



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**



Διδακτορική Διατριβή

*«Ψυχολογικές συνέπειες από την έλλειψη εμμήνου ρύσεως, λόγω της υπερπρολακτιναιμίας, σε γυναίκες 18-45 ετών, που πάσχουν από ψύχωση, και λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με τυπικά ή άτυπα αντιψυχωσικά»*

υπό

Σταυρούλας Η. Μπαργιώτα

Ειδικευόμενης Ψυχιάτρου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2015

© 2014 Σταυρούλα Η. Μπαργιώτα

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Η τριμελής συμβουλευτική επιτροπή

1. *Αγγελόπουλος Νικηφόρος*, Ομότιμος Καθηγητής Ψυχιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (**επιβλέπων**).
2. *Μεσσήνης Ιωάννης*, Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
3. *Μπονώτης Κωνσταντίνος*, Λέκτορας Ψυχιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Η επταμελής συμβουλευτική επιτροπή

1. *Αγγελόπουλος Νικηφόρος*
2. *Μεσσήνης Ιωάννης*
3. *Μπονώτης Κωνσταντίνος*
4. *Γαρύφαλλος Γεώργιος* , Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
5. *Γερμενής Αναστάσιος*, Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
6. *Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος*, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
7. *Λαυρεντιάδης Γρηγόριος*, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

*«Δε θα κουβαλήσω την ψυχή σου. Μου φτάνει να ξέρω πως την έχεις..»*

*Αντόνιο Πορτσία «Φωνές»*



*Λέρος, περίπτερο 15*

*Στους γονείς μου, Ηλία και Ελένη*

*Στο Χρήστο*

## 1. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Περιεχόμενα	Σελ. 5
2. Πρόλογος – Ευχαριστίες	Σελ. 7
3. Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα	Σελ. 8
4. Περίληψη	Σελ.10
4.1 Περίληψη Αγγλικά- Summary	Σελ.11
5. Γενικό Μέρος	Σελ.12
5.1 Ψύχωση	Σελ.12
5.1.1 Ορισμός- Ιστορική αναδρομή	Σελ.12
5.1.2 Η ψύχωση σε αρχαία Ελλάδα, Ρώμη, Μεσαίωνα	Σελ.15
5.2 Αντιψυχωσικά φάρμακα	Σελ.16
5.2.1 Γενικά, Ιστορία, Δράσεις	Σελ.16
5.3 Προλακτίνη(PRL)	Σελ.21
5.3.1 Γενικά	Σελ.21
5.3.2 Δράσεις προλακτίνης	Σελ.22
5.4 Υπερπρολακτιναιμία	Σελ.24
5.4.1 Γενικά	Σελ.24
5.4.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες της υπερπρολακτιναιμίας	Σελ.25
5.4.3 Αντιμετώπιση ασθενών που πάσχουν από υπερπρολακτιναιμία	Σελ.25
5.4.3.1 Κλινική Εκτίμηση	Σελ.25
5.4.3.2. Ακτινολογική εκτίμηση	Σελ.26
5.4.4 Θεραπεία της υπερπρολακτιναιμίας	Σελ.26
5.4.4.1 Φαρμακευτική αγωγή	Σελ.26
5.5 Έμμηνο ρύση	Σελ.28
5.5.1 Ορισμός	Σελ.28
5.5.2 Παθοφυσιολογία καταμήνιου κύκλου	Σελ.29
5.5.3 Ιστορική αναδρομή	Σελ.30
5.5.4 Διαταραχές εμμήνου ρύσεως	Σελ.32
5.5.4.1 Ορολογία	Σελ.32
6. Εισαγωγή στο Θέμα	Σελ.36
6.1 Τα αποτελέσματα των αντιψυχωσικών φαρμάκων στα επίπεδα προλακτίνης και	Σελ.36
6.1.1 Υπερπρολακτιναιμία και ψυχοτρόπα φάρμακα	Σελ.36
6.1.2 Τυπικά αντιψυχωσικά	Σελ.37
6.1.3 Άτυπα αντιψυχωσικά	Σελ.38
6.2 Έμμηνο ρύση και αντιψυχωσικά	Σελ.42
6.3 Προϋπάρχουσες διαταραχές εμμήνου ρύσεως σε γυναίκες με ψυχωσικές διαταραχές	Σελ.43
6.4 Ο ρόλος των αντιψυχωσικών στην αμηνόρροια	Σελ.43
6.5 Απόψεις των γυναικών με σχιζοφρένεια για την έμμηνο ρύση	Σελ.47
6.5.1 Κλινική σημασία	Σελ.48
6.6 Στάση των ενηλίκων γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση σε διάφορες χώρες	Σελ.49
6.7 Στάση των ενηλίκων γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση στην Ελλάδα	Σελ.55

6.8 Ψυχολογικές συνέπειες λόγω αμηνόρροιας σε γυναίκες υπό αντιψυχωσική αγωγή- ανάγκη για έρευνα	Σελ.56
7. Σκοπός	Σελ.57
8.Ειδικό μέρος	Σελ.58
8.1 Υλικά και μέθοδος	Σελ.58
8.1.1 Δειγματοληψία	Σελ.58
8.1.1.1 Κριτήρια επιλογής	Σελ.58
8.1.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού	Σελ.58
8.1.1.3 Μέγεθος δείγματος	Σελ.59
8.1.2 Συνθήκες έρευνας	Σελ.59
8.1.2.1 Γενικά	Σελ.59
8.1.2.2 Ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας	Σελ.60
8.1.3 Αιμοληψία	Σελ.60
8.1.4 Μέθοδος προσδιορισμού PRL	Σελ.61
8.1.4.1 Χημειοφωταύγεια	Σελ.61
8.1.5 Τα ερωτηματολόγια	Σελ.62
8.1.5.1 Χαρακτηριστικά αυτοσυμπληρούμενων ερωτηματολογίων	Σελ.63
8.1.6 Η κλίμακα Symptom Checklist-90-R	Σελ.64
8.1.6.1 Σύνομη ιστορία του ερωτηματολογίου	Σελ.65
8.1.6.2 Περιγραφή κλίμακας	Σελ.66
8.1.6.3 Η κλίμακα SCL-90 ως εργαλείο ψυχιατρικής απεικόνισης	Σελ.70
8.1.6.4 Στάθμιση της κλίμακας SCL-90-R στην Ελλάδα	Σελ.70
8.1.7 Ερωτηματολόγιο για τη στάση των ενηλίκων γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση, Menstrual Attitude Questionnaire (MAQ)	Σελ.71
8.1.7.1 Στάθμιση του MAQ στην Ελλάδα	Σελ.72
8.1.8 Συλλογή ερωτηματολογίων- κατασκευή βάσης δεδομένων	Σελ.74
8.2 Στατιστική ανάλυση	Σελ.75
9.Αποτελέσματα	Σελ.76
9.1 1 <sup>η</sup> Ανάλυση	Σελ.76
9.1.1 Ανάλυση δεικτών SCL-90-R	Σελ.80
9.1.2 Ανάλυση δεικτών MAQ	Σελ.90
9.2 2 <sup>η</sup> Ανάλυση: Σύγκριση του παράγοντα αμηνόρροια (αμηνόρροια έναντι όχι αμηνόρροια)	Σελ.98
9.2.1 Ανάλυση δεικτών SCL-90-R	Σελ.102
9.2.2 Ανάλυση δεικτών MAQ	Σελ.112
10.Συζήτηση	Σελ.122
11.Συμπέρασμα	Σελ.137
12.Βιβλιογραφία	Σελ.140
13.Παράρτημα	Σελ.158
13.1 Φόρμα συγκατάθεσης ασθενούς – Δημογραφικά στοιχεία	Σελ.158
13.2 Κλίμακα ψυχοπαθολογίας SCL-90-R	Σελ.160
13.2.1 Φύλλο βαθμολόγησης SCL-90-R	Σελ.164
13.3 Ερωτηματολόγιο για τη στάση των ενηλίκων γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση	Σελ.165
13.4 Καρτέλα ασθενών	Σελ.168

## 2. ΠΡΟΛΟΓΟΣ- ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διατριβής, ήταν ένας στόχος που ξεκίνησε το 2010, μετά την ευκαιρία που μου έδωσε ο καθηγητής κ. Αγγελόπουλος Νικηφόρος, τον οποίο ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη του στο πρόσωπο μου, καθώς και την πολύτιμη στήριξη και καθοδήγηση του καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Θέλω επίσης να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, ειδικά τον λέκτορα κ. Μπονώτη Κωνσταντίνο για την άριστη συνεργασία μας, καθώς και τον καθηγητή κ. Ιωάννη Μεσσήνη για την άμεση ανταπόκριση και τις συμβουλές του, όταν ήταν απαραίτητο.

Θα ήθελα, επίσης να ευχαριστήσω τους ψυχιάτρους κ. Θωμά Αλέξανδρο και Δημητρακόπουλο Γεώργιο για τη «μύηση» και βοήθεια στα πρώτα βήματα μου στη Ψυχιατρική, καθώς και τον εκλιπόντα ψυχίατρο του Κ.Θ. Λέρου κ. Χατζηϊωάννου Γεώργιο για τον τρόπο με τον οποίο μου έμαθε να «αγαπώ» και να (συ)σχετίζομαι με τον ψυχιατρικό ασθενή. Επίσης, ευχαριστώ τον τωρινό καθηγητή και διευθυντή μου κ. Γαρυφάλλο Γεώργιο για την εμπιστοσύνη του και τη μετάδοση της ακαδημαϊκής γνώσης και κλινικής εμπειρίας του.

Ιδιαίτερη αναφορά θα ήθελα να κάνω στον φίλο μου και συνάδελφο Γκίζα Αθανάσιο, Ιατρό Μικροβιολόγο, χωρίς τη συμβολή του οποίου, θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της έρευνας. Τον ευχαριστώ θερμά και από καρδιάς.

Ακόμη, οφείλω να ευχαριστήσω όλες τις γυναίκες που αφιέρωσαν το χρόνο τους και δέχτηκαν να πάρουν μέρος στην παρούσα μελέτη.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου, τους γονείς μου Ηλία και Ελένη και την αδερφή μου Θεοδώρα, που είναι πάντα δίπλα μου υλικά και πνευματικά σε όλα μου τα βήματα, και φυσικά τον Χρήστο μου για την αμέριστη υπομονή του, την αγάπη και τη συμπαράσταση σε κάθε μου προσπάθεια, σε κάθε όνειρο..

*«Άλλωστε, διαβάζω δε σημαίνει παρά γράφω, δηλαδή σκέπτομαι, επομένως οργανώνω τον κόσμο, τον σπάζω και τον ξαναφτιάχνω, ανανεώνω κάποιο υλικό και το ξαναδιαθέτω, οδηγούμαι στην αλήθεια της γραφής μέσα από την εργασία μιας γλώσσας.»*

*«Γιατί υπάρχουν τριών ειδών αναγνώστες: οι τεμπέληδες (αυτοί είναι για βιβλία prêt-à-porter), οι τυμβωρύχοι (οι οπαδοί του «τι θέλει να πει» εγκλωβισμένοι στα στερέοτυπα της ιδεολογίας) και οι άλλοι, όσοι αφήνουν το βλέμμα τους να περιπλανηθεί πάνω στις γραμμές, όσοι γλιστρούν πάνω στις σελίδες σαν σε μια επιφάνεια πατινάζ, όσοι καρφιστώνουν το γούστο τους εδώ κι εκεί χωρίς ντροπές, όσοι ξέρουν πως και η ανάγνωση απαιτεί ένα ρυθμό αναπνοής»*

*Ρεϊμόν Κενώ, «Το δέρμα των ονείρων»*

### 3.ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

<b>ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b>	
<b>Προσωπικά στοιχεία</b>	Σταυρούλα Η. Μπαργιώτα Τόπος Γέννησης: Λάρισα Τόπος Κατοικίας: Θεσσαλονίκη Ημερομηνία γέννησης: 14/07/1984 Εθνικότητα: Ελληνική
<b>Επαγγελματική εμπειρία</b> Σεπτ. '13 – σήμερα Ιαν. '13- Σεπτ.13 Σεπτ. '11 - Ιαν. '13 Σεπτ. '09 - Σεπτ. '11 Νοέμ. '08 - Φεβρ. '09 Φεβρ. '09 - Αυγ. '09	Ειδικευόμενη Ψυχιατρικής, Β΄ Ψυχιατρική Κλινική Α.Π.Θ, Ψ.Ν.Θ. Ειδικευόμενη Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Π.Γ.Ν.Θ. Ειδικευόμενη Ψυχιατρικής, Κρατικό Θεραπευτήριο Λέρου Ιατρός, Ιδιωτική Ψυχιατρική Κλινική «Αναγέννηση», Λάρισα Αγροτική Ιατρός, Γ.Ν.Σύρου Αγροτική Ιατρός, Π.Π.Ι. Κιμώλου
<b>Εκπαίδευση- Κατάρτιση</b> Ιαν. '10 - σήμερα Σεπτ. '11 - Σεπτ. '13  Σεπτ. '02 - Ιουλ. '08 Μαρ. '06 – Αύγ. '06 Jun. '07 – Aug '07 Σεπτ. '99 – Ιουν. '02 Σεπτ. '96- Ιουν.'99 Σεπτ. 91 – Ιουν. 96	Υποψήφια διδάκτορας, Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας», Παν/μιο Θεσσαλίας, Βαθμός «Άριστα» (9,24) Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Βαθμός «Λίαν Καλώς» (8) Φοιτήτρια Erasmus, Πανεπιστήμιο Κολωνίας, Γερμανία Πρακτική, “Famulantin”, Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Κολωνίας, Γερμανία 3 <sup>ο</sup> Λύκειο Λάρισας, Βαθμός Απολυτηρίου «Άριστα» (19,6) 3 <sup>ο</sup> Γυμνάσιο Λάρισας, Βαθμός Απολυτηρίου «Άριστα» (19,9) 18 <sup>ο</sup> Δημοτικό Σχ. Λάρισας, Βαθμός Απολυτηρίου «Άριστα» (10)
<b>Βραβεία – Διακρίσεις</b> 2013  2003- 2008  2006 2002  1995 2004	Υποτροφία από το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας», λόγω βαθμού «Άριστα» (9,24) 1 <sup>η</sup> θέση σειρά αποφοίτησης, για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής στο Παν/μιο Θεσσαλίας. Υποτροφία κληροδοτήματος «Κωνσταντινίδη Αμύντα» για φοιτητές Ιατρικής του Α.Π.Θ, μετά από 1 <sup>η</sup> θέση σε γραπτές εξετάσεις Υποτροφία Erasmus 2 <sup>η</sup> θέση στο Ν.Λάρισας (Απολυτήριο Λυκείου) και συμμετοχή στο πρόγραμμα Γ.Γ.Ν.Γ «Οι νέοι γνωρίζουν την Ευρώπη» Βραβείο μεταξύ 40 μαθητών στην Ελλάδα, για συγγραφή έκθεσης ιδεών. 2 <sup>ο</sup> Βραβείο ποίησης, Ένωση Συγγραφέων Λογοτεχνών Ευρώπης
<b>Ξένες Γλώσσες</b> Αγγλικά  Γερμανικά	Michigan Proficiency Degree in English (C2), Cambridge Lower Degree in English, Michigan Lower Degree in English Mittelstufen Diplom beim Göthe Institut (C1) , Zertifikat Diplom beim Göthe Institut



#### Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά και σε συνέδρια (σχετιζόμενες με τη διδακτορική διατριβή)

- **Bargiota S.I**, Bonotis K., Messinis I.E., Angelopoulos N.V., (2013), *The Effects of Antipsychotics on Prolactin Levels and Women's Menstruation*, *Schizophr Res Treat*, 2013, 1-10, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/502697>
- **Bargiota S.I**, Bonotis K, Messinis IE, Garyfallos G, Angelopoulos N.V, *Hyperprolactinaemia: psychological aspects and menstrual attitude of schizophrenic women (accepted for publication- Psychiatry Research)*
- **Bargiota S.I**, Bonotis K, Garyfallos G, Messinis IE, Angelopoulos N.V, *The psychometric properties of Menstrual Attitude Questionnaire in a Greek sample (under review- Psychiatric Quarterly)*
- **Bargiota S.I**, Mouzas OD, Bonotis K, Messinis IE, Garyfallos G, Angelopoulos NV, *Validation of Menstrual Attitude Questionnaire (MAQ) in Greece*, Poster Presentation, 16<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry, Madrid 2014
- **Μπαργιώτα Στ**, Μπονώτης Κ, Μεσσήνης Ι, Αγγελόπουλος Ν, Στάθμιση ερωτηματολογίου για τη στάση των ενηλίκων γυναικών απέναντι στην έμμηνου ρύση στην Ελλάδα, Αναρτημένη Ανακοίνωση, 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Ψυχιατρικής, Ιωάννινα 2014

#### Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά και σε συνέδρια

- G. Papazisis, A. Goulas, A. Sarrigiannidis, **S.I. Bargiota**, D. Antoniadis<sup>3</sup>, D. Mpalaris, A. Panderi, V.P. Bozikas, G. Garyfallos, *Association of common ABCB1 polymorphisms with response to antipsychotic therapy in a naturalistic setting, preliminary results*, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X\(14\)70246-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(14)70246-9)
- D.Antoniadis, A. Sarrigiannidis, **S.I Bargiota**, G.Lavrentiadis, G. Garyfallos, *Mirtazapine induced refractory sinus tachycardia and hypertension in a depressed patient (under review)*
- G. Papazisis, A. Goulas, A. Sarrigiannidis, **S.I. Bargiota**, D. Antoniadis<sup>3</sup>, D. Mpalaris, A. Panderi, V.P. Bozikas, G. Garyfallos, *Association of common ABCB1 polymorphisms with response to antipsychotic therapy in a naturalistic setting, preliminary results*, Poster presentation for th 27<sup>th</sup> ECNP Congress, Berlin 2014
- **Μπαργιώτα Στ.**, Παπουλιάκος Ι., Δημητρακόπουλος Γ, Αρσενοπούλου Φ., Μπισμπιγιάννης Ι, Θωμάς Α, Ψυχωτική διαταραχή και Dandy Walker Παραλλαγή, Αναρτημένη Ανακοίνωση, 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Αθήνα 2010.
- **Μπαργιώτα Στ.**, Χειμωνίδης Π, Σάλλα Θ., Ντούρος Ε., Φωτιάδης Π., Μαντάς Χ., Λαυρεντιάδης Γ., Μποζίκας Β., Γαρούφαλλος Γ. Ψυχαναγκαστική –Καταναγκαστική συμπτωματολογία σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, Αναρτημένη Ανακοίνωση, 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ιωάννινα 2014
- Δ.Αντωνιάδης, **Στ. Μπαργιώτα**, Α. Σαρρηγιαννίδης, Γ. Λαυρεντιάδης, Γ. Γαρούφαλλος, *Ανθεκτική φλεβοκομβική ταχυκαρδία και υπέρταση, οφειλόμενη σε λήψη μιρταζαπίνης, Προφορική Ανακοίνωση 2<sup>ο</sup> συνέδριο Κολλεγίου Έρευνας Πρόληψης και Θεραπείας Ψυχιατρικών Διαταραχών, Λάρισα 2014 .*
- Παπαδάκης Ν, **Μπαργιώτα Στ.**, Μπέλλη Μ., Ποιότητα της ατμόσφαιρας στη Θεσσαλονίκη και Υγεία, Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής, Θεσσαλονίκη 2004.
- Ρόκκου Ι, **Μπαργιώτα Στ.**, Σάλλα Θ, Ντούρος Ε, Καραχάλιου ΝΜ, Αρσενάκης Σ, Γαρούφαλλος Γ., *Διάρκεια νοσηλείας και φαρμακευτική αγωγή ασθενών του τμήματος Οξέων της Β΄ Ψυχιατρικής κλινικής Α.Π.Θ.*, Αναρτημένη Ανακοίνωση, 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ιωάννινα 2014
- Σάλλα Θ., **Μπαργιώτα Στ.**, Χειμωνίδης Π., Ρόκκου Ι., Σύρης Γ., Λαυρεντιάδης Γ., Γαρούφαλλος Γ., *Δημογραφικά και Κλινικά στοιχεία Κλινικής Επανερχομένων της Β΄ Ψυχιατρικής Κλινικής κατά το έτος 2013-2014*, Αναρτημένη Ανακοίνωση, 4<sup>ο</sup> Συνέδριο Βιοψυχοκοινωνικής προσέγγισης, Θεσσαλονίκη 2014.
- Χειμωνίδης Π., **Μπαργιώτα Στ.**, Ντούρος Ε, Παναγιωτίδης Π, Νικολαΐδης Ν, Τσούρα Α, Οικονομίδης Ν., Μποζίκας Β., Γαρούφαλλος Γ. *Καταθλιπτικά και ψυχαναγκαστικά συμπτώματα σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επ.*
- Ρόκκου Ι, Σάλλα Θ., **Μπαργιώτα Στ.**, Ντούρος Ε, Αρσενάκης Σ, Καραχάλιου ΝΜ, Γαρούφαλλος ΔΚ, Γαρούφαλλος Γ. *Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία νοσηλευόμενων ασθενών τμήματος οξέων της Β΄ Ψυχιατρικής κλινικής*
- Γρηγορίου Β., Ρόκκου Ι., Μαζούλια Ε., Θεοδωρίδου Β., Αδαμίδου Α., **Μπαργιώτα Στ.**, Καραχάλιου Ν.Μ., Βλαχάκη Α., Κυρόπουλος Γ., Γαρούφαλλος Γ. *Συγκριτική μελέτη της διάρκειας νοσηλείας και αγωγής εξόδου ασθενών που νοσηλεύτηκαν για πρώτη φορά στην Ψυχιατρική Κλινική Ενηλίκων του Π.Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου» και σε τμήμα Οξέων του Ψ.Ν.Θ. Αναρτημένη Ανακοίνωση, 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ιωάννινα 2014.*

#### Δραστηριότητες- Ασχολίες

Reviewer σε διεθνή περιοδικά, Συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα της Β΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Α.Π.Θ-Μουσική (Πτυχίο Αρμονίας της Μουσικής – Διδακτική επάρκεια), Θέατρο, Λογοτεχνία, Κολύμβηση, Τρέξιμο, Ποδηλασία

#### 4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η υπερπρολακτιναιμία αποτελεί μία από τις σημαντικότερες παρενέργειες των αντιψυχωσικών φαρμάκων και προκαλεί ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, μεταξύ των οποίων είναι η αμηνόρροια, που εμφανίζεται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας μετά τη λήψη τυπικών αλλά και ορισμένων άτυπων αντιψυχωσικών παραγόντων.

**Σκοπός:** Σκοπό της έρευνας αποτελεί η αναζήτηση ψυχολογικών συνεπειών αλλά και η διερεύνηση της στάσης απέναντι στην έμμηνο ρύση, ψυχωσικών γυναικών που εμφανίζουν υπερπρολακτιναιμία και αμηνόρροια λόγω λήψης αντιψυχωσικής αγωγής, σε σχέση με εκείνες οι οποίες δεν εμφανίζουν υπερπρολακτιναιμία, ή παρά τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης, δεν εμφανίζουν αμηνόρροια.

**Υλικά- Μέθοδοι:** Εξετάστηκαν 263 γυναίκες, 18-45 ετών, πάσχουσες από ψυχωσική διαταραχή, οι οποίες ελάμβαναν ως μονοθεραπεία ένα από τα αντιψυχωσικά φάρμακα ρισπεριδόνη, αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη και κουετιαπίνη. Διενεργήθηκε αιμοληψία για τον προσδιορισμό των επιπέδων προλακτίνης, ο οποίος πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της χημειοφωταύγειας (CLIA), και χορηγήθηκαν δύο αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια. Η Κλίμακα Ψυχοπαθολογίας SCL-90-R (Symptom Checklist-90-R) και το Ερωτηματολόγιο για τη Στάση των ενήλικων Γυναικών απέναντι στην Έμμηνο Ρύση, MAQ (Menstrual Attitude Questionnaire). Διενεργήθηκε στατιστική ανάλυση και σύγκριση των υποκατηγοριών των κλιμάκων με χρήση πολυμεταβλητής ανάλυσης διακύμανσης (MANOVA).

**Αποτελέσματα:** Από το σύνολο των 263 γυναικών, 139 βρέθηκαν με υπερπρολακτιναιμία και 124 με φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα. Προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα τέσσερα χορηγούμενα σκευάσματα και την υπερπρολακτιναιμία ( $p < 0,0005$ ). Οι γυναίκες που εμφάνισαν υπερπρολακτιναιμία, παρουσιάζουν σημαντικά επιβαρυνόμενη ψυχοπαθολογία όπως κατάθλιψη, παρανοειδή ιδεασμό, άγχος, ψυχωτική συμπεριφορά, θυμό και επιθετικότητα ( $p < 0,0005$ ). Επίσης, θεωρούν την περίοδο ως ένα εξουθενωτικό και ενοχλητικό γεγονός, σε σχέση με τις γυναίκες που δεν εμφανίζουν υπερπρολακτιναιμία, παρόλο που αποτελεί για εκείνες μια απόλυτα φυσική διαδικασία. Δεν μπορούν να προβλέψουν την έναρξη της και αρνούνται τις επιδράσεις της στο σώμα τους ( $p < 0,0005$ ). Από τις 139 υπερπρολακτιναιμικές γυναίκες, 76 εμφάνισαν διαταραχή στην έμμηνο ρύση, κυρίως αμηνόρροια. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες διαφοροποιούνται ως προς την πρόκληση αμηνόρροιας (αλοπεριδόλη > ρισπεριδόνη > ολανζαπίνη > κουετιαπίνη,  $p < 0,0005$ ). Οι γυναίκες που εμφάνισαν αμηνόρροια ασχολούνται περισσότερο με σωματικά ενοχλήματα, εμφανίζουν ψυχαναγκαστικά καταναγκαστικά συμπτώματα, καταθλιπτικές-αγχώδεις διαταραχές, αισθήματα θυμού, εκδηλώσεις επιθετικότητας, φοβίες, παρανοειδή τρόπο σκέψης και λιγότερο αιτιάσεις προσωπικής ανεπάρκειας σε σύγκριση με μη αμηνόρροϊκές ασθενείς ( $p < 0,0005$ ). Ακόμη, δε θεωρούν την έμμηνο ρύση τόσο ενοχλητικό γεγονός, και ενώ δεν μπορούν να προβλέψουν την έναρξη της, αρνούνται τις επιδράσεις στον οργανισμό τους.

**Συμπέρασμα:** Η υπερπρολακτιναιμία και η επακόλουθη αμηνόρροια έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία καθώς και στη στάση απέναντι στην έμμηνο ρύση των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας που πάσχουν από ψυχωσικές διαταραχές. Τα παραπάνω αποτελέσματα έχουν ερευνητική σημασία, καθώς δεν υπάρχουν παρόμοιες μελέτες στη βιβλιογραφία, αλλά και κλινική, αφού η σωστή αντιμετώπιση θα βελτιώσει όχι μόνο την πορεία αλλά και τη ζωή των ασθενών.

#### 4.1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΑΓΓΛΙΚΑ –SUMMARY

**Introduction:** Hyperprolactinemia comprises one of the most frequent consequences of antipsychotic medication and it can have many adverse clinical effects, like amenorrhea, that occurs to women of reproductive age, after being treated with typical and also many of the atypical antipsychotics.

**Objective:** This study aims to investigate the psychological effects and the attitude towards menstruation of psychotic women who suffer from antipsychotic medication induced hyperprolactinaemia that leads to amenorrhea, related to hyperprolactinemic women who have not reported amenorrhea.

**Materials and Methods:** Two hundred and sixty three (263) females, diagnosed with a psychotic disorder (DSM-IV-TR), 18-45 years old, were examined. The patients were under treatment with either risperidone or haloperidol or olanzapine or quetiapine. Blood- sampling was conducted, in order to measure the levels of prolactin in serum. The quantitative determination was made by Chemiluminescence Immuno Assay (CLIA). Then, two self- report psychometric instruments were distributed, the Symptom- Checklist – 90- R (SCL-90-R) questionnaire and the Menstrual Attitude Questionnaire (MAQ). All data were analyzed and the scales and subscales of the questionnaires were compared using the MANOVA model ( Multivariate Analysis of Variance).

**Results:** 139 out of 263 women were found with hyperprolactinemia. Strong statistical significance arose between hyperprolactinaemia and the four antipsychotic agents ( $p < 0.0005$ ). Women who developed high prolactin levels show severe psychopathology, like depression, paranoid ideation, anxiety, psychoticism and hostility ( $p < 0.0005$ ). In addition, they regard menstruation as a debilitating and bothersome effect, although it is considered to be a natural effect and an integral part of their life. Women with hyperprolactinemia cannot predict the onset of menstruation and they deny any effect of it on their bodies. 67 out of 139 hyperprolactinemic women manifested menstrual disturbances, primarily amenorrhea. Statistical significant difference is also observed between the four pharmaceutical substances and the occurrence of amenorrhea (haloperidol>risperidone>olanzapine>quetiapine,  $p < 0.0005$ ). The group of females with absence of menses complain mainly for somatic distress deriving from bodily perceptions, obsessive – compulsive manifestations, depressive and anxiety disorders, feelings of anger, phobic anxiety, paranoid mode of thinking. They occupy themselves less with feelings of personal inadequacy and inferiority in comparison with non- amenorrhoeic patients ( $p < 0.0005$ ). Furthermore, menstruation does not bother them and they refuse its influence on their organism despite the fact that they cannot anticipate its onset.

**Conclusion:** The above mentioned results indicate not only scientific importance, since there are no prior similar studies on this topic, but also clinical significance, which means that proper assessment and management of manifestations like hyperprolactinemia, amenorrhea and their implications could enhance the course of the illness and women's life.

## 5. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 5.1 Ψύχωση

#### 5.1.1. Ορισμός- Ιστορική αναδρομή

Ο όρος ψύχωση προέρχεται από τη σύγχρονη γερμανική ψυχιατρική και χρησιμοποιείται συχνά από τους εμπειρογνώμονες και τους ειδικούς με τη γενική έννοια του «παραλογισμού». Προέρχεται από την ελληνική λέξη «ψυχή» και το πρόθεμα – ώσις, το οποίο στη σύγχρονη ορολογία σημαίνει «οποιαδήποτε ασθένεια από..» [1]. Σύμφωνα με το Λεξικό της Ελληνικής Γλώσσας των Liddell και Scott, ψύχωση είναι το να παρέχει κανείς ζωή ή ψυχή, είναι η αναζωπύρωση. Ο όρος, όμως, στις μέρες μας χρησιμοποιείται κυρίως για να περιγράψει την πνευματική κατάσταση εκείνη, η οποία συνεπάγεται απώλεια ελέγχου και επαφής με την πραγματικότητα [2] .

