

ΤΟ ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ

VEMA OF ASKLIPIOS

JANUARY - MARCH 2005 VOLUME 4 No 1

QUARTERLY EDITION BY THE 1st NURSING DEPARTMENT
OF ATHENS TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTION

In cooperation with ION PUBLISHING GROUP

Ελληνικό Σύστημα Υγείας

Στρατηγική Καινοτομίας

Στάσεις στην Ψυχική Νόσο

Η Νοσηλευτική στην Ελλάδα. Μια Πιλοτική Μελέτη

Δευτεροπαθής Αμηνόρροια

Λοιμώξεις από Ενδοαγγειακούς Καθετήρες

Παχυσαρκία σε Παιδιά

Hellenic health care system

Bringing about change

Attitudes towards mental illness

Nursing in Greece. A pilot study

Secondary amenorrhea

Intravenous catheter infection

Children's obesity

Σε συνεργασία με τον ΕΚΔΟΤΙΚΟ ΟΜΙΛΟ ΙΩΝ

Περιεχόμενα

Contents

Ανασκοπήσεις

Δομή Ελληνικού Συστήματος Υγείας και Πηγές Χρηματοδότησής του *Sp. Karakounos* 3

Η Έννοια και η Στρατηγική της Καινοτομίας σε Νοσηλευτικό Πλαίσιο *E. Lachana, I. Papathanasiou* 12

Η Νοσηλευτική στην Ελλάδα από την Αρχαιότητα μέχρι το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο: Μια Πιλοτική Μελέτη *Alexandra Dimitriadou* 16

Στάση της Κοινής Γνώμης, των Επαγγελματιών Υγείας και των Φοιτητών απέναντι στην Ψυχική Νόσο *Dr. Evangelia Adali, Dr. Eleni Evagelou* 25

Δευτεροπαθής Αμηνόρροια στην Ομόζυγη β-Θαλασσαιμία. Ένα Αυξανόμενο Πρόβλημα *M.G. Gourni-Bobota* 30

Ειδικό Άρθρο

Πρόληψη Λοιμώξεων από Ενδαγγειακούς Καθετήρες *Eleni Apostolopoulou* 36

Έρευνα

Η Παχυσαρκία σε Παιδιά Σχολικής Ηλικίας *Androula Zacharinia, Sphakiotaki Konstantina, Roukis Michaili, Erenakis Nikolassos, Stavroulakis George* 44

Οδηγίες για τους Συγγραφείς 47

Reviews

The Structure of Greek Health System and Its Financing Sources *Sp. Karakounos* 3

The Concept and the Strategy of Innovation in Nursing Frame *E. Lachana, I. Papathanasiou* 12

Nursing in Greece from Antiquity until the Second World War: A Pilot Study *A. Dimitriadou* 16

Attitudes of General Population, Health Professionals and Nursing Students, Toward Mental Illness *Evangelia Adali, Helen Evagelou* 25

Secondary Amenorrhea in Homozygous b-Thalassaemia. A Growing Problem *M.G. Gourni-Bobota* 30

Specific Article

Prevention of Intravascular Catheter Related Infections *Eleni Apostolopoulou* 36

Research

Obesity in School Children *Zaharoula Androulaki, Konstantina Sfakiotaki, Michalis Roukis, Erinakis Nikolaos, George Stavroulakis* 44

Instructions to Authors 47

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑ ΣΤΗΝ ΟΜΟΖΥΓΗ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ. ΕΝΑ ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

Μ Γ. Γουρνή – Μπομποτά

Δρ. Ιατρός Βιοπαθολόγος,
Νοσηλεύτρια
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,
Τμήμα Νοσηλευτικής Α,
Τ.Ε.Ι. Αθήνας, Αθήνα

M. G. Gourni - Bobota

Associate Professor,
Educational Technological
Institute of Athens

Περίληψη Οι ασθενείς με ομόζυγη β-θαλασσαιμία εμφανίζουν επιπλοκές σε πολλά ζωτικά όργανα. Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης αυτών των ασθενών έδωσε την ευκαιρία να βρεθούμε αντιμέτωποι με πολλά από αυτά τα προβλήματα τα οποία πριν από το 1980 δεν ήταν υπαρκτά. Η συχνότερα εμφανιζόμενη επιπλοκή είναι του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού και πιο συγκεκριμένα της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας. Στη μελέτη αυτή παρουσιάζονται παλαιότερες και νεότερες απόψεις σχετικά με την παθοφυσιολογία της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας, η γνώση των οποίων συμβάλλει στην έγκαιρη και πιο ολοκληρωμένη αντιμετώπιση της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας, με αποτέλεσμα την αύξηση του χρονικού διαστήματος εμφάνισης των καταμήνιων κύκλων των γυναικών με ομόζυγη β-θαλασσαιμία στην παραγωγική ηλικία.

