



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

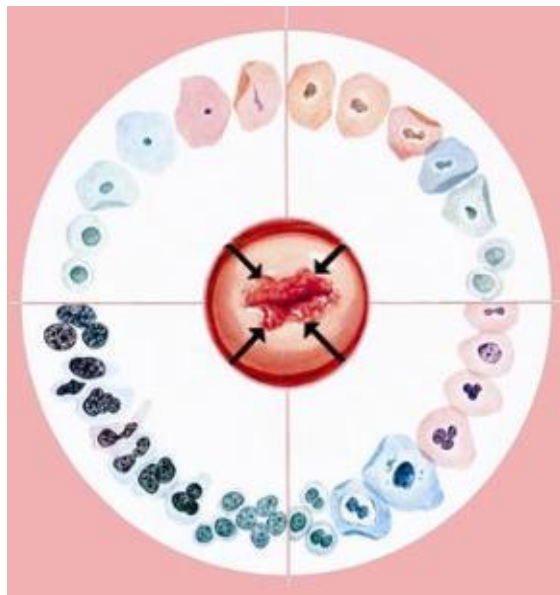


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η επίδραση των οιστρογομιμητικών ουσιών στην εικόνα του κυτταρολογικού επιχρίσματος κατά την εμμηνόπαυση.

POST GRADUATE THESIS

The effect of estrogenic substances in the picture of the cytology coating during menopause



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Φρατζή Κωνσταντίνα

Fratzi Konstantina

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Σταυρόπουλος Γεώργιος

Stavropoulos George

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2021



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

The effect of estrogenic substances in the picture of the cytology coating during menopause.

NAME OF STUDENT

Fratzi konstadina

Registration Number

Konstantina.fratzh@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

STAVROPOULOS GEORGE

SECOND SUPERVISOR

ANTHOYLI-ANAGNOSTOPOYLOY FRAGKISKI

THIRD SUPERVISOR

THALASSINOS NIKOLAOS

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Φρατζή Κωνσταντίνα του Αθανασίου, με αριθμό μητρώου 18020 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/Η Δηλών/ούσα

Φρατζή Κωνσταντίνα

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Σταυρόπουλο Γεώργιο που ήταν δίπλα μου καθ' όλη την διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας.

Αφιέρωσεις

Θα ήθελα να αφιερώσω την παρούσα διπλωματική μου εργασία στην οικογένεια μου, η οποία ήταν δίπλα μου όλο το χρονικό αυτό διάστημα.

Περίληψη

Με την πρόοδο και την εξέλιξη της Ιατρικής έχει αυξηθεί το προσδόκιμο ζωής. Η γυναίκα περνάει περίπου το ένα τρίτο της ζωής της ως μεταμμηνόπαυσιακή. Η μεταμμηνόπαυσιακή γυναίκα χαρακτηρίζεται από μεγάλη αύξηση της FSH και μικρότερη της LH. Όλες αυτές οι μεταβολές που συμβαίνουν κατά την εμμηνόπαυση καθώς και η αλλαγή της κατάστασης της γυναίκας από την γόνιμη στην μη γόνιμη φάση της ζωής επιφέρει κάποιες επιπτώσεις τόσο στην ψυχική όσο και στην σωματική υγεία. Οι επιπτώσεις μπορεί να είναι βραχυπρόθεσμες όπως οι εξάψεις, οι εφιδρώσεις, η ταχυκαρδία, τα ψυχογενή συμπτώματα κ.α ή να είναι μακροπρόθεσμες όπως η καρδιαγγειακή νόσος, η Ν.Αlzheimer, η ατροφία ουροποιητικού συστήματος κ.α. Προκειμένου να περιοριστούν αυτά τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης συνιστάται η χρήση ορμονικής θεραπείας (Θ.Ο.Υ.) συνήθως με ραλοξιφαίνη ή τομπολόνη. Ωστόσο, υπάρχουν και κάποιοι εναλλακτικοί τρόποι αντιμετώπισης των συμπτωμάτων όπως φυτοοιστρογόνα, η βοτανοθεραπεία κ.α. Στην παρούσα διπλωματική εργασία διερευνάται μέσα από την βιβλιογραφία η επίδραση της τομπολόνης και της ραλοξιφαίνης στο κυτταρολογικό επίχρισμα των μεταμμηνόπαυσιακών γυναικών.

Λέξεις-κλειδιά: εμμηνόπαυση, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, κυτταρολογικό επίχρισμα, ραλοξιφαίνη, τομπολόνη

Abstract

With the progress and development of Medicine, life expectancy has increased. The woman spends about a third of her life as a postmenopausal woman. The postmenopausal woman is characterized by a large increase in FSH and a lower LH. All of these changes that occur during menopause as well as the change in a woman's condition from the fertile to the infertile phase of life have some effects on both mental and physical health. The effects may be short-term such as hot flashes, sweating, tachycardia, psychogenic symptoms, etc. or may be long-term such as cardiovascular disease, N. Alzheimer's, urinary tract atrophy, etc. In order to reduce these symptoms of menopause, it is recommended to use hormone therapy (HRT), usually with raloxifene or tomabolone. However, there are some alternative ways to treat the symptoms such as phytoestrogens, herbal medicine etc. In the present dissertation, the effect of tomabolone and raloxifene on the cytological smear of postmenopausal women is investigated through the literature.

Keywords: menopause, hormone replacement therapy, cytology, raloxifene, tomabolone

Περιεχόμενα

Περίληψη	x
Abstract	xi
Συντομογραφίες	1
Πρόλογος.....	2
Κεφάλαιο 1ο.....	3
1.1 Τι είναι κυτταρολογικό επίχρισμα;	3
1.2 Ιστορική αναδρομή	4
1.3 Ανατομία γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος	10
1.4 Μηχανισμός φυσιολογικής εμμηνορρυσίας	17
Κεφάλαιο 2ο.....	21
2.1 Περιεμμηνόπαυσης.....	21
2.2 Ενδοκρινολογία της εμμηνόπαυσης	23
2.3 Επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης	26
2.4 Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης	32
Κεφάλαιο 3 ^ο :.....	34
3.1 Φάρμακα ορμονικής υποκατάστασης	34
3.2 Ραλοξιφαίνη.....	36
3.2.1 Η δράσης της.....	36
3.2.1 Παρενέργειες	37
3.3 Τιμπολόνη.....	38
3.3.1 Η δράση της	38
3.3.2 Παρενέργειες	39
Κεφάλαιο 4ο.....	39
4.1 Σκοπός.....	39
4.2 Η επίδραση της Τιμπολόνης και της Ραλοξιφαίνης στο κυτταρολογικό επίχρισμα	40
Συμπεράσματα	41

Αναφορές.....42

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
MMPs	Matrix metalloproteinases	Μεταλλοπρωτεΐνασες
FSH	Follicle stimulation hormone	Θυλακιοτρόπος ορμόνη
DHEAS	Dehydroepiandrosterone sulfate	Δεϋδροεπιανδροστερόνη Θειική
Δ4	Androstenedione	Ανδροστενεδιόνη
LH	Luteinizing hormone	Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
HRT	Hormone replacement therapy	Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης
SERM	Selective estrogen receptor modulator	Επιλεκτικός διαμορφωτής υποδοχέων οιστρογόνων
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	Πλάγια μυατροφική σκλήρυνση
MS	Multiple sclerosis	Σκλήρυνση κατά πλάκας

Πρόλογος

Τα τελευταία χρόνια, η πρόοδος και η εξέλιξη της Ιατρικής επιστήμης έχει συμβάλλει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης σε σημαντικό βαθμό. Ως αποτέλεσμα, η μέση σύγχρονη γυναίκα που ζει σε μια αναπτυγμένη χώρα θα περάσει ένα μεγάλο διάστημα της ζωής της περισσότερο από το ένα τρίτο, ως μεταμμηνόπαυσιακή. Η υγεία της σε αυτό το διάστημα της ζωής της θα καθορίσει σε μεγάλο βαθμό την καθημερινότητα της. Στόχος είναι η σύγχρονη μεταμμηνόπαυσιακή γυναίκα να παραμένει κοινωνικά ενεργή και παραγωγική, διατηρώντας ένα καλό επίπεδο σωματικής και ψυχικής υγείας, αλλά και ποιότητα ζωής.

Η εμμηνόπαυση είναι μεταβατική περίοδος της γυναίκας από την γόνιμη στη μη γόνιμη φάση της ζωής της. Η εμμηνόπαυση ορίζει την αρχή μιας νέας φάσης, μίας επερχόμενης μεταβολής, που απαιτεί προσαρμογή. Σε αυτή την δύσκολη περίοδο προσαρμογής η διακοπή της κυκλικής εμμηνορυσίας συχνά συμπίπτει με άλλα δυσάρεστα γεγονότα. Απώλεια προσφιλών ηλικιωμένων προσώπων, απομάκρυνση παιδιών, προβλήματα εμφάνισης, προβλήματα στη σεξουαλική ζωή, πιθανή αδιαφορία του συζύγου και η αίσθηση της απώλειας της νεότητας.

Όλα αυτά μπορούν να οδηγήσουν την γυναίκα σε απογοήτευση με αποτέλεσμα τη βίωση της εμμηνόπαυσης ως τραυματικής εμπειρίας. Ο ψυχισμός της γυναίκας και η ψυχοσωματική της κατάσταση επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως η ηλικία, η παρουσία ή μη σεξουαλικού συντρόφου, κοινωνικο-οικονομική θέση, το επάγγελμα, το εκπαιδευτικό επίπεδο και το περιβάλλον. Όλοι αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν συχνά την εμφάνιση συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, αγχωδών αντιδράσεων ή καταθλιπτικής διάθεσης.

Τις τελευταίες δεκαετίες με την εφαρμογή της Ορμονικής Θεραπείας Υποκατάστασης τα δεδομένα έχουν αλλάξει. Οι γυναίκες διεκδικούν το δικαίωμα στην παραγωγική διαδικασία της κοινωνίας και στην καλύτερη ποιότητα της υπόλοιπης ζωής τους.

Η επίδραση της ορμονικής θεραπείας στην ποιότητα ζωής αποτελεί σήμερα φλέγον θέμα της τρέχουσας ιατρικής έρευνας. Πλήθος μελετών συνηγορούν στην άποψη

ότι η Ο.Θ. έχει ευεργετική επίδραση στην ποιότητα ζωής και διάθεσης αυτών των γυναικών. Επίσης, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν διαφορετικά αποτελέσματα.

Στην παρούσα βιβλιογραφική διπλωματική, παρουσιάζονται δύο φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως ορμονική θεραπεία και πως αυτά μπορούν ή δεν μπορούν να επηρεάσουν την εικόνα ενός κυτταρολογικού επιχρίσματος. Επίσης, γίνεται αναφορά στην δράση και στις παρενέργειες αυτών των φαρμάκων.

Κεφάλαιο 1ο:

1.1 Τι είναι κυτταρολογικό επίχρισμα;

Το κυτταρολογικό επίχρισμα ή αλλιώς Τεστ παπανικολάου είναι μια απόξεση ή επίχρισμα λαμβάνεται από τον τράχηλο της γυναίκας (στο κάτω μέρος της μήτρας) ή από τον κόλπο, στη συνέχεια χρωματίζεται και εξετάζεται κάτω από το μικροσκόπιο, όπου τα κύτταρα μπορεί να φαίνονται φυσιολογικά, καρκινικά ή ύποπτα. Είναι ένα απλό, ανώδυνο και αποτελεσματικό μέσο πρώιμης ανίχνευσης καρκίνου. (Siang Yong Tan¹, 2015)



Εικόνα 1: Λήψη του Τέστ-Παπ. Πηγή: <https://obstetric.gr/index.php/gynekologia/gynekologika-themata/test-papanikolaou>

1.2 Ιστορική αναδρομή

Ο Γιώργος Νικολάου Παπανικολάου, μιας από τις πιο επιφανείς προσωπικότητες στην ιστορία της κλινικής κυτταρολογίας και της ιατρικής του 20ού αιώνα. Πενήντα χρόνια μετά το θάνατό του, το έργο του παραμένει ανεκτίμητο, από τα πρώτα βήματα στη βιολογία και τη ζωολογία έως την εφαρμογή του τεστ Παπ ως η πιο σημαντική πρόοδος στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η δημοσίευση του Άτλαντα του ήταν το πρώτο σημαντικό βήμα για την ίδρυση ενός νέου κλάδου στην ιατρική, εκείνου της αποφολιδωτικής κυτταρολογίας. Η συμβολή του στην κυτταρολογία αναμφίβολα τον κέρδισε τον τίτλο του «πατέρα της απολεπιστικής κυτταρολογίας» και έσωσε τις ζωές πολλών γυναικών παγκοσμίως. (Aristidis Diamantis, Emmanouil Magiorkinis , Helen Koutselini, 2014) (A.Vilos, 1998)

Το έργο του Γιώργου Νικολάου Παπανικολάου έχει επαινεθεί από ανθρώπους της επιστήμης και του πολιτισμού σε όλο τον κόσμο. Οποιαδήποτε προσπάθεια να συνοψιστούν οι επιστημονικές του συνεισφορές ως μεγάλος ευεργέτης της ανθρωπότητας ή να αξιολογήσει το τεράστιο επιστημονικό του έργο, το οποίο κυριολεκτικά «έσωσε τις ζωές των γυναικών σε όλο τον κόσμο», σίγουρα θα ήταν ατελής. Μια τέτοια προσπάθεια θα απαιτούσε εκ νέου συλλογική προσπάθεια και βαθιά γνώση της κυτταρολογίας. (Aristidis Diamantis, 2014) (Siang Yong Tan1, 2015)

Το επιστημονικό ντεμπούτο του Παπανικολάου ήταν η διδακτορική του διατριβή το 1910 με τίτλο «Sex differ-entiation of the daphnia», η οποία ολοκληρώθηκε στο Ζωολογικό Ινστιτούτο του Μονάχου υπό την επίβλεψη του καθηγητή Richard Hertwing (1850-1937). Τα αποτελέσματα αυτής της διατριβής παρείχαν βασικές πληροφορίες για την ερμηνεία πειραμάτων σχετικά με το σεξ και την κληρονομικότητα που διεξήχθησαν από τον Αμερικανό γενετιστή και τον καθηγητή του Πανεπιστημίου Κολούμπια Thomas Morgan (1866-1945). Ο Μόργκαν διαμεσολάβησε για το διορισμό του Παπανικολάου στο Τμήμα Παθολογίας και Βακτηριολογίας στο Νοσοκομείο της Νέας Υόρκης ως βοηθός και αργότερα στο Τμήμα Ανατομίας της Ιατρικής Σχολής του Κορνέλ με επικεφαλής τον καθηγητή Τσαρλς Στόκαρντ (1879-1939). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο Παπανικολάου δούλεψε λιγότερο για να κερδίσει όλους τους τίτλους στην ακαδημαϊκή ιεραρχία. (Aristidis Diamantis, 2014)

Η έρευνα του Παπανικολάου επικεντρώθηκε αρχικά στις επιδράσεις των αλκοολούχων καπνών στα ινδικά χοιρίδια. Στη συνέχεια στράφηκε στη μελέτη κολπικών εκκρίσεων ινδικών χοιριδίων, ειδικότερα της κυτταρικής μορφολογίας, η οποία ποικίλλει κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Δημοσίευσε την έρευνά του το 1917 σε ένα έγκριτο περιοδικό της εποχής του, *Journal of Anatomy*, σήμερα ισοδύναμο με το *Science* ή το *American Journal of Anatomy*, ορίζοντας την πορεία για τη μετέπειτα έρευνά του. Στη συνέχεια επέκτεινε την επανεξέταση των κολπικών εκκρίσεων στις γυναίκες, ξεκινώντας από μια μελέτη περίπτωσης της δικής του συζύγου Mary (Mache Manroyeni, 1890-1982) [3, 4]. Το 1925, δημοσίευσε την πρώτη του εργασία στα Πρακτικά της Εταιρείας Πειραματικής Βιολογίας και Ιατρικής, προειδοποιώντας τα αποτελέσματα των σπουδών του σε έγκυες γυναίκες (Siang Yong Tan1, 2015) (Aristidis Diamantis, 2014).

