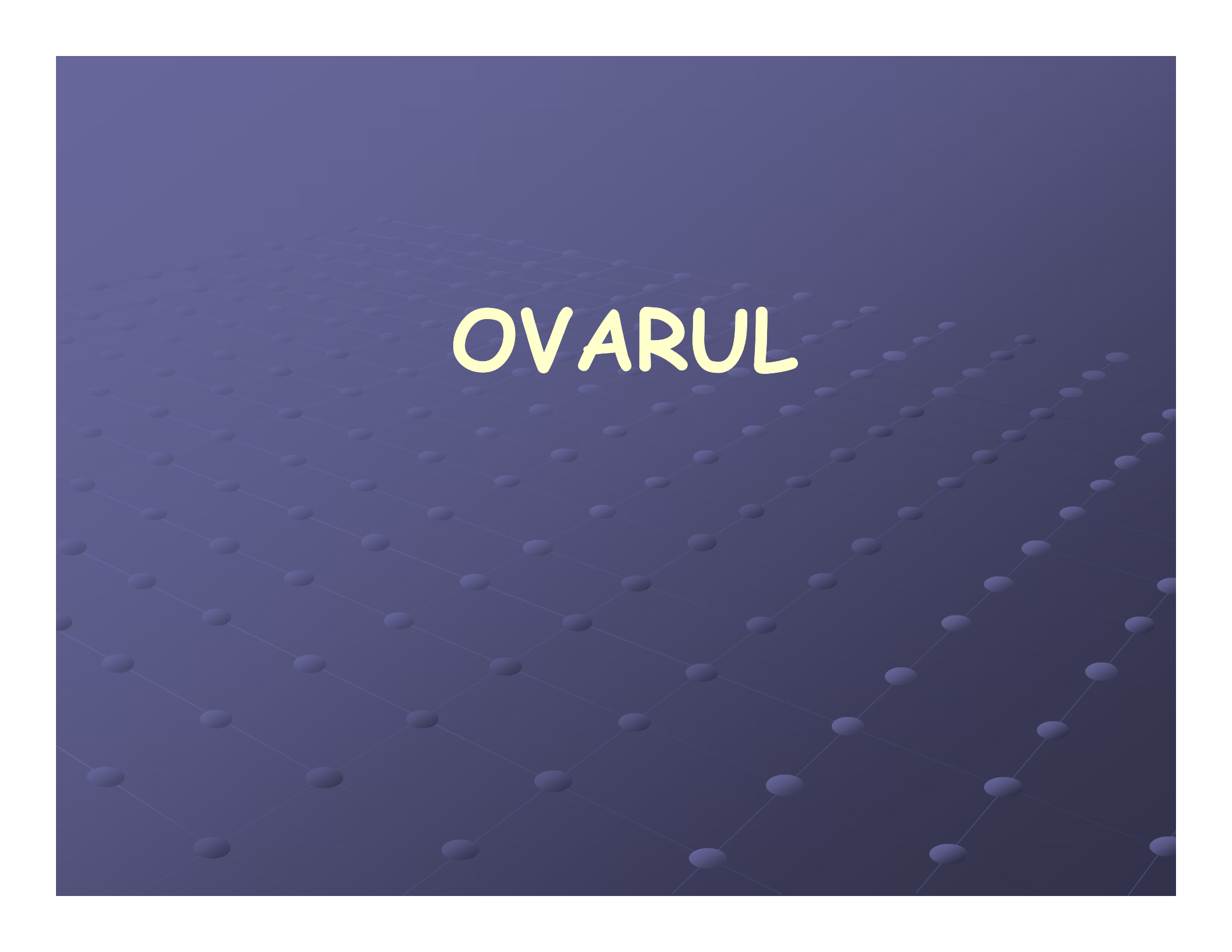


The background is a dark blue gradient with a pattern of small, dark blue spheres arranged in a grid-like fashion, receding into the distance to create a sense of depth.

OVARUL

Anatomia ovarului

- **Elipsoid 2,5 – 5 / 1,5-3 / 0,6-1,5 cm**

- **Histologic:**

- **Elementele histologice**

- Foliculii ovarieni
 - Cel.interstițiale:
 - Corpii galbeni

- **Sectiune transversala:**

- zona corticala (externa): foliculi ovarieni, stroma
 - zona medulara (centala): t. conjunctiv, vase sg., limfatice, nv.
 - hilul ovarian: locul de patrundere a pachetului vasculo-nervos + cel hilare (androgeni)

Histologia ovarului

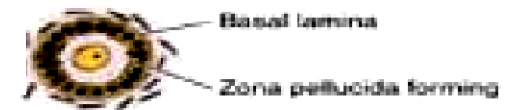
Foliculii ovarieni:

- "Non-growing" - f. primordiali
- "Growing":
 - ✓ primari;
 - ✓ secundari;
 - ✓ terțiari;
 - ✓ de Graaf (matur);
 - ✓ atretici

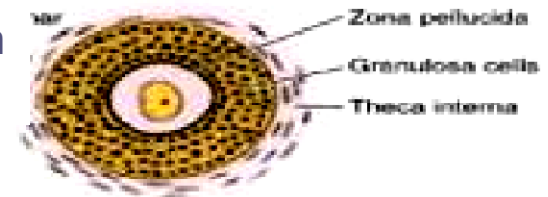
primordial



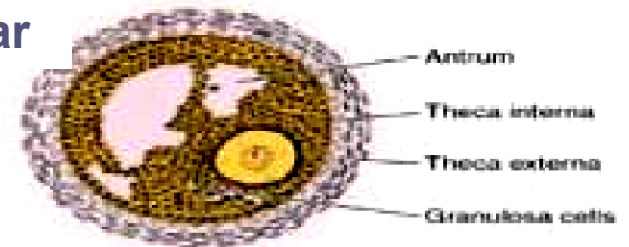
primar



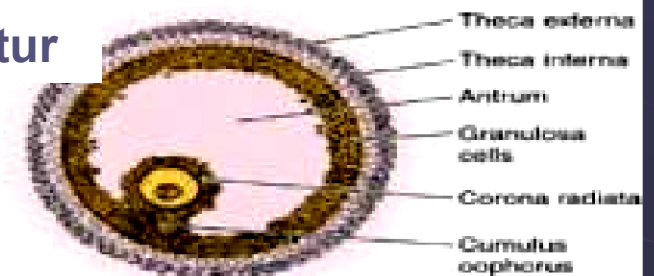
secundar



terțiar



matur



Histologia ovarului

● Foliculii primordiali:

- 90-95% din foliculii ovarieni → menopauza
- recrutarea in proc. de evolutie: luna V v.i.u:7 mil.
- numarul scade progresiv: nastere: 1-2 mil.
pubertate: 300-400.000
- recrutare in proc. de crestere: mec. necunoscut (fact. locali)
- evolutie dependenta de LH, FSH din std. de folicul tertiar

