



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:**

**ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΑ & ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΑ**  
**ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ**  
**ΜΙΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**



**ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:**

**ΟΖΟΥΝΙ ΜΠΙΧΑΝΕ – Α.Μ.: ΜΑ01441**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:**

**ΗΛΙΑ ΕΙΡΗΝΗ**  
**ΜΑΙΑ Π.Ε., M.Sc.**  
**ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ Π.Δ.Μ.**

**Πτολεμαΐδα, 2022**

## **«ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ»**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την επιβλέπουσα καθηγήτρια Ηλία Ειρήνη του Τμήματος Μαιευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας, που μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ με ένα αντικείμενο της αρέσκειας μου. Χωρίς την βοήθεια και την καθοδήγησή της, δεν θα ήταν δυνατή η περάτωση της πτυχιακής μου εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου, τις φίλες μου και όλους τους διδάσκοντες της σχολής μου, που με στήριξαν και με εκπαίδευσαν καθ' όλη τη διάρκεια των φοιτητικών μου χρόνων.

**ΔΗΛΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΗΨΗΣ**  
**ΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΕΥΘΥΝΗΣ**

"Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι αποκλειστικός συγγραφέας της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς στην εργασία αυτή. Έχω αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές, όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία είτε βάση επιστημονικής παράφρασης. Αναλαμβάνω την προσωπική και ατομική ευθύνη ότι σε περίπτωση αποτυχίας στην υλοποίηση των ανωτέρω δηλωθέντων στοιχείων, είμαι υπόλογος έναντι λογοκλοπής, γεγονός που σημαίνει αποτυχία στην Πτυχιακή μου Εργασία και κατά συνέπεια αποτυχία απόκτησης του Τίτλου Σπουδών, πέραν των λοιπών συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων. Δηλώνω, συνεπώς, ότι αυτή η Πτυχιακή Εργασία προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμένα προσωπικά και αποκλειστικά και ότι, αναλαμβάνω πλήρως όλες τις συνέπειες του νόμου στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δε μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής άλλης πνευματικής ιδιοκτησίας."

Όνομα και Επώνυμο Συγγραφέα (Με Κεφαλαία):

Υπογραφή

(Ολογράφως, χωρίς μονογραφή):

Ημερομηνία (Ημέρα – Μήνας – Έτος):

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος (ΕΚ) στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα αποτελεί συνδυαστικό φαινόμενο διεγερτικών και ανασταλτικών παραγόντων οι οποίοι συνεργάζονται με τρόπο ώστε να διασφαλίζουν την γυναικεία γονιμότητα. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό, αποτελεί η μηνιαία περιοδικότητα φαινομένων για την παραγωγή ενός ώριμου ωαρίου κάθε μήνα, καθώς και την προετοιμασία του ενδομητρίου για να υποδεχτεί την εμφύτευση της βλαστοκύστης εφόσον έχει προηγηθεί η γονιμοποίηση του ωαρίου στην σάλπιγγα και το αναπτυσσόμενο έμβρυο έχει εισέλθει στο ενδομήτριο.

Ωστόσο όμως, με τα χρόνια η πλειονότητα και τα αποθέματα των ωοθυλακίων χάνονται και εξαντλούνται, η περίοδος αυτή σηματοδοτείται από ορμονικές μεταβολές, οι οποίες καθορίζουν την περίοδο της γυναίκας στην περιεμμηνόπαυση και ύστερα στην εμμηνόπαυση. Αυτό συμβαίνει συνήθως στο 50° – 56° έτος της ηλικίας της, στην εμφάνιση συμπτωμάτων τα οποία υποβαθμίζουν κατά πολύ την ποιότητα ζωής της εμμηνοπαυσιακής γυναίκας και για μεγάλο ποσοστό γυναικών είναι βασανιστικά και διαρκούν για μεγάλο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα να απαιτούν αντιμετώπιση, είτε ορμονική, είτε μη ορμονική.

### **Λέξεις κλειδιά:**

Εμμηνορρυσιακός κύκλος, περιεμμηνόπαυση, εμμηνόπαυση, ορμονική υποκατάσταση.

## **ABSTRACT**

The menstrual cycle (EC) in the female reproductive system is a combined phenomenon of stimulating and inhibitory factors that work together to ensure female fertility. A particular feature is the monthly periodicity of phenomena for the production of a mature oocyte each month, as well as the preparation of the endometrium to receive the implantation of the blastocyst once the oocyte has been fertilised in the fallopian tube and the developing embryo has entered the endometrium.

However, over the years the majority and reserves of follicles are lost and depleted, this period is marked by hormonal changes, which determine the woman's period of perimenopause and then menopause. This usually occurs in the 50th - 56th year of her age. the appearance of symptoms which greatly reduce the quality of life of the menopausal woman and for a large proportion of women are excruciating and last for a long time, requiring treatment, either hormonal or non-hormonal.

**Keywords:** Menstrual cycle, perimenopause, menopause, hormone replacement.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟΥ

«ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ».....	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
ABSTRACT.....	4
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟΥ .....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup> .....	9
Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΣ .....	9
1.1.    ΩΟΘΗΚΗ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΥΠΟΘΑΛΛΑΜΟΣ.....	10
1.1.1.    ΩΟΘΗΚΗ.....	10
1.1.1.1.    ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	10
1.1.2.    ΥΠΟΦΥΣΗ.....	14
1.1.3.    ΥΠΟΘΑΛΛΑΜΟΣ.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup> .....	18
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup> .....	22
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ.....	22
3.1 ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑ.....	22
I.    ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ.....	23
II.   ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΑ ΑΙΤΙΑ .....	25
III.  ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΑ ΑΙΤΙΑ.....	26
IV.  ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ .....	29
•    ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑΣ .....	30
ΒΑΣΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	30
•    ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑΣ.....	31
3.2.    ΣΥΧΝΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ .....	31
3.3.    ΑΡΑΙΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ.....	32
3.3.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 <sup>ο</sup> .....	34
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΜΜΗΝΟΥ ΡΥΣΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ .....	34
ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	34
4.1.    ΟΛΙΓΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ.....	34
4.2.    ΜΗΝΟΡΡΑΓΙΑ .....	40
4.3.    ΠΟΛΥΜΗΝΟΡΡΟΙΑ .....	48
4.3.1  ΟΡΙΣΜΟΣ.....	48
4.3.2  ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....	49
4.3.3  ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	50
4.3.4  ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 <sup>ο</sup> .....	53
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΜΜΗΝΟΥ ΡΥΣΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΠΟΝΟ.....	53

5.1. ΔΥΣΜΗΝΟΡΡΟΙΑ .....	53
• 5.1.1. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΔΥΣΜΗΝΟΡΡΟΙΑ .....	53
• 5.1.2. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΔΥΣΜΗΝΟΡΡΟΙΑ .....	56
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>ο</sup> .....</b>	<b>58</b>
<b>ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ .....</b>	<b>58</b>
➤ 6.1. ΑΙΤΙΟ- ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ .....	58
➤ 6.2. ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ .....	58
➤ 6.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ .....	59
➤ 6.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ) .....	59
➤ 6.5. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ .....	61
➤ 6.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....	63
➤ 6.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	64
❖ 6.7.1. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	65
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7<sup>ο</sup> .....</b>	<b>75</b>
<b>ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ .....</b>	<b>75</b>
➤ 7.1. ΟΡΙΣΜΟΣ .....	75
➤ 7.2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....	75
➤ 7.3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ .....	76
➤ 7.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....	82
➤ 7.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	82
• 7.5.1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ .....	84
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8<sup>ο</sup> .....</b>	<b>87</b>
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ .....</b>	<b>87</b>
➤ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ .....	94
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9<sup>ο</sup> .....</b>	<b>95</b>
<b>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΑΙΑΣ (ΣΤΑ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΑ &amp; ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ) .....</b>	<b>95</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>96</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>97</b>

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενήβωση, κατά την οποία επισυμβαίνουν τόσο ορμονικές αλλαγές, όσο και σωματικές - ψυχολογικές μεταβολές, οδηγούν το παιδί στην εφηβεία. Η εμμηναρχή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην ενήβωση των θηλέων. Η ηλικία της εμμηναρχής ωστόσο ποικίλλει ανάλογα με την φυλή, την γεωγραφική θέση, την κοινωνικό-οικονομική κατάσταση, τις διατροφικές συνήθειες και τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Συνηθέστερη ηλικία εμμηναρχής είναι το 12<sup>ο</sup> και 13<sup>ο</sup> έτος της ζωής τους. Τα δύο πρώτα γυναικολογικά χρόνια (τα χρόνια μετά την εμμηναρχή), ο καταμήνιος κύκλος χαρακτηρίζεται από ευρεία διακύμανση μεταξύ 21 και 45 ημερών και η έμμηνος ρύση μπορεί να έχει διάρκεια από 2 έως 7 ημέρες. Η ανωριμότητα του άξονα Υποθαλάμος – Υπόφυση - Ωοθήκες (ΥΥΩ) αποτελεί την αιτία αυτών των διακυμάνσεων ενώ δεν είναι σπάνια και η φυσιολογική διακύμανση του καταμήνιου κύκλου (22-35 ημέρες) ήδη από το πρώτο γυναικολογικό έτος.

Η παρούσα πτυχιακή εργασία, στα πρώτα κεφάλαια επικεντρώνεται στην φυσιολογία των καταμήνιων εμμηνορρυσιακών κύκλων και ύστερα στα γυναικολογικά προβλήματα που μπορεί να εμφανιστούν, στην πλειοψηφία των γυναικών, σχετικά με την διάρκεια της, την ποσότητα αλλά και τον πόνο. Θα αναλυθούν τα συμπτώματα, οι αιτίες αλλά και οι θεραπείες.

Ωστόσο όμως, η αναπαραγωγική περίοδος της γυναίκας κάποια στιγμή τελειώνει, διότι με τα χρόνια η πλειονότητα και τα αποθέματα των ωοθυλακίων χάνονται και εξαντλούνται. Έτσι, η γυναίκα αφήνει την αναπαραγωγική της ηλικία και μεταβαίνει στην περιεμμηνόπαυση και ύστερα στην εμμηνόπαυση. Αυτό συμβαίνει συνήθως στο 50<sup>ο</sup> – 56<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας της.

Ενώ όμως, είναι φυσιολογικό γεγονός, πολλές φορές συνεπάγεται στην εμφάνιση συμπτωμάτων τα οποία υποβαθμίζουν κατά πολύ την ποιότητα ζωής της εμμηνοπαυσιακής γυναίκας και για μεγάλο ποσοστό γυναικών είναι βασανιστικά και διαρκούν για μεγάλο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα να απαιτούν αντιμετώπιση, είτε ορμονική, είτε μη ορμονική. Αυτά θα αναλυθούν, κατά το 6<sup>ο</sup> κεφάλαιο, που θα περάσουμε στην περιεμμηνόπαυση (χρονική περίοδος μετάβασης από την αναπαραγωγική περίοδο στην εμμηνόπαυση), και κατά το 7<sup>ο</sup> κεφάλαιο θα αναλυθεί η εμμηνόπαυση (διακοπή εμμηνορρυσιακών κύκλων).



Τέλος, κατά το 8<sup>ο</sup> κεφάλαιο, γίνεται αναφορά στην θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και κλείνοντας με το 9<sup>ο</sup> κεφάλαιο, αναφέρεται ο σημαντικός ρόλος της μαίας στην ενημέρωση και την πολύτιμη βοήθεια της δίπλα στην γυναίκα, από την εκκίνηση των εμμηνορρυσιακών κύκλων έως την διακοπή αυτών.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

## Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΣ

Το φαινόμενο της εμμηνορρυσίας χαρακτηρίζει το τέλος ενός γεννητικού κύκλου κατά τη διάρκεια του οποίου το ενδομήτριο είχε εμφανίσει μεγάλες μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές κάτω από την επίδραση των ωθητικών ορμονών (Μπατρίνος, 2013; Strickland & Wall, 2003). Η προετοιμασία αυτή είναι απαραίτητη για την πρόκληση της αιμορραγίας του ενδομητρίου τη δεδομένη στιγμή και την εμφάνιση της εμμηνορρυσίας. Οι μεταβολές που γίνονται στο ενδομήτριο και που οδηγούν στην αιμορραγία και στην απόπτωσή του είναι αγγειακές, αιμοδυναμικές, βιοχημικές και ενζυμικές (Parter & Olive, 2002).

Την έναρξη της αιμορραγίας προκαλεί η σύσπαση της βασικής μοίρας της σπειροειδούς αρτηρίας, που με τη σειρά της προκαλεί ισχαιμία και νέκρωση των ιστών που αρδεύονται από την αρτηρία. Η ισχαιμία ενισχύεται από τις κακές συνθήκες αιμάτωσης. Η σύσπαση της αρτηρίας προκαλείται με άγνωστο μηχανισμό πιθανά από ουσίες που παράγονται τοπικά και διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η αιμόρροια σταματάει με τη θρόμβωση των άκρων των αρτηριών και τη δημιουργία νέου αγγειακού δικτύου. Ο βλεννογόνος του ενδομητρίου αναπλάσεται από το επιθήλιο του στομίου των αδένων (Μπατρίνος, 2013; Strauss & Gurpide, 2001; Minjarez & Bradshaw, 2000).

- ✚ Η έναρξη της εμμηνορρυσίας προκαλείται από αλλαγές στην παραγωγή στεροειδών από τις ωθήκες, οι οποίες με την σειρά τους είναι υπό τον έλεγχο της υπόφυσης και του υποθαλάμου (ο άξονας ωθήκη-υπόφυση-υποθάλαμος αναλύεται στο επόμενο κεφάλαιο (1.1.))

## **1.1. ΩΟΘΗΚΗ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΥΠΟΘΑΛΛΑΜΟΣ**

### **1.1.1. ΩΟΘΗΚΗ**

#### **1.1.1.1. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ**

Ως φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών θεωρείται η ικανότητα των ωοθηκών να εμφανίζει κυκλικά τις εξής διαδοχικές φάσεις (Bravender & Emans, 2013; Parter & Olive, 2002; Yen, 1991):

- α. την ωρίμανση του ωοθυλακίου,
- β. την ωοθυλακιορρηξία (ή ωορρηξία),
- γ. το σχηματισμό του ωχρού σωματίου,
- δ. την έκκριση των ορμονών.

Επειδή η ωορρηξία προϋποθέτει την ωρίμανση του ωοθυλακίου, στην ουσία η επέλευση της ωορρηξίας που ακολουθείται από κανονική ωχρινική φάση θεωρείται ότι είναι ικανοποιητικός δείκτης της φυσιολογικής λειτουργίας των ωοθηκών. Ο έλεγχος της κανονικότητας της λειτουργίας των ωοθηκών σήμερα είναι εύκολος γιατί υπάρχει δυνατότητα μέτρησης όλων των ορμονών που συμμετέχουν στην ωοθηκική λειτουργία (Bravender & Emans, 2013; Muram, 2002).

Ο έλεγχος της λειτουργίας αποσκοπεί στη διαπίστωση της κανονικής ωορρηξίας και της κανονικής διάρκειας και λειτουργίας του ωχρού σωματίου. Εάν διαπιστωθούν τα δύο αυτά βασικά γεγονότα σε μια γυναίκα και εάν βρεθεί ότι συμβαίνουν κυκλικά κάθε μήνα, δε χρειάζεται τίποτε άλλο για το χαρακτηρισμό της ωοθηκικής λειτουργίας ως κανονικής, ανεξάρτητα από την τυχόν ύπαρξη κλινικών εκδηλώσεων, ακόμα και από την έμμηνη ρύση, που μπορεί να οδηγούν σε υποψίες για το αντίθετο.

Η βασική θερμοκρασία του σώματος εμφανίζει αύξηση μετά την ωορρηξία και κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης, που οφείλεται στην έκκριση της προγεστερόνης, και αποτελεί πολύ αξιόπιστο δείκτη της ωχρινικής φάσης και της διάρκειάς της (Yen, 1991).

## **A. Ωοθυλακική φάση**

Η ανάπτυξη του ωοκυττάρου είναι το κρίσιμο γεγονός της θυλακικής φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η ωοθήκη περιέχει εκατοντάδες πρωτογενή ωοθυλάκια τα οποία βρίσκονται σε μία συνεχή κατάσταση ανάπτυξης από τη στιγμή της γέννησης και διαμέσου ανωορρηκτικών περιόδων, όπως η εγκυμοσύνη, έως την εμμηνόπαυση. Αυτά τα αρχικά στάδια της ωοθυλακικής ωρίμανσης δεν εξαρτώνται από ορμονικές επιδράσεις (Campbell & Monga, 2000).

Ωστόσο, επί απουσίας του κατάλληλου ορμονικού ερεθίσματος η ωρίμανση των ωοθυλακίων σταματά στη φάση σχηματισμού του άντρου, κι ακολουθεί η ωοθυλακική ατρησία. Η περαιτέρω ανάπτυξη του ωοθυλακίου πυροδοτείται από υποφυσιακές ορμόνες (την ωχρινοτρόπο ορμόνη [LH], και τη θυλακιοτρόπο ορμόνη [FSH]), οι οποίες μπορούν να θεωρηθούν ως οι κύριοι ρυθμιστές της ανάπτυξης του ωοκυττάρου.

Στην αρχή του εμμηνορρυσιακού κύκλου, τα επίπεδα της FSH αρχίζουν να αυξάνουν καθώς η υπόφυση απαλλάσσεται από την αρνητική παλίνδρομο επίδραση της προγεστερόνης, των οιστρογόνων και της ανασταλτικής (inhibin) (Campbell & Monga, 2000). Τα ανερχόμενα επίπεδα της FSH διασώζουν έναν αριθμό ωοθυλακίων από την ατρησία και πυροδοτούν την στεροειδογένεση. Στεροειδογένεση περιγράφεται η υπόθεση των <<δύο κυττάρων και δύο γοναδοτροπινών>> όπου είναι η βάση της ορμονικής δραστηριότητας που λαμβάνει χώρα στα ωοθυλάκια από την φάση προ της δημιουργίας του άντρου έως και την προωορρηκτική φάση (Campbell & Monga, 2000).

## **B. Ωορρηξία**

Όψιμα στη διάρκεια της θυλακικής φάσης, η FSH επάγει την ανάπτυξη υποδοχέων για την LH, στα κοκκιώδη κύτταρα. Σε αυτή τη διαδικασία, τα οιστρογόνα δρουν ως υποχρεωτικοί συν-παράγοντες. Καθώς το επικρατούν θυλάκιο αναπτύσσεται περαιτέρω, ή θυλακική παραγωγή οιστρογόνων αυξάνει. Η παραγωγή των οιστρογόνων είναι τέτοια ώστε τελικώς να επιτυγχάνονται τα επίπεδα που

απαιτούνται για να μπορέσουν οιστρογόνα να ασκήσουν μία θετική παλίνδρομη επίδραση στην υποφυσιακή παραγωγή LH (Campbell & Monga, 2000). Μόλις συμβεί αυτό, τα επίπεδα της LH αρχίζουν να αυξάνονται, στην αρχή αργά (από την 8η έως τη 12η μέρα του κύκλου) και αργότερα ταχύτερα (μετά τη 12η μέρα).

Στη διάρκεια αυτής της φάσης, η LH επάγει την ωχρινοποίηση των κοκκιωδών κυττάρων το επικρατούντος θυλακίου, έτσι ώστε να παραχθεί προγεστερόνη. Η προγεστερόνη ευοδώνει περαιτέρω την θετική παλίνδρομη επίδραση των οιστρογόνων στην υποφυσιακή έκκριση LH, οδηγώντας, έτσι, σε μία ανοδική αιχμή τα επίπεδα της LH.

Η ωορρηξία επισυμβαίνει 36 ώρες μετά την έναρξη της απότομης ανόδου της LH. Η αιχμή της LH αποτελεί μία από τις καλύτερες μεθόδους για τον προσδιορισμό του χρόνου της ωορρηξίας και είναι το συμβάν που συνήθως ανιχνεύουν τα περισσότερα από τα «τεστ ωορρηξίας» που κυκλοφορούν στην αγορά. Η πλησίον της ωορρηξίας αιχμή της FSH προκύπτει πιθανώς ως συνέπεια της θετικής παλίνδρομης επίδρασης της προγεστερόνης.

Επιπλέον των αυξήσεων στις τιμές της LH, της FSH και των οιστρογόνων που λαμβάνουν χώρα πλησίον της ωορρηξίας, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των ανδρογόνων στον ορό. Τα ανδρογόνα αυτά προκύπτουν από την διεγερτική επίδραση της LH στα κύτταρα της θήκης, ειδικότερα εκείνα που ανήκουν σε μη επικρατούντα ωοθυλάκια. Αυτή η άνοδος των ανδρογόνων μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στη διέγερση της libido, διασφαλίζοντας ότι θα αναπτυχθεί σεξουαλική δραστηριότητα τη χρονική περίοδο της ωορρηξίας, όταν η γυναίκα παρουσιάζει τη μέγιστη γονιμότητά της. Πριν από την απελευθέρωση του ωοκυττάρου τη στιγμή της ωορρηξίας, η αιχμή της LH διεγείρει τη συνέχιση της μείωσης, μίας διαδικασίας που ολοκληρώνεται μετά την είσοδο του σπερματοζωαρίου στο ωάριο (Campbell & Monga, 2000).

Προκειμένου να απελευθερώσει η ωοθήκη το ωοκύτταρο στην ωορρηξία, απαιτείται η διάσπαση του θυλακικού τοιχώματος. Η διαδικασία αυτή συντονίζεται από την LH, την FSH και την προγεστερόνη, που διεγείρουν την ενεργοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως οι ενεργοποιητές πλασμινογόνου (που παράγουν πλασμίνη η οποία με τη σειρά της διεγείρει την ενεργοποίηση της κολλαγενάσης) και οι προσταγλανδίνες. Οι προσταγλανδίνες δε διεγείρουν απλώς την δραστηριότητα των πρωτεολυτικών ενζύμων, αλλά προάγουν, επίσης, μία φλεγμονώδη αντίδραση μέσα στο θυλακικό τοίχωμα, ενώ επιπλέον βοηθούν την έξωση του ωοκυττάρου διεγείροντας τη δραστηριότητα των λείων μυϊκών ινών (Campbell & Monga, 2000).

Η αποφασιστική σημασία των προσταγλανδινών κι άλλων εικοσανοειδών στη διαδικασία της ωορρηξίας, καταδείχτηκε από μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι η αναστολή της παραγωγής των προσταγλανδινών μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της απελευθέρωσης του ωοκυττάρου από την ωοθήκη, ακόμη κι εάν υπάρχει φαινομενικώς φυσιολογική στεροειδογένεση (το σύνδρομο ωχρινοποιημένου άτρητου ωοθυλακίου-LUF). Αν και το LUF αποτελεί ασυνήθη αιτία στειρότητας, θα πρέπει να συνιστάται σε γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες, να αποφεύγουν τη χρήση αναστολέων της συνθετάσης των προσταγλανδινών όπως είναι η ασπιρίνη και η ιβουπροφένη, που μπορούν να αναστείλουν την απελευθέρωση του ωαρίου (Campbell & Monga, 2000).

### **C. Ωχρινική φάση**

Η ωχρινική φάση χαρακτηρίζεται από την παραγωγή προγεστερόνης, μέσα στην ωοθήκη, από το ωχρό σωματίο. Το ωχρό σωματίο προέρχεται, αφ' ενός από τα κοκκιώδη κύτταρα που παρέμειναν μετά την ωορρηξία, και, αφ' ετέρου, από μερικά κύτταρα της θήκης, τα οποία διαφοροποιήθηκαν σε ωχρινικά κύτταρα της θήκης. Τα κοκκιώδη κύτταρα του ωχρού σωματίου έχουν κενοτοπιώδη εμφάνιση που συσχετίζεται με τη συσσώρευση μίας κίτρινης χρωστικής, της ωχρίνης, απ' όπου και το ωχρό σωματίο πήρε το όνομά του.

Η εκτεταμένη αγγείωση μέσα στο ωχρό σωματίο διασφαλίζει την πλούσια αιμάτωση των κοκκιωδών κυττάρων ούτως ώστε να παράγουν τις πρόδρομες ουσίες για την στεροειδογένεση (Campbell & Monga, 2000). Η παραγωγή προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο εξαρτάται από τη συνεχιζόμενη υποφυσιακή έκκριση ΙΗ.

Ωστόσο, τα επίπεδα της προγεστερόνης στον ορό είναι τέτοια, ώστε καταστέλλουν σχετικά την παραγωγή της LH και της FSH. Αυτή η δράση ενισχύεται από μέτρια επίπεδα οιστραδιόλης και ανασταλτίνης που επίσης παράγονται από το ωχρό σωματίο. Τα χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών σηματοδοτούν την αναστολή της έναρξης μίας εκ νέου θυλακικής ανάπτυξης, όσο διαρκεί η ωχρινική φάση.

- **Ωχρινόλυση**

Η διάρκεια της ωχρινικής φάσης είναι σχεδόν σταθερή, περίπου 14 ημέρες για τις περισσότερες γυναίκες. Επί απουσίας εγκυμοσύνης και παραγωγής ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης από το εμφυτευόμενο έμβρυο, το ωχρό

σωμάτιο υποστρέφει στο τέλος της ωχρινικής φάσης, στο πλαίσιο μίας διαδικασίας που είναι γνωστή ως ωχρινόλυση. Ο έλεγχος της ωχρινόλυσης στις γυναίκες παραμένει ασαφής. Καθώς το ωχρό σωματίο υποστρέφει, τα επίπεδα οιστρογόνων, προγεστερόνης κι ανασταλτίνης πέφτουν (Hacker & Moore's, 2021).

Η υπόφυση απελευθερώνεται από την αρνητική παλίνδρομο δράση αυτών των ορμονών και οι γοναδοτροπίνες, ιδίως η FSH, αρχίζουν να αυξάνουν. Ένας αριθμός ωοθυλακίων, τα οποία συμβαίνει να βρίσκονται στη φάση προ της δημιουργίας του άντρου, διαφεύγουν την ατρησία κι αρχίζει, έτσι, ο επόμενος εμμηνορρυσιακός κύκλος (Hacker & Moore's, 2021).

### **1.1.2. ΥΠΟΦΥΣΗ**

Η διαδικασία της θυλακικής ανάπτυξης, της ωορρηξίας και της διατήρησης του ωχρού σωματίου περιγράφηκαν με όρους ωοθηκικής φυσιολογίας (Hacker & Moore's, 2021). Στην πραγματικότητα, ωστόσο, η ωοθήκη, η υπόφυση και ο υποθάλαμος δρουν σε συνδυασμό (ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης -ωοθηκών), ώστε να διασφαλίσουν την αύξηση κι ανάπτυξη ενός (στην καλύτερη περίπτωση) ωοθυλακίου, και να διατηρήσουν την ορμονική υποστήριξη του ενδομητρίου για να καταστεί εφικτή η εμφύτευση.

Οι υποφυσιακές ορμόνες LH και FSH, είναι όπως είδαμε, αποφασιστικοί ρυθμιστές της θυλακιογένεσης. Η έκκριση LH και FSH από την υπόφυση πυροδοτείται από ώσεις τη εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), η οποία παράγεται από τον υποθάλαμο και μεταφέρεται στην υπόφυση μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας του αδένα. Η απόκριση της υπόφυσης δεν είναι σταθερή, αλλά τροποποιείται από ωοθηκικές ορμόνες, κυρίως οιστρογόνα και προγεστερόνη. Έτσι, χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων έχουν ανασταλτική επίδραση στην LH (αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση), ενώ υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, ουσιαστικά, διεγείρουν την υποφυσιακή έκκριση LH (θετική παλίνδρομη ρύθμιση). Κατά την όψιμη θυλακική φάση, τα επίπεδα των οιστρογόνων στον ορό είναι αρκετά υψηλά ώστε να πυροδοτείται ένας θετικός παλίνδρομος μηχανισμός δημιουργώντας, έτσι, την πέρα της ωορρηξίας αιχμή της LH.

Αντιθέτως, το συνδυασμένο αντισυλληπτικό χάπι παράγει επίπεδα οιστρογόνων στον ορό που κυμαίνονται στο φάσμα της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, ούτως ώστε τα μετρούμενα επίπεδα γοναδοτροπινών να ανευρίσκονται χαμηλά (Δαπόντε, 2014).

Ο μηχανισμός δράσης της θετικής παλίνδρομης ρύθμισης από τα οιστρογόνα περιλαμβάνει μία αύξηση στη συγκέντρωση των υποδοχέων GnRH και στην παραγωγή της GnRH, ενώ ο μηχανισμός της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης εκ μέρους των οιστρογόνων παραμένει ασαφής (Δαπόντε, 2014).

Σε αντίθεση με την επίδραση των οιστρογόνων, τα χαμηλά επίπεδα προγεστερόνης ασκούν μία θετική παλίνδρομη δράση στην υποφυσιακή έκκριση LH και FSH. Τέτοια επίπεδα παράγονται αμέσως πριν την ωορρηξία και συνεισφέρουν στη δημιουργία της αιχμής της FSH. Υψηλά επίπεδα προγεστερόνης όπως αυτά που ανευρίσκονται κατά την ωχρινική φάση αναστέλλουν την υποφυσιακή παραγωγή γοναδοτροπινών (Δαπόντε, 2014).

Η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση από την προγεστερόνη συντελείται αφ' ενός μέσω μείωσης της παραγωγής GnRH και αφ' ετέρου μέσω μείωσης της ευαισθησίας της υπόφυσης στην GnRH. Η θετική παλίνδρομη ρύθμιση από την προγεστερόνη δρα σε υποφυσιακό μόνο επίπεδο και περιλαμβάνει μία αύξηση της ευαισθησίας στην GnRH. Είναι σημαντικό να τονιστεί, ότι η προγεστερόνη μπορεί να ασκεί τις ανωτέρω δράσεις, μόνον εφ' όσον έχει υπάρξει προηγούμενη επίδραση από τα οιστρογόνα. Όπως είδαμε, τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη δεν είναι οι μόνες ορμόνες που επιδρούν στην υποφυσιακή έκκριση γοναδοτροπινών. Οι πεπτιδικές ορμόνες ανασταλίνη και ακτιβίνη παρουσιάζουν αντίθετες μεταξύ τους δράσεις στην παραγωγή των γοναδοτροπινών: η ανασταλίνη μετριάζει την υποφυσιακή παραγωγή FSH, ενώ η ακτιβίνη τη διεγείρει (Δαπόντε, 2014).