Ο Παπανικολάου πρωτοστάτησε επίσης στην έρευνα για τον ορμονικό κύκλο των θηλαστικών. Σπούδασε τη μορφολογία κολπικών και τραχηλικών επιχρισμάτων σε σχέση με διάφορες ορμονικές αλλαγές στις γυναίκες. Το 1933 ως η πρώτη μελέτη ορμονικής κυτταρολογίας που προωθήθηκε χρησιμοποιώντας κολπικά επιχρίσματα για τον έλεγχο της ορμονικής κατάστασης «στις γυναίκες. Σε αυτό το παρέρ, ο Παπανικολάου περιέγραψε τη μορφολογία των κυττάρων και τη μέθοδο χρώσης που αργότερα θα γινόταν γνωστή ως το τεστ Παπανικολάου. Διαίρεσε επίσης τον εμμηνορρυσιακό κύκλο σε τέσσερις φάσεις 1)περίοδος εμμήνου ρύσεως: ημέρες 1-7 2)φάση σύνδεσης: ημέρες 8-12 3)περίοδος απολέπισης: ημέρες 13-17 και 4)περίοδος πριν την εμμήνου ρύση: από την ημέρα 18 έως τη νέα περίοδο της εμμήνου ρύσεως. (A.Vilos, 1998) (Siang Yong Tan1, 2015)

Ο καθηγητής George Corner (1889–1981), ένας από τους πιο διάσημους ερευνητές στον τομέα της ενδοκρινολογίας της αναπαραγωγής, ισχυρίστηκε ότι η ανακάλυψη των ορμονών των ωοθηκών από τον Αμερικανό ανατόμο και φυσιολόγο Edgar Allen (1892-1943) και τον βιοχημικό Edward Doisy (1891 –1986), ο οποίος έλαβε το βραβείο Νόμπελ το 1943, βασίστηκε στη μέθοδο του Παπανικολάου. Σύμφωνα με τον Corner, η σχέση μεταξύ της γνώσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου ινδικών χοιριδίων και του αναπαραγωγικού κύκλου σε κουνέλια οδήγησε στην ανακάλυψη της ωχρινότροπου ορμόνης (LH) και στην πλήρη και βαθιά κατανόηση του φαινομένου. (Aristidis Diamantis, 2014) (Siang Yong Tan1, 2015)

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1920, ενώ διεξήγαγε έρευνα για κολπικά επιχρίσματα στο Νοσοκομείο Γυναικών της Νέας Υόρκης, ο Παπανικολάου παρατήρησε καρκινικά κύτταρα στη μήτρα σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Αυτό του έδωσε την ιδέα ότι μια συστηματική μελέτη κολπικών επιχρισμάτων θα μπορούσε να οδηγήσει σε έγκαιρη ανίχνευση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Τον Ιανουάριο του 1928, ο Παπανικολάου ανακοίνωσε τα αποτελέσματά του στο τρίτο συνέδριο στο Battle Creek, Michigan, ΗΠΑ. Τα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν στις εργασίες του συνεδρίου με τον τίτλο «Νέα διάγνωση καρκίνου». Σε αυτό το άρθρο, ο Παπανικολάου περιέγραψε μια νέα μέθοδο για τη διάγνωση του καρκίνου που είναι τώρα γνωστή ως τεστ Παπανικολάου. Όπως συμβαίνει συνήθως, ο Παπανικολάου απέτυχε να πείσει τους συναδέλφους του για τη σημασία της ανακάλυψής του. Συνοψίζοντας τη μελέτη του, ο Παπανικολάου αναφέρθηκε στα πλεονεκτήματα της μεθόδου του: «Πρώτον: έχουμε μια νέα διαγνωστική μέθοδο για ορισμένους κακοήθεις όγκους, ειδικά της γυναικείας οδού. Δεύτερον: οι μέθοδοι και η τεχνική που χρησιμοποιούνται είναι πολύ απλές και μπορούν εύκολα να εφαρμοστούν σε κάθε περίπτωση. Τρίτον: η αναγνώριση της κακοήθειας βασίζεται όχι μόνο στην παρουσία κακοήθων κυττάρων αλλά και στην αντίδραση των ίδιων των οργανισμών. Τέταρτον: έχουμε καλύτερη κατανόηση της κατάστασης σε περίπτωση καρκίνου και μπορεί να έχουμε κάποια βοήθεια στην ανάλυση του προβλήματος του καρκίνου στο μέλλον. Νομίζω ότι αυτή η εργασία θα προχωρήσει και ανάλογες μέθοδοι μπορεί να εφαρμοστούν στην αναγνώριση καρκίνου σε άλλα όργανα». (Siang Yong Tan¹, 2015) (Aristidis Diamantis, 2014)

Έντεκα χρόνια μετά από αυτήν την πρώτη ανακοίνωση, ο Παπανικολάου μοιράστηκε τις ανακαλύψεις του με τον καθηγητή Joseph Hinsey (1901–1981), ο οποίος διαδέχθηκε τον Stockard το 1939 ως διευθυντής του Τμήματος Ανατομίας στο Πανεπιστήμιο Cornell, και με τον καθηγητή Henricus Stander (1894–1948), ο οποίος ήταν επικεφαλής του Τμήματος Γυναικολογίας. Και οι δύο ενθάρρυναν τον Παπανικολάου να δώσει έμφαση στην έρευνά του σχετικά με την ανάπτυξη αυτής της νέας μεθόδου για τη διάγνωση του καρκίνου και να συνεργαστεί με τον Herbert Traut (1894–1963), έναν διάσημο γυναικολόγο και παθολόγο στο Πανεπιστήμιο Cornell, που ειδικεύτηκε στις ιστολογικά παρασκευάσματα. Η συνεργασία τους αποδείχθηκε εξαιρετικά καρποφόρα και το πρώτο αποτέλεσμα της κοινής τους έρευνας ήταν το γνωστό χαρτί τους: «Η διαγνωστική αξία των κολπικών επιχρισμάτων στο καρκίνωμα της

μήτρας», το οποίο παρουσιάστηκε στη Γυναικολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης 1941 και δημοσιεύθηκε σε διάσημο αμερικανικό περιοδικό μαιευτικής και γυναικολογίας. (Aristidis Diamantis, 2014) (Siang Yong Tan1, 2015)

Το 1943, ο Traut και ο Παπανικολάου δημοσίευσαν τη μονογραφία τους με τίτλο «Διάγνωση καρκίνου της μήτρας από το κολπικό επίχρισμα», το οποίο χρηματοδοτήθηκε από το Κοινοπολιτειακό Ταμείο και απεικονίστηκε υπέροχα από σχέδια απολεπισμένων κυττάρων από έναν Ιάπωνα καλλιτέχνη Hashime Murayama (1879-1954). Ο Παπανικολάου και ο Τράουτ τόνισαν τη σημασία του τεστ Παπ και περιέγραψαν τη μέθοδο τους λεπτομερώς. Όμως μιλούν για τον περιορισμό των κολπικών επιχρισμάτων, καθώς αυτή η τεχνική δεν επαρκεί για την οριστική διάγνωση, αλλά θα πρέπει να χρησιμεύσει ως τεστ διαλογής για επιβεβαίωση από ιστολογικά ευρήματα. Επιπλέον, τονίζουν ότι η αξιολόγηση μεμονωμένων κυττάρων ή κυττάρων σε μικρά συσσωματώματα απαιτεί βαθιά γνώση της κυτταρολογίας, μεγαλύτερη από ότι χρειάστηκε κάποιος να εντοπίσει μη φυσιολογικά κυτταρικά στοιχεία στη βασική στιβάδα σε ιστολογικά παρασκευάσματα. Ο Παπανικολάου ήταν σίγουρος ότι αυτοί που θα χρησιμοποιούσαν την τεχνική του στη μελέτη κολπικών επιχρισμάτων θα αντιμετώπιζαν επίσης το ζήτημα των άτυπων κυττάρων, τα οποία μπορεί να δείχνουν καρκίνο, αλλά δεν επαρκούν για την οριστική διάγνωση. Πίστευε ότι η μικροσκόπηση κολπικών επιχρισμάτων για την ανίχνευση ανώριμων, νεοπλασματικών και κακοήθων κυττάρων αντιστοιχούσε στη μικροσκόπηση αιματολογικών παρασκευασμάτων για τη διάγνωση αιματοποιητικών διαταραχών και ότι η διάγνωση μπορεί να είναι ασφαλής όταν έχουν εξεταστεί πολλαπλά κυτταρολογικά παρασκευάσματα. (Aristidis Diamantis, 2014) (Siang Yong Tan1, 2015)

Το 1948, ο Παπανικολάου και ο Traut συνεργάστηκαν με τον Andrew Marchetti (1901-1970), έναν γυναικολόγο και στη συνέχεια καθηγητή γυναικολογίας και μαιευτικής στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Georgetown, για τη δημοσίευση «Τα επιθήλια των αναπαραγωγικών οργάνων της γυναίκας», που αργότερα χρησιμοποιήθηκε ως εγχειρίδιο, καθώς προσέφερε σημαντική καθοδήγηση για παθολόγους και κυτταρολόγους που μελετούν το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Ένα χρόνο αργότερα, το 1949, ο Samuel RM Reynolds (1903-1982), καθηγητής ανατομίας, σημείωσε ότι αυτό το τεστ παπ ήταν μια σημαντική πρόοδος στην ιατρική, καθώς απεικονίζει καλά τη διάκριση μεταξύ φυσιολογικών και μη φυσιολογικών κολπικών κυτταρικών μορφών.

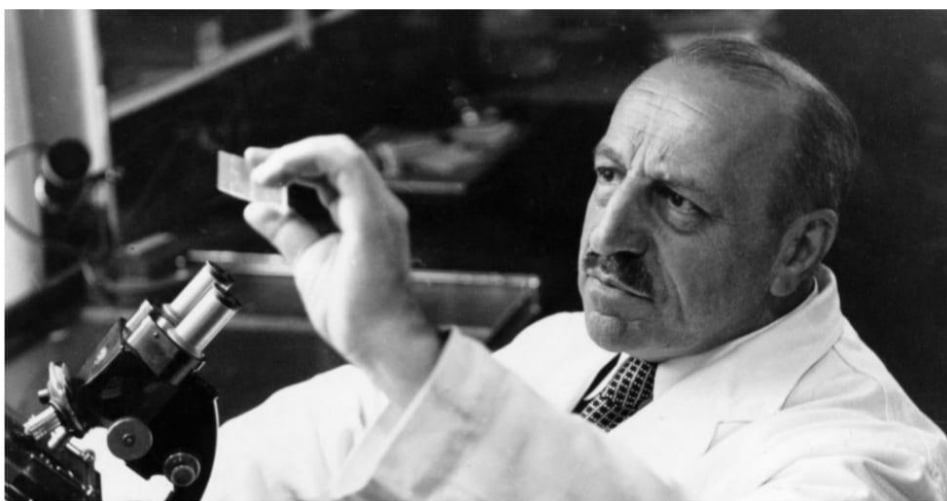
Σύμφωνα με τον Reynolds, αυτό το άρθρο παρέχει το πιο ολοκληρωμένο σύνολο έγχρωμων εικόνων δομής κυττάρων του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος από οποιαδήποτε προηγούμενη μελέτη. Ο Reynolds τόνισε ότι αυτή η μελέτη ήταν ιδιαίτερα σημαντική για τους γιατρούς που ασχολήθηκαν με τα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ειδικεύονται στη μαιευτική και τη γυναικολογία. (Siang Yong Tan¹, 2015) (Aristidis Diamantis, Emmanouil Magiorkinis , Helen Koutselini, 2014)

Τα πλήρη έργα του Παπανικολάου ως «ιδρυτή» της αποφολιδωτικής κυτταρολογίας περιλαμβάνουν 158 πρωτότυπα άρθρα, τα οποία συνοψίζονται στις μονογραφίες του. Λίγα χρόνια πριν από το θάνατό του, ο Παπανικολάου ήταν τυχερός που έλαβε αναγνώριση και τιμές για το έργο του. Ο Άτλας της Αποφολιδωτικής Κυτταρολογίας δημοσιεύθηκε σε δύο συμπληρωματικές εκδόσεις το 1956 και το 1960. Στο Διεθνές Συνέδριο της Εφαρμοσμένης Απολεπιστικής Κυτταρολογίας, που πραγματοποιήθηκε στις Βρυξέλλες στις 11-13 Ιουλίου 1957, ο Παπανικολάου μίλησε στο συνέδριο ως Επίτιμος Πρόεδρος τονίζοντας τη σημασία αυτής της νέα ιατρικής. Στην εναρκτήρια ομιλία του με τίτλο «Ιστορική ανάπτυξη της κυτταρολογίας ως εργαλείο στην κλινική ιατρική και στην έρευνα για τον καρκίνο», ο Παπανικολάου παρατήρησε ότι το πιο σημαντικό όφελος της αποφολιδωτικής κυτταρολογίας ήταν ότι προσέφερε τα μέσα για την ανακάλυψη του καρκίνου στα αρχικά του στάδια. Αυτό, σύμφωνα με τον Παπανικολάου, ήταν μια σημαντική συμβολή της επιστήμης στην ανθρωπότητα. Τόνισε επίσης ότι μεγάλο μέρος των γνώσεών μας στην κυτταρολογία και την ιστοπαθολογία του πρώιμου καρκίνου συνδέθηκε με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, καθώς ο τράχηλος της μήτρας είναι εύκολα προσβάσιμος για κυτταρολογικές και ιστολογικές μελέτες. Ο Παπανικολάου ανέφερε ότι η πλειονότητα των ενδο-επιθηλιακών βλαβών (προκαρκινικές βλάβες) και των καρκινωμάτων *in situ*, οι οποίες ταυτίζονται με κυτταρολογικές δοκιμές, παρείχαν αρκετό υλικό στους κυτταρολόγους για να μελετήσουν την παθολογία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και στους κλινικούς για να θεραπεύσουν τον καρκίνο πρώιμο στάδιο. (Siang Yong Tan¹, 2015)

Στα χρόνια που ακολούθησαν, έγινε εμφανές πόσο τεράστιος ο αντίκτυπος της ανακάλυψης του Παπανικολάου ήταν στις κοινωνικές, ιατρικές και οικονομικές πτυχές της ζωής. Στην πραγματικότητα, η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας χρησιμοποιώντας το τεστ Παπανικολάου μπορεί να χρησιμεύσει ως πρότυπο για

τον αντίκτυπο της βασικής έρευνας στην εφαρμοσμένη έρευνα. Δεν είναι πάντα εύκολο να προβλέψουμε τις μελλοντικές εφαρμογές μιας εύρεσης βασικής έρευνας στην καθημερινή κλινική πρακτική. και ούτε ο ίδιος ο Παπανικολάου δεν μπορούσε ποτέ να φανταστεί το μέγεθος της συμβολής του στην ιατρική κοινότητα και την κοινωνία. Από την ανακάλυψη του τεστ Παπανικολάου και την εισαγωγή του στην καθημερινή κλινική πρακτική, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις ΗΠΑ μειώθηκε πάνω από 60% από το 1950 έως το 1992. Εάν ο Παπανικολάου ήταν ζωντανός, σίγουρα θα εκπλαγεί από την πρόοδο που έχει σημειωθεί στον τομέα της αποφολιδωτικής κυτταρολογίας. (Siang Yong Tan¹, 2015)

Ωστόσο ο Παπανικολάου δεν ήταν ο πρώτος που έδειξε ότι τα καρκινικά κύτταρα μπορούσαν να αναγνωριστούν στο μικροσκόπιο. Αυτή η τιμή πηγαίνει στον Βρετανό γιατρό Walter Hayle Walshe, ο οποίος αναφέρθηκε σε αυτό το φαινόμενο σε ένα βιβλίο για τις ασθένειες των πνευμόνων έναν αιώνα πριν. Ούτε ο Παπανικολάου ήταν ο πρώτος που μελέτησε κυτταροπαθολογία του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες. Το 1927, ένας ρουμάνος γιατρός με το όνομα Aurel Babeş χρησιμοποίησε έναν βρόχο πλατίνας για να συλλέξει κύτταρα από τον τράχηλο μιας γυναίκας για να ανιχνεύσει την παρουσία καρκίνου. Ωστόσο, το ιατρικό ιστορικό έχει συμβάλει με τον Παπανικολάου ως τον δημιουργό του τεστ Παπ, καθώς οι δύο μέθοδοι θεωρήθηκαν ουσιαστικά διαφορετικές. Ωστόσο, προς τιμήν του Babeş, η Ρουμανία αναφέρεται στη δοκιμή ως Methode Babeş-Papanicolaou. (Aristidis Diamantis, 2014)



Εικόνα 2: Γεώργιος Παπανικολάου-Νέα Υόρκη 1943.

Πηγή:<https://www.ratpack.gr/buzz/features/story/11101/o-georgios-papanikolaou-itan-o-adiamfisvititos-prostatis-ton-gynaikon>

1.3 Ανατομία γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα αποτελείται από τὰ έσω γεννητικά όργανα και τα έξω γεννητικά όργανα. Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα του θήλεος περιλαμβάνουν τις ωθήκες, τις σάλπιγγες, την μήτρα και τον κόλπο(κολεό) (Keith L. Moore, 2013)

Εσωτερικά Γεννητικά Όργανα του Θήλεος

Ωοθήκες

Οι ωοθήκες έχουν αμυγδαλοειδές σχήμα και μέγεθος και αποτελούν τις γονάδες του θήλεος μέσα στις οποίες τα ωκύτταρα (οι γαμέτες του θήλεος ή τα γεννητικά κύτταρα) αναπτύσσονται. Αυτές είναι επίσης ενδοκρινείς αδένες που παράγουν αναπαραγωγικές ορμόνες. Κάθε ωοθήκη κρέμεται μέσω μιας βραχείας περιτοναϊκής πτυχής ή μεσεντερίου, του μεσωθηκίου. Το μεσωοθήκιο είναι μια υποδιαίρεση ενός μεγαλύτερου μεσεντερίου της μήτρας, του πλατέος συνδέσμου. (Keith L. Moore, 2013)

Στις θήλεις πριν από την εφηβεία η κάψα από συνδετικό ιστό (ο λευκός χιτώνας της ωοθήκης) που σχηματίζει την επιφάνεια της ωοθήκης καλύπτεται από μια ομαλή στοιβάδα ωθηκικού μεσοθηλίου ή επιφανειακού (βλαστικού) επιθηλίου, μία μονή στιβάδα κυβοειδών κυττάρων που δίνει στην επιφάνεια μια βαθειά, γκριζωπή εμφάνιση, που έρχεται σε αντίθεση με τη γυαλιστερή επιφάνεια του παρακείμενου περιτοναϊκού μεσωθηκίου με το οποίο αυτή είναι συνεχής. Μετά την εφηβεία το βλαστικό επιφανειακό ωθηκικό επιθήλιο γίνεται προοδευτικά ουλωμένο και παραμορφωμένο εξαιτίας τις επαναλαμβανόμενης ρήξης των ωοθυλακίων και της απελευθέρωσης των ωαρίων κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας. Η ούλωση είναι λιγότερη σε γυναίκες οι οποίες έχουν πάρει αντισυλληπτικά από το στόμα τα οποία αναστέλλουν την ωοθυλακιωρρηξία. (Keith L. Moore, 2013) (Α. Αντωνίου, 2015)

Τα ωθηκικά αγγεία, τα λεμφαγγεία και τα νεύρα χιάζονται με το πυελικό χείλος, περνώντας προς και από την άνω και έξω επιφάνεια της ωοθήκης μέσα στην περιτοναϊκή πτυχή, το κρεμαστήρα σύνδεσμο της ωοθήκης, ο οποίος συνεχίζεται με το μεσωοθήκιο του πλατέος συνδέσμου. Επί τα εντός μέσα στο μεσωοθήκιο, ένας βραχύς μητροωθηκικός σύνδεσμος δένει την ωοθήκη με την μήτρα. Συνεπώς οι ωοθήκες τυπικά βρίσκονται προς τα έξω μεταξύ της μήτρας και του πλάγιου πυελικού τοιχώματος κατά τη διάρκεια μιας αμφίχειρης ή υπερηχογραφικής πυελικής εξέτασης. Ο