Λέξεις Κλειδιά: Δευτεροπαθής αμηνόρροια, β-θαλασσαιμία

SECONDARY AMENORRHEA IN HOMOZYGOUS B-THALASSAEMIA-A GROWING PROBLEM

Abstract Patients with homozygous β-thalassaemia develop complications in many vital organs. The increase in life expectancy of these patients has provided the opportunity to come across many of these problems, which were non-existent prior to 1980. The most frequently encountered complication is that of the hypogonadotropic hypogonadism, and more specifically, that of secondary amenorrhea. In this study, we will present older as well as more contemporary views of the pathophysiology of secondary amenorrhea, knowledge of that contributes to more timely and complete treatment of secondary amenorrhea, which results to increased duration of menstrual periods in women with homozygous β-thalassaemia during the fertile age.

Key Words: Secondary amenorrhea, B-thalassaemia

Υπεύθυνη Αλληλογραφίας:
Γουρνή Μαρίτσα
Κνωσού 27
Άνω Γλυφάδα Τ. Κ. 165 61
Τηλέφωνο 210 9604209

Corresponding Author:
M. G. Gourni-Bobota,
27 Knosou street, Gr 16561
Glyfada, Greece
Tel.: 210 9604209

Εισαγωγή

Η ομόζυγη β-θαλασσαιμία είναι ένα συχνό και σοβαρό πρόβλημα που απασχολεί παγκόσμια τον επιστημονικό κόσμο. Οι ασθενείς με ομόζυγη β-θαλασσαιμία για να διατηρήσουν την αιμοσφαιρίνη τους σε σχετικά φυσιολογικά επίπεδα είναι αναγκασμένοι να δέχονται σε συχνά χρονικά διαστήματα μετάγγιση αίματος. Είναι γνωστό ότι, κάθε μονάδα αίματος που χορηγείται προσφέρει στον οργανισμό 200-250mg σιδήρου. Η ημερήσια πρόσληψη του σιδήρου φυσιολογικά είναι 1mg και η συνολική ποσότητα στον οργανισμό 3-4g (1,2).

Ο ελεύθερος σίδηρος είναι ιδιαίτερα τοξικός. Συγκεκριμένα, προάγει την υπεροξειδωση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης με συνέπεια κάποια σοβαρή βλάβη ή το θάνατο του κυττάρου, ενώ παράλληλα διεγείρει τη σύνθεση κολλοιδίου και οδηγεί σε ίνωση των οργάνων. Ακριβώς λόγω της τοξικότητάς του, ο οργανισμός φροντίζει να τον έχει πάντα δεσμευμένο σε πρωτεϊνικά μόρια τόσο κατά τη μεταφορά του (τρανσφερίνη), όσο και κατά την αποθήκευσή του (φερριτίνη) (3,4). Λόγω των πολλών μεταγγίσεων αίματος που δέχονται οι ασθενείς με β-θαλασσαιμία και επειδή ο οργανισμός αδυνατεί να αυξήσει αντίστοιχα την αποβολή του σιδή-

ρου, ο σίδηρος αθροίζεται και εναποτίθεται στα παρεγχυματικά κύτταρα διαφόρων οργάνων, όπως της καρδιάς, του ήπατος, του παγκρέατος και των ενδοκρινών αδένων, στα οποία δρα τοξικά (4,5).

Η δευτεροπαθής αιμοσιδήρωση, που παρατηρείται στη β-θαλασσαιμία, ευθύνεται για τα καρδιολογικά, ηπατικά και ενδοκρινικά προβλήματα των ασθενών με β-θαλασσαιμία (6). Μοιλονότι διάφοροι παράγοντες, όπως διατροφικές συνήθειες, σοβαρή χρόνια αναιμία ή υποξία ιστών, μπορούν να ευθύνονται για μερικά απ' αυτά τα προβλήματα (7), πολλές μελέτες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η χρόνια εναπόθεση σιδήρου επιφέρει σημαντική βλάβη σε πολλά όργανα (8,9).

Ένα απ' αυτά τα προβλήματα αρκετά συχνό και πολυπλόκο είναι του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού, όπου παρατηρούνται διαταραχές στη φυσιολογική λειτουργία του καταμήνιου κύκλου στις γυναίκες.

Φυσιολογία καταμήνιου κύκλου

Κατά τη διάρκεια της ήβης οι ωοθήκες κάτω από την επίδραση των γοναδοτροπινών αρχίζουν να αυξάνουν σε μέγεθος και να ξεκινά η κυκλική τους λειτουργία. Υπολογίζεται ότι ο όγκος των ωοθηκών τριπλασιάζεται μεταξύ 6-14 ετών και αυτό οφείλεται στην αύξηση του μεγέθους των ωοθυλακίων και στην υπερπλασία του συνδετικού ιστού (1,10,11).