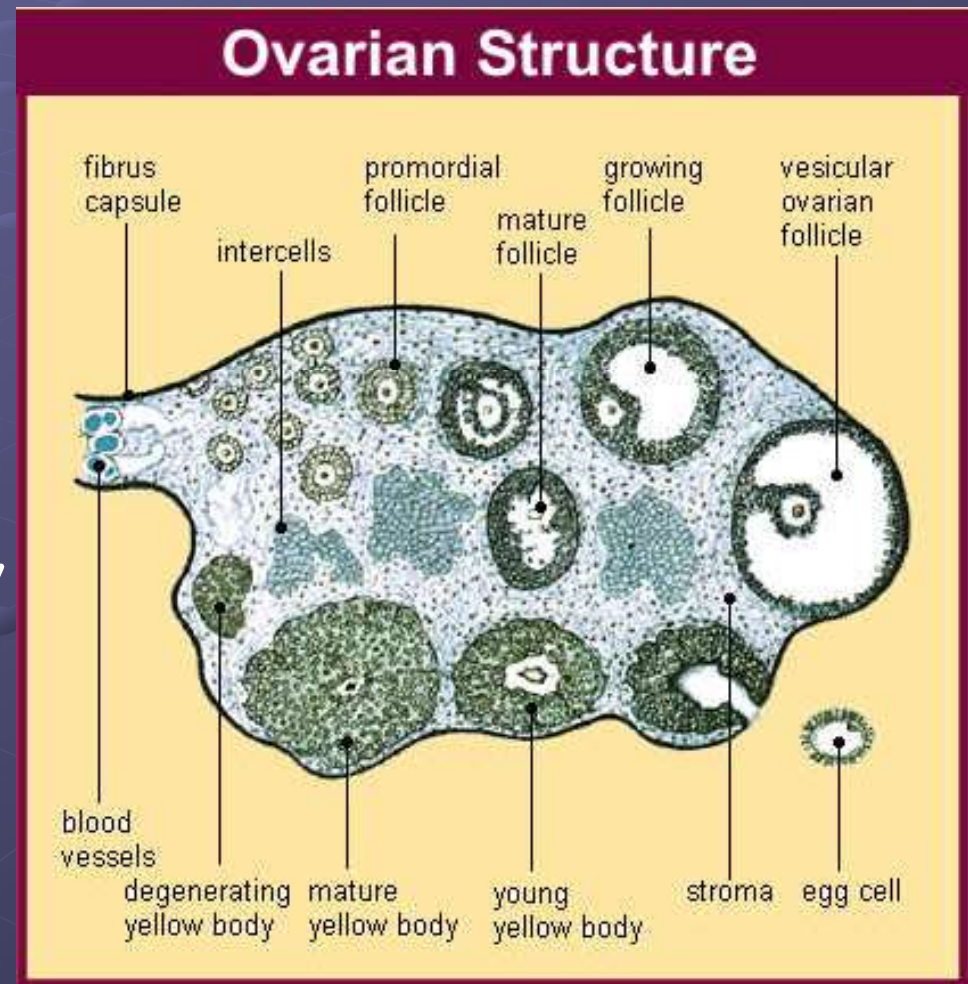
● Foliculii atretici:

- 99.9% din foliculii evolutivi degeneraza (apoptoza foliculara)
- cel. tecale interne hiperplaziate (celule interstitiale sec): sursa de androgeni

Histologia ovarului

● Corpul galben:

- după expulzie ovocit;
- Celule granuloase luteinice;
- Celule tecale luteinice;
- Sintetizează estrogeni, *progesteron*, androgeni;
- Lipsa fecundație – involuție = **luteoliză** = *corp albicans*



Fiziologia ovarului

● Funcții:

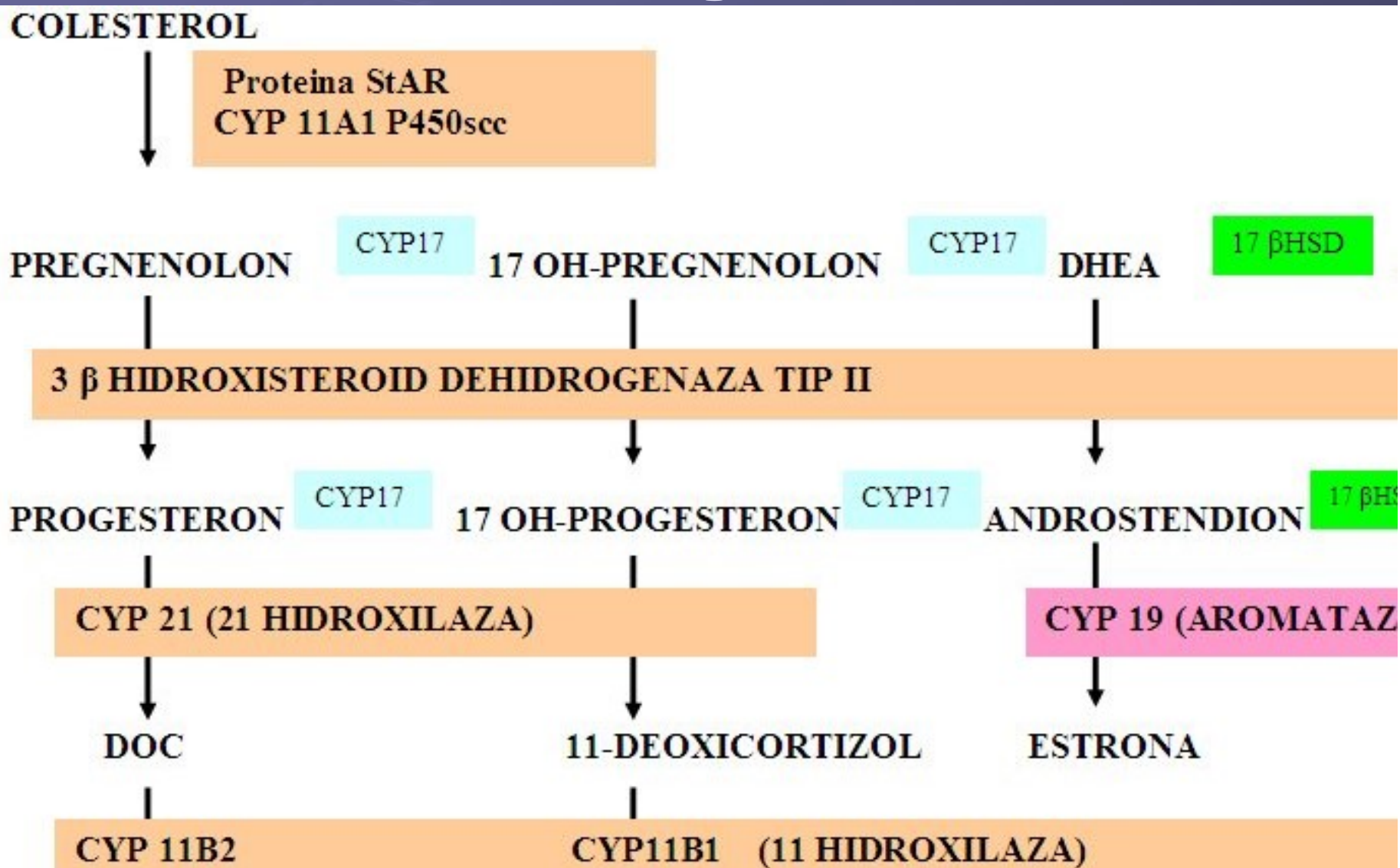
- A. Hormonogeneza;
- B. Gametogeneza

A. Hormonogeneza - sinteza:

- Estrogeni;
- Progesteron;
- Androgeni (cant. mici)

Fiziologia ovarului

- Hormonogeneza -



Fiziologia ovarului

- Hormonogeneza -

● Estrogenii:

- C_{18} , nc. estran;
- estradiol (E_2); estronă (E_1); estriol (E_3)
- Sintetizați în celulele granuloase

Funcții: sexualizarea pubertară;
maturarea tractului genital;
menținerea caracterelor sexuale sec.
proliferarea endometrială

Fiziologia ovarului

- Hormonogeneza -

● Progesteronul

- C_{21} , nc. pregnan;
- corpul galben;

Funcții: - pregătirea endometrului pt. implantarea oului și menținerea sarcinii.