### **1.1.3. ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ**

Ο υποθάλαμος, μέσω της – κατά ώσεις – έκκρισης της GnRH, διεγείρει την υποφυσιακή έκκριση LH και FSH (Δεληγεώρογλου, Λουτράδης, Παππά, Παπαντωνίου, 2018). Η παραγωγή GnRH δεν ασκεί απλώς μια ευοδωτική επίδραση στην παραγωγή των γοναδοτροπινών, αλλά αλλαγές στο εύρος και τη συχνότητα των εκ κριτικών ώσεων της GnRH κατά μήκος του κύκλου είναι, επίσης, υπεύθυνες για



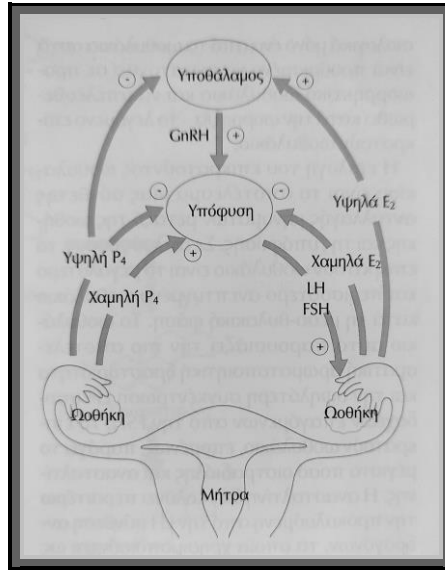
μια πιο «λεπτή» ρύθμιση της παραγωγής των γοναδοτροπινών.

Η σημασία της έκκρισης της GnRH φαίνεται σε διαταραχές όπως η ψυχογενής ανορεξία και η αμηνόρροια που συσχετίζεται με υπερβολική σωματική άσκηση. Στις περιπτώσεις αυτές, παρατηρείται καταστολή της έκκρισης της GnRH, με αποτέλεσμα να υπάρχει ανωορρηξία και αμηνόρροια. Μπορεί να επιτευχθεί και πάλι ωορρηξία σε αυτές τις γυναίκες εφόσον τους χορηγηθεί GnRH κατά ώσεις (αν και αυτό θα πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά, καθώς η εγκυμοσύνη αντενδείκνυται σχετικά σε γυναίκες με σωματικό βάρος πολύ χαμηλότερο του μέσου όρου).

Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι η GnRH εκκρίνεται με παλμικό τρόπο ώστε να ασκήσει τη φυσιολογική της δράση. Φάρμακα που είναι αγωνιστές της GnRH (π.χ. η βουσερελίνη και η γοσερελίνη) χρησιμοποιούνται ευρέως στη γυναικολογία για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης κι άλλων διαταραχών. Αν κι αυτά τα φάρμακα δρουν ως αγωνιστές της GnRH, προκαλούν μείωση της υποφυσιακής έκκρισης LH και FSH.

Ο λόγος γι' αυτό είναι ότι πρόκειται για αγωνιστές μακράς δράσεως και η παρατεταμένη έκθεση της υπόφυσης σε σχετικώς υψηλές τιμές GnRH προκαλεί προς-τα-κάτω ρύθμιση και απευαισθητοποίηση της υπόφυσης (Δεληγεώρογλου & συν., 2018). Επομένως, η παραγωγή FSH και LH μειώνεται σημαντικά. Η στεροειδογένεση στην ωοθήκη καταστέλλεται ούτως ώστε τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης πέφτουν σε μετεμμηνοπαυσιακά επίπεδα.

Οι περισσότερες γυναίκες παρουσιάζουν αμηνόρροια, ενόσω λαμβάνουν GnRH-αγωνιστές. Ένα πιθανό μειονέκτημα των διαθέσιμων GnRH-αγωνιστών είναι ότι μία τέτοια προς-τα-κάτω ρύθμιση κι απευαισθητοποίηση μπορεί να χρειαστούν έως και τρεις εβδομάδες για να ασκήσουν την επίδρασή τους. Η αρχική επίδραση της χορήγησης GnRH είναι η διέγερση της υποφυσιακής LH και FSH, με αποτέλεσμα την αύξηση της ωοθηκικής στεροειδογένεσης. Όταν μία ασθενής αρχίζει θεραπεία με GnRH, αυτή η παροδική αύξηση της ωοθηκικής στεροειδογένεσης οδηγεί σε κολπική αιμορραγία μέσα στον πρώτο μήνα από την έναρξη της χορήγησης, κάτι για το οποίο είναι σημαντικό να προειδοποιούνται οι ασθενείς.



**Εικόνα 1.** Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών, όπου φαίνονται η θετική και η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση των ορμονών (Πηγή: Ten Teachers. Μαιευτική & Γυναικολογία. Monga & Campbell, 2000).

## Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) αποτελεί μία από τις συχνότερες ενδοκρινολογικές των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και χαρακτηρίζεται από υπερανδρογονισμό, διαταραχή της ωοθυλακιορρηξίας και πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στην υπερηχογραφική μελέτη. Ο όρος υπερανδρογονισμός χρησιμοποιείται για γυναίκες με κλινική σημειολογία δασυτριχισμού, ακμής ανδρικού τύπου αλωπεκίας (κλινική υπερανδρογοναιμία) ή σε αυτές τις οποίες ανευρίσκονται υψηλές τιμές κυκλοφορούντων ανδρογόνων στο αίμα (βιοχημική υπερανδρογοναιμία) (Δεληγεώρογλου & συν., 2018).

Η διαταραχή της ωοθυλακιορρηξίας συνοδεύεται από αντίστοιχες διαταραχές της εμμήνου ρύσεως διάφορων τύπων, από αμηνόρροια και αραιομηνόρροια έως συχνομηνόρροια, πολυμηνόρροια και υπερμηνόρροια. Η πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών αποδίδεται σε ωοθήκες με πολλαπλά μικρά ωοθηλάκια ή/ και αυξημένο όγκο. Το ΣΠΩ μπορεί να έχει πολλαπλούς διαφορετικούς συνδυασμούς των προαναφερθέντων συμπτωμάτων, σημείων και εργαστηριακών ευρημάτων άλλοτε άλλης βαρύτητας. Προκύπτουν λοιπόν διαφορετικοί φαινότυποι ανάλογα με την παρουσία ή απουσία των προαναφερθέντων χαρακτηριστικών.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η επακόλουθη υπερινσουλιναίμια αποτελούν συχνές μεταβολικές διαταραχές του συνδρόμου και ανευρίσκονται στις ασθενείς με έντονο υπερανδρογονισμό, ανεξάρτητα του σωματικού βάρους τους (Δεληγεώρογλου & συν., 2018). Ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια, η παγκόσμια επίπτωση του ΣΠΩ κυμαίνεται από 1 στις 6 έως 1 στις 20 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (5%-20%). Στίγματα του συνδρόμου μπορούν να ανευρεθούν από την προεφηβική περίοδο έως και μετά την εμμηνόπαυση. Στην παιδική ηλικία μπορεί να εμφανισθεί πρόωμη αδρεναρχή (μεμονωμένη ανάπτυξη τρίχωσης του εφηβαίου χωρίς αντίστοιχη ανάπτυξη του μαστού), ενώ στην εφηβεία έντονη ακμή, δασυτριχισμός και διαταραχές της έμμηνου ρύσεως.

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι εκδηλώσεις του υπερανδρογονισμού σχεδόν εξαφανίζονται, ενώ αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών και

παθολογίας από το καρδιαγγειακό. Οι γυναίκες με ΣΠΩ, ανεξαρτήτως ηλικίας, έχουν αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικές διαταραχές για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπογονιμότητα, επιπλοκές στην κύηση, καρκίνο του ενδομητρίου καθώς και διαταραχές της διάθεσης. Οι ίδιες οι γυναίκες πιθανότατα έχουν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση καρδιαγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και καρκίνου ωοθηκών.

Τα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΠΩ έχουν διατυπωθεί και τροποποιηθεί σε 3 διαφορετικές χρονικές περιόδους.

- Το 1990, το Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (NIH= National Institute of Health) καθόρισε ότι οι ασθενείς με ΣΠΩ πρέπει να εμφανίζουν: α) ανωθυλακιορρηξία ή αραιή ωοθυλακιορρηξία και β) κλινικά σημεία ή βιοχημικά ευρήματα υπερανδρογονισμού. Απαιτούνται και τα δύο κριτήρια και πρέπει να αποκλεισθούν νοσήματα που μιμούνται το ΣΠΩ όπως θυρεοειδοπάθειες, υπερπρολακτιναιμία, υπερπλασία των επινεφριδίων, ανδρογονοεκκριτικοί όγκοι, ιατρογενής υπερανδρογονισμός (προκαλούμενος από χορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές ή ιατρικές παρεμβάσεις).
- Το 2003 διατυπώθηκαν τα κριτήρια του Ρόττερναμ από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία για την Ανθρώπινη Αναπαραγωγική και Εμβρυολογία και την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ESHRE= European Society of Human Reproduction and Embryology, ASRM= American Society for Reproductive Medicine). Σύμφωνα με τα πορίσματα της συνάντησης, η διάγνωση θα τίθεται εφόσον πληρούνται δύο από τα ακόλουθα τρία κριτήρια:
  - α) ανωθυλακιορρηξία ή αραιή ωοθυλακιορρηξία,
  - β) κλινική ή βιοχημική σημειολογία υπερανδρογονισμού και
  - γ) πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών.
- Τέλος, το 2006 η Εταιρεία Υπερανδρογονισμού – ΣΠΩ (Androgen Excess – PCOS Society) διατύπωσε δύο κριτήρια τα οποία πρέπει να ισχύουν και τα δύο προκειμένου να τίθεται η διάγνωση του ΣΠΩ: α) κλινική ή βιοχημική σημειολογία υπερανδρογονισμού και β) ανωθυλακιορρηξία – αραιή ωοθυλακιορρηξία ή πολυκυστική ηχομορφολογία ωοθηκών.

Η επίπτωση του ΣΠΩ εμφανίζει μια αξιοπρόσεκτη παγκόσμια ομοιογένεια και στις 5 ηπείρους και κυμαίνεται από 5% έως 20%, ανάλογα με τα εκάστοτε εφαρμοζόμενα διαγνωστικά κριτήρια. Οι τέσσερις διαφορετικοί φαινότυποι, οι οποίοι προκύπτουν από τα τρία διαγνωστικά κριτήρια, εμφανίζουν διαφορετική επίπτωση σε επιδημιολογικές μελέτες με επιλεγμένες ασθενείς πάσχουσες από ΣΠΩ. Αυτό καταδεικνύει την δυσκολία καθολικής εφαρμογής των διαγνωστικών κριτηρίων.

Η διαταραχή της ωοθυλακιορρηξίας διαπιστώνεται από τις επακόλουθες διαταραχές της έμμηνου ρύσεως που εμφανίζονται στο ΣΠΩ και οι οποίες είναι πολλές και ποικίλες. Η αραιομηνόρροια και η αμηνόρροια είναι οι συχνότερες. Η αραιομηνόρροια ορίζεται ως επαναλαμβανόμενες καταμήνιος κύκλος μεγαλύτερος από 35 ημέρες και υποδηλώνει χρόνια ανωοθυλακιορρηξία. Πρέπει να εκτιμώνται προσεκτικά οι περιπτώσεις εκείνες οι οποίες έχουν καταμήνιο κύκλο μεταξύ 32-35 ημέρες. Επίσης, ανωοθυλακιορρηκτικοί κύκλοι μπορούν να επισυμβαίνουν με φυσιολογική καταμήνια εμμηνορρυσία ειδικά στις ασθενείς με έντονο υπερανδρογονισμό. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στα πρώτα γυναικολογικά χρόνια (μετά την εμμηναρχή) λόγω της ανωριμότητας του άξονα Υποθάλαμος- Υπόφυση- Ωοθήκη (Ιατράκης & Νοτάρα, 2021). Κατά την εφηβική περίοδο η αραιομηνόρροια ορίζεται ως καταμήνιος κύκλος μεγαλύτερος από 40 ημέρες. Η ωοθυλακιορρηξία αποδεικνύεται μόνο εφόσον γίνει μέτρηση της προγεστερόνης στην μέση της ωχρινικής φάσης τους καταμήνιου κύκλου και βρεθούν τιμές  $>2,5$  ng/mL.

Οι πάσχουσες από το ΣΠΩ εμφανίζουν συχνότητα διαταραχή στον μεταβολισμό τους. Η ινσουλίνη ινσουλίνη μετά από χορήγηση γλυκόζης είναι υψηλότερες στις ασθενείς με ΣΠΩ σε σχέση με τις αντίστοιχου Δείκτη Σωματικής Μάζας υγιείς γυναίκες. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η προκύπτουσα υπερινσουλιναιμία οδηγούν, με την πάροδο των ετών, στην εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου, σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, διαταραχή ανοχής γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Ιατράκης & Νοτάρα, 2021).

Η σχέση παχυσαρκίας και ΣΠΩ δεν έχει αποσαφηνισθεί. Το ΣΠΩ εκδηλώνεται τόσο σε παχύσαρκες όσο και σε αδύνατες γυναίκες, ενώ πρόσφατη μετανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία είναι συχνότερη στις ασθενείς με ΣΠΩ σε σχέση με τον γυναικείο γενικό πληθυσμό. Η παχυσαρκία από μόνη της αποτελεί αιτία για την οποία μια ασθενής αναζητά ιατρική βοήθεια και στα πλαίσια διερεύνησής της διαγιγνώσκεται το ΣΠΩ. Δεν έχει αποδειχθεί ευθεία συσχέτιση μεταξύ του BMI και της εκδήλωσης του ΣΠΩ.



**Εικόνα 2.** Σύγκριση Ωοθηκών, όπου στα αριστερά βρίσκεται η φυσιολογική ωοθήκη και στα δεξιά η πολυκυστική ωοθήκη (Πηγή: <https://www.iatropedia.gr/ygeia/syndromo-polykystikon-oothikon-poia-einai-ta-ypopta-symptomata>, Τσιλιμιγκάκη, 2016).

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

### Διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου σε σχέση με την διάρκεια

Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος περιλαμβάνει τη χρονική διάρκεια μεταξύ της πρώτης ημέρας της εμμηνορρυσίας μέχρι την πρώτη μέρα της επόμενης εμμηνορρυσίας. Το εύρος ενός φυσιολογικού κύκλου κυμαίνεται μεταξύ  $28 \pm 7$  ημερών (Largo & Prader, 1984; Vasilenko, 1988; Minjarez & Bradshaw, 2000; Bachus, 2003; Strickland & Wall, 2003), ενώ η μέση διάρκεια του φυσιολογικού κύκλου είναι περίπου 4 ημέρες (Strickland & Wall, 2003). Τα προβλήματα της εμμήνου ρύσεως (περιόδου) με διαταραχές ως προς τη διάρκεια του κύκλου διακρίνονται σε:

1. Πρωτοπαθής & Δευτεροπαθής Αμηνόρροια
2. Συχνομηνόρροια
3. Αραιομηνόρροια

### 3.1 ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑ

Αμηνόρροια ορίζεται η πλήρης έλλειψη ή η απότομη διακοπή του εμμηνορρυσιακού κύκλου σε θήλεα άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας. Φυσιολογική αμηνόρροια θεωρείται η περίοδος της κύησης και του μητρικού θηλασμού, η χρονική περίοδος πριν την εφηβεία και μετά την εμμηνόπαυση (Strickland & Wall, 2003). Η αμηνόρροια χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, ανάλογα με το αν προηγείται ή έπεται της εμμηναρχής αντίστοιχα.

- Πρωτοπαθής Αμηνόρροια ορίζεται η απουσία εμμηναρχής
  - Α) σε κοπέλα 15 ετών με πλήρως αναπτυγμένα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου (ανάπτυξη μαστού, τρίχωση εφηβαίου) ή
  - Β) σε κοπέλα 13 ετών με απουσία εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.
- Δευτεροπαθής αμηνόρροια ορίζεται η απουσία εμμήνου ρύσεως
  - Α) επί 6 μήνες σε γυναίκα με ακανόνιστο προηγούμενο κύκλο

- Β) επί 3 μήνες εφόσον προηγουμένως είχε φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο.
- ✚ Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (American Society for Reproductive Medicine) τα αίτια της αμηνόρροιας έχουν καταταχθεί σε 6 υποκατηγορίες:
  - i. Ανατομικές ανωμαλίες γεννητικού σωλήνα
  - ii. Πρωτοπαθής υπογοναδισμός
  - iii. Υποφυσιακά αίτια
  - iv. Υποθαλαμικά αίτια
  - v. Διαταραχές άλλων ενδοκρινών αδένων
  - vi. Πολυπαραγοντικά αίτια

Ωστόσο όμως η επίπτωση της αμηνόρροιας στο γενικό πληθυσμό έχει υπολογισθεί σε 3% έως 4%.

- Οι συχνότερες αιτίες αμηνόρροιας είναι:
  - a. Η υποθαλαμική αμηνόρροια
  - b. Η υπερπρολακτιναιμία
  - c. Η πρόιμη ωοθηκική ανεπάρκεια
  - d. Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

## **I. ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ**

Η ατρησία του παρθενικού υμένα (1 στις 1000 γυναίκες) είναι η ευκολότερα διαγιγνώσιμη, αποφρακτικού τύπου, συγγενής ανωμαλία του γεννητικού σωλήνα (Awdishu & Williams, 2009). Χαρακτηριστικότερο σύμπτωμα αποτελεί η κυκλική καταμήνια, προοδευτικά επιδεινούμενη, υπογαστραλγία τα πρώτα εφηβικά χρόνια, συνδυασμένη με πρωτοπαθή αμηνόρροια και παρά την πλήρη ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτήρων του φύλου. Η διάγνωση τίθεται με απλή παιδογυναικολογική εξέταση. Στον περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο με υπερηχογράφημα και/ή αξονική τομογραφία αναδεικνύονται αιματόκολπος, αιματόμητρα, αιματοσάλπιγγες και υγρό στην περιτοναϊκή κοιλότητα (αιμοπεριτόναιο) ανάλογα με την καθυστέρηση διάγνωσης από την εμμηναρχή.



Σπανιότερα, σε νεογνική ηλικία, η παροδική δημιουργία βλεννόκολλου (τις πρώτες ημέρες μετά την γέννηση του πάσχοντος θήλεος), δηλαδή η συλλογή υγρών στον κόλπο, λόγω των μητρικής προέλευσης οιστρογόνων, μπορεί να αποτελέσει την αιτία πρώιμης διάγνωσης.

Το εγκάρσιο κοιλιακό διάφραγμα (1 στις 80.000 γυναίκες) μπορεί να είναι πλήρες ή μερικό. Το πρώτο (πλήρες) εκδηλώνεται όπως ο άτρητος παρθενικός υμένας με πρωτοπαθή αμηνόρροια και κυκλικό καταμήνιο άλγος υπογαστρίου. Η εντόπιση του μπορεί να είναι στο κατώτερο (16%), στο μέσο (40%) ή στο ανώτερο (44%) τριτημόριο του κόλπου με άλλοτε άλλο πάχος. Όπως και με τον άτρητο παρθενικό υμένα, η συσσώρευση του αίματος της εμμήνου ρύσεως στην μήτρα (αιματόμητρα) και η παλίνδρομη εκροή της διαμέσου των σαλπίνγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, οδηγεί στην εμφάνιση συμφύσεων και ενδομητρίωσης (Awdishu & Williams, 2009).

Η αγενεσία και η δυσγενεσία του τραχήλου της μήτρας αποτελούν επίσης αιτίες πρωτοπαθούς αμηνόρροιας. Και στις δύο περιπτώσεις ο κόλπος είναι πλήρως σχηματισμένος, στην περίπτωση της δυσγενεσίας υπάρχει ένας υποπλαστικός και άτρητος τράχηλος και ο πυελικός πόνος είναι προοδευτικά επιδεινούμενος και έντονος ήδη από τις πρώτες εμμηνορρυσίες, οι οποίες όμως δεν είναι εμφανείς. Γι' αυτές, αλλά και για όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, όπου έχουμε μη ορατή έμμηνο ρύση, μη εκροή της εμμήνου ρύσεως από τον γεννητικό σωλήνα, χρησιμοποιείται ο όρος κρυπτομηνόρροια.

Το Σύνδρομο Ashermann, είναι αίτια δευτεροπαθούς αμηνόρροιας και πρόκειται για δημιουργία συμφύσεων εντός της ενδομητρικής κοιλότητας (Cameron, 2006; Irvine & Norman, 2002). Είναι αποτέλεσμα ενδομητρίτιδας μετά από τοκετό ή απόξεσης για αιμορραγία μετά από τοκετό. Μπορεί επίσης να προκύψει μετά από τεχνητή διακοπή κύησης (τεχνητή έκτρωση), ή μετά από απόξεση λόγω αναπόφευκτης αυτόματης αποβολής. Η διάγνωση τίθεται μετά από υστεροσαλπιγγογραφία ή υδροϋπερηχογράφημα ή μέσω υστεροσκόπησης.

Η αγεσία των πόρων του Müller περιλαμβάνει μια πλειάδα νοσολογικών οντοτήτων με μερική ή πλήρη έλλειψη του κόλπου και τις μήτρας. Είναι γνωστή ως Σύνδρομο Mayer- Rokitansky- Küster - Hauser (MRKH) και είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία αμηνόρροιας μετά την γοναδική δυσγενεσία (Cameron et al., 2002). Οι ασθενείς αυτές έχουν φυσιολογικές ωοθήκες, απλασία των ανώτερων της μήτρας ή

ανώμαλη (υπολειπόμενη) ανάπτυξη της τελευταίας (αμφοτερόπλευρα μητριάια ογκώματα με ή δίχως λειτουργικό ενδομήτριο). Στην περίπτωση ύπαρξης λειτουργικού ενδομητρίου στα μητριάια ογκώματα η συμπτωματολογία του πυελικού άλγους είναι έντονη και κυκλικά επαναλαμβανόμενη νωρίς μετά την εμμηναρχή. Σε απουσία λειτουργικού ενδομητρίου, μοναδικό αρχικό σημείο, νωρίς στην εφηβεία, είναι η πρωτοπαθής αμηνόρροια και στα επόμενα χρόνια, η αδυναμία έναρξης κολπικών σεξουαλικών επαφών. Είναι υπεύθυνη για το 10% των περιπτώσεων πρωτοπαθούς αμηνόρροιας και συνδυάζεται με άλλες συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιογεννητικού. Ασθενείς με αυτήν την νόσο αντιμετωπίζουν μεγάλη ψυχολογική επιβάρυνση κατά την προσπάθεια έναρξης των σεξουαλικών επαφών τους.

## **II. ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΑ ΑΙΤΙΑ**

Τα συχνότερα υποφυσιακά αίτια αμηνόρροιας είναι οι όρμονο-εκκρητικοί όγκοι υπόφυσης (PRL, ACTH, TSH, GH, FSH, LH) με κυριότερο και συχνότερο όγκο το προλακτινώμα, οι χωροκατακτικές εξεργασίες (κενό τουρκικό εφίππιο, αρτηριακό ανεύρυσμα), οι νεκρώσεις (Σύνδρομο Sheehan, πανυποφυσισμός), φλεγμονώδη/διηθητικά αίτια (σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση, λεμφοκυτταρική υποφυσίτις) και σπάνιες μεταλλάξεις γοναδοτροφινών (FSH).

Η υπερπρολακτιναιμία σχετίζεται με μειωμένες συγκεντρώσεις οιστρογόνων και αραιομηνόρροια ή αμηνόρροια. Αποτελεί την συχνότερη αιτία αμηνόρροιας υποφυσιακής αιτιολογίας και είναι υπεύθυνη για το 1% του συνόλου των πρωτοπαθών αμηνόρροιών. Σε επιμένουσα υπερπρολακτιναιμία, πρώτα πρέπει να αποκλείεται ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός και στην συνέχεια να εκτελείται μαγνητική τομογραφία υπόφυσης. Το 50-60% των γυναικών με επεροπρολακτιναιμία έχει κάποιο υποφυσιακό όγκο. Η μέτρια υπερπρολακτιναιμία μπορεί να αποτελεί σημείο κάποιας οργανικής βλάβης του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος όπως η συγγενής στένωση του υδραγωγού του Sylvius, μη λειτουργικό αδένωμα της υπόφυσης και οποιαδήποτε κατάσταση προκαλεί ερεθισμό του μίσχου της υπόφυσης.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα και οτιδήποτε μειώνει την ελκυσόμενη ντοπαμίνη μπορεί να προκαλέσει υπερπρολακτιναιμία (Sturdee & Pines, 2011). Πολλαπλές

καταστάσεις όπως stress, άσκηση, ύπνος, επαφές και γεύματα, μπορούν να προκαλέσουν παροδική υπερπρολακτιναιμία και γι' αυτό πάντα της διάγνωσης πρέπει να προηγούνται επαναλαμβανόμενες μετρήσεις PRL.

Το Σύνδρομο Sheehan προκαλείται από την ισχαιμική νέκρωση της πρόσθιας υπόφυσης μετά από απόφραξη του μίσχου της (υπόφυσης), αποτέλεσμα σοβαρής αιμορραγίας μετά τον τοκετό ή/και υποογκαιμικό shock. Η υπόφυση κατά την διάρκεια της κύησης είναι αυξημένη σε διαστάσεις και έτσι επιρρεπής σε βλάβες όταν μειώνεται απότομα η άρδυσή της. Αμηνόρροια ή αραιομηνόρροια και αδυναμία θηλασμού είναι ηπιότερες εκδηλώσεις του συνδρόμου. Υπονατριαιμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, υποθυρεοειδισμός, εύκολη κόπωση, αρρυθμία, αύξηση του σωματικού βάρους και μειωμένη διανοητική ικανότητα είναι σημεία πανυποφυσισμού σε σοβαρότερες περιπτώσεις του συνδρόμου (Sturdee & Pines, 2011). Η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία αναδεικνύουν ένα κενό τουρκικό εφίππιο.

Σπανιότερα αίτια υποφυσιακής αμηνόρροιας αποτελούν το πρωτοπαθές σύνδρομο κενού τουρκικού εφίππιου, η λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα, συστηματικά φλεγμονώδη/ διηθητικά νοσήματα όπως η σαρκοείδωση και η αιμοχρωμάτωση.

### **III. ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΑ ΑΙΤΙΑ**

Η δυσλειτουργία του υποθαλάμου αποτελεί την συχνότερη αιτιολογία αμηνόρροιας στην εφηβεία. Η ανεπαρκής έκκριση της GnRH (εκλεκτική των γοναδοτροφινών ορμόνη) οδηγεί σε χρόνια ανωθυλακιορρηξία, χαμηλά επίπεδα πλάσματος των γοναδοτροφινών και της οιστραδιόλης. Η εξωγενής χορήγηση της GnRH οδηγεί σε φυσιολογική έκκριση των γοναδοτροφινών (FSH & LH) από την υπόφυση.

Η μεμονωμένη ανεπάρκεια της αποτελεί μια σπάνια αιτία υποθαλαμικής αμηνόρροιας και ονομάζεται ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός. Όταν συνδυάζεται με ανοσμία, τότε καλείται Σύνδρομο Kallmann. Στις γυναίκες αυτές, τα επίπεδα γοναδοτροφινών πλάσματος είναι πολύ χαμηλά, αντίστοιχα με αυτά της προεφηβικής περιόδου και δεν εμφανίζουν καμία μεταβλητότητα, λόγω έλλειψης της υποθαλαμικής GnRH. Η κατάσταση αυτή είναι πολύ δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από την ιδιοσυστασιακή καθυστερημένη ήβη. Μεταβιβάζεται στους απογόνους με

αυτοσωματικό επικρατούντα ή αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα ή μέσω του Χ χρωμοσώματος, ενώ βιβλιογραφικά έχουν εμπλακεί πολλαπλά γονίδια στην αιτιολογία του συνδρόμου.

Αντίθετα με τα προαναφερθέντα σπάνια αίτια υποθαλαμικής αμηνόρροιας, η λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια αποτελεί την συχνότερη αιτία και εξ ορισμού εξαιρεί οποιαδήποτε παθολογική κατάσταση στον υποθάλαμο (Sturdee & Pines, 2011). Χαρακτηρίζεται από διαταραχή της παλμικής έκκρισης της GnRH, χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα ορού της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), απουσία στρατολόγησης επικρατούντος ωοθυλακίου, απουσία της αιχμής της LH, ανωοθυλακιορρηξία και χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης πλάσματος. Η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη μετράται σε φυσιολογικά επίπεδα ορού, και ο αυξημένος λόγος ( προς ) είναι αντίστοιχος της αναλογίας των προεφηβικών κοριτσιών.

Το ψυχογενές stress, η εκσεσημασμένη σωματική δραστηριότητα και οι διατροφικές διαταραχές είναι τα συχνότερα αίτια λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας. Στο ψυχογενές stress υπάρχει αυξημένη έκκριση της εκλυτικής της κορτικοτροπίνης ορμόνης CRH (corticotrophin-releasing hormone) και μέσω αυτής αναστέλλεται η παλμική έκκριση της (GnRH). Η εκσεσημασμένη σωματική δραστηριότητα επιφέρει υποθαλαμική αμηνόρροια λόγω αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου.