Η ενδοκρινική ρύθμιση της ωοθηκικής λειτουργίας από το κεντρικό σύμπληγμα υποθάλαμος-υπόφυση περιλαμβάνει μια σειρά από επιμέρους διαδικασίες και λειτουργικά διαμερίσματα, που αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους και με την περιφέρεια. Οι σχέσεις αυτές όχι μόνο δεν είναι στατικές αλλά αντίθετα είναι εξαιρετικά δυναμικές και μεταβάλλονται συνεχώς (10). Μια μεγάλη σειρά από πειραματικές μελέτες στον πίθηκο και κλινικές παρατηρήσεις στον άνθρωπο, έχουν καταδείξει τη σημασία του υποθαλάμου στη ρύθμιση της έκκρισης γοναδοτροπινών, που μεθοδεύεται μέσω της παραγωγής και έκκρισης της γοναδοεκλυτίνης. Η γοναδοεκλυτίνη (luteinizing ή gonadotropine releasing hormone, LHRH ή GnRH) αποτελεί ένα δεκαπεπτίδιο, που συντίθεται σαν μέρος μιας προ-ορμόνης με μεγαλύτερο κλάσμα την GAP (GnRH-associated protein) στα νευροεκκριτικά κύτταρα του υποθαλάμου (12). Η ορμόνη μεταφέρεται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στην υπόφυση, όπου ασκεί τη διεγερτική της δράση επί των υποδοχέων της στα γοναδοτρόπα κύτταρα του προσθίου λοβού με αποτέλεσμα την παραγωγή και έκκριση των ορμονών θυλακιοτρόπου (FSH) και ωχρινοτρόπου (LH). Η έκκριση της LHRH ακολουθεί κύματα ανά 60 -90 λεπτά, έχει δε παρατηρηθεί ότι η τροποποίηση της συχνότητας των ώσεων μπορεί να τροποποιεί τη σχέση LH προς FSH. Η περιοδικότητα της υποφυσιακής διέγερσης, αποτελεί ένα υποχρεωτικό στοιχείο του εκκριτικού μηχανισμού των γοναδοτροπινών, αφού είναι πλέον γνωστό ότι η συνεχής διέγερση του γοναδοτρόπου κυττάρου οδηγεί στην αναστολή της έκκρισης FSH και LH (10,13,14). Δια-

ταραχή στο φυσιολογικό τρόπο έκκρισης της LHRH οδηγεί σε μεταβολή της συγκέντρωσης των γοναδοτρόπων αλλήλ και σε αλληλαγή της σχέσης LH/FSH και εκδηλώνεται κλινικά από τις επιπτώσεις της στην ωοθυλακιορρηξία και στον κύκλο. Οι ορμόνες LH και FSH είναι γλυκοπρωτεΐνες παρόμοιου μεγέθους (M.W.30,000 περίπου) και ρυθμίζουν τη λειτουργία των ωοθηκών και των όρχεων. Η FSH διεγείρει την ανάπτυξη των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας του ωοθυλακίου και ρυθμίζει το σχηματισμό του αρωματικού δακτυλίου, υπεύθυνου για το σχηματισμό οιστραδιόλης μέσα σ' αυτά τα κύτταρα. Η LH διεγείρει τα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου να παράγουν ανδρογόνα, τα οποία διαχέονται στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας και εκεί μετατρέπονται σε οιστρογόνα (15). Η οιστραδιόλη, το κύριο οιστρογόνο, φθάνει στη μέγιστη τιμή της περίπου μία ημέρα πριν το κύμα έξαρσης της LH, η οποία στη συνέχεια προκαλεί την ωορρηξία. Μετά την ωορρηξία η LH συμβάλλει στο σχηματισμό του ωχρού σωματίου. Μόλις επισυμβεί γονιμοποίηση, η λειτουργία των υποφυσιακών γοναδοτροπινών δεν είναι πλέον απαραίτητη για τη διατήρηση της κύησης (16,17).

Η ώριμη ωοθήκη αποτελεί πηγή έκκρισης πλειάδας ορμονών, που διακρίνονται σε τρεις γενικές ομάδες. Η πρώτη περιλαμβάνει τα στεροειδή του φύλου με κύριους εκπροσώπους τα οιστρογόνα, την προγεστερόνη και τα ανδρογόνα, η δεύτερη αποτελείται από πεπτίδια, όπως η ανασταλτίνη, ρηλαξίνη και οι διάφοροι αυξητικοί παράγοντες και η τρίτη από τις προσταγλανδίνες.

Η παρουσία της έμμηνης ρύσης, η οποία επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, απαιτεί να υπάρχει ορμονική αρμονία μεταξύ υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων (10,18,19).