● Androgenii

- C_{19} , nc. androstan;
- celulele interstițiale (tecale, sec., hilare);
- androstendion, testosteron,

Fiziologia ovarului

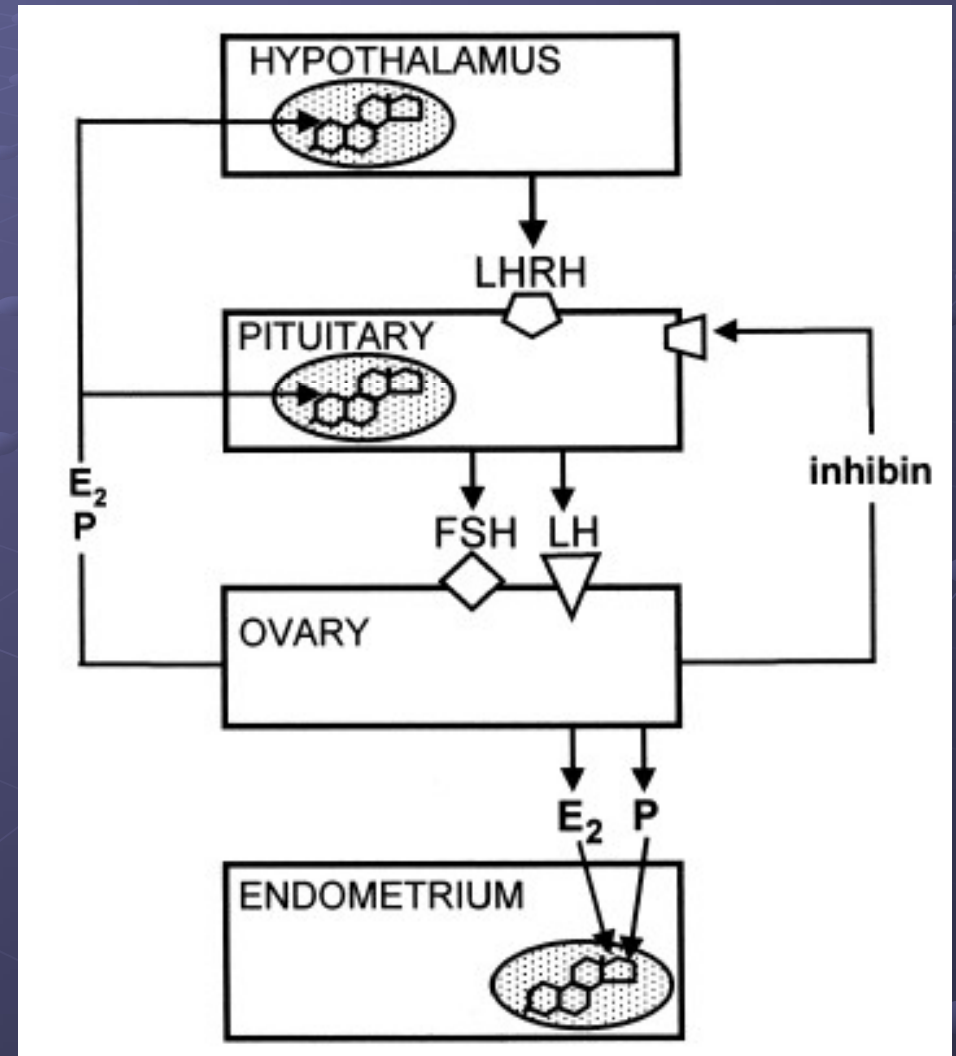
- Controlul hormonogenezei -

● FSH:

- Stim. producerea E2 în **celulele granuloase (aromataza)**;
- Stim. creșterea foliculară
- Stim. indirect secreția de androgeni (↑ expresia R. LH în celulele tecale)

● LH:

- Stimulează sinteza de androgeni în **celulele tecale** și de progesteron în cel. tecale luteinizate (corp galben)

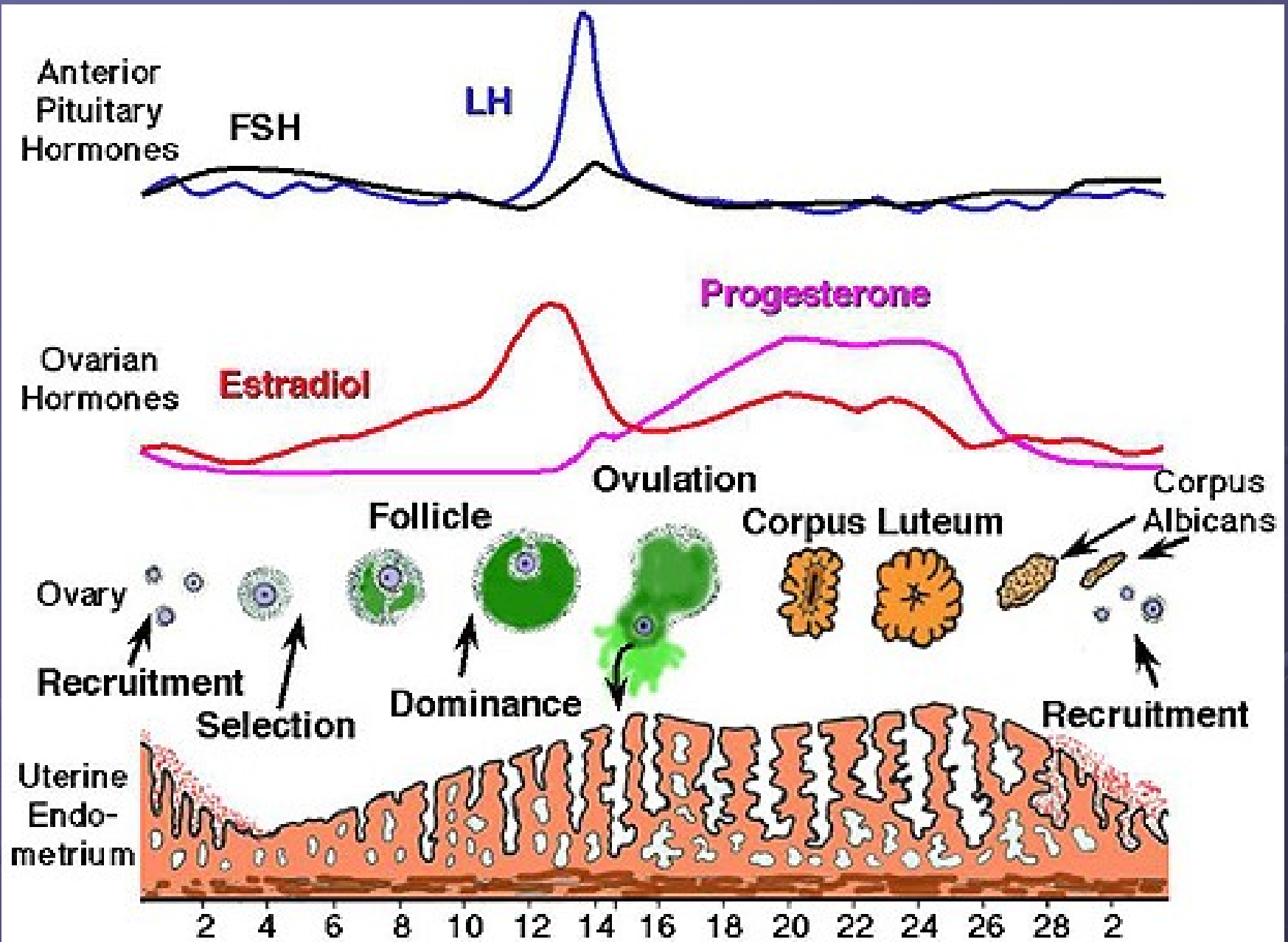


Fiziologia ovarului

- Ciclul menstrual -

- **Medie 28 zile (24-35 zile)**
- **2 faze:**
 - f.foliculară=f.estrogenică=f. preovulatorie → **f. proliferativă;**
 - f. luteală=f. estroprogestativă = f.postovulatorie → **f. secretorie**

Menstruația - durata 4-6 zile;
 - volum 30 ml



Tulburări ciclu menstrual:

- **Bradimenoree/oligomenoree** (35 zile-3 luni);
- **Spaniomenoree** (3-6 luni);
- **Amenoree** (peste 6 luni):
 - primară (lipsă menarhă)
 - secundară (după instalare menarhă)