Αυτή η έννοια «ψύχωση» εισήχθη από τον Ernst von Feuchtersleben το 1845, ο οποίος προσπάθησε να ορίσει την πνευματική νόσο ως ένα σύμπλεγμα του φυσικού με το ψυχικό [3, 4]. Ο Feuchtersleben, επηρεασμένος από τις φιλοσοφικές ιδέες του ρομαντικού κινήματος χρησιμοποίησε αυτόν τον όρο για τις ψυχικές διαταραχές, γιατί πίστευε ότι πρόκειται για «νόσους της προσωπικότητας» και όχι του σώματος ή μόνο του μυαλού. Οι ψυχώσεις ήταν για εκείνον ασθένειες με ένα συνδυασμό συμπτωμάτων που επηρέαζαν την προσωπικότητα ως όλο. Δεν έκανε καμία προσπάθεια να εξηγήσει τις αρχικές ελληνικές λέξεις, σύμφωνα με τις οποίες η λέξη ψύχωση, με βάση τον ορισμό που αναφέρθηκε παραπάνω προέρχεται από το ρήμα ψυχώ, που σημαίνει δίνω ψυχή ή ζωή σε κάποιον ή κάτι [1] . Ο Feuchtersleben είδε τις ψυχώσεις σαν μια υποκατηγορία των νευρώσεων του Cullen [5]. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο όρος νεύρωση, που εισήχθη από τον Cullen χρησιμοποιούνταν για να περιγράψει όλες εκείνες τις καταστάσεις που μπορούσαν κατά κάποιο τρόπο να αποδοθούν σε διαταραχές του νευρικού συστήματος. Σύγχυση εμφανίστηκε στα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα, όταν οι τρεις όροι – ψύχωση, ψυχοnevύρωση και ψυχοπάθεια, όλοι σήμαιναν το ίδιο πράγμα .

Στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα, ο όρος ψύχωση χρησιμοποιήθηκε από υλιστικά σκεπτόμενους ψυχιάτρους όπως οι Wernicke, Meynert, Koeppel και Griesinger . Ο Griesinger ισχυριζόταν ότι οι ασθένειες του μυαλού είναι ισοδύναμες με εκείνες των νεύρων [6]. Ο Wernicke προσάρμοσε τη θεωρία των αντανεκλαστικών στις ψυχώσεις. Το σύστημα του Wernicke βασιζόταν στο ακόλουθο σχήμα: «Μπορεί κανείς να περιγράψει τρεις αδρές ομάδες, την αντίληψη του σώματος, την αντίληψη της προσωπικότητας και την αντίληψη του εξωτερικού κόσμου. Οι εκάστοτε ασθένειες της αντίληψης ονομάζονταν Σωματοψυχώσεις, Αυτοψυχώσεις και Αλλοψυχώσεις.

Στην αρχή του 20<sup>ου</sup> αιώνα, ο Emil Kraepelin, και μετά από αυτόν ο Karl Jaspers και ο Kurt Schneider, αντέστρεψαν το νόημα της νεύρωσης και της ψύχωσης, έτσι ώστε η τελευταία αντιπροσώπευε σημαντική δομική ή έμφυτη ψυχιατρική νόσο [7] . Ο

Kraepelin εισήγαγε τον όρο «πρώιμη άνοια» εννοώντας την ψύχωση σαν ενδογενή νόσο, ενώ ακόμη τότε πίστευε ότι πρόκειται για μεταβολική κατάσταση [8]. Την ταξινόμησε μαζί με τις άλλες «ψυχώσεις» που οφείλονταν σε παθολογικές διεργασίες όπως η αρτηριοσκλήρωση και η επιληψία, και όχι με τις ενδογενείς ψυχώσεις στις οποίες εκείνη την περίοδο συμπεριλαμβάνονταν η μανιοκαταθλιπτική ψύχωση, η παράνοια, και η υστερία. Αργότερα, ο Kraepelin θεώρησε την πρώιμη άνοια “dementia praecox” και τη μανιοκαταθλιπτική ψύχωση “manic-depressive insanity” σαν τις μόνες ενδογενείς ψυχώσεις και χρησιμοποίησε τον όρο ψύχωση πιο ειδικά, για συγκεκριμένες νόσους και όχι για όλη την γκάμα των ψυχικών διαταραχών, όπως είχε κάνει το 1883.

Το 1911, ο Bleuler δημιουργεί τον όρο σχιζοφρένεια προκειμένου να αντικατασταθεί ο όρος «πρώιμη άνοια». Στην ουσία η λέξη σχηματίστηκε από τις ελληνικές λέξεις «σχίζω» και «φρην» (νους). Με τον όρο αυτό, προσπάθησε να μεταφέρει το βάρος της διάγνωσης από το χαρακτήρα της «άνοιας» στην «ενδοψυχική διάσχιση». Συγκεκριμένα μίλησε για «ομάδα σχιζοφρενιών» (the group of schizophrenias). Περιέγραψε, έτσι, τέσσερα συμπτώματα που αργότερα ονομάστηκαν τα «τέσσερα Α», Associations, Affect, Autism, Ambivalence. Επίσης, σε σχέση με τον Kraepelin υπήρξε πιο αισιόδοξος [9].

Ο Kretschmer το 1929 [10], πρότεινε ότι από το φυσιολογικό μέχρι τη νόσο υπάρχει μία συνέχεια. Η σχιζοφρένεια συνδέθηκε με το (φυσιολογικό) σχιζοσυναισθηματικό ταπεραμέντο της σχιζοειδούς διαταραχής προσωπικότητας και η μανιοκαταθλιπτική ψύχωση με το κυκλοθυμικό ταπεραμέντο της μεταιχμιακής διαταραχής προσωπικότητας. Ο Jaspers [11] το 1963 άσκησε κριτική σε αυτή την προσέγγιση θεωρώντας ότι έχει χαθεί η αίσθηση των διαφορών που υπάρχουν ανάμεσα στην προσωπικότητα και τη διαδικασία της ψύχωσης.

Ο Schneider [12], είναι γνωστός για την περιγραφή των ψυχοπαθητικών προσωπικοτήτων ως στατικές διαταραχές. Αυτό που δεν είναι γνωστό είναι ότι είχε αλλάξει γνώμη και είχε διαφοροποιήσει τις ψυχώσεις από άλλες καταστάσεις παρότι είχε αποδεχτεί την πιθανότητα οι ψυχώσεις να εμφανίζονται μετά από ψυχολογικό τραύμα. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι τα πολιτικά δρώμενα και οι απόψεις της εποχής στη χιτλερική Γερμανία έπαιξαν ρόλο, καθώς οι ψυχίατροι έπρεπε να εξακριβώσουν ποιοι ασθενείς ήταν «εκ γενετής ψυχικά άρρωστοι» και επομένως υποψήφιοι για στείρωση και εξορία. Η επιρροή του Schneider στην γερμανόφωνη και αγγλόφωνη ψυχιατρική παρέμεινε και μετά τον πόλεμο, ακόμη και πρόσφατα ο όρος ενδογενείς ψυχώσεις χρησιμοποιείται συχνά.

<b>Ταξινόμηση των ψυχώσεων απο τον Schneider [13]</b>
<i>1. Abnormal Variations of Psychic Life</i>
Abnormal intellectual endowment
Abnormal personality
Abnormal psychic reaction
<i>2. Effects of Illness (and Defective Structures)</i>
Somatic etiology: intoxications, general paralysis of the insane (G.P.I.), other infections, other internal disorders, cerebral defect, cerebral damage, cerebral arteriosclerosis, senile disorder, other cerebral disorders, idiopathic epilepsy
Condition of unknown etiology causing schizophrenia
Condition of unknown etiology causing cyclothymia

Οι άνθρωποι που βιώνουν ψύχωση, αναφέρουν συχνά ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες ή σημαντικές διαταραχές της συμπεριφοράς όπως κατατονική συμπεριφορά και ψυχοκινητική επιβράδυνση [2],[14]. Οι ψευδαισθήσεις είναι αντιλήψεις χωρίς αντικείμενο (λανθασμένες – μη πραγματικές) [15] οι οποίες αναδύονται από μόνες τους σαν κάτι σχετικά νέο, επί της απουσίας κάποιου εξωτερικού ερεθίσματος και εμφανίζονται συγχρόνως με πραγματικές ιδέες [16]- [17]. Από την άλλη πλευρά, οι παραισθήσεις περιγράφονται σαν μετασηματισμοί των ιδεών, οι οποίες προέρχονται από συνδυασμό αναπαραγωγής ιδεών της φαντασίας του υποκειμένου με φυσικές αντιλήψεις [18]. Με άλλα λόγια, οι παραισθήσεις είναι η λάθος αντίληψη ενός εξωτερικού ερεθίσματος. Οι παραληρητικές ιδέες, - πρωταρχικές και δευτερεύουσες- είναι λανθασμένες, ακλόνητες πεποιθήσεις ή ιδέες οι οποίες δε συμβαδίζουν με το εκπαιδευτικό, πολιτισμικό και κοινωνικό υπόβαθρο του ασθενούς. Οι παραληρητικές ιδέες κυριαρχούνται από ασυνήθιστες εμμονές και υποκειμενική βεβαιότητα [19].

Μελέτες ψυχωσικών διαταραχών οδήγησαν τη διεθνή επιστημονική κοινότητα στο να συνειδητοποιήσει την ανάγκη της ταξινόμησης, και του ορισμού κριτηρίων σχετικά με τη ψυχωτική διαταραχή. Έτσι διαμορφώθηκαν ταξινομικά συστήματα με κυριότερα το DSM και το ICD, σύμφωνα με τα οποία κατατάσσονται οι ψυχικές νόσοι σε κατηγορίες και υποκατηγορίες ανάλογα με την κλινική εικόνα και πορεία κάθε ασθενούς. Στα ταξινομικά αυτά συστήματα (DSM-IV TR, ICD-10) δε γίνεται πια ο διαχωρισμός μεταξύ ψύχωσης και νεύρωσης. Είναι πιθανό ότι όσο δεν είναι ξεκάθαρη η αιτιολογία πολλών ψυχιατρικών καταστάσεων, γενικοί όροι όπως νεύρωση και ψύχωση θα παραμένουν ακόμα και αν τα όρια ανάμεσα τους έχουν θολώσει.

Σύμφωνα με το σύγχρονο DSM-5, οι ψυχωτικές διαταραχές ταξινομούνται ως «διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας και άλλες ψυχωτικές διαταραχές», και στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται η σχιζοφρένεια, άλλες ψυχωτικές διαταραχές, και η σχιζότυπη διαταραχή προσωπικότητας. Οι καταστάσεις αυτές ορίζονται από

παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις, αποδιοργανωμένη σκέψη – λόγος, διαταραγμένη ή μη φυσιολογική κινητική συμπεριφορά (συμπεριλαμβανομένης της κατατονίας) και αρνητικά συμπτώματα.

Έτσι, παρόλο που η πρώιμη άνοια ή η σχιζοφρένεια θεωρούνται μία και μοναδική νόσος για περισσότερο από έναν αιώνα, οι ορισμοί και τα όρια έχουν αλλάξει όλο αυτό το διάστημα, και η αιτιολογία και παθοφυσιολογία της νόσου παραμένουν αδιευκρίνιστα. Οι αλλαγές στον ορισμό της σχιζοφρένειας στο DSM-V προσπαθούν να συμπεριλάβουν τις νέες πληροφορίες σχετικά με τη φύση της νόσου οι οποίες έχουν συγκεντρωθεί τις δύο περασμένες δεκαετίες. Ειδικότερα, οι αλλαγές συμπεριλαμβάνουν την εξάλειψη των κλασικών υποτύπων, εξάλειψη ειδικής θεραπείας για τα συμπτώματα «πρώτης γραμμής» του Schneider, καλύτερη σκιαγράφηση της σχιζοφρένειας από τη σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και διασαφήνιση της σχέσης της σχιζοφρένειας με την κατατονία [20]. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί η έμφαση που δόθηκε στο DSM-V στα γνωστικά ελλείμματα που εμφανίζονται στη σχιζοφρένεια, καθώς και ελλείμματα στην ικανότητα του ατόμου να εξάγει συμπεράσματα σχετικά με τους σκοπούς των άλλων ανθρώπων [21]. Πολλές συζητήσεις γίνονται μεταξύ των ερευνητών, καθώς η γνωστική έκπτωση στη σχιζοφρένεια θεωρείται από κάποιους προϊόν νευροεκφυλιστικής διαδικασίας ενώ πολλοί είναι εκείνοι που υποστηρίζουν το ρόλο των αντιψυχωσικών φαρμάκων στη δημιουργία των παραπάνω ελλειμμάτων.

#### 5.1.2. Η ψύχωση σε αρχαία Ελλάδα, Ρώμη, Μεσαίωνα.

Στην ελληνική μυθολογία και στα Ομηρικά έπη, η τρέλα θεωρείται σαν τιμωρία από τους θεούς, και μόνο στην εποχή του Ιπποκράτη η ψυχική νόσος έγινε αντικείμενο επιστημονικής παρατήρησης. Ο Ιπποκράτης σκέφτηκε ότι οι ψυχικές ή πνευματικές διαταραχές οφείλονται σε μη ισορροπία των τεσσάρων χυμών του σώματος (Αίμα, Φλέγμα, Κίτρινη Χολή, Μέλαινα Χολή) και ότι μπορούσαν να θεραπευτούν με την αποκατάσταση αυτής της ισορροπίας μέσω δίαιτας, αφαιμάξεων ή καθαρτικών. Μπορεί για το σύγχρονο κόσμο οι απόψεις του Ιπποκράτη να φαίνονται υπερβολικές και εκκεντρικές αλλά για τον κόσμο του 4<sup>ου</sup> αι. π.Χ αποτελούσαν μια σημαντική πρόοδο σε σχέση με την ιδέα της ψυχικής νόσου ως τιμωρία από τους Θεούς. Στο «Περί Ιερής Νόσου», αναφέρει «Η πραγματική λοιπόν αιτία για την αρρώστια αυτή -όπως και για άλλες σοβαρές αρρώστιες- είναι ο εγκέφαλος...». «Οπωσδήποτε, οι άνθρωποι πρέπει να γνωρίζουν ότι η μοναδική πηγή απ ' όπου προέρχονται οι ηδονές και οι χαρές μας, τα γέλια και τα αστεία μας είναι ο εγκέφαλος' το ίδιο και οι λύπες και οι στενοχώριες...».

Ο Αριστοτέλης (384 – 322 π.Χ) και αργότερα ο Γαληνός (129-199μ.Χ) διεύρυναν τη θεωρία των χυμών του Ιπποκράτη [22] . Παρόλα αυτά δεν είχαν όλοι την ιδέα της «τρέλας» ως κατάρα ή νόσο. Συγκεκριμένα σε ένα έργο του Πλάτωνα, ο Σωκράτης (470-399 π.Χ) αναφέρει « Η τρέλα, δεδομένου ότι προέρχεται σαν δώρο από τον ουρανό,

είναι το κανάλι από το οποίο λαμβάνουμε τις μεγαλύτερες ευλογίες, οι άντρες που δώσανε τα ονόματα τους σε διάφορα πράγματα δεν ένιωσαν ντροπή ούτε την υποτίμησαν, διαφορετικά δε θα το είχαν συνδέσει με το όνομα των ευγενέστερων από τις τέχνες, την τέχνη του να διακρίνει κανείς το μέλλον. Έτσι, η «τρέλα» είναι κάτι ευγενικό και αριστοκρατικό παρά μια καθαρή αίσθηση, έρχεται από το Θεό, ενώ η αίσθηση είναι πιο πολύ ανθρώπινο προϊόν».

Στην αρχαία Ρώμη, ο Ασκληπιάδης και ο νομοθέτης και φιλόσοφος Κικέρωνας (106-43 π.Χ), απέρριψαν τη θεωρία των τεσσάρων χυμών του Ιπποκράτη, υποστηρίζοντας για παράδειγμα ότι η μελαγχολία δεν προκύπτει από την υπερβολική έκκριση της μαύρης χολής αλλά από συναισθήματα όπως φόβος, οργή και πένθος. Δυστυχώς, τον πρώτο αιώνα μ.Χ η επιρροή των Ασκληπιάδη και Κικέρωνα εξασθένησε και ο Κέλσος επανέφερε την ιδέα της ψυχικής νόσου ως τιμωρία από τους θεούς, μια ιδέα που αργότερα ενισχύθηκε από την εξάπλωση του χριστιανισμού και την κατάρρευση της Ρωμαϊκής αυτοκρατορίας.

Στο Μεσαίωνα η θρησκεία έγινε το επίκεντρο των θεραπευτικών διαδικασιών και μαζί με διάφορα άσυλα μερικά μοναστήρια μετατράπηκαν σε κέντρα θεραπείας ψυχικών νόσων. Οι απόψεις του Ιπποκράτη όχι μόνο δεν ξεχάστηκαν αλλά ενσωματώθηκαν στην κυρίαρχη χριστιανική θρησκεία με αποτέλεσμα τα καθαρτικά, οι αφαιμάξεις αλλά και οι εξορκισμοί συνεχίστηκαν για πολύ καιρό σε συνδυασμό με προσευχές και εξομολογήσεις, συμπεριφορές των οποίων κατάλοιπα διακρίνονται μέχρι σήμερα στις κλειστές κυρίως κοινωνίες .

## **5.2 Αντιψυχωσικά φάρμακα**

### **5.2.1 Γενικά, Ιστορία, Δράσεις**

Στις αρχές τις δεκαετίας του 1950 έκαναν την εμφάνιση τους για τη θεραπεία των ψυχωσικών συμπτωμάτων, τα αντιψυχωσικά φάρμακα, αποτελώντας επανάσταση στην καθημερινή ψυχιατρική πράξη. Τότε ξεκίνησε και η συζήτηση σχετικά με την ακρίβεια και την ισχύ του όρου που περιέγραφε τη φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιούνταν για τις ψυχικές νόσους. Ο όρος «νευροληπτικά», που εισήχθη από τον Delay το 1955, δεν είναι ευρέως αποδεκτός. Οι συχνά χρησιμοποιούμενοι όροι «μείζονα ηρεμιστικά», «αντιψυχωσικά», «άτυπα αντιψυχωσικά», «νεώτερα αντιψυχωσικά» θεωρούνται επίσης ασαφείς και μπορούν ισοδύναμα να αντικατασταθούν. Οι όροι πρώτης και δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά θεωρούνται πλέον δόκιμοι και χρησιμοποιούνται ευρύτερα.

Το πρώτο αντιψυχωσικό φάρμακο ήταν η χλωροπρομαζίνη που εισήχθη το 1952 από τους Jean Delay και Pierre Deniker, χωρίς να είναι πλήρως γνωστός ο τρόπος δράσης της. Την εποχή εκείνη επικρατούσε η άποψη ότι μόνο ουσίες που προκαλούν εξωπυραμιδικά συμπτώματα, έχουν αντιψυχωσική δράση (Πίνακας 1). Μάλιστα η πρόκληση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων θεωρήθηκε ταυτόσημη με την κύρια δράση τους,



την πρόκληση καταληψίας σε πειραματόζωα, άποψη που διατηρήθηκε μέχρι το 1972 με την εισαγωγή της κλοζαπίνης. Στις αρχές της δεκαετίας του 1960 ο Paul Janssen κατασκεύασε την αλοπεριδόλη, το φάρμακο που αποτελεί μέχρι σήμερα σκεύασμα αναφοράς ως προς την αποτελεσματικότητά του. Η χρήση της κλοζαπίνης ξεκινά το 1970-1972 αλλά διακόπηκε λόγω αιματολογικών παρενεργειών. Το 1989, όταν επανακυκλοφόρησε η κλοζαπίνη για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας ξεκίνησε ουσιαστικά η κυκλοφορία των άτυπων ή δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικών φαρμάκων [9].

Στη δεκαετία του 1960 παρουσιάστηκαν οι πρώτες πληροφορίες σχετικά με τη δράση των νευροληπτικών στους υποδοχείς της ντοπαμίνης του μεσομεταιχμιακού συστήματος. Τη δεκαετία του 1970 επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη των  $D_1$  και  $D_2$  υποδοχέων ντοπαμίνης, και αργότερα των  $D_3$ ,  $D_4$ , και  $D_5$  [23]. Τα τυπικά αντιψυχωσικά αποκλείουν μη εκλεκτικά τους  $D_2$  ντοπαμινεργικούς υποδοχείς σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου. Η αντιψυχωσική τους δράση η οποία συμπεριλαμβάνει τη μείωση των ψευδαισθήσεων και άλλων ψυχωσικών συμπτωμάτων είναι αποτέλεσμα του αποκλεισμού των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο μεσομεταιχμιακό (δρεπανοειδές) σύστημα του εγκεφάλου, ενώ με τη δράση τους στο ραβδωτό σώμα (μελανοραβδωτή οδός), τα τυπικά αντιψυχωσικά προκαλούν εξωπυραμδικά ανεπιθύμητα συμπτώματα [24]. Εκτός από τους  $D_2$ , τα πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά αποκλείουν και  $\alpha_1$  αδρενεργικούς υποδοχείς,  $H_1$  ισταμινικούς υποδοχείς και υποδοχείς ακετυλοχολίνης.

Έτσι, δείχνουν αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των θετικών συμπτωμάτων αλλά όχι ειδικότητα στην αντιμετώπιση των αρνητικών συμπτωμάτων. Υπάρχουν διάφορα τυπικά αντιψυχωσικά τα οποία αναφέρονται παρακάτω.

Τα πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά είναι τα εξής:

- Φαινοθειαζίνες

Αλειφατικές : προμαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβοπρομαζίνη, προμεθαζίνη, τα πρώτα αντιψυχωσικά φάρμακα..

Πιπεριδινικές: θειοριδαζίνη

Πιπεραζινικές: τριφθοριοπεραζίνη, θειοπροπεραζίνη, περφαιναζίνη

- Θειοξανθένια: όπως η ζουκλοπενθιξόλη, η φλουπενθιξόλη και το χλουροθειξένιο
- Βουτυροφαινόνες: ιδιαίτερα η αλοπεριδόλη που βελτίωσε την αποτελεσματικότητα της αντιψυχωσικής θεραπείας, η μενπεριδόλη και η δροπεριδόλη.
- Διφαινυλοβουτυλοπιπεριδίνες: πιμοζίδη, φλουσπιριλένη, διβενζοξαζεπίνες, λοξαπίνη.

Περίπου 40 χρόνια μετά την εισαγωγή των ανταγωνιστών των ντοπαμινεργικών υποδοχέων, αναπτύχθηκε μια νέα γενιά αντιψυχωσικών φαρμάκων, με ένα άλλο είδος ανεπιθύμητων ενεργειών και με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση των συ-

μπτωμάτων. Τα φάρμακα αυτά ονομάζονται άτυπα- δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά φάρμακα [25]. Η κλοζαπίνη ήταν το πρώτο άτυπο αντιψυχωσικό φάρμακο ενώ πλέον είναι διαθέσιμα και διάφορα άλλα όπως η ρισπεριδόνη, η ολανζαπίνη, η κουετιαπίνη, η ζιπρασιδόνη, η αριπιπραζόλη (μερικοί τα κατατάσσουν στην τρίτη γενιά αντιψυχωσικών φαρμάκων), η παλιπεριδόνη και η ζοτεπίνη.

Ειδικότερα, τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς είναι τα εξής:

- Αμισουλπρίδη
- Αριπιπραζόλη
- Ζιπρασιδόνη
- Κλοζαπίνη
- Κουετιαπίνη
- Ολανζαπίνη
- Ρισπεριδόνη
- Παλιπεριδόνη
- Σερτινδόλη

Οι βενζαμίνες είναι μια κατηγορία αντιψυχωσικών τα οποία θεωρείται από πολλούς επιστήμονες ότι ανήκουν στα άτυπα αντιψυχωσικά παρότι εισήχθησαν κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960.

Τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς διαφέρουν από τα τυπικά νευροληπτικά στον τρόπο πρόσδεσης στους υποδοχείς. Αποκλείουν ταυτόχρονα τους σεροτονινεργικούς 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> και 5-HT<sub>2C</sub> υποδοχείς και τους ντοπαμινεργικούς D<sub>2</sub> υποδοχείς, με εξαίρεση την αμισουλπρίδη που αποκλείει ισχυρά τους D<sub>2</sub> και D<sub>3</sub>, και για το λόγο αυτό πολλοί συγγραφείς την περιγράφουν μαζί με τα τυπικά αντιψυχωσικά. Τα άτυπα αντιψυχωσικά παρουσιάζουν υψηλότερη αναλογία αποκλεισμού 5HT<sub>2A</sub> σεροτονινεργικών και D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικών υποδοχέων (5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub>>1) εκτός από αριπιπραζόλη).

Επιπροσθέτως, έχουν ικανότητα σύνδεσης με διάφορα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, δείχνοντας εκλεκτικότητα για το μεσομεταιχμιακό (θετικά συμπτώματα) παρά για το ραβδωτό ντοπαμινικό σύστημα (εξωπυραμιδικά συμπτώματα- Πίνακας 1). Καλούνται ανταγωνιστές σεροτονίνης-ντοπαμίνης SDAs ενώ τα τυπικά αντιψυχωσικά είναι ισχυροί ανταγωνιστές των D<sub>2</sub> υποδοχέων με χαμηλή συγγένεια για τους D<sub>1</sub> υποδοχείς και χωρίς σημαντικές σεροτονινεργικές δράσεις [26]. Πρωταρχικός θεραπευτικός στόχος των νευροληπτικών είναι η μείωση της έντασης των συμπτωμάτων και η πρόληψη ψυχωσικής υποτροπής. Συνεπώς, τα νεώτερα αντιψυχωσικά παρουσιάζουν ένα πλεονέκτημα στη θεραπεία της σχιζοφρένειας αλλά οι επιπλοκές τους οφείλονται κυρίως στις σεροτονινεργικές τους ιδιότητες. Υποστηρίζεται ότι ο αποκλεισμός των 5HT<sub>2</sub> υποδοχέων κατευνάζει τα αποτελέσματα του αποκλεισμού των D<sub>2</sub> υποδοχέων και μειώνει τα εξωπυραμιδικά ανεπιθύμητα συμπτώματα.

Τα πρώτης αλλά και τα δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά, δρουν σε μεγάλο φάσμα νευροδιαβιβαστικών συστημάτων σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου αποκλείοντας διάφορους υποδοχείς με αποτέλεσμα το κάθε σκεύασμα να έχει ξεχωριστή αποτελεσματικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακες 2, 3). Για παράδειγμα, το πρώτης γενιάς αντιψυχωσικό φάρμακο αλοπεριδόλη έχει υψηλή συγγένεια με  $D_2$  ντοπαμινεργικούς και  $\sigma_1$  υποδοχείς και μειωμένη συγγένεια για τους  $5HT_{2A}$  και  $\alpha_1$  υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη είναι ένα νεώτερο αντιψυχωσικό που έχει υψηλή συγγένεια με τους  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_7$ ,  $\alpha_1$ ,  $H_1$ ,  $D_2$ ,  $\alpha_2$  και  $5HT_{1D}$  υποδοχείς [24]- [27].

**Πίνακας 1:** Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Οξέα σύνδρομα	Χρόνια σύνδρομα
Οξείες δυστονικές κρίσεις	Όψιμη δυσκινησία
Παρκινσονισμός	Χρόνια ακαθησία
Ακαθησία	
Δυστονία	

**Πίνακας 2:** Αποκλεισμός υποδοχέων και ανεπιθύμητες ενέργειες

<i>Υποδοχείς</i>	<i>Ανεπιθύμητες ενέργειες</i>
αποκλεισμός $\alpha_1$ αδρενεργικών υποδοχέων	ζάλη, πτώση της libido υπόταση, ταχυκαρδία
αποκλεισμός $D_2$ ντοπαμινεργικών υποδοχέων	εξωπυραμιδικά συμπτώματα, υπερπρολακτιναιμία
αποκλεισμός $H_1$ ισταμινικών υποδοχέων	υπόταση, υπνηλία, κατάπτωση, αύξηση βάρους
αποκλεισμός μουσκαρινικών υποδοχέων	Θολωμένη όραση, δυσκολιότητα, δυσουρία, ταχυκαρδία, ξηροστομία
αποκλεισμός $5HT_2$ σεροτονινεργικών υποδοχέων	διαταραχές εκσπερμάτωσης, υπόταση, ημικρανία

**Πίνακας 3:** Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιψυχωσικών φαρμάκων

1 <sup>ης</sup> γενιάς	2 <sup>ης</sup> γενιάς
Από αποκλεισμό υποδοχέων ντοπαμίνης	Μεταβολικές (αύξηση ΒΣ, ΣΔ, υπερλιπιδαιμία)
Από αποκλεισμό υποδοχέων ακετυλοχολίνης	Εξωπυραμιδικά συμπτώματα, Παρκινσονισμός
Από αποκλεισμό H <sub>1</sub> ισταμινικών υποδοχέων	Υπερπρολακτιναιμία
Από αποκλεισμό α <sub>1</sub> αδρενεργικών υποδοχέων	Επιμήκυνση του QT στο ΗΚΓ
Σπάνιες ιδιοσυγκρασιακές (φωτοευαισθησία, λευκοπενία, μελαχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, χολοστατικός ίκτερος)	Αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες Καταστολή, υπνηλία Ακοκκιοκυτταραιμία Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Είναι καλά εδραιωμένο στη βιβλιογραφία ότι οι συνάψεις ντοπαμίνης στον εγκέφαλο είναι απαραίτητες για την απόκτηση και διατήρηση ακτινωτής πολύπλοκης διασταυρούμενης συμπεριφοράς ενώ η σεροτονινεργική λειτουργία είναι υπεύθυνη για τη γνώση και τη μνήμη. Επομένως, η χρόνια θεραπεία με τυπικά και άτυπα αντιψυχωσικά, συγκεκριμένα με κλοζαπίνη, αλοπεριδόλη και ρισπεριδόνη προκαλεί βλάβη στην απόκτηση και διατήρηση συναισθηματικών πληροφοριών, ενώ η θεραπεία με ολανζαπίνη δεν έχει καμία επίδραση [26]. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα τυπικά αντιψυχωσικά διασπούν τη διαδικασία της μνήμης στα ζώα, παρόλο που υπάρχουν μερικοί ερευνητές που αναφέρουν βελτίωση της μνήμης [28], [29]. Η αλοπεριδόλη προκαλεί αύξηση των άσκοπων κινήσεων της κάτω γνάθου σε ποντικούς ενώ η ολανζαπίνη, η κλοζαπίνη και η ρισπεριδόνη δεν ακούν καμία δράση [26]-[30]. Μια άλλη έρευνα σε ποντίκια έδειξε ότι και τα τυπικά και τα άτυπα αντιψυχωσικά οδηγούν σε σημαντικές αλλαγές στο σωματικό βάρος και στον εμμηνορρυσιακό κύκλο σε θηλυκά ποντίκια. Συγκεκριμένα, η αλοπεριδόλη προκαλεί αύξηση της μάζας σώματος και η ρισπεριδόνη αυξάνει τη λήψη τροφής.

Ποικίλες μελέτες έχουν ερευνήσει την αντιψυχωσική αγωγή και τα σημαντικά αποτελέσματα της στην ενδοκρινική ανθρώπινη λειτουργία [24],[30],[31],[32],[33],[34]. Άντρες αλλά και γυναίκες που θεραπεύονται με αντιψυχωσικά φάρμακα υποφέρουν από ιατρικής φύσης προβλήματα που σχετίζονται με την ενδοκρινική λειτουργία και ιδιαίτερα από υπερπρολακτιναιμία, η οποία απορρέει από τα φάρμακα που συνδέονται με D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Συνεπώς, το επίπεδο της προλακτίνης παίζει σημαντικό ρόλο ως δείκτης ανταπόκρισης στην αντιψυχωσική αγωγή [33]-[35].