Οι αθλήτριες προκειμένου να διατηρήσουν χαμηλό το σωματικό βάρος, προσλαμβάνουν περιορισμένες θερμίδες μέσω διατροφής, ενώ καταναλώνουν πολλές περισσότερες κατά τις προπονήσεις τους. Ειδικότερα οι κοπέλες που κάνουν πρωταθλητισμό έχουν τριπλάσιο κίνδυνο για υποθαλαμική αμηνόρροια σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Οι γυναίκες δρομείς μεγάλων αποστάσεων εμφανίζουν την μεγαλύτερη επίπτωση υποθαλαμικής αμηνόρροιας. Η "γυναικεία αθλητική τριάδα" (αμηνόρροια, διατροφικές διαταραχές, οστεοπόρωση) αποτελεί μια χαρακτηριστική εκδήλωση της ανεπαρκούς θερμιδικής πρόσληψης. Οι αθλήτριες που συμμετέχουν σε συναγωνιστικά αθλήματα πρέπει να ελέγχονται συχνά για την εκδήλωση μίας ή περισσότερων από τις εκδηλώσεις της γυναικείας αθλητικής τριάδας.

Οι διατροφικές διαταραχές αποτελούν μια συχνή αιτία λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας και δυστυχώς εμφανίζουν αυξανόμενη επίπτωση παγκοσμίως. Η κύηση και η γαλουχία απαιτούν υψηλές ενεργειακές δαπάνες και αυτό το γνωρίζει ο

γυναικείος οργανισμός (Gurbuz & Gode , 2020). Σε καταστάσεις υποσιτισμού, η παροδική αναστολή της αναπαραγωγικής ικανότητας είναι ένας μηχανισμός άμυνας του γυναικείου οργανισμού, προκειμένου η μειωμένη ενέργεια να συντηρήσει τις ζωτικές λειτουργίες. Εφόσον αρθεί ο «υποσιτισμός» επανέρχεται αυτόματα και η αναπαραγωγική ικανότητα.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής (European Society of Human Reproduction and Embryology, 2008) αρκεί μία απώλεια 10-15% από το φυσιολογικό βάρος προκειμένου να προκληθεί αμηνόρροια. Έχει υπολογισθεί ότι το 1-5% των γυναικών πάσχουν από αμηνόρροια σχετιζόμενη με το βάρος. Η νευρογενής ανορεξία και η νευρογενής βουλιμία, οι οποίες αποτελούν τις σημαντικότερες διατροφικές διαταραχές, έχουν προσβάλει το 5% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και προκαλούν αμηνόρροια και υπογονιμότητα.

Η νευρογενής ανορεξία έχει ορισθεί ως σωματικό βάρος μικρότερο από το 85% του αναμενόμενου Δείκτη Σωματικής Μάζας μικρότερος από 17,5 Kg/M<sup>2</sup>, περιορισμός πρόσληψης θερμίδων, φόβος αύξησης του βάρους και μία διαταραγμένη αντίληψη για την εικόνα του σώματος. Η νευρογενής βουλιμία χαρακτηρίζεται από ευκαιριακή άμετρη κατανάλωση τροφής, ακολουθούμενη από ιδιοπροκλητό έμετο, έντονη σωματική δραστηριότητα και άλλες αντισταθμιστικές ενέργειες. Το 15-30% των γυναικών με νευρογενή βουλιμία εμφανίζουν αραιομηνόρροια ακόμη και όταν έχουν δείκτη μάζας σώματος εντός φυσιολογικών ορίων. Είναι άγνωστη η νευροενδοκρινολογία που ρυθμίζει την συνέχιση ή την διακοπή της ωοθηκικής λειτουργίας στις ασθενείς με νευρογενή ανορεξία ή βουλιμία ενώ, εκτός της διαταραγμένης παλμικότητας της έκκρισης της GnRH, φαίνεται να συμμετέχουν το ντοπαμινεργικό σύστημα και το σύστημα των οπιοειδών (Gurbu & Gode, 2020).

Η λεπτίνη αποτελεί μια από τις σημαντικότερες ορμόνες σχετιζόμενες με τον λιπώδη ιστό και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόσληψη και την κατανάλωση ενέργειας. Οι γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια έχουν χαμηλά επίπεδα λεπτίνης τα οποία δεν είναι γνωστό αν έχουν άμεση επίδραση στον υποθάλαμο ή εάν υποβοηθούν την διαθεσιμότητα των μεταβολικών αποθεμάτων.

#### **IV. ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ**

Το φάσμα των ενδοκρινοπαθειών που μπορούν να εκδηλώσουν αμηνόρροια είναι ευρύτατο και περιλαμβάνει τα επινεφρίδια (Υπερπλασία επινεφριδίων – έναρξη στην εφηβεία, Σύνδρομο Cushing), τον θυρεοειδή (Υποθυρεοειδισμός, Υπερθυρεοειδισμός), τον αρρυθμисто σακχαρώδη διαβήτη και τους ορμονοεκκριτικούς ωθητικούς όγκους (Κοκκιοκυτταρικοί όγκοι θήκης, Όγκοι Brenner, Κυστικό τεράτωμα, Ορώδες/Βλενώδες κυσταδένωμα, Όγκοι Krukenberg, Μη λειτουργικοί όγκοι – κρανιοφαρυγγίωμα, Μεταστατικοί Όγκοι) (Gurbuz & Gode, 2020) .

#### **V. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ**

Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOC= Polycystic Ovarian Syndrome) αποτελεί την πιθανότερη διάγνωση όταν συνυπάρχουν αμηνόρροια και αυξημένα ανδρογόνα. Σπανιότερα αίτια αμηνόρροιας και υπερανδρογονισμού αποτελούν οι παθήσεις των επινεφριδίων (Μη κλασσική Υπερπλασία των Επινεφριδίων, Σύνδρομο Cushing) και οι ανδρογονοεκκριτικοί όγκοι των ωοθηκών.

Το εμφανίζει μια πλειάδα διαταραχών της έμμηνου ρύσεως από δυσλειτουργική αιμορραγία της μήτρας, έως αραιομηνόρροια και σπανιότερα αμηνόρροια (Gurbuz & Gode, 2020). Ο υπερανδρογονισμός, η αντίσταση στην ινσουλίνη – υπερινσουλιναίμια, η πολυκυστική ηχομορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα και η υπογονιμότητα αποτελούν επίσης χαρακτηριστικά του PCOS. Η κατάθλιψη, το άγχος, η κακή ποιότητα ζωής, το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η καρδιαγγειακή νόσος επίσης εμφανίζονται σε άλλοτε άλλη συχνότητα στις PCOS ασθενείς.

## • ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑΣ

- ✓ Η σημαντικότερη παρατήρηση κατά την διάρκεια της φυσικής εξέτασης στην διερεύνηση της αμηνόρροιας είναι η **ψηλάφηση της μήτρας** στην αμφίχειρη, δια του ορθού, παιδογυναικολογική εξέταση. Εκτός της μήτρας, πρέπει να εξετάζεται η βατότητα του παρθενικού υμένα και το βάθος του κόλπου, (η ανατομία του τραχήλου δεν εκτιμάται εύκολα στην παιδογυναικολογική εξέταση), μέσω ενός βαμβακοφόρου στυλεού (μπατονέτα). Πάντα πρέπει να διερευνώνται οι ανατομικές ανωμαλίες αποφρακτικού τύπου, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν πρωτοπαθή αμηνόρροια (ατρησία παρθενικού υμένα, πλήρες εγκάρσιο κοιλιακό διάφραγμα, ατρησία/ αγενεσία τραχήλου, σύνδρομο MRKH, CAIS).
- ✓ Η επισκόπηση των έξω γεννητικών οργάνων εστιάζεται στο μέγεθος της κλειτορίδας και στην τρίχωση του εφηβαίου.
- ✓ Η ανάπτυξη του μαστού (στάδιο Tanner), δεικνύει την ύπαρξη οιστρογονικής δράσης.
- ✓ Η μέτρηση του ύψους, βάρους, και το μέγιστο άνοιγμα χεριών σε έκταση (arm span) τίθενται στις καμπύλες ανάπτυξης.
- ✓ Η επισκόπηση του δέρματος για δασυτριχισμό, ακμή, αλωπεκία, ραβδώσεις, υπέρχρωση, κηλίδες ή λεύκη.
- ✓ Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου ,καθώς και η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και στα δύο άνω άκρα όταν υπάρχει υποψία του συνδρόμου, μιας και συνδυάζεται συχνά με στένωση ισθμού αορτής.

## ΒΑΣΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Όλες οι γυναίκες που διερευνώνται για αμηνόρροια (πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή), θα πρέπει πάντα να μετρούν β-χοριακή γοναδοτροπίνη για αποκλεισμό κύησης. Στον βασικό έλεγχο πρέπει να περιλαμβάνονται οι γοναδοτροφίνες (FSH & LH), η TSH και η PRL (Goodman, Cobin, Futterweit, Glueck, Legro, Carmina, 2019).

## • ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑΣ

Η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς αμηνόρροιας στοχεύει στην θεραπεία της υποκείμενης παθολογίας, εφόσον είναι αντιμετωπίσιμη. Απώτεροι στόχοι είναι η διόρθωση της γονιμοποιητικής ικανότητας και η πρόληψη των επιπλοκών της νόσου. Όλες οι ασθενείς με αμηνόρροια πρέπει να υπόκεινται σε λεπτομερή έλεγχο για την ανάδειξη της ακριβούς αιτιολογίας της αμηνόρροιάς τους.

### 3.2. ΣΥΧΝΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ

Όταν η περίοδος εμφανίζεται κάθε 20 ή 22 ή 24 μέρες χωρίς η διαταραχή να δικαιολογείται από κανένα έντονο ψυχολογικό πρόβλημα, τότε η γυναίκα πάσχει από συχνομηνόρροια. Η συχνομηνόρροια οφείλεται συνήθως στα εξής αίτια:

1. Ορμονικές διαταραχές του κύκλου
2. Στην προκλιμακτηριακή περίοδο της γυναίκας
3. Σε κάποια ορμονική διαταραχή
4. Σε κύστες ωοθηκών

#### ➤ Αντιμετώπιση:

Στις δύο πρώτες περιπτώσεις το πρόβλημα θεωρείται σχεδόν φυσιολογικό αλλά οπωσδήποτε αντιμετωπίζεται με ορμονοθεραπεία, γιατί η συχνή αιμορραγία μπορεί να προκαλέσει αναιμία. Εάν μάλιστα το αίμα εμφανίζεται σε εντελώς άτακτα διαστήματα χρειάζονται κάποιες επιπλέον εξετάσεις ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κάποιας νεοπλασίας.

Όταν η συχνομηνόρροια οφείλεται σε ορμονικές διαταραχές, ο κύκλος της γυναίκας δεν ολοκληρώνεται φυσιολογικά κατά τη δεύτερη φάση του (). Συχνά δεν υπάρχει ωοθηλακιορρηξία και δεν εκκρίνεται επαρκής ποσότητα προγεστερόνης. Η γυναίκα συλλαμβάνει δύσκολα, γιατί ακόμη και αν έχει ωοθυλακιορρηξία και εάν το ωάριό της καταφέρει να γονιμοποιηθεί στη συνέχεια αυτό δεν προλαβαίνει να εγκατασταθεί στο ενδομήτριο.



### 3.3. ΑΡΑΙΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ

Αραιομηνόρροια καλείται η εμφάνιση της εμμηνορρυσίας σε χρονικά διαστήματα μεγαλύτερα των 35 ημερών (Devoto, 2001; Aravena & Gaete, 1998; Κρεατσάς, 1998; Minjarez & Bradshaw, 2000). Η αραιομηνόρροια μπορεί να έχει τις εξής μορφές:

- a. Να συνοδεύεται από κανονική ωορρηξία και εκκριτική φάση, να οφείλεται δηλαδή σε απλή επιμήκυνση της πρώτης φάσης του κύκλου. Η αραιομηνόρροια αυτής της μορφής είναι συνήθως παροδική και εφόσον διαπιστωθεί η κανονική λειτουργία των ωοθηκών, παρά τα αραιά διαστήματα εμφάνισης της εμμηνορρυσίας, δε χρειάζεται καμιά θεραπεία. Η δυνατότητα σύλληψης και τεκνοποιίας στις περιπτώσεις αυτές είναι εξασφαλισμένη και δεν παρουσιάζει κανένα πρόβλημα (Μπατρίνος, 2003; Strickland & Wall, 2008).
- b. Να αποτελεί προστάδιο μόνιμης διακοπής της εμμηνορρυσίας, δηλαδή δευτεροπαθούς αμηνόρροιας. Αραιομηνόρροια που εμφανίζει εμμηνορρυσία σε διαστήματα μεγαλύτερα των έξι μηνών θεωρείται ισοδύναμη με δευτεροπαθή αμηνόρροια (Μπατρίνος, 2003).
  - Οι περισσότερες καταστάσεις που προκαλούν δευτεροπαθή αμηνόρροια μπορεί να προκαλέσουν αραιομηνόρροια, η οποία προηγείται για μικρό, συνήθως, χρονικό διάστημα της εγκατάστασης της αμηνόρροιας. Για το λόγο αυτό η διερεύνηση της αραιομηνόρροιας πρέπει να γίνεται με την ίδια προσοχή, όπως και στην αμηνόρροια (Schilling & McClamrock, 2002).
- c. Να εμφανίζει δική της ανεξάρτητη πορεία με την έννοια ότι δε μεταπίπτει ούτε σε δευτεροπαθή αμηνόρροια ούτε σε κανονικούς κύκλους αλλά συνεχίζεται για πολλά χρόνια με λιγότερο ή περισσότερο άτακτο ρυθμό στην εμφάνιση της εμμηνορρυσίας.

Οι περιπτώσεις της τρίτης κατηγορίας είναι οι περισσότερες και έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την αιτιολογία τους και τη δυσκολία στην πρόγνωση τους, διότι οι αραιομηνόρροιες με κανονική ωορρηξία έχουν καλή πρόγνωση και οι αραιομηνόρροιες που καταλήγουν σε δευτεροπαθή αμηνόρροια έχουν την πρόγνωση της τελευταίας (Μπατρίνος, 2003; Minjarez & Bradshaw, 2000).

### **3.3.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η θεραπεία της αραιομηνόρροιας εξαρτάται από τα ορμονικά χαρακτηριστικά της. Εάν η απάντηση στην LHRH είναι κανονική και η στάθμη των οιστρογόνων ικανοποιητική, χορηγείται κυκλικά ένα προγεστερονοειδές. Στην περίπτωση που διαπιστώνονται τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών σε νεαρό άτομο, η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση αντισυλληπτικών για να ανασταλούν οι γοναδοτροπίνες και να διακοπεί ο φαύλος κύκλος της συνεχούς διέγερσης των ωοθηκών από την LH και της ιστολογικής αλλοίωσής τους. Εάν είναι επιθυμητή η εγκυμοσύνη χορηγείται η κλομιφαίνη (Schilling & McClamrock, 2002).

## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>

### ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΜΜΗΝΟΥ ΡΥΣΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

- Τα προβλήματα της εμμήνου ρύσεως (περιόδου) με διαταραχές ως προς την ποσότητα του αίματος που αποβάλλεται διακρίνονται σε:
1. Ολιγομηνόρροια
  2. Μηνορραγία
  3. Πολυμηνόρροια
  4. Μητροραγία

#### **4.1. ΟΛΙΓΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ**

##### ❖ ΟΡΙΣΜΟΣ

Η ολιγομηνόρροια ορίζεται ως η ακανόνιστη και ασυνεπής έμμηνος ροή αίματος σε μια γυναίκα. Κάποια αλλαγή στην έμμηνο ρύση είναι φυσιολογική κατά την εμμηναρχή, μετά τον τοκετό ή κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Αλλά εάν μια γυναίκα αναφέρει ότι η διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου είναι μεγαλύτερη από 35 ημέρες ή τέσσερις έως εννέα εμμηνορροϊκούς κύκλους σε ένα χρόνο, τότε ονομάζεται ολιγομηνόρροια. Η έμμηνος ρύση θα πρέπει να είναι φυσιολογική πριν από την ανάπτυξη ολιγομηνόρροιας (Schilling & McClamrock, 2002).

##### ❖ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η ολιγομηνόρροια είναι συχνά σημάδι υποκείμενης νόσου.

- Νόσος πολυκυστικών ωοθηκών
- Όγκος της ωοθήκης που εκκρίνει ανδρογόνο
- Όγκος των επινεφριδίων που εκκρίνει ανδρογόνα
- Σύνδρομο Cushing
- Υπερθυρεοειδισμός

- Προλακτινώματα
- Υποθαλαμική αμηνόρροια
- Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου
- σύνδρομο Asherman
- Μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
- Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων
- Μη κλασική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων.
- Μια παρενέργεια των από του στόματος αντισυλληπτικών χαπιών
- Αντιψυχωσικά
- Αντιεπιληπτικά
- Ανατομικά προβλήματα
- Πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια
- Γυναίκες που ασκούνται με νόσο των πολυκυστικών ωοθηκών

#### ❖ ΙΣΤΟΡΙΑ

Το ιστορικό της oligομηνόρροιας περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιστορικό της εμμηνου ρύσεως, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας του εμμηνορροϊκού κύκλου, των ημερών φυσιολογικής ροής της εμμηνου ρύσεως σε αυτήν, του αριθμού των επιθεμάτων που χρησιμοποιούνται ανά ημέρα, του μεσοδιαστήματος μεταξύ δύο κύκλων και της κανονικότητας των προηγούμενων κύκλων (Harman et al., 2015). Αυτές οι πληροφορίες θα δώσουν μια ιδέα για την ποσότητα της αιμορραγίας, τον αριθμό των κύκλων σε ένα έτος και την κανονικότητα των εμμηνορροϊκών κύκλων που θα βοηθήσουν στη διάγνωση της oligομηνόρροιας. Πρέπει να αποκλειστεί οποιαδήποτε αστάθεια αιμορραγίας μεταξύ των εμμηνορροϊκών κύκλων, των εξάψεων και των νυχτερινών εφιδρώσεων. Το προηγούμενο μοτίβο αιμορραγίας πριν από την ανάπτυξη oligομηνόρροιας είναι σημαντικό να γνωρίζουμε το βασικό πρότυπο της αιμορραγίας στον ασθενή και τη σοβαρότητα της αλλαγής σε αυτό το πρότυπο.

Η ηλικία της εμμηναρχίας, οποιαδήποτε σεξουαλική επαφή χωρίς προστασία, κοιλιακό άλγος, έκκριμα, απώλεια βάρους, είναι όλα απαραίτητα για τον προσδιορισμό της υποκείμενης αιτίας (Harman et al., 2015). Οποιαδήποτε πρόσφατη αλλαγή στον τόνο της φωνής, η τριχοφυΐα, η ακμή, η θολή όραση, οι πονοκέφαλοι, η

μειωμένη λίμπινο και η παραγωγή γαλακτώδους εκκρίματος από τις θηλές πρέπει να αξιολογούνται. Οι αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου και του δέρματος απαιτούν επίσης αξιολόγηση.

Το ιστορικό γέννησης είναι απαραίτητο από αυτή την άποψη. Μπορεί να υποδηλώνει υπογονιμότητα ή οποιοδήποτε ιστορικό διαστολής και απόξεσης.

Στο ιστορικό φαρμάκων, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών, αντιψυχωσικών, αντιεπιληπτικών και στεροειδών.

Το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να δείξει σύνδρομο Turner ή νόσο πολυκυστικών ωοθηκών σε συγγενείς πρώτου βαθμού.

### ❖ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Εξωτερική εξέταση.
- Ορθοκολπική εξέταση.
- Εξέταση κοιλιακής κατοπτρίδας.
- Εξέταση κοιλίας.

-Η εξωτερική εξέταση περιλαμβάνει την αναζήτηση τυχόν μη φυσιολογικών δευτερογενών σεξουαλικών χαρακτηριστικών, για παράδειγμα, κατανομή μαλλιών ή κλειτορομεγαλία.

-Η ορθοκολπική εξέταση περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός δακτύλου με γάντι λιπασμένο με αναισθητικό τζελ για να εξετάσει τα τοιχώματα του κόλπου και να αισθανθεί τυχόν ανατομική απόφραξη ή ανωμαλίες, ευαισθησία στην κοιλιά, μάζα στα εξαρτήματα ή στην κοιλιά.

-Η εξέταση του κοιλιακού καθρέφτη περιλαμβάνει την εξέταση του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας με τη χρήση κατοπτρισμού. Αναζητήστε τυχόν μη φυσιολογικές εκκρίσεις, σημάδια φλεγμονής και αυξήσεις.

-Η εξέταση κοιλίας περιλαμβάνει έλεγχο της κοιλίας για ασκίτη. Ψηλαφήστε την κοιλιά για μάζες και ευαισθησία. Ψηλαφήστε τη βουβωνική χώρα για βουβωνική λεμφαδενοπάθεια.

## ❖ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

- Επίπεδα FSH; εάν αυξηθούν, παρουσιάζουν πρωτοπαθή ωοθηκική ανεπάρκεια.
- Επίπεδα TSH; αν μειωθεί, τότε δείχνει υπερθυρεοειδισμό.
- Επίπεδα προλακτίνης; εάν αυξηθεί, τότε το προλακτίνωμα μπορεί να είναι η αιτία.
- Επίπεδα LH; η αναλογία FSH/LH είναι χρήσιμη στη διάγνωση της νόσου των πολυκυστικών ωοθηκών.
- Επίπεδα δωρεάν τεστοστερόνης, αυξημένη στη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων και στη νόσο των πολυκυστικών ωοθηκών.
- 17 –Επίπεδα OH. Αυτά είναι χρήσιμα για τη διάγνωση της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων ως αιτίας ολιγομηνόρροιας.
- Ολονύκτια δοκιμή καταστολής δεξαμεθαζόνης, γίνεται για τη διάγνωση του συνδρόμου Cushing ως αιτίας ολιγομηνόρροιας, ειδικά εάν ο ασθενής παρουσιάζει σημεία αυτής της πάθησης.
- HbA1C

(Harman et al., 2015).

## ➤ Διερευνήσεις

- Υπερηχογράφημα κοιλίας και λεκάνης; μπορεί να υποδεικνύει πολυκυστικές ωοθήκες, σημεία φλεγμονής της πυέλου και ασκίτη.
- Η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη με την υποψία μάζας των προσφύλλων ή των επινεφριδίων.
- Η μαγνητική τομογραφία της υπόφυσης βοηθά στην επιβεβαίωση του προλακτινώματος εάν αυξηθούν τα επίπεδα προλακτίνης.
- Λαμβάνονται επιχρίσματα ενδοτραχήλου εάν υπάρχουν σημεία φλεγμονώδους νόσου της πυέλου.

## ❖ ΘΕΡΑΠΕΙΑ/ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

### 1. Αλλαγές τρόπου ζωής

Η ολιγομηνόρροια, όταν προκαλείται από χαμηλό βασικό μεταβολικό δείκτη και επίπεδα στρες, μπορεί να αντιμετωπιστεί με τροποποίηση συμπεριφοράς, διαίτα, ψυχοθεραπεία και τεχνικές μείωσης του στρες. Η ανωορρηξία, όταν προκαλείται από παχυσαρκία, μπορεί να αντιμετωπιστεί με μείωση βάρους.

### 2. Ορμονική Θεραπεία

Τα αντισυλληπτικά χάπια χρησιμοποιούνται συχνά για την αποκατάσταση της κανονικότητας του εμμηνορροϊκού κύκλου, ειδικά στη νόσο των πολυκυστικών ωοθηκών. Είναι ασφαλή στη χρήση, ειδικά όταν η ασθενής δεν επιθυμεί εγκυμοσύνη.

### 3. Αντιμετώπιση των υποκείμενων ιατρικών καταστάσεων

Εάν η αιτία είναι ο υπερθυρεοειδισμός, τότε αντιμετωπίζεται με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, ραδιενεργό ιώδιο ή θυρεοειδεκτομή. Εάν η αιτιολογία είναι το σύνδρομο Cushing, τότε αντιμετωπίζεται με φάρμακα που μπλοκάρουν την υπερβολική υπερπαραγωγή κορτιζόλης, για παράδειγμα, κετοконаζόλη, μιτοτάνη και μετυραπόνη. Τα προλακτινώματα, εάν είναι μικρά, μπορούν να αντιμετωπιστούν με αγωνιστές ντοπαμίνης για παράδειγμα, βρωμοκρυπτίνη και καβεργολίνη.

### 4. Χειρουργική Διαχείριση

- i. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι απαραίτητη στην περίπτωση όγκων των προσφύλλων και των επινεφριδίων.
- ii. Η θυρεοειδεκτομή μπορεί να είναι απαραίτητη για τον υπερθυρεοειδισμό.
- iii. Εάν το προλακτινώμα είναι αρκετά μεγάλο ώστε να προκαλέσει συμπτωτικά συμπτώματα, μπορεί να χρειαστεί χειρουργική αφαίρεση.

## ❖ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η ίδια η ολιγομηνόρροια δεν είναι σοβαρό πρόβλημα, αλλά η υποκείμενη αιτία της πρέπει να αξιολογηθεί για να αποφευχθεί η υπογονιμότητα. Επιπλέον, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου του ενδομητρίου.

## 🌈 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- **Υπογονιμότητα:** Η ολιγομηνόρροια που δεν έχει αντιμετωπιστεί μπορεί να οδηγήσει σε στειρότητα σε πολυκυστική νόσο των ωοθηκών και πρωτογενή ανεπάρκεια ωοθηκών λόγω ανωορρηξίας, μειωμένο ενδομήτριο που απαιτείται για την εμφύτευση στο σύνδρομο Asherman, ίνωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα φλεγμονώδους νόσου της πυέλου και μεταβολική διαταραχή που προκαλεί μη ελεγχόμενο διαβήτη δύσκολος (Harman et al., 2015).
- **Υπερπλασία ενδομητρίου:** Η ολιγομηνόρροια που μένει χωρίς θεραπεία για χρόνια μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλασιασμό του ενδομητρίου και συνεπώς να οδηγήσει σε υπερπλασία του ενδομητρίου.
- **Καρκίνος ενδομητρίου:** Η υπερπλασία του ενδομητρίου είναι πρόδρομος για τον καρκίνο του ενδομητρίου. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά χάπια που περιέχουν οιστρογόνα και προγεστερόνη είναι προστατευτικά έναντι του καρκίνου του ενδομητρίου.
- **Οστεοπόρωση:** Η κύρια πηγή οιστρογόνων στο σώμα είναι το αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο των ωοθηκών που χάνεται λόγω ανωορρηξίας στην ολιγομηνόρροια. Αυτή η μείωση των οιστρογόνων οδηγεί σε οστεοπόρωση.
- **Καρδιαγγειακά προβλήματα:** Τα οιστρογόνα είναι καρδιοπροστατευτικά. Η έλλειψη οιστρογόνων λόγω ανωορρηξίας οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ισχαιμίας του μυοκαρδίου (Harman et al., 2015).
- **Νευροψυχιατρικές Επιπλοκές:** Το άγχος, η ψευδαίσθηση, η αυταπάτη είναι ψυχιατρικά προβλήματα. Τα νευρολογικά συμπτώματα είναι ακούσιες κινήσεις στο πρόσωπο και τα χείλη, η ανορεξία και η εξασθένηση.



## 4.2. ΜΗΝΟΡΡΑΓΙΑ

### ➤ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η μηνορραγία ή η μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας μπορεί να ταξινομηθεί σε εννέα κατηγορίες που αποτελούν το ακρωνύμιο PALM-COEIN (Johnson & Everitt, 2009). Αυτός ο πίνακας χωρίζει το AUB σε δομικές και μη δομικές αιτίες:

1. Πολύποδας
2. Αδενομύωση
3. Λειομύωμα
4. Κακοήθης και υπερπλασία
5. Πήξη
6. Δυσλειτουργία ωορρηξίας λόγω υποθυρεοειδισμού, υπερθυρεοειδισμού, όγκους που εκκρίνουν προλακτίνη, PCOS
7. Ενδομήτριο
8. Ιατρογονικά (IUDs, χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, αντιπηκτικά)

✚ Είναι σημαντικό για τον πάροχο να επιλέξει την πιο πιθανή αιτιολογία για την αποτελεσματική και κατάλληλη διαχείριση αυτών των γυναικών.

### ➤ Επιδημιολογία

Η μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας είναι μια κυρίαρχη επιπλοκή μεταξύ των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες που σχετίζεται με τις κύριες επιπτώσεις της ποιότητας ζωής, της παραγωγικότητας και του κόστους υγειονομικής περίθαλψης των γυναικών. Οι αναφορές λένε ότι το ετήσιο ποσοστό επιπολασμού είναι 53 ανά 1000 γυναίκες (Johnson & Everitt, 2009). Στο πλαίσιο των εξωτερικών ασθενών, η AUB είναι μία από τις κύριες αιτίες εξωτερικών γυναικολογικών επισκέψεων με το 20-30% των γυναικών να παρουσιάζουν αυτό το παράπονο ετησίως.

### ➤ Η παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της μη φυσιολογικής αιμορραγίας της μήτρας (AUB) είναι τόσο διαφορετική όσο και η ταξινόμηση της νόσου. Η AUB μπορεί να προκληθεί από πυελική παθολογία όπως παραμόρφωση της ενδομήτριας κοιλότητας λόγω ινομυωμάτων ή ενδομήτριες προεξοχές στον τράχηλο ή τον κόλπο (πολύποδες) ή λόγω εύθρυπτου ενδομητρίου ιστού. Ο εύθρυπτος ενδομήτριος ιστός πιθανότατα

προκαλείται από μη αντιτιθέμενα οιστρογόνα που κάνει το ενδομήτριο να γίνει εύθρυπτο, αγγειακό και να στερείται επαρκούς στρωματικής υποστήριξης που ισοδυναμεί με βαριά, συνεχή αιμορραγία της μήτρας (Jacobs & Gast, 2016).

Οι συστηματικές καταστάσεις είναι επίσης υπεύθυνες για την AUB. Η παχυσαρκία είναι μια επιδημία της οποίας οι συνέπειες επηρεάζουν κάθε πτυχή της ζωής και κάθε σύστημα οργάνων. Στις γυναίκες, η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε μη αντίθεση οιστρογόνων και μπορεί να οδηγήσει στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Οι πηκτικές παθήσεις μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε AUB. Το 13% των γυναικών με AUB έχουν μια παραλλαγή της νόσου Von Willebrand και το 20% έχει μια υποκείμενη πήξη.

