευρικό σύστημα.
- Το **μεσόδερμα** σχηματίζει τους μύες, τον σκελετό, το χόριο του δέρματος, τον συνδετικό ιστό, τους ουρογεννητικούς αδένες, τα αιμοφόρα αγγεία, το αίμα και τους λεμφαδένες.
- Το **ενδόδερμα** σχηματίζει την επιθηλιακή επένδυση του πεπτικού, αναπνευστικού και ουροποιητικού συστήματος και τα αδενικά κύτταρα οργάνων όπως π.χ. του ήπατος και του παγκρέατος.

Η επιβλάστη διαχωρίζεται από την τροφοβλάστη και σχηματίζει τον πυθμένα μιας κοιλότητας που είναι γνωστή ως αμνιακή κοιλότητα. Το άμνιο σχηματίζεται από τα κύτταρα που επενδύουν αυτήν την κοιλότητα η οποία είναι γεμάτη με νερό και σταδιακά διογκώνεται και πτυχώνεται γύρω από τον δίστιβο δίσκο για να τον περιβάλλει. Το υγρό της αμνιακής κοιλότητας (αμνιακό υγρό) αρχικά αποτελείται από διήθημα του μητρικού εξωκυττάριου υγρού. Αργότερα συνεισφέρει το έμβρυο αποβάλλοντας ούρα. Στο αμνιακό υγρό ανευρίσκονται εμβρυϊκά κύτταρα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον διαγνωστικό έλεγχο γενετικών καταστάσεων μέσω μιας μεθόδου που είναι γνωστή ως αμνιοπαρακέντηση (Κεφάλαιο 11).

Περί τη 16η μέρα, τα μεσοδερματικά κύτταρα σχηματίζουν κατά τη μέση γραμμή έναν κενό σωλήνα που ονομάζεται απόφυση της νωτιαίας χορδής. Αυτή, μετά από μία εβδομάδα περίπου, μετατρέπεται σε μια πιο συμπαγή δομή, τη νωτιαία χορδή. Εξειδικευμένα επαγωγικά κύτταρα και ανταποκρινόμενοι ιστοί δίνουν γένεση στα σπονδυλικά σώματα και τους μεσοσπονδύλιους δίσκους. Ο νευρικός σωλήνας αναπτύσσεται μέσω επιπρόσθετης κυτταρικής μετανάστευσης, διαφοροποίησης και πτύχωσης του εμβρυονικού ιστού. Η όλη διαδικασία, που ονομάζεται νευριδίωση, λαμβάνει χώρα κατά τη μέση γραμμή του εμβρύου και προχωράει τόσο κεφαλικά όσο και ουραία. Τερατογόνα, διαβήτης και έλλειψη φυλλικού οξέος μπορεί να οδηγήσουν σε ελλείμματα του νευρικού σωλήνα.

** Ο όρος γαστριδίωση αναφέρεται στα κατώτερα σπονδυλωτά. Στον άνθρωπο δεν σχηματίζεται γαστρίδιο. Έτσι στα ανθρώπινα έμβρυα, η γαστριδίωση αναφέρεται στην επιθηλιο-μεσεγγυματική μετατροπή στη διάρκεια σχηματισμού των τριών βλαστικών δερμάτων.



Εικόνα 5. 6 Ανάπτυξη της βλαστοκύστης.

Η υποβλαστική στιβάδα του εμβρυοβλάστη δίνει γένεση μόνο σε εξωεμβρυϊκές δομές, όπως π.χ. στον λεκιθικό ασκό. Τα υποβλαστικά κύτταρα μεταναστεύουν κατά μήκος της εσωτερικής κυτταροτροφοβλαστικής επένδυσης του εκκριτικού εξωεμβρυϊκού ιστού του βλαστούκιου, ο οποίος μετατρέπεται σε λεκιθικό ασκό. Ο λεκιθικός ασκός επενδύεται από εξωεμβρυϊκό ενδόδερμα, που με τη σειρά του επενδύεται από εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα. Ο λεκιθικός ασκός αποτελεί την πρωταρχική πηγή θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου για το έμβρυο μέχρις ότου αναλάβει ο πλακούντας αυτόν τον ρόλο. Τα ενδοδερματικά και μεσοδερματικά κύτταρα συμβάλλουν στον σχηματισμό μερικών οργάνων, όπως του αρχέγονου εντέρου που προέρχεται από τα ενδοδερματικά κύτταρα. Μια σωληνοειδής προσεκβολή του ενδοδερματικού ιστού σχηματίζει την αλλάντοϊδα, που εκτείνεται προς τον συνδετικό μίσχο γύρω από τον οποίο σχηματίζεται αργότερα ο ομφάλιος λώρος. Ακολουθώς επάγεται η ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων που εξυπηρετούν την κυκλοφορία του εμβρύου και του πλακούντα (Kay et al 2011). Τα αιματικά νησίδια επί του λεκιθικού ασκού, από τα οποία θα αναπτυχθούν αργότε-