## 5.3 Προλακτίνη (PRL)

### 5.3.1 Γενικά

Η προλακτίνη είναι μια μονής αλύσου πεπτιδική ορμόνη, δομικά και αναπτυξιακά ομόλογη με την αυξητική ορμόνη GH. Ταυτοποιήθηκε ως ξεχωριστή ορμόνη στις αρχές της δεκαετίας του 1970 [36], όταν βρέθηκε, με τη χρήση ραδιοανοσοανάλυσης RIA (Radioimmunoassay) ότι αποτελείται από 199 αμινοξέα με έξι υπολείμματα κυστεΐνης και τρεις ενδομοριακούς δισουλφιδικούς δεσμούς μεταξύ τους [37]. Υπάρχουν πολλά γνωστά είδη της προλακτίνης που προκύπτουν εξαιτίας αλλαγών στη μετάφραση των γονιδίων. Το γονίδιο της προλακτίνης στο χρωμόσωμα 6 έχει 40% ομοιότητα με το γονίδιο της υποφυσιικής αυξητικής ορμόνης, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17 [38]- [39]. Η προλακτίνη συντίθεται και εκκρίνεται κυρίως από τα λακτοτρόπα και τα μαστοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης [40]-[41]. Στον άνθρωπο αυτά τα εξειδικευμένα κύτταρα ταυτοποιούνται με τη χρήση ειδικών για κάθε είδος αντισωμάτων προλακτίνης. Ο υποδοχέας της προλακτίνης PRL-R είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που ανήκει στη μεγάλη οικογένεια των υποδοχέων της κυττοκίνης. Εντοπίζεται στον ιστό του μαστού και της ωοθήκης αλλά και σε περιφερικούς ιστούς [42]. Εκτός από την πρόσθια υπόφυση, και άλλες περιοχές και ιστοί έχουν τη δυνατότητα έκκρισης προλακτίνης [42, 43]. Μελέτες στα ζώα αποκάλυψαν ότι σημεία όπως ο υποθάλαμος, ο ιππόκαμπος, ο τελικός εγκέφαλος, το διάφραγμα, η αμυγδαλή, ο φλοιός του εγκεφάλου, ο νωτιαίος μυελός, τα χοριοειδή πλέγματα και τα όργανα κυκλοφορίας του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, συνθέτουν και εκκρίνουν προλακτίνη [44]- [45]. Αξίζει να αναφερθεί ότι η προλακτίνη εκκρίνεται κατά τη διάρκεια του θηλασμού σαν απάντηση στη διέγερση της θηλής, και σαν αντίδραση στο στρες [41].

Η απελευθέρωση προλακτίνης από την υπόφυση γίνεται κατά ώσεις και ακολουθεί ημερήσιο ρυθμό. Υψηλότερη συγκέντρωση προλακτίνης στο πλάσμα εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου και μειώνεται κατά τη διάρκεια των υπολοίπων ωρών, φτάνοντας στα κατώτερα όρια το μεσημέρι [41, 43]. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, η έκκριση της προλακτίνης είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια του σταδίου REM. Επίσης τα επίπεδα της προλακτίνης υπόκεινται σε εποχικές αλλαγές (υψηλότερα την άνοιξη και το καλοκαίρι) [46], [47], [48]. Μια αύξηση στην απελευθέρωση της προλακτίνης εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη (μέχρι και 200ng/ml) και στο θηλασμό (μέχρι και 300ng/ml) [49-53]. Παρόλο που η προλακτίνη δεν αποτελεί ορμόνη που μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως ή μετά την εμμηνοπάυση, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα προλακτίνης διαφέρουν σημαντικά κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου [54].

Αυτός ο ρυθμός δεν εξαρτάται από τον ύπνο αλλά από έναν σιρκαδικό βιορυθμισμό στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου. Η έκκριση της προλακτίνης

ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο. Ο νευροδιαβιβαστής ντοπαμίνη, ανήκει στις κατεχολαμίνες, και αποτελεί ένα μικρό και σχετικά απλό μόριο με ποικίλες δράσεις. Δρα σαν πρωταρχικός αποκλειστής της προλακτίνης και φτάνει στην υπόφυση μέσω ντοπαμινεργικών νευρώνων του περικοιλιακού και τοξοειδή πυρήνα του μέσου υποθαλάμου, μέσω του φλεβικού δικτύου της υπόφυσης [41, 42, 55], μέσω δηλαδή ενός δικτύου αγγείων και νεύρων που ρυθμίζονται από την ίδια την προλακτίνη, από οιστρογόνα και από άλλα νευροπεπτίδια και νευροδιαβιβαστές. Η ντοπαμίνη συνδέεται στους τύπου 2, D<sub>2</sub> υποδοχείς ντοπαμίνης οι οποίοι συνδέονται λειτουργικά με διαμεμβρανικές πρωτεΐνες και G- πρωτεΐνες, και καταστέλλει τη φυσική εκκριτική δράση των λακτοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης. Εκτός από τον αποκλεισμό της απελευθέρωσης της προλακτίνης ελέγχοντας τους διαύλους ασβεστίου, η ντοπαμίνη ενεργοποιεί διάφορες ενδοκυττάρια οδούς και καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου της προλακτίνης και τον πολλαπλασιασμό των λακτοτρόπων κυττάρων [56]. Η ντοπαμίνη διεγείρει τους D<sub>2</sub> υποδοχείς της ντοπαμίνης που βρίσκονται στην επιφάνεια των λακτοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης, κι έτσι διεγείρει έναν τονικό αποκλεισμό στην έκκριση της προλακτίνης. Από την άλλη πλευρά, η σεροτονίνη οδηγεί στην απελευθέρωση της προλακτίνης [24, 41, 57]. Νευροπεπτίδια όπως ο εκλυτικός της θυρεοτρόπου ορμόνης παράγοντας (TRF), η οξυτοκίνη, το αγγειοενεργό εντερικό πολυπεπτίδιο και το πεπτίδιο ιστιδίνης- μεθειονίνης, που είναι υπό τον έλεγχο της σεροτονίνης, προάγουν την έκκριση της προλακτίνης.

Έτσι, η ομοιόσταση της προλακτίνης θα πρέπει να εξετάζεται στα πλαίσια μιας ισορροπίας ανάμεσα στη δράση της ντοπαμίνης σαν αποκλειστή και των διαφόρων υποθαλαμικών και τοπικών παραγόντων που δρουν διεγείροντας την έκλυση της προλακτίνης, χωρίς βέβαια κανένα από τους παράγοντες αυτούς να έχει οριστεί μέχρι σήμερα σαν πρωταρχικό αίτιο απελευθέρωσης της [56].

Στα θηλαστικά, οι δύο περιοχές καλύτερης έκκρισης της προλακτίνης, είναι ο μαζικός αδένας και η ωθήκη. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τον κύριο ρόλο της προλακτίνης στον άνθρωπο που είναι η ανάπτυξη του μαζικού αδένος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η πρόκληση του θηλασμού μέσω της γαλακτογένεσης και της γαλακτοποίησης ( σύνθεση και προώθηση της έκκρισης γάλακτος). Παρόλα αυτά, στα ζώα η προλακτίνη εξυπηρετεί περίπου 30 βιολογικούς σκοπούς, συνεισφέροντας στην ομοιόσταση του οργανισμού των θηλαστικών. Ρυθμίζει τα στεροειδή του φύλου, την αναπαραγωγική λειτουργία, καθώς και το θηλασμό [41, 43, 57].

### 5.3.2 Δράσεις Προλακτίνης

Η προλακτίνη ρυθμίζει μια πληθώρα βιολογικών γεγονότων σχετικών ή μη, με την αναπαραγωγή [58]. Μερικές από τις δράσεις της λαμβάνουν χώρα στον εγκέφαλο. Συγκεκριμένα, η προλακτίνη προάγει τη μητρότητα και το θηλασμό [59], καταστέλλει τη

γονιμότητα [60], διεγείρει τη δημιουργία και επιβίωση των νευρώνων [61], ρυθμίζει τη νευροδιαβίβαση και την απελευθέρωση νευροπεπτιδίων [59, 62], και βοηθά στην εξασθένηση των προερχόμενων από το stress νευροενδοκρινικών και αγχωδών εκδηλώσεων [63, 64]. Αναφέρεται συχνά ως η ορμόνη του stress επειδή ένας αριθμός φυσικών και συναισθηματικών στρεσογόνων αιτιών προάγουν την απελευθέρωση της από την αδενούποψη στην κυκλοφορία [65]. Η άνοδος των επιπέδων της προλακτίνης και η απελευθέρωση της στην κυκλοφορία θεωρείται μια προσαρμογή που διασφαλίζει την επάρκεια του ανοσιακού συστήματος [66, 67] και τις κατάλληλες φυσιολογικές και συμπεριφορικές απαντήσεις στο stress [63, 64].

Ο υποδοχέας της προλακτίνης εκφράζεται σε διάφορα κύτταρα που παίρνουν μέρος στην ανοσία, στα οποία αυτή η ορμόνη ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και την απελευθέρωση παραγόντων φλεγμονής [67]. Η προλακτίνη εμποδίζει την προκαλούμενη από το stress παραγωγή των ανοσοκατασταλτικών στεροειδών [68] και την προκαλούμενη από το stress αύξηση της έκκρισης της κορτικοτροπίνης. Επίσης η προλακτίνη μειώνει την αγχώδη συμπεριφορά και ο αποκλεισμός των υποδοχέων προλακτίνης στον εγκέφαλο εμποδίζει και την καταστολή της προλακτίνης από την ενεργοποίηση του άξονα Υποθάλαμος Υπόφυση Επινεφρίδια, και την αγχολυτική της δράση [63]. Αυτές οι κεντρικές δράσεις της ορμόνης, ίσως να μετριάζονται από την προλακτίνη που υπάρχει στην κυκλοφορία και εισδύει στον εγκέφαλο αφού περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω των υποδοχέων στα χοριοειδή πλέγματα [69, 70]. Επιπροσθέτως, το mRNA της προλακτίνης εκφράζεται σε υποθαλαμικό ιστό [58, 59, 71, 72] και παρόλο που δεν έχει καταγραφεί μέχρι τώρα η ακριβής θέση στον εγκέφαλο η προλακτίνη ίσως λειτουργεί σαν νευροπεπτίδιο ρυθμίζοντας τις σχετιζόμενες με το stress απαντήσεις.

Η δομική πολυμορφία της προλακτίνης προσθέτει πολυπλοκότητα στις δράσεις της. Στον υποθάλαμο διαχωρίζεται πρωτεολυτικά σε αγγειοκυστίδια (vasoinhibins) [71], μια οικογένεια από αζωτούχα τελομερή κλάσματα προλακτίνης με μοριακή μάζα που κυμαίνεται από 14 μέχρι 18 kDa, των οποίων η σύνδεση σε υποδοχείς διαφέρει από τους υποδοχείς προλακτίνης [73] στην άσκηση επιδράσεων αντίθετων από εκείνες που προκαλεί ολόκληρη η ορμόνη στα αιμοφόρα αγγεία. Η προλακτίνη διεγείρει την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων (αγγειογένεση), ενώ τα αγγειοκυστίδια εμποδίζουν την αγγειογένεση. Οι δομικές διαφορές προέρχονται από το γεγονός ότι διαφορετικές πρωτεάσες παράγουν διαφορετικά κλάσματα διαχωρίζοντας το μόριο της προλακτίνης κοντά ή μέσα σε διάφορα σημεία του μεγάλου δισουλφιδικού δεσμού που συνδέει τις άλφα έλικες 3 και 4 [74].

## 5.4 Υπερπρολακτιναιμία

### 5.4.1 Γενικά

Η υπερπρολακτιναιμία ορίζεται ως αύξηση στα επίπεδα της προλακτίνης στην κυκλοφορία και αναπαριστά την πιο συχνή δυσλειτουργία των ορμονών της υπόφυσης που συναντάται στη κλινική πράξη. Τα φυσιολογικά επίπεδα της προλακτίνης στο πλάσμα είναι κάτω από 25μg/L στις γυναίκες και κάτω από 20μg/L στους άντρες. 1μg/L ισοδυναμεί με 21,2mU/L (WHO Standard 84/50). Ωστόσο, οι τιμές αναφοράς ποικίλουν μέχρι και τα 35 μg/L (700 mU/L) για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [42]. Ο ημερήσιος ρυθμός έκκρισης της προλακτίνης οδηγεί στο να θεωρείται κατάλληλη η λήψη δείγματος αίματος για μέτρηση των επιπέδων της περίπου 2 ώρες μετά την πρωινή αφύπνιση [41].

Υπάρχουν πολλές αιτίες για την πρόκληση υπερπρολακτιναιμίας (Διάγραμμα 1) [57],[75]. Επίσης, η προλακτίνη του ορού ανεβαίνει μετά από άσκηση, γεύματα, σεξουαλική πράξη, μικρές χειρουργικές επεμβάσεις, γενική αναισθησία, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, επιληπτική κρίση (και ηλεκτροσπασμοθεραπεία) και άλλες περιπτώσεις από οξύ στρες [46],[49, 76, 77]. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι πολλές πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι οι καπνιστές ή οι πρώην καπνιστές που βρίσκονται υπό αντιψυχωσική αγωγή έχουν σημαντικά χαμηλά επίπεδα προλακτίνης σε σύγκριση με τους μη καπνιστές [78-80]. Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα είναι ισχυρός ενεργοποιητής του ενζύμου 1A2 του κυτοχρώματος P450 1A2, και ίσως για αυτό το λόγο να οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα ορισμένων αντιψυχωσικών φαρμάκων, οδηγώντας σε χαμηλή συγκέντρωση της προλακτίνης [78].

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Pituitary Society τιμές της προλακτίνης γύρω από 100μg/L (~2000 mU/L) πιθανόν προέρχονται από ψυχιατρικά φάρμακα, οιστρογόνα, λειτουργικές αιτίες ή μικροπρολακτινώματα, ενώ τα μακροαδενώματα σχετίζονται με επίπεδα πάνω από 250 μg/L (~5000 mU/L) [81].

Σε ότι αφορά την ανταπόκριση των επιπέδων της προλακτίνης στην αντιψυχωσική θεραπεία έχει βρεθεί επανειλημμένα ότι είναι ισχυρότερη σε γυναίκες παρά σε άντρες [32, 82-84]. Η διαφορά εξηγείται από την ικανότητα των οιστρογόνων να ανυψώνουν τα επίπεδα ορού της προλακτίνης [33, 82]. Συγκεκριμένα, τα οιστρογόνα αυξάνουν τον αριθμό των λακτοτρόπων κυττάρων στην πρόσθια υπόφυση και ενεργούν στον υποθάλαμο μειώνοντας την αναλογία σε ντοπαμίνη [82]. Ανάμεσα σε άρρενες ασθενείς, η ηλικία βρέθηκε να μην επηρεάζει καθόλου τη συγκέντρωση της προλακτίνης, ενώ στις γυναίκες, μικρότερη ηλικία σχετίστηκε με υψηλότερες τιμές προλακτίνης [41, 85]. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εμφανίζουν αύξηση της προλακτίνης από αντιψυχωσικά πιο συχνά από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [32].



#### 5.4.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες της υπερπρολακτιναιμίας

Στην κλινική πράξη οι ανεπιθύμητες δράσεις της υπερπρολακτιναιμίας δεν εκτιμούνται επαρκώς στους ψυχιατρικούς ασθενείς είτε προκαλούνται από φαρμακευτική αγωγή είτε από άλλη αιτία [41, 55] (Διάγραμμα 1).

#### 5.4.3 Αντιμετώπιση ασθενών που πάσχουν από υπερπρολακτιναιμία

##### 5.4.3.1 Κλινική εκτίμηση

Η αρχική εκτίμηση ενός ασθενούς με συμπτώματα υπερπρολακτιναιμίας και μονίμως αυξημένα επίπεδα της προλακτίνης στον ορό θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές κλινικό και φαρμακευτικό ιστορικό, φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης των οπτικών πεδίων, τεστ εγκυμοσύνης, αιματολογικές εξετάσεις ρουτίνας (νεφρική, ηπατική λειτουργία), έλεγχο θυρεοειδικής λειτουργίας και έλεγχο ύπαρξης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Μια απλή μέτρηση της προλακτίνης είναι συνήθως επαρκής για τη διάγνωση αλλά σε περίπτωση σημαντικού στρες κατά την αιμοληψία πιθανόν να απαιτηθεί επαναληπτική μέτρηση. Ασθενείς με μεγάλες μάζες στην υπόφυση θα πρέπει να ελέγχονται για ανεπάρκεια του πρόσθιου λοβού.

Η ανθρώπινη προλακτίνη συντίθεται ως μια προορμόνη με μοριακό βάρος 26000 kDa. Όταν η προορμόνη αυτή διαχωρίζεται, το πολυπεπτίδιο που προκύπτει έχει μοριακό βάρος 23,000kDa, και αυτό το μονομερές αντιπροσωπεύει την πλειονότητα της ολικής προλακτίνης. Στον ορό, επίσης, υπάρχει μια μορφή των 50000kDa που ορίζεται ως μεγάλη προλακτίνη, και ένα άλλο είδος των 100000 kDa που ονομάζεται πολύ μεγάλη προλακτίνη (big big prolactin). Γενικά, για να προκύψει αυτό το βιολογικά ανενεργό μόριο της πολύ μεγάλης προλακτίνης που λέγεται μακροπρολακτίνη δημιουργούνται συμπλέγματα προλακτίνης με αντισώματα ανοσοσφαιρίνης G. Το μόριο αυτό της μακροπρολακτίνης ανιχνεύεται με τις περισσότερες ανοσομεθόδους και συνεπώς τα επίπεδα της προλακτίνης ανευρίσκονται υψηλά και η κατάσταση ονομάζεται μακροπρολακτιναιμία [86].

Η μακροπρολακτιναιμία αναγνωρίζεται εδώ και πολλά χρόνια και πιθανολογείται ως διάγνωση όταν ένας ασθενής με υπερπρολακτιναιμία δεν έχει τα τυπικά συμπτώματα και καθόλου ακτινολογικές ενδείξεις για όγκο στην υπόφυση [87]- [88]. Η μακροπρολακτιναιμία συναντάται και στα δύο φύλλα και ιδιαίτερα στην εγκυμοσύνη λόγω της πρόσδεσης της προλακτίνης σε ειδικά αυτοαντισώματα. Η συχνότητα της μακροπρολακτιναιμίας σε ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία ποικίλει από 18 – 42% με βάση μετρήσεις εργαστηρίων, ενώ σύμφωνα με την κλινική ενδοκρινολογική πράξη είναι κοντά στο 10%. Από τη στιγμή που μπορεί να τεθεί λανθασμένη διάγνωση για υπερπρολακτιναιμία λόγω της παρουσίας μακροπρολακτιναιμίας, αυτό θα οδηγήσει πιθανόν σε κακή διαχείριση των εν λόγω ασθενών. Κάτι τέτοιο μπορεί να συμβεί σε περιπτώσεις ασθενών που όπως αναφέρθηκε νωρίτερα δεν παρουσιάζουν εμφανή συ-

μπτώματα υπερπρολακτιναιμίας. Η λήψη πολυαιθυλενικής γλυκερόλης είναι η μέθοδος επιλογής για την επιβεβαίωση της μακροπρολακτιναιμίας η οποία από μόνη της δεν έχει καμία κλινική σημασία παρόλο που σχεδόν στο 5% αυτών των περιπτώσεων συνυπάρχει παθολογικό αίτιο στην υπόφυση [89].

#### 5.4.3.2 Ακτινολογική εκτίμηση

Οι ασθενείς με εμμένουσα υπερπρολακτιναιμία είναι απαραίτητο να εξετάζονται για πιθανές δομικές βλάβες στην περιοχή του υποθαλάμου και της υπόφυσης, αφού πρώτα έχουν εξαιρεθεί άλλες συχνές αιτίες. Η Μαγνητική Τομογραφία MRI αποτελεί τη μέθοδο εκλογής, με τη χρήση γαδολινίου, για τη βελτίωση της απεικόνισης των μικροαδενωμάτων. Εάν η χρήση MRI αντενδείκνυται, τότε η καλύτερη διαθέσιμη επιλογή είναι η χρήση αξονικής τομογραφίας CT με ενδοφλέβιο σκιαστικό [90].

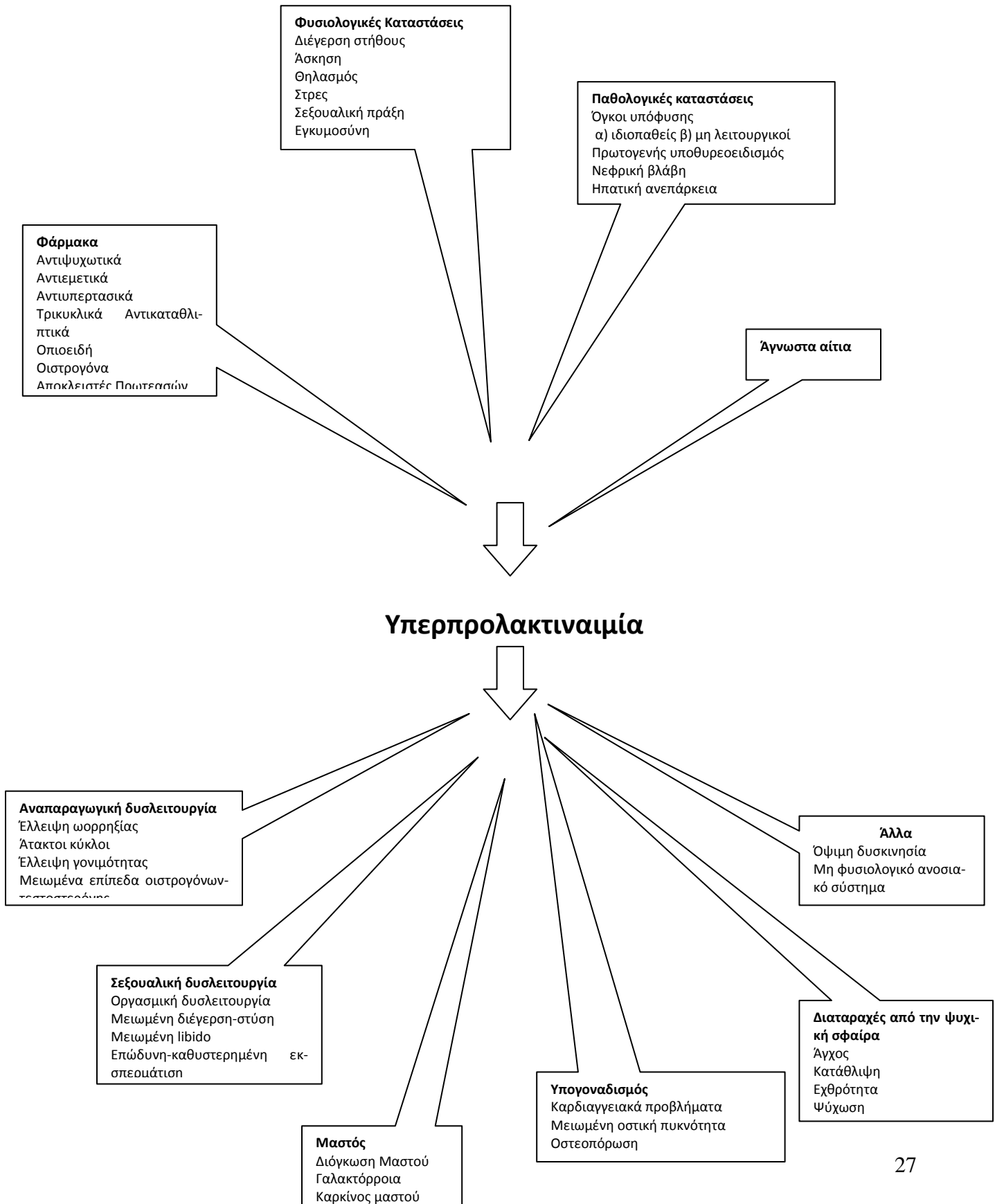
#### 5.4.4 Θεραπεία της υπερπρολακτιναιμίας

Ο στόχος της θεραπείας της υπερπρολακτιναιμίας είναι να επιστρέψουν στα φυσιολογικά τα επίπεδα της προλακτίνης έτσι ώστε να επανέλθει η αναπαραγωγική λειτουργία, να σταματήσει η πιθανή γαλακτόρροια και στην περίπτωση των αδενωμάτων να μειωθεί το μέγεθος του όγκου και συνεπώς η εξέλιξη της νόσου.

##### 5.4.4.1 Φαρμακευτική αγωγή

Οι αγωνιστές ντοπαμίνης παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς και της οφειλόμενης σε προλακτίνωμα αύξησης της προλακτίνης. Αυτές οι ουσίες δρουν στους D<sub>2</sub> υποδοχείς στα λακτοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης, οδηγώντας σε μείωση στη σύνθεση και απελευθέρωση της ντοπαμίνης. Τρεις αγωνιστές ντοπαμίνης χρησιμοποιούνται κυρίως, και αυτοί είναι η βρωμοκρυπτίνη, η καβεργολίνη και η κιναγολίδη. Ενώ και οι τρεις παράγοντες ρίχνουν τα επίπεδα τη προλακτίνης στο πλάσμα με λήψη τους από το στόμα, διαφέρουν μεταξύ τους στη συγγένεια τους ως προς τους D<sub>2</sub> υποδοχείς και το χρόνο ημίσειας ζωής τους στο πλάσμα. Η καβεργολίνη δείχνει την υψηλότερη συγγένεια και εκλεκτικότητα για τους D<sub>2</sub> υποδοχείς. Η βρωμοκρυπτίνη, ήταν η πρώτη που δημιουργήθηκε το 1970, και είναι γνωστή για την εξισορρόπηση κατά 80 – 90% των επιπέδων προλακτίνης. Ωστόσο σχεδόν το 60% των ασθενών αναπτύσσουν ανεπιθύμητα συμπτώματα, κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα, αλλά και ορθοστατική υπόταση, ζαλάδα και πονοκέφαλο. Η καβεργολίνη έχει βρεθεί να είναι καλύτερα ανεκτή ουσία από τη βρωμοκρυπτίνη και πιο αποτελεσματική στη δράση της στα επίπεδα της προλακτίνης. Η κιναγολίδη αποτελεί επίσης μια ασφαλή θεραπευτική επιλογή. Παρόλα αυτά υπάρχουν κάποιοι ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία της υπερπρολακτιναιμίας με αγωνιστές της ντοπαμίνης [75].

Διάγραμμα 1: Αιτίες και ανεπιθύμητες δράσεις υπερπρολακτιναιμίας.



## 5.5 Έμμηνος ρύση

### 5.5.1 Ορισμός

Ως έμμηνος ρύση, ορίζεται η περιοδική απόπτωση του ενδομητρίου της γυναίκας κάθε μήνα, λόγω ορμονικών μεταβολών. Ο όρος αναφέρεται στη φυσιολογική αιμορραγία που διαρκεί από 3 έως 5 ημέρες και η έναρξη της (εμμηναρχή), η ύπαρξη της στην ενήλικη ζωή, αλλά και η παύση (εμμηνόπαυση) αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της αναπαραγωγικής, και όχι μόνο, ζωής της γυναίκας, καθώς πρόκειται για φαινόμενο με ποικίλες ψυχολογικές και κοινωνικές προεκτάσεις. Παρότι η εμμηνορρυσία αποτελεί μια παγκόσμια εμπειρία των γυναικών, δεν αποτελεί συχνό αντικείμενο μελέτης με αποτέλεσμα τα βιώματα των γυναικών να παραμένουν δυσνόητα. Από το φαινόμενο αυτό εξαιρείται το προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο και η δυσμηνόρροια που είναι γνωστά λόγω των δυσάρεστων συνεπειών τους στη γυναίκα [91].

Η έμμηνος ρύση είναι ένα φυσικό και μοναδικό φαινόμενο για τις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας [92]. Οι γυναίκες παρουσιάζουν ένα μέσο όρο διάρκειας της αναπαραγωγικής τους ικανότητας ίσο με 36 έτη, με την εμμηναρχή (έναρξη εμμηνορρυσίας) στα 8, 5 με 13 έτη και την εμμηνόπαυση (ένα έτος χωρίς ωορρηξία) περίπου στα 51 έτη [93], [94, 95]. Η εφηβεία διαρκεί 2 με 3 έτη, αρχίζοντας με την ανάπτυξη των μαστών με ακόλουθη την ύπαρξη τριχοφυΐας στο εφηβαίο και στη μασχάλη και τέλος την εμμηναρχή, την εμφάνιση δηλαδή για πρώτη φορά στο νεαρό κορίτσι, της περιόδου [95]. Ο «σωστός» με βάση τα βιβλία καταμήνιος κύκλος (από την πρώτη μέρα έναρξης μέχρι την εμφάνιση τον επόμενο μήνα) διαρκεί στις νέες υγιείς γυναίκες με αποδεδειγμένη γονιμότητα, περίπου 28 ημέρες. Υπερηχογραφικές και ορμονικές μελέτες γυναικών ηλικίας 19-42 ετών δείχνουν ότι εμφανίζουν ωοθηλακικές φάσεις διάρκειας 14,6 ημερών και ωχρινικές φάσεις διάρκειας 13,6 ημερών [96]. Ωστόσο η ακριβής πρόβλεψη της διάρκειας κάθε σταδίου του καταμήνιου κύκλου είναι πολύ δύσκολη σε διαφορετικές γυναίκες, επειδή η διάρκεια της εμμήνου ρύσεως ποικίλει από 25-35 ημέρες, ακόμα και σε ίσης ηλικίας γυναίκες [94, 97] και αλλάζει κατά τη διάρκεια της ζωής, καθώς μειώνεται αξιοσημείωτα από την ηλικία των 35 ή εμφανίζονται μεγάλοι κύκλοι και διαταραχές στην ποσότητα του αίματος 5 χρόνια μετά την εμμηναρχή και πριν την εμμηνόπαυση [94, 98]. Επίσης αναφέρεται στη βιβλιογραφία μεγάλο εύρος στη διάρκεια της ωοθηλακικής (10-23 ημέρες) και ωχρινικής (7-19 ημέρες) φάσης, και μόνο 10% των γυναικών με κύκλο 28 ημερών εμφανίζει ωοθηλακική και ωχρινική φάση διάρκειας 14 ημερών [94, 99]. Η ποικιλομορφία στη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως οφείλεται κυρίως στην ποικιλομορφία που παρουσιάζει η ωοθηλακική φάση [100] η οποία μικραίνει κατά 3- 7 ημέρες στο πέρασμα του χρόνου [94, 99]. Ανωορρηκτικοί κύκλοι εμφανίζονται στο 7% των γυναικών ηλικίας 25- 39 ετών με φυσιολογικού μήκους κύκλο, αλλά συνήθως συμβαίνουν σε κύκλους μικρότερης ή μεγαλύτερης διάρ-

κειας κυρίως σε νεαρές γυναίκες μετά την έναρξη της περιόδου τους ή σε γυναίκες που βρίσκονται κοντά στην εποχή της εμμηνόπαυσης (το 60% των κοριτσιών 10-14 ετών και το 34% των μεγαλύτερων από 50 έτη δεν έχουν ωορρηξία) [101].

Η έμμηνος ρύση είναι η εξωτερική ένδειξη της κυκλικότητας που διέπει τη ζωή στις γυναίκες και εμφανίζεται στο τέλος της ωχρινικής φάσης και στην αρχή της ωθηλακικής φάσης. Στο 80% των γυναικών με ωορρηκτικούς κύκλους η καταμήνια αιμορραγία διαρκεί 3 με 6 ημέρες (εύρος 2-12 ημ.) με τη μεγαλύτερη ροή τη 2<sup>η</sup> μέρα, και μέσο όρο απώλειας 33,2ml αίματος (εύρος 10-84ml). Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι τοπικές, εθνικές και κοινωνικοοικονομικές διαφορές προκαλούν διαφορές στις φάσεις του καταμήνιου κύκλου και την ποσότητα του αίματος [94].