Infertilitate (incapacitatea unui cuplu de a concepe după 12 luni de contacte sexuale neprotejate)

Fertilizarea

- Ovulul: 24h;
- Spermatozoizii: 3 -5 zile;
- Fertilizarea: 1/3 externă a trompei;
- Trec 3-4zile pana cand ajunge in cavitatea uterina, in stadiul de morula
- Implantarea: ~ a 7-a zi de la fertilizare, in stadiul de blastocist
- Blastocistul se diferentiaza in embrion si trofoblast (cito si sincitiotrofoblast)
- Sincitiotrofoblastul secreta hCG - rol de a mentine corpul galben

Investigații utilizate în disfuncțiile ovariene

Anamneză:

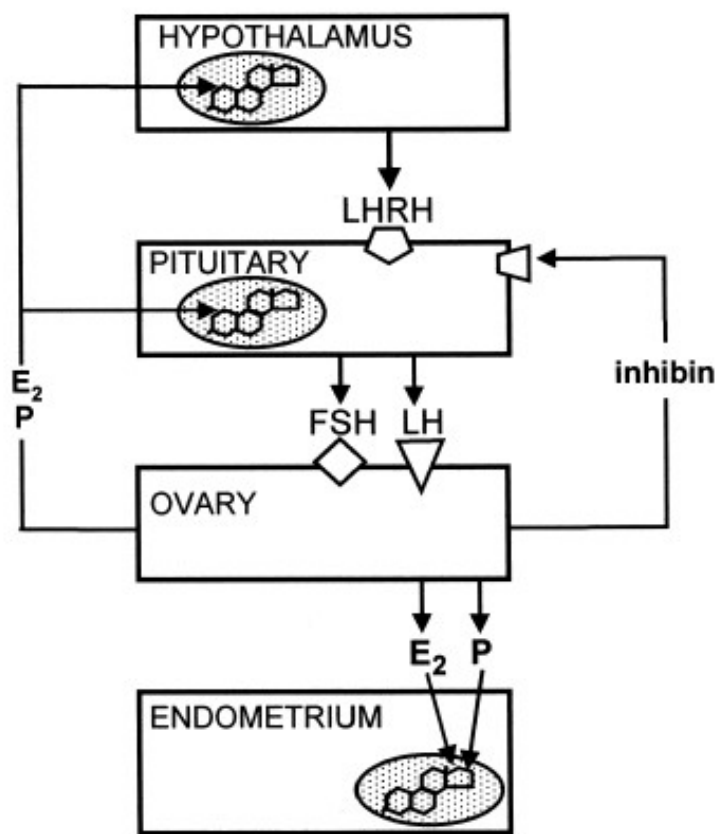
- menarha, ritmicitatea și cantitatea menstruelor, data ultimei menstruații;
- sarcini, nașteri, avorturi;
- hirsutism, elemente de virilizare - momentul instalării;
- cefalee / galactoree

Investigații utilizate în disfuncțiile ovarience

Examenul clinic:

- Talie, greutate;
- Dezvoltarea scheletului (ex: distanța pube-sol);
- Malformații fenotipice (sdr. Turner);
- Elemente de sexualizare - caracterele sexuale sec.;
- Elemente de virilizare;
- Galactoree?

Investigații utilizate în disfuncțiile ovariene



- FSH, LH
- E₂
- Progesteron (z21)
- PRL
- TSH
- ACTH
- Testosteron plasmatic total/liber;
- Metaboliți urinari (17 cetosteroizi urinari)

Investigații utilizate în disfuncțiile ovariene

Examene complementare

● Statusul estrogenic:

- ecografia utero-ovariana (G endometru)
- examen mucus cervical;
- examen citologie vaginală;
- test la progestativ (in amenoreea II);

● Secreția de progesteron:

- măsurare temperatură bazală

Investigații utilizate în disfuncțiile ovariene

● Teste genetice (talie mică cu tulb. ciclu menstrual):

- testul Barr;
- cariotipul

INFERTILITATE:

- FSH, E2 - z 3-5;
- LH preovulator (seric/urinar);
- Monitorizare ecografică utero-ovariană EV;
- Progesteron plasmatic z21;
- Curba temperaturii bazale ($\uparrow$ t°C bazale postovulator);
- Ex mucus cervical;
- Ex biopsie endometru z21

Investigații utilizate în disfuncțiile ovariene

TESTE DE OVULATIE:

- Urmărire ecografică
- Curba temperaturii bazale
- Teste pentru determinarea rapidă a LH-ului urinar

DIAGNOSTIC DE SARCINĂ:

Clinic: col moale, catifelat;

Hormonal: dozare beta hCG seric;

reacție calitativă pt hCG urinar – testul de sarcină;

Ecografie uteroovariană endovaginală (4,5-5 săptăm.)

Dozările hormonale (beta hCG) – diagnostic precoce: la 8-10 zile de la fecundație

TESTICULUL

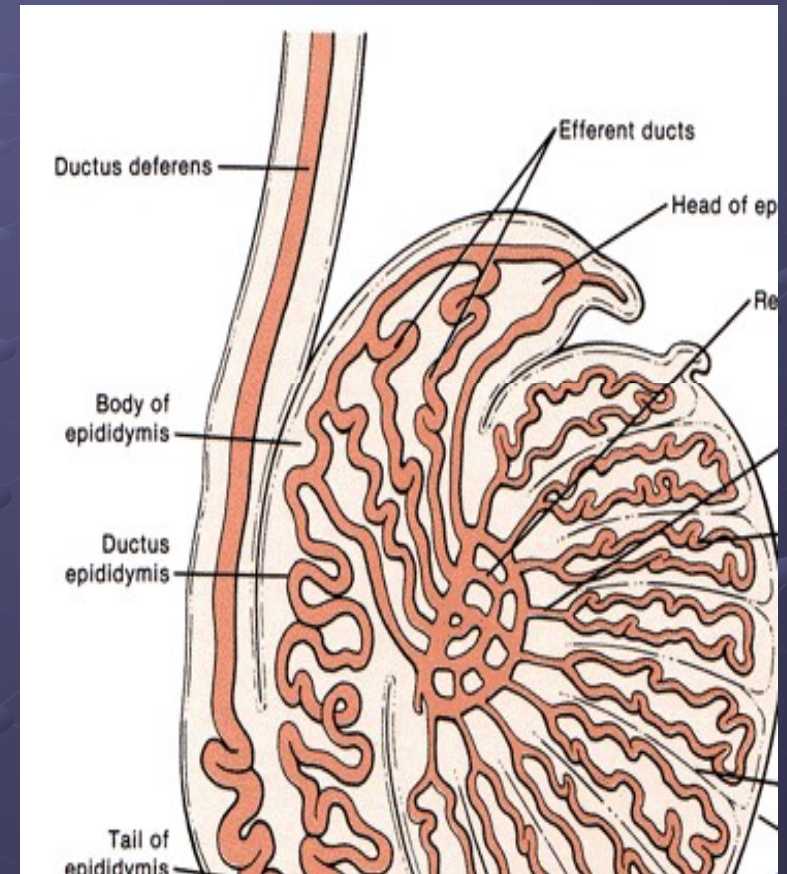
Anatomia și histologia testiculului

2 componente majore:

1. rețeaua de tubi
2. celulele interstițiale (Leydig)

REȚEAUA DE TUBI:

- Tubi seminiferi contorți (400-800/testicul; celule Sertoli+celule germinale)
- Căile spermatices
 - Intratesticulare (tubi drepti, rete testis);
 - Extratesticulare (ducte eferente; epididim; duct deferent; duct ejaculator→uretra prostatică)



Fiziologia testiculului

Funcții:

A. Sinteza hormonală

B. Spermatogeneza

A. Sinteza hormonală

- La nivelul celulelor Leydig;
- precursor: colesterol
- Hormonii testiculari:

testosteron;

dihidrotesteron;

androstendion;