Δευτεροπαθής Αμηνόρροια

Οποιαδήποτε διαταραχή σε ένα από τα ανωτέρω επίπεδα θα επιφέρει διαταραχές στο φαινόμενο της εμμηνορυσίας (διαταραχές κύκλου).

Η δευτεροπαθής αμηνόρροια είναι μια από τις διαταραχές του κύκλου και χαρακτηρίζεται από μη εμφάνιση της έμμηνης ρύσης για διάστημα 3 μηνών, όταν ο κύκλος είναι κανονικός ή 6 μηνών όταν προϋπήρχε αραιομηνόρροια (10,20,21,22).

Για την κατανόηση του μηχανισμού της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας και του τρόπου διερεύνησης και αντιμετώπισής της, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τρία βασικά γεγονότα: 10,18,21)

- α. Ότι η δευτεροπαθής αμηνόρροια δεν είναι νόσος αλλά σύμπτωμα, ενδεικτικό μιας νόσου ή κατάστασης. Σε κάθε περίπτωση, συνεπώς, πρέπει να αναζητείται η αίτια που το προκάλεσε, που μπορεί να είναι σοβαρή και να μη γίνεται άκριτη συμπτωματική θεραπεία.
- β. Το γεγονός ότι εφόσον υπάρχει υγιές ενδομήτριο θα αιμορραγεί κάθε φορά που θα δέχεται την επίδραση ενδογενών ή εξωγενών οιστρογόνων για ορι-

σμένο χρονικό διάστημα και ότι η αιμορραγία θα εμφανίζεται λίγες μέρες μετά τη διακοπή της ορμονικής επίδρασης.

γ. Το γεγονός ότι η εμφάνιση κανονικής εμμηνορυσίας προϋποθέτει την ακεραιότητα και αρμονική λειτουργία: (α) του υποθαλάμου, όπου γεννώνται τα αρχικά ερεθίσματα, (β) της υπόφυσης, η οποία εκκρίνει τις γοναδοτροπίνες, (γ) των ωοθηκών, οι οποίες εκκρίνουν τις ωοθηκικές ορμόνες και (δ) του ενδομητρίου το οποίο θα δεχθεί τις ωοθηκικές ορμόνες και θα υποστεί τις κυκλικές μεταβολές, που θα καταλήξουν στην εμμηνορυσία.

Η δευτεροπαθής αμηνόρροια, συνεπώς μπορεί να οφείλεται σε:

- α. Υποθαλαμικές διαταραχές
- β. Υποφυσιακή βλάβη
- γ. Ωοθηκική βλάβη
- δ. Βλάβη του ενδομητρίου

Ιστορικά Στοιχεία

Πριν από το 1980, που το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με ομόζυγη β-θαλασσαιμία ήταν χαμηλό, οι ασθενείς κατέληγαν λόγω των σοβαρών επιπλοκών χωρίς να υπάρχουν πληροφορίες για την περίοδο της ήβης, την ανάπτυξη δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου και της σεξουαλικής ωρίμασής τους (23,24). Σε παρατήρηση ενός μικρού αριθμού τέτοιων ασθενών, παρουσιάστηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ του βαθμού περίσσειας σιδήρου και της ανάπτυξης της ήβης (25,26) και επισημάνθηκε ότι οι ασθενείς με ψηλές συγκεντρώσεις φερριτίνης στο πλάσμα, χωρίς θεραπεία αποσιδήρωσης ή με αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς, είναι πιθανό να βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να ληφθεί ακόμη υπόψη και ο βαθμός ευαισθησίας του κάθε ατόμου στις αναμενόμενες επιπλοκές (6,7). Η παρατήρηση ότι οι ασθενείς με ομόζυγη β-θαλασσαιμία σπανίως επιτυγχάνουν την πλήρη σωματική ανάπτυξη και σεξουαλική ωρίμαση λόγω της παρατεταμένης υπερφερριτιναιμίας, οδήγησε να υποθέσουμε ότι οι ενδοκρινείς αδένες είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στην τοξικότητα του σιδήρου και ότι ακόμη και μικρές ποσότητες αν συσσωρευτούν κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής μπορεί να προκαλέσουν ανεπανόρθωτη βλάβη, ακόμα και αν αργότερα εφαρμοστεί συστηματική θεραπεία αποσιδήρωσης. Μια μείωση 50% στην περίσσεια του σιδήρου, όμως, από τα πρώτα χρόνια της παιδικής ηλικίας μπορεί να σώσει παρεγχυματικά όργανα από καταστροφή (27,28).