### 5.5.2 Παθοφυσιολογία καταμήνιου κύκλου

Όλες οι γυναίκες εμφανίζουν μια αύξηση της ωθηλακιοτρόπου ορμόνης follicle-stimulating hormone (FSH) κατά τη μετάβαση από την ωχρινική στην ωθηλακική φάση, διεγείροντας μια αλληλουχία ανάπτυξης των ωθυλακίων και έκκρισης ανασταλίνης Β (ινχιμπίνης Β) στην έναρξη της ωθηλακικής φάσης. Το ώριμο ωθυλάκιο επιλέγεται στη μέση της ωθυλακικής φάσης και καθώς αυτό αναπτύσσεται εκκρίνει οιστραδιόλη και ανασταλίνη Α, για μία εβδομάδα πριν την εμμηνορρυσία. Για την επιλογή και ανάπτυξη του ωθυλακίου έχουν βρεθεί να είναι σημαντικά η ανταπόκριση της γοναδοτροπίνης, η έκφραση της πρωτεΐνης πρόσδεσης, του IGF (Insuline-like Growing Factor) και η αγγειογένεση.

Τα 2/3 περίπου των γυναικών εμφανίζουν 2 ωθυλακικά κύματα και το 1/3 εμφανίζει τρία κύματα σε κάθε κύκλο. Οι γυναίκες που εμφανίζουν κύκλους με τρία ωθυλακικά κύματα έχουν μεγαλύτερους κύκλους, καθυστερημένη αύξηση οιστραδιόλης και απότομη άνοδο της ωχρινοποιητικής ορμόνης LH(luteinizing hormone). Το ωχρό σωματίο εκκρίνει προγεστερόνη, οιστραδιόλη και ανασταλίνη Α σαν απάντηση στις ώσεις της LH και φτάνει στο ανώτερο μέγεθος, στη μεγαλύτερη έκκριση ορμονών και αγγειογένεση 6 με 7 ημέρες μετά την ωορρηξία. Η υποστροφή του ωχρού σωματίου είναι παθητική και ανεξάρτητη από τη μήτρα. Η ελάττωση στα επίπεδα στεροειδών και πρωτεϊνών στη γενική κυκλοφορία, είναι υπεύθυνη για την αύξηση της FSH, χαρακτηριστική στις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου αναπτύσσεται διαφοροποιείται και αποπίπτει εξαρτώμενη από τις στεροειδικές ορμόνες σε απουσία τροφοβλάστη (εγκυμοσύνη). Η έμμηνος ρύση πυροδοτείται από την ανταπόκριση στην προγεστερόνη, των κυττάρων που αποπίπτουν και συνεχίζεται με την έκκριση προσταγλανδινών PGE και PFG2, με αγγειοσυστολή, και έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών από τα λευκοκύτταρα [101].

Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η έμμηνος ρύση είναι το αποτέλεσμα των δράσεων των μεταλλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας (metalloproteinases –

MMPs) στο ενδομήτριο και αυτά τα ένζυμα διεγείρονται από παράγωγα μιας φλεγμονώδους διαδικασίας. Ένας αριθμός μεταλλοπρωτεϊνών, έχει εντοπιστεί στο ενδομήτριο πριν την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Δίνεται έμφαση στη σχέση ανάμεσα στα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος (ειδικά τα μαστοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα) και στην τοπική παραγωγή και ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών των οποίων η δράση (διάσπαση πρωτεϊνών) οδηγεί σε απώλεια της συνοχής των αιμοφόρων αγγείων, σε καταστροφή του ενδοκυττάρου χώρου και επακόλουθη αιμορραγία, χαρακτηριστική της εμμήνου ρύσεως [102].

### 5.5.3 Ιστορική αναδρομή

Το μοναδικό αυτό φαινόμενο της εμμήνου ρύσεως και η ποικιλία συμπτωμάτων και συνεπειών που το συνοδεύουν έχει οδηγήσει στη δημιουργία μεγάλης βιβλιογραφίας στο πέρασμα της ιστορίας. Μεγάλη σημασία σε αυτό έπαιξε η μεγάλη ποικιλία και διαφοροποίηση στη διευκρίνιση των όρων και τον ορισμό των καταστάσεων [103, 104]. Διάφοροι μύθοι αλλά και ταμπού έχουν επηρεάσει όλη αυτή τη βιβλιογραφία. Στην πραγματικότητα η λέξη «ταμπού» η οποία έχει καταλήξει να σημαίνει κάτι απαγορευμένο ή ιερό προέρχεται από την πολυνησιακή λέξη “tabu” η οποία αρχικά σήμαινε «έμμηνος ρύση» [105].

Ανατρέχοντας στην αρχαία Ελλάδα, συναντάμε κείμενα του πατέρα της Ιατρικής, του Ιπποκράτη καθώς και του μεταγενέστερου Αριστοτέλη, οι οποίοι μη έχοντας τη δυνατότητα να «ανοίξουν» και να εξετάσουν ανατομικά το ανθρώπινο σώμα εξήγαγαν συμπεράσματα από μελέτες στα σώματα ζώων και στο αίμα των γυναικών κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας. Μεγάλη απώλεια αίματος σηματοδοτούσε υγιείς γυναίκες. Για τον Ιπποκράτη το σώμα της γυναίκας ήταν ένας μεγάλος αδένας, ο οποίος, επειδή οι γυναίκες δεν εργάζονταν, απορροφούσε περίσσεια θρεπτικών συστατικών, με αποτέλεσμα να «φουσκώνουν» περιοχές όπως το στήθος τους ή να τα αποβάλλουν με τη μορφή του αίματος της περιόδου, άποψη την οποία ενστερνίζεται και ο Αριστοτέλης αποδίδοντας τη λιγότερη απορρόφηση της τροφής στο σωματότυπο της γυναίκας και τον τρόπο ζωής της. Για εκείνον όμως, οι γυναίκες δε διαφέρουν πολύ από τον άντρα παρά μόνο στο ότι διαθέτουν ανεπαρκή θερμότητα εκ γενετής για να μετατρέψουν το κατακάθι της τροφής από σώμα σε σπέρμα, οπότε το αποβάλλουν, και αντικαθιστούν τον κενό χώρο, ιδίως γύρω από το στήθος με πνεύμα που προέρχεται από την καρδιά τους. Ο Ιπποκράτης δε γνώριζε ότι το αίμα προέρχεται από τη μήτρα της γυναίκας και πίστευε όπως και οι ίδιες οι γυναίκες ότι αν μια γυναίκα αιμορραγεί για περισσότερες από 3 ημέρες μηνιαίως ή περισσότερο από μία φορά το μήνα ήταν κατά κάποιο τρόπο άρρωστη και πιθανόν στείρα.

Σε πολλά γραπτά τους διαπιστώνεται ότι και ο Ιπποκράτης αλλά και ο Αριστοτέλης όπως και οι Λατίνοι συγγραφείς αργότερα, είχαν αντιληφθεί τη μηνιαία εμφάνιση της περιόδου – εξ’ ου και ο όρος «καταμήνια» και menses στα λατινικά, και μάλιστα

συνδυάζουν το γεγονός με τις φάσεις του φεγγαριού. Συγκεκριμένα, θεωρούν ότι μια γυναίκα αδιαθετεί όταν γεμίζει το φεγγάρι, καθώς πρόκειται για μια ψυχρή περίοδο κατά τη διάρκεια του μήνα. Γυναίκες οι οποίες δεν ακολουθούσαν αυτό το μοτίβο θεωρούνταν απλά ως εξαιρέσεις στον κανόνα και συχνά προσπαθούσαν να το αποκρύπτουν καθώς θεωρούσαν τον εαυτό τους μη φυσιολογικό [106]. Στα συμποσιακά του Πλούταρχου, ο Αθρήϊτος ο Θάσιος, ο γιατρός, πιστεύει ότι η θερμότητα του περίσσιου αίματος είναι τόσο υψηλή που θα πυρπολούσε τις γυναίκες αν δε συνέβαιναν οι πολλές εμμήνες καθάρσεις [107].

Ο Πλίνιος ο πρεσβύτερος, που έδρασε στη Ρώμη τον πρώτο αιώνα μ Χ, ως ιστορικός και συγγραφέας κατάφερε να αντικατοπτρίσει στο έργο του τις απόψεις της εποχής του, οι οποίες ήταν κυρίως αρνητικές σε ότι αφορά την περίοδο και εκφράζονταν από άντρες, που επηρέασαν και τον τρόπο σκέψης κατά το Μεσαίωνα. Αποσπάσματα από τα έργα του Πλίνιου του Πρεσβύτερου έχουν ως εξής : « Το κρασί ξινίζει αν περάσουν οι γυναίκες, τα αμπέλια μαραίνονται, το χορτάρι πεθαίνει. Αν μια γυναίκα στη διάρκεια εμμήνου ρύσεως καθήσει κάτω από ένα δέντρο, τα φρούτα θα πέσουν, ένας καθρέφτης θα θολώσει αν κοιταχτεί, οι μέλισσες θα πεθάνουν και τα σκυλιά θα τρελαθούν». Έπειτα συνεχίζει, «αλλά για να επιστρέψουμε στις γυναίκες, δύσκολα μπορεί να βρεθεί κάτι πιο τερατώδες από αυτή τη «ροη» και κατάρα που τους συμβαίνει». Αυτά τα πιστεύω επικράτησαν μέχρι τον 17<sup>ο</sup> αιώνα στην Αγγλία αλλά και σε άλλες χώρες. Μάλιστα, ήταν τόσο κυρίαρχα στην κοινωνία, που η λέξη «εμμηνορρυσιακός» χρησιμοποιούνταν ευρέως για να περιγράψει οτιδήποτε ήταν άτιμο και αισχρό.

Σε έρευνα που έγινε στον πληθυσμό των Μάγια, η γυναίκα που αιμορραγεί κουβαλάει ένα δαιμονισμένο άνεμο και αποτελεί κίνδυνο για τους γύρω της, ειδικά για τα νεογέννητα, αφού μπορεί να προκαλέσει μέχρι και φυσικές καταστροφές. Οι ίδιες οι γυναίκες αντιλαμβάνονται το αίμα της περιόδου σαν βρώμικο αίμα που πρέπει να ανανεωθεί κάθε μήνα και συχνά αναφέρονται στην έμμηνο ρύση με τον όρο «la luna» – το φεγγάρι.

Παρόμοιες προκαταλήψεις και παραδόσεις συναντάμε και στην ορθόδοξη χριστιανική εκκλησία. Το αίμα της περιόδου θεωρείται ότι διαθέτει ανεξέλεγκτη δύναμη και πρέπει να μην έρθει σε επαφή με οτιδήποτε σχετίζεται με την εκκλησία, όπως κρασί, λάδι, ψωμί, για να μην τα μολύνει. Όπως ίσχυε και στους Μάγια έτσι και εδώ πιστεύεται ότι οι παγωμένες ουσίες και τα εσπεριδοειδή προκαλούν ελάττωση έως και παύση της ροής του αίματος. Επίσης, ανατρέχοντας στις χριστιανικές δοξασίες, η ενημέρωση των κοριτσιών σχετικά με την εμμηναρχή θεωρείται επίσης αμαρτία, καθώς θεωρούσαν την εμμηνορρυσία απόρροια του προπατορικού αμαρτήματος της Εύας και η γυναίκα έπρεπε να υποφέρει. Παράλληλα όμως αποτελούσε δείκτη καλής υγείας και οι Έλληνες, όπως οι Μάγια χρησιμοποιούσαν βότανα και μπαχαρικά να απαλύνουν τον πόνο και τη δυσφορία [108].

Στο σύγχρονο κόσμο και ειδικότερα στη χώρα μας, παρατηρούμε εύκολα μέσα από τις καθημερινές μας συναναστροφές ότι οι περισσότερες γυναίκες έχουν αποποιηθεί παρόμοια ταμπού γύρω από την έμμηνο ρύση.

#### 5.5.4 Διαταραχές εμμήνου ρύσεως

##### 5.5.4.1 Ορολογία

Μη φυσιολογική αιμορραγία από τη μήτρα (Abnormal uterine bleeding-AUB), είναι ένας όρος με σχετικά καινούρια αλλά διαδεδομένη χρήση, που εμφανίζεται σε πολλές δημοσιεύσεις από το 1950 και μετά [109, 110]. Πριν το 1950, σχεδόν οι περισσότεροι συγγραφείς χρησιμοποιούσαν όρους όπως «μη φυσιολογική αιμορραγία από τα γεννητικά όργανα» [111]. Ο όρος AUB φαίνεται να λειτουργεί σαν ομπρέλα συγκεντρώνοντας από κάτω μια μεγάλη ποικιλία σημείων και συμπτωμάτων αιμορραγίας από τη μήτρα [112]. Κατά τη διάρκεια του 20<sup>ου</sup> αιώνα η μαζική αιμορραγία από τη μήτρα περιγράφηκε από τους γιατρούς με μια ποικιλία όρων στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν οι :μηνορραγία, υπερμηνορραγία, μη λειτουργική αιμορραγία από τη μήτρα, υπερβολικά μεγάλη απώλεια αίματος, ωορρηκτική μηνορραγία, ανωορρηκτική μηνορραγία καθώς και πολλές άλλες κλινικές οντότητες. Αυτοί οι όροι χρησιμοποιήθηκαν κυρίως για να εκφράσουν το πώς μεταφράζει ο γιατρός το υποκειμενικό ενόχλημα της μεγάλης αιμορραγίας, ωστόσο, η ακριβής τους σημασία δεν ορίζεται από τους κλινικούς.

Μηνορραγία: Η μηνορραγία είναι ένας όρος που φαίνεται να έχει υιοθετηθεί από Άγγλους συγγραφείς και χρησιμοποιήθηκε σε πολλές αγγλόφωνες χώρες από την αρχή μέχρι το τέλος των 1800 [113]. Πρόκειται για ελληνική λέξη και χρησιμοποιείται ευρέως στη χώρα μας για να περιγράψει το σύμπτωμα της υπέρογκης καταμήνιας αιμορραγίας. Ο όρος μηνορραγία φαίνεται διεθνώς να αντιπροσωπεύει κατά κάποια έννοια την ογκώδη ή παρατεταμένη αιμορραγία κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Μεγάλη ποικιλία υπάρχει στο αν οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν τον όρο για να περιγράψουν ογκώδη ροή κατά τη διάρκεια φυσιολογικών ή και μη κύκλων ή για την παρουσία ή απουσία παθολογικής εικόνας.

Παρατεταμένη καταμήνια αιμορραγία: Περιστασιακά η καταμήνια αιμορραγία μπορεί να διαρκέσει περισσότερες ημέρες αλλά χωρίς καμία μέρα να εμφανιστεί μεγάλη ροή. Εάν πρόκειται για μεγάλη παράταση της διάρκειας της εμμήνου ρύσεως, τότε ορίζεται περιφραστικά λόγω της πιθανής πρόκλησης σιδηροπενικής αναιμίας [114].

Μη φυσιολογική καταμήνια αιμορραγία: υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία όρων που χρησιμοποιούνται, για να περιγράψουν τη μη φυσιολογική καταμήνια αιμορραγία και οι οποίοι συχνά αλληλεπικαλύπτονται με εκείνους που περιγράφουν την ογκώδη ροή. Αυτοί είναι: ολιγομηνόρροια, μητρορραγία, ενδιάμεση αιμορραγία, πολυμηνόρροια, επιμηνορραγία και μη κυκλική έμμηνος ρύση. Πολυμηνόρροια ή επιμηνόρροια συχνά



σημαίνει εμφάνιση εμμήνου ρύσεως σε απόσταση μικρότερη από 22 ημέρες [115]. Επιμηνορραγία είναι η μεγάλη αιμορραγία σε άτακτα διαστήματα, ενώ ο όρος μετρόσταξη σημαίνει «στάξιμο» από τη μήτρα [111].

Μειωμένη καταμήνια ροή: Οι όροι που αναφέρονται σε μείωση στον όγκο της απώλειας αίματος κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως συμπεριλαμβάνουν την ελαφρά ροή, ροή σε μορφή κηλίδων, υπομηνόρροια και ολιγομηνόρροια. Μερικοί συγγραφείς επισημαίνουν ότι υπομηνόρροια μπορεί να εμφανιστεί στη διάρκεια φυσιολογικών κύκλων [116].

Η αμηνόρροια είναι ο όρος που χρησιμοποιείται πιο συχνά για να περιγράψει την ολοκληρωτική απουσία της εμμηνορρυσίας. Μπορεί να είναι φυσιολογική (προεφηβική, εγκυμοσύνης ή μετεμμηνοπαυσιακή) ή παθολογική (διαταραχή στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωθήκη, στη μήτρα, ή τη σάλπιγγα). Ως παθολογική αμηνόρροια ορίζεται η απουσία εμμήνου ρύσεως για περισσότερο από 6 ή 12 μήνες. Η αμηνόρροια συνήθως διαιρείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή.

Πρωτοπαθής αμηνόρροια: η απουσία έναρξης περιόδου μέχρι την ηλικία των 14 ετών χωρίς ανάπτυξη δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου ή απουσία έναρξης περιόδου μέχρι την ηλικία των 16 με φυσιολογική όμως ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου [117-119] .

Δευτεροπαθής αμηνόρροια: έλλειψη περιόδων για 6 μήνες- ή για μία χρονική περίοδο ανάλογη με το σύνολο τουλάχιστον τριών προηγούμενων κύκλων- σε ασθενή που είχε νωρίτερα φυσιολογική έμμηνο ρύση. Σε γυναίκες που στο παρελθόν δεν είχαν φυσιολογική έμμηνο ρύση, δευτεροπαθής αμηνόρροια είναι η απουσία εμμηνορρυσίας για ένα χρόνο [120].

Ολιγομηνόρροια: Ακανόνιστες, σπάνιοι περίοδοι, που διαρκούν περισσότερο από 35 ημέρες αλλά λιγότερο από 6 μήνες. Εμφάνιση αιμορραγίας μόνο 5 ή λιγότερες φορές το χρόνο αλλά τουλάχιστον μία περίοδο σε διάστημα 6 μηνών [117, 118].

Η επιδημιολογία των εμμηνορρυσιακών διαταραχών διαφέρει στον αναπτυσσόμενο κόσμο σε σχέση με το τι συναντάμε στις αναπτυγμένες χώρες, όπου λοιμώξεις όπως η φυματίωση ή προβλήματα όπως ο υποσιτισμός, δεν υπάρχουν [121]. Η συχνότητα της αμηνόρροιας όχι λόγω εγκυμοσύνης, γαλακτοφορίας ή εμμηνόπαυσης είναι περίπου 3% με 4% [122] . Στο παρελθόν, πολλοί ερευνητές συνήθιζαν να αποδίδουν την αμηνόρροια (δευτερογενή) σε ψυχολογικές αιτίες, στο ρόλο και το χαρακτήρα της γυναίκας, στις εμπόλεμες συνθήκες, στην ανεπαρκή διατροφή ή την παράδοση παχυσαρκία [123].

Η πρωτοπαθής αμηνόρροια είναι ένα σύμπτωμα με μία εκτεταμένη λίστα αιτών που την προκαλούν, οι περισσότερες από τις οποίες είναι σπάνιες. Εξ ορισμού, θα έπρεπε να παρουσιάζεται στην εφηβεία, παρόλα αυτά πολλές καταστάσεις που διαγιγνώσκονται στην παιδική ηλικία ίσως να προαναγγέλλουν την αποτυχία στην έναρξη

της περιόδου. Επίσης, πολλές αιτίες δευτεροπαθούς αμηνόρροιας μπορεί να θεωρηθούν πρωτοπαθής αμηνόρροια, αν εμφανιστούν αρκετά νωρίς [119].

Η διαχείριση νεαρών ασθενών με πρωτοπαθή αμηνόρροια θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και ευαισθησία δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην ψυχολογική ωριμότητα της εφήβου παρά στην ηλικία της. Είναι σημαντικό να εγκατασταθεί μια καλή σχέση του γιατρού με την ασθενή και τους γονείς. Είναι συχνό οι γονείς, ειδικά οι μητέρες να εμπλέκονται στη σχέση γιατρού ασθενή. Ωστόσο, ο κλινικός θα πρέπει να θυμάται ότι υπάρχουν πολλά θέματα, ειδικά σχετικά με σεξουαλικά προβλήματα για τα οποία η ασθενής πιθανόν να θέλει να μιλήσει εμπιστευτικά [124].

Η εξέταση για πρωτοπαθή αμηνόρροια περιλαμβάνει τα εξής: μέτρηση του Βάρους Σώματος, του Ύψους, Δείκτη Μάζας Σώματος, Αρτηριακής Πίεσης, Κλινική εκτίμηση θυρεοειδούς, δυσμορφικά σημεία μέγεθος μαστού, τριχοφυΐα μασχάλης. Εξέταση για ύπαρξη μάζας που ψηλαφάται στην πύελο και αναζήτηση λεμφαδένων. Στην περιοχή του περινέου χρειάζεται γενική επισκόπηση των γεννητικών οργάνων.

Αιτίες πρωτοπαθούς αμηνόρροιας ανά περιοχή.

Διαταραχές του ΚΝΣ: Υποθαλαμικοί παράγοντες που οδηγούν σε μη φυσιολογική παραγωγή, μεταφορά και απελευθέρωση GNRH. Αμηνόρροια που σχετίζεται με stress, άσκηση και βάρος. Σύνδρομο Kallman.

Διαταραχές από τη λειτουργία του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης: αδενώματα της υπόφυσης, ειδικά μακροπρολακτινώματα, υπερπρολακτιναιμία από φάρμακα, υποθυρεοειδισμός, Σύνδρομο κενού τουρκικού εφιππίου.

Διαταραχές στις ωθήκες: Απουσία σπερματικών κυττάρων. Αγενεσία, δυσγενεσία γονάδων συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Turner και πρόωρη βλάβη ωθηκών. Σύνδρομο ανθεκτικής ωθήκης, μη φυσιολογική ωθηλακιογένεση, Σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών.

Διαταραχές του κατώτερου γεννητικού συστήματος :Μηχανική Μολεριακή αγενεσία /δυσγενεσία συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Rokitansky, εγκάρσιος υμένας ή μη διαπερατός. Ανωμαλίες στους υποδοχείς ανδρογόνων.

Η δευτεροπαθής αμηνόρροια σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας ίσως να αποτελεί ένδειξη μιας αδιάγνωστης χρόνιας κατάστασης και η κατάλληλη θεραπεία εξαρτάται από την ακριβή διάγνωση της υποκείμενης αιτίας. Μια εκτεταμένη κλινική εκτίμηση και ένας συνηθισμένος εργαστηριακός έλεγχος μπορούν εύκολα να αποκαλύψουν τις πιο συχνές αιτίες της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας. Οι πιο συχνές αιτίες ανευρίσκονται στον εργαστηριακό έλεγχο για τα επίπεδα χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH), ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH), ωθηλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), και προλακτίνης (PRL). Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση κλινική ή και

εργαστηριακή. Οι συχνότερες αιτίες δευτεροπαθούς αμηνόρροιας είναι οι εξής: εγκυμοσύνη, υποθυρεοειδισμός, υπερπρολακτιναιμία, ανεπάρκεια της υπόφυσης, χαμηλά επίπεδα FSH, απώλεια βάρους/ ανορεξία, μη ειδικές υποθαλαμικές αιτίες, χρόνια έλλειψη ωορρηξίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, υποθυρεοειδισμός, σύνδρομο Cushing, όγκος στην υπόφυση, σύνδρομο Sheehan, υψηλή FSH- βλάβη των γονάδων, μη φυσιολογικός καρυότυπος, όψιμης έναρξης συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων (καταστάσεις υπερανδρογοναιμίας), σύνδρομο Asherman, πρωτοπαθής ανεπάρκεια ωοθηκών [125, 126] .

Σε κάθε περίπτωση χρειάζεται προσοχή από τους ειδικούς επαγγελματίες υγείας ώστε να διαγιγνώσκεται εγκαίρως οποιαδήποτε κατάσταση μπορεί να προκαλέσει πρόβλημα στη φυσική και ψυχολογική υγεία της γυναίκας.

## 6.ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΘΕΜΑ

### 6.1 Τα αποτελέσματα των αντιψυχωσικών φαρμάκων στα επίπεδα προλακτίνης και στην έμμηνο ρύση

#### 6.1.1 Υπερπρολακτιναιμία και Ψυχοτρόπα φάρμακα

Τα περισσότερα αντιψυχωσικά αποκλείουν τους D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Με την αποτροπή της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης, ανεβαίνουν τα επίπεδα της προλακτίνης. Η δόση του φαρμάκου, η διάρκεια της θεραπείας, η ισχύς του αντιψυχωσικού, η ηλικία, το φύλο συμβάλλουν στη σοβαρότητα της υπερπρολακτιναιμίας. Η αξιολόγηση της υπερπρολακτιναιμίας ενδείκνυται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα. Η σεροτονίνη διεγείρει την έκκριση της προλακτίνης όπως αναφέρθηκε παραπάνω και είναι υπεύθυνη για την άνοδο των επιπέδων κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η δράση της σεροτονίνης μετριάζεται από τους υποδοχείς υδροξυτρυπταμίνης 5-HT<sub>1</sub> και 2. Τα φάρμακα που προκαλούν υπερπρολακτιναιμία μέσω της δράσης της σεροτονίνης, οδηγούν σε μικρή αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης με εξαίρεση την σερτραλίνη η οποία σπάνια προκαλεί αύξηση. Μερικά ψυχοτρόπα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της κλοναζεπάμης, της διαζεπάμης και του βαλπροϊκού οξέος, μειώνουν τα επίπεδα της προλακτίνης ενισχύοντας το γ-αμινοβουτυρικό οξύ [127].

Παρόλο που τα περισσότερα αντιψυχωσικά φάρμακα χρησιμοποιούνται στις μέρες μας για τη θεραπεία ενός ευρέως φάσματος συμπτωμάτων και διαταραχών, η πρωταρχική τους ένδειξη παραμένουν οι ψυχωσικές διαταραχές και συγκεκριμένα η σχιζοφρένεια και οι διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας. Ήταν αποδεκτό για πολύ καιρό ότι τα επίπεδα της προλακτίνης του πλάσματος δεν είναι αυξημένα σε μη θεραπευόμενους με αντιψυχωσικά σχιζοφρενικούς ασθενείς, εκτός και αν συνυπάρχουν παθολογικές οντότητες όπως προλακτίνωμα κτλ [43, 128, 129]. Αρκετές μελέτες [130, 131] έδειξαν ότι οι τιμές της προλακτίνης σε ασθενείς που δε βρίσκονται υπό φαρμακευτική αγωγή είναι συγκρίσιμες με εκείνες υγιών ατόμων. Αυτό το γεγονός θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι οι υψηλές τιμές που παρατηρούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσική αγωγή, οφείλονται στις επιδράσεις των φαρμάκων παρά σε αιτίες της ίδιας της νόσου. Ωστόσο, πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι η υπερπρολακτιναιμία μπορεί να προϋπάρχει σε μερικούς ασθενείς με σχιζοφρένεια [132]. Μία από αυτές τις μελέτες στα επίπεδα της προλακτίνης σε ασθενείς χωρίς αγωγή έδειξε υψηλά επίπεδα στο 23.8% των ασθενών χωρίς φάρμακο που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν ψύχωση και στο 33.3% των χωρίς φάρμακο ασθενών με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο [133]. Αυτό το εύρημα βρίσκεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα με τα αποτελέσματα της μελέτης European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST), που έδειξε υπερπρολακτιναιμία στο 71 % των ασθενών με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο από τους οποίους περίπου οι μισοί δεν είχαν ποτέ λάβει αντιψυχωσική αγωγή [134], καθώς και

με άλλες παρόμοιες μελέτες [135-137]. Η αυξημένη συγκέντρωση της προλακτίνης δε φαίνεται να σχετίζεται με μεταβλητές όπως το φύλο, το κάπνισμα ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index) ή σε επίδραση της αυξημένης θυρεοτρόπου ορμόνης, της γκρελίνης ή της κορτιζόλης [136]. Η υπερπρολακτιναιμία σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να οφείλεται στο γενικευμένο άγχος που σχετίζεται με τη νόσο [133] ή με προϋπάρχουσα προδιάθεση [136], συμπεριλαμβανομένης γενετικής προδιάθεσης. Μια γονιδιακή μελέτη πρότεινε πιθανή ανωμαλία του λειτουργικού -1149 G/T πολυμορφισμού του γονιδίου της προλακτίνης στη σχιζοφρένεια, ειδικά σε άρρενες ασθενείς. Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης μπορεί να θεωρηθεί ότι άτομα με επικράτηση του G αλληλίου του πολυμορφισμού αντιδρούν ισχυρότερα στο στρες με μεγαλύτερη παραγωγή προλακτίνης [138].

### 6.1.2 Τυπικά Αντιψυχωσικά

Τα τυπικά αντιψυχωσικά, δρώντας ως μη εκλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων της ντοπαμίνης, θεωρούνται τα πιο κοινά σχετιζόμενα με υπερπρολακτιναιμία φάρμακα. Οδηγούν σε οξεία και επίμονη αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης [84]. Σύμφωνα με πολλές μελέτες, η χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπερπρολακτιναιμίας με λήψη τυπικών αντιψυχωσικών ήταν 33%–35% σε ασθενείς που ελάμβαναν κυρίως μακράς διάρκειας αγωγή. Η ενδομυϊκή μακράς διάρκειας έγχυση αλοπεριδόλης διατηρεί τα επίπεδα της προλακτίνης υψηλά για έξι μήνες μετά την απομάκρυνση της θεραπείας [53, 139]. Υπερπρολακτιναιμία παρατηρήθηκε στο 57% των ασθενών που ελάμβαναν τυπικά αντιψυχωσικά, σε μια μελέτη των Wong και Seeman [140]. Ο Montgomery και συνεργάτες βρήκαν τη συχνότητα της υπερπρολακτιναιμίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με παραδοσιακά αντιψυχωσικά να είναι 68% [85]. Μια θεραπεία που κρατάει 3-9 εβδομάδες, κυρίως με πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά, μπορεί να ανυψώσει τα επίπεδα της προλακτίνης μέχρι και 10 φορές πάνω από το όριο, και παρά το γεγονός ότι η συνέχιση της αγωγής τείνει να οδηγεί σε κανονικά επίπεδα λόγω ανοχής, ακόμα παραμένουν αρκετά υψηλά [141].

Το αντιψυχωσικό πρώτης γενιάς αλοπεριδόλη, έχει υψηλή συγγένεια για τους ντοπαμινεργικούς και τους σίγμα  $\alpha_1$  υποδοχείς αλλά μειωμένη για τους  $\alpha_1$  υποδοχείς. Σε μελέτες που η συχνότητα της αλοπεριδόλης ήταν υψηλότερη, η δόση της χορηγούμενης αλοπεριδόλης βρέθηκε επίσης υψηλότερη [142]. Η άνοδος των επιπέδων της προλακτίνης λαμβάνει χώρα με ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο [32, 85, 143]. Ο Spitzer και οι συνεργάτες του (συν.), μελέτησαν δεκαπέντε ασθενείς και την ανταπόκριση της προλακτίνης στην αλοπεριδόλη και απέδειξαν μια ραγδαία αύξηση κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι με εννιά ημερών με δοσολογία των 30mg έως 50mg [144]. Αυτή η αύξηση στα επίπεδα της προλακτίνης δεν επηρεαζόταν από τη δόση και παρέμενε κάτω από 77 ng/mL κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ακόμα και χαμηλές δόσεις αυτής της ουσίας

μπορεί να προκαλέσουν ισχυρή και επίμονη άνοδο των επιπέδων της προλακτίνης. Ο Crawford και οι συν. βρήκαν την παρουσία υπερπρολακτιναιμίας στο 72% των περιπτώσεων σε δυο εβδομάδες λήψης και στο 60% σε έξι εβδομάδες λήψης αλοπεριδόλης [145].