μητροωθηκικός σύνδεσμος αποτελεί ένα υπόλειμα της άνω μοίρας του ωθηκικού οίακος του εμβρύου. Ο μητροωθηκικός ή ίδιος σύνδεσμος της ωθήκης συνδέει το εγγύς (μητραίο) άκρο της ωθήκης με την έξω γωνία της μήτρας, ακριβώς κάτω από την είσοδο της σάλπιγγας. Επειδή η ωθήκη κρέμεται μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα και η επιφάνεια της δεν καλύπτεται από περιτόναιο, το ωκύτταρο που εξωθείται κατά την ωθυλακιορρηξία περνάει μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Όμως, η ενδοπεριτοναϊκή διάρκεια της ζωής του είναι βραχεία επειδή αυτό φυσιολογικά παγιδεύεται από τους κροσούς του κώδωνα της σάλπιγγος και μεταφέρεται μέσα στην λήκυθο όπου γονιμοποιείται. (Keith L. Moore, 2013) (Α. Αντωνίου, 2015)

Σάλπιγγες

Οι σάλπιγγες (προηγούμενα ονομαζόμενες واγωγοί ή φαλλοπιανοί σωλήνες) μεταφέρουν το ωκύτταρο, που απελευθερώνεται κάθε μήνα από μια ωθήκη κατά την διάρκεια των αναπαραγωγικών ετών, από την περιωθηκική περιτοναϊκή κοιλότητα μέσα στην κοιλότητα της μήτρας. Αυτές παρέχουν επίσης τη συνήθη θέση για τη γονιμοποίηση. Οι σάλπιγγες εκτείνονται προς τα πλάγια από τα κέρατα της μήτρας και εκβάλλουν μέσα στη περιτοναϊκή κοιλότητα κοντά στις ωθήκες. (Keith L. Moore, 2013)

Οι σάλπιγγες (μήκους περίπου 10 εκατοστών) βρίσκονται μέσα σε ένα στενό μεσεντέριο, το μεσοσαλπίγγιο που σχηματίζεται από τα ελεύθερα πρόσθια και άνω χείλη του πλατέως συνδέσμου. Στην <<ιδανική>> θέση, όπως τυπικά απεικονίζονται, οι σάλπιγγες εκτείνονται συμμετρικά προς τα πίσω και έξω προς τα πλάγια πυελικά τοιχώματα όπου κάμπτονται τοξοειδώς προς τα εμπρός και πάνω από τις ωθήκες σε έναν οριζόντια τοποθετημένο πλατύ σύνδεσμο. Στην πραγματικότητα, όπως παρατηρούνται σε μια υπερηχογραφική εξέταση, οι σάλπιγγες είναι ασύμμετρα τοποθετημένες με την μία ή την άλλη συχνά να βρίσκονται πάνω και ακόμα πίσω από την μήτρα. (Keith L. Moore, 2013)

Οι σάλπιγγες διαιρούνται σε τέσσερις μοίρες, από έξω προς τα έσω:

1. Στον κώδωνα: στο χωνοειδούς σχήματος άπω άκρο της σάλπιγγας που εκβάλλει μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα διαμέσου του κοιλιακού στομίου η δίκην δακτύλων αποφυάδες του κροσσώτου πέρατος του κώδωνα (κροσσοί) διασπείρονται στην έσω επιφάνεια της ωθήκης ένας μεγάλος ωθηκικός κροσσός προσφύεται στον άνω πόλο της ωθήκης.

2. Στην λήκυθο: στην ευρύτερη και στην μακρύτερη μοίρα της σάλπιγγας, η οποία αρχίζει από το έσω πέρας του κώδωνα η γονιμοποίηση του ωαρίου συνήθως γίνεται μέσα στην λήκυθο.

3. Στον ισθμό: η παχυτοιχωματική μοίρα της σάλπιγγας, η οποία εισέρχεται στο κέρασ της μήτρας.

4. Στην ενδοτοιχική μοίρα: στο βραχύ ενδοτοιχικό τμήμα της σάλπιγγας που περνάει διαμέσου του τοιχώματος της μήτρας και εκβάλλει μέσω του μητριάου στομίου μέσα στην κοιλότητα της μήτρας κατά το κέρασ της μήτρας. (Α. Αντωνίου, 2015)

Μήτρα

Η μήτρα είναι ένα παχυτοιχωματικό, απιοειδούς σχήματος, κοίλο μυϊκό όργανο. Το έμβρυο διαπλάσσεται μέσα στην μήτρα. Τα μυϊκά τοιχώματά της προσαρμόζονται στην αύξηση του εμβρύου και μετά παρέχουν την ισχύ για την εξώθηση του διαμέσου του γεννητικού σωλήνα. Η μη-εγκυμονούσα μήτρα συνήθως βρίσκεται μέσα στην ελάσσονα πύελο, με το σώμα της να βρίσκεται πάνω στην ουροδόχο κύστη και τον τράχηλό της μεταξύ της ουροδόχου κύστεως και του ορθού. (Keith L. Moore, 2013) (Abraham L. Kierszenbaum, 2013)

Η μήτρα είναι μια πολύ δυναμική δομή, το μέγεθος και οι διαστάσεις της οποίας μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια των ποικίλων μεταβολών της ζωής. Η μήτρα της ενήλικος παρουσιάζει συνήθως πρόσθια έγκλιση (η κορυφή της γέρνει προς τα πάνω και εμπρός σε σχέση με τον άξονα του κόλπου) και πρόσθια κάμψη (είναι κεκαμένη ή γέρνει προς τα εμπρός σε σχέση με τον τράχηλο, δημιουργώντας την γωνία της καμπής) ούτως ώστε η μάζα της βρίσκεται πάνω από την ουροδόχο κύστη. Συνεπώς, όταν η ουροδόχος κύστη είναι άδεια, η μήτρα τυπικά βρίσκεται σε ένα σχεδόν εγκάρσιο επίπεδο. Η θέση της μήτρας μεταβάλλεται ανάλογα με τον βαθμό πληρότητας της ουροδόχου κύστεως και του ορθού και του σταδίου της εγκυμοσύνης. Αν και το μέγεθος της ποικίλλει σημαντικά η μη εγκυμονούσα μήτρα έχει 7.5 εκατοστά μήκος, 5 εκατοστά πλάτος και 2 εκατοστά πάχος και ζυγίζει περίπου 90 γραμμάρια. Η μήτρα διαιρείται σε δύο κύριες μοίρες: στο σώμα και στον τράχηλο. (Keith L. Moore, 2013)

Το σώμα της μήτρας, που σχηματίζει τα ανώτερα δύο τριτημόρια του οργάνου, περιλαμβάνει τον πυθμένα της μήτρας, το στρογγυλεμένο μέρος που βρίσκεται πάνω από τα μητριάια στόμια των σαλπίγγων. Το σώμα βρίσκεται μεταξύ των πετάλων του

πλατέος συνδέσμου και είναι ελεύθερα κινητό. Έχει δύο επιφάνειες: την κυστική (σχετιζόμενη με την ουροδόχο κύστη) και την εντερική. Το σώμα ξεχωρίζει από τον τράχηλο μέσω του ισθμού της μήτρας, ενός σχετικά στενωμένου τμήματος μήκους περίπου 1 εκατοστού. (Keith L. Moore, 2013) (Α. Αντωνίου, 2015)

Ο τράχηλος της μήτρας είναι το κυλινδρικό, σχετικά στενό κάτω τριτημόριο της μήτρας μήκους περίπου 2,5 εκατοστών σε μία ενήλικη εγκυμονούσα γυναίκα. Για περιγραφικούς σκοπούς, περιγράφονται δύο μοίρες: μια υπερκολπική (υπερκολεϊκή) μοίρα μεταξύ του ισθμού και του κόλπου ή κολεού και μία κολπική (κολεϊκή) μοίρα η οποία προβάλλει μέσα στον κόλπο ή κολεό. Το στρογγυλεμένο κολπικό τμήμα περιβάλλει το έξω στόμιο της μήτρας και περιβάλλεται με τη σειρά του από ένα στενό κόλπωμα τον θόλο του κόλπου ή του κολεού. Το υπερκολπικό τμήμα ξεχωρίζει από την ουροδόχο κύστη μπροστά μέσω ενός χαλαρού συνδετικού ιστού και από το ορθό προς τα πίσω μέσω του ευθυμητρικού κολπώματος. (Keith L. Moore, 2013)

Η σχισμοειδής ενδομητρική κοιλότητα έχει μήκος περίπου 6 εκατοστά από το έξω στόμιο μέχρι το τοίχωμα του πυθμένα. Τα κέρατα της μήτρας είναι οι άνω και έξω περιοχές της ενδομητρικής κοιλότητας, στα οποία εισέρχονται οι σάλπιγγες. Η ενδομητρική κοιλότητα συνεχίζει προς τα κάτω στον ενδοτραχηλικό σωλήνα. Αυτός ο ατρακτοειδής σωλήνας εκτείνεται από ένα στένεμα εσωτερικά του σώματος της μήτρας, το ανατομικό έσω στόμιο, διαμέσου του υπερκολπικού και του κολπικού τμήματος του τραχήλου, επικοινωνώντας με τον αυλό του κόλπου ή κολεού διαμέσου του εξωτερικού στομίου. Η ενδομητρική κοιλότητα (ιδιαίτερα, ο ενδοτραχηλικός σωλήνας) και ο αυλός του κόλπου μαζί συνιστούν τον γεννητικό σωλήνα διαμέσου του οποίου το έμβρυο περνάει κατά το πέρας της εγκυμοσύνης. (Keith L. Moore, 2013)

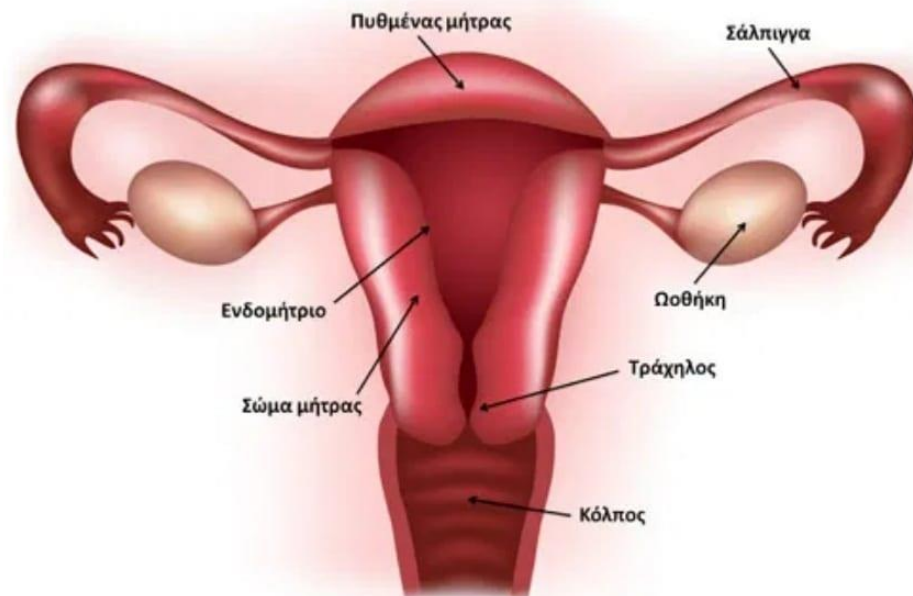
Το τοίχωμα του σώματος της μήτρας αποτελείται από τρεις χιτώνες ή στιβάδες:

1. Το περιμήτριο, που είναι ο ορογόνος ή εξωτερικός ορώδης χιτώνας και αποτελείται από περιτόναιο υποστηριζόμενο από μια λεπτή στιβάδα συνδετικού ιστού.
2. Το μυομήτριο, ο μέσος χιτώνας από λείες μυϊκές ίνες, που διατείνεται πάρα πολύ (πιο εκτεταμένος αλλά λεπτότερος) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι κύριοι κλάδοι των αιμοφόρων αγγείων και τα νεύρα της μήτρας εντοπίζονται μέσα σε αυτόν τον χιτώνα. Κατά τη διάρκεια του τοκετού, η σύσπασση του μυομητρίου διεγείρεται ορμονικώς κατά διαλείμματα ελαττούμενου μήκους για να

διευρυνθεί το τραχηλικό στόμιο και να εξωθηθεί το έμβρυο και ο πλακούντας. Κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας, οι συσπάσεις του μυομητρίου μπορούν να προκαλέσουν κράμπες.

3. Το ενδομήτριο, τον εσωτερικό βλεννογόνο χιτώνα, που προσφύεται στερεά στο υποκείμενο μυομήτριο. Το ενδομήτριο εμπλέκεται ενεργά στον εμμηνορρυσιακό κύκλο, διαφέροντας σε δομή σε κάθε στάδιο του κύκλου. Εάν συμβεί σύλληψη, η βλαστοκύστη εμφυτεύεται μέσα σε αυτήν τη στιβάδα εάν δεν συμβεί σύλληψη, η εσωτερική επιφάνεια αυτού του χιτώνα αποβάλλεται κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας. (Keith L. Moore, 2013)

Το ποσό του μυϊκού ιστού μέσα στον τράχηλο είναι σημαντικά πολύ μικρότερο από ότι στο σώμα της μήτρας. Ο τράχηλος είναι κυρίως ινώδης και αποτελείται από κολλαγόνο με ένα μικρό ποσό λείων μυϊκών ινών και ελαστικών ινών. (Keith L. Moore, 2013)



Εικόνα 3: Ανατομία αναπαραγωγικού συστήματος- Έσω γεννητικά όργανα. Πηγή: <https://gynaiologosclapon.com>

Εξωτερικά γεννητικά όργανα του θήλεως

Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα του θήλεως περιλαμβάνουν το εφήβαιο, τα μεγάλα χείλη (που περιβάλλουν την αιδοϊκή σχισμή), τα μικρά χείλη (που περιβάλλουν τον πρόδομο του κόλπου), την κλειτορίδα, τους βολβούς του προδόμου τους μείζονες και τους

ελάσσονες αδένες του προδόμου. Οι συνώνυμοι όροι αιδοίο και εφήβαιο περιλαμβάνουν όλες αυτές τις μοίρες ο όρος εφήβαιο είναι συχνά χρησιμοποιούμενος κλινικά. Το αιδοίο χρησιμεύει:

- Ως αισθητικός και στυτικός ιστός για την σεξουαλική διέγερση και τη συνουσία.
- Να κατευθύνει την ροή των ούρων.
- Να παρεμποδίζει την είσοδο ξένου υλικού μέσα στον ουρογεννητικό σωλήνα.(5)

Εφήβαιο ή Όρος της Αφροδίτης. Το εφήβαιο, είναι μια στρογγυλεμένη, λιπώδης προπέτεια μπροστά από την ηβική σύμφυση, τα ηβικά φύματα και τους άνω ηβικούς κλάδους. Η προπέτεια σχηματίζεται από μία μάζα λιπώδους υποδόριου ιστού. Το ποσό του λίπους αυξάνεται κατά την εφηβεία και ελαττώνεται μετά την εμμηνόπαυση. Η επιφάνεια του εφηβαίου συνεχίζεται με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Μετά την εφηβεία, το εφήβαιο καλύπτεται από τις παχιές τρίχες του εφήβαίου. (Keith L. Moore, 2013) (Α. Αντωνίου, 2015)

Μεγάλα ή Μείζονα Χείλη. Τα μεγάλα χείλη είναι εμφανείς πτυχές του δέρματος οι οποίες προστατεύουν έμμεσα την κλειτορίδα και τα στόμια της ουρήθρας και του κόλπου. Κάθε μεγάλο χείλος είναι κυρίως γεμάτο με μία σχήματος δακτύλου (δακτυλική απόφυση) χαλαρού υποδόριου ιστού που περιέχει λείες μυϊκές ίνες και την κατάληψη του στρογγύλου συνδέσμου της μήτρας. Αυτό φέρεται προς τα κάτω και πίσω από το εφήβαιο προς τον πρωκτό. (Keith L. Moore, 2013) (Α. Αντωνίου, 2015)

Τα μεγάλα χείλη βρίσκονται στα πλάγια μια κεντρικής κατάδυσης (μιας στενής σχισμής όταν απάγονται οι μηροί), της αιδοϊκής σχισμής, μέσα στην οποία βρίσκονται τα μικρά χείλη και ο πρόδομος του κόλπου. Οι έξω επιφάνειες των μεγάλων χειλών στις ενήλικες καλύπτονται με σκουρόχρωμο δέρμα που περιέχει πολλούς σμηγματογόνους αδένες και επίσης καλύπτονται από παχύ ηβικό τρίχωμα. Οι έσω επιφάνειες των χειλέων είναι λείες, ρόδινες και άτριχες. (Α. Αντωνίου, 2015) (Keith L. Moore, 2013)

Τα μεγάλα χείλη είναι παχύτερα μπροστά όπου ενώνονται και σχηματίζουν τον πρόσθιο σύνδεσμο. Πίσω, στις άτοκες γυναίκες (αυτές που δεν έχουν γεννήσει ποτέ παιδιά) ενώνονται και σχηματίζουν ένα χείλος, τον οπίσθιο σύνδεσμο, ο οποίος βρίσκεται πάνω από το περινεϊκό σώμα και αποτελεί το οπίσθιο όριο του αιδοίου. Αυτός ο σύνδεσμος συνήθως εξαφανίζεται μετά από τον πρώτο τοκετό. (Keith L. Moore, 2013) (Α. Αντωνίου, 2015)