Μετά το 1980, που το προσδόκιμο επιβίωσης έχει αυξηθεί σημαντικά, μελέτες αναφέρουν ότι, οι διαταραχές του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες παρουσιάζονται στο 40% των ασθενών με ομόζυγη β-θαλασσαιμία και το ποσοστό αυξάνεται δραματικά με την αύξηση της ηλικίας. Πρωτοπαθής αμηνόρροια εμφανίζεται στο 42,9 - 81% των γυναικών με ομόζυγη β-θαλασσαιμία (29). Η εμμηναρχή είναι συνήθως καθυστερημέ-

νη, εμφανίζεται στα $14 \pm 1,5$ χρόνια, ενώ η δευτεροπαθής αμηνόρροια παρατηρείται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς, από 1 μήνα μέχρι 15 χρόνια μετά την εμμηναρχή, με μέσο όρο χρονικής διάρκειας της περιόδου 3,8 έτη (27,30,31,32). Τελευταίες μελέτες αναφέρουν ότι το 23,6% των ασθενών με ομόζυγη β-θαλασσαιμία εμφάνισε πρωτοπαθή αμηνόρροια, ενώ δευτεροπαθή αμηνόρροια το 30,9%, με μέσο όρο χρονικής διάρκειας της εμμηνορροίας 6,94 έτη (33,34). Αυτά τα φαινόμενα οφείλονται σε υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, δηλαδή σε ανεπάρκεια της υπόφυσης να παράγει τις ορμόνες FSH και LH (7,24,31,32,35).

Παθοφυσιολογία

Η δευτεροπαθής αμηνόρροια προκαλείται από χρόνια εναπόθεση σιδήρου στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης στα οποία παράγονται οι FSH, LH, όπως αναφέρουν ιστοπαθολογικές έρευνες (7,32). Ο σίδηρος φαίνεται να αλληλεπιδρά με την κυτταρική μεμβράνη και άλλα κυτταρικά στοιχεία, όπως τα μιτοχόνδρια και επομένως είναι δυνατόν να επηρεάσει τη λειτουργία των υποδοχέων (36). Η εναπόθεση του σιδήρου δύναται να συμβεί και στην υπόφυση και στην ωοθήκη, μοιλονότι ο ένας από τους αδένες μπορεί να επηρεαστεί υπερβολικά και νωρίτερα από το δεύτερο (8,36). Η υψηλή υπερχείλιση της βλάβης της ωοθήκης στις γυναίκες με ομόζυγη β-θαλασσαιμία με δευτεροπαθή αμηνόρροια είναι δυνατό να εξαρτάται από την ηλικία. Ίσως μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες, οι οποίες έχουν εκτεθεί σε περίσσεια σιδήρου, είναι δυνατό να υποστούν μεγαλύτερη βλάβη στους ιστούς των ωοθηκών (6).

Εκτός από την κακή λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες, η καθυστερημένη έναρξη της ήβης ή και η πλήρης απουσία της μπορεί να είναι συνέπεια της διαταραχής του μεταβολισμού των στεροειδών στο ήπαρ και της ελαττωματικής ηπατικής βιοσύνθεσης της σωματομεδίνης στη β-θαλασσαιμία (37,38).

Είναι γνωστό ότι η σωματομεδίνη C (IGF -1) είναι χαμηλή σε ασθενείς με ομόζυγη β-θαλασσαιμία λόγω ηπατικής ανεπάρκειας ή και λόγω έλλειψης σωστής διατροφής, εντούτοις έχει παρατηρηθεί χαμηλή δραστηριότητα σωματομεδίνης IGF-I στον ορό των αρρώστων με ομόζυγη β-θαλασσαιμία επί απουσίας ηπατικής βλάβης, ενώ η καταστολή της δραστηριότητας της σωματομεδίνης IGF -1 σχετίζεται με το μέγεθος της περίσσειας του σιδήρου. Ο σχετικός μηχανισμός φαίνεται να μη συνδέεται με τη μείωση της παραγωγής πρωτεϊνικών ουσιών από το ήπαρ. Ίσως να υπάρχει μια συγκεκριμένη απαγορευτική επίδραση του σιδήρου, στην παραγωγή σωματομεδίνης, ή ακόμη και άμεση ή έμμεση διέγερση υποδεέστερων μηχανισμών (6,37).

Η έλλειψη σωματικής ανάπτυξης και η καθυστέρηση της ήβης πιθανόν να συνδέονται στενά. Οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ ανδρογόνων, οιστραδιόλης και σωματομεδίνης IGF-I έχουν επανεξεταστεί πρόσφατα και φάνηκε ότι τα επίπεδα της σωματομεδίνης IGF-I του

πλάσματος σχετίζονται καλύτερα με τις αλληλαγές της ήβης παρά με τη χρονολογική ηλικία. Επειδή υπάρχει επίσης μια αλληληπίδραση σωματομεδίνης IGF-I με τη γοναδοτροπίνη στις ωοθήκες, πιθανόν να υπάρξει μια προσωρινή μείωση στην ανταπόκριση των ωοθηκών προς τις γοναδοτροπίνες σε απουσία της IGF-I (39,40).