Η χλωροπρομαζίνη οδηγεί σε υπερπρολακτιναιμία κατά την έναρξη της θεραπείας, λίγες ώρες μετά την ενδομυϊκή ή στοματική λήψη και επιμένει καθόλη τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής [146]. Η φλουπενθιζόλη έχει αναφερθεί ότι αποτελεί μισό άτυπο αντιψυχωσικό και ότι ανυψώνει τα επίπεδα της προλακτίνης του πλάσματος 2- 3 φορές τον πρώτο μήνα, αλλά επανέρχονται στα φυσιολογικά μετά την έλευση λίγων μηνών.

Γενικά, τα πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά προκαλούν μια σημαντική αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης στον ορό, σχεδόν 2- 3 φορές πάνω από τις τιμές αναφοράς [76, 79]. Οι τιμές της προλακτίνης που παρατηρούνται με τα πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά είναι γενικά χαμηλότερες από 100 ng/ml, παρόλο που σε μερικούς ασθενείς έχουν παρατηρηθεί τιμές μέχρι και 365 ng/ml [147].

### 6.1.3 Άτυπα αντιψυχωσικά

Έχει αποδειχθεί ότι σαν ομάδα, τα δεύτερης γενιάς ή άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα προκαλούν λιγότερη άνοδο των επιπέδων της προλακτίνης του πλάσματος σε σχέση με τα πρώτης γενιάς ή τυπικά που περιγράφηκαν παραπάνω [130, 144, 148, 149]. Η μεγαλύτερη εξειδίκευση τους οδηγεί σε μικρότερο αποκλεισμό των ντοπαμινεργικών υποδοχέων αλλά επίσης ισχυρότερο αποκλεισμό των 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέων, και φαίνεται να εξηγεί τη μικρότερη άνοδο των επιπέδων προλακτίνης [50, 150].

Οι σημαντικές εξαιρέσεις σε αυτόν τον κανόνα είναι η αμισουλπρίδη, η ρισπεριδόνη και η παλιπεριδόνη. Τα περισσότερα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα δεν ανυψώνουν τα επίπεδα της προλακτίνης, σε αντίθεση με τη ρισπεριδόνη που αποτελεί όπως αναφέρθηκε εξαίρεση και οδηγεί σε σημαντική αύξηση σε επίπεδο παρόμοιο με τα παλιότερα αντιψυχωσικά φάρμακα [30, 41]. Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις τα άτυπα αντιψυχωσικά μπορούν να διαιρεθούν σε εκείνα που ανυψώνουν και σε εκείνα που χαμηλώνουν την προλακτίνη (PRL sparing και PRL- elevating) . Ωστόσο αυτοί οι όροι “prolactin-sparing” και “prolactin-elevating” θεωρούνται ελλιπείς, επειδή μπορεί να οδηγήσουν τους κλινικούς να πιστέψουν ότι ουσίες όπως η ολανζαπίνη και η κουετιαπίνη δεν προκαλούν ποτέ σημαντική υπερπρολακτιναιμία [85, 139].

Υπάρχουν κάποιες υποθέσεις που σχετίζονται με το πώς τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα προκαλούν υπερπρολακτιναιμία και μπορούν να προβλέψουν τη συχνότητα και το βαθμό εμφάνισης της.

Αρχικά, ο βαθμός της υπερπρολακτιναιμίας σχετίζεται με τη διάρκεια του ανταγωνισμού των ντοπαμινεργικών υποδοχέων από τα φάρμακα. Μελέτες με χρήση τομο-

γραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έδειξαν ότι η αλοπεριδόλη, ένα από τα πιο ισχυρά ανυψωτικά τη προλακτίνης αντιψυχωσικά αποκλείει τους D<sub>2</sub> υποδοχείς για μια μακρά περίοδο, που διαρκεί για περισσότερο από 24 ώρες, σε σύγκριση με τα άτυπα αντιψυχωσικά κλοζαπίνη και κουετιαπίνη, που παρουσιάζουν παροδική πρόσδεση στους υποδοχείς. Η κουετιαπίνη παρουσιάζει παροδική πρόσδεση στους D<sub>2</sub> και τυπικά δεν προκαλεί υπερπρολακτιναιμία. Μια δεύτερη υπόθεση συσχετίζει την ικανότητα της ωοθήκης με την κατάληψη των D<sub>2</sub> υποδοχέων στον εγκέφαλο και την υπόφυση. Η υπερπρολακτιναιμία προκύπτει από τον αποκλεισμό των D<sub>2</sub> υποδοχέων στην υπόφυση, έξω από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ οι δράσεις των αντιψυχωσικών επιτυγχάνονται με την κατάληψη των υποδοχέων στο εσωτερικό του εγκεφάλου. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα διαφέρουν ως προς την ικανότητα τους να διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Μελέτες με χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων PET, αποκάλυψαν διαφορετικές αναλογίες κάλυψης των περιοχών των D<sub>2</sub> υποδοχέων στο παρέγχυμα του εγκεφάλου και σε περιοχές της υπόφυσης. Η ολανζαπίνη έδειξε μεγαλύτερη τάση για πρόσδεση σε υποδοχείς του εγκεφάλου σε σχέση με εκείνους της υπόφυσης, με την αλοπεριδόλη και τη ρισπεριδόνη να ακολουθούν. Αυτό ίσως εξηγεί τη σημαντική υπερπρολακτιναιμία που προκαλείται από τη ρισπεριδόνη σε σχέση με άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, καθώς δύσκολα διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και προσδέεται κυρίως σε υποδοχείς στην περιοχή της υπόφυσης.

Μια τρίτη υπόθεση που εξηγεί την ποικιλομορφία ανάμεσα στις επιδράσεις των αντιψυχωσικών στην προλακτίνη, συσχετίζει τη συγγένεια τους για άλλα νευροπεπτίδια εκτός ντοπαμίνης. Μερικά αντιψυχωσικά φάρμακα προσκολλώνται σε διάφορους υποδοχείς. Τα περισσότερα φάρμακα δεύτερης γενιάς, συμπεριλαμβανομένων και της ολανζαπίνης, κουετιαπίνης και κλοζαπίνης, δείχνουν συγγένεια για τους D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικούς και 5HT<sub>2</sub> σεροτονινεργικούς υποδοχείς ταυτόχρονα και σε γενικές γραμμές δεν προκαλούν υπερπρολακτιναιμία. Μια πιθανή εξήγηση για την περιορισμένη δράση τους στην προλακτίνη είναι η ισχυρή συγγένεια για τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς. Η αριπιπραζόλη, που έχει ισχυρή συγγένεια για τους D<sub>2</sub> και 5HT<sub>1a</sub> υποδοχείς και είναι μερικός αγωνιστής D<sub>2</sub> και ολικός 5HT<sub>2A</sub> ανταγωνιστής σπάνια ανεβάζει την προλακτίνη και ίσως και να προκαλεί μείωση [127].

Η ρισπεριδόνη είναι ένα από τα νεώτερα αντιψυχωσικά που δείχνει υψηλή συγγένεια για τους 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>7</sub>, α<sub>1</sub>, H<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, α<sub>2</sub>, και 5HT<sub>1D</sub> υποδοχείς και παρόλο που ανήκει στην οικογένεια των άτυπων παραγόντων, έχει βρεθεί να προεξέχει στην πρόκληση υπερπρολακτιναιμίας σε σχέση με τα παλιότερα αντιψυχωσικά φάρμακα [151]. Η ρισπεριδόνη έχει βρεθεί σε πολλές μελέτες να ανεβάζει την προλακτίνη του πλάσματος με έναν πιο επίμονο και παρατεταμένο τρόπο σε σχέση με την αλοπεριδόλη. Ένα ποσοστό 72% - 100% των γυναικών που θεραπεύονται με από του στόματος ρισπεριδόνης

και ένα 53% - 67% που λαμβάνουν μακράς δράσης ενδομυϊκή μορφή του φαρμάκου ανέπτυξαν υπερπρολακτιναιμία [43, 55, 151]. Ο Kinson και οι συν. απέδειξαν ότι η αναλογία ύπαρξης υπερπρολακτιναιμίας ανάμεσα σε γυναίκες που λάμβαναν ρισπεριδόνη ήταν 88% σε αντίθεση με το 47% εκείνων που λάμβαναν συμβατικά σκευάσματα [32]. Σε μια έρευνα τους οι Kleinberg και συν. [151] αποκάλυψαν ότι η ρισπεριδόνη σχετιζόταν με μεγαλύτερο μέσο όρο τιμών προλακτίνης από ότι η αλοπεριδόλη. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές βρήκαν υψηλότερα επίπεδα με χρήση τυπικών αντιψυχωσικών [152].

Η ρισπεριδόνη δε διέρχεται ολοκληρωτικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με αποτέλεσμα να προσδένεται ισχυρότερα και για περισσότερο χρόνο στους υποδοχείς στην περιοχή της υπόφυσης παρά στο ραβδωτό σώμα. Τα επίπεδα της προλακτίνης ανεβαίνουν άμεσα λίγες ώρες μετά τη λήψη της ρισπεριδόνης φτάνοντας το μέγιστο μετά από 8 εβδομάδες και παραμένοντας σε αυτά τα υψηλά επίπεδα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Πολλές μελέτες επιβεβαίωσαν μια σχέση ανάμεσα στη δόση της ρισπεριδόνης και τα επίπεδα της προλακτίνης ενώ άλλες όχι [153].

Η κλοζαπίνη προκαλεί μια βραχεία και ελαφρά αύξηση της προλακτίνης του πλάσματος η οποία δεν ανευρίσκεται σε εργαστηριακούς ελέγχους ρουτίνας [30, 43, 55]. Δε συνδέεται ισχυρά στους υποδοχείς ντοπαμίνης και οδηγεί σε παροδική και χαμηλή υπερπρολακτιναιμία. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με ερευνητές που αναφέρουν συχνότητα υπερπρολακτιναιμίας με θεραπεία με κλοζαπίνη περίπου 0-5% [140, 154]. Η κλοζαπίνη μερικές φορές μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση των τιμών της προλακτίνης αλλά αυτό είναι προσωρινό και κρατάει μόνο για λίγες ώρες. Μάλιστα, η συγκεκριμένη ουσία θεωρείται ότι μειώνει την υπερπρολακτιναιμία.

Η παλιπεριδόνη εισήχθη στην Ευρώπη το 2007 και αποτελεί τον ενεργό μεταβολίτη της ρισπεριδόνης. Αυτή η 9-υδροξυ-ρισπεριδόνη προκαλεί υπερπρολακτιναιμία. Υπάρχουν μόνο λίγες μελέτες σχετικά με την επαγόμενη από την παλιπεριδόνη υπερπρολακτιναιμία και την κλινική της σημασία [155]. Οι Skorek και Manoj βρήκαν τις τιμές της προλακτίνης πάνω από το φυσιολογικό όριο, πράγμα που συνεχίστηκε μετά τη διακοπή του φαρμάκου, σε 4 γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές προλακτίνης λόγω της παλιπεριδόνης ήταν σχεδόν οι διπλάσιες σε σχέση με εκείνες που βρέθηκαν για τη ρισπεριδόνη [156].

Η ολανζαπίνη είναι ένα άτυπο αντιψυχωσικό που προσδένεται όχι τόσο ισχυρά στους D<sub>2</sub> υποδοχείς και πιο ισχυρά με τους 5HT<sub>2A</sub>, σε οποιαδήποτε δόση. Η ολανζαπίνη προκαλεί παροδική και μικρή άνοδο της προλακτίνης σε σύγκριση με τη ρισπεριδόνη και την αλοπεριδόλη. Σε μία μελέτη με ομάδες που έλαβαν ολανζαπίνη και εικονικό φάρμακο, υπήρχαν διαφορές κατά τη διάρκεια 2 εβδομάδων θεραπείας αλλά δε βρέθηκε σημαντική διαφορά σε ότι αφορά την υπερπρολακτιναιμία μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας [145]. Σύμφωνα με τον Karur και συν. [157], μια δόση ολανζαπίνης πάνω από 30 mg/ημέρα προκαλεί υπερπρολακτιναιμία ισοδύναμη με εκείνη της προκαλού-



μενης από ρισπεριδόνη λόγω της πρόσδεσης στην πλειονότητα των υποδοχέων, ενώ άλλες έρευνες προτείνουν ότι η κατάληψη των υποδοχέων ντοπαμίνης από τη ρισπεριδόνη είναι μικρότερη σε σχέση με της ολανζαπίνης. Η συχνότητα της υπερπρολακτιναιμίας σε ασθενείς που ελάμβαναν ολανζαπίνη βρέθηκε να είναι 68% [154], 28% [140], 40% [158], and 24% [159]. Οι τιμές της προλακτίνης βρέθηκαν υψηλότερες σε ασθενείς που θεραπεύονται με ολανζαπίνη και ρισπεριδόνη σε σχέση με κλοζαπίνη. Ο Kinson και οι συν. απέδειξαν ότι το 90% των ασθενών που άλλαξαν από άλλο αντιψυχωσικό σε λήψη ολανζαπίνης βρέθηκαν με μείωση 50% στα επίπεδα της προλακτίνης, ενώ κανένας από τους ασθενείς που παρέμεινε στη θεραπεία που ελάμβανε πριν τη μελέτη δεν είχε παρόμοια αποτελέσματα [32].

Η κουετιαπίνη προσδένεται ισχυρά στους 5HT<sub>2A</sub> και έχει μικρότερη συγγένεια για τους D<sub>2</sub> υποδοχείς στην πρόσθια υπόφυση σε σχέση με τα περισσότερα τυπικά αντιψυχωσικά και τη ρισπεριδόνη και προκαλεί άνοδο των τιμών της προλακτίνης μόνο περιστασιακά. Η κατάληψη των D<sub>2</sub> υποδοχέων μετακινείται από το 64% - δύο ώρες μετά τη δόση - μέχρι 0%-27%, όταν έχουν περάσει 12 ώρες. Διαφορετικές τιμές συχνότητας υπερπρολακτιναιμίας έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες. Οι Bushe και Shaw μιλούν για 0% [154], οι Wong και Seeman για 14% [140], οι Polishuk και Kulcsar 22% [158].

Η αριπιπραζόλη είναι γνωστό ότι δρα φαρμακολογικά σαν μερικός αγωνιστής των D<sub>2</sub> και 5HT<sub>1A</sub> και σαν ολικός αγωνιστής των 5HT<sub>2A</sub> υποδοχέων. Αυτό οδηγεί σε μικρή άνοδο της προλακτίνης σε σύγκριση με τα παλιότερα αντιψυχωσικά φάρμακα. Η αριπιπραζόλη σχετίζεται με συχνότητα υπερπρολακτιναιμίας μικρότερη από 5% [160]. Η αμισουλπρίδη είναι ένα υποκατάστατο βενζαμιδικό παράγωγο, το οποίο παρότι προκαλεί λίγα εξωπυραμιδικά συμπτώματα, προκαλεί ισχυρή άνοδο των επιπέδων προλακτίνης ανάλογη με εκείνη των συμβατικών αντιψυχωσικών και της ρισπεριδόνης [30]. Η υπερπρολακτιναιμία εμφανίζεται μετά από βραχεία ή και χρόνια θεραπεία με αμισουλπρίδη και ακόμα και σε χαμηλές δόσεις [161], καθώς φαίνεται να καταλαμβάνει κυρίως υποδοχείς της υπόφυσης παρά του ραβδωτού σώματος, επειδή διέρχεται δύσκολα από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό [157].

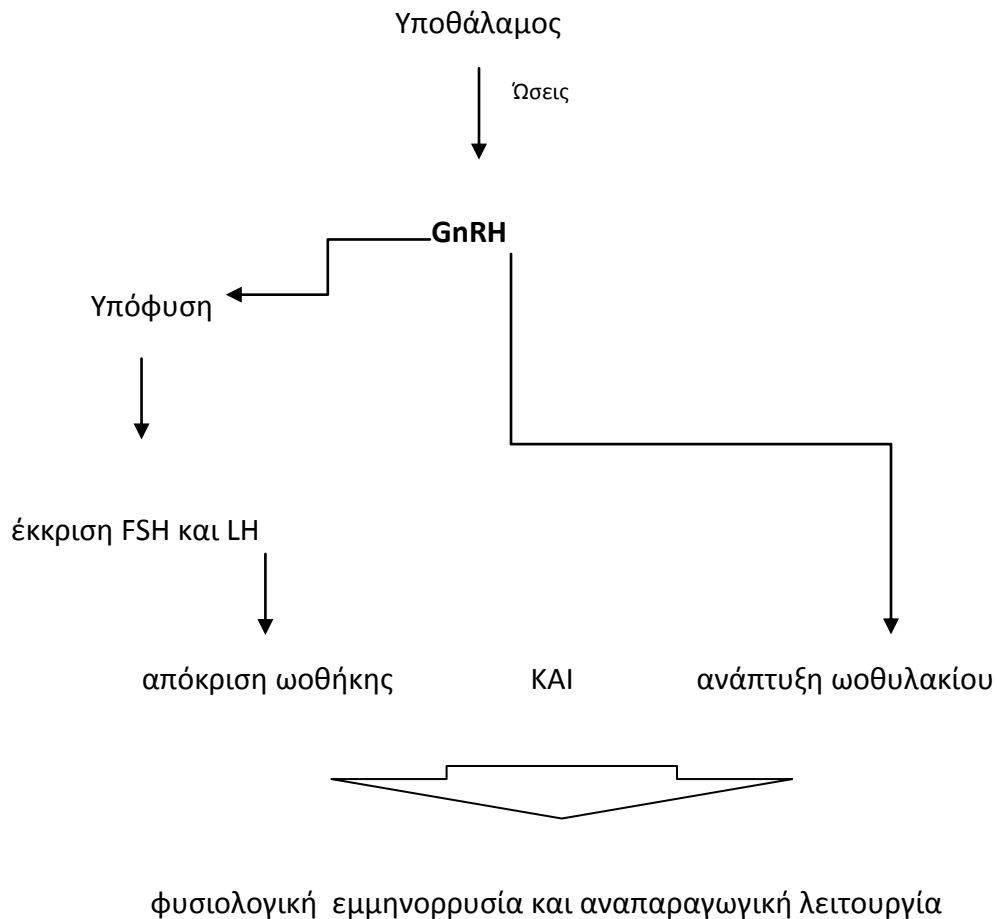
Η αμισουλπρίδη θεωρείται το αντιψυχωσικό με την ισχυρότερη τάση να προκαλεί υπερπρολακτιναιμία. Οι Παπαρηγόπουλος και συν. βρήκαν ότι η συχνότητα υπερπρολακτιναιμίας ήταν 100% και κυρίως σε γυναίκες παρά σε άντρες [162]. Η αμισουλπρίδη ανεβάσει τα επίπεδα της προλακτίνης ακόμα και σε χαμηλές δόσεις, το οποίο σημαίνει ότι μικρή δόση αμισουλπρίδης δε βελτιώνει την υπερπρολακτιναιμία [163]. Η ζιπρασιδόνη ενεργεί σαν αγωνιστής των σεροτονινεργικών υποδοχέων, προκαλώντας παροδική και όχι ισχυρή άνοδο της προλακτίνης. Οι Goff και συν. σύγκριναν τη ζιπρασιδόνη με την αλοπεριδόλη και βρήκαν ότι με τη διακοπή της ζιπρασιδόνης τα επίπεδα προλακτίνης επέστρεφαν στα φυσιολογικά [164].

Η ζοτεπίνη είναι ένα άτυπο αντιψυχωσικό, που προκαλεί υπερπρολακτιναιμία μετά από βραχεία ή και μακροχρόνια θεραπεία [165, 166].

## 6.2 Έμμηνο ρύση και αντιψυχωσικά

Όταν τα αντιψυχωσικά προκαλούν υπερπρολακτιναιμία, εμφανίζονται διαταραχές στην έμμηνο ρύση, όπως έλλειψη ωορρηξίας, άτακτοι κύκλοι ή αμηνόρροια [33, 34, 41]. Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο υποθάλαμος εκκρίνει εκλυτική ορμόνη της γοναδοτροπίνης GnRH σε ώσεις, γεγονός που οδηγεί σε φυσιολογική ανάπτυξη του ωοθυλακίου και φυσιολογική έκκριση της ωχρινοποιητίνης και της ωθηλακιοτρόπου ορμόνης από την υπόφυση. Αυτή η αλληλουχία εγείρει την απάντηση της ωθήκης και οδηγεί στην φυσιολογική της ανάπτυξη, σε φυσιολογική ανάπτυξη του ωοθυλακίου και συνεπώς φυσιολογική έμμηνο ρύση και αναπαραγωγική ικανότητα (Διάγραμμα 2).

**Διάγραμμα 2:** Διαδικασία έκκρισης GnRH



Η μεγάλη συγκέντρωση προλακτίνης, σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, που δεν νοσούν και δεν είναι έγκυες, οδηγεί σε αναστολή της έκκρισης σε ώσεις της εκλυτικής ορμόνης της γοναδοτροπίνης από τον υποθάλαμο. Αυτές οι όχι τόσο συχνές ώσεις οδηγούν σε φυσιολογική έμμηνο ρύση, από τη μία, αλλά σε βλάβη στην ανάπτυξη του ωοθυλακίου, από την άλλη. Μεγαλύτερη βλάβη της παλμικής έκκρισης της GnRH οδηγεί σε ανωορρηκτικούς κύκλους με πολύ συχνή εμφάνιση εμμήνου ρύσεως. Περαιτέρω περιορισμός της παλμικής έκκρισης της GnRH, προκαλεί ελλιπή έκκριση της ωχρινοποιητικής LH και ωοθηλακιοτρόπου FSH ορμόνης, σε ποσότητες ανεπαρκείς να διεγείρουν τη σωστή ωοθηκική λειτουργία. Αυτό δημιουργεί συνθήκες παρόμοιες με εκείνες που επικρατούν κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης ή της στειρότητας [43, 167].

### **6.3 Προϋπάρχουσες διαταραχές εμμήνου ρύσεως σε γυναίκες με ψυχωσικές διαταραχές**

Παρά το γεγονός ότι πολλές μελέτες περιέγραψαν πως τα αντιψυχωσικά οδηγούν σε διαταραχές στην έμμηνο ρύση, μερικές φορές παρέμενε θολό εάν η εμμηνορρυσιακή δυσλειτουργία ήταν η καλοήθης συνέπεια της θεραπείας ή ήταν αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου. Πριν από την εισαγωγή της αντιψυχωσικής θεραπείας, οι ψυχωσικές γυναίκες παρατηρούνταν επίσης με μη φυσιολογικούς εμμηνορρυσιακούς κύκλους. Η αμηνόρροια συνδέεται με έλλειψη γονιμότητας, οπότε η ψύχωση φαίνεται ότι αποτελούσε έναν έμμεσο φυσικό τρόπο αντισύλληψης για κάποιες γυναίκες ασθενείς [15-17].

Μελέτες σε γυναίκες με σχιζοφρένεια έδειξαν ότι εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά στειρότητας σε σχέση με φυσιολογικές γυναίκες. Μερικές έρευνες υποστηρίζουν ότι μεγάλο ποσοστό εμμηνορρυσιακών διαταραχών και ανεπάρκειας οιστρογόνων δεν μπορεί να εξηγηθεί από την αύξηση της προλακτίνης του πλάσματος. [4]. Ένα άλλο άρθρο υποστήριξε ότι οι ψυχιατρικές νόσοι σχετίζονται με τη διάρκεια και τη ρυθμικότητα του εμμηνορρυσιακού κύκλου μόνο σε Καυκάσιες και όχι σε γυναίκες της Αφρικής [18]. Ο Aston και οι συν., υποστήριξαν ότι θα μπορούσε να είναι το στρες που οδηγεί σε υπερπρολακτιναιμία [19]. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη η αύξηση στα επίπεδα της ντοπαμίνης στους ψυχωσικούς ασθενείς θα μπορούσε να οφείλεται σε έναν μηχανισμό ανατροφοδότησης έτσι ώστε να ρυθμιστεί η άνοδος των επιπέδων ντοπαμίνης από τη μία πλευρά, αλλά και οι επιπτώσεις στην αναπαραγωγική λειτουργία από την άλλη. Ωστόσο υπάρχουν πολλές μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα προλακτίνης είναι φυσιολογικά σε ασθενείς που δε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή. [20].

### **6.4 Ο ρόλος των αντιψυχωσικών στην αμηνόρροια**

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα αντιψυχωσικά σταματούν την έμμηνο ρύση δεν είναι πλήρως κατανοητός αλλά υπερισχύει η υπόθεση της υπερπρολακτιναιμίας λόγω

ντοπαμινεργικού αποκλεισμού [168]. Παρόλο που πολλά φάρμακα ανεβάζουν τα επίπεδα της προλακτίνης αυτό γίνεται συχνότερα με αντιψυχωσικά παρά με τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων [169]. Υψηλά επίπεδα προλακτίνης οδηγούν σε διαταραχές στην έκκριση της εκλυτικής ορμόνης της γοναδοτροπίνης η οποία οδηγεί σε εμμηνορυσιακές διαταραχές και αμηνόρροια [170]. Τα ποσοστά αμηνόρροιας μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν αντιψυχωσικά ποικίλουν ανάλογα με τον τύπο του αντιψυχωσικού που χρησιμοποιείται, με τη δόση, την ηλικία και το φύλο [85], [171]. Όσο υψηλότερη είναι η δοσολογία τόσο πιο πιθανή η εμφάνιση αμηνόρροιας. Όσο πιο νέες είναι οι γυναίκες τόσο πιο υψηλά επίπεδα προλακτίνης παρατηρούνται [41, 85].

Οι ενδοκρινολογικές διαταραχές, προκαλούν στις γυναίκες προβλήματα όπως η γαλακτόρροια και οι διαταραχές εμμήνου ρύσεως που οδηγούν σε προβλήματα γονιμότητας [31, 55]. Αρχικά, οι Polishuk και Kulcsar το 1956 [158] ασχολήθηκαν με τη σχετιζόμενη με τη λήψη αντιψυχωσικών αμηνόρροια και ακολούθησαν πολλές μελέτες που το υποστήριξαν [172, 173]. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός παρέμενε άγνωστος, πολλοί ερευνητές συσχέτισαν την αμηνόρροια με την υπερπρολακτιναιμία από πρώτης γενιάς αντιψυχωσικά. Ο Ghadirian και οι συν. υποστήριξαν το γεγονός ότι τα κλασσικά αντιψυχωσικά συχνά εμφανίζουν υψηλή συχνότητα στην εμφάνιση αμηνόρροιας σε σύγκριση με εικονικά φάρμακα. Κάποιοι ερευνητές υπολόγισαν τη συχνότητα των εμμηνορρυσιακών διαταραχών σε ψυχωσικές γυναίκες που βρίσκονται υπό θεραπεία με αντιψυχωσικό που προκαλεί άνοδο στα επίπεδα της προλακτίνης και τη βρήκαν 15–50% [173]. Αργότερα ο Reuskens και οι συν. [174] αναφέρουν ότι η αμηνόρροια εμφανίζεται στο 22–50% των γυναικών που λαμβάνουν αντιψυχωσικά. Σε μια μελέτη από 60 γυναίκες που ελάμβαναν αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς για περισσότερα από 5 χρόνια ο Kim και συν. [175] βρήκαν ότι 12 γυναίκες είχαν φυσιολογικές περιόδους. Είκοσι-πέντε ασθενείς βρέθηκαν αμηνορροϊκές. Γενικά, η συχνότητα των εμμηνορρυσιακών διαταραχών και ειδικά της αμηνόρροιας κυμαίνεται μεταξύ 15% - 97% σε γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή για ψύχωση [176]. Διάφοροι ερευνητές παρουσιάζουν την αμηνόρροια να εμφανίζεται σε επίπεδα προλακτίνης πάνω από 60–100 ng/mL [177].

Σύμφωνα με τον Ghadirian και τους συν. [173], το 91% των θηλέων ασθενών που λαμβάνουν τυπικά αντιψυχωσικά αναφέρουν αλλαγή στην εμμηνορρυσία. Μία διαφορετική μελέτη που διεξήχθη από τον Nonacs αναφέρει ότι το 17% των γυναικών που λαμβάνουν τυπικά αντιψυχωσικά ανέπτυξαν εμμηνορυσιακές διαταραχές [178]. Η συχνότητα της εμμηνορυσιακής δυσλειτουργίας μειώθηκε σε γυναίκες που λαμβάνουν αντιψυχωσικά, μετά την εισαγωγή των παραγόντων που δεν ανεβάζουν τα επίπεδα προλακτίνης.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η αμηνόρροια, σε ασθενείς που λαμβάνουν ρισπεριδόνη έχει βρεθεί 1%–10% [169], ενώ άλλοι ερευνητές αναφέ-

ρουν ποσοστά 8%–48% [32]. Μία άλλη μελέτη πρότεινε ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος και τις κλινικές επιπτώσεις της ρισπεριδόνης. Ειδικότερα, βρέθηκαν εμμηνορυσιακές διαταραχές μόνο σε επτά από τις είκοσι επτά γυναίκες που βρίσκονται σε θεραπεία με ρισπεριδόνη για έξι εβδομάδες, που δεν είναι μεγάλη συχνότητα, αλλά δείχνει μόνο μία ροπή σε συμπτώματα εμμηνορυσιακής δυσλειτουργίας. Οι γυναίκες βρέθηκε ότι εμφανίζουν μεγαλύτερη άνοδο στην προλακτίνη του πλάσματος σε σχέση με τους άντρες όταν λαμβάνουν ρισπεριδόνη [33].

Σχετικά με την κλοζαπίνη έχει βρεθεί ότι σε αλλαγή από τυπικά αντιψυχωσικά σε κλοζαπίνη, επιστρέφει η έμμηνος ρύση σε φυσιολογική κατάσταση [179]. Οι Feldman και Goldberg αναφέρουν ότι δεν υπάρχει σχέση στις προκαλούμενες από την κλοζαπίνη εμμηνορυσιακές διαταραχές και στην αύξηση βάρους [180]. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να διερευνηθεί η σχέση της κλοζαπίνης με τις διαταραχές στην έμμηνου ρύση.

Επιπλέον, θεραπεία με ολανζαπίνη βρέθηκε να βελτιώνει τα συμπτώματα που σχετίζονται με την αναπαραγωγή. Συγκεκριμένα, δύο στις 3 γυναίκες που αλλάζουν αγωγή σε ολανζαπίνη απαλλάχθηκαν από εμμηνορυσιακές διαταραχές σε αντίθεση με τις γυναίκες που συνέχισαν στην παλιά αντιψυχωσική τους αγωγή. Ο Nonacs βρήκε ότι καμία γυναίκα σε θεραπεία με ολανζαπίνη δεν εμφάνισε ενδοκρινολογικά συμπτώματα [178].