Μικρά Χείλη. Τα μικρά χείλη αποτελούν στρογγυλεμένες πτυχές ελεύθερου από λίπους άτριχου δέρματος. Εγκλείονται μέσα στη αιδοϊκή σχισμή και περιβάλλουν αμέσως και κλείνονται πάνω από τον πρόδρομο του κόλπου μέσα στον οποίο αμφότερα το έξω στόμιο της ουρήθρας και το στόμιο του κόλπου εκβάλλουν. Αυτά έχουν μια κεντρική μοίρα σπογγώδους συνδετικού ιστού που περιέχει στυτικό ιστό κατά την βάση τους και πολλά μικρά αιμοφόρα αγγεία. Μπροστά, τα μικρά χείλη σχηματίζουν δύο πέταλα. Τα έσω πέταλα εκατέρωθεν ενώνονται ως χαλινός της κλειτορίδος. Τα έξω πέταλα ενώνονται μπροστά στον (ή μπροστά και κάτω από, επομένως υπερκαλύπτοντας και σκεπάζοντας) την βάλανο της κλειτορίδος, σχηματίζοντας την ακροπροσθία της κλειτορίδος. Στις νέες γυναίκες, ιδιαίτερα στις παρθένες, τα μικρά χείλη συνδέονται προς τα πίσω μέσω μιας μικρής εγκάρσιας πτυχής, του χαλινού των μικρών χειλέων. Αν και η έσω επιφάνεια κάθε μικρού χείλους αποτελείται από λεπτό υγρό δέρμα, έχει ρόδινο χρώμα τυπικό ενός βλεννογόνου και περιέχει πολλούς σηματογόνους αδένες και αισθητικές νευρικές απολήξεις. (Keith L. Moore, 2013) (Α. Αντωνίου, 2015)

Κλειτορίδα. Η κλειτορίδα είναι ένα στυτικό όργανο εντοπιζόμενο όπου τα μικρά χείλη συναντώνται μπροστά. Η κλειτορίδα αποτελείται από μία ρίζα και ένα μικρό, κυλινδρικό σώμα που αποτελείται από δύο σκέλη, δύο σπογγώδη σώματα και από την βάλανο της κλειτορίδος. Τα σκέλη προσφύονται στους κάτω ηβικούς κλάδους και στον περινεϊκό υμένα, κάτω από τα χείλη. Το σώμα της κλειτορίδος καλύπτεται από την ακροπροσθία. Μαζί, το σώμα και η βάλανος της κλειτορίδος έχουν μήκος περίπου 2 εκ. και διάμετρο περίπου 1 εκ. (Keith L. Moore, 2013)

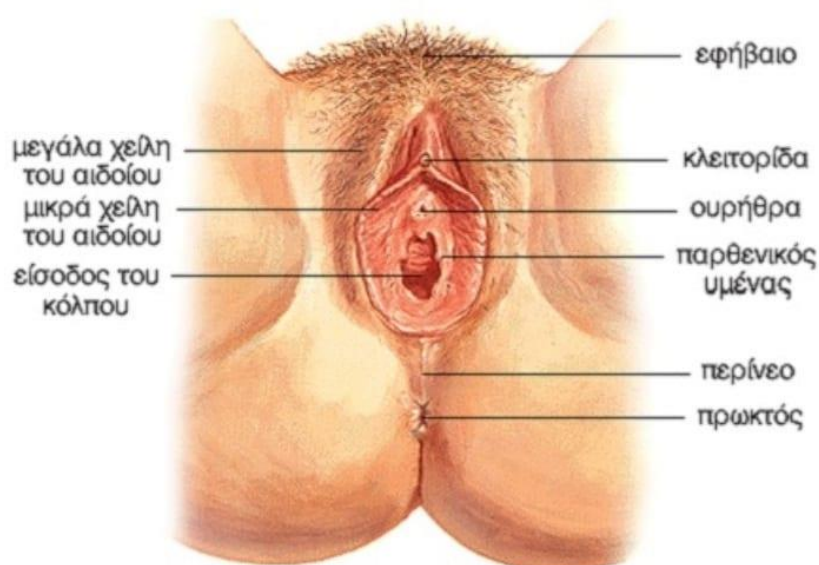
Σε αντίθεση με το πέος, η κλειτορίδα δεν σχετίζεται λειτουργικά με την ουρήθρα ή την ούρηση. Λειτουργεί μοναδικά ως ένα όργανο σεξουαλικής διέγερσης. Η κλειτορίδα είναι πολύ ευαίσθητη και μεγαλώνει από την διέγερση μέσω της επαφής. Η βάλανος της κλειτορίδας αποτελεί το πλουσιότερα νευρωμένο μέρος της κλειτορίδος και είναι πυκνά εφοδιασμένη με αισθητικές απολήξεις. (Keith L. Moore, 2013)

Πρόδρομος του Κόλπου. Ο πρόδρομος είναι ο χώρος που περιβάλλεται από τα μικρά χείλη μέσα στον οποίο τα στόμια της ουρήθρας και του κολεού καθώς και οι πόροι των μεγάλων και των μικρών αδένων του πρόδρομου εκβάλλουν. Το έξω στόμιο της ουρήθρας εντοπίζεται 2-3 εκατοστά προς τα πίσω και κάτω από την βάλανο της κλειτορίδος και μπροστά από το στόμιο του κόλπου. Εκατέρωθεν του έξω στομίου της ουρήθρας βρίσκονται τα στόμια των πόρων των παραουρηθρικών αδένων. Τα στόμια

των πόρων των μεγάλων αδένων του προδόμου εντοπίζονται στις άνω, έσω επιφάνειες των μικρών χειλέων, κατά την 5 και 7 θέση των δεικτών του ρολογιού σε σχέση με το στόμιο του κόλπου στην θέση της λιθοτομίας. (Keith L. Moore, 2013)

Το μέγεθος και η εμφάνιση του στομίου του κόλπου ή στομίου του κολεού ποικίλουν σε σχέση με τον παρθενικό υμένα, μια λεπτή δακτυλιοειδή πτυχή του βλεννογόνου, η οποία αποφράσσει μερικώς ή πλήρως το στόμιο του κόλπου. Μετά τη ρήξη του, είναι ορατά, μόνο υπολείμματα του υμένα, τα παρθενικά μύρτα. Αυτά τα υπολείμματα σηματοδοτούν και ξεχωρίζουν τον κόλπο από τον πρόδομο. Ο υμένας δεν έχει καθορισμένη φυσιολογική λειτουργία. Θεωρείται κυρίως ένα υπόλειμμα της διάπλασης, αλλά η κατάστασή του (και αυτή του χαλινού των μικρών χειλέων) συχνά χορηγεί μία κρίσιμη απόδειξη σε περιπτώσεις βιασμού και παιδικής κακομεταχείρισης. (Keith L. Moore, 2013)

Εξωτερικά Γεννητικά Όργανα της Γυναίκας



Εικόνα 4: Εξωτερικά γεννητικά όργανα της γυναίκας.

Πηγή: http://kentroygeias.blogspot.com/p/blog-page_9699.html

1.4 Μηχανισμός φυσιολογικής εμμηνορρυσίας

Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη ελέγχουν την αύξηση και τη διαφοροποίηση των επιθηλικών κυττάρων και του συνδετικού ιστού των οργάνων του γεννητικού συστήματος του θήλεος. Ακόμα και πριν την γέννηση, τα κύτταρα αυτά επηρεάζονται

από τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη που κυκλοφορούν στο αίμα της μητέρας και φθάνουν στο έμβριο μέσω του πλακούντα. Μετά την εμμηνόπαυση, η ελαττωμένη σύνθεση αυτών των ορμονών συνεπάγεται μία γενική υποστροφή των ιστών της αναπαραγωγικής οδού. (Abraham L. Kierszenbaum, 2013) (Mescher, 2015)

Από την εφηβεία μέχρι και την εμμηνόπαυση περίπου στην ηλικία των 40-50 ετών, οι γοναδοτροπίνες της υπόφυσης προκαλούν κυκλικές αλλαγές στα επίπεδα των ωθηθικών ορμονών, οι οποίες αιτιολογούν τις κυκλικές μεταβολές που υφίσταται το ενδομήτριο κατά την διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου μπορεί να ποικίλλει, αλλά ο μέσος όρος του είναι 28 ημέρες. Επειδή οι εμμηνορρυσιακοί κύκλοι αποτελούν επακόλουθο των αλλαγών του ωοθυλακίου, σχετικές με την παραγωγή του ωαρίου, μια γυναίκα είναι γόνιμη μόνο κατά την διάρκεια του χρόνου που εμφανίζει εμμηνορρυσιακούς κύκλους. (Abraham L. Kierszenbaum, 2013)

Η πρώτη ημέρα του κύκλου συνήθως θεωρείται η ημέρα που εμφανίζεται η αιμορραγία. Το έκκριμα της εμμηνορρυσίας αποτελείται από εκφυλισμένο ενδομήτριο αναμεμιγμένο με αίμα από τα ραγέντα αγγεία της μικροκυκλοφορίας. Η περίοδος της αιμόρραγίας διαρκεί περίπου 3 με 4 ημέρες. Η επόμενη φάση του κύκλου, η παραγωγική ποικίλλει σε διάρκεια, 8-10 ημέρες περίπου και η εκκριτική φάση αρχίζει με την ωοθυλακιορρηξία που διαρκεί περίπου 14 ημέρες. Οι κυκλικές δομικές αλλαγές συμβαίνουν βαθμιαία και οι δραστηριότητες που χαρακτηρίζουν τις φάσεις αυτές συμπίπτουν μέχρι ενός σημείου.

Παραγωγική Φάση

Μετά την φάση της εμμηνορρυσίας, ο βλεννογόνος της μήτρας είναι σχετικά λεπτός (περίπου 0,5 mm). Η έναρξη της παραγωγικής φάσης ή όπως ονομάζεται ωοθυλακικής ή οιστρογονικής φάσης, συμπίπτει με την ταχεία αύξηση μιας μικρής ομάδας ωοθυλακίων που φθάνουν μέχρι το σχηματισμό των τριτογενών ωοθυλακίων. Με την ανάπτυξη των κυττάρων της έσω θήκης τους, τα ωοθυλάκια αυτά ενεργά εκκρίνουν οιστρογόνα των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνονται. (Abraham L. Kierszenbaum, 2013)

Τα οιστρογόνα δρουν στο ενδομήτριο και επάγουν την αποκατάσταση της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου που είχε χαθεί κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας. Τα κύτταρα των βασικών τμημάτων των αδένων πολλαπλασιάζονται, μεταναστεύουν και σχηματίζουν καινούριο επιθήλιο του καλύπτει την επιφάνεια που

είχε εκτεθεί κατά την διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου. Κατά την παραγωγική φάση, το ενδομήτριο καλύπτεται από μονόστιβο κυλινδρικό επιφανειακό επιθήλιο και οι μητριάιοι αδένες είναι σχετικά ευθείς σωληνοειδείς με στενούς σχεδόν άδειους αυλούς. Μιτώσεις μπορούν να βρεθούν μεταξύ και των επιθηλιακών κυττάρων και των ινοβλαστών. Οι ελικοειδείς αρτηρίες επιμηκύνονται, καθώς η λειτουργική στιβάδα επανασηματίζεται και αυξάνεται και εκτεταμένη μικροκυκλοφορία σχηματίζεται πλησίον της επιφάνειας της λειτουργικής στιβάδας. Στο τέλος της παραγωγικής φάσης το πάχος του ενδομητρίου είναι 2-3mm. (Abraham L. Kierszenbaum, 2013)

Εκκριτική Φάση

Η εκκριτική ή ωχρινική φάση αρχίζει μετά την ωοθυλακιωρρηξία και είναι αποτέλεσμα της δράσης της προγεστερόνης που εκκρίνεται από το ωχρό σωμάτιο. Η προγεστερόνη διεγείρει τα επιθηλιακά κύτταρα των μητριάιων αδένων που σχηματίσθηκαν κατά την διάρκεια της παραγωγικής φάσης και τα κύτταρα τους αρχίζουν να εκκρίνουν και να συσσωρεύουν γλυκογόνο, διευρύνοντας τους αυλούς των αδένων και προκαλώντας τους να λάβουν ένα ελικοειδές σχήμα. Το ενδομήτριο φθάνει το μέγιστο πάχος του (5mm) κατά την διάρκεια της εκκριτικής φάσης, ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης των εκκρίσεων και του οιδήματος του στρώματος. (Mescher, 2015)

Εάν συμβεί γονιμοποίηση κατά την ημέρα μετά την ωοθυλακιωρρηξία, το έμβρυο μεταφέρεται στην μήτρα περίπου 5 ημέρες αργότερα και τώρα βρίσκεται σε επαφή με το μητριάιο επιθήλιο όταν το πάχος του ενδομητρίου και η εκκριτική του δραστηριότητα είναι ευνοϊκά για την εμφύτευση του εμβρύου και την θρέψη του. Η κύρια πηγή διατροφής για το έμβρυο πριν και μετά την εμφύτευση του είναι η έκκριση των αδένων της μήτρας. Επιπρόσθετα, για την προώθηση της έκκρισης αυτής, η προγεστερόνη αναστέλλει τις ισχυρές συσπάσεις του μυομητρίου που θα μπορούσαν να εμποδίσουν την εμφύτευση του εμβρύου. (Mescher, 2015)

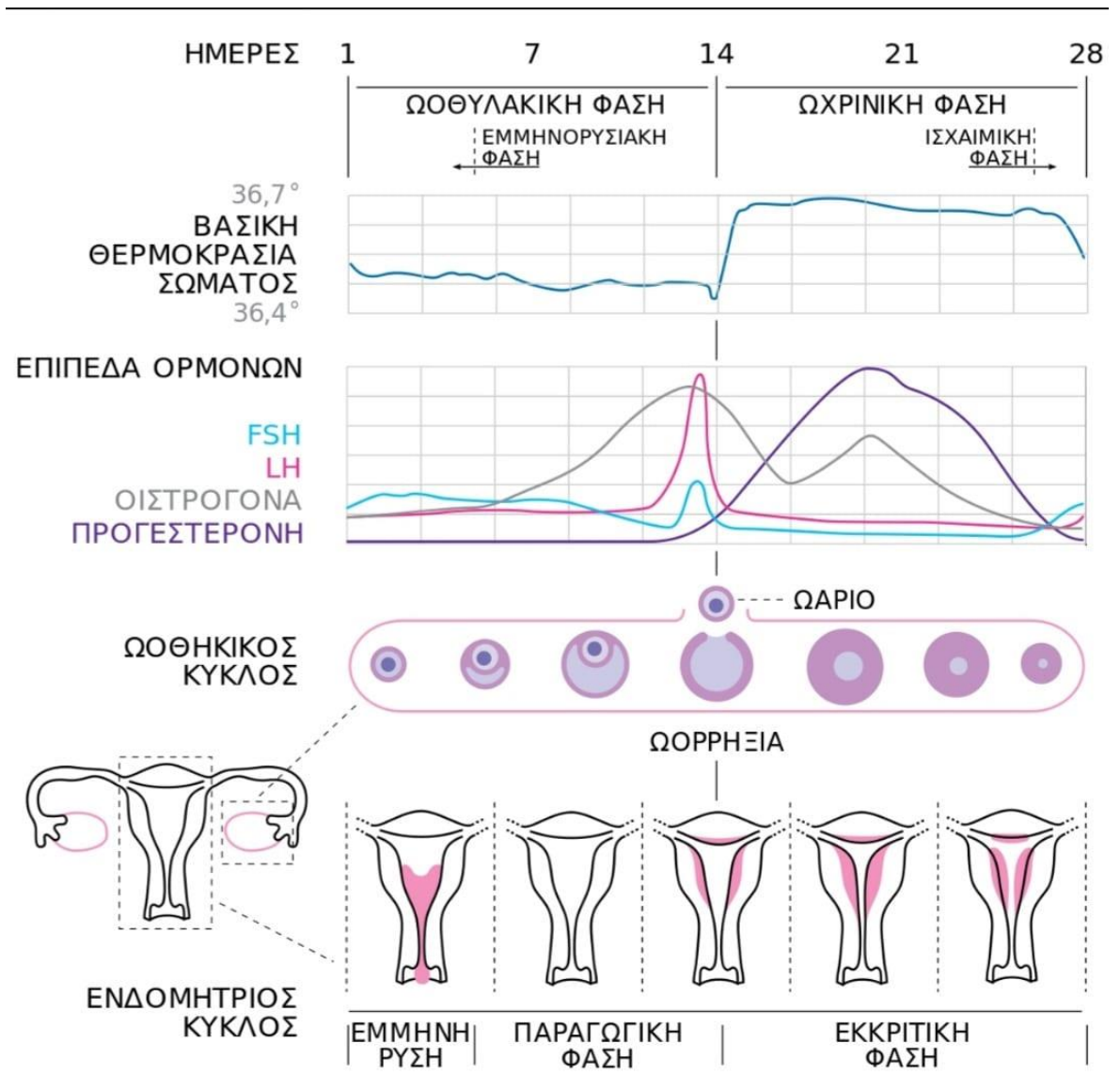
Φάση της εμμηνορρυσίας

Όταν δεν συμβεί γονιμοποίηση του ωοκυττάρου και εμφύτευση του εμβρύου, το ωχρό σωμάτιο παύει να λειτουργεί και τα κυκλοφορούντα επίπεδα της προγεστερόνης και των οιστρογόνων αρχίζουν να μειώνονται 8-10 ημέρες μετά την ωοθυλακιωρρηξία, αιτιολογώντας την έναρξη της εμμηνορρυσίας. Η απότομη πτώση της προγεστερόνης παράγει συσπάσεις των μυϊκών ινών και των μικρών ελικοειδών αρτηριών της λειτουργικής στιβάδας, διακόπτοντας την φυσιολογική ροή του αίματος και αυξημένη

σύνθεση από τα κύτταρα των αρτηριών προσταγλανδινών οι οποίες προωθούν την έντονη σύσπαση των αγγείων και τοπική υποξία. Τα κύτταρα υφίστανται υποξική βλάβη, με αποτέλεσμα απελευθέρωση κυτοκινών οι οποίες αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα και τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Τα λευκά απελευθερώνουν κολλαγενάση και αρκετές άλλες μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) που προκαλούν εκφύλιση των βασικών μεμβρανών και άλλων στοιχείων της εξωκυττάριας ουσίας.(7)