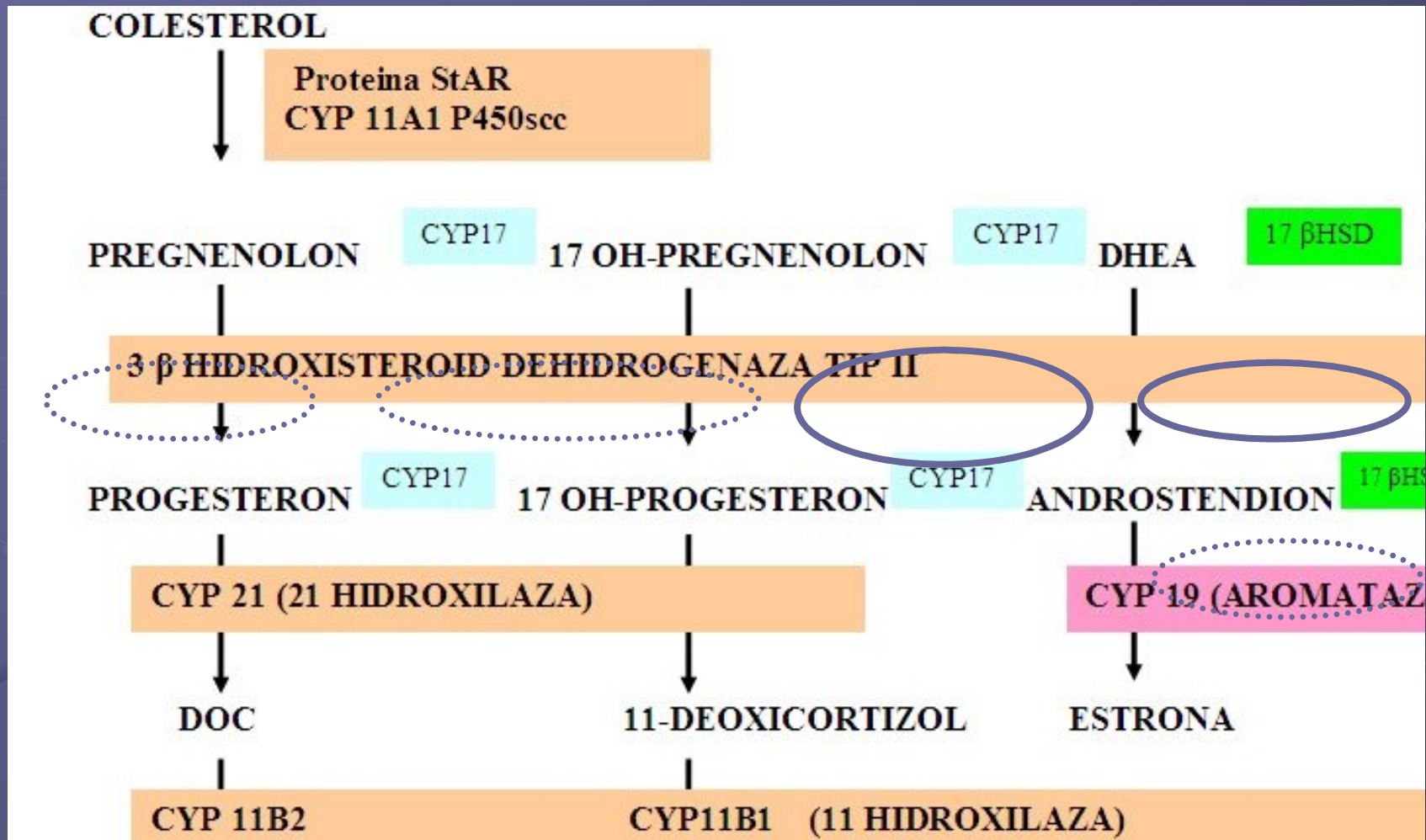
estradiol - cant f mici

precursori: 17OH progesteron; progesteron;

pregnenolon - cant f mici

Fiziologia testiculului

- Sinteza hormonală -



Testosteron → dihidrotosteron
5α reductaza

Fiziologia testiculului

- Sinteza hormonală -

- Rata secreției zilnice de testosteron: 6 mg, din care 25 μ g depozitat în testicul
- Ritm circadian de secreție, maxim dimineața
- În plasmă
 - Legat de albumine - 54%;
 - Legat de SHBG - 44%;
 - Liber - 2% - fracția **efectiv liberă** este mult mai mare, datorită disocierii testosteron - proteine plasmatică în capilare.

☞ Productia de SHBG este:- stimulata de estrogeni
- inhibata de testosteron

Fiziologia testiculului

- Sinteza hormonală -

Metabolizare periferică testosteron:

- Hidroxilare, conjugare - dioli, trioli conjugați (50%) - hepatic
- **17 beta HSD** - 17 cetosteroizi urinari (40%);
- **5α reductaza** - dihidrotestosteron (6-8%)
- **aromataza (țes. adipos):**
 - Testosteron → estradiol (0,3%)
 - Androstedion → estrona

☺ Estradiolul și DHT sunt secretați direct de testicul, dar provin și din metabolismul periferic al testosteronului

Fiziologia testiculului

- Sinteza hormonală -

- Dihidrotestosteronul - activitate de 2x mai intensă decât testosteronul
- 5 α reductaza - 2 izoenzime cu localizări diferite
 - Tip I - ficat, glande sebacee, piele postpubertar;
 - Tip II - ficat, tract urogenital, piele genitală
- Acțiune periferică: receptori citoplasmatici, comuni pentru T și DHT

Fiziologia testiculului

- Sinteza hormonală -

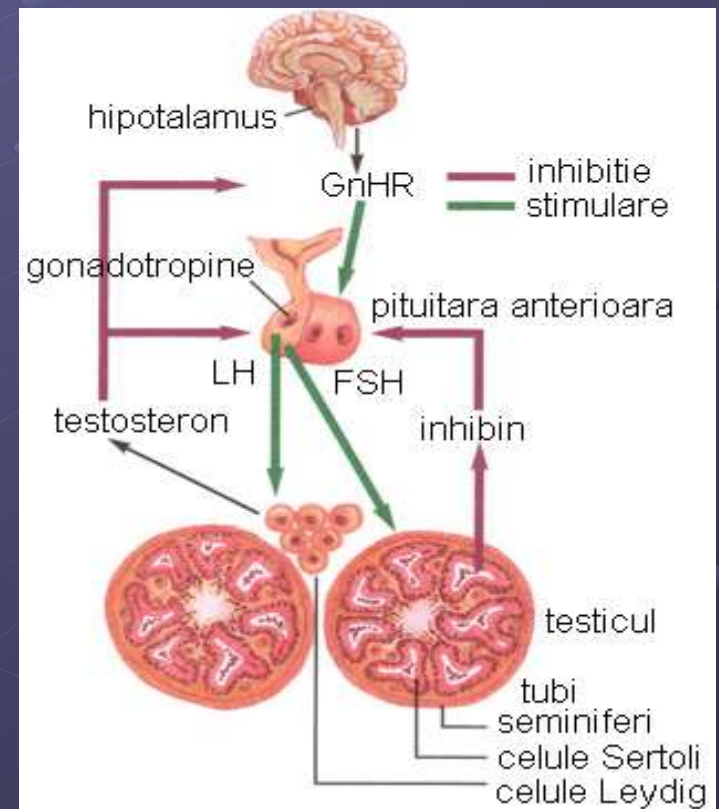
Acțiunile androgenilor:

- Sexualizarea OGE, OGI în v.i.u;
- Apariția caracterelor sexuale sec.;
- Saltul statural pubertar;
- Efect anabolic proteic;
- Stimularea secreției glandelor sebacee;
- Inițiere, menținere spermatogeneză;
- Funcția glandelor accesorii tract urogenital;
- Comportament sexual și potența
- Reglare secreție gonadotropi