ρα τα αιμοκύτταρα, είναι μεσοδερματικής προέλευσης. Ο υπόλοιπος λεκιθικός ασκός μοιάζει με μπαλόνι που πλέει μπροστά από το έμβρυο μέχρις ότου ατροφήσει κατά το τέλος της 6ης εβδομάδας όταν η αιμοποιητική δραστηριότητα μετατίθεται σε εμβρυονικές θέσεις. Μετά τη γέννηση, το μόνο που απομένει από τον λεκιθικό ασκό είναι μια υπολειμματική δομή στη βάση του ομφάλιου λώρου, η οποία είναι γνωστή ως ομφαλομεσεντέριος πόρος.

Η προεμβρυονική περίοδος είναι κομβικής σημασίας ως προς την έναρξη και διατήρηση της κύησης και της πρώιμης εβρυικής ανάπτυξης. Η αδυναμία ορθής εμφύτευσης μπορεί να οδηγήσει σε έκτοπη κύηση ή αυτόματη αποβολή. Επιπλέον, στη διάρκεια αυτής της περιόδου μπορεί να παρατηρηθούν χρωμοσωμικά ελαττώματα και ανωμαλίες στη δομή των οργάνων (Moore and Persaud 2003).

Στη διάρκεια της εμβρυολογικής ανάπτυξης τα βλαστοκύτταρα, υπό προκαθορισμένο γενετικό έλεγχο, αποκτούν εξειδίκευση πυροδοτώντας περαιτέρω διαφοροποίηση με μεταβαλλόμενη λειτουργικότητα σύμφωνα με τον προκαθορισμένο ρόλο τους (Πλαίσιο 5.2).

Πλαίσιο 5.2 Βλαστοκύτταρα

- Τα βλαστοκύτταρα είναι μη εξειδικευμένα κύτταρα και δίνουν γένεση σε εξειδικευμένα κύτταρα.
- Το ζυγωτό μπορεί να δώσει γένεση σε έναν ολόκληρο οργανισμό, και είναι γνωστός ως **ολοδύναμο** βλαστοκύτταρο.
- Τα αρχέγονα κύτταρα όπως εκείνα της εσωτερικής κυτταρικής μάζας μπορούν να δώσουν γένεση σε πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων και για αυτό είναι γνωστά ως **πολυδύναμα**.
- Η περαιτέρω εξειδίκευση των πολυδύναμων βλαστοκυττάρων δίνει γένεση σε κύτταρα με πιο ειδικές λειτουργίες, τα οποία είναι γνωστά ως **πλειοδύναμα** βλαστοκύτταρα.

Τα βλαστοκύτταρα των ενήλικων οργάνων (γνωστά και ως ενήλικα βλαστοκύτταρα, σωματικά ή ισοειδικά κύτταρα) έχουν την ικανότητα να εξελίσσονται σε οποιονδήποτε τύπο κυττάρων ενός συγκεκριμένου οργάνου – **πλειοδύναμα**. Τα κύτταρα αυτά προάγουν την επιδιόρθωση κατεστραμμένων ή νοσούντων οργάνων. Τα ενήλικα βλαστοκύτταρα μπορεί να παρουσιάζουν κάποια «πλαστικότητα» και μπορεί να έχουν την ικανότητα να χρησιμοποιηθούν σε άλλα όργανα του σώματος.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, επιτρέπεται να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς λόγους κύτταρα που έχουν αφαιρεθεί από το έμβρυο εντός 14 ημερών από τη γονιμοποίηση. Στη διάρκεια της έρευνας σε αυτό το στάδιο, το έμβρυο δεν υφίσταται ως τρισδιάστατη οντότητα και οι ιδιότητές του έχουν μεταβληθεί – ουσιαστικά δεν είναι πλέον «έμβρυο».