Η βασική στιβάδα του ενδομητρίου, μη εξαρτώμενη από την ευαισθησία των ελικοειδών αρτηριών στην προγεστερόνη, είναι σχετικά ανεπηρέαστες από αυτές τις δράσεις. Εντούτοις μεγάλες περιοχές της λειτουργικής στιβάδας, συμπεριλαμβανομένου και του επιφανειακού επιθηλίου, το μεγαλύτερο τμήμα των αδένων, το στρώμα και τα γεμάτα με αίμα τριχοειδή, αποχωρίζονται από το ενδομήτριο και αποβάλλονται μακριά καθώς αρχίζει η εμμηνορρυσία. Η αρτηριακή σύσπαση επιτρέπει φυσιολογικά την απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας, αλλά λίγο αίμα προβάλλει από τα ανοιχτά άκρα των φλεβιδίων. Η ποσότητα του ενδομητρίου και η απώλεια του αίματος κατά την εμμηνορρυσία ποικίλλει μεταξύ των γυναικών και στην ίδια γυναίκα σε διαφορετικούς χρόνους. (Abraham L. Kierszenbaum, 2013) (Mescher, 2015)

Στο τέλος της εμμηνορρυσίας, το ενδομήτριο συνήθως περιορίζεται σε μία λεπτή στιβάδα και είναι έτοιμο να αρχίσει ένα νέο κύκλο, καθώς τα κύτταρα του αρχίζουν να διαιρούνται για να αποκαταστήσουν τη βλάβη. (Abraham L. Kierszenbaum, 2013) (Mescher, 2015)



Εικόνα 5: Φάσεις του καταμήνιου κύκλου. Πηγή: <https://el.wikipedia.org>

Κεφάλαιο 2ο

2.1 Περιεμμηνόπαυσης

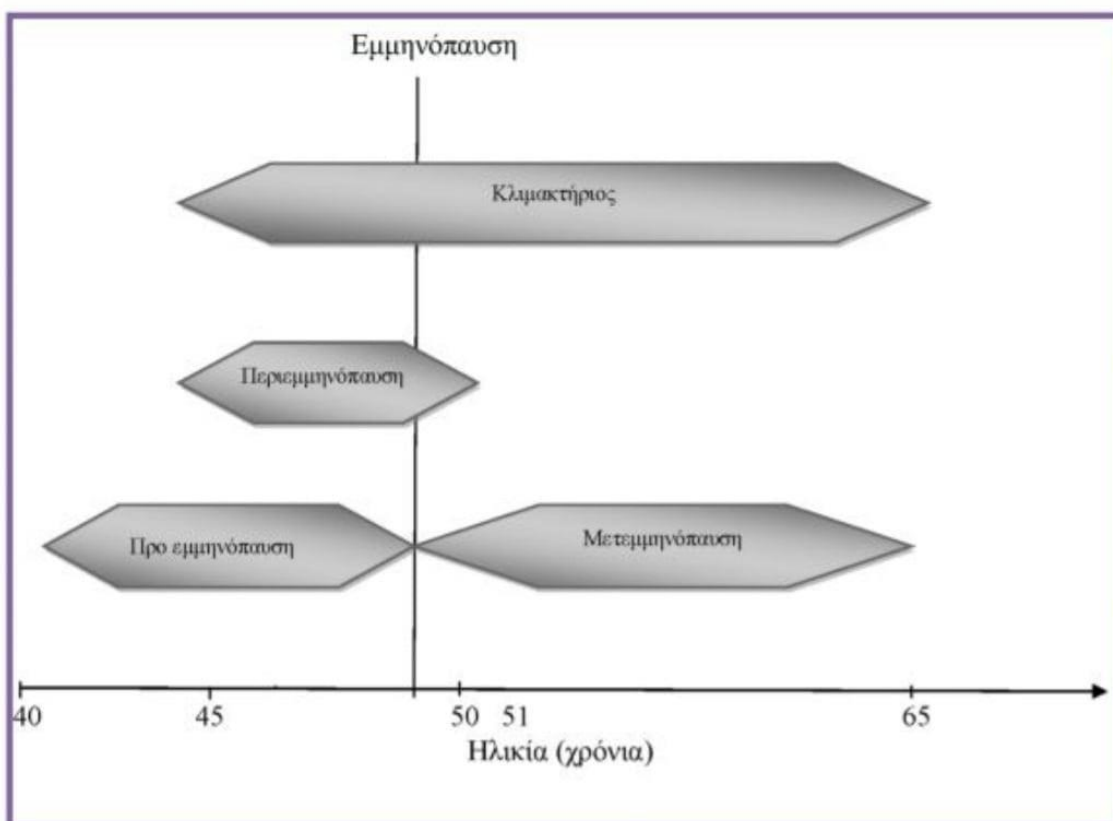
Η εμμηνόπαυση, μια σημαντική και αναπόφευκτη μεταβολή της φυσιολογικής γυναικείας βιολογικής πορείας, απασχόλησε και απασχολεί την επιστήμη από αρχαιοτάτων χρόνων. Η εμμηνόπαυση ουσιαστικά σηματοδοτεί την απαρχή μιας νέας περιόδου στη γυναικεία ζωή, της μεταμμηνόπαυσιακής. Το οριστικό τέλος των αναπαραγωγικών χρόνων και την αρχή της φάσεως της υποστροφής.

Η εμμηνόπαυση αναφέρεται στην τελευταία έμμηνο ρύση της γυναίκας και είναι μια μικρή χρονική στιγμή στην μεγάλη χρονική περίοδο της κλιμακτηρίου. Η

κλιμακτήριος διαρκεί από το 45^ο έως 65^ο έτος της ηλικίας, και σηματοδοτεί την μετάβαση από την αναπαραγωγική στην μη- αναπαραγωγική ηλικία. Διακρίνεται σε επιμέρους μικρότερες περιόδους: α) την προ-εμμηνόπαυση, β) την περιεμμηνόπαυση, γ) την εμμηνόπαυση και την μετεμμηνόπαυση. (Soules MR, 2001) (Utian, 1999)

Η περίοδος της προ-εμμηνόπαυσης αρχίζει αρκετά πριν την εμμηνόπαυση (κοντά στο 45^ο έτος) και λήγει με την εμμηνόπαυση. Οι ενδοκρινείς διαταραχές είναι μικρές και η γυναίκα συνήθως δεν έχει συμπτώματα. Η περιεμμηνόπαυση αρχίζει με την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων και τελειώνει ένα έτος μετά την εμμηνόπαυση (Utian, 1999) (Κουντή, 2008). Στην περιεμμηνόπαυση μπορεί να εμφανιστούν εξάψεις, που άλλωστε είναι το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της κλιμακτηρίου, ενώ ο κύκλος της γυναίκας γίνεται ανώμαλος με την έμμηνο ρύση να χαρακτηρίζεται συχνά από εντονότερη ροή και μεγαλύτερη διάρκεια (Κουντή, 2008).

Η εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από την οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως, ως συνέπεια της πλήρους έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας. Η χρονική στιγμή της εμμηνόπαυσης, είναι η στιγμή της τελευταίας εμμήνου ρύσεως. Η στιγμή αυτή μπορεί να προσδιοριστεί, όπως είναι φυσικό, μόνο αναδρομικά, μετά από 12 συνεχείς μήνες αμηνόρροιας, για την οποία δεν ευθύνεται άλλη φυσιολογική ή παθολογική αιτία (Utian, 1999) (Κουντή, 2008).



Εικόνα 6: Περίοδοι κλιμακτηρίου. Πηγή:<https://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/42202#page/16/mode/2up>

2.2 Ενδοκρινολογία της εμμηνόπαυσης

Πριν την εμμηνόπαυση υπάρχει μια μεταβατική περίοδος η οποία χαρακτηρίζεται από ορμονικές διαταραχές με την εμφάνιση αραιομηνόρροιας, συχνομηνόρροιας και δυσλειτουργικών αιμορραγιών. (Κουντή, 2008)

Το βιολογικό υπόστρωμα της εμμηνόπαυσης αφορά τόσο νευροενδοκρινικές μεταβολές στον υποθάλαμο και στην υπόφυση όπως η αύξηση της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) στο πλάσμα, όσο και αλλαγές στις ωοθήκες, η κύρια από τις οποίες είναι η δραστική μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων. Η FSH είναι ένας ιδιαίτερα ευαίσθητος δείκτης της ωοθηκικής λειτουργίας. Η αύξηση της έκκρισης αυτής της ορμόνης είναι ηλικιακά εξαρτώμενη. Με την αύξηση της ηλικίας αυξάνεται προοδευτικά και ακριβώς λόγω αυτής της αύξησης προκαλεί υπερδιέγερση του ωοθυλακίου, η οποία με την σειρά της προκαλεί πρόωρη ωοθυλακιορρηξία. Οι τιμές της FSH, ιδιαίτερα κατά την πρώιμη παραγωγική φάση του κύκλου, αρχίζουν να αυξάνονται αρκετά χρόνια πριν την κλινική εκδήλωση των περιεμμηνοπαυσιακών διαταραχών του κύκλου. Η αύξηση της

FSH οφείλεται στην αντίστοιχη μείωση των επιπέδων της ινχιμπίνης Β (inhibin B) λόγω της αριθμητικής μείωσης των πρωτογενών ωοθυλακίων. Η ινχιμπίνη είναι μια διμερής πρωτεΐνη, της οποίας η συγκέντρωση στον ορό είναι ευθέως ανάλογη τόσο με τον αριθμό των ωοθυλακίων, όσο και με το βαθμό λειτουργικότητας των κοκκιωδών κυττάρων των ωοθυλακίων. (Κουντή, 2008)

Αντίθετα με την FSH, τα επίπεδα της οιστραδιόλης παραμένουν υψηλά μέχρι αργά στην περι-εμμηνοπαυσιακή περίοδο. Αυτό οφείλεται στα πολύ υψηλά επίπεδα της FSH, τα οποία <<μαστιγώνουν>> τα εναπομείναντα ωοθυλάκια, προκειμένου αυτά να ανταπεξέλθουν στην ανάγκη για οιστρογονική έκκριση.

Η πρώιμη εμμηνοπαυσιακή περίοδος χαρακτηρίζεται συνήθως από απουσία ωοθυλακιορρηξίας και συνεπώς διαταραχές κύκλου, χωρίς όμως να έχουμε πάντα αγγειοκινητικές διαταραχές, μια και τα επίπεδα οιστρογόνων είναι ακόμα σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα.

Η πρώιμη περιεμμηνοπαυσιακή περίοδος χαρακτηρίζεται συνήθως από απουσία ωοθυλακιορρηξίας και συνεπώς διαταραχές κύκλου, χωρίς όμως να έχουμε πάντα αγγειοκινητικές διαταραχές, μια και τα επίπεδα οιστρογόνων είναι ακόμη σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα.

Προοδευτικά κατά την όψιμη περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο, οι ωοθήκες αδυνατούν πλέον να παράγουν οιστρογόνα, παρά τα υψηλά επίπεδα FSH και έτσι τα επίπεδα της οιστραδιόλης αρχίζουν να πέφτουν. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται συνήθως από συνεχώς επιδεινούμενη αραιομηνόρροια, μέχρι την οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως. (Burger, 2002) (Κουντή, 2008)

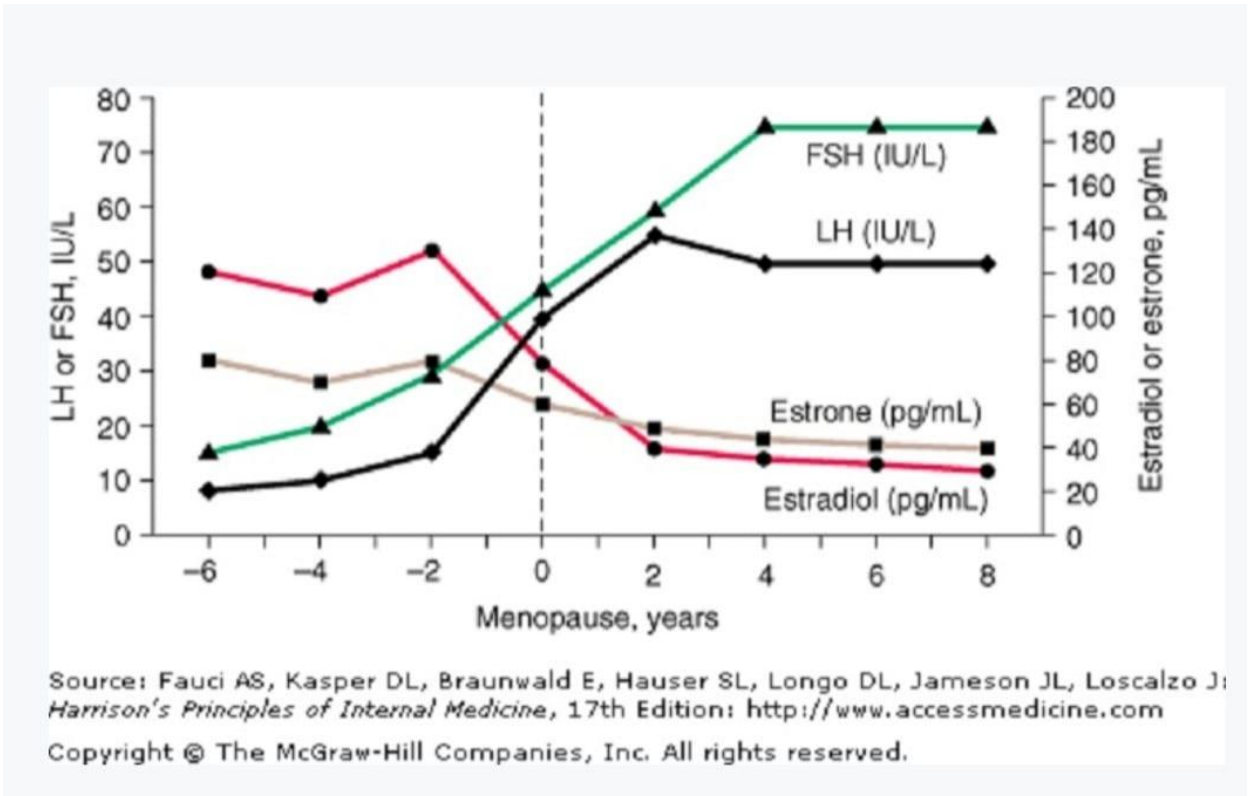
Κατά την περιεμμηνόπαυση το ποσοστό ανωοθυλακιορρηξίας ανεβαίνει, ενώ παρουσιάζεται και διαταραχή της ωχρινικής φάσης μειωμένη παραγωγή προγεστερόνης. Η έκκριση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση αυξάνει λόγω της μείωσης της παραγωγής των ορμονών από τις ωοθήκες, με συνέπεια την υπερδιέγερση των ωοθηλακίων και αποτέλεσμα της αύξησης του φαινομένου της ατρησίας κατά την περιεμμηνόπαυση. Η ελάττωση αυτή του αριθμού των ωοθηλακίων και η επακόλουθη μείωση των υποδοχέων των γοναδοτροπινών, είναι ο κύριος λόγος της απώλειας της ανταπόκρισης των ωοθηκών προς τις γοναδοτροπίνες και η κύρια αιτία έκπτωσης της ωοθηκικής λειτουργίας και τελικά την εμφάνιση της εμμηνόπαυσης. Την χρονική στιγμή της τελευταίας περιόδου, η συγκέντρωση της οιστραδιόλης είναι στο 50% των επιπέδων

που είχε κατά την αναπαραγωγική ηλικία, και η FSH στο 50% των επιπέδων που θα φτάσει δύο χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. (Burger, 2002) (Κουντή, 2008)

Πλην των μεταβολών στον άξονα FSH- ινχιμπίνης και 17β-οιστραδιόλης, κατά την εμμηνόπαυση παρατηρούνται αλλαγές και στο ανδρογονικό προφίλ. Η παραγωγή της Δ4- ανδροστενδιόνης (Δ4Α) και της τεστοστερόνης από τις ωοθήκες αρχίζει να μειώνεται ήδη πριν την έναρξη των περιεμμηνόπαυσικών διαταραχών του κύκλου και συνεχίζει να μειώνεται μετά την εμμηνόπαυση, με αποτέλεσμα των επινεφριδίων στα κυκλοφορούντα ανδρογόνα, να καθιστάται πιο σημαντική μετά την εμμηνόπαυση. Περαιτέρω, τα επίπεδα της θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEAS), του κύριου ανδρογόνου των επινεφριδίων, μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας. Το φαινόμενο αυτό όμως πιθανότατα δεν σχετίζεται με την εμμηνόπαυση αφού παρατηρείται και στα δύο φύλα και επιπλέον η πτώση της DHEAS είναι γραμμική συνάρτηση της ηλικίας και δεν επηρεάζεται από την πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων. (Κουντή, 2008) (Micheline McCarthy, 2020)

Τα οιστρογόνα, οιστραδιόλη και οιστρόνη, παράγονται κυρίως από τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας του ωοθηλακίου, υπό την επίδραση της FSH, αλλά και μετά από την αρωματοποίηση των ανδρογόνων ανδροστενδιόνης και τεστοστερόνης.