Μια άλλη σημαντική παράμετρος και σημαντική αιτία της AUB είναι τα φάρμακα του ασθενούς. Μια άθικτη οδός πήξης είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση της εμμήνου ρύσεως και τα φάρμακα που αλληλεπιδρούν με τα αιμοπετάλια και τους παράγοντες πήξης μπορεί να οδηγήσουν σε Οξεία AUB (Jacobs & Gast, 2016). Ακολουθεί μια λίστα με ορισμένα φάρμακα που μπορούν να οδηγήσουν σε AUB:

- 1) Βαρφαρίνη, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και άλλα αντιπηκτικά
- 2) Φάρμακα και συσκευές σύλληψης
- 3) Ταμοξιφαίνη
- 4) Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
- 5) Αντιψυχωσικά
- 6) Κορτικοστεροειδή

### ➤ **Ιστορία και Φυσική**

Η λήψη ενός πλήρους ιστορικού και φυσικού, εστιασμένου σε ερωτήσεις που απευθύνονται στις αιτιολογίες PALM-COEIN θα επιτρέψει στον πάροχο να περιορίσει τις πιθανές αιτιολογίες. Είναι σημαντικό για τον κλινικό ιατρό να κατανοήσει πλήρως το τρέχον αιμορραγικό επεισόδιο, το ιστορικό των εμμηνορροϊκών κύκλων, το γυναικολογικό και μαιευτικό ιστορικό, το ιατρικό και χειρουργικό ιστορικό, τα τρέχοντα φάρμακα, το σεξουαλικό ιστορικό και το οικογενειακό ιστορικό (Jacobs & Gast, 2016).

Οι γυναίκες που αναφέρουν ότι αλλάζουν επιθέματα/ταμπόν κάθε 3 ώρες και αναφέρουν θρόμβους είναι πιθανό να έχουν απώλεια αίματος τουλάχιστον 80 mL. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών που παρουσιάζουν οξεία AUB θα έχουν κάποια μορφή πήξης, με τη νόσο von Willebrand να είναι η πιο κοινή. Για την αξιολόγηση του ιστορικού των αιμορραγικών διαταραχών, υπάρχει ένα ήδη καθιερωμένο εργαλείο κλινικού προσυμπτωματικού ελέγχου για να βοηθήσει τον πάροχο να καθορίσει εάν ο ασθενής θα ωφεληθεί από περαιτέρω δοκιμές πήξης. Ένας θετικός έλεγχος περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

1. Βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία από την εμμηναρχή
2. Μία από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:
  - ο Αιμορραγία μετά τον τοκετό
  - ο Αιμορραγία που σχετίζεται με χειρουργική επέμβαση
  - ο Αιμορραγία που σχετίζεται με οδοντιατρική εργασία
3. Δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω
  - ο Μώλωπες 2 φορές το μήνα
  - ο Επίσταξη, 1-2 φορές το μήνα
  - ο Συχνή αιμορραγία των ούλων
  - ο Οικογενειακό ιστορικό συμπτωμάτων αιμορραγία

Η φυσική εξέταση θα πρέπει αρχικά να στοχεύει στην αξιολόγηση των απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων που προκαλούνται από οξεία απώλεια αίματος, αναιμία και υποογκαιμία. Είναι επίσης απαραίτητο να επιβεβαιωθεί η αιτία της οξείας αιμορραγίας της μήτρας. Θα πρέπει να διενεργηθεί μια εξέταση με κατοπτρισμό για τη διεξοδική διερεύνηση της γεννητικής οδού για να αποκλειστεί το τραύμα ή άλλες αιτιολογίες αιμορραγίας. Μια αμφίχειρη εξέταση θα είναι επίσης απαραίτητη για την αξιολόγηση ανωμαλιών της μήτρας και διεύρυνσης που προκαλούνται από λειομώματα ή ανωμαλίες του τραχήλου της μήτρας που προκαλούνται από πολύποδες ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

### ➤ **Εκτίμηση**

Η εργαστηριακή αξιολόγηση του ασθενούς είναι απαραίτητη για την καθοδήγηση της θεραπείας και της διαχείρισης του ασθενούς. Τα αρχικά εργαστήρια σε κάθε

ασθενή περιλαμβάνουν πλήρη αιματολογική εξέταση, ομάδα αίματος και διασταύρωση, και τεστ εγκυμοσύνης (Kalsi, 2019; Halder, 2019; Jain, 2019; Chaturvedi, 2019; Sharma, 2019).

Πρόσθετες σημαντικές εξετάσεις για την καθοδήγηση της φροντίδας για τον ασθενή περιλαμβάνουν θυρεοειδοτρόπο ορμόνη, μελέτες σιδήρου, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας και εξέταση σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών. Εάν υπάρχει κλινική υποψία πηκτικής παθολογίας, συνιστάται επίσης η διεξαγωγή δοκιμών για τη νόσο von Willebrand και αρχικά εργαστήρια πήξης.

Το υπερηχογράφημα της πυέλου μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση της παρουσίας οποιωνδήποτε αλλοιώσεων, σχήματος και μεγέθους της μήτρας και στην αξιολόγηση των εξαρτημάτων, ενώ η βιοψία ενδομητρίου συνιστάται σε γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο για καρκίνο της μήτρας, υπερπλασία ή πολύποδες.

#### ➤ **Θεραπεία / Διαχείριση**

Όσον αφορά τη θεραπεία και τη διαχείριση, ο αρχικός στόχος είναι η σταθεροποίηση της αιμοδυναμικής του ασθενούς. Εάν ο ασθενής είναι ασταθής, ο ασθενής θα πρέπει να έχει δύο IV με μεγάλη οπή, εκτίμηση αεραγωγών και να έχει έναν τύπο και σταυρό κατά την προετοιμασία για μετάγγιση αίματος. Για τον ασταθή ασθενή πριν από τις χειρουργικές επεμβάσεις, θα πρέπει να γίνεται ενδομήτρια επιπωματισμός (Kalsi et al., 2019). Ένα μπαλόνι Bakri μπορεί να εισαχθεί στη μήτρα για να καταπολεμήσει την αιμορραγία της μήτρας. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο ενδομήτριο μπαλόνι, η συσκευασία με γάζα είναι μια αποδεκτή επιλογή. Ο γιατρός θα πρέπει να χρησιμοποιεί ένα συνεχές κομμάτι για να εξαλείψει τον κίνδυνο κατακράτησης προϊόντων. Εάν η αιμορραγία είναι ανεξέλεγκτη με ταμπόν, είναι απαραίτητη η χειρουργική επέμβαση.

Η τυπική χειρουργική επέμβαση για τον αιμοδυναμικά ασταθή ασθενή είναι η διάταση της μήτρας και η απόξεση (D&C). Αυτή η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί γρήγορα με μειωμένη αιμορραγία εντός 1 ώρας. Η D&C με υστεροσκόπηση μπορεί να είναι πιο ευεργετική για τον εντοπισμό μιας αιτίας για αιμορραγία της μήτρας, αλλά δεν είναι υποχρεωτική. Το μειονέκτημα της D&C για την οξεία αιμορραγία της μήτρας είναι ότι αυτή η διαδικασία θα προσφέρει μόνο προσωρινή ανακούφιση. Η διαδικασία δεν θα αντιμετωπίσει τις υποκείμενες αιτίες, επομένως η ιατρική θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει με τη διακοπή της αιμορραγίας της

μήτρας. Μια μελέτη έδειξε ότι η μειωμένη απώλεια αίματος κατά την περίοδο ήταν εμφανής μόνο στην πρώτη περίοδο μετά τη διαδικασία, αλλά στη συνέχεια επέστρεψε στην αρχική τιμή (Kalsi et al., 2019).

Για τον σταθερό ασθενή, ο στόχος είναι να ελεγχθεί η τρέχουσα αιμορραγία και να μειωθούν τυχόν μελλοντικά αιμορραγικά επεισόδια. Η θεραπεία πρώτης γραμμής για την οξεία μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας είναι η ορμονική θεραπεία. Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες επιλογές, συμπεριλαμβανομένων των από του στόματος αντισυλληπτικών χαπιών (OCPs), των IV οιστρογόνων, της οξικής μεδροξυπρογεστερόνης και του τρανεξαμικού οξέος.

Το συζευγμένο οιστρογόνο IV είναι η μόνη ειδικά εγκεκριμένη θεραπεία από την FDA για την οξεία AUB, λόγω των περιορισμένων μελετών. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη ελέγχου έδειξε ότι τα συζευγμένα ενδοφλέβια οιστρογόνα σταμάτησαν την αιμορραγία για το 72% των ασθενών εντός 8 ωρών με την πλειονότητα αυτών των γυναικών να εμφανίζουν αποτελέσματα σε 5 ώρες. Ο μηχανισμός δράσης της θεραπείας με οιστρογόνα είναι η ταχεία εκ νέου ανάπτυξη του ενδομητρίου πάνω από την εκτεθειμένη επιθηλιακή επιφάνεια (Kalsi et al., 2019).

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg IV κάθε 4-6 ώρες για 24 ώρες. Μετά από 24 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να μεταβεί σε από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά χάπια ή προγεστίνη για να μειώσει την έκθεση σε οιστρογόνα χωρίς αντίθεση. Οι αντενδείξεις για τα οιστρογόνα IV είναι οι εξής:

1. Τρέχουσα διάγνωση καρκίνου του μαστού
2. Ενεργή ή παρελθούσα φλεβική θρόμβωση
3. Αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσο
4. Ηπατική δυσλειτουργία
5. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε γυναίκες με καρδιαγγειακούς και θρομβοεμβολικούς παράγοντες κινδύνου

Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά χάπια και οι από του στόματος προγεστίνες είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για την οξεία AUB. Μια μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με οποιοδήποτε φάρμακο που ελήφθη για μία εβδομάδα σταμάτησε την αιμορραγία σε 3 ημέρες για το 76-88% των γυναικών. Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα για μονοφασικά συνδυασμένα από του στόματος

αντισυλληπτικά χάπια που περιέχουν τουλάχιστον 35 mcg αιθινυλοιστραδιόλης είναι τρεις φορές την ημέρα για επτά ημέρες.

- Οι αντενδείξεις περιλαμβάνουν:

- 1) >35 ετών και κάπνισμα τσιγάρου
- 2) Υπέρταση
- 3) Ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) ή πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)
- 4) Γνωστή θρομβοεμβολική νόσο
- 5) Εγκεφαλοαγγειακή νόσος
- 6) Ισχαιμική καρδιακή πάθηση
- 7) Ημικρανία με αύρα
- 8) Τρέχων ή προηγούμενος καρκίνος του μαστού
- 9) Σοβαρή ηπατική νόσο

Το θεραπευτικό σχήμα για τις προγεστίνες είναι οξική μεδροξυπρογεστερόνη 20 mg από το στόμα τρεις φορές την ημέρα για επτά ημέρες.

- Οι αντενδείξεις περιλαμβάνουν:

- i. Ενεργό ή παρελθόν DVT ή PE
- ii. Αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσο
- iii. Τρέχων ή προηγούμενος καρκίνος του μαστού
- iv. Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Το τρανεξαμικό οξύ έλαβε έγκριση για τη θεραπεία του AUB το 2009. Αυτό το φάρμακο είναι ένα αντινωδολυτικό που συνδέεται αναστρέψιμα με το πλασμινογόνο αποτρέποντας την αποικοδόμηση του ινώδους. Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα είναι τρανεξαμικό οξύ 1-1,5 g από το στόμα κάθε 8 ώρες για πέντε ημέρες ή 10 mg/kg IV (μέγιστη δόση 600 mg/δόση) κάθε 8 ώρες για πέντε ημέρες.

- Οι αντενδείξεις περιλαμβάνουν:

- Τρέχουσα θρομβωτική νόσο
- Χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό DVT, PE

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η D&C είναι η τρέχουσα χειρουργική θεραπεία εκλογής για την οξεία AUB. Ωστόσο, οι άλλες χειρουργικές επιλογές που είναι διαθέσιμες στους παρόχους είναι η αφαίρεση του ενδομητρίου, ο εμβολισμός της μητριάιας αρτηρίας και η υστερεκτομή. Η αφαίρεση του ενδομητρίου είναι μια αποτελεσματική θεραπεία σε γυναίκες που έχουν αντενδείξεις στις ιατρικές θεραπείες που αναφέρονται παραπάνω. Αυτή η διαδικασία πρέπει να γίνεται μόνο σε γυναίκες που δεν επιθυμούν πλέον γονιμότητα και όταν η πιθανότητα καρκίνου του ενδομητρίου ή της μήτρας έχει αποκλειστεί ως πιθανές αιτίες οξείας AUB.

Ο εμβολισμός της μητριάιας αρτηρίας είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για γυναίκες με τη σπάνια αιτιολογία αιμορραγίας της μήτρας από αρτηριοφλεβική δυσπλασία της μήτρας (Kjerulf, 2005; Erickson, 2005; Langenberg, 2008). Ο γιατρός δεν πρέπει να χρησιμοποιεί αυτή τη διαδικασία στον ασταθή ασθενή, καθώς άλλες επιλογές είναι πιο εύκολα διαθέσιμες. Η υστερεκτομή είναι η τελευταία λύση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αφού ο ασθενής έχει αποτύχει στην ιατρική θεραπεία ή άλλες χειρουργικές επεμβάσεις.

#### ➤ **Διαφορική Διάγνωση**

Αυτό το έγγραφο έχει ήδη παραθέσει την ταξινόμηση αιτιολογίας FIGO για την AUB. Το σύστημα ταξινόμησης PALM-COEIN απαριθμεί εννέα διαφορετικές διαφορές που πρέπει να εξετάσει ο πάροχος. Αυτή η ενότητα θα καλύψει ορισμένες πρόσθετες διαγνώσεις που αποτελούν σημαντικές διαφορές στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Η μήτρα είναι το μόνο όργανο για το οποίο η αιμορραγία αντιπροσωπεύει μια φυσιολογική φυσιολογική διαδικασία και μπορεί να συγκαλύψει άλλες αιτιολογίες αναιμίας, ειδικά σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Kjerulf et al., 2005 to 2008).

Ο κανονικός εμμηνορροϊκός κύκλος, κατά μέσο όρο, διαρκεί 4-9 ημέρες με απώλεια αίματος μικρότερη από 80 mL. Τα συμπτώματα της Molimina όπως κράμπες, εναλλαγές της διάθεσης, ευαισθησία στο στήθος και κατακράτηση υγρών προηγούνται της εμμήνου ρύσεως. Η εγκυμοσύνη ή η έκτοπη εγκυμοσύνη μπορεί συχνά να εμφανιστεί με κολπική αιμορραγία. Όλες οι γυναίκες κατά την αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να κάνουν ένα τεστ εγκυμοσύνης ως μέρος της αρχικής τους εξέτασης.

## ➤ Πρόγνωση

Η πρόγνωση της AUB εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αιτιολογία, όπως ταξινομείται μέσω του συστήματος PALM-COEIN. Σε γυναίκες με προεμμηνοπαυσιακή οξεία αιμορραγία της μήτρας, η βάση των προγνωστικών δεδομένων είναι η ποιότητα ζωής. Το 50% των γυναικών που παρουσιάζουν μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας παρουσιάζουν λιγότερο από 40 mL απώλεια αίματος, πράγμα που σημαίνει ότι η ποιότητα ζωής οδηγεί στην απόφαση να αναζητήσουν ιατρική φροντίδα. Οι δοκιμές ποιότητας ζωής υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες με AUB θα σκοράρουν κάτω από το 25 εκατοστημόριο έναντι των γυναικών παρόμοιας ηλικίας. Κατά την αξιολόγηση, τη θεραπεία και τη διαχείριση αυτών των ασθενών είναι σημαντικό να εστιάσουμε όχι μόνο στη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα, αλλά και στην ποιότητα ζωής.

Η φόρμα που χρησιμοποιείται στις περισσότερες ερευνητικές μελέτες είναι η σύντομη φόρμα 36 έρευνα υγείας, που χρησιμοποιείται στο 63% των μελετών σε μια ανασκόπηση μετα-ανάλυσης σχετικά με την AUB. Πρόσφατα αναπτύχθηκε ένα ερωτηματολόγιο βαριάς εμμηνορροϊκής αιμορραγίας για να βοηθήσει στην επικύρωση των αποτελεσμάτων που αναφέρθηκαν από τον ασθενή (Lim; Davies; Norman; Moran, 2012). Αυτή η φόρμα καλύπτει μια σειρά από συμπτώματα, ποσότητα αιμορραγίας, κοινωνική αμηχανία και φόβο για κοινωνικές αλληλεπιδράσεις λόγω AUB. ("Το ερωτηματολόγιο για την εμμηνορροϊκή αιμορραγία: ανάπτυξη και επικύρωση ενός ολοκληρωμένου οργάνου έκβασης που αναφέρεται από τον ασθενή για βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία").



### **4.3. ΠΟΛΥΜΗΝΟΡΡΟΙΑ**

#### **4.3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ**

Η πολυμηνόρροια είναι μια κυκλικά επαναλαμβανόμενη εμμηνορροϊκή αιμορραγία με σύντομο χρονικό διάστημα που δεν υπερβαίνει τις 21 ημέρες. Με την παθολογία της πολυμηνόρροιας δεν συνδέεται πάντοτε, κατά κανόνα, η συχνά επανειλημμένη εμμηνορροια συχνά δεν είναι παθολογικής φύσης τα κορίτσια που εισέρχονται στην εφηβεία, επειδή συνδέονται με μια ατελής ορμονική λειτουργία και όταν ολοκληρωθεί η σεξουαλική τους ανάπτυξη, ο σωστός εμμηνορροϊκός ρυθμός καθιερώνεται ανεξάρτητα. Η πολυμηνόρροια στην εμμηνόπαυση μπορεί επίσης να προκληθεί από φυσικές αίτια, δηλαδή την εξασθένηση της ορμονικής λειτουργίας των ωοθηκών και την είσοδο στην περίοδο της εμμηνόπαυσης (Lim, Davies, Norman, Moran, 2012). Στην περίοδο τεκνοποίησης. Η πολυμηνόρροια είναι συχνά ο πρώτος προειδοποιητής μιας σοβαρής διαταραχής του εμμηνορροϊκού κύκλου λόγω παθολογικών αιτιών.

Η εμμηνορροια αιμορραγία συμβαίνει πολύ συχνά - μετά από 21 ημέρες. Σε αυτή την περίπτωση, μπορούν να είναι άφθονα και / ή παρατεταμένα. Συχνά διαρκούν περισσότερο από μια εβδομάδα, αλλά εάν δεν τελειώνουν μετά από 12 ημέρες, έχουν ήδη ταξινομηθεί ως κυκλική αιμορραγία. Πρέπει να σημειωθεί ότι η πολυμηνόρροια σπάνια υπάρχει σε απομονωμένη κλινική κατάσταση. Πολύ συχνότερα συνδυάζεται με άλλες διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, μεταξύ των οποίων οδηγεί η κυρίαρχη εμμηνορροϊκή αιμορραγία (υπερμηνόρροια).

Μεταξύ των αιτιών της συχνής εμμηνορροιας συχνά διαγιγνώσκεται η ορμονική δυσλειτουργία, οι φλεγμονώδεις ασθένειες των πυελικών οργάνων, τα ινομύωματα και οι πολύποδες του ενδομητρίου.

### 4.3.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για να επιστρέψετε το μηνιαίο συνήθη, φυσιολογικό, ρυθμό, είναι απαραίτητο να βρείτε πρώτα την αιτία της πολυμηνόρροιας. Η διαγνωστική αναζήτηση περιλαμβάνει εξέταση παραπόνων, γυναικολογική εξέταση, εργαστηριακή εξέταση και εξέταση οργάνου.

Είναι δύσκολο να βρεθεί μια γυναίκα που δεν είχε ποτέ έμμηνο κύκλο κατά τη διάρκεια της ζωής της. Κατά κανόνα, η αιτία αυτών των αποτυχιών είναι πολύ αβλαβείς καταστάσεις (κρυολογήματα, υπερβολική εργασία κ.λπ.) και η εμμηνόπαυση επιστρέφει μόνος του στον παλιό ρυθμό. Εάν οι παραβιάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου γίνονται μόνιμες, δηλαδή όταν κάθε εισερχόμενη εμμηνόρροια δεν είναι σύμφωνη με τον ατομικό κανόνα, είναι απαραίτητο να συμβουλευτείτε έναν ειδικό και να υποβληθείτε σε κατάλληλη εξέταση.

✚ Πιο συχνά η παραβίαση του εμμηνορροϊκού ρυθμού συμβαίνει λόγω ορμονικής δυσλειτουργίας. Για να το εξαλείψετε, θα πρέπει πρώτα να μάθετε σε ποιο στάδιο σχηματισμού του εμμηνορροϊκού κύκλου μια αποτυχία. Για να το κάνετε αυτό:

1. Ζητείται από τον ασθενή να κρατήσει το εμμηνορρυσιακό ημερολόγιο για 3 έως 6 μήνες, όπου θα πρέπει να σηματοδοτήσει την έναρξη μιας άλλης εμμηνου ρύσεως και να καθορίσει τα χαρακτηριστικά του.
2. Διεξάγονται δοκιμές λειτουργικής διάγνωσης (TDF): μέτρηση της θερμοκρασίας από το ορθό ("βασική"), προσδιορισμός του δείκτη του τραχήλου της μήτρας, κολποκυτταρολογία.
3. Η ορμονική κατατομή προσδιορίζεται: FSH, LGV προλακτίνη, οιστραδιόλη, προγεστερόνη, τεστοστερόνη, ACTH, θυρεοειδικές ορμόνες (TTG, T3, T4),
4. Μελετώνται δεδομένα υπερηχητικής εξέτασης της πυελικής κοιλότητας.

### 4.3.3 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με πολυμηνόρροια σημειώνουν τη μείωση του διαμήκους διαστήματος. Μηνιαία αρχίζει να έρχεται σε λιγότερο από 21 ημέρες. Η φύση της εμμήνου ρύσεως μπορεί να είναι διαφορετική, καθώς η πολυμηνόρροια συχνά συνοδεύεται από άλλες ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως. Έτσι, για παράδειγμα, σε περίπτωση παραβίασης της λειτουργίας του κίτρινου σώματος, εκτός από την ανώμαλη συντόμευση του εμμηνορροϊκού κύκλου, οι ασθενείς παραπονιούνται για άφθονες και παρατεταμένες εμμηνορροϊκές περιόδους (Nichols & Gill, 2002). Δεδομένου ότι η εμμηνόρροια διαρκεί πολύ χρόνο (μερικές φορές έως και 14 ημέρες), τα χρονικά διαστήματα μεταξύ τους μειώνεται αντίστοιχα.

Όταν η λειτουργία του κίτρινου σώματος είναι ανεπαρκής, η ωρίμανση του ωοθυλακίου δεν αλλάζει και η ωοθυλακική πρώτη φάση προχωρά χωρίς αποκλίσεις, αλλά το κίτρινο σώμα δεν λειτουργεί πάρα πολύ και τελικά τα μηνιαία έρχονται νωρίτερα.

Μερικές φορές ένας πολυμορφικός παθολογικός βραχύς εμμηνορροϊκός κύκλος γίνεται αποδεκτός, όταν οι μηνιαίες εμφανίζονται πολύ συχνά - κάθε δύο εβδομάδες. Παρόλο που αυτή η κλινική αντιστοιχεί στον ορισμό της πολυμηνόρροιας, στην πραγματικότητα δεν είναι τέτοια και γι' αυτό ονομάζεται «ψευδοπολυμερή». Η ψευδοπολυμερή είναι πολύ σύντομη (2-3 ημέρες) και η κακή εμμηνορροϊκή αιμορραγία, είναι σαν να λερώνεται η κηλίδωση εν απουσία πρόδρομων εμμηνορροϊκών. Μια παρόμοια διαταραχή του κύκλου σχετίζεται με πρόωρη απόρριψη του ενδομητρίου λόγω βραχυπρόθεσμης μείωσης της σύνθεσης οιστρογόνων στο μέσο του κύκλου.

Η πολυμηνόρροια με τη χρήση COC μπορεί να συνοδεύεται όχι μόνο από τη συντόμευση της ενδιάμεσης περιόδου, αλλά και από τη μείωση του όγκου του χαμένου αίματος (Nichols & Gill, 2002). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αν αλλάξει η φύση της εμμηνόρροιας με την υποδοχή των αντισυλληπτικών, δεν πρέπει να σταματήσετε να τα παίρνετε μόνα τους, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει την αιμορραγία της μπρος η οποία είναι πολύ πιο δύσκολο να αντιμετωπιστεί παρά με την πολύ μενεόρροια. Η απόφαση για πιθανή ακύρωση ή αλλαγή του ορμονικού αντισυλληπτικού λαμβάνεται μόνο από το γιατρό.

#### 4.3.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της πολυμηνόρροιας συνεπάγεται την εξάλειψη της αιτίας της. Τα φυσιολογικά αίτια της πολυμηνόρροιας, σε ηλικία 40 ετών ή σε νεαρά κορίτσια σε φάρμακο με πόρους στην εφηβεία δεν υπονοούν.

Ο λόγος για την πολυμηνόρροια, όπως και κάθε άλλη παρατυπία του εμμηνορροϊκού κύκλου, μπορεί να κρύβεται σε οποιονδήποτε από τους συνδέσμους του εμμηνορροϊκού κύκλου. Κατά κανόνα, βασίζεται σε ορμονική δυσλειτουργία ή παραβίαση των διαδικασιών συστολής του τοιχώματος της μήτρας. Οι πιο κοινές παθολογικές αιτίες της πολυμηνόρροιας είναι οι μολυσματικές και φλεγμονώδεις διεργασίες (ενδομητρίτιδα, σαλπινγοφορίτιδα και άλλοι), όγκοι και γεννητικά όργανα που μοιάζουν με όγκους, δυσλειτουργία των ωοθηκών (Palacios, Castelo-Branco, Currie, 2015).

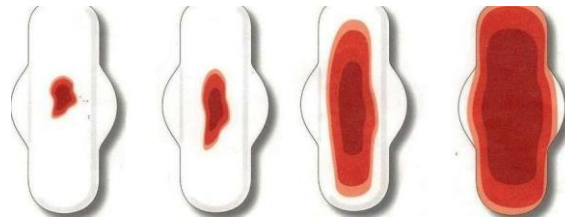
Πολύ συχνά σε ασθενείς με πολυμηνόρροια καταγράφονται ανεπιθύμητοι κύκλοι εμμηνορρυσίας και κατώτερη λειτουργία του κίτρινου σώματος. Η πολυμηνόρροια δεν προκύπτει πάντοτε λόγω σοβαρών παθολογικών αιτιών, μερικές φορές είναι φυσιολογικής φύσεως, για παράδειγμα, οι λόγοι πολυμορφισμού σε 40 χρόνια σε υγιείς γυναίκες που εισέρχονται στην κλιμακωτή περίοδο ή σε εφήβους που βιώνουν την εφηβεία. Ο εμμηνορροϊκός κύκλος μπορεί να μειωθεί μετά από έντονη αλλαγή στο κλίμα, υπερβολικό σωματικά και ψυχοσυναισθηματικά φορτία.

Μερικοί ασθενείς έχουν φυσιολογική πολυμηνόρροια με τη χρήση COC (συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά), φαίνεται ότι η αναλογία ορμονών στη σύνθεσή τους δεν συμφωνεί με τη συνισταμένη).

Η εξωγενής παθολογία μπορεί επίσης να προκαλέσει πολυμηνόρροια. Μερικές φορές ασθενείς με εμμηνορρυσιακή δυσλειτουργία έχουν σακχαρώδη διαβήτη, παθολογία, θυρεοειδούς, ηπατική νόσο (Palacios et al., 2015).

- ✓ Η θεραπεία της πολυμηνόρροιας εξαρτάται από τα αποτελέσματα της έρευνας στην διάγνωση. Επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ασθενείς διαγιγνώσκονται με ορμονικές διαταραχές, η θεραπεία αποσκοπεί στην εξάλειψή τους. Χρησιμοποιούνται ορμονικά φάρμακα με κατάλληλη αναλογία οιστρογόνων και προγεσταγόνων, η οποία επιλέγεται ξεχωριστά. Η θεραπεία συνεχίζεται συχνά για έξι μήνες.
- ✓ Μεγάλη σημασία για τον ορισμό της θεραπευτικής τακτικής είναι η παρουσία ή η απουσία ωορρηξίας, δεδομένου ότι μερικές φορές η πολυμηνόρροια είναι

ένα σημάδι ανωνυμίας και διαγιγνώσκεται σε γυναίκες με στειρότητα . Σε αυτή την περίπτωση, όλα τα θεραπευτικά μέτρα κατευθύνονται για την αποκατάσταση του φυσιολογικού κύκλου ωορρηξίας δύο φάσεων. Όταν αποκατασταθεί ο φυσιολογικός ρυθμός της εμμήνου ρύσεως, εξαφανίζεται και η πολυμηνόρροια. Εάν η ωορρηξία δεν εμφανίζεται, καταφεύγετε στη μέθοδο της τεχνητής διέγερσης της με τη βοήθεια ορμονών.



**Εικόνα 3.** Σύγκριση ποσότητας αίματος για διάγνωση γυναικολογικού προβλήματος, από φυσιολογικό σε oligomenorrhea, menorrhagia, polymenorrhea & metrorrhagia (Πηγή: <https://pzarganis.com/index.html>, Ζαργάνης P, 2016).

## Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>

### Διαταραχές έμμηνου ρύσης σε σχέση με τον πόνο

#### 5.1. ΔΥΣΜΗΝΟΡΡΟΙΑ

Ως δυσμηνόρροια ορίζεται απλώς η επώδυνη εμμηνορρυσία. Αποτελεί ένα πολύ κοινό σύμπτωμα, αφού τουλάχιστον 50% των γυναικών κατά την εμμηναρχή παρουσιάζουν κάποιου βαθμού δυσμηνόρροια. Στο 10% τουλάχιστον των γυναικών η βαρύτητα της δυσμηνόρροιας είναι τέτοια ώστε να διαταράσσεται η καθημερινή δραστηριότητα. Η δυσμηνόρροια διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή.