Σε ότι αφορά τις εμμηνορυσιακές διαταραχές, πολλές μελέτες προτείνουν ότι η αλλαγή της αγωγής από ρισπεριδόνη σε κουετιαπίνη θα μπορούσε να οδηγήσει σε έναρξη εκ νέου της εμμήνου ρύσεως [181]. Η αριπιπραζόλη έχει βρεθεί ότι προκαλεί επιστροφή σε κανονικά επίπεδα των τιμών της προλακτίνης και τους εμμηνορυσιακούς κύκλους σε γυναίκες που πριν ελάμβαναν ζιπρασιδόνη και αμισουλπρίδη [182].

Αμηνόρροια εμφανίζεται περίπου στο 4% των γυναικών που θεραπεύονται με αμισουλπρίδη. Εμμηνορυσιακές διαταραχές μετά τη λήψη αμισουλπρίδης αναφέρονται και σε άλλη μελέτη αλλά δεν υπολογίζεται η συχνότητα [183]. Οι Rajnish και Singh αναφέρουν ότι τα συμπτώματα βελτιώνονται με την μετάβαση στη χρήση αντιψυχωσικού που δεν ανεβάζει την προλακτίνη, ενώ δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες που να διερευνούν την ακριβή συχνότητα εμφάνισης εμμηνορυσιακών διαταραχών μετά τη χρήση αμισουλπρίδης, παρότι από την κλινική εμπειρία φαίνεται να είναι αρκετά συχνή η ύπαρξη τους [184].

Μία μελέτη προσπάθησε να εκτιμήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ζιπρασιδόνης και δε βρέθηκαν εμμηνορυσιακές διαταραχές σε σύγκριση με τη ρισπεριδόνη [176].

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες που να διερευνούν την ακριβή συχνότητα εμφάνισης διαταραχών στον εμμηνορυσιακό κύκλο των γυναικών.

**Πίνακας 4:** Συχνότητα της υπερπρολακτιναιμίας και των εμμηνορυσιακών διαταραχών, λόγω αντιψυχωσικών, σε διάφορες μελέτες.

Αντιψυχωσικά Φάρμακα	Συχνότητα Υπερπρολακτιναιμίας	Συχνότητα εμμηνορυσιακών διαταραχών
Όλα τα φάρμακα		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15%-50% [41]</li> <li>• 22%-50% [36]</li> <li>• 15%-97%</li> </ul>
Όλα τα αντιψυχωσικά	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 33-35% (μακράς δράσης σκευάσματα) [53], [85]</li> <li>• 47% [32]</li> <li>• 68% [85]</li> </ul>	
Αλοπεριδόλη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 72% (2 εβδομάδες θεραπεία) - 60% (6 εβδομάδες θεραπεία) [145]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 91% [173]</li> <li>• 17% [178]</li> </ul>
Ρισπεριδόνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 72%-100% (Από το στόμα)</li> <li>• 53%-67% (Ενδομυϊκή χορήγηση) [55],[43],[154]</li> <li>• 88% [32]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1%-10% (αμηνόρροια) [169]</li> <li>• 8%-48% [32]</li> </ul>
Κλοζαπίνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0%-5% [154] [140]</li> </ul>	
Παλιπεριδόνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διπλάσια από ρισπεριδόνη [155, 156]</li> <li>• Χωρίς Διαφορά[185]</li> </ul>	
Ολανζαπίνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 68% [154]</li> <li>• 40% [140]</li> <li>• 28% [85]</li> <li>• 24% [159]</li> </ul>	Χωρίς συμπτώματα [178]
Κουετιαπίνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0% [154]</li> <li>• 14% [140]</li> <li>• 22% [85]</li> </ul>	
Αριπιπραζόλη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;5% [160]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0% [182]</li> </ul>
Αμισουλπρίδη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100% [162]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 41% (αμηνόρροια) [163]</li> <li>• Μη επαρκή δεδομένα [184]</li> </ul>
Ζιπρασιδόνη		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0% [164]</li> </ul>
Ζοτεπίνη		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μη επαρκή δεδομένα [165]</li> </ul>

Μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε 84 γυναίκες με σχιζοφρένεια που εμφάνισαν αμηνόρροια λόγω αντιψυχωσικής θεραπείας, έδειξε σημαντική μείωση στα επίπεδα της προλακτίνης μετά από προσθήκη μετφορμίνης στην αγωγή για 6 μήνες. Η εμμηνορρυσιακή λειτουργία επανήλθε στο 66.7% στην ομάδα που έλαβε μετφορμίνη, σε σχέση με 4.8% στην ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο. Η μείωση στην προλακτίνη συσχετίστηκε με την επιστροφή στο φυσιολογικό της εμμηνορρυσιακής λειτουργίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ωστόσο, ο μηχανισμός μέσω του οποίου η μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα της προλακτίνης δεν είναι ξεκάθαρος και δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις που να προτείνουν τη μετφορμίνη σαν θεραπεία της αμηνόρροιας που οφείλεται σε φαρμακοεπαγόμενη υπερπρολακτιναιμία [186].

### **6.5 Απόψεις των γυναικών με σχιζοφρένεια για την έμμηνο ρύση**

Οι ορμονικές παρενέργειες της αντιψυχωσικής θεραπείας, όπως η αμηνόρροια, μπορούν να περιπλέξουν τις ζωές των γυναικών, τομέας ο οποίος παραμένει παραμελημένος σε ότι αφορά την έρευνα και την κλινική πράξη [30]. Ενώ διεθνώς οι γυναίκες παραπονιούνται για αυτή την «κατάρρα» [187], πολλές βλέπουν την περίοδο θετικά, και η διακοπή της, εξαιτίας των αντιψυχωσικών, προκαλεί αρνητικά συναισθήματα.

Οι γυναίκες με σχιζοφρένεια δεν έχουν ερωτηθεί συχνά σχετικά με το πώς αισθάνονται για την έμμηνο ρύση. Σε μία μικρή κλινική μελέτη σχεδόν το 78% των γυναικών με σχιζοφρένεια χαρακτήρισαν την έμμηνο ρύση σαν κάτι σημαντικό για εκείνες δίνοντας έμφαση σε παράγοντες όπως η γονιμότητα, η σεξουαλική λειτουργία, η ελκυστικότητα, η διαδικασία γήρανσης και η γενική υγεία [188]. Γενικά, το να μην αδιαθετούν το εκλάμβαναν σαν να μην είναι φυσιολογικές, κάτι που είναι πολύ σημαντικό για τέτοιου είδους ασθενείς.

Η φαρμακοεπαγόμενη αμηνόρροια είναι πιθανόν υπεύθυνη για την υπογονιμότητα μεταξύ των γυναικών με σχιζοφρένεια. Η μεγαλύτερη αποτυχία γέννησης πρώτου παιδιού εμφανίζεται σε πληθυσμό γυναικών με σχιζοφρένεια [189]. Εάν η έμμηνος ρύση συσχετίζεται με νεότητα, υγεία, θηλυκότητα, πνευματικότητα και δύναμη, είναι επόμενο η απώλεια της να έχει αρνητικές ψυχολογικές συνέπειες. Οι γυναίκες με σχιζοφρένεια που εμφανίζουν αμηνόρροια βγάζουν μερικές φορές το λανθασμένο συμπέρασμα ότι από τη στιγμή που δεν αδιαθετούν δεν μπορούν να μείνουν έγκυες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να σταματούν τη χρήση αντισυλληπτικών φαρμάκων. Σε μια μελέτη που διενεργήθηκε στην Αυστραλία, από το 51% των ψυχικά ασθενών γυναικών που ήταν σεξουαλικά ενεργείς 12 μήνες πριν τη μελέτη, το 57% δεν χρησιμοποιούσε ποτέ προφυλακτικά [190]. Αυτό αποτελεί ίσως την αντανάκλαση της αποδιοργάνωσης που συχνά συνοδεύει τη σχιζοφρένεια, αλλά η κυρίαρχη αιτία της μη χρήσης αντισύλληψης είναι ότι δεν περιμένουν ότι θα έχουν σεξουαλικές επαφές και ακόμη και να έχουν δεν περιμένουν ότι θα μπορέσουν να μείνουν έγκυες [191]. Τέτοιου είδους φαι-

νόμμενα οφείλονται στην ίδια τη νόσο ή αποτελούν απαραίτητο επακόλουθο της αμηνόρροιας, υπάρχει όμως, όπως και να έχει μια ισχυρή σχέση στο μυαλό των γυναικών ανάμεσα στην έμμηνο ρύση και τη γονιμότητα με την απουσία εμμήνου ρύσεως και τη στειρότητα [187]. Όταν σταματά η εμφάνιση των κύκλων μερικές γυναίκες με ψύχωση ίσως υποθέτουν ή ακόμα και επιμένουν ότι είναι έγκυες, παρά τα αρνητικά τεστ κύησης. Οι Ahiya και συν. περιέγραψαν 12 ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία από αντιψυχωσικά, 6 από τις οποίες πίστευαν ότι ήταν έγκυες (4 ήταν παραληρητικές), μια πεποίθηση που συνδεόταν άμεσα με τα επίπεδα προλακτίνης και που υποχώρησε όταν αυτά επέστρεψαν στο φυσιολογικό.

Η προκαλούμενη από αντιψυχωσικά αμηνόρροια αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης των παραληρητικών ιδεών. Οι γυναίκες που εμφανίζουν αμηνόρροια από αντιψυχωσικά αλλά μένουν έγκυες μπορεί να αρνούνται την εγκυμοσύνη τους ακόμη και αν το μέγεθος της κοιλιάς το μαρτυρά και το έμβρυο κινείται. Τέτοιου είδους εγκυμοσύνες εμφανίζονται 1 φορά στις 475 γέννες [192]. Μερικές γυναίκες που σταματούν να έχουν καταμήνιο κύκλο συμπεραίνουν εσφαλμένα ότι βρίσκονται στην εμμηνόπαυση. Αυτό ίσως οδηγεί σε ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη σε σχετικά όψιμη ηλικία, ένα σοβαρό πρόβλημα για γυναίκες με χαμηλή οικογενειακή και κοινωνική στήριξη. Η χειρότερη συνέπεια του να πιστεύει μια γυναίκα ότι μπαίνει στην εμμηνόπαυση είναι η δυστυχία που αισθάνεται [193]. Η ταυτότητα του φύλου, ένα σημαντικό θέμα στη σχιζοφρένεια επηρεάζεται από την αμηνόρροια. Είκοσι τοις εκατό από όλους τους ασθενείς με σχιζοφρένεια λέγεται ότι βιώνουν σεξουαλικές ψευδαισθήσεις, ανάμεσα τους και την πεποίθηση ότι έχουν αλλάξει φύλο [194]. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται πολλές αντίστοιχες περιπτώσεις, πυροδοτούμενες από παρενέργειες των αντιψυχωσικών όπως η τριχοφυΐα και η αμηνόρροια [195].

#### 6.5.1 Κλινική σημασία

Η αποτροπή της φαρμακοεπαγόμενης αμηνόρροιας επιτυγχάνεται με παρακολούθηση των επιπέδων της προλακτίνης [196], διατήρηση χαμηλής δόσης σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς ή ρισπεριδόνη, υπολογισμό σωστά του χρόνου ανάμεσα σε depot σκευάσματα, ή αλλαγή του αντιψυχωσικού φαρμάκου σε κάποιο λιγότερο πιθανό να προκαλέσει αμηνόρροια, π.χ. αριπιπραζόλη, κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη ή ζιπρασιδόνη [33, 181, 197]. Ανάμεσα στα άτυπα αντιψυχωσικά, η αμισουλπρίδη και η ρισπεριδόνη είναι τα πιο επιβλαβή σε ότι αφορά την αμηνόρροια [198]. Ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία της τάξης των 4100 ng/ml θα πρέπει να εξεταστούν με MRI ώστε να αποκλειστεί πιθανό προλακτίνωμα [53, 197]. Αγωνιστές ντοπαμίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να χαμηλώσουν τα επίπεδα της προλακτίνης [199, 200]. Η καταλληλότερη θεραπεία της προκαλούμενης από αντιψυχωσικά υπερπρολακτιναιμίας και επακόλουθης αμηνόρροιας δεν έχει ακόμη βρε-



θεί [201] αλλά το να είναι ο κλινικός προϋδρασμένος για την πιθανότητα η θεραπεία να προκαλέσει αμηνόρροια και για το τι θα σημαίνει αυτό, κάνει τη διαχείριση ευκολότερη [202].

Προσωπικές και πολιτισμικές ερμηνείες πρέπει να αναζητηθούν. Οι γυναίκες με ψύχωση είναι ευάλωτες σε παρερμηνείες έτσι ώστε θέματα που προκαλούν συναισθηματικές αντιδράσεις πρέπει να ξεκαθαρίζονται πλήρως και συχνά. Όπως σωστά εκφράζεται από τον Powell, [203] η κατανόηση της σημασίας μιας παρενέργειας επιτρέπει στο θεραπευτή να ξεκινήσει μια πιο ευρεία συζήτηση σχετικά με την προσωπική σημασία αυτής της παρενέργειας. Η διερεύνηση των αντιδράσεων των ασθενών σε σωματικές αλλαγές μπορεί να βοηθήσει σημαντικά την εσωτερική ζωή του ασθενούς.

Σε μια έρευνα γυναικών από την Κίνα που εμφάνισαν πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας και έλαβαν ρισπεριδόνη, βρέθηκε μια δραματική αύξηση 4 φορές πάνω από το όριο στα επίπεδα προλακτίνης, αλλά τα πριν και μετά τη θεραπεία επίπεδα δεν ήταν διαφορετικά σε εκείνες που ανέπτυξαν ή όχι αμηνόρροια. Ωστόσο, υπήρχαν σημαντικά χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης σε ασθενείς που τελικά ανέπτυξαν αμηνόρροια σε θεραπεία με ρισπεριδόνη. Η ανάλυση συσχέτισης έδειξε ότι τα προθεραπείας επίπεδα της οιστραδιόλης παρέμειναν σημαντικά σχετιζόμενα με την ανάπτυξη αμηνόρροιας. Αυτό το εύρημα δε συνηγορεί υπέρ της υπερπρολακτιναιμίας σαν αιτία της αμηνόρροιας, και εάν επιβεβαιωθούν τα επίπεδα οιστραδιόλης σαν προγνωστικός δείκτης, με μεγαλύτερες μελέτες, αυτή η πληροφορία θα είναι χρήσιμη στους κλινικούς στην εκλογή αντιψυχωσικής αγωγής για γυναίκες με σχιζοφρένεια [204].

## **6.6 Στάση των ενηλίκων γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση σε διάφορες χώρες**

Στο σημείο αυτό, η παρούσα μελέτη ασχολείται με τις απόψεις που έχουν διαμορφώσει ενήλικες γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας για την εμμηνορροσία στις κοινωνίες ποικίλων χωρών του κόσμου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί μία έρευνα, δημοσιευμένη το 2010, που όμως πραγματοποιήθηκε το 1938 και εξετάζει τις απόψεις 100 Αμερικανίδων γυναικών καθώς και τα ψυχικά και φυσικά συμπτώματα που σχετίζονται με την έμμηνο ρύση [205]. Η μεγάλη ατομική ποικιλομορφία των απαντήσεων δυσκόλεψε τη σαφή εξαγωγή συμπερασμάτων, αλλά οι περισσότερες γυναίκες νεαρής ηλικίας θυμούνταν τον εαυτό τους δυσαρεστημένο κατά την εμμηναρχή, κυρίως λόγω των πληροφοριών που είχαν από τις μητέρες τους. Ειδικότερα, αισθάνονταν ντροπή και αναξιότητα. Άλλες γυναίκες θυμούνται να τις ενοχλεί περισσότερο το γεγονός ότι μεγαλώνουν ενώ αρκετές αισθάνονται χαρούμενες για αυτόν ακριβώς το λόγο. Ακόμα όμως και αυτές οι γυναίκες που δηλώνουν ευχαρίστηση και ικανοποίηση τα πρώτα χρόνια, εμφανίζονται δυσαρεστημένες στα μετέπειτα.

Νιώθουν να περιορίζονται σωματικά και σε μυϊκή δύναμη, με αποτέλεσμα να δυσκολεύονται να πάρουν μέρος σε δραστηριότητες, να κάνουν σχέδια ή να καθαρί-

σουν το σπίτι τους. Είναι κουρασμένες και δεν κοιμούνται καλά τη νύχτα όταν πλησιάζει η ημέρα να αδιαθετήσουν. Αρκετές αναφέρουν ότι νιώθουν καταθλιπτικά, αγχωμένες και ξεσπούν εύκολα σε κλάματα. Υποστηρίζουν, επίσης, ότι γίνονται επικριτικές, μέχρι και αγενείς. Η σημασία αυτής της μελέτης είναι μεγάλη γιατί φανερώνει την ομοιότητα των αντιδράσεων των γυναικών του 14<sup>ου</sup> αιώνα με τις γυναίκες της σύγχρονης εποχής. Ακόμα και η προσπάθεια που γίνεται να ερμηνευτούν οι παραπάνω συμπεριφορές μέσω της πτώσης των επιπέδων της γλυκόζης ή του ασβεστίου στο αίμα είναι σημαντική, αν αναλογιστούμε ότι πρόκειται για μία από τις πρώτες απόπειρες διερεύνησης και ερμηνείας των στάσεων των γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση[205].

Από το 1973- 1982 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας –Π.Ο.Υ οργάνωσε μια έρευνα για να ανακαλύψει τον τρόπο που τα διάφορα χαρακτηριστικά της καταμήνιας αιμορραγίας επηρεάζουν τις γυναίκες των αναπτυσσόμενων χωρών, από τη στιγμή που παρόμοιες έρευνες ως τώρα αφορούσαν κυρίως τις αναπτυγμένες χώρες. Η έρευνα έγινε σε τρεις φάσεις και έλαβαν μέρος 5322 γυναίκες από δεκατέσσερις ομάδες, δέκα διαφορετικών χωρών (Αίγυπτο, Ινδία, Ινδονησία, Τζαμάικα, Μεξικό, Πακιστάν, Φιλιππίνες, Δημοκρατία της Κορέας, Ηνωμένο Βασίλειο, Γιουγκοσλαβία. Βρέθηκε ότι, ενώ πολλές συμμετέχουσες μοιράζονται αρνητικές απόψεις για την έμμηνο ρύση, η πλειονότητα των γυναικών την αντιμετωπίζει σαν ένα θετικό φυσικό γεγονός, ένδειξη καλής υγείας, νεότητας και γονιμότητας. Επιπρόσθετα, από τα δεδομένα της έρευνας προτάθηκε σε όσους επαγγελματίες υγείας παρέχουν συμβουλές σχετικά με τη δημιουργία οικογένειας, να εστιάζουν στις προτιμήσεις των γυναικών σχετικά με την έμμηνο ρύση και τη γονιμότητα. Κάτι τέτοιο θα ήταν εφικτό αν οι ειδικοί μπορούσαν να συστήνουν στη γυναίκα τρόπους αντισύλληψης που δεν προκαλούν αμηνόρροια και δε μεταβάλλουν το χρώμα, τη σύσταση και τη ροή του αίματος. Η συγκεκριμένη έρευνα αποτελεί σημαντικό εργαλείο αναφοράς για όσους επιστήμονες διενεργούν έρευνα για την έμμηνο ρύση [206].

Μια έρευνα που έλαβε χώρα στην Αφρική το 1990, είχε σκοπό να καταγράψει τις θέσεις των θηλέων φοιτητών για την έμμηνο ρύση. Αναλύθηκαν εκατόν δύο 102 ερωτηματολόγια και βρέθηκε ότι το 74,5% των γυναικών αποδέχονται την έμμηνο ρύση σαν αναπόσπαστο κομμάτι της ζωής μιας γυναίκας, ενώ το 19,6% των γυναικών προτιμούν καλύτερα να μην αδιαθετούν ποτέ. Τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της περιόδου φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο σε αυτή τη στάση των γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση από ότι η ίδια η διαδικασία. Το να υποφέρουν κατά την περίοδο θεωρείται από τις γυναίκες της Αφρικής το τίμημα για το προνόμιο του να μπορούν να αποκτήσουν παιδί. Τέλος, η λειτουργικότητα της γυναίκας στην καθημερινή ζωή δε φαίνεται να επηρεάζεται από την έμμηνο ρύση καθώς οι γυναίκες καταφέρνουν να αντεπεξέλθουν στην εργασία τους μέσα και έξω από το σπίτι. Το πρόβλημα είναι πως για οτιδήποτε τους συμβεί που σχετίζεται με τον εμμηνορρυσιακό τους κύκλο, φοβούνται

να συμβουλευτούν ειδικό. Ακόμη, στην κοινωνία της Αφρικής παρατηρείται μεγάλη ανάγκη για ενημέρωση των γυναικών σχετικά με τον τρόπο χρήσης σερβιέτας και ταμπόν [207].

Μια διαφορετικού είδους μελέτη πραγματοποιήθηκε το 1993 σε Ισλανδές φοιτήτριες νοσηλευτικής. Χρησιμοποιήθηκε το M A Q (Menstrual Attitude Questionnaire). Η μελέτη εξέτασε τη σχέση των γυναικών με την ενημέρωση που είχαν λάβει και την προετοιμασία που είχαν κάνει για την έναρξη της εμμήνου ρύσεως και προσπάθησε να ανακαλύψει το πόσο αυτή η προετοιμασία καθορίζει τα μετέπειτα χαρακτηριστικά του κύκλου της γυναίκας. Τα ευρήματα έδειξαν ότι οι κοπέλες αντιμετώπιζαν την έμμηνο ρύση σαν ένα φυσικό, μη προβλέψιμο, εξουθενωτικό γεγονός. Ακόμα, δεν αρνούσαν ότι μπορεί να επηρεάσει κατά κάποιο τρόπο τη γενικότερη συμπεριφορά τους. Επίσης φάνηκε ότι όσο μεγαλύτερη ροή είχαν, τόσο μικρότερη ήταν η πιθανότητα να αρνηθούν τις επιδράσεις της εμμηνορρυσίας σε φυσικές και πνευματικές δραστηριότητες και την αντιμετώπιζαν σαν πιο ενοχλητικό γεγονός. Συνεπώς οι ενοχλήσεις από την περίοδο, επηρεάζουν σημαντικά τη διαμόρφωση απόψεων σχετικά με αυτήν [208].

Ο Mc Master και οι συνεργάτες του το 1997 [209] αναφέρουν ότι οι θέσεις για την έμμηνο ρύση μεταξύ γυναικών της Ζιμπάμπουε χαρακτηρίζονται από τέσσερα κυρίως σημεία: α) δίνουν έμφαση σε βιολογικές διαδικασίες, β) η έμμηνο ρύση αποτελεί φυσιολογικό κομμάτι στη ζωή μιας γυναίκας, γ) η έμμηνο ρύση συνδέεται άμεσα με την εγκυμοσύνη και δ) προσφέρει εξαγνισμό και καθαριότητα στο γεννητικό σύστημα. Ο Britton το 1996 υποστήριξε ότι η αρνητικότητα που περιέβαλε την έμμηνο ρύση αντικατοπτριζόταν σε απόψεις σχετικά με τη θεώρηση του αίματος της περιόδου ως μολυσμένο. Επίσης διατηρούταν μια μυστικοπάθεια, αποκλεισμός και δυσφορία γύρω από την περίοδο [210]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, αναφέρονται και θετικές απόψεις σύμφωνα με τις οποίες η έμμηνο ρύση αναζωογονεί το σώμα, καθαρίζει τις ακαθαρσίες και είναι ενδεικτική της δυνατότητας απόκτησης παιδιού.

Σε έρευνα που έλαβε χώρα στη Indiana των Η Π Α το 2000 από τον Beausang , εξετάστηκαν φοιτητές πανεπιστημίου και μελετήθηκαν κυρίως προσωπικές τους μαρτυρίες και αφηγήσεις, με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων για τις εμπειρίες και τις απόψεις γυναικών δυτικών κοινωνιών. Από τις 85 ιστορίες που αναλύθηκαν στη μελέτη, το 51% παρείχε επαρκείς πληροφορίες σύμφωνα με τις οποίες η περίοδος αποτελούσε μία θετική εμπειρία. Το ένα τέταρτο αυτών των κοριτσιών αναφέρει τις μητέρες του σαν καθοδηγητές-δασκάλους πάνω σ' αυτό το θέμα. Αρνητικές εμπειρίες περιγράφηκαν κυρίως από συμμετάσχουσες που δεν είχαν καμιά ενημέρωση για αντίστοιχα θέματα πριν την εμμηναρχή [211]. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με εκείνα προηγούμενων μελετών. Οι νέες γυναίκες επηρεάζονται ακόμα άμεσα ή έμμεσα από πολιτισμικά πιστεύω με βάση τα οποία η έμμηνο ρύση είναι μια εκκριτική διαδικασία με εξυγιαντικό χαρακτήρα από τη φύση της . Ο τρόπος με τον οποίο αυτές οι γυναίκες δι-

δάχθηκαν σχετικά με την έμμηνο ρύση αλλά και τη σεξουαλικότητα, φαίνεται να επηρεάζει τις απόψεις τους σε μεγάλο βαθμό. Συνεπώς, στις δυτικές κοινωνίες, ακόμα υπάρχουν ταμπού και το βιολογικό υπόβαθρό καθώς και η σημασία της εμμήνου ρύσεως αποτελούν ένα από αυτά.

Το 2001, στο Πανεπιστήμιο Yang- Ming στην Ταιβάν διενεργήθηκε έρευνα με σκοπό να εξετάσει τα χαρακτηριστικά του καταμήνιου κύκλου των γυναικών, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας, συχνότητας και έντασης των συμπτωμάτων και να εξετάσει τη σχέση αυτών των χαρακτηριστικών με τις θέσεις απέναντι στην έμμηνο ρύση. Έλαβαν μέρος 35 υγιείς γυναίκες και χρησιμοποιήθηκε το Menstrual Attitude Questionnaire MAQ από τις Brooks-Gunn και Ruble [212]. Η πολυδιάστατη φύση της εμμήνου ρύσεως ήταν εμφανής και σ' αυτή την έρευνα, παρότι υπήρξαν σημαντικές διαπολιτισμικές διαφορές μεταξύ δυτικών γυναικών και Ταϊβανέζων. Οι απόψεις των γυναικών στην Ταιβάν σχετίζονται με τα φυσικά, γνωστικά, συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα κατά τα προεμμηνορρυσιακά και εμμηνορρυσιακά στάδια [213].

Όπως στην Ταιβάν αλλά και στις δυτικές κοινωνίες, έτσι και σε αστικές γειτονίες της Ινδίας, φαίνεται να κυριαρχούν ακόμα ταμπού και δεισιδαιμονίες γύρω από την έμμηνο ρύση παρά την αλλαγή στη ζωή των γυναικών με τη μετοίκηση τους από αγροτικές επαρχίες στην πόλη. Συγκεκριμένα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2001 στο Νέο Δελχί, βρέθηκε ότι όχι μόνο υπάρχει μια σιωπή γύρω από την έναρξη της εμμηνορρυσίας αλλά και η ίδια η διαδικασία σχετίζεται με προκαταλήψεις και περιορισμούς των γυναικών στη δουλειά τους, στο σεξ, στη σίτιση και το μπάνιο. Τα νεαρά κορίτσια νιώθουν ξένα μέσα στην κοινωνία, καθώς απομονώνονται όταν αδιαθετούν, χαρακτηρίζονται ως αμαρτωλά και βρώμικα και υποχρεούνται να απέχουν από συγκεκριμένες καταστάσεις της καθημερινότητας όπως η σεξουαλική αλλά και κοινωνική συνεύρεση με άντρα. Ακόμη, απαγορεύεται να επισκέπτονται ιερά μέρη ή να αγγίζουν ιερά αντικείμενα. Εμφανίζεται σαφώς μεγάλη ανάγκη να ενημερωθούν οι κοπέλες και οι γονείς τους σχετικά με την έναρξη αλλά και τα μετέπειτα χαρακτηριστικά της εμμήνου ρύσεως [214].

Το 2002 δημοσιεύτηκε μια άλλη έρευνα που έλαβε χώρα στον Καναδά (1997-2002), η οποία διέφερε από τις έως τότε έρευνες λόγω της παρουσίας στα αποτελέσματα της μιας ομάδας γυναικών που εμφάνισαν έντονα θετική στάση απέναντι στην έμμηνο ρύση. Η έρευνα αυτή προσπάθησε να καταγράψει τον τρόπο με τον οποίο οι γυναίκες αντιλαμβάνονται και πλαισιώνουν τις εμπειρίες τους σχετικά με την υγεία και την ασθένεια. Ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών ήταν ιδιαίτερα θετικές και αυτό αντανακλούσε μια βαθύτατη εκτίμηση που τρέφανε για την εμπειρία της περιόδου, με αποτέλεσμα να τη θεωρούν απαραίτητη για την ταυτότητα τους ως γυναίκες, θεωρώντας την σαν ένα υγιές κομμάτι της ζωής που αναδεικνύει τη θηλυκότητα τους. Δεν α-

πουσιάζουν βέβαια από την έρευνα και οι αρνητικά προσκείμενες γυναίκες που δε συμπαθούν το γεγονός της μηνιαίας εμφάνισης της εμμηνορρυσίας [215].

Αργότερα το 2003 ο Tang και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια μελέτη σχετικά με τον ψυχολογικό και συναισθηματικό αντίκτυπο της εμμηναρχής σε έφηβα κορίτσια της Κίνας, εξερευνώντας με αυτόν τον τρόπο και τη μετέπειτα στάση απέναντι στην περίοδο ως ενήλικες γυναίκες. Γενικά, στην κοινωνία της Κίνας η έμμηνος ρύση και η δυσφορία που τη συνοδεύει περιγράφεται σαν μια ομάδα συμπτωμάτων που εμφανίζονται μαζί με την αδύναμη υγεία της γυναίκας. Οι εμπειρίες των συμμετασχόντων σχετικά με την πρώτη περίοδο τους ήταν αρνητικές καθώς οι περισσότερες ένιωθαν ντροπιασμένες, έκπληκτες, ανήσυχες, τρομαγμένες και μπερδεμένες. Παρόλα αυτά ένας ευμεγέθης αριθμός συμμετασχόντων βίωσαν θετικά συναισθήματα όπως το αίσθημα της ενηλικίωσης και της θηλυκότητας, καθώς η έμμηνος ρύση αποτελούσε για εκείνες σύμβολο της γυναικείας φύσης [216]. Επιπλέον βρέθηκε ότι οι έφηβες γυναίκες στην Κίνα όπως και οι γυναίκες στις κοινωνίες της δύσης τείνουν να θεωρούν την έμμηνο ρύση ως ένα προσωπικό θέμα και είναι διστακτικές στο να το συζητήσουν με άλλους, παρά το γεγονός ότι οι άνθρωποι είναι πλέον πιο ειλικρινείς και ανοιχτοί. Συμπερασματικά, η συγκεκριμένη έρευνα αποκαλύπτει ότι οι ενδογενείς αρνητικές απόψεις των γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση παραμένουν ένας προγνωστικός δείκτης των θετικών και αρνητικών απόψεων σχετικά με την εμμηναρχή, σε μεγαλύτερο βαθμό και από τις γενικές απόψεις της κοινωνίας της Κίνας. Δίνεται έτσι έμφαση στο γεγονός ότι οι πολιτιστικοί μύθοι και συμπεριφορές απέναντι στην έμμηνο ρύση συνεχίζουν να υπάρχουν και να επηρεάζουν τα νέα κορίτσια, παρά την αστικοποίηση που διαδραματίστηκε σε πολλά μέρη της χώρας [216].