Συνοπτικά, η μεταεμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από ελάχιστα, σχεδόν μη ανιχνεύσιμα, επίπεδα ινχιμπίνης, μεγάλη αύξηση της FSH και μικρότερη της LH, αντίστροφη της οιστραδιόλης-οιστρόνης με επικράτηση της δεύτερης ως κύριου οιστρογόνου και τελικά, μεγαλύτερη ελάττωση των οιστρογόνων σε σχέση με τα ανδρογόνα και αύξηση της σχέσης ανδρογόνα-οιστρογόνα, γεγονός υπεύθυνο για την εμφάνιση της κλινικής οντότητας της εμμηνόπαυσης. (Micheline McCarthy, 2020)



Εικόνα 7: Ορμονικές αλλαγές που γίνονται στην εμμηνόπαυση. Πηγή: <https://emminorpausi.com/ormonikes-allages-emminorafsi>

2.3 Επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης

Οι επιπτώσεις που παρουσιάζονται μετά την εμμηνόπαυση δεν οφείλονται αποκλειστικά στην απώλεια της ωοθυλακικής λειτουργίας, φυσιολογικής ή χειρουργικής, και στην επακόλουθη πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων, αλλά μπορεί να συνοδεύονται και με την πάροδο της ηλικίας, το ατομικό ιστορικό και την μέχρι τότε ψυχοσύνθεση της γυναίκας.

Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης

Οι **Εξάψεις** είναι ένα ξαφνικό αίσθημα θερμότητας στο άνω τμήμα του σώματος, που συνοδεύεται από ερύθημα προσώπου, λαιμού και θώρακα και εκδηλώνεται με αίσθημα ψύχους και συχνά με ιδρώτα. Η διάρκεια του επεισοδίου μπορεί να ποικίλει από λίγα δευτερόλεπτα ως μερικά λεπτά και σπανιότατα ως μια ώρα. Μπορεί να εμφανίζονται αραιά ή κάθε λίγα λεπτά. Είναι συχνότερα τη νύχτα, σε ζεστό περιβάλλον και σε περιόδους stress. Σε μερικές γυναίκες μπορεί να προηγείται κεφαλαλγία ή αίσθημα παλμών. Μπορεί να ξυπνάνε την γυναίκα πολλές φορές τη νύχτα, με αποτέλεσμα διαταραχές της ποιότητας του ύπνου, χρόνια κόπωση, αδυναμία ανταπόκρισης στις

καθημερινές υποχρεώσεις, ευερεθιστότητα, ίσως και κατάθλιψη. (Μεταξάκη Μαρία, 2019)

Οι **ξαφνικές εφιδρώσεις** είτε ακολουθούν τις εξάψεις, είτε συμβαίνουν ξαφνικά, ανεξάρτητα, συχνότερα τη νύχτα και συνήθως διακόπτουν τον ύπνο. Καθώς ο ιδρώτας απελευθερώνει θερμότητα από το σώμα μπορεί να ακολουθήσει και ένα αίσθημα κρύου κύματος. Η αϋπνία στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνδέεται σχεδόν πάντα με τις βραδινές εφιδρώσεις κατά την διάρκεια των οποίων παρουσιάζονται ταχυκαρδία, αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος ενώ η γυναίκα ιδρώνει ιδίως στο πρόσωπο, το στήθος, τη ράχη και στην συνέχεια παγώνει. (Μεταξάκη Μαρία, 2019)

Ταχυκαρδία-ΐλιγγος-Λιποθυμικά επεισόδια-Παραισθήσεις: Οφείλεται στην ξαφνική άνοδο του καρδιακού ρυθμού, κολπική ταχυκαρδία (sinus tachycardia), η οποία συχνά συνοδεύει τις εξάψεις και εκδηλώνεται ταυτόχρονα με ίλιγγο, ζάλη, λιποθυμικά επεισόδια και σπανιότατα παραισθήσεις. (Μεταξάκη Μαρία, 2019)

Διαταραχές εμμήνου ρύσεως: Ο γεννητικός κύκλος γίνεται ανώμαλος. Συνήθως μικραίνει λόγω μείωσης του χρόνου της παραγωγικής φάσης. Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως συνήθως διαρκούν 2-8 έτη και μπορεί να εκδηλώνονται ως δυσλειτουργική αιμορραγία της μήτρας (αιμορραγία χωρίς οργανικό αίτιο) και αποδίδονται συνήθως:

- Στην προ εμμηνόπαυση με ανωοθυλακιορρηξία και ύπαρξη κυστικών ωοθυλακίων, με συνέπεια την υπερπλασία και άτυπη απόπτωση ενδομήτριου.
- Στην περιεμμηνόπαυση με ελαττωμένη παραγωγή οιστρογόνων.
- Στην εμμηνόπαυση με πλήρη ωοθηκική παρακμή και διακοπή κάθε μορφής ωοθυλακιογένεσης.
- Στην μετεμμηνόπαυση με αυξημένη παραγωγή ανδροστενδιόνης που μετατρέπεται σε οιστρόνη με συνέπεια την υπερπλασία και την άτυπη απόπτωση του ενδομήτριου.

Αν οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως εκδηλώνονται με γεννητικούς κύκλους < 21 ημερών, η ροή είναι αυξημένη και η διάρκεια >8 ημερών και σε περίπτωση εμφάνισης αιμόρροιας μετά από διάστημα 4-6 μηνών αμηνόρροιας, επιβάλλεται έλεγχος δοκιμασία (test) κήσης, γυναικολογική εξέταση, εξέταση κατά Παπανικολάου (test-

Par), υπερηχογραφικός έλεγχος του πάχους του ενδομήτριου και κλασματική απόξεση, για τον αποκλεισμό της πιθανότητας οργανικής νόσου. (Μεταξάκη Μαρία, 2019)

Ψυχογενή-Ψυχοσωματικά- Ψυχοσεξουαλικά συμπτώματα: Τα συμπτώματα αυτά παρουσιάζονται συχνά σε γυναίκες ηλικίας 45-46 ετών με ιδιαίτερη συχνότητα στις αναπτυγμένες χώρες, τα οποία δεν είναι αμιγώς κλιμακτηρικά, διότι υπάρχουν και σε άλλες ηλικίες, δεν συσχετίζονται με την έλλειψη οιστρογόνων και επηρεάζονται από τις συνθήκες όπως το περιβάλλον της γυναίκας στη συγκεκριμένη αυτή περίοδο της ζωής της. Επιπροσθέτως η ψυχική-συναισθηματική αστάθεια είναι πιθανόν να προϋπήρχε σε λανθάνουσα μορφή και απλώς να εμφανίστηκε, λόγω της εμμηνόπαυσης, η οποία δρα καταλυτικά στην εμφάνιση μιας λανθάνουσας νεύρωσης. Η γυναίκα κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης παρουσιάζει συχνά:

- Μελαγχολία
- Άγχος και ανασφάλεια
- Νευρικήτητα
- Ευερεθιστικότητα
- Αϋπνία
- Απώλεια μνήμης και συγκέντρωσης
- Αναποφασιστικότητα
- Μειωμένη Ενεργητικότητα
- Διαταραχές της Libido

Ο ρόλος των οιστρογόνων στην παθογένεια των συμπτωμάτων αυτών δεν είναι σαφής εκτός ίσως της αϋπνίας, της μειωμένης ενεργητικότητας και του αισθήματος κόπωσης. Αναφορικά με την μείωση της σεξουαλικής δραστηριότητας κατά την εμμηνόπαυση επίσης δεν υπάρχει εξακριβωμένη συσχέτιση προς τα οιστρογόνα, εκτός ίσως της δυσπαρευνίας που προκαλεί η έλλειψη της. (Μεταξάκη Μαρία, 2019)

Απώτερες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης

Καρδιαγγειακή νόσος

Τα μακροπρόθεσμα προβλήματα υγείας είναι από τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων έχουν μια αθροιζόμενη επίδραση σε πολλούς ιστούς. Η παρατεταμένη ανεπάρκεια των οιστρογόνων μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη πιθανώς αναστρέψιμων καταστάσεων, όπως η ατροφία του ουροποιογεννητικού συστήματος, ή

και σε πιο απειλητικές για τη ζωή και μη αναστρέψιμες καταστάσεις, όπως η καρδιαγγειακή νόσος και η οστεοπόρωση. (Ginsburg J, 1981) Τα καρδιαγγειακά νοσήματα συμπεριλαμβάνουν την στεφανιαία νόσο και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τους παράγοντες κινδύνου που είναι δυνατόν να προληφθούν. Ένας από τους πιο επικίνδυνους και θεραπεύσιμους παράγοντες κινδύνου μετά την εμμηνόπαυση είναι η υποοιστρογοναιμία. Τα πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η ανεπάρκεια οιστρογόνων αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι η υπέρταση και το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία και η καθιστική ζωή. Για να μειωθεί η καρδιαγγειακή νόσος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, πρέπει να γίνεται έλεγχος γι' αυτούς τους παράγοντες κινδύνου και να συστήνονται αλλαγές στον τρόπο ζωής. (Rebecca C Thurston M. R., 2008) (Jacques E Rossouw, 2007) Ωστόσο, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα οι γυναίκες με πρόωρη ή πρόιμη εμμηνόπαυση σε σχέση με γυναίκες που είχαν εμμηνόπαυση σε ηλικία 50-51 ετών είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου πριν από την ηλικία των 60 ετών, αλλά όχι μετά την ηλικία των 70 ετών. Οι γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση χρειάζονται στενή παρακολούθηση στην κλινική πρακτική και η ηλικία στην εμμηνόπαυση μπορεί επίσης να θεωρηθεί ως σημαντικός παράγοντας στη διαστρωμάτωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου για τις γυναίκες. (Dongshan Zhu, 2019)

N.Alzheimer

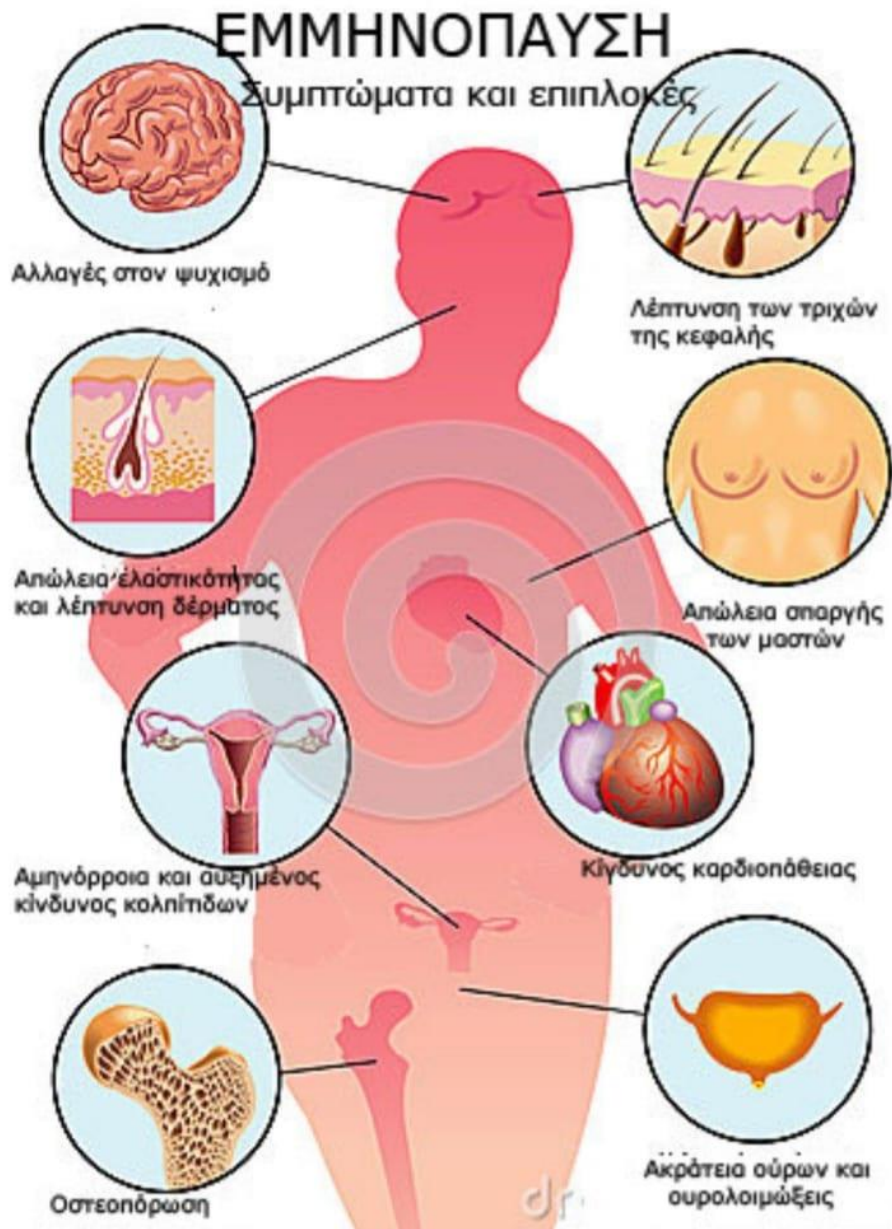
Κατά την αναπτυξιακή περίοδο και την εφηβεία ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι στόχος τόσο των οιστρογόνων όσο και άλλων στεροειδών του φύλου. Πολλές γυναίκες διαπιστώνουν διανοητικές και συναισθηματικές κατά την διάρκεια της περιόδου των ορμονολογικών αλλαγών της περιεμμηνοπαυσιακής ηλικίας. (Sally A Shumaker, 2004) Για τις γυναίκες που παρουσιάζουν απώλεια μνήμης λόγω της N.Alzheimer μεταμμηνοπαυσιακά, υπάρχουν λίγα δεδομένα που δεν αποδεικνύουν ότι η ορμονική θεραπεία βελτιώνει ή επιβραδύνει την νόσο. (Rachel A Whitmer, 2011) Όμως κάποιες μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι όταν η ορμονική θεραπεία χρησιμοποιείται από νεότερες περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συσχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης της N.Alzheimer. (V W Henderson, 2005)

Ατροφία του ουροποιογεννητικού συστήματος

Τα συμπτώματα όπως κολπική ξηρότητα, δυσπαρευνία, συχνουρία, νυκτουρία και έπειξη για ούρηση είναι πολύ συχνά στις μεταμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η επίπτωση της γυναικείας ακράτειας αυξάνεται αυξανόμενης της ηλικίας. (L Cardozo, 2001) Συνολικά το 25% των γυναικών αυτών παρουσιάζουν ακράτεια ούρων εκ των οποίων το 7% αναφέρει μεγάλο βαθμού ακράτεια. (Hendrix SL, 2005) Το 50% των γυναικών αυτών παραπονούνται για ακράτεια από προσπάθεια, το 11% από επιτακτικού τύπου ακράτεια ενώ το 36% παρουσιάζει μικτού τύπου ακράτεια. Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα ποικιλομορφίας των ουρογεννητικών συμπτωμάτων κατά την γήρανση. (Karl-Erik Andersson, 2009) Η απώλεια της εφύγρανσης του κόλπου και οι ορμονικές αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε σεξουαλική δυσλειτουργία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ζευγαριού. Τα ουρογεννητικά συμπτώματα ανταποκρίνονται καλά στην αγωγή με οιστρογόνα. Μακράς διάρκειας θεραπεία χρειάζεται συχνά γιατί μετά την διακοπή τα συμπτώματα υποτροπιάζουν (June D Cody, 2012) (Rossella E. Nappi, 2019).

Ατροφία του δέρματος και του συνδετικού ιστού

Τα οιστρογόνα προστατεύουν τις μεταβολικές δραστηριότητες του συνδετικού ιστού σε όλο μας το σώμα. (Dominic J Cirillo, 2006) Μετά την εμμηνόπαυση, υπάρχει σταδιακή απώλεια του συνδετικού ιστού στην επιδερμίδα και το δέρμα, γεγονός που σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι αναστρέψιμο με την ορμονική θεραπεία. (Jean Calleja-Agius, 2009) Παρόμοιες αλλαγές του συνδετικού ιστού έχουν παρατηρηθεί στο μέσο χιτώνα των αρτηριών και στους μεσοσπονδύλιους δίσκους. (Wang, 2016) (Yvonne H Sniekers, 2010)

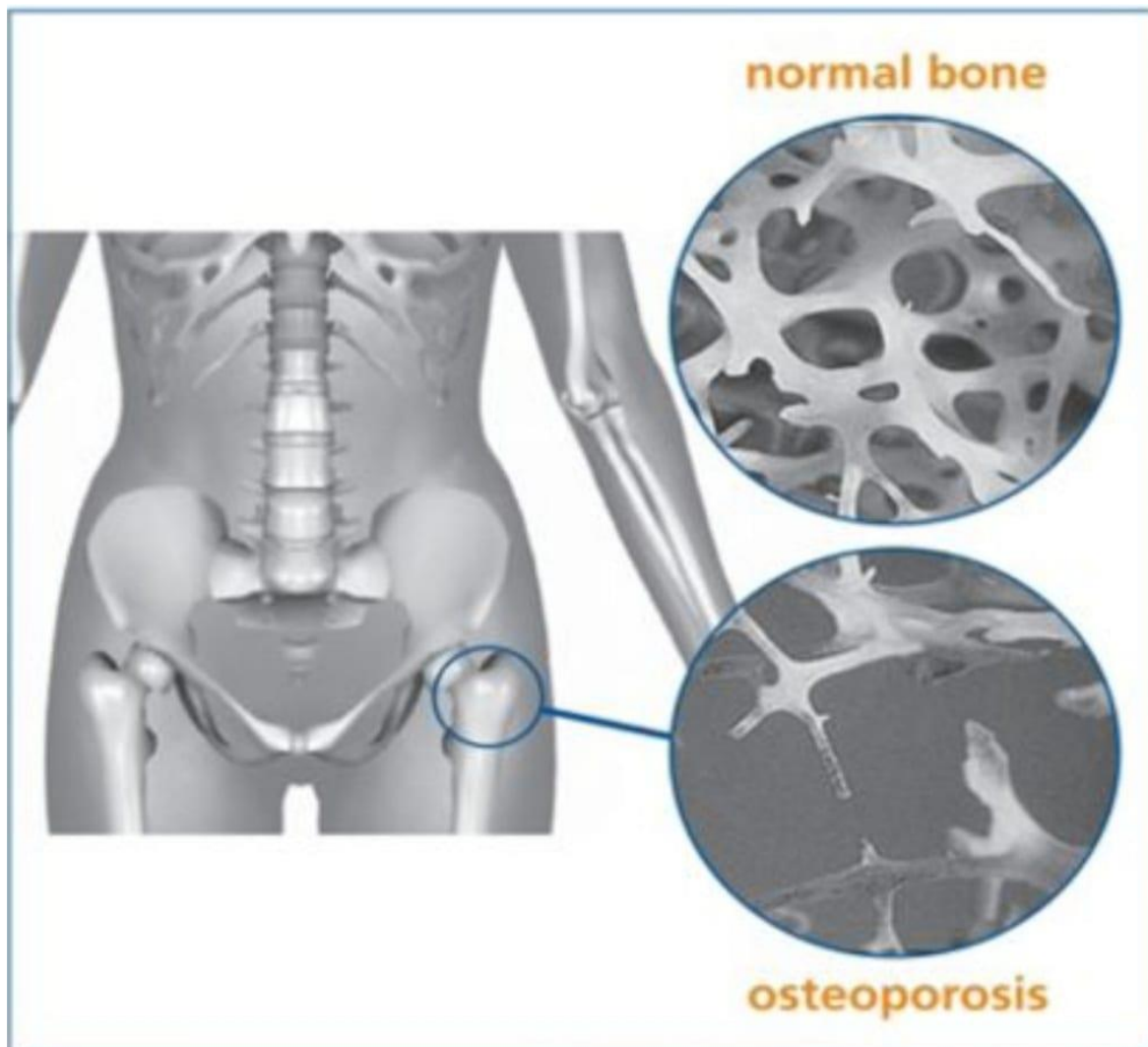


Εικόνα 8: Συμπτώματα και επιπλοκές της εμμηνόπαυσης. Πηγή: <https://www.dermamed.info/menopause/>

Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση αποτελεί συστηματική σκελετική νόσο που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ανθεκτικότητα των οστών που μπορεί να οδηγήσει σε κάταγμα χαμηλής βίας μετά από πτώσεις. Την ανθεκτικότητα του οστού ορίζει ο συνδυασμός της οστικής πυκνότητας και της μικρο-αρχιτεκτονικής ακεραιότητας του. (Florence A Trémollières, 2010) Η μετεμμηνόπαυσιακή οστεοπόρωση μπορεί να προκληθεί ή λόγω της αποτυχίας επίτευξης της κορυφαίας οστικής μάζας ή λόγω της ταχύτατης οστικής απώλειας μετά

την εμμηνόπαυση ή με τον συνδυασμό αυτών. Παρόλο που η σκελετική γενικότερα εξαρτάται από την γενετική προδιάθεση του κάθε ατόμου είναι γεγονός ότι μπορεί να μεταβάλλεται και από τον τρόπο ζωής του κάθε ατόμου όπως για παράδειγμα την διατροφή, την άσκηση και τις τοξικές για το οστό ουσίες. (Lewiecki, 2009)



Εικόνα 9: Εικόνα του φυσιολογικού και του οστεοπορωτικού οστού. Πηγή: <https://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/42202#page/32/mode/2up>

2.4 Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (hormone replacement therapy, HRT ή menopausal hormone therapy, MHT) σε εμμηνόπαυσιαικές γυναίκες συνίσταται στη χρήση οιστρογόνων μόνο ή σε συνδυασμό με προγεσταγόνα για τον έλεγχο κατά κύριο λόγο των εμμηνόπαυσιαικών συμπτωμάτων. Η χορήγηση ορμονικής θεραπείας με οιστρογόνα μόνο συνταγογραφείται σε γυναίκες που έκαναν υστερεκτομή, ενώ στις υπόλοιπες γενικά χορηγείται συνδυασμένη θεραπεία (οιστρογόνο και προγεσταγόνο) προκειμένου

να αποφευχθεί η υπερπλασία του ενδομητρίου. Τα από του στόματος σχήματα ορμονικής θεραπείας περιλαμβάνουν τα συζευγμένα οιστρογόνα ίππου (conjugated equine estrogen, CEE), θειική οιστρόνη, οιστριόλη, μικρομετροποιημένη οιστραδιόλη, βαλερική οιστραδιόλη κ.α. Εναλλακτικά τα διαδερμικά σχήματα χορήγησης ορμονικής θεραπείας περιέχουν επί τον πλείστον οιστραδιόλη με την μορφή αυτοκόλλητου επιθέματος, δερματικής γέλης, εμφυτεύματος βραδείας αποδέσμευσης ή ρινικού σπρέι. Τέλος, η ενδοκολπική χορήγηση ορμονικής θεραπείας περιλαμβάνει την τοποθέτηση δισκίων, δακτυλιδιών, κρεμών και πεσσών που αποδεσμεύουν οιστρογόνα τοπικά στον κόλπο με μικρή συστηματική απορρόφηση. (Μπεχλιούλης, 2011)

Τα αποτελέσματα μετά-αναλύσεων τυχαιοποιημένων μελετών δείχνουν ότι η χορήγηση οιστρογόνων μόνο ή συνδυασμένης ορμονικής θεραπείας μειώνει τα αγγειοκινητικά συμπτώματα (εξάψεις και εφιδρώσεις) σε εμμηνοπαυσιακές και σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κατά 65-90%. Η ενδοκολπική χορήγηση οιστρογόνων αντιμετωπίζει αποτελεσματικά την ξηρότητα του κόλπου και είναι ασφαλής σε γυναίκες με μήτρα καθώς η συστηματική απορρόφηση είναι ελάχιστη. Η βελτίωση των υπολοίπων εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων (π.χ. κατάθλιψη, νευρικότητα, αϋπνία, αρθραλγίες, πτώση συγκέντρωση) με την ορμονική θεραπεία φαίνεται μάλλον να σχετίζεται με την υποχώρηση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, την βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας (μείωση ξηρότητας κόλπου, δυσπαρευνίας) και της ποιότητας του ύπνου. (Μπεχλιούλης, 2011)

Η χορήγηση ορμονικής θεραπείας συνδυασμένης ή μη σχετίζεται επίσης με μειωμένο κίνδυνο καταγμάτων λόγω οστεοπόρωσης, καθώς φαίνεται να διατηρεί σε ασφαλή επίπεδα την οστική πυκνότητα. Τα οιστρογόνα είναι μια θεραπεία που έχει αποδειχτεί ιδιαίτερος αποτελεσματική κυρίως σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες παρουσιάζουν οστεοπενία. Θεωρείται ότι το μέγιστο όφελος από την χορήγηση ορμονικής θεραπείας στη πρόληψη της οστεοπόρωσης παρατηρείται όταν η έναρξη της ορμονικής θεραπείας γίνεται σε μεγάλη ηλικία και συνεχίζεται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, δεδομένων των κινδύνων από τη μακρόχρονη χορήγηση οιστρογόνων σε ηλικιωμένες γυναίκες, οι σύγχρονες οδηγίες συνιστούν ότι η ορμονική θεραπεία μπορεί να χορηγείται για την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με συνοδά εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα. (Luis J Borda, 2019) (Μπεχλιούλης, 2011)

Κεφάλαιο 3^ο:

3.1 Φάρμακα ορμονικής υποκατάστασης

Η εμμηνόπαυση εμφανίζεται φυσικά στις περισσότερες γυναίκες μεταξύ 45 και 52 ετών και χαρακτηρίζεται από αλλαγές στην ορμονική κατάσταση και τη διακοπή του εμμηνορροϊκού κύκλου. (Matthew Sussman, 2015) Περισσότερο από το 85% αυτών των γυναικών θα παρουσιάσουν προβληματικά συμπτώματα, όπως εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις, διαταραχές του ύπνου, σεξουαλική δυσλειτουργία, διαταραχές της διάθεσης, αύξηση βάρους και γνωστικές μειώσεις. (Matthew Sussman, 2015) (Nancy Fugate Woods, 2005) Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα (VMS, π.χ. εξάψεις και νυχτερινές εφιδρώσεις) είναι τα κύρια συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα επηρεάζουν περισσότερο από το 80% των γυναικών στην εμμηνόπαυση και είναι τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης για τα οποία οι περισσότερες γυναίκες αναζητούν θεραπεία. (Rebecca C Thurston H. J., 2011) Η ορμονική θεραπεία ήταν η κύρια θεραπεία για τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Ωστόσο, λόγω των κινδύνων για την υγεία που σχετίζονται με την ορμονοθεραπεία, πολλές γυναίκες δεν μπορούν ή επιλέγουν να μην χρησιμοποιήσουν ορμονική θεραπεία. (P Posadzki, 2013)

Ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορούν να χρησιμοποιηθούν εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs). Αυτοί έχουν την ικανότητα να μετατρέπουν τη δράση των υποδοχέων με τους οποίους συνδέονται και να ασκούν εκλεκτική δράση αγωνιστική ή ανταγωνιστική στους διάφορους στόχους των οιστρογόνων. Σήμερα χρησιμοποιούνται κυρίως η ταμοξιφένη για την πρόληψη και την θεραπεία του καρκίνου του μαστού, η τορεμιφένη για την θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού και η ραλοξιφένη για την πρόληψη και την θεραπεία της μεταμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Επίσης η ραλοξιφένη συνδέεται με ελάττωση του κινδύνου διηθητικού καρκίνου του μαστού και μείωση των επιπέδων της ολικής και της LDL χοληστερόλης. (Karla C Morello, 2003)

Επίσης ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται στις μεταμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι η τομπολόνη. Η τομπολόνη ελαττώνει την ένταση και την συχνότητα των εξάψεων, των νυχτερινών εφιδρώσεων, των διαταραχών του ύπνου και των αλλαγών της διάθεσης. Η τομπολόνη ασκεί και ανδρογονική και οιστρογονική δράση κάτι που την

καθιστά σε θέση υπεροχής έναντι άλλων ορμονικών θεραπειών, όσων αφορά τα συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Επίσης, αυξάνει την οστική πυκνότητα στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη.

Ακόμα, για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης χρησιμοποιούνται και εναλλακτικές θεραπείες κάποιες από αυτές είναι οι ακόλουθες:

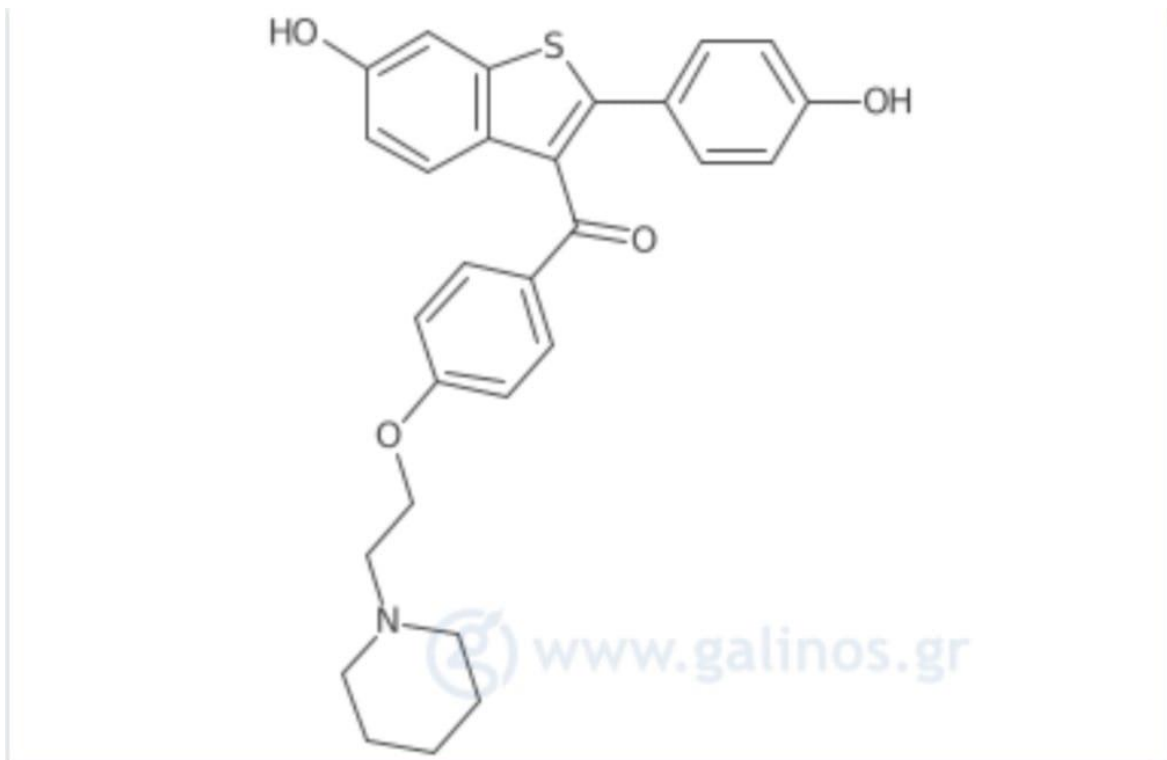
- ❖ Φυτοοιστρογόνα. Έχουν παρόμοια δράση με τα στεροειδή οιστρογόνα που παράγονται στο ανθρώπινο σώμα και ανευρίσκονται κυρίως στην σόγια. Φαίνεται πως μειώνουν τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, τον κίνδυνο για οστεοπόρωση ενώ μπορεί να αποδειχθούν αποτελεσματικά και στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου καθώς μεταβάλουν το λιπιδικό προφίλ. (Ivonne M C M Rietjens, 2017) (Carmen Martín Salinas, 2017)
- ❖ Βοτανοθεραπεία. Η δράσης τους είναι συνεργική και σε συνδυασμό με μία φαρμακευτική αγωγή μπορούν να μειώσουν το άγχος, το αίσθημα παλμών και την κατάθλιψη στις μεταμηνοπαυσιακές γυναίκες και να αυξήσουν την σεξουαλική επιθυμία και την αυτοεκτίμησή τους. (Hardy, 2000) (Abed Ebrahimi, 2020)
- ❖ Βιταμίνες- ιχνοστοιχεία. Η βιταμίνη E, οι βιταμίνες B6 και B12, το φυλλικό οξύ, το μαγνήσιο και το ασβέστιο συμβάλλουν στην καλύτερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τόσο περιεμμηνοπαυσιακά όσο και μεταμηνοπαυσιακά. (Alisa Johnson, 2019)
- ❖ Ομοιοπαθητική. Κάποια ομοιοπαθητικά φάρμακα μειώνουν τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και το στρές, την αγχώδη συνδρομή και το αίσθημα παλμών. (Alisa Johnson, 2019)
- ❖ Σωματική άσκηση. Μπορεί να βελτιώσει τις εξάψεις και την αϋπνία, το άγχος και την ένταση, το λιπιδικό προφίλ και τη λειτουργία του καρδιαγγειακού και να μειώσει την απώλεια οστικής μάζας. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, η σωματική άσκηση συμβάλλει στη βελτίωση της γενικής κατάστασης των γυναικών τόσο σε ορμονικό όσο και στον ψυχικό τομέα. Βελτιώνει την μνήμη, την πνευματική διαύγεια και το αίσθημα ικανοποίησης από τη ζωή. Έτσι τα 30-60 λεπτά αεροβικής άσκησης τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας κρίνονται αναγκαίες για την ανακούφιση των προβλημάτων της εμμηνόπαυσης. (Alisa Johnson, 2019)

3.2 Ραλοξιφαίνη

3.2.1 Η δράσης της

Η ραλοξιφαίνη είναι ένας επιλεκτικός διαμορφωτής υποδοχέων οιστρογόνων που έχει οιστρογονικά αποτελέσματα (αγωνισμός) στα οστά και το καρδιαγγειακό σύστημα, αλλά αντί-οιστρογόνο δράση (ανταγωνισμός) στον ιστό του μαστού και της μήτρας. Αυτή η διαφορετική δραστηριότητα της ραλοξιφίνης, εκμεταλλεύεται τις ευεργετικές επιδράσεις των οιστρογόνων στα οστά προκειμένου να μειώσει την απορρόφηση και την ανακύκλωση των οστών και, επομένως, να συμβάλλει στην πρόληψη της οστεοπόρωσης, αποφεύγοντας παράλληλα τις πιθανές επιβλαβείς επιδράσεις της διέγερσης των οιστρογόνων του ιστού του μαστού και της μήτρας. Σε αρκετές μεγάλες κλινικές δοκιμές, η ραλοξιφαίνη αποδείχθηκε ότι αυξάνει την οστική πυκνότητα και αποτρέπει τα κατάγματα των οστών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο οστεοπόρωσης, ενώ μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό (τόσο συνολικά όσο και LDL) ,χωρίς όμως να διεγείρει την ανάπτυξη του μαστού και της μήτρας. Η ραλοξιφαίνη εγκρίθηκε για θεραπεία και πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και τη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, καθώς και σε εκείνες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Η ραλοξιφαίνη διατίθεται σε δισκία των 60 mg γενικά κυκλοφορεί με την επωνυμία Evista και η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg ημερησίως (Bethesda, 2017) (Wooltorton, 2006)

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο επιλεκτικός διαμορφωτής υποδοχέων οιστρογόνων (SERM) ραλοξιφαίνη είχε ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία του εγκεφάλου. Η ραλοξιφαίνη βελτιώνει τις ήπιες γνωστικές διαταραχές, έχει θεραπευτικά αποτελέσματα στην σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) και την αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS). (Veenman, 2020) Επίσης μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. (Chlebowski, 2014)



Εικόνα 10: Απεικόνιση του μορίου της ραλοξιφαίνης. Πηγή: <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/raloxifene>

3.2.1 Παρενέργειες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αγγειοδιαστολή (εξάψεις), επηρεάζοντας περίπου το 10% -25% των χρηστών και κράμπες στα πόδια, επηρεάζοντας περίπου το 7%. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο, ιδιαίτερα τους πρώτους 4 μήνες της θεραπείας, φλεβικής θρόμβωσης, συμπεριλαμβανομένης της επιφανειακής φλεβίτιδας, της βαθιάς φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής. Οι γυναίκες που παίρνουν το φάρμακο δεν φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου ή των ωοθηκών και μπορεί να διατρέχουν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. (Wooltorton, 2006) (Bethesda, 2017)

Η ραλοξιφαίνη αυξάνει τα επίπεδα λιποπρωτεΐνης και απολιποπρωτεΐνης A-I υψηλής πυκνότητας στον ορό και μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας, ινωδογόνου και απολιποπρωτεΐνης B. Δεν φαίνεται να μεταβάλλει τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. (Wooltorton, 2006)

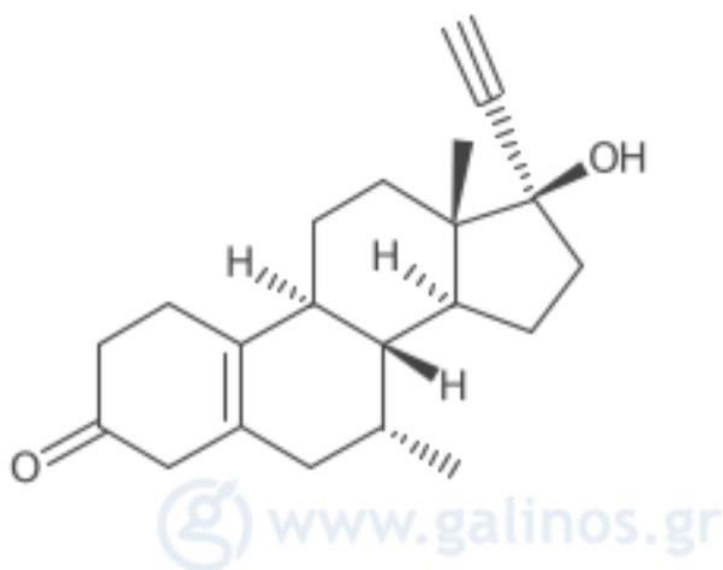
3.3 Τιμπολόνη

3.3.1 Η δράση της

Η τομπολόνη, εκλεκτικός ρυθμιστής των στεροειδών ορμονών του φύλου και η δράση της εξαρτάται από τον μεταβολισμό της. Από μόνη της δεν έχει βιολογική δραστηριότητα. Μεταβολίζεται σε τρία διαφορετικά δραστικά προϊόντα: των 3α- υδρόξυ μεταβολίτη και τον 3β – υδρόξυ μεταβολίτη, που έχουν οιστρογονική δράση, και το Δ-4 κετοίσομερές που έχει προγεσταγονική και ανδρογονική δράση. Η μεταβολή της τομπολόνης στους μεταβολίτες της συμβαίνει κυρίως στο ήπαρ και στο έντερο.