##### 5.1.1. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΔΥΣΜΗΝΟΡΡΟΙΑ

Πρόκειται για την παρουσία επώδυνων εμμηνορρυσιών χωρίς να υπάρχει υποκείμενη παθολογία. Υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που μπορούν να παίζουν αιτιολογικό ρόλο στην εμφάνιση πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας. Άλλος,

- Ενδοκρινικοί παράγοντες

Εξ' ορισμού, η ύπαρξη ωορρηκτικών κύκλων είναι απαραίτητη για την εμφάνιση πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας (Shaw et al., 2019). Το γεγονός αυτό ενοχοποιεί τα κυκλικά παραγόμενα οιστρογόνα και προγεστερόνη, κάτι το οποίο επιβεβαιώνεται και από την ανακουφιστική επίδραση των από του στόματος αντισυλληπτικών στη δυσμηνόρροια.

- Ανώμαλη δραστηριότητα της μήτρας

Μελέτες έχουν δείξει ότι γυναίκες με πρωτοπαθή δυσμηνόρροια εμφανίζουν αυξημένη πίεση ή τόνο ηρεμίας της μήτρας. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να διαμεσολαβείτε από αυξημένα επίπεδα προσταγλανδινών ή βασοπρεσσίνης. Επιπλέον, το άλγος συχνά υφίσταται με τη λήψη αντιπροσταγλανδινικών παραγόντων.

- **Ψυχολογικοί παράγοντες**

Αν και σπανίως αποτελούν πρωτοπαθές αίτιο δυσμηνόρροιας, οι ψυχολογικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τη δεκτικότητα ενός ατόμου σε επώδυνα ερεθίσματα.

- **Διάγνωση**

Η πρωτοπαθής δυσμηνόρροια συνήθως αρχίζει λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας και διαρκεί όσο διαρκεί και η ροή της περιόδου. Συνήθως αναφέρεται ότι μοιάζει με «κράμπα» και είναι περισσότερο έντονη στην υπερηβική χώρα. Μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα όπως ναυτία, κακουχία και κεφαλαλγία.

Η διάγνωση τίθεται επί τη βάσει του ιστορικού και της απουσίας παθολογικών ευρημάτων στη φυσική εξέταση. Περαιτέρω επεμβατικές δοκιμασίες απαιτούνται μόνον εάν υπάρχει ισχυρή υποψία υποκείμενης παθολογίας (δευτεροπαθής δυσμηνόρροια).

## ➤ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Μία προσέγγιση της ασθενούς με συμπάθεια, που θα περιλαμβάνει εκτίμηση των φυσιολογικών και συμπεριφορικών στοιχείων, θα αυξήσει την πιθανότητα μιας θετικής έκβασης για την ασθενή (Shaw et al., 2019).

Επί του παρόντος υπάρχουν δύο φαρμακευτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας.

- Από του στόματος αντισυλληπτικά: αυτά δρουν μέσω αναστολής της ωορρηξίας, και τείνουν, έτσι, να ελαττώνουν τα επίπεδα των εμμηνορρυσιακών προσταγλανδινών μέσω μιας μείωσης στην αύξηση του ενδομητρίου. Τουλάχιστον 90% των ασθενών παρουσιάζουν σημαντική ανακούφιση από τα συμπτώματα.
- Αντιπροσταγλανδινικά (ΜΣΑΦ): αυτά δρουν μέσω καταστολής των προσταγλανδινών της εμμηνορρυσίας. Συνήθως λαμβάνονται μόνο κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της περιόδου και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αντισυλληπτικά δισκία.

- Ασθενείς οι οποίες επιμένουν να μην ανταποκρίνονται σε φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω για παθολογικά αίτια. Γενικά, η λαπαροσκόπηση είναι η διαγνωστική μέθοδος εκλογής (Shaw et al., 2019). Σε σπάνιες περιπτώσεις η εκτομή του μητριάιου νεύρου ή μια προϊερή νευρεκτομή μπορούν να προσφέρουν μακράς διάρκειας ανακούφιση σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία.



### **5.1.2. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΔΥΣΜΗΝΟΡΡΟΙΑ**

Η δευτεροπαθής δυσμηνόρροια παρουσιάζεται λόγω κάποιας ταυτοποιήσιμης παθολογικής αιτίας. Είναι συχνότερη στις μεγαλύτερες γυναίκες και συνήθως το άλγος είναι πιο έντονο πριν την εμμηνορρυσία. Μπορεί να συσχετίζεται με αναστροφή της μήτρας και, συνήθως, οφείλεται στις ακόλουθες καταστάσεις.

- **ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ**

Η ενδομητρίωση συνίσταται στην παρουσία λειτουργικού ενδομητρίου έξω από την κοιλότητα της μήτρας. Συνοδεύεται συχνά από δυσμηνόρροια, η βαρύτητα της οποίας δε συσχετίζεται πάντα με τη βαρύτητα της νόσου. Άλλα συνήθη χαρακτηριστικά είναι η δυσπαρευνία και η μηνορραγία (Vallis, Ruggiero, Greene, Jones, Zinman, Rossi, Edwards, Rossi & Prochaska, 2003). Η ακριβής αιτία δεν είναι γνωστή, αλλά διάφορες θεωρίες υποστηρίζουν μία παλινδρόμηση της εμμηνορρυσίας και μεταπλασία του σπλαχνικού επιθηλίου. Φαίνεται, επίσης, ότι ση μαντικό ρόλο παίζουν γενετικοί κι αυτοάνοσοι παράγοντες.

Αδενομύωση

- **ΑΔΕΝΟΜΥΩΣΗ**

Η αδενομύωση συνίσταται στην παρουσία ενδομητρίου μέσα στο μυομήτριο. Η διάγνωση είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί, αν και το υπερηχογράφημα και η MRI μπορούν να δείξουν τυπικές διαγνωστικές εικόνες στη βαριά μορφή της νόσου. Τουλάχιστον το ένα τρίτο των δειγμάτων υστερεκτομής παρουσιάζουν ενδείξεις αδενομύωσης. Κλασικά, συσχετίζεται με **ήπια** δυσμηνόρροια:

- Φλεγμονώδης νόσος πυέλου

Μπορεί, επίσης, να συσχετίζεται με **σοβαρή** δυσμηνόρροια:

- Ενδομήτριες συμφύσεις (σύνδρομο Asherman)

(Οι ενδομήτριες συμφύσεις μπορούν να αναπτυχθούν μετά από ενδομήτριες επεμβάσεις ή ενδομήτριες λοιμώξεις).

- Στένωση τραχήλου

(Η στένωση του ενδοτραχηλικού καναλιού μπορεί να δημιουργηθεί μετά από κωνοειδή εκτομή λόγω χρόνιας φλεγμονής. Συχνά, συνδέεται με επώδυνη εμμηνορρυσία).

### ➤ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η δευτεροπαθής δυσμηνόρροια διαγιγνώσκεται εύκολα από το ιστορικό. Ωστόσο, η υποκείμενη αιτία μπορεί να μην ανευρεθεί εύκολα από την κλινική εξέταση.

- ✓ Σημαντικές εξετάσεις που μπορούν κατά την εμμηνορρυσιακή φάση να βοηθήσουν στην ανεύρεση της αιτιολογίας είναι οι ακόλουθες:

1. λαπαροσκόπηση: γενικά, είναι η πιο χρήσιμη διαγνωστική εξέταση, η οποία παρέχει, επίσης, τη δυνατότητα αντιμετώπισης διαφόρων καταστάσεων·
2. πυελικό υπερηχογράφημα: θα αναδείξει ενδομητρίωση των ωοθηκών και καθηλωμένες ωοθήκες σε φλεγμονώδη πυελική νόσο·
3. υστεροσαλπιγγογραφία: χρήσιμη στην ταυτοποίηση ενδομήτριων συμφύσεων·
4. μικροβιολογικές καλλιέργειες: από τον ενδοτράχηλο ή από το περιτοναϊκό υγρό, εάν υπάρχει υπόνοια φλεγμονώδους νόσου της πυέλου.

### ➤ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της δευτεροπαθούς δυσμηνόρροιας συνήθως συνίσταται στη θεραπεία της υποκείμενης αιτίας. Μπορούν, επίσης, να χρησιμοποιηθούν υποστηρικτικά μέτρα, όπως η χορήγηση αναλγητικών με τρόπο παρόμοιο με αυτόν που χορηγούνται στην πρωτοπαθή δυσμηνόρροια. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης μπορεί να περιλαμβάνει την ορμονική θεραπεία ή τη χειρουργική επέμβαση (Vallis et al., 2003). Σε ασθενείς με δυσμηνόρροια στην οποία δεν ανευρίσκεται η υποκείμενη αιτία, η υστερεκτομή (συχνά με αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή) μπορεί να αποτελεί την τελική λύση.

## Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup>

### ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

#### ➤ ΟΡΙΣΜΟΣ

Περιεμμηνόπαυση καλείται η χρονική περίοδος κατά την οποία οι γυναίκες μεταβαίνουν από την αναπαραγωγική περίοδο στην εμμηνόπαυση. Η μέση διάρκεια της περιεμμηνόπαυσης κυμαίνεται από 3 έως 8 χρόνια συμπεριλαμβανομένου και του πρώτου έτους από την τελευταία εμμηνορρυσία. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ένα ποσοστό 10% των γυναικών από την ηλικία των 30 ετών μπορούν να πλησιάσουν την περιεμμηνόπαυσιακή περίοδο.

#### ➤ **6.1. ΑΙΤΙΟ- ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

Από την εμβρυική ζωή και καθ' όλη την διάρκεια της ζωής της γυναίκας παρατηρείται προοδευτική απώλεια ωοθυλακίων, ωστόσο η πλειονότητα των ωοθυλακίων χάνεται κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας. Τα περισσότερα μαθηματικά μοντέλα δείχνουν μία επιτάχυνση της απώλειας των ωοθυλακίων με την είσοδο της γυναίκας στην περιεμμηνόπαυσιακή περίοδο, όπου παρατηρείται και έκπτωση της ποιότητας των ωοκυττάρων. Έτσι, στην περίοδο αυτή της γυναίκας, μειώνονται τα αποθέματα των ωοθυλακίων, γεγονός που αποτελεί τον κύριο παράγοντα της περιεμμηνόπαυσης, ενώ ταυτόχρονα μεταβάλλεται και η ποιότητα των ωαρίων (Castelo-Branco et al., 2015). Οι ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν έχουν σαν συνέπεια ακανόνιστους εμμηνορρυσιακούς κύκλους, γεγονός το οποίο προαναγγέλλει την μετάβαση στην περιεμμηνόπαυση.

#### ➤ **6.2. ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ**

Μετά από 35 χρόνια κανονικών εμμηνορρυσιακών κύκλων η γυναίκα εισέρχεται στην περίοδο της εμμηνόπαυσης. Η περιεμμηνόπαυση ταξινομείται σε δύο στάδια, αυτά της πρόιμης και της όψιμης περιόδου. Η πρώιμη περίοδος χαρακτηρίζεται από την απώλεια ενός εμμηνορρυσιακού κύκλου ή από την μεταβολή στην διάρκεια της

εμμηνορρυσίας πάνω από 6 ημέρες. **Η όψιμη** περιεμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη αμηνόρροια πάνω από 60 ημέρες και λιγότερους κανονικούς κύκλους για να μεταπέσει τελικά στην εμμηνοπαυσιακή περίοδο (Castelo-Branco et al., 2015). Η περίοδος αυτή σηματοδοτείται από ορμονικές μεταβολές, οι οποίες και καθορίζουν την περίοδο της γυναίκας στην περιεμμηνόπαυση.

### ➤ 6.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Κατά την περίοδο της περιεμμηνόπαυσης, το προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο μπορεί να επιδεινωθεί. Η προϋπάρχουσα ημικρανία μπορεί να παραμείνει αμετάβλητη, να βελτιωθεί αλλά και να υποτροπιάσει. Οι παθήσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα σημειώνουν αύξηση, ενώ υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αγγειοκινητικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

### ➤ 6.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ)

#### i. **FSH (Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη)**

Το ενδοκρινολογικό ορόσημο για την περιεμμηνόπαυση είναι η μονοφασική αύξηση της FSH, η οποία και αντανακλά τη γονιμότητα της γυναίκας. Έτσι, η αύξηση της FSH, κατά την πρόιμη εμμηνοπαυση, είναι ένδειξη της ποσότητας των ωοθυλακίων, ενώ κατά την όψιμη περιεμμηνόπαυση, της ποιότητας των ωαρίων. Η προϊούσα αύξηση της FSH χαρακτηρίζει την όψιμη περιεμμηνόπαυση με απότομη αύξηση κατά την εμμηνοπαυση.

#### ii. **Οιστραδιόλη**

Κατά την περίοδο της περιεμμηνόπαυσης, το προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο μπορεί να επιδεινωθεί. Η προϋπάρχουσα ημικρανία μπορεί να παραμείνει αμετάβλητη, να βελτιωθεί αλλά και να υποτροπιάσει. Οι παθήσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα σημειώνουν αύξηση, ενώ υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αγγειοκινητικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

### **iii. Ινχιμπίνη Β**

Η ινχιμπίνη Β είναι ένας πρώιμος δείκτης της περιεμμηνόπαυσης. Παράγεται από τα κοκκώδη κύτταρα του αναπτυσσόμενου ωοθυλακίου και αντικατοπτρίζει τόσο την ποιότητα όσο και το συνολικό αριθμό των ωοθυλακίων. Η εκφύλιση του ωοθυλακίου που συνοδεύει τη γήρανση ανιχνεύεται με μία μείωση της ινχιμπίνης Β.

### **iv. Αντιμυλλέριος ορμόνη (ΑΜΗ)**

Η ΑΜΗ, όπως και η ινχιμπίνη Β, είναι παράγωγο της οικογένειας του TGF-beta και παράγεται από τα κοκκώδη κύτταρα των αρχέγονων ωοθυλακίων, όπως επίσης και από τα πρωτεύοντα, δευτερεύοντα και ώριμα ωοθυλάκια. Οι συγκεντρώσεις των επιπέδων της ΑΜΗ μειώνονται κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής και θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναν αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης της πορείας των γυναικών προς την εμμηνόπαυση.

Σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες η ΑΜΗ θεωρείται ως ένας παράγοντας πρόβλεψης του χρόνου εγκατάστασης της εμμηνόπαυσης, η ευαισθησία ωστόσο της μεθόδου είναι τέτοια που ο καθορισμός του χρόνου της εμμηνόπαυσης δεν μπορεί να είναι ακριβής παρά μέσα σε ένα πλαίσιο χρόνου τεσσάρων ετών (American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), 2015). Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η ΑΜΗ θα μπορούσε να αποτελέσει ένα δείκτη μετάπτωσης στην εμμηνόπαυση στα επόμενα τρία με πέντε χρόνια, εφόσον τα επίπεδά της κυμαίνονται <92 ng/ml, επισημαίνοντας ότι μπορεί να αντικαταστήσει την FSH, της οποίας η αξία αναγνωρίζεται κατά την τελευταία αναπαραγωγική φάση.

### **v. Ανδρογόνα**

Οι πηγές των ανδρογόνων στις γυναίκες είναι η ωθήκη, ο λιπώδης ιστός και τα επινεφρίδια. Κατά την περιεμμηνόπαυση, οι τιμές των ανδρογόνων αλλάζουν, όπου παρατηρείται αύξηση των ελεύθερων ανδρογόνων με ταυτόχρονη μείωση της SHBG και της τεστοστερόνης. Η μείωση της SHBG προκύπτει λόγω της πτώσης των οιστρογόνων αφενός και της αντίστασης στην ινσουλίνη αφετέρου, γεγονός που σχετίζεται με την ηλικία.

Τα επινεφριδιακά (DHEA-S) ανδρογόνα χαρακτηρίζονται από μία γενική μείωση που ξεκινά από την ενηλικίωση και συνεχίζεται μέχρι την εμμηνόπαυση. Οι γυναίκες με υψηλά επίπεδα DHEA-S φαίνεται ότι έχουν καλύτερη φυσική κατάσταση και λιγότερα συμπτώματα κατάθλιψης.

## ➤ 6.5. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα συμπτώματα της περιεμμηνόπαυσης αφορούν κυρίως τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και τις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Έτσι λοιπόν, στην περιεμμηνόπαυση, τη χρόνια ανωοθυλακιορρηξία διαδέχεται μία σποραδική ωοθυλακιορρηξία, χωρίς να αποκλείεται το ενδεχόμενο μιας απρόσμενης κήσεως. Το πεπαχυσμένο ενδομήτριο λόγω των υψηλών οιστρογόνων αποτελεί την αιτία της ακανόνιστης κολπικής αιμόρροιας μακράς διάρκειας. Η διέγερση του ενδομητρίου από ενδογενή οιστρογόνα, τα οποία δεν εξισορροπούνται από επαρκή επίπεδα προγεστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε υπερπλασία του ενδομητρίου (30%) (Afonso, Hachul, Monson, Goto, Llanas, Kozasa, Oliveira, 2014). Οι ιστολογικές αλλοιώσεις σε μια ανώμαλη αιμορραγία του ενδομητρίου ταξινομούνται σε μη αναγεννητικές αλλοιώσεις (ατροφικές, ενδομητρίτιδα) και αναγεννητικές αλλοιώσεις που διακρίνονται σε καλοήθεις (πολύποδες, υπερπλασία) και κακοήθεις (καρκίνος ενδομητρίου).

Ωστόσο μπορεί να υπάρξουν και λειτουργικές διαταραχές που προκαλούν ανώμαλη αιμορραγία από τη μήτρα και οι οποίες δεν διαγιγνώσκονται με απεικονιστικές ιστοπαθολογικές μεθόδους. Οι διαταραχές αυτές αφορούν τους μηχανισμούς της πηκτικότητας και της ωοθυλακιορρηξίας.

Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και το προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο μπορεί να επιδεινωθούν κατά την όψιμη περιεμμηνόπαυση (Afonso & Hachul, 2014). Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα εκδηλώνονται με επεισόδια υπερβολικής αίσθησης θερμότητας, συνοδευόμενα από εφιδρώσεις και εξάψεις που εκδηλώνονται γύρω από την κεφαλή, τον τράχηλο, τον θώρακα και την πλάτη. Η φυσιοπαθολογία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Φαίνεται ότι ενοχοποιούνται τα υψηλότερα επίπεδα της FSH και τα χαμηλότερα επίπεδα των οιστρογόνων.

Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι όλες οι περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υφίστανται τις ίδιες ορμονικές αλλαγές, δεν βιώνουν όλες τα ίδια συμπτώματα. Πολλές μελέτες καταλήγουν στη συσχέτιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων με γενετικούς πολυμορφισμούς. Φαίνεται ότι πολυμορφισμοί στα γονίδια για τον υποδοχέα των οιστρογόνων ER-α και για τα ένζυμα που εμπλέκονται στη σύνθεση και τον μεταβολισμό των οιστρογόνων ενοχοποιούνται για την εκδήλωση αγγειοκινητικών

συμπτωμάτων. Όσον αφορά το κάπνισμα, αυξάνεται η πιθανότητα για την εκδήλωση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων λόγω των αντιοιστρογονικών ιδιοτήτων του καπνού (American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), 2015).

#### **a. Οστική πυκνότητα**

Η απώλεια της οστικής πυκνότητας επιταχύνεται κατά την όψιμη περιεμμηνόπαυση και συνεχίζεται έως την πρόιμη εμμηνόπαυση. Η οστική απώλεια ετησίως και τά την όψιμη περιεμμηνόπαυση κυμαίνεται από 1 1,4% στο ισχίο (Afonso et al., 2014). Η περιεμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από αύξηση της οστικής απορρόφησης με αποτέλεσμα την ελάττωση της οστικής πυκνότητας. Τα ευρήματα αυτά συσχετίζονται με τα υψηλά επίπεδα της FSH και τη μείωση των επιπέδων της προγεστερόνης και της ινχμπίνης Β. Η βελτίωση του τρόπου ζωής παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς η ισορροπημένη διατροφή, η συστηματική σωματική άσκηση, η διατήρηση φυσιολογικού BMI, η διακοπή του καπνίσματος και η αποφυγή του αλκοόλ προστατεύουν από την απώλεια της οστικής πυκνότητας.

#### **b. Μηνορραγία**

Εμφανίζεται στο 20% των γυναικών κατά την περιεμμηνόπαυση και αποτελεί σημαντική αιτία αναιμίας. Είναι σύμπτωμα ωοθυλακιορρηκτικών διαταραχών, παθολογίας του ενδομητρίου, ινομυωμάτων, αδеноμύωσης, ενδομητρίωσης, ακόμη και κακοήθειας του γεννητικού συστήματος (Afonso & Hachul, 2014). Η ανωοθυλακιορρηκτική αιμορραγία είναι συνήθως ακανόνιστη, μεγάλης έντασης και μακράς διάρκειας και παρατηρείται τόσο στην εμμηναρχή όσο και στην περιεμμηνόπαυση.

#### **c. Κατάθλιψη και ψυχολογικό stress**

Κατά την περιεμμηνόπαυση υπάρχει αμφίδρομη συσχέτιση μεταξύ των αγγειοκινητικών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως ένας υποτύπος κατάθλιψης με συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά. Ένα έντονο ψυχολογικό stress μπορεί να επιταχύνει την ωοθηκική γήρανση και να προκαλέσει μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων (Afonso & Hachul, 2014).

## ➤ 6.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στη διαφορική διάγνωση πρώτο μέλημα αποτελεί ο αποκλεισμός της κύησης με την ανίχνευση της β υποομάδος της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης. Η εξέταση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος, όπως και των διαταραχών της πήξης προτείνεται επί ενδείξεων. Μετά τον αποκλεισμό της πιθανότητας για εγκυμοσύνη, η στρατηγική που ακολουθείται, όσον αφορά την ανώμαλη κολπική αιμορραγία, είναι αρχικά η επιβεβαίωση της προέλευσης από τη μήτρα και, στη συνέχεια, η διερεύνηση για οργανική αιτία. Επί αποκλεισμού της οργανικής αιτιολογίας, προκύπτει η πιθανότητα λειτουργικής συμμετοχής.

### ▪ Διακολπικό υπερηχογράφημα

Αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο πρώτης γραμμής για τη διερεύνηση της ανώμαλης αιμορραγίας του ενδομητρίου. Όσον αφορά την ερμηνεία της πάχυνσης του ενδομητρίου, περισσότερο ακριβή αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν η εξέταση πραγματοποιείται την 5η-8η μέρα του κύκλου (Asch, Ghai, Rajan, Muradali, Simons, TerBrugge, 2003). Η διακολπική υπερηχογραφία χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση ενδοτοιχωματικών ανωμαλιών, όπως τα ινομώματα και η αδеноμύωση. Η ευαισθησία κυμαίνεται από 60% έως 92% και η ειδικότητα από 62% έως 93% (Asch et al., 2003).

### ▪ Υστεροσονογραφία

Περιλαμβάνει την έγχυση στην ενδομητρική κοιλότητα 5 έως 10 ml διαλύματος NaCl 0,9% και ταυτόχρονα τη διενέργεια διακολπικού υπερηχογραφήματος. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία (88%-99%) και ειδικότητα (72%-95%) για την ανεύρεση παθολογίας της ενδομητρικής κοιλότητας στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Asch et al., 2003).

### ▪ Βιοψία του ενδομητρίου

Η λήψη βιοψιών ενδομητρίου με τη χρήση ειδικού αναρροφητικού εργαλείου στο εξωτερικό ιατρείο και η ιστολογική εξέτασή τους πρέπει να γίνεται σε όλες τις



γυναίκες με υποψία καρκίνου του ενδομητρίου. Αντενδείξεις αποτελούν η ενεργός πυελική φλεγμονή και η παθολογία του τραχήλου. Χαρακτηρίζεται από ευαισθησία 24% και ειδικότητα 89% για την ανίχνευση ενδομητρικών ανωμαλιών (Asch et al, 2003).

▪ **Διαγνωστική υστεροσκόπηση και απόξεση ενδομητρίου**

Παρά το γεγονός ότι η διαστολή του τραχήλου και η απόξεση του ενδομητρίου είναι μη αποδεκτή μέθοδος ως screening test, η διαγνωστική απόξεση παραμένει μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση του ενδομητρίου στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- α) μη διαγνωστική βιοψία του ενδομητρίου σε ασθενή υψηλού κινδύνου με υποψία υποκείμενου καρκίνου του ενδομητρίου,
- β) καλοήθης βιοψία του ενδομητρίου, όπου η αιμορραγία επιμένει,
- γ) ανεπαρκές υλικό από την βιοψία του ενδομητρίου,
- δ) όταν η βιοψία του ενδομητρίου είναι αδύνατη λόγω κακής συνεργασίας της ασθενούς ή στένωσης του τραχήλου.

Η διαγνωστική υστεροσκόπηση επιτρέπει την άμεση επισκόπηση της ενδομητρικής κοιλότητας προκειμένου να αναγνωριστούν περιοχές ύποπτες για κακοήθεια και να ληφθούν κατευθυνόμενες βιοψίες, αλλά και σε περίπτωση καλοήθους παθολογίας (υποβλεννογόνια λειομύματα - ενδομητρικοί πολύποδες), για να γίνει αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση αυτής (Asch et al., 2003).

➤ **6.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι κατάλληλα για την αντιμετώπιση της ακανόνιστης αιμορραγίας από το ενδομήτριο μειώνοντας τα επίπεδα των προσταγλανδινών. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί το τρανεξαμικό οξύ, με προσοχή όμως σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου ή νεφρικής νόσου, ενώ αντενδείκνυται εάν η ασθενής πάσχει από διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ή υπαραχνοειδή αιμορραγία.

Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης κατά την πρόιμη περιεμμηνόπαυση έχει ένδειξη εφ' όσον η θεραπεία στοχεύει στις διαταραχές του κύκλου (Asch et al., 2003). Στη φάση αυτή μπορεί να χορηγηθεί κατά την ωχρινική φάση του κύκλου φυσική προγεστερόνη (200 έως 400mg ημερησίως), ή άλλο προγεσταγόνο -διυδρογεστερόνη

(10 έως 20 mg ημερησίως) ή οξεϊκή νορεθιστερόνη (5 mg ημερησίως) για 10 έως 14 ημέρες. Εάν η ασθενής δεν παρουσιάζει ικανοποιητική ανοχή στο προγεσταγόνο τότε προτείνεται η τοποθέτηση ενδομητρίου σπειράματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβονοργεστρέλης. Με την κυκλική χορήγηση προγεσταγόνου αποκαθίσταται ο κύκλος, ενώ προλαμβάνεται η υπερπλασία του ενδομητρίου.

Εφόσον υπάρχει επιθυμία αντισύλληψης, μπορεί να δοθούν από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία, με τον περιορισμό ότι η γυναίκα είναι χαμηλού κινδύνου για φλεβική θρόμβωση (Asch et al., 2003). Στην όψιμη περιεμμηνόπαυση, εφόσον τα κλιμακτηριακά συμπτώματα είναι ήπια και δεν επηρεάζεται η ποιότητα ζωής, δεν ενδείκνυται η ορμονική θεραπεία.

Αντίθετα, στις γυναίκες με έντονη συμπτωματολογία κλιμακτηριακών διαταραχών πρέπει να προτείνεται ορμονική θεραπεία, όπως επίσης και σε αυτές όπου υπάρχει κίνδυνος οστεοπόρωσης. Η ορμονική θεραπεία που χορηγείται είναι αυτή του κυκλικού σχήματος. Χρησιμοποιείται η 17β E2 σε ημερήσια δόση 1-2 mg από το στόμα ή 25-50 mg διαδερμικά σε επίθεμα (2 φορές την εβδομάδα). Ως προγεσταγόνο χρησιμοποιείται η φυσική προγεστερόνη σε ημερήσια δόση 10 έως 20mg ή νορεθιστερόνη σε ημερήσια δόση 2,5 έως 5 mg για 10 έως 14 μέρες σε κύκλο 28 ημερών (Asch et al., 2003).

### ❖ 6.7.1. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χειρουργική καταστροφή του ενδομητρίου με laser είναι μία τεχνική που δεν εφαρμόζεται πλέον για την αντιμετώπιση μιας βαριάς περιεμμηνοπαυσιακής αιμορραγίας. Επίσης, η υστερεκτομή πρέπει να προτείνεται μόνο όταν η φαρμακευτική θεραπεία έχει αποτύχει, καθώς θεωρείται μια χειρουργική επέμβαση με σημαντικές επιπλοκές και κοινωνικό και οικονομικό κόστος.

## **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΚΛΟΥ ΜΕΤΑ ΤΑ 40 έτη**

Με την πάροδο της ηλικίας της γυναίκας και καθώς ο αριθμός των πρωτογενών ωοθυλακίων ελαττώνεται (<1000), λαμβάνει χώρα ένα πλήθος μεταβολών στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση ωοθήκες. Προς το τέλος της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, σημειώνεται αύξηση των συγκεντρώσεων της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), ελάττωση της αντιμυλλεριανής ορμόνης (AMH) και αύξηση της συχνότητας των ανωοθυλακιωρρηκτικών κύκλων (Ferrin, 2020). Αυτές οι μεταβολές οδηγούν συχνά σε λειτουργικές διαταραχές κύκλου, οι οποίες βέβαια πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από γυναικολογική παθολογία που εκδηλώνεται με αιμόρροια.

Η παθολογική κολπική αιμόρροια αποτελεί την βασική αιτία επίσκεψης στο γυναικολόγο, για το 30% των γυναικών, και επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής της γυναίκας. Ο όρος αναφέρεται στη διαταραχή της ποσότητας, της διάρκειας ή και της συχνότητας της εμμηνορρυσιακής κολπικής αιμόρροιας (Ferrin, 2020).