Παρόμοια έρευνα, που εξετάζει τη σχέση μεταξύ των πρώιμων και των παρόντων εμμηνορρυσιακών βιωμάτων διεξήχθη το 2004 [91] στο πανεπιστήμιο Harvard. Η αρχική υπόθεση ήταν ότι οι γυναίκες που μιλούσαν για θετικές εμπειρίες κατά την έναρξη της εμμήνου ρύσεως, τείνουν να τάσσονται θετικά απέναντι στην περίοδο τους, ενώ αντίθετα εκείνες με αρνητικές πρώτες εμπειρίες, τάσσονται αρνητικά. Χρησιμοποιήθηκε το MAQ και επιβεβαιώθηκαν οι παραπάνω υποθέσεις σύμφωνα με τις οποίες τα πρώτα εμμηνορρυσιακά βιώματα σχετίζονται με τις μετέπειτα απόψεις για την έμμηνο ρύση και συγκεκριμένα εάν πρόκειται για αρνητικά. Οι γυναίκες που ανήκαν στην αρνητική ομάδα ανέφεραν πιο πολλά αρνητικά σχόλια στο MAQ και χρησιμοποιούσαν πιο σκληρούς όρους για να περιγράψουν την περίοδο τους. Επίσης, οι γυναίκες στην αρνητική ομάδα μπορούσαν να προβλέψουν πιο εύστοχα την έναρξη της περιόδου τους.

Στο Μεξικό το 2005 για να ανακαλύψουν τις θέσεις των νέων και μεσηλικών γυναικών απέναντι στη έμμηνο ρύση, οι επιστήμονες δημιούργησαν ένα καινούριο ερωτηματολόγιο (BATM). Ερωτήθηκαν 121 φοιτήτριες και 100 γυναίκες μέσης ηλικίας

και φάνηκε ότι οι απόψεις έχουν αλλάξει τα τελευταία χρόνια, παρότι αρκετά ταμπού γύρω από αυτό το θέμα τείνουν να εκλείψουν, οι νέοι άνθρωποι ακόμη θεωρούν την περίοδο σαν μια ενόχληση που οι γυναίκες πρέπει να διαχειριστούν μόνες τους. Σε ότι αφορά τους συμμετέχοντες και οι άντρες και οι γυναίκες αναγνώρισαν ότι η έμμηνος ρύση έχει και θετικά σημεία τα οποία δε θα μπορούσαν ποτέ να τα σκεφτούν αν δεν έπαιρναν μέρος στην έρευνα [217].

Αντίθετα με το Μεξικό, στη Βραζιλία επικρατούν διφορούμενες απόψεις σχετικά με την έμμηνο ρύση. Μερικές γυναίκες τη θεωρούν αναπόσπαστο και φυσικό μέρος της ζωής τους καθώς και σημάδι υγείας, γονιμότητας και θηλυκότητας το οποίο τους προσφέρει παράλληλα μια φυσική αντισύλληψη. Από την άλλη πλευρά, για μερικές γυναίκες η έμμηνος ρύση είναι ένα τίμημα που έχουν να πληρώσουν και για το λόγο αυτό τη θεωρούν ανοησία. Βέβαια, καμιά φορά οι ενοχλήσεις πιστεύουν ότι μπορεί να είναι ωφέλιμες καθώς τις βοηθάνε να αρνηθούν τη σεξουαλική συνεύρεση σε μια κοινωνία όπου η γυναίκα οφείλει να είναι πάντα διαθέσιμη στον άντρα της. Παρά το γεγονός ότι οι γυναίκες βλέπουν την έμμηνο ρύση είτε ως αρνητικό είτε ως θετικό γεγονός, όλες συμφωνούν στο ότι είναι μια κατάσταση που αφορά αποκλειστικά εκείνες και τους ανήκει. Επίσης, παρουσιάζουν φόβο μπροστά στην πιθανή καταστολή της εμμηνορρυσίας με αντισυλληπτικά σκευάσματα και θεωρούν μια τέτοια παρέμβαση ως θράσος [218].

Η κοινή Λατινική τους καταγωγή σε συνδυασμό με τους αυστηρούς κανόνες της καθολικής εκκλησίας οδηγεί στο να μη μας προκαλεί μεγάλη έκπληξη το γεγονός ότι οι γυναίκες στην Ισπανία παρουσιάζουν εξίσου συντηρητικές απόψεις με εκείνες της Βραζιλίας, σε έρευνα που έγινε το 2008 [219]. Είναι αντίθετες σε ότι αφορά τη λήψη αντισυλληπτικών χαπιών πράγμα που δε το συναντάμε σε έρευνες στην Γερμανία και την Αμερική, όπου οι γυναίκες προτιμούν την καταστολή της έμμηνου ρύσεως με στόχο τις λιγότερες ενοχλήσεις, καλύτερη υγιεινή, καλύτερη ποιότητα ζωής και λιγότερη απώλεια αίματος. Οι περισσότερες Ισπανίδες γυναίκες που εξετάστηκαν, θεωρούσαν την έμμηνο ρύση σαν ένα φυσικό φαινόμενο και έναν τρόπο να απαλλαχθούν από το κακό αίμα και τις τοξίνες. Βέβαια θα πρέπει πάντα να λαμβάνουμε υπόψη ότι τέτοιες έρευνες πρέπει να διεξαχθούν σε περισσότερες γυναίκες που να αποτελούν πιο αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού της Ισπανίας.

Ολοκληρώνοντας την παρούσα ανασκόπηση σχετικά με την έως τώρα μελετημένη στάση των γυναικών σε διάφορες χώρες, γίνεται αναφορά σε μία έρευνα που συγκρίνει 67 φοιτήτριες στη Βόρεια Ινδία [220] και 61 φοιτήτριες στη Νέα Αγγλία, το 2008, που παρουσιάζει ενδιαφέρον λόγω των σημαντικών διαφορών που υπάρχουν στις δύο κοινωνίες. Οι περισσότερες Αμερικανίδες πιστεύουν ότι έχουν καλή γνώση της διαδικασίας της εμμήνου ρύσεως, παρά το ότι δεν προτιμούν να συζητούν για αυτό το θέμα. Οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής είναι μια ατομοκεντρική κοινωνία όπου η ανε-

ξαρτησία και η ελευθερία έκφρασης ενθαρρύνονται . Η Ινδία αποτελεί μια κοινωνία με άξονα το σύνολο. Τα κορίτσια εκεί είναι περισσότερο εξαρτημένα και προσκολλημένα στην οικογένεια.

Έτσι, και τα αποτελέσματα της έρευνας ήταν διαφορετικά ανάμεσα στις δύο ομάδες γυναικών. Οι κοπέλες στην Ινδία θεωρούν περισσότερο την περίοδο σαν ένα φυσικό γεγονός και αρνούνται τις επιδράσεις της στον οργανισμό τους [221] και είναι πιο θετικές με την έμμηνο ρύση από ότι οι Αμερικανίδες. Ωστόσο, ίσως να μην εκφράζουν τα αρνητικά συμπτώματα τόσο έντονα. Στην Αμερική τα αρνητικά γεγονότα που αφορούν την περίοδο προβάλλονται στις γυναίκες σε διάφορες στιγμές της ζωής τους, μέσω των μέσων μαζικής ενημέρωσης, με cartoons, ανέκδοτα, τραγούδια, ταινίες και τηλεοπτικά θεάματα, επηρεάζοντας τις απόψεις τους. Συνεπώς, η πολιτισμική διαφορετικότητα και ο τρόπος που αυτή πλαισιώνει ένα θέμα όπως η εμμηνορρυσία είναι πιθανό να ευθύνεται για τις διαφορές που προέκυψαν στις απαντήσεις των γυναικών.

Τέλος, θα αναφερθούμε σε μια πρόσφατη έρευνα που ολοκληρώθηκε το 2013 στο Πανεπιστήμιο ChatItam των Ηνωμένων Πολιτειών, η οποία είχε σκοπό να ερευνήσει αν η έμμηνος ρύση λαμβανόμενη στερεοτυπικά σαν απειλή θα μπορούσε να επηρεάσει τις γνωστικές λειτουργίες των γυναικών. Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκε το M A Q τελευταίο, μετά τη διανομή ερωτηματολογίων σχετικά με το εμμηνορρυσιακό ιστορικό και ερωτηματολογίων που μετρούσαν τις γνωστικές λειτουργίες των γυναικών και βρέθηκε ότι οι γυναίκες που παρείχαν θετικές πληροφορίες σε σχέση με την περίοδο τους είχαν υψηλότερη βαθμολογία στα γνωστικά τεστ, σε σχέση με τις γυναίκες που αντιμετώπιζαν την περίοδο μόνο σαν ένα εξουθενωτικό και ενοχλητικό γεγονός [222].

### **6.7 Στάση των ενηλίκων γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση στην Ελλάδα**

Μέχρι πρόσφατα δεν υπάρχει δημοσιευμένη έρευνα σχετικά με τη στάση των Ελληνίδων γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση ούτε έρευνα για τις ψυχολογικές συνέπειες λόγω αμηνόρροιας από οποιαδήποτε αιτία. Μετά από δική μας έρευνα (υπό δημοσίευση) το 2013, όπου έγινε στάθμιση του ερωτηματολογίου για τη στάση των ενηλίκων γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση, οι γυναίκες στην Ελλάδα βρέθηκαν να έχουν θετική στάση απέναντι στην έμμηνο ρύση.

Σε ότι αφορά τις γυναίκες που λαμβάνουν αντιψυχωσική αγωγή και για το λόγο αυτό εμφανίζουν αμηνόρροια, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία σχετικά με το πώς αισθάνονται και αντιμετωπίζουν αυτό το θέμα και σχετικά με το εάν επηρεάζεται η διάθεση τους και η γενικότερη ψυχοπαθολογία τους.

## 6.8 Ψυχολογικές συνέπειες λόγω αμηνόρροιας σε γυναίκες υπό αντιψυχωσική αγωγή – ανάγκη για έρευνα

Σε μία μελέτη των Fava και συν., έγινε προσπάθεια να εκτιμηθεί η σχέση της ψυχολογικής καταπόνησης με την προκαλούμενη από υπερπρολακτιναιμία αμηνόρροια. Εξετάστηκαν 20 ασθενείς με δευτεροπαθή αμηνόρροια μέσω μιας ημιδομημένης συνέντευξης και διανεμήθηκε το ερωτηματολόγιο συμπτωματολογίας του Kellner (Kellner Symptom Questionnaire) . Η ομάδα των 10 ασθενών με αμηνόρροια και υπερπρολακτιναιμία παρουσίασε σημαντικά περισσότερα συμπτώματα κατάθλιψης, εχθρότητας και άγχους σε σχέση με την ομάδα των 10 ασθενών με αμηνόρροια αλλά φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης. Και οι δύο ομάδες ασθενών βρέθηκαν με περισσότερο άγχος, κατάθλιψη και ανέφεραν πιο πολλά σωματικά συμπτώματα σε σχέση με μια ομάδα ελέγχου 10 ατόμων. Έξι από τις 10 ασθενείς της πρώτης ομάδας ανέφεραν μείωση στη λίμπιντο, ενώ αυτό βρέθηκε μόνο σε μία από τις 10 ασθενείς της δεύτερης ομάδας. Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης συνηγορούν στο ότι η κατάθλιψη, η εχθρότητα, και το άγχος σε μια γυναίκα που εμφανίζει αμηνόρροια, ειδικά εάν συνυπάρχει και μείωση στη λίμπιντο, μπορεί να οφείλονται στην υπερπρολακτιναιμία [223].

Σε κάποια άλλη έρευνα στην Κορέα οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η αμηνόρροια, μία από τις πιο γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των νευροληπτικών, είναι γνωστή συνέπεια της ανόδου των επιπέδων της προλακτίνης. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η υπερπρολακτιναιμία επηρεάζει την ψυχική υγεία, προκαλώντας κατάθλιψη, άγχος και εχθρότητα τόσο όσο επηρεάζει τη σωματική υγεία προκαλώντας αμηνόρροια, γαλακτόρροια ή σεξουαλική δυσλειτουργία. Εκτιμήθηκε η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στην προκαλούμενη από τη ρισπεριδόνη αμηνόρροια, με την κατάθλιψη, το άγχος και την ποιότητα της ζωής με μια συγχρονική μελέτη. Συγκεκριμένα συγκρίθηκαν ασθενείς με αμηνόρροια και χωρίς αμηνόρροια και φάνηκε ότι οι πρώτες είχαν υψηλότερες βαθμολογίες στις κλίμακες για την κατάθλιψη, το άγχος και χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα για την ποιότητα της ζωής σε σχέση με τις γυναίκες που δεν εμφάνισαν αμηνόρροια. Έτσι, οι επιστήμονες συμπέραναν ότι οι ασθενείς με αμηνόρροια λόγω της ρισπεριδόνης αξιολογούν τον εαυτό τους σαν πιο καταθλιπτικό και αγχώδη και με χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με εκείνες της ομάδας ελέγχου. Οι κλινικοί θα πρέπει να είναι πιο συνειδητοποιημένοι στη διάγνωση και τη θεραπεία των ανεπιθύμητων δράσεων της υπερπρολακτιναιμίας [224]. Επίσης, έρευνα των ίδιων συγγραφέων επισημαίνει ότι η αμηνόρροια επηρεάζει και τη στάση των γυναικών απέναντι στη θεραπεία και συνεπώς τη συμμόρφωση [225].

Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει, από όσο μπορούμε να γνωρίζουμε στη διεθνή βιβλιογραφία κάποια άλλη μελέτη που να συσχετίζει την οφειλόμενη σε αντιψυχωσικά αμηνόρροια με τις ψυχολογικές συνέπειες που μπορεί να έχει αυτό στις γυναίκες και με την επίδραση στη στάση των γυναικών αυτών απέναντι στην έμμηνο ρύση. Αποφα-



σίστηκε, έτσι, να διεξαχθεί η παρούσα έρευνα που να εξετάζει αυτόν ακριβώς τον πληθυσμό των ψυχωτικών γυναικών που εξαιτίας της λήψης αντιψυχωσικής αγωγής εμφάνισαν υπερπρολακτιναιμία και επακόλουθη αμηνόρροια, με σκοπό να συμβάλλει στη σωστή αντιμετώπιση τους και θεραπεία από τους κλινικούς και τη βελτίωση της ζωής αυτών των ασθενών.

## **7.ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η σύγκριση των γυναικών που εμφανίζουν αμηνόρροια από τη λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων, με εκείνες που παρά την υψηλή τιμή των επιπέδων προλακτίνης στον ορό τους, δεν εμφανίζουν αμηνόρροια, με σκοπό την αναζήτηση ψυχολογικών επιπτώσεων που προέρχονται από αυτό το γεγονός, τη διερεύνηση της στάσης των γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση και την αναζήτηση στατιστικής σημαντικότητας. Παράλληλα θα αναζητηθεί η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στις ψυχολογικές συνέπειες και τη στάση απέναντι στην έμμηνο ρύση των γυναικών που εμφάνισαν υπερπρολακτιναιμία σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν φυσιολογικές τιμές προλακτίνης για να προσδιοριστεί ο πιθανός ρόλος της προλακτίνης στο ψυχολογικό προφίλ των ασθενών και τη στάση τους απέναντι στην εμμηνορροσία.

## **8. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **8.1 Υλικά και μέθοδος**

#### **8.1.1 Δειγματοληψία**

Η έρευνα διενεργήθηκε από τον Ιούνιο του 2010 μέχρι τον Ιανουάριο του 2012 από την υποψήφια διδάκτορα.

##### *8.1.1.1 Κριτήρια επιλογής*

Αρχικά, είχε οριστεί να λάβουν μέρος στη μελέτη ενήλικες γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας 18 - 40 ετών. Κατά τη διάρκεια της συλλογής του δείγματος το ηλικιακό όριο προσαρμόστηκε στα 18 – 45 έτη καθώς στην καθημερινή κλινική πράξη τα 45 έτη θεωρούνται ανώτερο όριο αναπαραγωγικής ηλικίας των γυναικών. Οι γυναίκες που συμμετείχαν στην έρευνα έπρεπε να πάσχουν από ψυχωτική συνδρομή ή διπολική διαταραχή. Από τα πρώτα, όμως, στάδια της έρευνας και όπως εξηγήθηκε στην αντίστοιχη έκθεση προόδου, η συμμετοχή των γυναικών με διπολική διαταραχή στο δείγμα φάνηκε να επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποικιλομορφία, κυρίως λόγω της αδυναμίας εύρεσης αποκλειστικά νορμοθυμικών γυναικών και για το λόγο αυτό, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη οι γυναίκες με διάγνωση τη διπολική διαταραχή.

Έτσι, αναζητήθηκαν γυναίκες που έπρεπε να νοσούν από σχιζοφρένεια, και διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης DSM-IV-TR, οι οποίες να λαμβάνουν ως μονοθεραπεία ένα από τα τέσσερα παρακάτω αντιψυχωσικά φάρμακα : αλοπεριδόλη, ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη και κουετιαπίνη, για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2- 8 εβδομάδων. Η χορήγηση της αγωγής ήταν προτιμότερο να είναι από του στόματος αλλά και κάποιες γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία μακράς δράσης (ενέσιμη) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι γυναίκες που έλαβαν μέρος στη μελέτη προέρχονται από τον πληθυσμό των εξωτερικών ασθενείας της Ψυχιατρικής Κλινικής του Π.Π.Γ.Ν Λάρισας, από ασθενείς ιδιωτικών κλινικών του Νομού Λάρισας και Τρικάλων, καθώς και από εξωτερικές ασθενείς των τακτικών ιατρείων ψυχιατρικής του Κ. Θ. Λέρου.

##### *8.1.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού*

Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν οι γυναίκες με διπολική διαταραχή οι οποίες ήταν σε ενεργή φάση καταθλιπτικού ή μανιακού επεισοδίου, καθώς και γυναίκες που διένυσαν τις πρώτες μέρες υποτροπής ή εμφάνισης ψυχωτικού επεισοδίου. Εξαιρέθηκαν, ακόμη, γυναίκες που ελάμβαναν φάρμακα τα οποία ήταν δυνατό να οδηγήσουν σε άνοδο των επιπέδων της προλακτίνης στο αίμα- εκτός των αντιψυχωσικών (Διάγραμμα 1 ), γυναίκες στις οποίες υπήρχε πιθανότητα εγκυμοσύνης ή εμφάνιζαν υπερπρολακτιναιμία ή αμηνόρροια εξαιτίας άλλων παραγόντων και όχι λόγω της ψυχιατρικής φαρμακευτικής αγωγής.

### 8.1.1.3 Μέγεθος δείγματος

Η μέθοδος δειγματοληψίας που ακολουθήθηκε ανήκει στις μεθόδους απροσδιόριστης πιθανότητας επιλογής (non-probability sampling), δηλαδή σε τεχνικές μη ελέγχου των πιθανοτήτων. Σε αυτόν τον τύπο τεχνικών δειγματοληψίας δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός της πιθανότητας επιλογής του κάθε μέλους του πληθυσμού στο δείγμα, δε διασφαλίζεται η δυνατότητα επιλογής σε κάθε μέλος του δείγματος και τα κριτήρια επιλογής είναι ευκαιριακά ή υποκειμενικά. Για τη αντιπροσωπευτικότητα ενός τέτοιου δείγματος απαιτείται η διαθεσιμότητα του απαιτούμενου αριθμού μελών του πληθυσμού για τη συγκρότηση επαρκούς δείγματος καθώς και η προθυμία των μελών του δείγματος να πάρουν μέρος στην έρευνα. Πρόκειται για τη μέθοδο της συμπτωματικής δειγματοληψίας ή αλλιώς δειγματοληψίας ευκολίας (convenient sampling), η οποία χρησιμοποιείται συχνά σε μελέτες κοινωνικών αλλά και άλλων επιστημών και θεωρείται ότι τα αποτελέσματα της έρευνας μπορούν να γενικευθούν σε πληθυσμούς που έχουν χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά του δείγματος. Η ισχύς των στατιστικών αναλύσεων που θα κάνουμε, δηλαδή η ικανότητά τους να ανιχνεύουν επιτυχώς πραγματικές διαφορές/σχέσεις μεταξύ των μετρήσεων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος του δείγματος. Είναι δύσκολο να προσδιοριστεί εκ των προτέρων το αποδεκτό περιθώριο σφάλματος (γιατί δεν εξαρτάται μόνο από το μέγεθος του δείγματος) και το μέγεθος της πραγματικής διαφοράς/σχέσης των μεταβλητών που μας ενδιαφέρουν (και η ισχύς του τεστ), ώστε να επιλέξουμε το κατάλληλο μέγεθος για το δείγμα μας [226].

Βέβαια, σχετικά με τη δειγματοληψία στην παρούσα έρευνα, πρέπει να αναφερθεί το γεγονός ότι το δείγμα δεν ήταν τελείως «εύκολο» (convenient), καθώς η επιλογή των ατόμων που λάμβαναν ένα από τα 4 ζητούμενα φάρμακα ως μονοθεραπεία ήταν τυχαία, χωρίς δηλαδή να αναζητούνται συγκεκριμένα γυναίκες που να έχουν υπερπρολακτιναιμία ή αμηνόρροια. Σε γενικές γραμμές, όσο μεγαλώνει το μέγεθος του δείγματος τόσο βελτιώνεται η ακρίβεια εκτίμησης του μέσου όρου του πληθυσμού από τον μέσο όρο του δείγματος, για το λόγο αυτό έγινε προσπάθεια δημιουργίας ενός αρκετά μεγάλου δείγματος για τα δεδομένα των μελετών στο χώρο της ψυχιατρικής.

### 8.1.2 Συνθήκες έρευνας

#### 8.1.2.1 Γενικά

Σε κάθε συμμετέχουσα εξηγήθηκε πλήρως ο σκοπός της έρευνας και εξασφαλίστηκε η γραπτή συγκατάθεση της. Η διαδικασία περιλάμβανε τη λήψη 5ml φλεβικού αίματος (πρωί), μία μικρή ψυχιατρική συνέντευξη και τη συμπλήρωση από την ασθενή των χορηγούμενων ερωτηματολογίων. Τα δείγματα αίματος φυγοκεντρήθηκαν και αποθηκεύτηκαν σε ιδιωτικό εργαστήριο της περιοχής και στάλθηκαν για ανάλυση σε εξειδικευμένο ιδιωτικό εργαστήριο της Θεσσαλονίκης, μετά από σύμφωνη γνώμη του

επιβλέπωντος καθηγητή και των υπολοίπων μελών της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.

#### 8.1.2.2 Ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας

##### A. Ενημέρωση για τους κινδύνους

Η έρευνα διεξήχθη με τη συμπλήρωση σύντομων ερωτηματολογίων, επιλεγμένων με προσοχή ώστε να μην απαιτούν την καταβολή σημαντικής πνευματικής προσπάθειας από τη πλευρά της ασθενούς. Ο χρόνος συνέντευξης με την ερευνήτρια ήταν δυνατό να διαιρεθεί και σε περισσότερες από μία συνεδρίες ανάλογα με την επιθυμία και το πρόγραμμα της συμμετέχουσας. Η μόνη κλινική πράξη που πραγματοποιήθηκε ήταν η αιμοληψία, η οποία δε θεωρείται επικίνδυνη. Συνεπώς, η έρευνα δεν έφερε κινδύνους για τις συμμετέχουσες, πράγμα για το οποίο και ενημερώθηκαν.

##### B. Συγκατάθεση – Ιατρικό απόρρητο

Για τη συμμετοχή στην έρευνα απαιτήθηκε η σύμφωνη γνώμη της ασθενούς χωρίς να της ασκηθεί πίεση. Ζητήθηκε η γραπτή συγκατάθεση, μετά από πλήρη ενημέρωση σχετικά με τους σκοπούς και τις μεθόδους της έρευνας. Ακόμη, υπήρχε από την υποψήφια διδάκτορα η διαβεβαίωση ότι η συμμετέχουσα μπορούσε να αποσυρθεί από τη διαδικασία σε οποιοδήποτε χρόνο χωρίς αυτό να έχει κάποια συνέπεια καθώς και η διαβεβαίωση για την απαραίτητη τήρηση του ιατρικού απορρήτου.

Ιατρικό απόρρητο: τα δεδομένα της ασθενούς παρέμειναν απόρρητα και χρησιμοποιήθηκαν μόνο από την ερευνήτρια και την τριμελή επιβλέπουσα επιτροπή. Αν κατά τη διάρκεια της έρευνας προέκυψε κάποιο νέο κλινικό ή εργαστηριακό στοιχείο, χρήσιμο για τη διάγνωση και θεραπεία του ατόμου που έλαβε μέρος στην έρευνα, ενημερώθηκε σχετικά ο θεράπων ιατρός της επιλογής της ασθενούς, μετά από ενημέρωση και συγκατάθεση της ίδιας.

#### 8.1.3 Αιμοληψία

Ο ημερήσιος ρυθμός της προλακτίνης καθιστά προτιμότερη τη λήψη δείγματος αίματος για μέτρηση των επιπέδων της στο πλάσμα τουλάχιστον 2 ώρες μετά την πρωινή αφύπνιση [41]. Έτσι, η αιμοληψία διενεργήθηκε από φλέβες της περιοχής του αντιβραχίου κατά τις πρωινές ώρες, από 08:00 – 10:00 πμ, 2 – 3 ώρες μετά την πρωινή αφύπνιση. Ο ορός διαχωρίστηκε μέσω φυγοκέντρησης στις 1800 στροφές για 15 λεπτά σε φυγόκεντρο 4°C. Τα δείγματα ορού συγκεντρώθηκαν σε ατομικά φιαλίδια, τα στόμια των οποίων σφραγίστηκαν με ειδικό κερί και αποθηκεύθηκαν ανάλογα με το χρόνο ανάλυσης ως εξής: Θερμοκρασία δωματίου (20-25°C) για 8 ώρες, ψύξη (2-8 °C) για 2 ημέρες ή κατάψυξη -20°C για αποθήκευση μέχρι και 3 μήνες. Σε περίπτωση που χρειάστηκε μεταφορά του ορού, μεταφέρθηκαν 0,2ml στους 2-8°C, σύμφωνα με τις ενδείξεις του εργαστηρίου στο οποίο διενεργήθηκαν οι αναλύσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι

αναλύσεις έγιναν σε Πανελλαδικό Κέντρο συνεταιρισμού εργαστηριακών γιατρών, που αποτελεί τη μοναδική εταιρεία που διαθέτει πιστοποίηση κατά ISO 9001:2008 για τη μεταφορά δειγμάτων από τα βιοπαθολογικά ιατρεία των μελών του πανελλαδικά, προς το εργαστήριό.

Για την ασφαλή μεταφορά των δειγμάτων ακολουθήθηκαν οι παρακάτω κανόνες. Μετά τον διαχωρισμό τους τα δείγματα έμπαιναν στο ψυγείο ή την κατάψυξη, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Λίγο πριν ξεκινήσει η μεταφορά συσκευάζονταν την τελευταία στιγμή, έμπαιναν οι παγοκύστες και το κουτί έκλεινε πολύ καλά. Ο αριθμός των παγοκυστεών που συνόδευε τη συσκευασία μεταφοράς έπρεπε να είναι ανάλογος με το χρόνο που θα διαρκέσει η μεταφορά. Σε κάποιες περιπτώσεις που οι μεταφορές διήρκησαν 4 - 5 ώρες οι παγοκύστες ήταν τουλάχιστον 2. Από την πλευρά του εργαστηρίου, προκειμένου να επιτευχθεί ο καλύτερος δυνατός έλεγχος και η βελτιστοποίηση των συνθηκών μεταφοράς τοποθετήθηκαν ειδικά καταγραφικά θερμόμετρα σε επιλεγμένες συσκευασίες μεταφοράς. Τα θερμόμετρα αυτά κατέγραφαν την θερμοκρασία κάθε λεπτό κι έτσι μπορούσε να εντοπιστεί πρόβλημα, εάν υπήρχε.

#### 8.1.4 Μέθοδος προσδιορισμού PRL

Τα επίπεδα της προλακτίνης στον ορό προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της χημειοφωταύγειας (ChemiLuminescenceImmunoAssay - CLIA). Σύμφωνα με πληροφορίες από το εργαστήριο, η μέθοδος δεν έδινε διασταυρούμενες αντιδράσεις με το μόριο της μακροπρολακτίνης (μη δραστικό μόριο) [227] .

##### 8.1.4.1 Χημειοφωταύγεια

Η χημειοφωταύγεια CLIA είναι μία ευαίσθητη μη- ραδιοισοτοπική μέθοδος . Η αρχή της χημειοφωταύγειας βασίζεται στη χημική παραγωγή φωτός το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί με ένα λουμινόμετρο. Χημειοφωταύγεια, δηλαδή, παράγεται όταν μια χημική αντίδραση παράγει ένα ηλεκτρονικά διεγερμένο σωματίδιο, το οποίο εκπέμπει φως κατά την επιστροφή του στη βασική κατάσταση ή όταν μεταφέρει την ενέργειά του σε ένα άλλο σωματίο, το οποίο παράγει εκπομπή φωτός. Αντιδράσεις φωταύγειας συναντώνται σε μεγάλο αριθμό βιολογικών συστημάτων, όπου το φαινόμενο καλείται βιοφωταύγεια. Παραδείγματα οργανισμών που παρουσιάζουν βιοφωταύγεια είναι η πυγολαμπίδα, ο θαλάσσιος πανσές, ορισμένες μέδουσες, βακτήρια, πρωτόζωα και ο στρακόδεσμα.

Η χρησιμοποιούμενη οργανολογία είναι απλή. Αποτελείται από ένα κατάλληλο δοχείο αντίδρασης και έναν φωτοπολλαπλασιαστή. Δεν απαιτείται σύστημα επιλογής μήκους κύματος, επειδή η μόνη πηγή ακτινοβολίας είναι η χημική αντίδραση μεταξύ του αναλύτη και του αντιδραστήριου.

Για να αυξηθεί η εκλεκτικότητα της αντίδρασης χημειοφωταύγειας και να επεκταθεί η εφαρμογή της τεχνικής σε αναλύτες που δεν εμπλέκονται άμεσα σε αντιδρά-

σεις χημειοφωταύγειας, προηγείται μια ενζυμική αντίδραση, στην οποία συμμετέχει ο αναλύτης και ένα από τα προϊόντα της είναι ανιχνεύσιμο με χημειοφωταύγεια. Αυτό επιτυγχάνεται συνήθως με συστήματα ροής με στήλες που φέρουν ακινητοποιημένο το ένζυμο. Στο αρχικό στάδιο χρησιμοποιούνται οξειδάσες που παράγουν υπεροξείδιο του υδρογόνου  $H_2O_2$ . Το υπεροξείδιο του υδρογόνου μπορεί να προσδιορισθεί με διάφορα χημειοφωταυγάζοντα συστήματα και επιπλέον στα διαλύματα του είναι παρόν και το απαιτούμενο οξειδωτικό. Στα υποστρώματα που έχουν προσδιορισθεί περιλαμβάνονται η γλυκόζη, η χοληστερόλη, η χολίνη, το ουρικό οξύ, αμινοξέα, αλδεΐδες και το γαλακτικό οξύ. Η μέθοδος μπορεί να επεκταθεί με χρήση ενζυμικών σταδίων για την τελική μετατροπή του αναλυτή σε μια ισοδύναμη ποσότητα χημειοφωταυγάζοντος προϊόντος [228].