Η έλλειψη της IGF-I συχνά συσχετίζεται με αμηνόρροια (40,41). Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η IGF-I ασκεί μιτογονική δραστηριότητα στα κοκκιώδη κύτταρα της ωοθήκης, ενώ αυξάνει τον αριθμό των κοκκιωδών κυττάρων και τη σύνθεση DNA σε κυτταρικούς πληθυσμούς θηλαστικών (42).

Ο ρόλος της χρόνιας αναιμίας στην απουσία της ήβης είναι ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με επίπεδα αιμοσφαιρίνης χαμηλότερα από 7g/dL (5.4-6.3g/dL), στους οποίους η αυτόματη σεξουαλική ανάπτυξη δεν εμφανίστηκε ποτέ. Η βελτίωση της θεραπευτικής αγωγής και η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε υψηλότερα επίπεδα κατέληξαν σε αυτόματη, αν και καθυστερημένη, πορεία της ήβης (35). Εκτός από τις προαναφερόμενες αιτίες, άηθοι παράγοντες, όπως χρόνια ηπατικά νοσήματα, σακχαρώδης διαβήτης και έλλειψη ψευδαργύρου, είναι δυνατόν να επισπεύσουν την εμφάνιση της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας (28,29). Ασθενείς με ομόζυγη β-θαλασσαιμία με πρώιμη έναρξη της αποσιδήρωσης (πριν φθάσουν στα τρίτα τους γενέθλια) εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα ψευδαργύρου στα ηευκά αιμοσφαίρια, μικρή ελάττωση των επιπέδων ψευδαργύρου στα μαλλιά και ελάττωση των ενζύμων, που σχετίζονται με τον ψευδάργυρο LAP (αλκαλική φωσφατάση ηευκών) (28). Τα βασικά επίπεδα της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA), των ανδρογόνων των επινεφριδίων και της θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) αναφέρθηκαν να είναι σαφώς χαμηλότερα σε ασθενείς με ομόζυγη β-θαλασσαιμία, σε σύγκριση με άτομα της ίδιας ηλικίας (43,44).

Μελέτες που αναφέρονται στη μετάπτωση της εμμηνόρροιας στην αμηνόρροια μας επιτρέπουν να υποθέσουμε ότι ασθενείς με δευτεροπαθή αμηνόρροια για μεγάλο χρονικό διάστημα και με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων είναι απίθανο να προκαθούν μια φυσιολογική ανταπόκριση των FSH/LH στη διέγερση με υποθαλαμικό παράγοντα (GnRH), άσχετα εάν χορηγείται σε μία εφάπαξ δόση ή σε περίοδο μιας εβδομάδας με δόσεις εφόδου. Αυτό επιβεβαιώνεται για μια ακόμη φορά σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη, στην οποία η FSH και LH μετά από διέγερση με GnRH εμφανίζουν ελάχιστη ανταπόκριση στις γυναίκες με δευτεροπαθή αμηνόρροια (33,34).

Τελευταίες μελέτες αναφέρουν ότι για την εγκατάσταση της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά και ο συγκεκριμένος - γονότυπος της ομόζυγης β-θαλασσαιμίας και ακόμη ότι οι γυναίκες με τους συγκεκριμένους γονότυπους έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν περισσότερες από μία ενδοκρινολογικές παθήσεις, όπως σακχαρώδη διαβήτη ή υποθυρεοειδισμό (33,45).

Από όσα αναφέρθηκαν ανωτέρω φαίνεται η πολυπλοκότητα της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας στην ομόζυγη β-θαλασσαιμία και ότι είναι ενδιαφέρον να υπάρξουν και άλλες μελέτες για τη διευκρίνιση του προβλήματος.

Συμπεράσματα

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που παρουσιάστηκαν σ' αυτή τη μελέτη μας οδηγούν στα ακόλουθα συμπεράσματα:

Η δευτεροπαθής αμηνόρροια είναι ένα σύμπτωμα το οποίο ταλαιπωρεί ιδιαίτερα τις γυναίκες με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία.

Η διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας είναι ευθύνη όλων των επιστημόνων που ασχολούνται με γυναίκες, που πάσχουν από ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία, για να τους επιτρέψουν να βιώσουν έμμηνη ρύση, η οποία θα τους εξασφαλίσει συναισθηματική ηρεμία και το δικαίωμα να ελπίζουν στη μητρότητα.