Η διεθνής εταιρεία Μαιευτικής και Γυναικολογίας (international Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) παρουσίασε το 2011 ένα καινούργιο σύστημα ταξινόμησης των αιτιών που σχετίζονται με την εκδήλωση παθολογικής κολπικής αιμόρροιας, σύμφωνα με το ακρωνύμιο PALM COEIN. Σε μη έγκυο γυναίκα άνω των 40 ετών, συχνότερες αιτίες αποτελούν οι παρακάτω:

1. ανωοθυλακιωρρηξία
2. δομικές διαταραχές της μήτρας όπως πολύποδες,
3. ινομώματα,
4. αδеноμύωση νεοπλάσματα όπως υπερπλασία,
5. καρκίνωμα ή σάρκωμα του ενδομητρίου
6. διαταραχές της τοπικής ενδομήτριας αιμόστασης,

## **Διαχείριση των διαταραχών της έμμηνης ρύσης μετά τα 40 έτη**

Οι διαταραχές εμμηνορρυσίας μπορεί να προέρχονται από ένα πλήθος ετερογενών καταστάσεων και η αποτελεσματική διαχείρισή τους στις γυναίκες μετά τα 40 έτη είναι σημαντική, ιδιαίτερα όταν υπάρχει σοβαρή απώλεια αίματος, μεσοκυκλική αιμορραγία ή ωοθυλακική δυσλειτουργία (που μπορεί να οφείλεται και σε ΣΠΩ,

θυρεοειδοπάθεια, υπερπρολακτιναιμία) (Jacobs et al., 2016). Βασικά σημεία που πρέπει να αξιολογηθούν κατά την αρχική εκτίμηση μιας ασθενούς είναι τα παρακάτω:

- Ποια είναι η εστία της αιμορραγίας;

Στην κατεύθυνση αυτή, σημαντικές πληροφορίες παρέχουν δεδομένα από το ιστορικό της γυναίκας τα οποία θα πρέπει να συνδυάζονται με στοιχεία από την κλινική εξέταση της πυέλου, στοχεύοντας κυρίως στη διαφορική διάγνωση της αιμορραγικής εστίας ανάμεσα στον γεννητικό σωλήνα, το ουροποιητικό σύστημα ή το γαστρεντερικό σωλήνα.

- Υπάρχει η πιθανότητα εγκυμοσύνης;

Σε κάθε περίπτωση συνίσταται η διενέργεια τεστ κύησης ακόμα κι αν η ίδια η ασθενής αποκλείει την πιθανότητα εγκυμοσύνης.

- Ποια είναι η αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας;

Η εκδήλωση αμηνόρροιας για 12 συνεχείς μήνες καθιστά την ασθενή εμμηνοπαυσιακή ενώ όλες οι υπόλοιπες γυναίκες συνίσταται να αξιολογούνται ως προεμμηνοπαυσιακές.

- ✓ Η περαιτέρω αξιολόγηση της παθολογικής κολπικής αιμόρροιας σε γυναίκες άνω των 40 ετών πρέπει να δώσει απαντήσεις στα παρακάτω ερωτήματα:

- Ποιο είναι το πρότυπο της αιμορραγίας;

Υπάρχουν διάφορα τυπικά πρότυπα αιμορραγίας, όπως είναι η βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία, η μεσοκυκλική αιμόρροια, μη τακτική αιμόρροια, η αμηνόρροια, η μείωση του όγκου της αιμόρροιας καθώς και η παρουσία τακτικής εμμηνορροϊκής που εκδηλώνεται με αυξημένη συχνότητα.

- Χρειάζεται έλεγχος της πήκτικότητας;

Έλεγχος της πήκτικότητας συνίσταται να πραγματοποιείται σε κάθε περίπτωση ασθενούς που λαμβάνει βαρφαρίνη ή σε περίπτωση ταυτόχρονης λήψης μη συνταγογραφούμενων σκευασμάτων που ενδεχομένως να επάγουν αιμορραγική διάθεση.

- Χρειάζεται βιοψία του ενδομητρίου;

Βιοψία του ενδομητρίου συνίσταται να πραγματοποιείται σε όλες τις γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης υπερπλασίας του ενδομητρίου ή καρκίνου του ενδομητρίου, αφού προηγηθεί αποκλεισμός της κύησης (Jacobs et al., 2016).

## **✚ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΗΣ ΡΥΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΑ 40 ΕΤΗ**

Η θεραπεία που προτείνεται για τις διαταραχές της εμμηνορρυσίας γενικά στις γυναίκες μετά τα 40 έτη περιλαμβάνει τη θεραπεία άλλων καταστάσεων στις οποίες πιθανά οφείλονται οι διαταραχές της εμμηνορρυσίας (π.χ. ΣΠΩ, θυρεοειδοπάθεια, υπερπρολακτιναιμία) αλλά και τα συμπτωματική θεραπεία. Ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να υποψιάζεται ανωοθυλακιορρηκτική κολπική αιμόρροια σε γυναίκες που βρίσκονται στην περιεμμηνόπαυση και έχουν αυξημένη απώλεια αίματος ή αυξημένη διάρκεια αιμόρροιας ή σε γυναίκες με εμμηνορρυσιακούς κύκλους μικρότερους των 21 ημερών.

- Στην περίπτωση της ανωοθυλακιορρηκτικής κολπικής αιμόρροιας συνίσταται να συνεκτιμώνται τα παρακάτω στοιχεία:
  1. Εκτίμηση παθολογίας κόλπου, τραχήλου (κλινική εξέταση)
  2. Εκτίμηση παθολογίας ενδομητρίου (απεικονιστικός έλεγχος και επί ενδείξεων υστεροσκόπηση / απόξεση).
  3. Άλλες καταστάσεις στις οποίες πιθανά να οφείλονται οι διαταραχές της εμμηνορρυσίας και οι οποίες χρήζουν ξεχωριστή θεραπεία.
  4. Επιθυμία της ασθενούς (π.χ. ιατρική ή χειρουργική θεραπεία, βραχύ ή μακροπρόθεσμη θεραπεία).
- Η συμπτωματική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει τις παρακάτω επιλογές:
  - i. μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες
  - ii. κυκλική θεραπεία με προγεσταγόνο (12-15 μέρες το μήνα)
  - iii. αντισυλληπτικά χάπια
  - iv. ενδομήτριες συσκευές που απελευθερώνουν προγεσταγόνο
  - v. καταστροφή (ablation) του ενδομητρίου
  - vi. υστερεκτομή (ως ύστατο μέσο, όταν όλα τα συντηρητικά μέσα έχουν αποτύχει)

## ❖ ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ

### ▪ Περιεμμηνόπαυση και ανάγκη για αντισύλληψη

Η προοδευτική με την ηλικία έκπτωση της γονιμότητας στη γυναίκα εκτείνεται ήδη από την ηλικία των 35 ετών και γίνεται εντονότερη μετά την ηλικία των 40 ετών. Η μειωμένη ικανότητα σύλληψης μετά τα 40 έτη σχετίζεται πρωτίστως με την πτωχή ωοθηκική επάρκεια και ποιότητα των ωαρίων καθώς και την ανωοθυλακιορρηξία που χαρακτηρίζουν ιδιαίτερα τις γυναίκες στην ηλικιακή ομάδα της περιεμμηνόπαυσης (Jacobs et al., 2016).

Η πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης ανά έτος κυμαίνεται στο 30% περίπου στις γυναίκες ηλικίας 40-44 ετών και στο 10% περίπου στην ηλικιακή ομάδα 45-49 ετών. Ωστόσο, παρά τη μειωμένη πιθανότητα σύλληψης στην περιεμμηνόπαυση κρίνεται αναγκαία η ενημέρωση των γυναικών για την πιθανότητα εγκυμοσύνης και η σύσταση για αντισύλληψη στις γυναίκες που δεν επιθυμούν εγκυμοσύνη. Χαρακτηριστικά σημαντικό ποσοστό των κήσεων στις περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες αφορά σε μη προγραμματισμένες κήσεις και το ποσοστό των ανεπιθύμητων κήσεων είναι υψηλότερο στην περιεμμηνόπαυση σε σύγκριση με τη νεότερη αναπαραγωγική ηλικία (Jacobs, 2016).

Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος αποβολής και γέννησης παιδιών με χρωμοσωμική ανωμαλία αυξάνει σημαντικά με την ηλικία (πιθανότητα αποβολής 34% περίπου στα 40 έτη και 53% περίπου στα 45 έτη). Η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης μαιευτικών επιπλοκών και δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος και ο συνδυασμός με τη μεγαλύτερη επίπτωση συνυπάρχουσας παθολογίας (αρτηριακής υπέρτασης, διαβήτη, παχυσαρκίας κ.α.) στις περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες καθιστά την κύηση στην περιεμμηνόπαυση ως υψηλού κινδύνου για τη μητέρα και το έμβryo (Johnson & Everitt, 2009).

Την ανάγκη για αντισύλληψη στην περιεμμηνόπαυση υπογραμμίζουν σύγχρονα δημογραφικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά (αύξηση του αριθμού των γυναικών ηλικίας 40-49 ετών, διατήρηση ενεργούς σεξουαλικής δραστηριότητας, προγραμματισμός ολιγομελών οικογενειών, συχνότερη ανεύρεση νέου συντρόφου μετά την τεκνοποίηση) με αποτέλεσμα ένας μεγάλος αριθμός γυναικών μετά την ηλικία των 40 ετών να αναζητά αποτελεσματική προστασία από μια μη προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

- **Επιλογές αντισύλληψης στην περιεμμηνόπαυση**

Η ηλικία δεν αποτελεί αντένδειξη για οποιαδήποτε μορφή αντισύλληψης και ως εκ τούτου οι περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που επιθυμούν να αποφύγουν μια απρόσμενη εγκυμοσύνη έχουν να επιλέξουν από κάθε τύπου διαθέσιμη αντισυλληπτική μέθοδο. Η επιλογή της καταλληλότερης αντισυλληπτικής μεθόδου σε κάθε περίπτωση εξατομικεύεται με βάση το ατομικό ιστορικό και τις προτιμήσεις της κάθε γυναίκας ή κάθε ζευγαριού. Παράγοντες που συνυπολογίζονται στην επιλογή της αντισυλληπτικής μεθόδου περιλαμβάνουν την αποτελεσματικότητα, την ευκολία στη χρήση, την διάρκεια, την αποδοχή, την ασφάλεια, το κόστος και τα πιθανά επιπρόσθετα και μη σχετιζόμενα με την αντισυλληπτική προστασία οφέλη από τη χρήση της αντισυλληπτικής μεθόδου (Johnson & Everitt, 2009).

Η επιλογή της καταλληλότερης αντισυλληπτικής μεθόδου στην περιεμμηνόπαυση καθορίζεται ιδιαίτερα από την παρουσία διαταραχών του κύκλου και κλιμακτηριακών συμπτωμάτων, την συχνότητα των σεξουαλικών επαφών, την ηλικία έναρξης της αντισυλληπτικής μεθόδου και την ανάγκη για προστασία από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Οι διαθέσιμες αντισυλληπτικές μέθοδοι περιλαμβάνουν φυσικές, χειρουργικές, χημικές και ορμονικές μεθόδους, τα ενδομήτρια σπειράματα και μεθόδους φραγμού, και διακρίνονται σε βραχείας και μακράς διάρκειας, αναστρέψιμες ή μη.

- Στην Ελλάδα σύμφωνα με τον Ιατράκη & Νοτάρα (2021) οι συχνότερα εφαρμοζόμενες αντισυλληπτικές μέθοδοι από τις γυναίκες μετά τα 40 έτη υπήρξαν σχεδόν αποκλειστικά τις τελευταίες δεκαετίες οι φυσικές μέθοδοι και η χρήση του ανδρικού προφυλακτικού, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για πληρέστερη ενημέρωση των γυναικών σχετικά με το σύνολο των διαθέσιμων αντισυλληπτικών επιλογών και τα πιθανά επιπρόσθετα της αντισύλληψης οφέλη τους για τις γυναίκες που ανήκουν στην ιδιαίτερη ηλικιακή ομάδα της περιεμμηνόπαυσης.

▪ **Αντισύλληψη και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της περιεμμηνόπαυσης**

Πλεονεκτήματα των ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης στην περιεμμηνόπαυση:

- a. Ρύθμιση των ανωοθυλακιορρηκτικών κύκλων, ελάττωση των επεισοδίων ανώμαλων αιμορραγιών και βελτίωση της συνοδού αυτών αναιμίας,
- b. Ύφεση των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων (εξάψεις, νυκτερινές εφιδρώσεις, κολπική ξηρότητα, αϋπνία κλπ).
- c. Διατήρηση σταθερής της οστικής πυκνότητας (συνδυασμός οιστρογόνου προγεσταγόνου).
  - ο Ελάττωση του κινδύνου καρκίνου του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Πιθανή προστατευτική δράση κατά το «παράθυρο ευαισθησίας» στην περιεμμηνόπαυση για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και κατάθλιψης (Ιατράκης & Νοτάρα, 2021)

▪ **Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με την ορμονική αντισύλληψη στην περιεμμηνόπαυση**

Η ηλικία δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση ορμονικής αντισύλληψης. Όλες οι υγιείς περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό μπορούν να λάβουν αντισυλληπτική αγωγή με συνδυασμό ορμονών ως την εμμηνόπαυση, μετά από τον αποκλεισμό ορμονοεξαρτώμενου γυναικολογικού καρκίνου και την εκτίμηση του εξατομικευμένου κινδύνου για ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, φλεβική θρομβοεμβολική νόσο και καρκίνο του μαστού (Hacker & Moore's, 2021):

--Η χορήγηση συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων αντενδείκνυται στις περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που καπνίζουν (ιδιαίτερα >15 τσιγάρα/μέρα) πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία ή εμφανίζουν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ΑΕΕ ή ημικρανίας με αύρα.

--Τα αντισυλληπτικά δισκία που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα δεν αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφράγματος ΑΕΕ και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. ωστόσο σε γυναίκες με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου η χορήγηση οξικής



μεδροξυπρογεστερόνης πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω της δυσμενούς επίδρασης στο λιπιδαιμικό προφίλ.

--Η λήψη συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων συνοδεύεται από μικρή αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού, η οποία εξαφανίζεται δέκα χρόνια μετά από την διακοπή τους.

--Η πιθανή συσχέτιση της ορμονικής αντισύλληψης με τη χρήση μόνο προγεσταγόνων και του καρκίνου του μαστού είναι ασαφής. Η χρήση του ενδομητρίου σπείραματος λεβονοργεστρέλης δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.

--Η λήψη συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων συνοδεύεται από μικρή αύξηση του κινδύνου καρκίνου του τραχήλου, η οποία προοδευτικά ελαττώνεται μετά από την διακοπή τους.

--Η χορήγηση οξικής μεδροξυπρογεστερόνης συσχετίζεται με μικρού βαθμού ελάττωση της οστικής πυκνότητας, η οποία συνήθως επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μετά την διακοπή της, ωστόσο συνιστάται να αποφεύγεται στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική μάζα και/ή επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση (κάπνισμα, κορτικοστεροειδή, χαμηλός Δ.Μ.Σ., ιστορικό θυρεοειδοπάθειας, οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης).

#### ▪ **Αντισύλληψη και ορμονική θεραπεία κλιμακτηριακών συμπτωμάτων**

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) δεν αποτελεί αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο και οι περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κλιμακτηριακά συμπτώματα που λαμβάνουν ΘΟΥ χρειάζονται κάποια επιπρόσθετη (ορμονική ή μη) αντισυλληπτική μέθοδο (Δαπόντε, 2014).

#### ▪ **Αντισύλληψη και υπερπλασία του ενδομητρίου**

Στην περιεμμηνόπαυση η εμφάνιση ανωοθυλακιορρηκτικών κύκλων συνοδεύεται συχνά από υπερπλασία του ενδομητρίου λόγω της συνοδού υπεροιστρογοναιμίας. Στις περιπτώσεις των περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών με απλή ή σύνθετη υπερπλασία του ενδομητρίου χωρίς ατυπία η τοποθέτηση ενδομητρικού σπείραματος λεβονοργεστρέλης ή η χορήγηση depot οξικής μεδροξυπρογεστερόνης αποτελεί

αποτελεσματική θεραπεία της γραμμής με σύγχρονη αποτελεσματική αντισυλληπτική δράση.

- **Επείγουσα αντισύλληψη στην περιεμμηνόπαυση.**

Η χρήση της επείγουσας αντισύλληψης ενδείκνυται για όλες τις γυναίκες είτε στην περίπτωση αποτυχίας ή μη σωστής χρήσης της αντισυλληπτικής μεθόδου είτε στην περίπτωση μη εφαρμογής αντισύλληψης κατά την σεξουαλική επαφή, με ιδιαίτερη ένδειξη στις περιπτώσεις των περιεμμηνόπαυσιακών γυναικών με αυξημένους παράγοντες κινδύνου μητρικής θνησιμότητας και θνητότητας σε ενδεχόμενη εγκυμοσύνη (Δαπόντε, 2014). Η επείγουσα ορμονική αντισύλληψη (λεβονοργεστρέλη, οξική ουλιπριστάλη) μπορεί να χρησιμοποιηθεί από όλες τις περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου για τη λήψη ορμονών. Για τις γυναίκες που δεν επιθυμούν ορμονική μέθοδο επείγουσας αντισύλληψης το ενδομήτριο σπείραμα χαλκού αποτελεί μια πολύ αποτελεσματική μη ορμονική μέθοδο επείγουσας αντισύλληψης που Επιπρόσθετα παρέχει αντισυλληπτική προστασία μέχρι 10 έτη (Δεληγεώρογλου και συν., 2018).

- **Διακοπή της αντισύλληψης**

Η οριστική αποδρομή της ανάγκης για αντισύλληψη επέρχεται φυσιολογικά με την εμμηνόπαυση. Η φυσική γονιμότητα τεκμηριώνεται βιβλιογραφικά ως εφικτή και πιθανή μέχρι την ηλικία των 60 ετών. Παραταύτα το 95% των γυναικών θα έχουν μπει στην εμμηνόπαυση έως την ηλικία των 55 ετών, οπότε στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων η εγκατάλειψη της αντισύλληψης πέρα το ηλικιακό αυτό όριο θεωρείται ασφαλής, συνυπολογίζοντας τη σημαντική έκπτωση της γονιμότητας στην ηλικία αυτή.

Σε νεαρότερη ηλικία μέτρηση των επιπέδων FSH <20 IU/ ή αριθμός ωοθυλακίων άντρου «4-6 κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο των ωοθηκών υποδηλώνει χαμηλό αναπαραγωγικό δυναμικό και μικρή αλλά υπαρκτή πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης (Δεληγεώρογλου

και συν., 2018). Σε πρωιμότερη της εμμηνόπαυσης ηλικία η διακοπή της αντισύλληψης αποτελεί επιλογή σύμφωνα με τον εξατομικευμένο κίνδυνο 102

εγκυμοσύνης, την πιθανή τροποποίηση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την επιλεγμένη αντισυλληπτική μέθοδο και την προθυμία εφαρμογής εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης. Η διακοπή της αντισύλληψης σε γυναίκες που χρησιμοποιούν μη ορμονικές μεθόδους συστήνεται 2 έτη μετά την τελευταία έμμηνο ρύση όταν αυτή επέρχεται σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών ή αντίστοιχα 1 έτος μετά την τελευταία έμμηνο ρύση σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών (Ιατράκης & Νοτάρα, 2021).

Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιείται ορμονική αντισύλληψη η διάγνωση της εμμηνόπαυσης μπορεί να τεθεί μετά την διακοπή ή/ και αντικατάσταση από άλλη μη ορμονική αντισυλληπτική μέθοδο και ακόλουθη μέτρηση των επιπέδων της FSH. Στις χρήστριες των συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων τιμές FSH R300 IU/L, μία ως δύο βδομάδες μετά την διακοπή των δισκίων στην ηλικία των 50 ετών σε δύο διαφορετικές μετρήσεις με απόσταση 6-8 εβδομάδων μεταξύ τους υποδηλώνει την έλευση της εμμηνόπαυσης. Αντίστοιχα για την διάγνωση της εμμηνόπαυσης σε γυναίκες υπό ενέσιμη προγεστερόνη προτείνεται έλεγχος των επιπέδων της FSH σε δύο διαφορετικές μετρήσεις με απόσταση 90 ημερών μεταξύ τους (Ιατράκης & Νοτάρα, 2021). Η ασφαλής διακοπή της αντισύλληψης στις περιπτώσεις αυτές συστήνεται μετά την εφαρμογή αρμονικής ή μη αντισύλληψης για ένα επιπλέον έτος από την εργαστηριακή διάγνωση της εμμηνόπαυσης.

## **Κεφάλαιο 7<sup>ο</sup>**

### **ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ**

#### **➤ 7.1. ΟΡΙΣΜΟΣ**

Ως εμμηνόπαυση ορίζεται η οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως τουλάχιστον για ένα έτος, γεγονός το οποίο οφείλεται στην εξάντληση των αποθεμάτων των ωοθυλακίων της ωοθήκης (Ιατράκης & Νοτάρα, 2021). Η μετάβαση από την αναπαραγωγική ηλικία στην εμμηνόπαυση σηματοδοτείται από μία σειρά σωματικών και ψυχολογικών αλλαγών. Η ηλικία της εμμηνόπαυσης τοποθετείται στο 50 με 56 έτος, καθιστώντας εμφανές ότι η γυναίκα θα περάσει το 1/3 της ζωής της ως εμμηνοπαυσιακή.

#### **➤ 7.2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Η ωοθηκική ανεπάρκεια συνήθως είναι σταδιακή και εκδηλώνεται με αύξηση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH) από την αδενούποφυση μέσω ενός μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, ενώ τα επίπεδα της οιστραδιόλης είναι χαμηλά (Hacker & Moore's, 2021). Όταν η έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας εκδηλώνεται σε γυναίκες ηλικίας από 45 έως 55 ετών ονομάζεται φυσιολογική εμμηνόπαυση, ενώ ως παθολογική χαρακτηρίζεται η εμμηνόπαυση που παρατηρείται σε γυναίκες μικρότερης ηλικίας. Στην κατηγορία αυτή ανήκει η πρόωρη εμμηνόπαυση και η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Η πρόωρη εμμηνόπαυση εμφανίζεται σε ποσοστό 5% των γυναικών και αφορά την απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας σε γυναίκες ηλικίας 40-45 ετών. Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια παρατηρείται σε ποσοστό 1-2% των γυναικών και αναφέρεται σε γυναίκες νεότερες των 40 χρόνων. Συνίσταται σε σταδιακή ή απότομη παύση της εμμηνορρυσίας (Hacker & Moore's, 2021). Τα αίτια της παθολογικής εμμηνόπαυσης είναι ποικίλα και περιλαμβάνουν γενετικούς, μεταβολικούς, αυτοάνοσους και ιδιοσυστασιακούς παράγοντες.

### ➤ 7.3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Κατά την εμμηνόπαυση παρατηρείται ένα πλήθος συμπτωμάτων που αφορά το σύνολο σχεδόν του γυναικείου οργανισμού, όπως το αγγειοκινητικό και καρδιαγγειακό σύστημα, το μυοσκελετικό σύστημα, τον ουρογεννητικό σωλήνα, το δέρμα και την ψυχολογική σφαίρα. Αιτία των συμπτωμάτων είναι, κατά κύριο λόγο, η μείωση της έκκρισης των οιστρογόνων από την ωοθήκη. Η εγκατάσταση των συμπτωμάτων δεν είναι ταυτόχρονη για όλα τα συστήματα, αλλά ακολουθούν μια συγκεκριμένη χρονική σειρά και διαδοχή. Οι περισσότερες γυναίκες, γύρω στα 50 έτη, αναφέρουν ως συμπτώματα τις μεταβολές του αγγειοκινητικού συστήματος, οι οποίες εκδηλώνονται με τη μορφή των εξάψεων και των επιδρώσεων (Hacker & Moore's, 2021). Αργότερα, γύρω στα 55 έτη, επηρεάζεται το ουρογεννητικό σύνδρομο, ενώ στα 60 έτη παρατηρείται η εκδήλωση συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα με την εμφάνιση ισχαιμικών επεισοδίων και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, καθώς επίσης και επιδείνωση της οστεοπόρωσης.

TEP ↓					
Στάδιο	-2	-1	+1	+2	
	Εμμηνόπαυσιική μεταβατική περίοδος		Μετεμμηνόπαυση		
	Πρώιμη	Ώσιμη	Πρώιμη	Ώσιμη <sup>1</sup>	
	Περιεμμηνόπαυση				
<b>Διάρκεια (έτη)</b>	Κυμαινόμενη	1-3	1	4	>4
<b>Εμμηνόρρυσιακός κύκλος</b>	Διαφορά διάρκειας κύκλου από το φυσιολογικό >7 ημερών	Αμνόρροια > 60 ημερών			
<b>Ορμονικό status</b>	FSH κυμαινόμενη Inhibin-β χαμηλή	FSH>25IU/L Inhibin-β χαμηλή	FSH κυμαινόμενη Inhibin-β χαμηλή	FSH σταθεροποιείται Inhibin-β πολύ χαμηλή	
<b>Σύμπτωμα</b>		Αγγειοκινητικά πιθανά	Αγγειοκινητικά πιθανότατα	Αγγειοκινητικά πιθανά Αυξημένη ουρογεννητική ατροφία	

**Πίνακας 2.1** *Στάδια Μεταβατικής Περιόδου. Εμμηνόπαυσης και Μετεμμηνόπαυσης (Πηγή: O'Neill & Eden, 2011).*

## ➤ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΟΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Πρόκειται για ένα πλήθος συμπτωμάτων που συνοψίζονται στις εφιδρώσεις, τις εξάψεις και τις νυχτερινές εφιδρώσεις. Το 80% των εμμηνοπαυσιακών γυναικών παραπονιούνται για εξάψεις, οι οποίες θεωρείται ότι προκαλούνται από μεταβολή του θερμορρυθμιστικού κέντρου που εντοπίζεται στον υποθάλαμο, ως αποτέλεσμα της μείωσης των οιστρογόνων (Banh, Rautenberg, Duijkers, Borenzstein, Monteil, Levy-Gompel, Klipping, Scherrer, Glasier, 2020). Η γυναίκα παραπονιέται για αιφνίδιο αίσθημα θερμότητας που μπορεί να συνοδεύεται από εφίδρωση. Το αίσθημα αυτό συνήθως ξεκινά από το πρόσωπο και διαχέεται στην περιφέρεια, ενώ μπορεί να εκδηλώνεται τόσο κατά την ημέρα όσο και κατά τη νύχτα. Συνήθως, οι εξάψεις σταματούν μέσα σε 2-10 χρόνια από την αρχική τους εμφάνιση. Επίσης, η νυχτερινή εφίδρωση που προκαλεί αφύπνιση, ενοχοποιείται για την ανάπτυξη διαταραχών του ύπνου. Όλο αυτό το σύνδρομο μπορεί να οδηγήσει σε κατάθλιψη με άμεση αντανάκλαση στην ποιότητα ζωής των γυναικών.

Η πτώση των οιστρογόνων έχει ως συνέπεια αλλαγές στο μεταβολικό προφίλ της γυναίκας οδηγώντας σε αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Banh et al., 2020). Έτσι, με την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης, σημειώνεται αύξηση της ολικής και της LDL χοληστερόλης, αύξηση των τριγλυκεριδίων, μείωση της HDL χοληστερόλης, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση του σωματικού βάρους με εμφάνιση παχυσαρκίας κεντρικού τύπου. Ως συνέπεια αυτών των αλλαγών, παρατηρείται το ίδιο ποσοστό αθηρωματικής νόσου μεταξύ ανδρών και γυναικών.

## ➤ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ

Η μείωση των οιστρογόνων προκαλεί λέπτυνση του κοιλιακού επιθηλίου και μυϊκή ατροφία που οδηγούν με τη σειρά τους σε κοιλική ξηρότητα, καυσαλγία, δυσπαρεύνια, δυσουρία, επιτακτική ούρηση και συχνά υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Καθίσταται εμφανές ότι το ουρογεννητικό σύνδρομο επηρεάζει την καθημερινότητα της γυναίκας με αποτέλεσμα να αποτελεί και τον κύριο θεραπευτικό στόχο της εμμηνόπαυσης.

### ➤ **ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

Η δράση των οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό σύστημα διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας και την κατάσταση του αγγείου. Έτσι, ενώ τα οιστρογόνα προάγουν την αγγειοδιαστολή, μειώνουν τη χρόνια φλεγμονή των αγγείων και δημιουργούν ένα ευνοϊκό λιπιδαιμικό προφίλ (Banh et al., 2020). Η πτώση των οιστρογόνων οδηγεί σε υπερχοληστερολαιμία και υπερλιπιδαιμία με αποτέλεσμα την αυξημένη αθηρογένεση. Παράλληλα, η μείωση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) ενισχύει την αγγειοσύσπαση δεδομένης της αγγειοδιασταλτικής δράσης του NO. Έτσι ο συνδυασμός αυξημένης αθηρωμάτωσης και αγγειοσύσπασης μπορεί να οδηγήσει σε στεφανιαία νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Campbell & Monga, 2000).

Ωστόσο, η χορήγηση οιστρογόνων, στις περιπτώσεις όπου έχουν αναπτυχθεί αθηρωματικές πλάκες, μπορεί να οδηγήσει σε αποσταθεροποίηση της πλάκας με αποτέλεσμα την ρήξη και την εμφάνιση αγγειακού επεισοδίου.