Fiziologia testiculului

- Controlul hormonogenezei -

- **GnRH** -ul stimuleaza eliberarea LH, FSH
- **LH**-ul act. pe cel. Leydig => testosteron
- **FSH**-ul act. pe cel Sertoli => ABP, proteina de legare a testosteronului => conc. crescute de T la niv. tubilor seminiferi
- Feed-back neg.:
 - T → LH
 - Inhibina (cel. Sertoli) → FSH

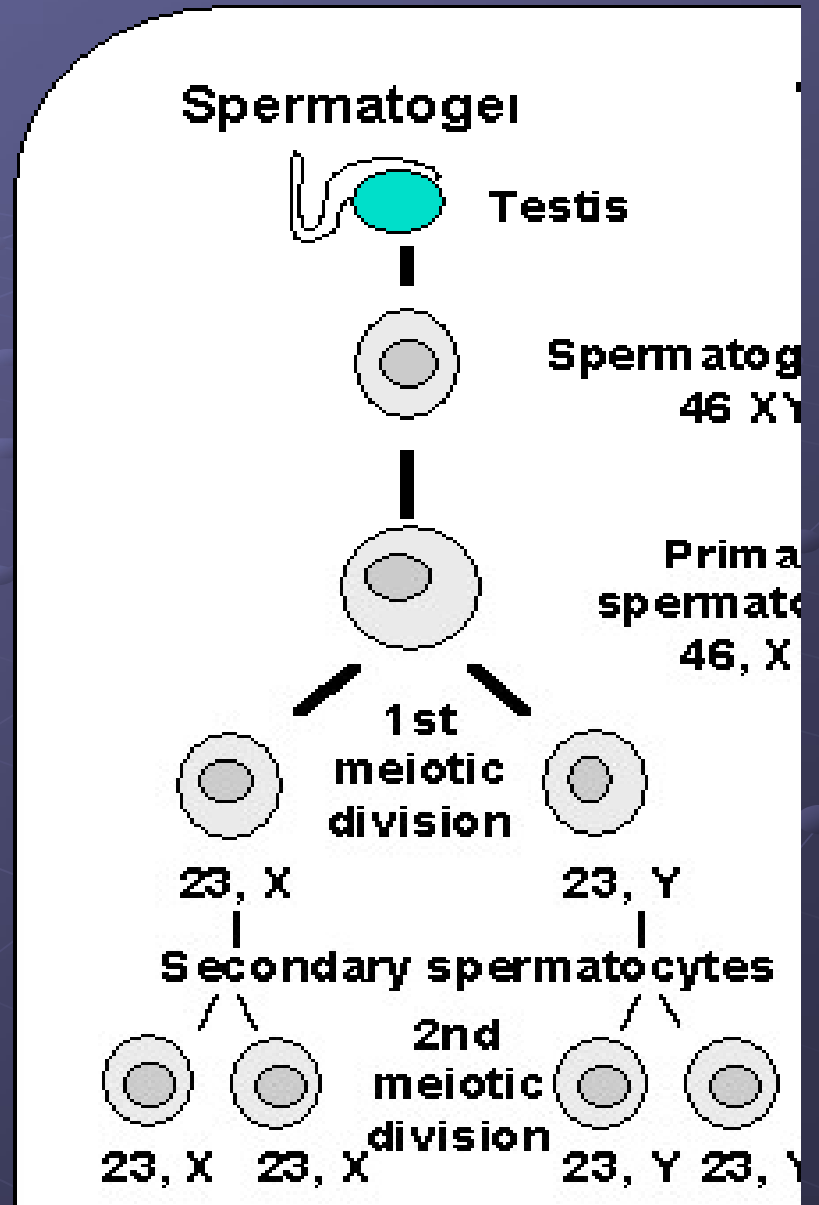


Fiziologia testiculului

- Spermatogeneza -

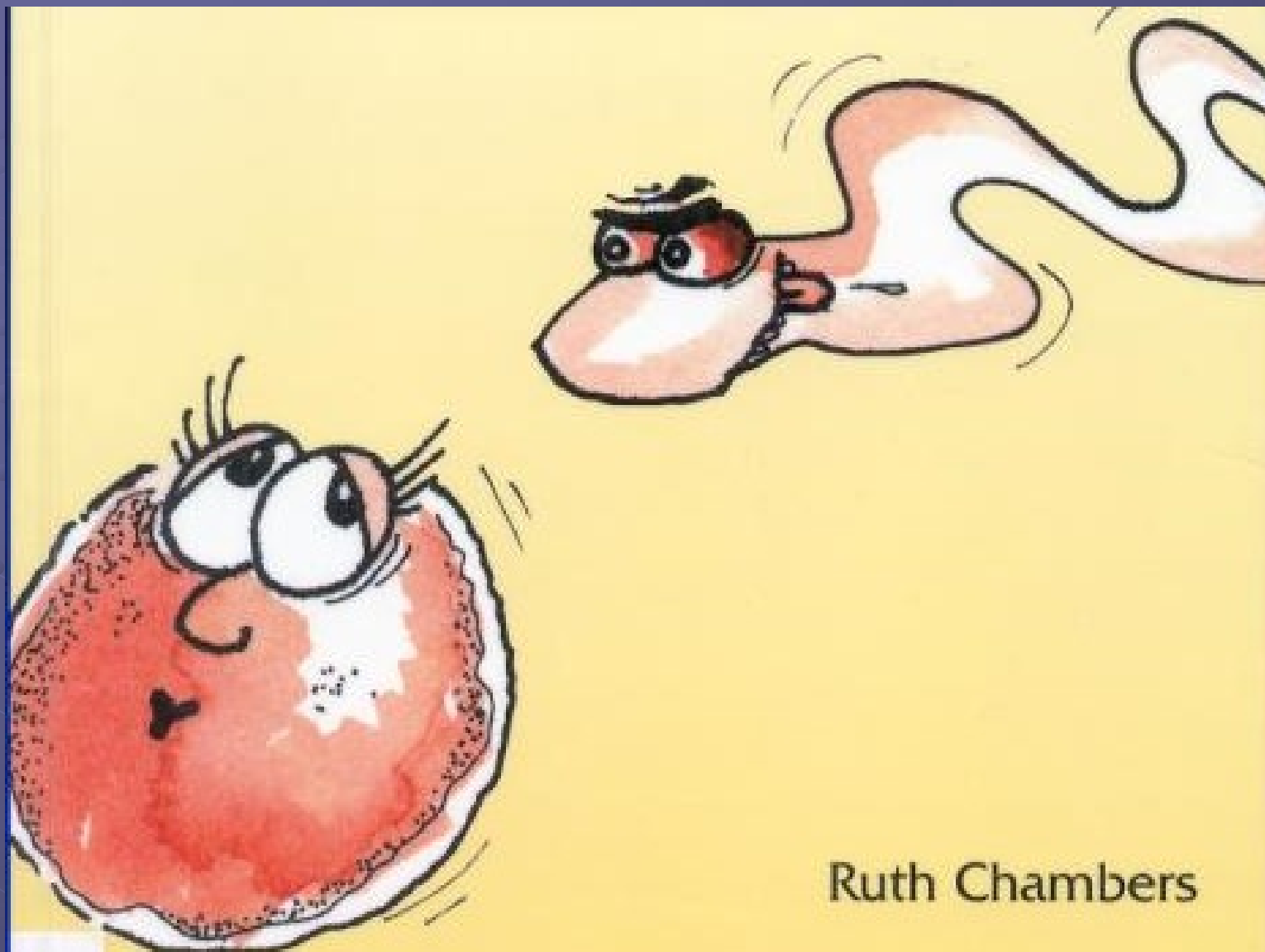
Cuprinde 3 procese

1. Multiplicarea celulelor germinale
 2. Diviziunea meiotică - reducerea nr. cromozomi
 3. Formarea unei suprastructuri ce permite motilitatea spermatozoizilor
- Spermatogeneza începe în luna 2 v.i.u. - 3×10^5 spermatogonii
 - După pubertate - zilnic 10^8 spermatozoizi
 - Durata spermatogenezei - 70 zile
 - Transport spermă până la ductul ejaculator: 12-21 zile; în timpul transportului - maturarea spermatozoizilor