Ο γονότυπος και η υπερσιδήρωση φαίνεται να καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την εγκατάσταση της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας και τη σύνδεσή της με άλλες ενδοκρινολογικές παθήσεις.

Η αποσιδήρωση παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση των βλαβών της υπόφυσης και των ωοθηκών με αποτέλεσμα οι γυναίκες, οι οποίες κάνουν συστηματική αποσιδήρωση και κρατούν τα επίπεδα φερριτίνης του ορού χαμηλά, να μειώνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης δευτεροπαθούς αμηνόρροιας.

Για τη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και μελέτη και άλλων παραγόντων.

Βιβλιογραφία

1. Γαρδίκας Κ. Αιματολογία. Έκδοση πέμπτη. Αθήνα, Παρισιάνος, 1989.
2. Ηλιόπουλος Γ. Αιματολογία. Εκδόσεις Πασχαλίδης, 1989.
3. Hershko C. and Peto T.E. Non-transferrin plasma iron. *Br J Haematol* 1987, 149-151.
4. Link G, Pinson A and Hershko C. Heart cells in culture: A model of myocardial iron overload and chelation. *J Lab Clin Med* 1985, 106: 147-153.
5. Stein. Παθολογία. Έκδοση 4η. Αθήνα, Πασχαλίδης, 1998.
6. Tolis G, Papandreou A, Karydis I. Amenorrhea in beta-homozygous thalassemia major. *Ann NY Acad Sci Jun 17 1997*, 816: 274.
7. Costin G, Kogut M, Hgman CB and Ortega J. Endocrine abnormalities in thalassaemia major. *Am J of Dis Child* 1979, 133,497-502.

8. Flynn D, Fairney A, Jackson D, Clayton B. Hormonal changes in thalassemia major. Arch Dis Child 1976, 51:828.
9. Lassman MN, O'Brien RT, Pearson HA, Wise JK, Donabedian RK, Felig P. (Endocrine evaluation of thalassemia major). Ann N Y Acad Sci, 1974.
10. Κούτρας Δ Α. Βασική ενδοκρινολογία. Έκδοση Παρισιάνου Μ Γ. Αθήνα 1994.
11. Μόττα PM, Hafer ESE. Biology of the ovary, Nijhoft, (ed) publishers, The Hague, 1980: 345.
12. Αδαμόπουλος Δ Α, Καπόλλη Ν, Τσιουμπλέκος Ε και Δεσύπρης Α. Η Δοκιμασία LHRH σε άτομα με φυσιολογικό κύκλο και διαταραχές αυτού. Αρχ Ιατρ Εταιρ, 1982. 8: 505.
13. Wilson R, Kesner J S, Kaufman J M, Vmura T, Akema T and Knobil E. Central electrophysiologic Correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion in the sus monkey. Neuroendocrinology 1984, 39: 256.
14. Davson H and Segal MB. introduction to physiology, volume 5, Control of Reproduction. Academic press, London 1980: 598.
15. Adamopoulos D A, Ierapertrikakis J and Kapolla N. Pituitary function in young female inmates if a reformatory institution. Brit J Obstet Gynaec 1982, 89: 511.
16. Anapliotou M, Panitsa-Fafli Ch, Pitoulis S, Liparaki M and Batrinos M. Study of the pituitary gonadotrophin pools and the positive feedback mechanism of LH release in psychogenic and post-partum amenorrhoea. Acta Endocrino 1981, 244(suppl): 32.
17. Adamopoulos DA, Loraine JA, Ginsburg J and London NB. Endocrinological studies in two patients with postcontraceptive cyclic dysfunction. Scot Med J 1972, 17: 270.
18. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand AV, Bagni B. Hypothalamic - pituitary - gonadal axis in thalassemic patients with secondary amenorrhea obstet. Gynecol 1988, 72 : 643-647.
19. Gold J and Josimovich JB. Gynecologic endocrinology, 3rd Edition, Harper and Row, New York, 1980: 914.
20. Katz M, De Sanctis V, Wonke B, Vullo C, Bagni B, Zucchi F, Hoffbrand AV. Sexual performance and fertility potential in patients with beta thalassemia major. Prog Clin Biol Res 1989, 309: 57-66.
21. Μπατρίνος Μ Λ. Σύγχρονη Ενδοκρινολογία, Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 1982.
22. Goldfarb AW Hochner - Celnikier D, Beller U, Menashe M, Dagan I, Palti Z. A successful pregnancy in transfusion dependent homozygous beta - thalassemia: a case repor .Int J Gynaecol obstet 1982, 20: 319-22.
23. Anale VC, Steinberr M New and Erlandson M. Endocrine function in thalassemia major. Ann NY Acad Sci 1974, 232:333.
24. Kletzky O A, Costin G, Marrs R P, Bernstein G, March C M, and Mishell D R. Gonadotropin insufficiency in patients with thalassemia major. J Clin Endocrinol Metab 1979, 48:901-905.
25. Vullo C V, De Sanctis, Katz M, Wonke B, Hoffbrand AV, Bagni B, Torresani T, Tolis G, Masiero M, Dipalma A, κ.α. Endocrine abnormalities in thalassemia. Ann N Y Acad Sci 1990, 612:293-310.
26. De Sanctis V., Vullo C., Bagni B. and Chiccoli L. Hypoparathyroidism in B- thalassaemia major: clinical and labotory observations in 24 patients. Acta Haematologica 1992, 88: 105-108.
27. Borgna-Pignatti C, Stefano P DE, Zanta L, Vullo C, DE Sanctis V, Melevendi C, Naselli A, Majera G, Tarzoli S, Tarzoli V, Gabutti V and A. Pige. Growth and sexual maturation in thalassemia major. J Pediatr 1985, 106:150-155.
28. De Virgillis S, Congia M, Fran F κ.α. Desferrioxamine -induced growth relazolation in patients with retardation thalassemia major. J Pediatr 1988, 113:661-669.
29. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand AV, Bagni B. Hypothalamic - pituitary - gonadal axis in thalassemic patients with secondary amenorrhea. Obstet Gynecol 1988, 72: 643-7.
30. Adamopoulos D A, Ierapertrikakis J and Kapolla N. Pituitary function in young female inmates if a reformatory institution. Brit J Obstet Gynecol 1982, 89: 511.
31. Bronsiegel - Weintrob N, Olivieri N F, Tyler B, Andrews D F, Freedman M H and Holland F J. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in β-thalassemia major. N Engl J Med 1990, 323:713-719.
32. Bergeron C. and Kovaks Pituitary siderosis: A histologic immunologic and ultrastructural study. Am J Pathol 1978, 9: 295-309.
33. Gourni M, Roupa – Darivaki Z κ.α. Genotype, ferritin rates and secondary amenorrhea in b- thalassaemia Cypriot women. ICUs and Nursing Web Journal Issue 9 : 2002.
34. Gourni M, Sapountzi-krepia D κ.α. B-thalassaemia and normal menstrual cycle: would we expect a better menstrual cycle if ferritin levels can be maintained at a lower level. ICUs and Nursing Web Journal ISSUE 11: 2002.
35. Landau H, Gross V, Dagan I, Palti Z, Rachmiza E, Witz and Spitz I M. Growth and sexual development before and after sex steroid therapy in patients with thalassemia major. Arch Intern Med 1984, 144:2341-2346.