Συλλογή βλαστοκυττάρων

Εάν βλαστοκύτταρα από ένα έμβρυο χορηγηθούν σε άλλο άτομο χωρίς γενετική ταύτιση με το έμβρυο-δότη, θα εκδηλωθούν φαινόμενα απόρριψης παρόμοια με τη μεταμόσχευση ιστών.

Τα βλαστοκύτταρα που απαντούν στον ομφάλιο λώρο και μπορούν να συλλεχθούν, προέρχονται από το εμβρυϊκό ήπαρ. Τα περισσότερα βλαστοκύτταρα που απαντούν στον ομφάλιο λώρο είναι προγονικά κύτταρα και παρουσιάζουν κάποιου βαθμού διαφοροποίηση – συνήθως σε αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα.

Τα κύτταρα αυτά μπορούν να προκαλέσουν φαινόμενα απόρριψης εκτός εάν χρησιμοποιηθούν σε άτομο που έχει στενή γενετική ταύτιση με τον δότη, όπως π.χ. στον αδερφό του. Στην περίπτωση αυτή θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η Αρχή Ανθρώπινων Ιστών (Human Tissue Authority, HTA 2010), το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)/Βασιλικό Κολλέγιο Μαιών (Royal College of Midwives, RCM) (2010) και η Trotter (2008) έχουν δημοσιεύσει χρήσιμες κατευθυντήριες οδηγίες που συμβάλλουν στην επικαιροποίηση της μαιευτικής κλινικής πράξης σχετικά με το θέμα της συλλογής βλαστοκυττάρων και την κατά ρουτίνα συλλογή ομφάλιου αίματος για εμπορική χρήση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Carlson B M 2004 Human embryology and developmental biology, 3rd edn. Mosby, Philadelphia
- Chrisler J C 2011 Leaks, lumps, and lines: stigma and women's bodies. *Psychology of Women Quarterly* 35(2):202–14
- Human Tissue Authority (HTA) 2010 guidance for licensed establishments involved in cord blood collection. Accessed online at www.hta.gov.uk (11 April 2013)
- Kay H H, Nelson D M, Wang Y 2011 The placenta. From development to disease. Oxford, Wiley–Blackwell
- Moore K L, Persaud T V N 2003 Before we are born: essentials of embryology and birth defects, 8th edn. Saunders, London
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)/Royal College of Midwives (RCM) 2011 Statement on umbilical cord blood collection and banking. Available at www.rcog.org.uk (accessed 11 April 2013)
- Stables D, Rankin J 2010 Physiology in childbearing: with anatomy and related biosciences, 3rd edn. Baillière Tindall, Edinburgh
- Tortora G J, Derrickson B 2011 Principles of anatomy and physiology. Maintenance and continuity of the human body, 13th edn. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ
- Trotter S 2008 Cord blood banking and its implications for midwifery practice: time to review the evidence? *MIDIRS Midwifery Digest* 18(2):159–64
- Wennink J M B, Delemarre-van de Waal H A, Schoemaker R et al 1990 Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion patterns in girls throughout puberty measured using highly sensitive immunoradiometric assays. *Clinical Endocrinology* 33(3):333–44

ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΜΕΛΕΤΗ

- Coad J, with Dunstall M 2011 Anatomy and physiology for midwives, 3rd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh
- Στο Κεφάλαιο 3 παρατίθεται μια υπερπλήρης και σαφή εξήγηση της ενδοκρινούς δράσης. Το Κεφάλαιο 4 πραγματεύεται τους αναπαραγωγικούς κύκλους σε ανάλογο επίπεδο λεπτομέρειας με σαφείς σχηματικές απεικονίσεις που βοηθούν τον αναγνώστη.
- Johnson M H, Everitt B J 2000 Essential reproduction, 5th edn. Blackwell Science, Oxford
- Αυτό το έγκριτο σύγγραμμα παρέχει στον ενδιαφερόμενο αναγνώστη ένα φάσμα πληροφοριών πολύ ευρύτερο από αυτό που δύναται να παρέχει το ανά χείρας βιβλίο και συνιστάται σε εκείνους που επιθυμούν να μελετήσουν λεπτομερώς τα ορμονικά πρότυπα αναπαραγωγής.
- Schoenwolf G C, Bleyl S B, Brauer P R, Francis-West P H 2009 Larsen's human embryology, 9th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia
- Λεπτομερής εμβρυολογία για τους φοιτητές που επιθυμούν να εμβαθύνουν περισσότερο.