Η τομπολόνη είναι μια συνθετική στεροειδής ορμόνη τύπου οιστρογόνου που δρα ως αγωνιστής πολλαπλών υποδοχέων στεροειδών τύπου I και επομένως έχει ασθενείς οιστρογονικές και προγεστατικές δραστηριότητες καθώς και ορισμένες ανδρογόνες ιδιότητες. Η μητρική ένωση δεν έχει δραστικότητα, αλλά υφίσταται ειδικό μεταβολισμό μέσω σουλφατάσης και μετατρέπεται σε δραστική μορφή η οποία παρέχει οιστρογονικά αποτελέσματα χωρίς την ανάγκη ταυτόχρονης χορήγησης προγεστερόνης. Η τομπολόνη φαίνεται επίσης να έχει μειωμένη οιστρογονική δραστηριότητα στον ιστό του μαστού. Έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική κατά των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης και στην πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Η τομπολόνη διατίθεται σε δισκία 1,25 και 2,5 mg με την επωνυμία Livial. (Bethesda, 2017)

Επίσης παρόλο που υπάρχουν λίγες μελέτες σχετικά με την επίδραση αυτής της ορμόνης στο ΚΝΣ, έχει αναφερθεί ότι η τομπολόνη μειώνει τα επίπεδα υπεροξειδωσης των λιπιδίων και βελτιώνει τη μνήμη και τη μάθηση. Η τομπολόνη έχει σημαντικά νευροπροστατευτικά αποτελέσματα που θα μπορούσαν να αποτρέψουν τον κίνδυνο νευροεκφυλιστικών ασθενειών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. (Rodolfo Pinto-Almazán, 2017)



Εικόνα 11: Απεικόνιση του μορίου της τομπολόνης. Πηγή: <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/tibolone>

3.3.2 Παρενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κοιλιακή αιμορραγία, κοιλιακό άλγος, αύξηση βάρους, φούσκωμα, ευαισθησία στο στήθος, κνησμό των γεννητικών οργάνων και κοιλίτιδα. Όχι συχνές αλλά δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αυξημένο ποσοστό φλεβικών θρομβώσεων και ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. (Bethesda, 2017)

Κεφάλαιο 4ο:

4.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής μελέτης είναι να προσδιοριστεί πως οιστρογομμητικές ουσίες (ραλοξιφαίνη και τομπολόνη) μπορούν να επηρεάσουν την εικόνα ενός κυτταρολογικού επιχρίσματος σε μεταμνηνοπαυσιακές γυναίκες. Επίσης γίνεται αναφορά στα συμπτώματα που έχουν οι μεταμνηνοπαυσιακές γυναίκες και στους τρόπους αντιμετώπισης τους.

4.2 Η επίδραση της Τομπολόνης και της Ραλοξιφαίνης στο κυτταρολογικό επίχρισμα

Η επίδραση της ορμονικής θεραπείας (HT) στην κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Μια έρευνα αναφέρει την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της ορμονικής θεραπείας (ραλοξιφαίνης και τομπολόνης) σε μεταμμηνοπαυσιακές γυναίκες και της έκφρασης της E-καντχερίνης σε τραχηλικά επιχρίσματα με τεστ- Παπ. Η E-καντχερίνη βρίσκεται κατά κύριο λόγο μεταξύ των κυττάρων στα βασικά και παραβασικά κύτταρα του τραχήλου της μήτρας. Έτσι ύστερα από ανοσόχρωση με ε-καντχερίνης σε κυτταρολογικά επιχρίσματα σε μεταμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι ήταν λιγότερο έντονη σε μεταπλαστικά κύτταρα γυναικών με χρήση τομπολόνης, ενώ η ορμονική θεραπεία με ραλοξιφαίνη δεν συσχετίζεται με αλλοίωση της έκφρασης της ε-καντχερίνης. Συνεπώς η ορμονική θεραπεία δεν φαίνεται να έχει καμία επίδραση στην συχνότητα εμφάνισης υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής βλάβης ή καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. (Vasileios Sioulas, 2008)

Επίσης, σύμφωνα με μια έρευνα που έγινε σε 105 υγιείς μεταμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 45-68 ετών με σκοπό να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ ορμονικής θεραπείας και της έκφρασης VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας-αποτελεί κρίσιμο μόριο στην καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας) , έδειξε ότι η ραλοξιφαίνη δεν προκάλεσε αλλαγές με ανοσοαντιδραστικότητα VEGF στα εξεταζόμενα κύτταρα, ενώ η τομπολόνη συνδέεται με μειωμένη παρουσία VEGF σε μεταπλαστικά κύτταρα. Αυτά τα ευρήματα αντικατοπτρίζουν μοριακές διεργασίες που συμβάλλουν ωστόσο στο ασφαλές προφίλ της ορμονικής θεραπείας (τομπολόνης και ραλοξιφαίνης) στην καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας. (V D Sioulas, 2012)

Ωστόσο, σύμφωνα με μια άλλη έρευνα που έγινε για να προσδιοριστεί ο επιπολασμός των ενδομητρικών κυττάρων στο τεστ- Παπ σε μεταμμηνοπαυσιακές γυναίκες που κάνουν χρήση HRT σε σχέση με αυτές που δεν κάνουν, διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που κάνουν χρήση HRT και έχουν κακοήθη ενδομητρικά κύτταρα σε επιχρίσματα Παπανικολάου έχουν λιγότερη μη φυσιολογική ιστολογία ενδομητρίου σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν κάνουν χρήση HRT και έχουν κακοήθη ενδομητρικά κύτταρα. (Sharon L Mount, 2002)

Επιπρόσθετα, σε μια έρευνα που έγινε σε 2561 μεταμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν οιστρογόνο και προγεστερόνη έδειξε ότι δεν παρουσίασαν σημαντικές

κυτταρολογικές ανωμαλίες. (G F Sawaya, 2000) Ακόμα, από μια άλλη έρευνα διαπιστώθηκε ότι η τομπολόνη και η ραλοξιφαίνη δεν φαίνεται να συσχετίζονται με σημαντικές αλλαγές στο πάχος του ενδομητρίου στις περισσότερες περιπτώσεις. (George E Christodoulakos, 2006) Όμως η επίγνωση των μορφολογικών αλλοιώσεων που σχετίζονται με την χρήση ορμονών υποκατάστασης θα επιτρέψει τους κυτταρολόγους να μειώσουν τις ψευδώς θετικές διαγνώσεις κατά την αξιολόγηση των μεταμηνοπαυσιακών επιχρισμάτων που οφείλονται στην χορήγηση αυτών των ορμονών. (Sanjay Gurta, 2006)

Συμπεράσματα

- Η εμμηνόπαυση αποτελεί μια σημαντική χρονική στιγμή στην ζωή μιας γυναίκας.
- Η ορμονική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των μεταμηνοπαυσιακών γυναικών.
- Η ραλοξιφαίνη και η τομπολόνη χρησιμοποιούνται ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.
- Δεν προκαλούν υψηλό βαθμό ενδοθηλιακής βλάβης ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.
- Η χρήση Θ.Ο.Υ δεν προκαλεί σημαντικές κυτταρολογικές ανωμαλίες.
- Η χρήση τομπολόνης και ραλοξιφαίνης δεν φαίνεται να συσχετίζεται με αλλαγές στο πάχος του ενδομητρίου.
- Η επαρκής γνώση των μορφολογικών αλλοιώσεων που σχετίζονται με την χρήση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης θα βοηθούσε τους κυτταρολόγους στην καλύτερη διάγνωση.

Αναφορές

- A.Vilos, G. (1998). The history of the papanicolaou smear and the Odyssey of George and Andromache Papanicolaou. *Obstetrics & Gynecology*, σσ. Pages 479-483.
- Abed Ebrahimi, N. T. (2020, Jun 30;9(6):2638-2649). Investigation of the role of herbal medicine, acupressure, and acupuncture in the menopausal symptoms: An evidence-based systematic review study. *J Family Med Prim Care*.
- Abraham L. Kierszenbaum, L. L. (2013). *ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΜΕ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ*. Nicosia, Cypros: Broken Hill.
- Alisa Johnson, L. R. (2019, Mar 14). Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med*. .
- Aristidis Diamantis, E. M. (2014). 50 years after the death of George Nicholas Papanicolaou (1883-1962): evaluation of his scientific work. *Acta Med Hist Adriat*, 12(1):181-8.
- Aristidis Diamantis, Emmanouil Magiorkinis , Helen Koutselini. (2014). 50 years after the death of George Nicholas Papanicolaou (1883-1962): evaluation of his scientific work. *Acta Med Hist Adriat*, 12(1):181-8.
- Beret J.S., Adashi E.X, Hillard P.A, Novak' s. (2002). *Γυναικολογία III*. Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδης.
- Bethesda. (2017). *Selective Estrogen Receptor Modulators*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Burger, D. M. (2002). *Reproductive hormones: ageing and the perimenopause*. Australia.
- Carmen Martín Salinas, A. M.-S. (2017, Oct 15;34(Suppl 4):36-40). [Benefits of soy in women's health]. *Nutr Hosp*.
- Chlebowski, R. T. (2014, 124(4):191-9). Current concepts in breast cancer chemoprevention. *Pol Arch Med Wewn*.
- Dominic J Cirillo, R. B. (2006, Oct;54(10):3194-204.). Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum*.
- Dongshan Zhu, H.-F. C. (2019, Nov; 4(11): e553–e564.). Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*.
- Florence A Trémollières, J.-M. P.-M. (2010, May;25(5):1002-9). Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res*.

- G F Sawaya, D. G. (2000, Dec 19;133(12):942-50.). The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med*.
- George E Christodoulakos, D. S. (2006, Mar 20;53(4):413-23). A 5-year study on the effect of hormone therapy, tibolone and raloxifene on vaginal bleeding and endometrial thickness. *Maturitas*.
- Ginsburg J, S. J. (1981, Sep). Cardiovascular responses during the menopausal hot flush. *Br J Obstet Gynaecol*.
- Hardy, M. L. (2000). Herbs of special interest to women. *J Am Pharm Assoc (Wash)*.
- Hendrix SL, C. B. (2005, Feb 23;293(8):935-48). Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*.
- Ivonne M C M Rietjens, J. L. (2017, Jun;174(11):1263-1280). The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*.
- Jacques E Rossouw, R. L. (2007, Apr 4;297(13):1465-77). Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*.
- Jean Calleja-Agius, M. P. (2009, Feb;23(1):121-7). Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why is this important? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.
- June D Cody, M. L. (2012, Oct 17;10(10):CD001405). Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Karla C Morello, G. T. (2003, 42(4):361-72). Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet*.
- Karl-Erik Andersson, C. R. (2009, Jul;19(4):380-94). Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol*.
- Keith L. Moore, A. F. (2013). *ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ*. Nicosia: BROKEN HILL.
- L Cardozo, G. L. (2001, 2001;12(1):15-20.). A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*.
- Lewiecki, E. M. (2009, Oct;18(10):1615-26). Current and emerging pharmacologic therapies for the management of postmenopausal osteoporosis. *J Womens Health (Larchmt)*.
- Luis J Borda, L. L. (2019, Jan 15;25(1):13030/qt4c20m28z). Bioidentical hormone therapy in menopause: relevance in dermatology. *Dermatol Online J*.
- Matthew Sussman, J. T. (2015, Aug 13;15:58). Prevalence of menopausal symptoms among mid-life women: findings from electronic medical records. *BMC Womens Health*.
- Mescher, A. L. (2015). *ΒΑΣΙΚΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ*. Nicosia, Cyprus: Broken Hill.

- Micheline McCarthy, A. P. (2020). The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *Journal of Neuroinflammation*.
- Nancy Fugate Woods, E. S. (2005, Dec 19;118). Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med*.
- P Posadzki, M. S. (2013, May;75(1):34-43). Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by menopausal women: a systematic review of surveys. *Maturitas*.
- Papanicolaou Society of Cytopathology Dr. George Nicholas Papanicolaou [online]. Available at: <http://www.papsociety.org/gpbio.html>. Accessed February 19, 2. (n.d.).
- Rachel A Whitmer, C. P. (2011, Jan;69(1):163-9). Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol*.
- Rebecca C Thurston, H. J. (2011, Sep;38(3):489-501). Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*.
- Rebecca C Thurston, M. R. (2008, Jan 1;167(1):78-85). Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*.
- Rodolfo Pinto-Almazán, J. J.-U.-G.-A. (2017, Jan 16). Effects of Tibolone on the Central Nervous System: Clinical and Experimental Approaches. *Biomed Res Int*.
- Rossella E. Nappi, E. M. (2019, Aug 21). Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol (Lausanne)* .
- Sally A Shumaker, C. L. (2004, Jun 23;291(24):2947-58). Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*.
- Sanjay Gupta, N. K. (2006, Oct;34(10):676-81). Cytohormonal and morphological alterations in cervicovaginal smears of postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Diagn Cytopathol*.
- Sharon L Mount, E. K. (2002, Sep;100(3):445-50). Significant increase of benign endometrial cells on Papanicolaou smears in women using hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*.
- Siang Yong Tan¹, M. J. (2015). George Papanicolaou (1883–1962): Discoverer of the Pap smear. *σσ*. 56(10): 586-587.
- Soules MR, S. S. (2001). Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*, 76:874–878.
- Utian, W. H. (1999). The International Menopause menopause-related terminology definitions. *Στο Climacteric* (σσ. 284-286).

- V D Sioulas, E. P. (2012, Apr;15(2):181-5). Does hormone therapy, tibolone or raloxifene modify VEGF expression in cervical epithelial cells? *Climacteric*.
- V W Henderson, K. S. (2005, Jan;76(1):103-5). Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Vasileios Sioulas, G. C. (2008, Apr;89(4):1018-20). E-cadherin expression in cervical epithelial cells of postmenopausal women: association with hormone therapy, tibolone, and raloxifene. *Fertil Steril*.
- Veenman, L. (2020, Oct 14;21(20):7586). Raloxifene as Treatment for Various Types of Brain Injuries and Neurodegenerative Diseases: A Good Start. *Int J Mol Sci*.
- Wang, Y. X. (2016, Jun 14;8:1-4). Menopause as a potential cause for higher prevalence of low back pain in women than in age-matched men. *J Orthop Translat*.
- Wooltorton, E. (2006, Jul 18; 175(2): 147.). Osteoporosis treatment: raloxifene (Evista) and stroke mortality. *CMAJ*.
- Yvonne H Sniekers, H. W. (2010). Oestrogen is important for maintenance of cartilage and subchondral bone in a murine model of knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*.
- A. Αντωνίου, Χ. Μ. (2015). Ανατομία Γεννητικών Οργάνων Θήλεος. Στο *Απεικονιστική προσέγγιση των παθήσεων της γυναικείας πυέλου*. Εκδόσεις Κάλλιπος.
- Κουντή, Κ. (2008). *Η επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (Θ.Ο.Υ.) στην ποιότητα ζωής (ψυχολογικές και κοινωνικές διαστάσεις) των εμμηνόπαυσιακών γυναικών*. Αθήνα.
- Μεταξάκη Μαρία, Λ. Μ. (2019). *Διερεύνηση καταθλιπτικής ψυχοπαθολογίας στην εμμηνόπαυση*.
- Μπεχλιούλης, Ά. (2011). *Επίδραση εμμηνόπαυσης και ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης σε δείκτες αγγειακής λειτουργίας και φλεγμονής: ρόλος γενετικών πολυμορφισμών οιστρογονικών υποδοχέων*. Ιωάννινα.