Fertilizarea

- Necesită modificări prealabile ale spermatozoizilor - **capacitație**
- Durata 2-6 ore;
 1. Creșterea motilității;
 2. Reacția acrozomală - eliberarea de la acest nivel a enzimelor proteolitice și hidrolitice - străpungerea cumulus ooforus și corona radiata



Ruth Chambers

Explorarea funcției testiculare

-Funcția celulelor Leydig-

A. Examenul clinic și anamnestic

- Examen schelet;
- Dezvoltarea musculaturii;
- Topografia țesutului adipos;
- Rata de creștere pilozitate facială;
- Libidoul;
- Fertilitatea;
- Dimensiunile, consistența testiculelor

Explorarea funcției testiculare

B. Dozări hormonale

- LH, FSH plasmatic;
- Testosteron plasmatic total;
- Testosteron plasmatic liber (2%);
- Dihidrotestosteron plasmatic (10% testosteron total);
- 17 CS urinari (40% au origine testiculară);
- PRL
- Test stimulare LH cu GnRH - creștere de 4-5x la 30min

Explorarea funcției tubilor seminiferi

A. Examen clinic al testiculelor

- In ortostatism, tubii seminiferi conferă 60% din volumul testiculului
 prepubertar ~ 2 ml
 la adult: 12-15 ml

B. Spermograma

După 3-5 zile repaus sexual

Volum = 2-6 ml - normospermie;

↓ - parvispermie (inhibiție psihică; afectarea prostatei, veziculelor seminale)

0 - aspermie;

↑ - multispermie (repaus sexual; procese inflamatorii gl. anexe)

Explorarea funcției testiculare

B. Spermograma

Aspect: normal - opalescent, lactescent,
vâscos-filamentos;

dens - abțință;

apos, transparent - azoospermie;

gălbui - procese inflamatorii acute
roz-brun (hemospermie)

pH - ușor alcalin = 7-8,7

Explorarea funcției testiculare

B. Spermograma

Număr spermatozoizi > 20 mil/ml

> 120 mil/ml - polizoospermie

< 20 mil/ml - oligospermie

lipsă - azoospermie -

disgenezie gonadală, obstrucție canale excreție

Motilitatea > 50% mobili la 1 oră

astenospermie

akinezie (anticorpi antispermatici)

Explorarea funcției testiculare

B. Spermograma

Morfologia - minim 30% forme normale (cap, col, piesă intermediară, coadă);

- teratospermie (bicefali, macrocefali, bi, pluricaudali, acaudali etc.)

Celularitate - leucocite, cel epiteliale, cel imature spermatogeneză - procent mai mic de 2%

Explorarea funcției testiculare

C. Biopsia testiculară

- Azoospermie, FSH normal - obstrucție tubi spermatici
- Azoospermie, FSH crescut - sdr. Klinefelter cu mozaicism limitat la testicul

D. Investigații cromozomiale

- Test Barr:
- Cariotip

SEXUALIZAREA ORGANISMULUI

SEXUL EMBRIONULUI:

determinat genetic in momentul fertilizarii

Sexualizarea (sex development)

- Incepe in VIU si este completa la sfarsitul pubertatii (caractere sexuale secundare, capacitatea de reproducere, statura finala)
- Proces dinamic ce necesita interactiunea unei multitudini de gene, proteine, molecule semnal, factori paracrini si stimuli endocrini

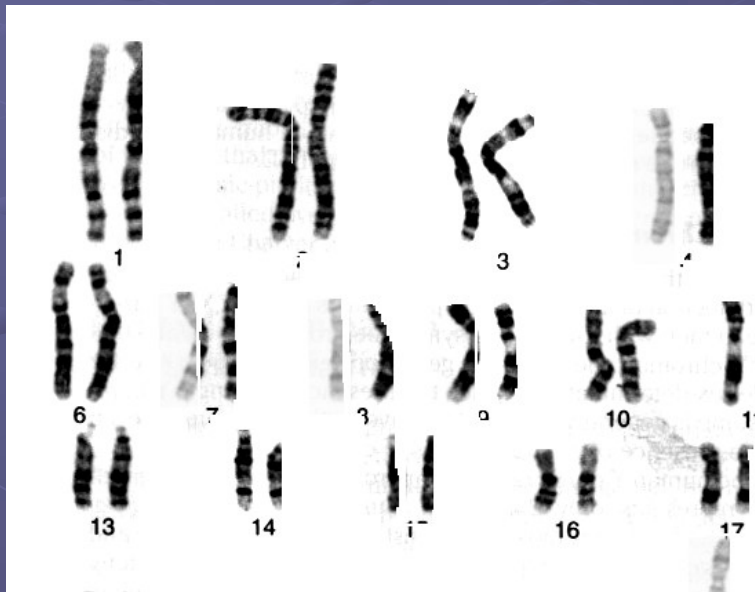
Etapele sexualizării intrauterine

- A.1. Determinarea sexului cromozomial (cz X sau Y)
- A.2. Determinarea sexului gonadal (testicul sau ovar)
- A.3. Determinarea sexului fenotipic sau anatomic (OGI, OGE masculin sau feminin)
- A.4. Sexualizarea neuro-comportamentală

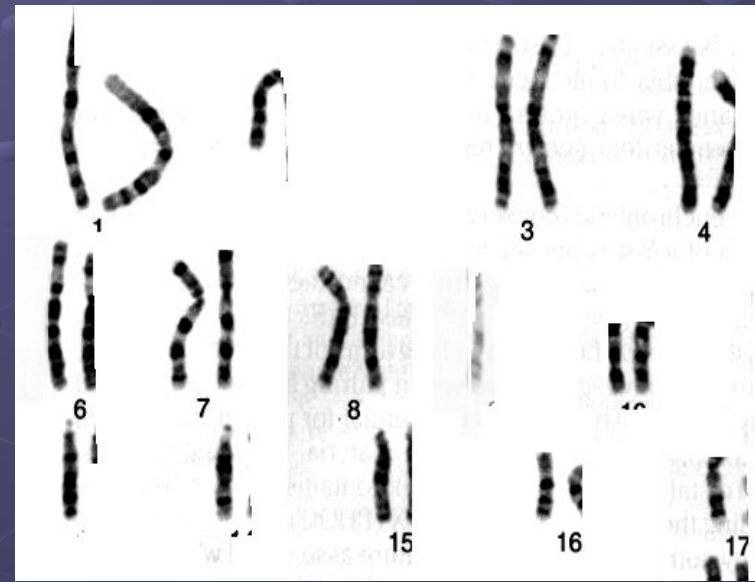
A.1. SEXUL CROMOZOMIAL

Determinat in momentul fertilizarii, prin contopirea a 2 gameti cu cate un set haploid de cromozomi:

Ovul (23,X) + spermatozoid (23, Y sau 23, X) = zigot cu set diploid de cromozomi (46,XY sau 46,XX)



A. Cariotip 46, XY



B. Cariotip 46, XX

(Williams Textbook of Endocrinology, 2008, p786)

A2. DETERMINAREA SEXULUI GONADAL

Formarea ovarului: proces pasiv

Formare testiculului: proces activ ce necesita expresia genei *SRY* (localizata pe cr. Y)

→ codifica un factor de transcriptie = testis determining factor (*TDF*), responsabil pentru:

- Diferentierea celulelor Sertoli
- Diferentierea celulelor Leydig
- Diferentierea celulelor peritubulare

Absenta genei *SRY* duce la diferentierea intrinseca a gonadei bipotentiale in ovar