36. Sanctis DE, Vullo V., Katz M., Wonke B., Tanas R. and Bagni B. Gonadal function in patients with β -thalassemia major. *J Clin pathol* 1988, 41:133-137.
37. Saenger P E, Schwartz A L, Markenson J H, Grazino L S, Levine M I, New and Hilgartner MW. Depressed Serum Somatomedin activity in beta- thalassaemia. *J Pediatr* 1980, 96:214-218.
38. Herington A G, Werther A, Matthews R N and Burger H G. Studies on the possible mechanism for deficiency of non-suppressible insulin-like activity in thalassaemia major. *J Clin endocrinol Metab* 1981, 52:393-398.
39. Rosenfield R L, Furlanetto R, Sykes R and Bock D. The relationship of somatomedin C to puberty, pubertal growth and sex hormones. *Pediatr Res* 1983, 17 (Suppl).
40. Cara J F, and Rosenfield R L. Insulin-like growth factor and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis rat ovarian thecal - interstitial cells. *Endocrinology* 1988, 123:733-739.
41. Ramaley J A and Phares K. Delay of puberty onset in females due to suppression of growth hormone. *Endocrinology* 1980, 106:1989.
42. Adashi EV, Reswick E, D'ercole A J, Svoboda M E and Van J.J. WYK. Insulin-like growth factors as intravarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocrinol Rev* 1985, 6:400.
43. Tolis G, Politis L, Kontopoulou N, Poulatzas G, Rigas C, Saridakis V, Athanasiou A, Mortoglou S, Malachtari and Ling N. (Pituitary somatotrophic function in patients with β -thalassaemia on iron chelation therapy. *Birth Defects* 1987, 23: 449-452.
44. Sklar G A, Lew Z Q, Voon D J and David R. Adrenal function in thalassaemia major following long-term treatment with multiple transfusion and chelation therapy. *AJDC* 1987, 141:396-330.
45. Jensen C E, Tuck SM, Old J, Morris RW, Yardumian A, De Sanctis V, Hoffbrans AV, Wonke B. Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload, in patients with beta- thalassaemia. *Eur J Haematol* 1997, 59(2):76-81.