### ➤ **ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

Μία από τις μεγαλύτερες αλλαγές που παρατηρούνται κατά την εμμηνόπαυση είναι αυτή στο σκελετικό σύστημα, όπου καταγράφεται αυξημένος κίνδυνος οστεοπόρωσης και καταγμάτων χαμηλής ενέργειας. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη μεγαλύτερη οστική απώλεια κατά τα πρώτα πέντε χρόνια της εμμηνόπαυσης με συνέπεια τη μείωση της οστικής πυκνότητας. Η ένδεια των οστικών δοκίδων και μείωση της οστικής οιστρογόνων προκαλεί αραίωση πυκνότητας, με αποτέλεσμα το οστόν να καθίσταται μαλακό και κυρίως στη σπονδυλική στήλη, η οποία αποτελεί εύθρυπτο. Η οστική αποδόμηση παρατηρείται από σπογγώδες οστόν, το πλέον ευαίσθητο στις ορμονικές μεταβολές. Η οστική αποδόμηση συνεχίζεται σε ήπιο βαθμό μετά τα πρώτα πέντε χρόνια της εμμηνόπαυσης. Η λήψη γλυκοκορτικοειδών, το οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων, το χαμηλό σωματικό βάρος, το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η πτωχή σε ασβέστιο διατροφή και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D θεωρούνται ισχυροί προδιαθεσικοί παράγοντες για οστεοπόρωση. Επίσης η πρόωμη εμμηνόπαυση, η αμηνόρροια κατά την αναπαραγωγική περίοδο, ο

υπερθυρεοειδισμός αλλά και ο υπέρ παραθυρεοειδισμός αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος (Bensing, Giordano, Falorni, 2020).

### ➤ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΟΥ ΟΣΤΙΤΟΥ ΙΣΤΟΥ

Η ανεπάρκεια οιστρογόνων σχετίζεται τόσο με τις πρώιμες όσο και με τις όψιμες μορφές της οστεοπόρωσης στην εμμηνόπαυση. Η οστική απώλεια συνδέεται με σημαντική αύξηση της οστικής απορρόφησης, που προκαλείται από την αύξηση του αριθμού των οστεοκλαστών αλλά και την αυξημένη δραστηριότητα αυτών.

Ο ρόλος των οιστρογόνων στο μεταβολισμό των οστών επικεντρώνεται στη δράση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως IL-1, IL-6, TNF-a, GM-CSF, M-CSF και προσταγλανδίνη E2 (PGE2). Αυτοί οι παράγοντες διεγείρουν την οστική απορρόφηση, κυρίως μέσω αύξησης της δεξαμενής των προ-οστεοκλαστών στο μυελό των οστών και, παράλληλα, επιδέχονται αρνητική ρύθμιση προς τα κάτω από τα οιστρογόνα (Bensing et al., 2020).

Τα οιστρογόνα αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, επάγοντας μικρές αθροιστικές μεταβολές σε πολλαπλούς οιστρογονο-εξαρτώμενους ρυθμιστικούς παράγοντες. Από αυτούς, στους παράγοντες που επηρεάζουν το σχηματισμό των οστεοκλαστών ανήκουν ο παράγοντας TNF-a και ο RANKL (Bensing et al., 2020).

### ❖ Συνήθη ενοχλήματα από την ψυχική σφαίρα

Την ίδια αυτή χρονική περίοδο, οι ορμονικές μεταβολές, οι αγχογόνες καταστάσεις της ζωής, οι διαταραχές του ύπνου που σχετίζονται με τα αγγειοκινητικά συμπτώματα (εξάψεις και εφιδρώσεις) της εμμηνόπαυσης, η ανησυχία για τις πιθανές μεταβολές της εικόνας του σώματος αλλά και της πιθανής αρνητικής επίπτωσης της εμμηνόπαυσης στη σωματική υγεία μπορεί να συμβάλουν ώστε να εμφανιστούν ενοχλήσεις από την ψυχική σφαίρα (Bell, Davis, Kulkarni, Worsley, 2016). Στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα αυτά δεν θα είναι αρκετά επιβαρυντικά, ώστε να οδηγούν σε διάγνωση μιας ψυχικής διαταραχής. Τα συμπτώματα συναισθηματικής δυσφορίας φαίνεται ότι είναι πιο συχνά σε γυναίκες που επισκέπτονται τα ειδικά ιατρεία κλιμακτηρίου και εμμηνόπαυσης και σε εκείνες που



έχουν βρεθεί στην εμμηνόπαυση απότομα π.χ. λόγω χειρουργικής επέμβασης ή χημειοθεραπείας. Τα πιο συχνά αναφερόμενα προβλήματα στην εμμηνόπαυση και στην εμμηνοπαυσιακή μετάβαση είναι:

1. Καταθλιπτικά συμπτώματα
2. Ευερεθιστότητα
3. Ευμετάβλητη διάθεση
4. Ευσυγκινησία
5. Διαταραχές ύπνου
6. Σεξουαλική δυσλειτουργία

### ➤ **ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ**

Η εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης καταγράφεται συνολικά στην εμφάνιση της γυναίκας. Έτσι, παρατηρείται απώλεια της ελαστικότητας του δέρματος, λέπτυνση και ρυτίδωση με αυξημένη ευπάθεια σε τραυματισμούς και λοιμώξεις. Οι μαστοί χάνουν το σφρίγος τους και χαρακτηρίζονται από εναπόθεση ινώδους συνδετικού οστού. Επίσης, καταγράφεται πάχυνση των φωνητικών χορδών που οδηγεί σε βαθύτερη φώνηση. Έτσι, όλες οι αλλαγές που βιώνει η εμμηνοπαυσιακή γυναίκα ευθύνονται για ποικίλες ψυχοκοινωνικές μεταβολές, όπως ο πονοκέφαλος, η ευερεθιστικότητα, η κόπωση, το άγχος, η κατάθλιψη, η αδυναμία συγκέντρωσης και η έκπτωση της πρόσφατης μνήμης. Η συναισθηματική αστάθεια και η ξηρότητα του κόλπου ενοχοποιούνται για την ελάττωση της σεξουαλικής επιθυμίας.

### ❖ **Εμμηνόπαυση και κατάθλιψη**

Τα σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν την ύπαρξη συγκεκριμένης ψυχιατρικής νοσολογίας στην εμμηνόπαυση, δηλαδή μιας ψυχικής διαταραχής με μοναδικά συμπτώματα που να είναι ειδικά για αυτή τη φάση της ζωής. Στο τέλος του 19ου αιώνα όμως είχαν περιγραφεί σύνδρομα υποστροφικής μελαγχολίας, όπου συμπτώματα βαρειάς κατάθλιψης συνυπήρχαν με παραληρητικές ιδέες ενοχής ή μηδενιστικό παραλήρημα (Kraepelin, 2011; Maudsley, 2009). Με βάση όμως τα τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα φαίνεται ότι για κάποιες γυναίκες η

περιεμμηνόπαυση έχει συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση κλινικής κατάθλιψης, σε συχνότητα περίπου διπλάσια σε σύγκριση με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η περιεμμηνόπαυση και η πρώτη φάση της εμμηνόπαυσης έχουν περιγραφεί ως ένα «παράθυρο ευαλωτότητας» για την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων ή καταθλιπτικής διαταραχής (Bell et al., 2016). Η αύξηση αυτή έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης. Γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης βρίσκονται σε πολλαπλάσιο κίνδυνο για υποτροπή της κατάθλιψης, στην εμμηνοπαυσιακή μετάβαση.

➤ Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης στη εμμηνόπαυση θεωρούνται:

1. η προηγούμενη παρουσία καταθλιπτικών επεισοδίων
2. τα στρεσογόνα γεγονότα ζωής
3. τα αγγειοκινητικά συμπτώματα (κυρίως οι εξάψεις)
4. μακρύτερη διάρκεια της περιεμμηνόπαυσης
5. καταθλιπτικά συμπτώματα που συνδέονται με ορμονικές προεμμηνορυσιακά ή επιλόχεια), αλλαγές (π.χ. προεμμηνορυσιακά ή επιλόχεια).

➤ **ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΥ ΡΥΣΕΩΣ**

Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως σε γυναίκες κάτω των 40 ετών χωρίς αγγειοκινητικές διαταραχές και με απότομες μεταβολές του κύκλου πρέπει να διακρίνονται από την πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Στη διαφορική διάγνωση των αιτίων που μπορεί να προκαλέσουν αραιομηνόρροια ή/και δευτεροπαθή αμηνόρροια περιλαμβάνονται η κύηση, η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένα, η υπερπρολακτιναιμία, η λήψη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

#### ➤ **7.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η διάγνωση της εμμηνόπαυσης είναι κυρίως κλινική αλλά και εργαστηριακή. Αξιολογείται η αμηνόρροια που διαρκεί τουλάχιστον για 12 μήνες αλλά και η ύπαρξη αγγειοκινητικών διαταραχών. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει τη β-HCG για τον αποκλεισμό ενδεχόμενης κύησης, την μέτρηση της FSH, της LH και της οιστραδιόλης οι οποίες παρουσιάζουν ευρεία διακύμανση κατά τη φάση της μετάβασης στην εμμηνόπαυση (Bell et al., 2016). Επίσης, θεωρείται σκόπιμος ο προσδιορισμός της TSH και ο έλεγχος πηκτικότητας. Η αύξηση της FSH και η πτώση της AMH υποδεικνύουν τη μείωση της ωοθηκικής λειτουργίας αλλά δεν προσδιορίζουν την τελευταία έμμηνο ρύση.

Σημαντικά διαγνωστικά κριτήρια της εμμηνόπαυσης είναι (α) η απουσία της εμμηνόρροιας για 12 μήνες, (β) η αύξηση της FSH πάνω 25IU/L σε δύο διακριτά δείγματα και (γ) η πτώση της οιστραδιόλης κάτω από 40pg/ml. Ωστόσο, η εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης συνήθως είναι σταδιακή. Η πρώτη μεταβολή είναι η βράχυνση του κύκλου κατά 4 με 5 ημέρες, λόγω της πτώσης των επιπέδων της ινχμπίνης Β. Σε δεύτερη φάση, οι κύκλοι αρχίζουν να γίνονται άστατοι, ενώ μειώνονται οι ωοθυλακιωρρηκτικοί κύκλοι. Στη περίοδο αυτή, η τιμή της FSH είναι φυσιολογική ή αυξημένη, ενώ παρατηρούνται υψηλές τιμές οιστραδιόλης. Στην τρίτη φάση, αρχίζει η έκπτωση της παραγωγής των οιστρογόνων με την εμφάνιση των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων και αύξηση της FSH με πτώση των οιστρογόνων (Bell et al., 2016).

#### ➤ **7.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η θεραπευτική στάση στην εμμηνόπαυση μπορεί να είναι μη φαρμακευτική κατά πρώτη προσέγγιση. Η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση εστιάζεται αρχικά στην αλλαγή του τρόπου ζωής και την υιοθέτηση υγιεινών συνηθειών. Προτείνεται στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες ένα ισορροπημένο πρόγραμμα διατροφής, το οποίο μπορεί, κατά περίπτωση, να εμπλουτίζεται με τη πρόσληψη συμπληρωμάτων όπως βιταμίνη D, ασβέστιο και Ω-3 λιπαρά οξέα. Η τακτική σωματική άσκηση, η διατήρηση του σωματικού βάρους σε φυσιολογικά επίπεδα, η διακοπή του

καπνίσματος και ο περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ και καφεΐνης παίζουν σημαντικό ρόλο.

Η χορήγηση εμμηνοπαυσιακής ορμονικής θεραπείας (menopausal hormone therapy-MHT) προτείνεται εφόσον αποτύχει η μη φαρμακευτική παρέμβαση και η γυναίκα διαμαρτύρεται για έντονη συμπτωματολογία. Δεδομένου ότι η έλλειψη των οιστρογόνων ευθύνεται για τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, στόχος της θεραπείας είναι η αποκατάσταση των επιπέδων των οιστρογόνων. Η συνιστώμενη δόση είναι αυτή που θα βελτιώσει τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης και όχι αυτή που θα υποκαταστήσει την ωοθηκική λειτουργία. Έτσι, η δόση αυτή είναι κατά 2 έως 8 φορές μικρότερη από τη συνήθη δόση υποκατάστασης. Σε γυναίκες μετά από υστερεκτομή χορηγούνται μόνον οιστρογόνα. Αντίθετα, σε γυναίκες όπου υπάρχει μήτρα χορηγείται και προγεσταγόνο ταυτόχρονα με τα οιστρογόνα για τη πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου (Bell et al., 2016). Συνεπώς, η ορμονική θεραπεία προτείνεται σε γυναίκες με έντονα κλιμακτηριακά συμπτώματα, με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και ουρογεννητική ατροφία. Ωστόσο, για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η ορμονική θεραπεία δεν κατέχει την πρώτη θέση.

Η τιμπολόνη προτείνεται για την αντιμετώπιση των εξάψεων, των εφιδρώσεων και της ατροφίας του ουρογεννητικού συστήματος. Συνεπώς, ενδείκνυται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [ $>12$  μήνες από την τελευταία εμμηνορρυσία με εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα (εξάψεις, εφιδρώσεις, ατροφία ουρογεννητικού συστήματος)], καθώς επίσης και για την πρόληψη της οστεοπόρωσης.

Εναλλακτική επιλογή για την πρόληψη της οστεοπόρωσης αποτελεί η ραλοξιφένη, η οποία είναι ένας εκλεκτικός τροποποιητής των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM) που συνδέεται στους οιστρογονικούς υποδοχείς, εκδηλώνοντας οιστρογονική δράση σε κάποιους ιστούς (π.χ. οστά) και αντι-οιστρογονική δράση σε κάποιους άλλους ιστούς (π.χ. ενδομήτριο, μαστοί). Ενδείκνυται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία χωρίς κλιμακτηριακά συμπτώματα, καθώς και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση με ή χωρίς σπονδυλικό κάταγμα. Επιπλέον, η μακροχρόνια χορήγηση ραλοξιφένης σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού (Δελτσίδου, Λεμονίδου, Ζαρίκας, Μάτζιου, Μπαρτσόκας, 2016).

Συγκεντρωτικά, σε ασυμπτωματικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση, οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν ασβέστιο και βιταμίνη D, διφωσφονικά, ραλοξιφένη, τιμπολόνη και ορμονική θεραπεία για διάστημα μικρότερο των 5 ετών. Σε γυναίκες με εγκατεστημένη

οστεοπόρωση, οι αντίστοιχες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν ασβέστιο και βιταμίνη D, ραλοξιφένη, διφωσφονικά, καλσιτονίνη και παραθορμόνη. Σε κάθε περίπτωση συνιστάται ετήσιος επανέλεγχος.

### **7.5.1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ**

Η 17-β-οιστραδιόλη αποτελεί το βασικό οιστρογόνο για τα περισσότερα σκευάσματα. Άλλη επιλογή είναι τα συζευγμένα οιστρογόνα. Η δόση έναρξης της ορμονικής θεραπείας είναι 1mg 17β-E2 διαδερμικά. Η τιμπολόνη, εμφανίζοντας γοναδομιμητική δράση, ασκεί τόσο οιστρογονική όσο και προγεστερονική δράση. Η τιμπολόνη χορηγείται σε δόση 2,5 mg ημερησίως. Όσον αφορά τα προγεσταγόνα, υπάρχει η φυσική προγεστερόνη, η διϋδρογεστερόνη, η λεβονογεστρέλη, η οξεϊκή μεδροξυπρογεστερόνη και η νορεθιστερόνη (Δελτσίδου και συν., 2016).

#### ο **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Η ορμονική θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μετά από πέντε χρόνια χορήγησης σε ποσοστό 1%. Η δράση της τιμπολόνης στο μαστό φαίνεται ηπιότερη συγκριτικά με τη συνδυασμένη ορμονική θεραπεία. Ο κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αυξάνει ελαφρά με την ορμονική θεραπεία, ενώ διπλασιάζεται περίπου ο κίνδυνος για εν των βάθει φλεβική θρόμβωση. Σε αντίθεση με τη θεραπεία από το στόμα, τα διαδερμικά χορηγούμενα οιστρογόνα δεν φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

#### ➤ **ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ**

Η χορήγηση μόνο οιστρογόνων σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα ενδέχεται να προκαλέσει υπερπλασία και καρκίνο του ενδομητρίου. Η προτεινόμενη διάρκεια χορήγησης του προγεσταγόνου είναι 12 με 14 ημέρες. Η χορήγηση της τιμπολόνης δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου.

### ➤ **ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

Κατά τη διάρκεια χορήγησης της ορμονικής θεραπείας θεωρείται απαραίτητος ο περιοδικός έλεγχος της γυναίκας, προκειμένου να αξιολογηθεί η ανταπόκριση των συμπτωμάτων, όπως και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η διάρκεια της θεραπείας εξατομικεύεται βάσει του είδους και της βαρύτητας των συμπτωμάτων. Εκτός από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, συνιστάται μαστογραφία, κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου, διακολπικό υπερηχογράφημα μήτρας και ωοθηκών και μέτρηση οστικής πυκνότητας (Δεληγεώρογλου, Λουτάδης, Παππά, Παπαντωνίου, 2018) .

### ➤ **Διαχείριση βάρους στην εμμηνόπαυση**

Η εμμηνόπαυση είναι μια μη αναστρέψιμη και μόνιμη κατάσταση η οποία προκαλείται από την εξάντληση των ωοθυλακίων που περιέχονται στις ωοθήκες (δεν θα πρέπει να συγχέεται με άλλες καταστάσεις όπως η πρόωγη ωοθηκική ανεπάρκεια). Κατά την διάρκεια των γυναικολογικών φάσεων και προς την εδραίωση της εμμηνόπαυσης παρατηρείται σταδιακή μείωση της οιστραδιόλης και ινχιμπίνης A και B ενώ ταυτόχρονα αύξηση της FSH. Η αύξηση βάρους στα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση έχουν ως αίτια κυρίως τον τρόπο ζωής, την γενετική προδιάθεση, την αύξηση της ηλικίας και την απουσία επαρκούς συγκέντρωσης οιστρογόνων.

### ✓ **Εθνικός διατροφικός οδηγός για εμμηνόπαυση**

Σε γενικές γραμμές προτείνεται η κατανάλωση λιγότερων θερμίδων στην εμμηνόπαυση απ' ό τι στην αναπαραγωγική ηλικία. Προτείνεται η γυναίκα να καταναλώνει ποικιλία τροφίμων και να απέχει από κόκκινο κρέας (1 φορά ανά εβδομάδα) ενώ θα πρέπει να καταναλώνει λιγότερο αλάτι (λιγότερο από 1 κουταλάκι του γλυκού την ημέρα) και λιγότερη ζάχαρη. Επίσης προτείνεται η κατανάλωση 4 αυγών την εβδομάδα. Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συνολικά θα πρέπει να είναι 5 μερίδες (3 φρούτα και 2 πιάτα σαλάτας ανά ημέρα), ενώ τα γαλακτοκομικά

προτείνεται να καταναλώνονται στις 3 μερίδες ανά ημέρα (Lambrinouadaki et al., 2013).

### Η συνεισφορά της άσκησης στη διαχείριση του βάρους στην εμμηνόπαυση

Το 90% των γυναικών που εισέρχονται στην περίοδο της εμμηνόπαυσης θα αυξήσει το βάρος κατά 5 με 8 κιλά μέσα στα επόμενα χρόνια. Είναι εξαιρετικά μεγάλης σημασίας να μπορεί η εμμηνοπαυσιακή γυναίκα να αφιερώνει 150 λεπτά την εβδομάδα σε ήπια άσκηση (έστω και αν αυτή αποτελείται από π.χ. 15 δεκάλεπτα). Το ασκησιολόγιο καλό θα ήταν να συμπληρώνεται με τουλάχιστον οκτώ ασκήσεις ενδυνάμωσης (με 8-12 επαναλήψεις) για την πολύπλευρη κάλυψη όλων των μυϊκών ομάδων του σώματος (Lambrinouadaki et al., 2013).

Ειδικά για τις γυναίκες που αντιμετωπίζουν σοβαρό πρόβλημα με τις εξάψεις συνίσταται ασκησιολόγιο που να συμπεριλαμβάνει μέθοδο με ρυθμό αναπνοής όπως η γιόγκα.

## Κεφάλαιο 8<sup>ο</sup>

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) χορηγείται στις γυναίκες με πρόωμη ή φυσιολογική εμμηνόπαυση. Η μέση ηλικία εμμηνόπαυσης είναι τα 51 έτη, ενώ το 95% των γυναικών με φυσιολογική εμμηνόπαυση έχουν ηλικία από 45 έως 55 ετών. Τα μεμονωμένα οιστρογόνα ή σε συνδυασμό με κάποιο προγεσταγόνο αποτελούν τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα μέσα αντιμετώπισης των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων. Οι εξάψεις και οι εφιδρώσεις στο πρόσωπο αποτελούν τα συχνότερα αγγειοκινητικά εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, ενώ η κολπική ξηρότητα αποτελεί το δεύτερο συνηθέστερο σύμπτωμα (Hacker & Moore's, 2021).

Οι εξάψεις και εφιδρώσεις, η κολπική ξηρότητα και η συναισθηματική αστάθεια αντιμετωπίζονται επιτυχώς με την ΘΟΥ. Προκειμένου να γίνει έναρξη της θεραπείας πρέπει να προηγείται εξατομικευμένη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και του κινδύνου για καρκίνο μαστού της ασθενούς. Η ΘΟΥ δεν έχει πλέον ένδειξη για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, της οστεοπόρωσης και της γεροντικής άνοιας. Το όφελος της ΘΟΥ φαίνεται να υπερτερεί των κινδύνων που απορρέουν από την χρήση της, όταν η χορήγησή της ξεκινά σε συμπτωματική ασθενή πριν το 60ο έτος της ηλικίας της ή εντός 10 ετών από την εμμηνόπαυση.

Παλαιότερα, βασιζόμενοι σε επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, η ΘΟΥ χορηγείτο για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου της καρδιάς και της οστεοπόρωσης μέσω της προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων στα αγγεία και στα οστά αντίστοιχα. Η Women's Health Initiative (WHI) αποτέλεσε μια καθοριστική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 27.000 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέση ηλικία 63 έτη.

Χορηγήθηκαν είτε με μονωμένα οιστρογόνα είτε συνδυασμός οιστρογόνου – προγεσταγόνου σε συνεχή χορήγηση ή εικονικό φάρμακο (placebo). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, η χορήγηση ΘΟΥ αύξησε τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, για θρομβοεμβολική νόσο και για καρκίνο του μαστού.

Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν και σε μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις, στις οποίες συμπεριελήφθησαν και οι ασθενείς της WHI, σύμφωνα με τις οποίες ο



συνδυασμός οιστρογόνου-προγεσταγόνου, ή μεμονωμένων οιστρογόνων (σε ασθενείς μετά από υστερεκτομή) δεν έχουν ένδειξη για αντιμετώπιση χρόνιων καταστάσεων. Στις ίδιες μετα-αναλύσεις αναφέρεται ότι η ΘΟΥ έχει ένδειξη για την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων. Οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι ο συνδυασμός οιστρογόνου-προγεσταγόνου πρέπει να χορηγείται για διάστημα έως 5 ετών λόγω της αύξησης του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου μαστού. Στις περιπτώσεις όπου επιτρέπεται η μεμονωμένη χορήγηση οιστρογόνων (όπως σε ασθενείς μετά από υστερεκτομή) τότε η διάρκεια της ΘΟΥ μπορεί να παραταθεί πέραν των 5 ετών.

Η μελέτη Women's Health Initiative (WHI) ξεκάθαρα απέδειξε ότι η ΘΟΥ έχει αρνητικά αποτελέσματα όταν χορηγείται σε γυναίκες μεγαλύτερες από τα 60 έτη. Στην πραγματικότητα ανάγκη για ΘΟΥ έχουν οι γυναίκες με εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα στις ηλικίες από το τέλος της δεκαετίας των σαράντα έως και την δεκαετία των 50. Όταν δίδονται οδηγίες για ΘΟΥ σε ασθενείς 50-59 ετών, αυτές πρέπει να αφορούν σε διάστημα θεραπείας έως 5 ετών και το πραγματικό ρίσκο είναι πολύ χαμηλό.

Η δημοσιοποίηση της WHI στην δεκαετία του 2000 επέφερε δραματική μείωση στην χρήση της ΘΟΥ στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αναφέρεται μείωση από το 22% των εμμηνοπαυσιακών γυναικών που ελάμβαναν ΘΟΥ το 1999-2000, σε 4,7% την περίοδο 2009-2010. Υπολογίστηκε ότι επήλθε μείωση των γυναικών που ελάμβαναν ΘΟΥ κατά 4,3 εκατομμύρια γυναίκες με αποτέλεσμα 126.000 λιγότεροι καρκίνοι μαστού, 76.000 λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα, 263.000 περισσότερα κατάγματα και συνολικό όφελος 35,2 δισεκατομμύρια δολάρια. Στις μελέτες αυτές δεν συμπεριλήφθηκαν οι υστερεκτομηθείσες γυναίκες που έλαβαν μεμονωμένα οιστρογόνα. Στις τελευταίες φάνηκε ότι η αποφυγή χορήγησης οιστρογονικής μόνο θεραπείας αύξησε την νοσηρότητα και την θνησιμότητά τους (Δεληγεώρογλου και συν., 2018).

Όπως προαναφέρθηκε η ΘΟΥ δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες άνω των 60 ετών ή σε γυναίκες με εμμηνόπαυση περισσότερο από 10 έτη. Η ΘΟΥ πρέπει να περιορίζεται στις γυναίκες με πρόσφατη έναρξη εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και ευρισκόμενες στα τέλη της δεκαετίας των σαράντα ή στην δεκαετία των 50. Έχουν υπολογισθεί και δημοσιευθεί τα αποτελέσματα 5ετούς λήψης ΘΟΥ σε γυναίκες 50-59 ετών. Αναφέρεται ότι εάν 1.000 γυναίκες ελάμβαναν συνδυασμένη ΘΟΥ με οιστρογόνο-προγεσταγόνο και άλλες 1.000 γυναίκες ελάμβαναν εικονικό φάρμακο

τότε θα προέκυπταν οι παρακάτω διαφορές: η πρώτη ομάδα θα εμφάνιζε 2,5 περισσότερες περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου, 3 περισσότερες περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου μαστού, 2,5 περισσότερες περιπτώσεις αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, 3 επιπλέον περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, 0,5 λιγότερες περιπτώσεις καρκίνου παχέος εντέρου, καμία διαφορά στις περιπτώσεις καρκίνου ενδομητρίου, 1,5 λιγότερες περιπτώσεις καταγμάτων ισχίου και 5 λιγότερες περιπτώσεις θανάτου ανεξαρτήτου αιτιολογίας στην ομάδα που έλαβε ΘΟΥ. Οι αντίστοιχες μεταβολές εάν η πρώτη ομάδα ελάμβανε μονοθεραπεία με οιστρογόνα θα ήταν: 5,5 λιγότερες περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου, 2,5 λιγότερες περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου μαστού, 0,5 λιγότερες περιπτώσεις αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, 1,5 επιπλέον περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, 0,5 λιγότερες περιπτώσεις καρκίνου παχέος εντέρου, 1,5 επιπλέον περιπτώσεις καταγμάτων ισχίου και 5,5 λιγότερες περιπτώσεις θανάτου ανεξαρτήτου αιτιολογίας.

Η ενδεδειγμένη ανάλυση των δεδομένων που προέκυψαν από την WHI και η μακροχρόνια (13 έτη) παρακολούθηση των γυναικών που συμμετείχαν, ανέδειξαν διαφορές στον κίνδυνο όφελος, μεταξύ της συνδυασμένης ΘΟΥ (οιστρογόνο-προγεσταγόνο) και της μονοθεραπείας με οιστρογόνα. Η συνδυασμένη ΘΟΥ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και καρκίνο μαστού σε σχέση με την μεμονωμένη χορήγηση οιστρογόνων.

Τα καρδιαγγειακά συμβάντα στην WHI αυξήθηκαν, αντίθετα από ό,τι μέχρι εκείνη την στιγμή πιστευόταν, βάσει των μελετών παρατήρησης που είχαν πραγματοποιηθεί τα προηγούμενα χρόνια. Πιθανή εξήγηση είναι η ηλικία εισαγωγής στην ΘΟΥ (μεγαλύτερες ηλικίες έναρξης στην WHI) και η έναρξη ΘΟΥ αρκετά χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Φαίνεται ότι η έναρξη ΘΟΥ ενωρίς μετά την εμμηνόπαυση (νωρίτερα από 10 έτη) ή μεταξύ 50-59 ετών, δεν αυξάνει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Πολλαπλές μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι οι νεότερες εμμηνόπαυσιακές γυναίκες δεν επιβαρύνονται στο καρδιαγγειακό τους από μια 5ετή λήψη ΘΟΥ. Μετα-ανάλυση 19 μελετών δημοσιευμένη το 2015 αναφέρει μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ([RR] 0,52, 95% CI 0,29 έως 0,96) εφόσον η έναρξη της ΘΟΥ γίνει εντός 10ετίας από την εμμηνόπαυση. Συγκεκριμένα αναφέρονται 8 λιγότερες περιπτώσεις καρδιαγγειακής νόσου και 6 λιγότεροι θάνατοι ανά 1.000 θεραπευόμενες γυναίκες ανά έτος (Δεληγεώρογλου και συν., 2018).

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), ειδικά το ισχαιμικό παρά το αιμορραγικό, εμφανίζει αυξημένη επίπτωση, κυρίως μετά από συνδυασμένη ΘΟΥ

αλλά και μετά από μονοθεραπεία με οιστρογόνα. Μικρότερο κίνδυνο για ΑΕΕ εμφανίζουν οι γυναίκες που λαμβάνουν διαδερμική ΘΟΥ έναντι αυτών που λαμβάνουν ΘΟΥ από το στόμα.

Η θρομβοεμβολική νόσος εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο μετά από λήψη είτε συνδυασμένης ΘΟΥ είτε μονοθεραπείας με συνεζευγμένα οιστρογόνα όταν η τελευταία συγκρίθηκε με placebo. Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και η πνευμονική εμβολή είχαν παρόμοια αυξημένο κίνδυνο και αυτός μεταβάλλεται ανάλογα με το προγεσταγόνο που εμπεριέχεται στην ΘΟΥ. Η από του στόματος χορήγηση έχει υψηλότερο ρίσκο για θρομβοεμβολική νόσο, συγκρινόμενη με την διαδερμική ΘΟΥ. Η συνολική θνησιμότητα δεν αυξάνεται όταν συγκρίνεται η ομάδα που έλαβε ΘΟΥ έναντι αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo).