A.3. SEXUALIZAREA FENOTIPICA

FORMAREA OGI

Formarea OGI are loc la sfarsitul lunii a II-a → a III a de v.i.u din cele 2 perechi de ducte genitale:

- ❖ ductele mezonefrotice (Wolf)
- ❖ ductele paramezonefrotice (Muller)

Formarea OGI feminine - proces pasiv, nu necesita prezenta ovarului

- ductele Wolff se atrofiaza si dispar
- ductele Muller evolueaza in:
 - trompe
 - uter
 - portiunea superioara a vaginului

Formarea OGI masculine - necesita prezenta testiculului:

- ductele Wolff, sub act. Testosteronului secretat de celulele Leydig fetale evolueaza in : ducte deferente, epididim, canal deferent, canal ejaculator, vezicula seminala
- ductele Muller involueaza sub actiunea hormonului AMH - secretat de cel Sertoli

A.3. SEXUALIZAREA FENOTIPICA FORMAREA OGE

- Are loc: luna a III-a → luna a V-a de v.i.u
- Pana in a 8-a sapt. OGE: identice pt ambele sexe - std. indiferent
- Sf. lunii a II-a, in jurul cloacei (cav. in care se deschid vezica urinara, ductele genitale si intestinul) se formeaza 2 ingrosari:
 - tuberculul genital, situat median
 - plicile sau mugurii genitali, situati lateral

A.3. SEXUALIZAREA FENOTIPICA

FORMAREA OGE

- Formarea OGE masculine - proces activ; depinde de actiunea DHT - metabolitul activ al testosteronului
 - tuberculul genital → penis;
 - mugurii genitali participa la :
 - formarea penisului
 - inchiderea santului penian => uretra peniana
 - formarea celor 2 saci scrotali uniti pe linia mediana (rafeu scrotal)
- Formarea OGE feminine - proces pasiv
 - tuberculul genital, ramane slab dezvoltat, formand clitorisul
 - mugurii genitali formeaza:
 - vaginul - portiunea inferioara
 - labiile mari si mici

A.4 SEXUALIZAREA NEURO-COMPORTAMENTALA

3 componente distincte:

Identitatea de sex (gender identity): propria identificare a individului ca fiind barbat sau femeie

Comportamentul sexual (gender role): Caracteristicile comportamentale diferite intre cele 2 sexe:

- preferinta pentru jucarii
- agresivitatea fizica
- interactiunile in grup

Orientarea sexuala (sexual orientation):

- optiunea pentru un partener, interesul erotic
- hetero/homo/bisexuala

Menopauza

- Insuficiență ovariană primară fiziologică
- Perioadă caracterizată prin modificări endocrine, somatice, psihologice:
 - ce pot modifica calitatea vieții pacientei și
 - pot sta la baza unor procese patologice;
- Diagnostic retrospectiv anamnesthic: lipsa menstruației de 12 luni
- Vârsta medie: 50-51 ani; < 40 ani - menopauză precoce
- Cauza: epuizarea pool-ului de foliculi primordiali ce pot fi selectați pentru foliculogeneză (câteva milioane la naștere, câteva sute de mii la pubertate, câteva sute ovulatori în perioada fertilă)

Menopauza

- **Perimenopauza:** perioada care precede și urmează menopauzei; 2-3 ani înainte, 1 an după instalarea menopauzei
- **Modificări ale ritmicității și cantității ciclului menstrual:**
 - tahimenoree;
 - bradi/spaniomenoree (oligomenoree, amenoree);
 - hiper/hipomenoree;
 - dismenoree

Menopauza

- Modificări hormonale -

- **Anovulație** - scăderea secreției de progesteron,
- Scăderea secreției de estrogeni → creșterea secreției de FSH $\uparrow\uparrow$, LH $\uparrow$
- **FSH > 30 (40) mUI/ml** - diagnostic de menopauză (insuficiență ovariană primară)
- **Creșterea raportului E1/E2** (aromatizare androgeni la E1 în țesutul adipos periferic)

Menopauza

- Manifestări clinice -

- **Tulburări ciclu menstrual**
- **Tulburări vasomotorii** – bufeurile ("hot flash"): dispar după 1-6 ani;
etiopatogenie necunoscută (modificări neurotransmițători cerebrali)
- **Tulburări neurovegetative**: palpitații, transpirații, cefalee, colon iritabil etc.
- **Tulburări psihice**: anxietate, iritabilitate, modificări dispoziție, insomnie etc.

Menopauza

- Patologie asociată -

● Efecte asupra metabolismului lipidic:

- Profil lipidic aterogen ($\uparrow$ TG, $\uparrow$ LDL-col; $\downarrow$ HDL-col);

● Efecte cardiovasculare:

- Hipertensiune arterială, oscilații tensionale;
- Risc de BCI, AVC prin creșterea coagulabilității și dislipidemie cu aterotromboză

Menopauza

- Patologie asociată -

- **OSTEOPOROZA** - modificarea calității osului cu creșterea riscului de apariție a fracturilor de fragilitate (la traumatisme minime)

Investigații - DXA - absorțimetrie duală cu raze X;

Parametrii: **Scor T** - număr de deviații standard între densitatea minerală osoasă (DMO) a pacientului și valoarea de referință a DMO adult tânăr;

Scor Z - număr de deviații standard față de valoarea de referință a DMO pentru populația de aceeași vârstă și același sex

Menopauza

Diagnosticul osteoporozei

- Scor T : - valori normale > -1 ;
 - osteopenie : între -1 și $-2,5$
 - osteoporoză: $< -2,5$
- Scor Z : < -2 - osteoporoză secundară, nu doar sexoidoprivă

Tratamentul menopauzei

● Objective:

- ✓ Ameliorarea calității vieții – trat. simptomatic;
- ✓ Prevenirea și combaterea osteoporozei;
- ✓ Prevenirea și combaterea tulburărilor cardiovasculare și a dislipidemiei

Tratamentul menopauzei

- **Premenopauză** – tratament progesteric – inducerea menstruelor, combaterea hiperplaziei endometriale și a sângerărilor neregulate
- **Preparate:**
 - Utrogestan (progesteron);
 - Duphaston (didrogesteron);
 - Orgametril (linestrenol);

Tratamentul menopauzei

● Menopauza precoce:

Tratament substitutiv

- ✓ **estro-progestativ (uter)**
 - preparate orale (combinație E+P)
 - E transdermic (gel, plasturi) + P p.os
 - plasturi cu E + P
- ✓ **doar estrogeni (menopauză chirurgicală)**

*Efecte: amendarea tulb. psihice și
neurovegetative, prevenția osteoporozei*

Tratamentul menopauzei

● Monitorizare:

- profil lipidic
- control senologic, mamografie;
- examen Babeş-Papanicolau;
- ecografie uteroovariană cu SEV.

● Riscuri:

- Neoplasm sân (E+P), neoplasm col uterin (E)
- Accidente cardiovasculare (AVC, IMA)
- Accidente tromboembolice
- Neoplasm endometrial (E fără P)

Tratamentul menopauzei

● Tratamentul osteoporozei:

- Calciu (1g/zi), vitamina D (800-1600 ui/zi);
- Bifosfonați: Alendronat, Risedronat, Ibandronat, ac zoledronic
- PTH sintetic inj (Teriparatid)
- Evista (Raloxifen) – modulator selectiv al receptorilor estrogenici (SERM) – contraindicații pentru terapie substitutivă EP (ex: neo sân)

Tratamentul menopauzei

● Tulburări neurovegetative:

- Terapia EP (risc-beneficiu !!!);
- Preparate de fitoestrogeni (ex. estrogeni din soia);
- Altele: anxiolitice (benzodiazepine), clonidină, SSRI - venlafaxina etc.

● Tulburări atrofile tract urogenital:

- Preparate estrogenice locale (cremă, ovule - Colpotrophin, Ovestin)
- Parasimpatolitic - Driptane (mictiuni imperioase)