Ο διηθητικός καρκίνος του μαστού εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετά από συνδυασμένη ΘΟΥ, όπως διατυπώθηκε στην WHI, μετά από μέση παρακολούθηση 5-6 ετών. Στην μελέτη αυτή διατυπώθηκε ότι, συγκρινόμενη η συνδυασμένη ΘΟΥ με placebo, η πρώτη εμφάνισε μεγαλύτερο μέγεθος καρκίνου στην αρχική διάγνωση και υψηλότερο ποσοστό θετικών λεμφαδένων. Ελαφρά μικρότερο συνολικό κίνδυνο για καρκίνο μαστού εμφάνισε η ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με οιστρογόνα (μελέτη Women's Health Initiative, 2014).

Ο καρκίνος της ωοθήκης δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ΘΟΥ και του placebo, πιθανότατα λόγω της σποραδικότητας των περιπτώσεων. Δεν εμφανίζονται διαφορές στην διαφοροποίηση, στο στάδιο και στην ιστολογική του καρκίνου των ωοθηκών μεταξύ των δύο ομάδων (ΘΟΥ vs placebo). Η απόφαση μιας γυναίκας να λάβει ΘΟΥ δεν πρέπει να επηρεάζεται από τα ασαφή δεδομένα για τον καρκίνο των ωοθηκών.

Η υπερπλασία του ενδομητρίου και ο καρκίνος του ενδομητρίου αυξάνουν πολύ, όταν χορηγείται μονοθεραπεία με οιστρογόνα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Εντός ενός έτους μονοθεραπείας αναφέρεται πιθανότητα 20-50% εμφάνισης υπερπλασίας του ενδομητρίου. Η πολυετής μονοθεραπεία με οιστρογόνα αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο για καρκίνο ενδομητρίου από 3,1% έως 15% ανάλογα με την διάρκεια και την δοσολογία. Εάν ο κίνδυνος για καρκίνο του ενδομητρίου είναι 1 ανά 1.000 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο κίνδυνος για τον ίδιο καρκίνο μετά από μακροχρόνια μονοθεραπεία αυξάνεται σε 1 ανά 100. Η προσθήκη προγεσταγόνου στην ΘΟΥ, χορηγούμε να συνεχόμενα ή περιοδικά, σχεδόν μηδενίζει τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου. Η κυκλική χορήγηση προγεσταγόνου πρέπει να είναι

τουλάχιστον 10-12 ημέρες ανά μήνα θεραπείας με οιστρογόνο. Η προσθήκη μικρής δόσης προγεσταγόνου σε συνεχή χορήγηση μαζί με το οιστρογόνο, επιτυγχάνει την καλύτερη συμμορφωσιμότητα και τα μεγαλύτερα ποσά στα αμηνόρροιας. Η ενδομητρική συσκευή που απελευθερώνει το προγεσταγόνο λεβονοργεστρέλη έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου μετά από ορμονική θεραπεία.

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου εμφανίζει μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μετά από συνδυασμένη ΘΟΥ τόσο στην WHI όσο και σε άλλες επιδημιολογικές μελέτες. Η μονοθεραπεία συγκρινόμενη με placebo δεν εμφανίζει μεταβολή στην συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες είχαν υποστηρίξει ότι τα οιστρογόνα διατηρούσαν τις γνωστικές δυνατότητες των εμμηνοπαυσιακών γυναικών και καθυστερούσαν την άνοια. Το σκέλος της WHI που μελέτησε την μνήμη γυναικών άνω των 65 ετών, δεν επιβεβαίωσε τις ανωτέρω παρατηρήσεις. Κανένα είδος ΘΟΥ (συνδυασμένη ή οιστρογονική μονοθεραπεία) δεν επιφέρει βελτίωση των γνωστικών δυνατοτήτων εμμηνοπαυσιακών γυναικών χωρίς άνοια, αντίθετα μπορεί να οδηγεί ταχύτερα προς την άνοια. Η έναρξη ΘΟΥ ενωρίς μετά την εμμηνόπαυση πιθανώς να καθυστερεί την έλευση της άνοιας. Τα από του στόματος συνεζευγμένα οιστρογόνα συνδυασμένα με προγεσταγόνο βελτιώνουν την διάθεση, ελαττώνουν το άγχος και μειώνουν το επίπεδο της κατάθλιψης όπως αυτό μετράται μέσω ειδικών ερωτηματολογίων.

Η από του στόματος ΘΟΥ αυξάνει την παθολογία της κύστεως. Μετα-ανάλυση των δεδομένων της WHI ανέδειξε αυξημένο σχετικό κίνδυνο για χολοκυστίτιδα ή για χολοκυστεκτομή όταν λαμβάνον τα οιστρογόνα από το στόμα είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με προγεσταγόνο.

Ο κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος στο ισχίο, στον καρπό ή στους σπονδύλους μειώνεται όταν η συνδυασμένη ΘΟΥ συγκρίνεται με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια μείωση κινδύνου καταγράφεται όταν συγκρίνονται τα μεμονωμένα οιστρογόνα με placebo. Εάν 1.000 γυναίκες 50-59 ετών ελάμβαναν για 5 χρόνια ΘΟΥ τότε θα προέκυπταν 4,9 λιγότερες περί πτώσεις οστεοπορωτικών καταγμάτων μετά από συνδυασμένη ΘΟΥ και 5,9 λιγότερες περιπτώσεις μετά από οιστρογονική μονοθεραπεία (μελέτη Women's Health Initiative, 2014).

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 φαίνεται να επηρεάζεται (καθυστερεί η εμφάνισή του) από την ΘΟΥ. Η διαπίστωση αυτή έγινε στα πλαίσια της μελέτης HERS (Heart

and Estrogen/progestin Replacement Study) η οποία πρωταρχικά μελέτησε την επίδραση της ΘΟΥ στην στεφανιαία νόσο. Φαίνεται ότι για να προληφθεί ο διαβήτης τύπου 2 σε μία γυναίκα, πρέπει να λάβουν ΘΟΥ 30 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Παρόμοια αποτελέσματα διατυπώθηκαν και από την WHI. Η μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη από την συνδυασμένη ΘΟΥ φαίνεται ότι επιφέρει την μείωση του κινδύνου για εκδήλωση διαβήτη τύπου 2. Η ΘΟΥ δεν έχει ένδειξη να χορηγείται για την πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η ΘΟΥ έχει και άλλα πιθανά οφέλη όπως την μείωση των υποτροπιαζουσών λοιμώξεων του ουροποιητικού. Η τοπική εφαρμογή οιστρογόνων στον κόλπο βελτιώνει τα συμπτώματα της ατροφικής κολπίτιδας και φαίνεται ότι μειώνει και τον αριθμό των υποτροπών στις λοιμώξεις του ουροποιητικού. Η ποιότητα ζωής (quality of life) των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών βελτιώνεται με την λήψη ΘΟΥ ανάλογα με την ηλικία τους και τα συνοδά συμπτώματα. Η λήψη οιστρογόνων στις γυναίκες με αγγειοκινητικά συμπτώματα βελτιώνει αυτά, αλλά και την ποιότητα της ζωής τους συνολικά. Βελτιώνονται επίσης οι διαταραχές του ύπνου, η ψυχική υγεία και μειώνονται τα καταθλιπτικά συμπτώματα. Δεν φαίνεται να βελτιώνονται άλλες παράμετροι της ποιότητας ζωής, όπως η σωματική ευεξία, η ζωτικότητα, η κοινωνικοποίηση και η σεξουαλική ικανοποίηση.

Διαταραχή της ευστάθειας και οι επακόλουθες πτώσεις, φαίνεται να είναι οι αιτίες της κατακόρυφης αύξησης των καταγμάτων στην πηγεοκαρπική άρθρωση (κατάγματα Colle's) ενωρίς στην εμμηνόπαυση. Η οιστρογονοθεραπεία πιθανώς βελτιώνει την ευστάθεια και μειώνει τα επεισόδια πτώσεων. Είναι ευρύτατα διαδεδομένο ότι τα οιστρογόνα διατηρούν το πάχος και την ελαστικότητα (μέσω του κολλαγόνου) του δέρματος και αποτρέπουν την δημιουργία σοβαρών ρυτίδων. στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η άποψη αυτή στερείται επιβεβαιωτικών κλινικών μελετών,

Η μακροχρόνια λήψη ΘΟΥ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καταρράκτη στους φακούς των ματιών, μειώνει επίσης την ενδοφθάλμια πίεση και κατ' επέκταση τον κίνδυνο γλαυκώματος ανοικτής γωνίας. Η συχνότητα οστεοαρθρίτιδος έχει βρεθεί μειωμένη μετά από μακροχρόνια ορμονική υποκατάσταση και επίσης μειωμένη έχει μετρηθεί η ανάγκη αρθροπλαστικής του ισχίου. Τέλος και τα δόντια φαίνεται να διατηρούνται καλύτερα στις ασθενείς οι οποίες λαμβάνουν ΘΟΥ, έναντι αυτών που λαμβάνουν placebo ή καμία θεραπεία.

Η ΘΟΥ δεν έχει μόνο οφέλη αλλά προκύπτουν και ανεπιθύμητες ενέργειες από την λήψη της. Ο βραγχοσπασμός, ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (SLE), το φαινόμενο Raynaud, ο καρκίνος των ωοθηκών και λιγότερο η επιληψία έχουν συσχετισθεί με την ΘΟΥ. Στα οφέλη της ΘΟΥ προαναφέρθηκαν η εξαφάνιση της δυσπαρεύνιας, της υποτροπιάζουσας κυστίτιδας της ατροφικής κολπίτιδας και ουρηθρίτιδας των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Παρόλα αυτά έχει ξεκάθαρα περιγραφεί επίταση της ακράτειας ούρων μετά από λήψη από του στόματος ΘΟΥ. Η ορμονική θεραπεία φαίνεται να σχετίζεται με εμφάνιση άσθματος (μέσω του βρογχόσπασμου που προκαλεί) αλλά δεν επιβαρύνει τις ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Η χρήση ορμονοθεραπείας αμέσως μετά την εμμηνόπαυση μπορεί να προκαλέσει αύξηση του μεγέθους προϋπαρχόντων ινομυωμάτων καθώς και συνέχιση ή επίταση των συμπτωμάτων που αυτά προκαλούσαν

Η συνδυασμένη ΘΟΥ ή η μονοθεραπεία με οιστρογόνα δεν επηρεάζουν το σωματικό βάρος ή τον δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index = BMI) όπως διεφάνει σε μετα-ανάλυση 28 μελετών με 28.559 συμμετέχουσες.

Στις γυναίκες με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (πρώιμη ωοθηκική έκπτωση) δηλαδή σε γυναίκες στις οποίες η ορμονική ανεπάρκεια επισυμβαίνει πριν το 40ο έτος της ζωής τους, η διάρκεια χορήγησης της ΘΟΥ πρέπει να παρατείνεται έως το 50ο έτος λαμβάνοντας υπόψιν και εκτιμώντας επανειλημμένα, τόσο τα οφέλη όσο και τους κινδύνους που προαναφέρθηκαν.

➤ **Εναλλακτικοί και φυσικοί τρόποι αντιμετώπισης των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων**

Ένα ποσοστό εμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι απρόθυμες ή δεν πληρούν τις προϋποθέσεις για τη λήψη ορμονικής θεραπείας, με αποτέλεσμα συχνά να αναζητούν εναλλακτικές μεθόδους για την αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών τους συμπτωμάτων (Μώρος & Πανουλής, 2016). Η αναζήτηση εναλλακτικών λύσεων που μπορούν να εφαρμοστούν χωρίς τη σύσταση ιατρού για την αντιμετώπιση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων και όχι μόνο της εμμηνόπαυσης, παρατηρείται όλο και συχνότερα στον πληθυσμό σε διάφορες χώρες, πιθανώς επειδή ο ασθενής αισθάνεται μεγαλύτερη ασφάλεια να τις εφαρμόσει.

Από τις εναλλακτικές μεθόδους αντιμετώπισης των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων συνηθέστερη είναι η λήψη φυτοοιστρογόνων ενώ άλλες λύσεις αποτελούν οι ολιστικές μέθοδοι, όπως οι θεραπείες νου και σώματος, ο διαλογισμός, η γιόγκα, η υγιεινή διατροφή, η σωματική άσκηση, ο βελονισμός, το μασάζ και οι ενεργειακές θεραπείες.

## Κεφάλαιο 9<sup>ο</sup>

### Ο ρόλος της Μαιίας στα εμμηνορρυσιακά & εμμηνοπαυσιακά προβλήματα

Ο ρόλος της Μαιίας είναι σημαντικός και πολύτιμος δίπλα στο γυναικείο φύλο, από την στιγμή που η γυναίκα μπαίνει στον αναπαραγωγικό της κύκλο, δηλαδή με την εκκίνηση των εμμηνορρυσιακών κύκλων, αλλά και μετέπειτα στην εμμηνόπαυση και την μετεμμηνόπαυση. Η πληροφόρηση, η παρακολούθηση και η αντιμετώπιση γυναικολογικών προβλημάτων κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου είναι από τα κύρια καθήκοντα της Μαιίας.

Ειδικότερα στην περιεμμηνόπαυση και στην εμμηνόπαυση, που είναι μια επώδυνη και βασανιστική περίοδος για την γυναίκα, η Μαιία συνιστάτε να είναι δίπλα της, γιατί μέσα από την πληροφόρηση που δίνουμε στην γυναίκα, η ανησυχία, για τις πιθανές μεταβολές της εικόνας του σώματος αλλά και της πιθανής αρνητικής επίπτωσης της εμμηνόπαυσης στη σωματική υγεία, κορυφώνεται ώσπου μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση ενοχλήσεων από την ψυχική σφαίρα και σε τελικό βαθμό να καταλήξει και σε κατάθλιψη.

Εν κατακλείδι, ο ρόλος της μαιίας είναι να γνωρίζει την σωστή αντιμετώπιση-θεραπεία για κάθε ένα από τα προβλήματα που αναφέρθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια, ώστε να συμβάλλει ομαλά στις γυναικολογικές διαταραχές καθ' όλη την διάρκεια της ζωή των γυναικών.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο εμμηνορρυσιακός κύκλος σύμφωνα με όσα τα προαναφέρθηκαν παίζει σημαντικό ρόλο στην ζωή της γυναίκας εφόσον είναι σημαντικός στην υγεία των ωαρίων και συνάμα στην γονιμοποίηση. Γι' αυτό θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για την φυσιολογική κατάσταση της έμμηνου ρύσης. Αυτό σημαίνει ότι η γυναίκα θα πρέπει να ελέγχει την ποσότητα, την διάρκεια και τον πόνο και να τα συγκρίνει με το φυσιολογικό.

Οποιαδήποτε αλλαγή στην εμμηνορρυσία που δεν δικαιολογείται θα πρέπει να έρθει σε επαφή με τον γυναικολόγο για την αποφυγή και την πρόληψη σοβαρού γυναικολογικού προβλήματος.

Από την άλλη πλευρά, παρότι η εμμηνοπαυσιακή μετάβαση της πλειοψηφίας των γυναικών συνδέεται με μείζονα γεγονότα από την ψυχική σφαίρα, είναι σκόπιμο το στάδιο της αναπαραγωγικής ηλικίας να λαμβάνεται υπόψη στο ιστορικό των γυναικών που εμφανίζονται με πρωτοεμφανιζόμενες ή επανεμφανιζόμενες ψυχικές διαταραχές και το αντίστροφο: η ψυχική κατάσταση και το προηγούμενο ψυχιατρικό ιστορικό να λαμβάνονται υπόψη στην εκτίμηση των παραπόνων που εκφράζουν οι γυναίκες σε αυτή τη φάση της ζωής τους (καταθλιπτικά συμπτώματα, αγγειοκινητικά συμπτώματα, διαταραχές του ύπνου και της σεξουαλικότητας).

Και εφόσον, η φυσιολογία των εμμηνορρυσιακών κύκλων επηρεάζεται και οι διαταραχές διαφέρουν από γυναίκα σε γυναίκα, σκοπός είναι η γρήγορη ενημέρωση, η πρόσβαση στην πρόληψη, στην διάγνωση και στην θεραπεία, από επαγγελματίες υγείας και ειδικότερα από την μαία.

Τέλος, για να κλείσει αυτός ο κύκλος της γυναίκας χωρίς περαιτέρω γυναικολογικά προβλήματα θα πρέπει να υποστεί είτε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης είτε να συμβάλλει σε εναλλακτικούς – φυσικούς τρόπους, για την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

### **ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Archer DF., Sturdee DW., Baber R., de Villiers TJ., Pines A., Freedman RR., Gompel A., Hickey M., Hunter MS., Lobo RA., Lumsden MA., MacLennan AH., Maki P., Palacios S., Shah D., Villaseca P., Warren M., (2011). Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric*.;14(5):515-28.

Asa SL., Ezzat S., (2009). The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol*. 4:97-126. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092259. Review. PubMed PMID: 19400692.

Awdishu S., Williams NI., Laredo SE., De Souza MJ., (2009). Oligomenorrhea in exercising women: a phenotype or a distinct entity of polycystic ovary syndrome? *Sports Med*. 39 (12):1055-69.

Banh C., Rautenberg T., Duijkers I., Borenstein P., Monteil C., Levy-Gompel D., Klipping C., Scherrer B., Glasier A., (2020). Effects on ovarian activity of delay versus immediate restart of combined oral contraception after skipping three pills and taking 30 mg of ulipristal. *Contraception*. 102 (3): 145-151.

Bensing S., Giordano R., Falorni A., (2020). Fertility and pregnancy in women with primary adrenal insufficiency. *70 (2): 211-217*.

Cameron IT., Irvine G., Norman JE., (1996). Menstruation. In: Hillier SG, Kitchener HC, Neilson JP (1996). *Scientific Essentials of Reproductive Medicine*. London: WB Saunders,. 208-18.

Campbell, S. & Monga, A., (2000). *Ten Teachers*. Εκδόσεις: ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.

Clark TJ., Khan KS., Foon R., Pattison H., Bryan S., Gupta JK., (2002). Quality of life instruments in studies of menorrhagia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 10;104(2):96-104.

Colella M., Cuomo D., Giacco A, Mallardo M., De Felice M., Ambrosino C., (2020). Thyroid, Hormones and Functional Ovarian Reserve: Systemic vs. Peripheral Dysfunctions. *J Clin Med*.

Dabrowski E., Jensen R., Johnson EK., Habiby RL., Brickman WJ., Finlayson C., (2019). Turner Syndrome Systematic Review: Spontaneous Thelarche and Menarche Stratified by Karyotype. *Horm Res Paediatr.*; 92 (3): 143-149.

Deeks AA., Gibson-Helm ME., Paul Teede HJ., (2011, Jun). Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression? *Hum Reprod.*;26(6):1399-407. Carmina E. PCOS: metabolic impact and longterm management.

Deligeoroglou E., Tsimaris P., (2010). Menstrual disturbances in puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*;24(2):157-71. doi: 10. 1016/j.bpobgyn.2009.11.001. PubMed PMID: 20034856.

DeVore GR., Owens O., Kase N., (1982) Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding--a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol.*59(3):285-91.

Di Dalmazi G., (2019). Hyperandrogenism and Adrenal Tumors. *Front Horm Res*.

Dumesic DA., Oberfield SE., Stener-Victorin E., Marshall JC., Laven IS., Legro RS., (2003). Scientific Statement on the Diagnostic Criteria.

Engberg H., Möller A., Hagenfeldt K., Nordenskjöld A., Frisén L., (2020). Identity, Sexuality, and Parenthood in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*.

ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update.*, (2006) 12(3):193-207. Review. PubMed PMID: 16449360. epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome.

Ferrin MJ., (2006). The menstrual cycle: an integrative view. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds). *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology*. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven, 103-22.

Ghai S., Rajan DK., Asch MR., Muradali D., Simons ME., TerBrugge KG., (2003). Efficacy of embolization in traumatic uterine vascular malformations. *J Vasc Interv Radiol.*; 14(11):1401-8.

Gurbuz AS., Gode F.M., (2020). Ovarian stimulation with dydrogesterone priming is an effective alternative to the gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for all freezing cycles in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.*. 46 (8): 1403-1411.

Goodman NF., Cobin RH., Futterweit W., Glueck JS., Legro RS., Carmina E., (2008). American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYN.

Hachul H., Monson C., Kozasa EH., Oliveira DS., Goto V., Afonso R., Llanas AC., Tufik, (2014). Complementary and alternative therapies for treatment of insomnia in women in postmenopause. *Climacteric*; 17:645-653.

Hacker & Moore's., (2021). Αρχές στην Μαιευτική & Γυναικολογία. Ιατρικές Εκδόσεις: Λάγος Δημήτριος, Αθήνα.

Hale GE., Shufelt CL., (2015). Hormone therapy in menopause: An update on cardiovascular disease considerations. *Trends Cardiovasc Med*.

Harman SM., Vittinghoff E., Brinton EA., Budoff MJ., Cedars MI., Lobo RA., Merriam GR., Miller VM., Nafitolin F., Pal L., Santoro N., Taylor HS., Black DM., (2009). Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes.

Hart R., Doherty DA., (2015). The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *Clin Endocrinol Metab.*;100(3):911-9.

Haynes PJ., Hodgson H., Anderson AB., Turnbull AC., (1977). Measurement of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 84(10):763-8.

Hennegan J., Brooks DJ., Schwab KJ., Melendez-Torres GJ., (2020). Measurement in the study of menstrual health and hygiene: A systematic review and audit. *PLoS One*. 15 (6):e0232935.

Jacobs AJ., Gast MJ., (1994). *Practical Gynaecology*. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange.

James AH., Kouides PA., Abdul-Kadir R., Dietrich JE., Edlund M., Federici AB., Halimeh S., Kamphuisen PW., Lee CA., Martínez-Perez O., McLintock C., Peyvandi F., Philipp C., Wilkinson J., Winikoff R., (2011). Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. ;158(2):124-34.

Johnson MH., Everitt BJ., (1988). *Essential Reproduction*. Cambridge: Blackwell.

Kalashnikova MF., Likhodey NV., Tiulpakov AN., Fedorova EV., Bryunin DV., Bakhvalova AA., Glushakova MA., Smirnova SA., Fadeyev VV., (2019). Virilizing ovarian tumour: the challenges of differential diagnosis. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 25; 65 (4): 273-277.

Kalsi AK., Halder A., Jain M., Chaturvedi PK., Sharma JB., (2019). Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine*.; 63 (2): 332-340.

Kjerulff KH., Erickson BA., Langenberg PW., (1984 to 1992). Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey. *Am J Public Health*. 1996 Feb;86(2):195-9.

Kostopoulou E., Anagnostis P., Bosdou JK., Spiliotis BE., Wolis DG., (2020). Polycystic ovary syndrome in adolescents: pitfalls in diagnosis and management. *Curr Obes Rep*. (3):193-203.

Kouides PA., Conard J., Peyvandi F., Lukes A., Kadir R., (2005). Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. *Fertil Steril*. ;84(5):1345-51.

Lai L., Flower A., Prescott P., Wing T., Moore M., Lewith G., (2017). Standardised versus individualised Chinese herbal therapy for oligomenorrhoea and amenorrhoea

in polycystic ovary syndrome: a randomised feasibility and pilot study in the UK. *BMJ Open.* 7 (2):e011709.

Legro RS., Brzyski RG., Diamond MP., Coutifaris C., Schlaff WD., Casson P., Christman GM., Huang H., Yan Q., Alvero R, Haisenleder DJ, Barnhart KT., Bates GW., Usadi R., Lucidi S., Baker V., Trussell JC., Krawetz SA., Snyder P., Ohl D., Santoro N., Eisenberg E., Zhang H., (2014). NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.*;371(2):119-29.

Lim SS., Davies MJ., Norman RJ., Moran LJ., (2012). Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 18(6):618-37.

Matteson KA., Boardman LA., Munro MG., Clark MA., (2009). Abnormal uterine bleeding: a review of patient-based outcome measures. *Fertil Steril.* 92(1):205-16.

Matteson KA., Scott DM., Raker CA., Clark MA., (2015). The menstrual bleeding questionnaire: development and validation of a comprehensive patient-reported outcome instrument for heavy menstrual bleeding. *BJOG.* 22(5):681-9.

Mendelsohn FA., Warren MP., (2010). Anorexia, bulimia, and the female athlete triad: evaluation and management. *Endocrinol Metab Clin. North Am.*; 39(1):155-67, x. doi: 10.1016/j.ecl.2009. 11.002. PubMed PMID: 20122456.

Munro MG., Critchley HO., Broder MS., Fraser IS., (2011). FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 113(1):3-13.

Munro MG., Mainor N., Basu R., Brisinger M., Barreda L., (2006). Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* ;108(4):924-9.

Nichols CM. & Gill EJ., (2002). Thermal balloon endometrial ablation for management of acute uterine hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 100(5 Pt 2):1092-4.

Nicholson WK., Ellison SA., Grason H., Powe NR., (2001). Patterns of ambulatory care use for gynecologic conditions: A national study. *Am J Obstet Gynecol.*;184(4):523-30.

Palacios S., Brincat M., Erel CT., Gambacciani M., Lambrinoudaki I., Moen MH., Schenck-Gustafsson K., Tremollieres F., Vujonic S., Rees M., (2015).

Palacios S., Castelo-Branco C., Currie H et al., (2015). Update on management of menopause: A practical guide. *Maturitas*, Roberts, H. Managing the menopause: An update. *Maturita*.

Pinelli G. & Tagliabue A., (2007). Nutrition and fertility. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 53 (4): 375-82.

Rozenberg S., (2012). EMAS clinical guide. Selective estrogen receptor modulators for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 71(2):194-8.

Roos N., Kieler H., Sahlin L., Ekman-Ordeberg G., Falconer H., Stephansson O., (2011). Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ*2011,343:d6309.

Shaw RW., Soutter WP., Stanton SL., (1992). *Gynaecology*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Skubleny D., Switzer NJ., Gill RS., Dykstra M., Shi X., Sagle MA., de Gara C., Birch DW., Karmali S., (2016). The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.*; 26(1):169-76.

Stepro NK., Cassar S., Joham AE., Hutchison SK., Harrison CL., Goldstein RF., Teede HJ., (2013). Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod.*;28(3):777-84.

Sturdee D. and Pines A., (2011). On behalf of the International Menopause Society. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*;14:302-320.

Speroff L., Glass RH., Kase NG., (1994). Regulation of the menstrual cycle. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 5th Edn. Baltimore, USA: Williams and Wilkins, 183-230.

Syristatidis C., Pouliakis A., Sergentanis T.N., (2020). Specific characteristics, reproductive and clinical profile of women with unexplained infertility versus other causes of infertility: a comparative study. *J Assist Reprod Genet.* 37 (8):1923-1930.

Tremollieres F., Brincat M., Erel CT., Gambacciani M., Lambrinoudaki I., Moen MH., Schenck-Gustafsson K., Vujovic S., Rozenberg S., Rees M., (2011). European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas.*;69(2):195-8.

Vallis M., Ruggiero L., Greene G., Jones H., Zinman B., Rossi S., Edwards L., Rossi JS. & Prochaska JO., (2003). Stages of Change for Healthy Eating in Diabetes. Relation to demographic, eating-related, health care utilization, and psychosocial factors, *Diabetes Care*, 26:1468-1474.

Warner PE., Critchley HO., Lumsden MA., Campbell-Brown M., Douglas A., Murray GD., (2004). Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol.* 190(5):1216-23.

World Health Organization (1986, Jul). Multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. *J Adolesc Health Care.*;7(4):236-44. PubMed PMID: 3721946.



## **ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Δαπόντε Α. (2014). Μαιευτική Γυναικολογία. Αθήνα: Εκδόσεις Κωνσταντάρας

Δελτσίδου Α., Λεμονίδου Γ., Ζαρίκας Β., Μάτζιου Β., Μπαρτσόκας Κ.Σ., (2010).  
Oligomenorrhea in adolescents with type 1 diabetes mellitus: relationship to  
glycemic control. *Obstet Gynecol Reprod Biol.* ; 153 (1): 62-6.

Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης, (2016).

ΕΜΓΕ Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία, (2017). Αθήνα.

Ιατράκης Γ. & Νοτάρα Β., (2021). Μαιευτική & Γυναικολογία. Αθήνα: Εκδόσεις  
Ζεβελεκάκης.

Λουτράδης Δ., Δεληγεώρογλου Ε., Παπαντωνίου Ν., Παππά Κ., (2018).  
Μαιευτική και Γυναικολογία. Εκδόσεις Κλινική ΕΚΠΑ.

## **ΠΗΓΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ**

<http://www.aafp.org/afp/2011/1015/afp20111015p918-fig1.pdf>

<https://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq046.pdf?dm>

<https://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq057.pdf>

[http://dim-tavrou.att.sch.gr/lexiko\\_bambinioti.pdf](http://dim-tavrou.att.sch.gr/lexiko_bambinioti.pdf)

[http://www.gfmer.ch/Medicaleducation\\_En/PGC\\_SRH\\_2009/pdf/Dyspareunia\\_Camp  
ana\\_WHO\\_2009.pdf](http://www.gfmer.ch/Medicaleducation_En/PGC_SRH_2009/pdf/Dyspareunia_Camp<br/>ana_WHO_2009.pdf)

<http://www.pms.org.uk/assets/files/guidelinesfinal60210.pdf>

<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gt48managementpremenstrualsyndrome.pdf>

[https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_41.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_41.pdf)

<http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/169E-CPG-December2005.pdf>

[https://stratog.rcog.org.uk/files/rcog.corp/elearn/elearn\\_tra/Kettle\\_TOG\\_2005.pdf](https://stratog.rcog.org.uk/files/rcog.corp/elearn/elearn_tra/Kettle_TOG_2005.pdf)

<https://www.who.int/news/item/12-08-2022-intergenerational-solidarity-and-adolescent-wellbeing>