Σε μία έρευνα των Rojanasakul και των συν. εξετάστηκε η μέθοδος της χημειοφωταύγειας έναντι της μεθόδου ανοσοπροσδιορισμού για τη μέτρηση αναπαραγωγικών ορμονών, ανάμεσα τους και η προλακτίνη. Η κύρια διαφορά από τη μέθοδο του ραδιοανοσοπροσδιορισμού είναι ότι ο προσδιορισμός των ορμονών στη χημειοφωταύγεια γίνεται με αντίστοιχες διαυγάζουσες ουσίες αντί για ραδιοϊσότοπα, πράγμα που φαίνεται να είναι χρήσιμο στην κλινική πράξη. Όχι μόνο αποφεύγεται η χρήση ραδιοϊσοτόπων αλλά είναι πιο εύκολο να εφαρμοστεί, πιο βολικό και λιγότερο χρονοβόρο σε σχέση με τη RIA Radioimmunoassay – Μέθοδος ανοσοπροσδιορισμού. Έτσι η μέτρηση των ορμονών LH, FSH και PRL με τη χρήση χημειοφωταύγειας συμπεριλαμβάνει την αντίδραση της ορμόνης σε δείγμα με δύο αντισώματα, ένα μονοκλωνικό και ένα ειδικό μονοκλωνικό που είναι σημαδεμένο με το ένζυμο υπεροξειδάση (HPR). Η δραστηριότητα της υπεροξειδάσης με το συζευγμένο μόριο, μετράται με αντίδραση χημειοφωταύγειας με τη χρήση λουμινόλης σαν αντιδραστήριο για εκπομπή σήματος. Η συγκέντρωση της ορμόνης στο δείγμα είναι ευθέως ανάλογη με την ποσότητα του συζευγμένου μορίου [229].

Έτσι, επιλέχθηκε αυτή η μέθοδος για τον προσδιορισμό των επιπέδων της προλακτίνης στο αίμα των συμμετεχόντων γυναικών.

#### 8.1.5 Τα ερωτηματολόγια

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της έρευνας, σε κάθε γυναίκα που θα έπαιρνε μέρος, μετά τη γραπτή συγκατάθεση της και την αιμοληψία χορηγούνταν από την υποψήφια διδάκτορα ένα μπλοκ ερωτηματολογίων. Τα ερωτηματολόγια που διανεμήθηκαν αρχικά με βάση το πρωτόκολλο της έρευνας ήταν τα εξής:

Κλίμακα ψυχοπαθολογίας (Symptom Checklist-90-R, SCL-90-R) L.R.Derogatis, 1977 Ελληνική στάθμιση και προσαρμογή: Σ.Ντώνιας, Α.Καραστεργίου, Ν.Μάνος 1991.

Ερωτηματολόγιο για τη στάση των γυναικών απέναντι στη έμμηνο ρύση, Menstrual Attitude Questionnaire MAQ for Adult Females, Brooks-Gunn and Ruble, 1980)- Μετάφραση στα Ελληνικά, Στ.Μπαργιώτα και συν.

Κλίμακα ικανοποίησης ζωής- Z, Μετάφραση – στάθμιση

ΚΝ Φουντουλάκης, Α.Ιακωβίδης και συν.

Ερωτηματολόγιο Άγχους (Beck Anxiety Inventory), BAI, Beck,1993 )

Ερωτηματολόγιο Κατάθλιψης Beck- II, BDI 1974, Μετάφραση στα ελληνικά, Τζέμος 1987.

State- Trait Anxiety Inventory Y-1 STAI, C.D Spielberger, μετάφραση-στάθμιση ΚΝ Φουντουλάκης, Α.Ιακωβίδης και συν.

Οι παραπάνω κλίμακες είναι αυτοσυμπληρούμενες, με αποτέλεσμα κατά τη συλλογή των ερωτηματολογίων να διαπιστώνεται ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων που συμπλήρωναν επιτυχώς όλες τις κλίμακες ήταν πολύ μικρός. Έτσι, χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη μόνο δύο από τα παραπάνω ερωτηματολόγια, τα οποία θεωρήθηκαν πρωτεύοντα, και ήταν πλήρως απαντημένα από τις συμμετέχουσες, πιθανόν λόγω αύξουσας σειράς χορήγησης. Αυτά είναι η κλίμακα ψυχοπαθολογίας SCL-90-R, και το MAQ για γυναίκες στην Ελλάδα, όπως μεταφράστηκε και σταθμίστηκε από την υποψήφια διδάκτορα. Συγκεντρώθηκαν, έτσι, 263 σετ ερωτηματολογίων.

#### *8.1.5.1 Χαρακτηριστικά των αυτοσυμπληρούμενων ερωτηματολογίων*

Υπάρχουν μερικά μοναδικά χαρακτηριστικά των αυτοσυμπληρούμενων κλιμάκων που χρησιμοποιούνται στην ψυχιατρική σε σχέση με άλλους τρόπους εκτίμησης συμπτωμάτων. Τα οφέλη συμπεριλαμβάνουν την ευκαμψία, την προσαρμοστικότητα και την καλή αποτελεσματικότητα με βάση το κόστος (cost-effectiveness) – η αυτό συμπλήρωση προσφέρει οικονομία επαγγελματικού χρόνου, καθώς η διανομή των ερωτηματολογίων, το σκοράρισμα καθώς και μια αρχική εκτίμηση μπορούν να γίνουν ακόμα και από μη εκπαιδευμένο προσωπικό [230, 231]. Επιπλέον, τα ερωτηματολόγια είναι εύκολα φορητά και μπορούν να σταλούν στο συμμετέχοντα σε μία έρευνα μέσω διαφόρων τεχνολογιών επικοινωνίας, όπως το τηλέφωνο, ο υπολογιστής και ακόμα και η διαδραστική τηλεόραση [231]. Τα δεδομένα που συλλέγονται από τα ερωτηματολόγια είναι κατάλληλα για ποσοτική ανάλυση και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση ανάμεσα σε άτομα ή ομάδες ατόμων [230].

Σύμφωνα με τον Derogatis, μια αυτοσυμπληρούμενη κλίμακα αντανάκλα πληροφορίες απευθείας από το «βιωματικό εγώ», το οποίο αφορά στην άμεση ανάμιξη και συμμετοχή του ατόμου στα διάφορα φαινόμενα [232]. Ένας εξωτερικός παρατηρητής δε μοιράζεται αυτή την εμπειρία άμεσα. Οι αυτοσυμπληρούμενες κλίμακες παρέχουν άμεσες πληροφορίες που μόνο έτσι μπορούν να παρατηρηθούν όπως η μαγική σκέψη ή τα συναισθήματα. Σε ένα κλινικό πλαίσιο, τα αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια

ίσως βοηθούν τους κλινικούς και τους ασθενείς να εκφράσουν ευαίσθητα ή στενάχωρα θέματα [233]. Επίσης έχουν τη δυνατότητα να είναι θεωρητικά ουδέτερα [230].

Τα μειονεκτήματα των αυτοσυμπληρούμενων κλιμάκων συμπεριλαμβάνουν τη μειωμένη καταλληλότητα για ψυχωσικές διαταραχές, στις οποίες, όπως συνέβη και στη δική μας περίπτωση, η έλλειψη εναισθησίας αποκλείει το να βασίζεσαι στην κρίση του υποκειμένου σε ότι αφορά την παρουσία ή απουσία ενός συμπτώματος ή στη βλάβη που αυτό έχει προκαλέσει [234]. Οι αυτοσυμπληρούμενες κλίμακες ίσως προκαλούν ένα αντιδραστικό αποτέλεσμα στο συμμετέχοντα/στη συμμετέχουσα, οδηγώντας στη διαφοροποίηση του προβλήματος λόγω του τρόπου εκτίμησης του [230]. Οι ανταποκρινόμενοι ίσως να διαστρεβλώσουν την αλήθεια για να προκύψουν κοινωνικώς επιθυμητά αποτελέσματα. Στις ετεροσυμπληρούμενες κλίμακες, που βασίζονται σε εκείνον που κάνει τη συνέντευξη, εκπαιδεύεται ο ερευνητής έτσι ώστε να έχει μια καλή γνώση και κατανόηση των κριτηρίων που εξετάζονται. Του παρέχονται μερικές ερωτήσεις και προτάσεις για διάφορους τύπους απαντήσεων, μετά από τις οποίες του επιτρέπεται να ρωτήσει στον εξεταζόμενο τόσα όσα χρειάζεται για να ξεκαθαρίσει το νόημα των ερωτήσεων και των απαντήσεων.

Στις αυτοσυμπληρούμενες κλίμακες, είναι απαραίτητο να βασιστούμε στη διατύπωση της ερώτησης η οποία θα πρέπει να είναι έτσι δομημένη ώστε να είναι αρκετά ξεκάθαρη [235]. Όταν η ερώτηση είναι αρκετά ξεκάθαρη, όπως στην περίπτωση των επανερχόμενων σκέψεων θανάτου και του αυτοκτονικού ιδεασμού, θα υπάρχει μικρή διαφορά ανάμεσα σε μια αυτοσυμπληρούμενη και ετεροσυμπληρούμενη κλίμακα [236]. Αυτά που είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθούν με μια αυτοσυμπληρούμενη κλίμακα, είναι πιο πολύπλοκα κριτήρια όπως «μειωμένη ικανότητα σκέψης ή συγκέντρωσης» [235]. Έτσι, υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια και τις κλινικές διαγνωστικές συνεντεύξεις των ετεροσυμπληρούμενων και φαίνεται ότι η σημασία των αυτοσυμπληρούμενων είναι μεγαλύτερη όταν τα αποτελέσματα δεν εξαρτώνται αυστηρά από τιμές με συγκεκριμένα όρια [234].

#### 8.1.6 Η κλίμακα Symptom Checklist 90 - SCL-90-R

Η SCL-90 (όπου SCL-90, το ίδιο ισχύει και για SCL-90-R) είναι μία αυτοσυμπληρούμενη κλίμακα προσανατολισμένη, εκ κατασκευής, στη συμπεριφορά με βάση τα συμπτώματα των ψυχιατρικών ασθενών [237]. Αρχικά κατασκευάστηκε για κλινικές δοκιμές φαρμάκων για να εκτιμήσει τη «σχετική αποτελεσματικότητα των ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων. Έκτοτε έχει χρησιμοποιηθεί ως όργανο για εύρεση ψυχιατρικών ασθενών, ως μέτρο της έντασης-σοβαρότητας των ψυχιατρικών συμπτωμάτων, και ως περιγραφικό μέσο της ψυχοπαθολογίας σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών [238]. Το ερωτηματολόγιο SCL-90 αποσκοπεί στη μέτρηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων μέσω εννέα διαφορετικών υποκλιμάκων. Τα 90 λήμματα του ερωτηματο-



λογίου βαθμολογούνται σε μία 5-βάθμια κλίμακα τύπου Likert, υποδηλώνοντας το βαθμό εμφάνισης του συμπτώματος κατά τη χρονική περίοδο αναφοράς. Ο γενικός δείκτης καταπόνησης της κλίμακας είναι ο Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων ΓΔΣ, ο οποίος είναι το μέσο όρο από όλα τα 90 λήμματα. Το SCL-90-R κανονικά χρειάζεται περίπου 12 με 20 λεπτά για να συμπληρωθεί [238].

#### *8.1.6.1 Σύνοψη ιστορία του ερωτηματολογίου*

Η ιστορία του SCL-90 ξεκινά από τον Ιατρικό Δείκτη Cornell (Cornell medical Index- CMI) [239], ερωτηματολόγιο το οποίο αρχικά σχεδιάστηκε για να εκτιμά όσους κατατάσσονταν στο Στρατό στον Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο και είχε στόχο να σώσει το χρόνο των γιατρών και να αυξήσει την ακρίβεια της κλινικής διάγνωσης. Η «κλίμακα δυσφορίας» "Discomfort Scale" [240] αναπτύχθηκε για να χρησιμοποιηθεί αρχικά ως ένα μέτρο βελτίωσης στις ψυχοθεραπευτικές μελέτες, συγκρίνοντας μια σειρά συμπτωμάτων από το CMI και χρησιμοποιώντας συμπληρωματικά ερωτήσεις από άλλη κλίμακα. Αρκετές διευκρινίσεις και προσθήκες έγιναν από διαφορετικούς ερευνητές μέχρι που δημιουργήθηκε η Κλίμακα Ψυχοπαθολογίας του Hopkins Hopkins Symptom Checklist (HSCL), η οποία ήταν η πρώτη μορφή ερωτηματολογίου που χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο μέτρησης σε κλινικές δοκιμές ψυχιατρικών φαρμάκων [241].

Η HSCL είχε πολυάριθμες παραλλαγές αλλά η έκδοση με τις 58 ερωτήσεις ήταν η κυρίαρχη. Αυτή η κλίμακα ονομάστηκε Symptom Distress Checklist (SCL) [237], συμπεριλάμβανε κυρίως τυπικά νευρωτικά συμπτώματα και είχε μια 4βάθμια κλίμακα ενόχλησης. Η SCL εξετάστηκε από πολλούς ερευνητές, μάλιστα σε μερικές μελέτες, οι ερωτήσεις ταξινομήθηκαν από έμπειρους κλινικούς εκτιμητές μαζί με άλλες και πραγματοποιήθηκε παραγοντική ανάλυση. Δημιουργήθηκαν 4 με 6 ομάδες, και ενώ παρουσίαζαν αρκετή αξιοπιστία και εγκυρότητα, είχαν περιορισμούς. Δεν καλύπτονταν όλες οι περιοχές της ψυχιατρικής συμπτωματολογίας από την SCL, και μερικές ερωτήσεις δεν ανήκαν στις 5 αρχικές κατευθύνσεις της κλίμακας ή ανήκαν σε πολλές υποομάδες την ίδια στιγμή, δημιουργώντας «παράσιτα» στο ερωτηματολόγιο. Σύμφωνα με τον Derogatis, κατά τη διάρκεια ενός προγράμματος συστηματικής ανάπτυξης συγκεκριμένες ερωτήσεις των 5 βασικών παραγόντων του HSCL απορρίφθηκαν και εισήχθησαν 45 νέες ερωτήσεις κάτω από τέσσερις νέες κατευθύνσεις για να δημιουργήσουν την SCL-90, και αργότερα την εξελιγμένη έκδοση SCL-90-Revised, SCL-90-R, η οποία αποτελείται μονάχα από μικρές διορθώσεις της SCL-90, και την οποία χρησιμοποιήσαμε και εμείς στην παρούσα έρευνα. Έτσι, οι αρχικές πέντε κατευθύνσεις του SCL-90 προέκυψαν από μελέτες παραγοντικής ανάλυσης και οι άλλες 4 κατευθύνσεις αναπτύχθηκαν και σταθμίστηκαν αργότερα [232].

### 8.1.6.2 Περιγραφή κλίμακας

Το SCI-90 είναι ένα αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο με 90 διαπιστώσεις, που αντιπροσωπεύουν σωματικά και ψυχικά συμπτώματα, σχεδιασμένο κυρίως για να αντανakλά τη μορφή των ψυχολογικών συμπτωμάτων ψυχιατρικών ή και άλλων ασθενών. Αποτελεί ένα αρκετά διαδεδομένο εργαλείο εκτίμησης της γενικής ψυχοπαθολογίας κατά την τελευταία εικοσαετία . Είναι ένα μέτρο της τρέχουσας ψυχολογικής κατάστασης, και όχι ένα μέτρο της προσωπικότητας. Κάθε ερώτηση του ερωτηματολογίου βαθμολογείται από τον ασθενή σε μία 5-βάθμια κλίμακα ενόχλησης από το 0 (καθόλου) μέχρι το 4(πάρα πολύ), δηλαδή Καθόλου, Λίγο, Μέτρια, Πολύ, Πάρα Πολύ, 1,2,3,4,5 αντιστοίχως αναλόγως του βαθμού ενόχλησης του ασθενούς από τα συμπτώματα που εξετάζονται.

Αποτελείται από εννιά μείζονες συμπτωματολογικές διαστάσεις ή υποκλίμακες

I. Σωματοποίηση

II. Ψυχαναγκαστικότητα- Καταναγκαστικότητα

III. Διαπροσωπική ευαισθησία

IV. Κατάθλιψη

V. Άγχος

VI. Επιθετικότητα

VII. Φοβικό Άγχος

VIII. Παρανοειδής ιδεασμός

IX. Ψυχωτισμός.

Επιπλέον των υποκλιμάκων, υπολογίζονται και οι 3 γενικοί δείκτες ψυχοπαθολογίας του ερωτηματολογίου:

I. Ο γενικός δείκτης συμπτωμάτων (ΓΔΣ)

II. Το σύνολο των θετικών συμπτωμάτων (ΣΘΣ)

III. Ο δείκτης ενόχλησης θετικών συμπτωμάτων (ΔΕΘΣ).

#### A. Διανομή

Το ερωτηματολόγιο απαιτεί μια σύντομη εισαγωγή από έναν νοσηλεύτη – νοσηλεύτρια, έναν τεχνικό ή κλινικό που διασφαλίζει την εγκυρότητα της διαδικασίας. Οι εισαγωγικές πληροφορίες θα είναι σύντομης διάρκειας και περιεχομένου και θα πρέπει να επιτρέπεται στο συμμετέχοντα/στη συμμετέχουσα να κάνει ερωτήσεις [238] .

#### B. Οδηγίες

Οι οδηγίες είναι απλές, όπως φαίνεται στο ακόλουθο παράδειγμα:

«Παρακάτω υπάρχει ένας κατάλογος από προβλήματα και ενοχλήματα που έχουν μερικές φορές οι άνθρωποι. Διάβασε προσεκτικά το καθένα. Έπειτα διάλεξε εκείνο τον

αριθμό ο οποίος περιγράφει καλύτερα το πόσο πολύ σε απασχόλησε ή σε ενόχλησε αυτό το πρόβλημα τις τελευταίες 7 ημέρες, ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΗΜΕΡΙΝΗΣ ΗΜΕΡΑΣ. Βάλε τον αντίστοιχο αριθμό στο τετράγωνο που βρίσκεται στα δεξιά του κάθε ενοχλήματος ή προβλήματος. Μην παραλείψεις κανένα και σημείωσε τον αριθμό σου καθαρά. Αν αλλάξεις γνώμη μπορείς να τον διορθώσεις [233]. Διάβασε το παρακάτω παράδειγμα, προτού αρχίσεις, κι αν έχεις απορίες ζήτησε να σου τις εξηγήσουν».

ΠΟΣΟ ΣΕ ΕΝΟΧΛΗΣΑΝ:

Π.χ. Πόνοι στο σώμα σου...

Απάντηση 0: Καθόλου 1: Λίγο 2: Μέτρια 3: Πολύ 4: Πάρα πολύ

#### Γ. Χρονικό όριο

Το καθορισμένο χρονικό όριο που δίνεται με το SCL-90 είναι «7 ημέρες συμπεριλαμβανομένης και της σημερινής», αλλά το ερωτηματολόγιο είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να υπάρχει ένα εύκαμπτο παράθυρο έτσι ώστε να είναι δυνατές οι εκτιμήσεις σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους.

#### Δ. Διάρκεια

Το ερωτηματολόγιο χρειάζεται περίπου από 12 μέχρι 20 λεπτά να συμπληρωθεί. Ο χρόνος που απαιτείται για τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι 1- 2 λεπτά.

#### Ε. Πληθυσμικοί στόχοι

Η κλίμακα SCL-90 έχει σχεδιαστεί για ένα ευρύ φάσμα πληθυσμών, που ποικίλλει από μη ασθενείς «φυσιολογικούς» πληθυσμούς μέχρι σωματικούς ασθενείς ή άτομα με ψυχιατρικές διαταραχές. Όπως και άλλες αυτοσυμπληρούμενες κλίμακες, η SCL-90 δε θα πρέπει να διανέμεται σε ασθενείς που βρίσκονται σε ντελίριο, είναι διανοητικά καθυστερημένοι ή βρίσκονται σε οξύ επεισόδιο ψυχωτικής διαταραχής.

#### ΣΤ. Περιγραφή των συνιστωσών ψυχοπαθολογίας και των συνολικών δεικτών

Κάθε μία από τις εννιά συμπτωματολογικές διαστάσεις συμπεριλαμβάνει 6 με 13 διαπιστώσεις. Η βαθμολογία σε κάθε υποκλίμακα είναι ο μέσος όρος του αθροίσματος των βαθμολογιών των επιμέρους διαπιστώσεων που την απαρτίζουν. (Παράρτημα)

Παρακάτω περιγράφονται οι αρχικές υποκλίμακες έτσι όπως σχεδιάστηκαν:

#### *Σωματοποίηση (12 διαπιστώσεις)*

Αυτή η διάσταση αντανακλά διαταραχή που προκύπτει από την αντίληψη του σώματος. Τα παράπονα εστιάζονται στο καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό, αναπνευστικό και άλλα συστήματα, συμπεριλαμβανομένου και του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος. Πολλά από αυτά τα συμπτώματα ανήκουν στα διαγνωστικά κριτήρια των αγχωδών διαταραχών και έχουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης σε διαταραχές λειτουργικής αιτιολογίας. Όλες αυτές οι ενοχλήσεις μπορεί να είναι αντανάκλαση μιας φυσικής νόσου.

#### *Ψυχαναγκαστικότητα – Καταναγκαστικότητα ( 10 διαπιστώσεις)*

Αυτή η διάσταση απηχεί το αντίστοιχο κλινικό σύνδρομο. Εστιάζει σε σκέψεις, παρορμήσεις και πράξεις, τις οποίες το άτομο βιώνει σαν αδιάλειπτες και είναι αδύνατο να τους αντισταθεί, σαν να προέρχονται από ένα ξένο- εγώ και είναι ανεπιθύμητης φύσης. Ενδείξεις γνωστικής δυσκολίας συμπεριλαμβάνονται σε αυτή τη διάσταση.

#### *Διαπροσωπική ευαισθησία (9 διαπιστώσεις)*

Ο παράγοντας αυτός αναφέρεται σε αιτιάσεις προσωπικής ανεπάρκειας, κατωτερότητας και αυτουποτίμησης, ιδιαίτερα σε σύγκριση με τους άλλους και τις σχέσεις με τους άλλους. Αμηχανία και αρνητικές προσδοκίες όσον αφορά τη διαπροσωπική επικοινωνία συμπεριλαμβάνονται σ' αυτή τη συνιστώσα.

#### *Κατάθλιψη (13 διαπιστώσεις)*

Εδώ συμπεριλαμβάνονται τα περισσότερα συμπτώματα των καταθλιπτικών διαταραχών σύμφωνα με τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια. Συμπτώματα δυσφορίας καθώς και απόσυρση από το ενδιαφέρον για τη ζωή, έλλειψη κινήτρου και απώλειας ενέργειας. Συμπεριλαμβάνονται αισθήματα απελπισίας και σκέψης αυτοκτονίας.

#### *Άγχος (10 διαπιστώσεις)*

Αυτή η διάσταση αποτελείται από συμπτώματα που δηλώνουν άγχος, νευρικότητα, ένταση και τρέμουλο, καθώς και αισθήματα τρόμου ή πανικού. Μερικά σωματικά συμπτώματα του άγχους συμπεριλαμβάνονται εδώ.

#### *Επιθετικότητα ( 6 διαπιστώσεις)*

Σκέψεις, αισθήματα ή πράξεις χαρακτηριστικές εχθρικής συμπεριφοράς ή θυμού. Έννοιες όπως επιθετικότητα, ευεξαπτότητα, οργή και προσβολή άλλων συμπεριλαμβάνονται.

#### *Φοβικό Άγχος (7 διαπιστώσεις)*

Το φοβικό άγχος ορίζεται σαν ένας μόνιμος φόβος απέναντι σε ένα συγκεκριμένο άτομο, μέρος ή αντικείμενο ή κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται σαν παράλογη και δυσανάλογη στο ερέθισμα. Απηχεί κυρίως το αγοραφοβικό σύνδρομο, και οδηγεί σε αποφυγή και ανάγκη για απόδραση.

#### *Παρανοειδής ιδεασμός ( 6 διαπιστώσεις)*

Αιτιάσεις και συμπεριφορά που αντιπροσωπεύουν έναν παρανοειδή τρόπο σκέψης, όπως προβολή, εχθρότητα, καχυποψία, ιδέες μεγαλείου, εκκεντρικότητα, φόβος απώλειας ελέγχου, και παραληρηματική σκέψη.

#### *Ψυχωτισμός (10 διαπιστώσεις)*

Αντιπροσωπεύει μια σύμμιξη των συμπτωμάτων «α' τάξης» της σχιζοφρένειας όπως ψευδαισθήσεις και εκπομπή σκέψης με χαρακτηριστικά κυρίως στοιχεία αλλοτρίωσης και απόστασης στις διαπροσωπικές σχέσεις. Συμπεριλαμβάνονται αιτιάσεις απόσυρσης, απομόνωσης και σχιζοειδούς τρόπου ζωής.

#### *Πρόσθετες διαπιστώσεις (7διαπιστώσεις)*

Αφορούν σε διάφορες αιτιάσεις (διαταραχές ύπνου, πρόσληψης τροφής) και δε συμπεριλαμβάνονται στις παραπάνω υποκλίμακες αλλά συνυπολογίζονται κατά την εξαγωγή των συνολικών δεικτών ενόχλησης.

#### *Συνολικοί δείκτες εκτίμησης της ψυχοπαθολογίας*

Επιπλέον των 9 υποκλιμάκων εξάγονται και 3 συνολικοί δείκτες ψυχοπαθολογίας:

Α)ο γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων (ΓΔΣ) που συνδυάζει πληροφορίες για τον αριθμό των συμπτωμάτων και την ένταση ενόχλησης από αυτά και προκύπτει από το ηλίκο: άθροισμα όλων/90 (μέσος όρος των 90 διαπιστώσεων).

Β) το σύνολο των θετικών συμπτωμάτων (ΣΘΣ), που δίνει πληροφορίες μόνο για τον αριθμό των συμπτωμάτων, και είναι το σύνολο των αιτιάσεων που είναι μεγαλύτερες του 0 .

Γ) ο δείκτης ενόχλησης θετικών συμπτωμάτων που αποτελεί το ηλίκο του ΣΘΣ/90 (μέσος όρος του ΔΘΣ).

Ο Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων (ΓΔΣ) θεωρείται ο καλύτερος δείκτης της τρέχουσας σοβαρότητας της διαταραχής. Ο δείκτης ενόχλησης θετικών συμπτωμάτων είναι ένα μέτρο έντασης που πιθανόν μετράει τον τρόπο ανταπόκρισης ενός ασθενούς, για παράδειγμα αν ο ασθενής «αυξάνει» ή «μειώνει» τα συμπτώματα του [233].

#### 8.1.6.3 Η κλίμακα SCL-90 σαν εργαλείο ψυχιατρικής απεικόνισης

Σύμφωνα με τον Derogatis, η κλίμακα SCL-90-R έλαβε τη μεγαλύτερη υποστήριξη για ευρεία χρήση σαν εργαλείο παρουσίασης της συνολικής ψυχολογικής δυσφορίας [242]. Σύμφωνα με άλλες πηγές, η SCL-90 δε θεωρείται ιδανικό εργαλείο ψυχιατρικής εκτίμησης από τη στιγμή που υπάρχουν πιο σύντομα ερωτηματολόγια όπως το ερωτηματολόγιο Γενικής Υγείας (General health Questionnaire- GHQ) [243].

Υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του ερωτηματολογίου SCL-90-R σε πληθυσμούς ψυχιατρικών ασθενών (εσωτερικών και εξωτερικών) και γενικού πληθυσμού ενηλίκων (ανδρών και γυναικών). Οι μελέτες εκτίμησης της εσωτερικής συνέπειας (Internal Consistency) και της αξιοπιστίας (test-retest Reliability) έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Οι μελέτες εγκυρότητας παρότι είναι λίγες, έχουν δείξει ότι το SCL-90-R γενικά αποτελεί ένα ευαίσθητο εργαλείο μέτρησης των αποτελεσμάτων μιας θεραπευτικής τεχνικής (σύγκριση προ και μετά-θεραπεία των αποτελεσμάτων) ιδιαίτερα δε οι τρεις γενικοί δείκτες καθόσον διαπιστώθηκε ότι οι δείκτες των 9 υποκλιμάκων έχουν μικρή διακριτική εγκυρότητα (discriminant Validity) [244]. Συμπερασματικά, από την έρευνα προκύπτει ότι, δια του ερωτηματολογίου SCL-90-R καταφαίνεται ένας γενικός βαθμός ενόχλησης -μια γενική ένδειξη ψυχολογικής καταπόνησης, παρά μια διαγνωστική -νοσολογική κατηγοριοποίηση.

#### 8.1.6.4 Στάθμιση της κλίμακας SCL – 90 – R στην Ελλάδα

Στη χώρα μας, η κλίμακα ψυχοπαθολογίας Symptom Checklist-90-R σταθμίστηκε το 1991 από τους Ντώνια και συν. [245]. Το μεταφρασμένο ερωτηματολόγιο δόθηκε σε ομάδα 248 ψυχιατρικών αρρώστων με ποικίλες διαγνώσεις και σε μία ομάδα υγιών μαρτύρων συγκρίσιμων μεταξύ τους ως προς την ηλικία και την εκπαίδευση. Βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στο μέσο όρο της βαθμολογίας των 9 διαπιστώσεων και των 3 δεικτών της SCL-90-R, υπογραμμίζοντας την πολυδιάστατη δομή του εργαλείου. Οι συγκριτικές διαφορές υγιών και αρρώστων στις επιμέρους υποκλίμακες γίνονται ακόμη πιο σημαντικές αν ληφθεί υπόψη η διαγνωστική ετερογένεια στη σύνθεση της ομάδας των αρρώστων. Η διακριτική ισχύς της ελληνικής έκδοσης της κλίμακας SCL-90-R γίνεται μεγαλύτερη μετά τα αποτελέσματα της ανάλυσης διακριτικών συναρτήσεων, που έδειξε πολύ υψηλά ποσοστά ορθής ταξινόμησης των εξετασθέντων στις ομάδες των αρρώστων και υγιών μαρτύρων σε συνάρτηση με τη βαθμολογία τους στις υποκλίμακες και τους δείκτες της κλίμακας.

Ακόμη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της στάθμισης δε βρέθηκαν διαφορές στις μέσες τιμές των υποκλιμάκων και των δεικτών της κλίμακας μεταξύ αντρών και γυναικών, γεγονός που τονίζει τη σταθερότητα (invariance) των συμπτωματολογικών διαστάσεων ανεξάρτητα από το φύλο .

Η ελληνική έκδοση της SCL-90- R διαθέτει την απαιτούμενη εγκυρότητα για χρήση στον πληθυσμό της χώρας μας, και εκτός από τα πλεονεκτήματα της ως αυτοσυμπληρούμενη κλίμακα που περιγράφηκαν πιο πάνω, είναι σημαντικό ότι εκφράζει την άποψη του ίδιου του εξεταζόμενου, και αποτελεί με τον τρόπο αυτό ένα άμεσο μέσο εκτίμησης εσωτερικών καταστάσεων, οι οποίες αλλιώς θα απαιτούσαν μεγάλο βαθμό συνεπαγωγής από κάποιον εξωτερικό εκτιμητή. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η SCL-90- R αποτελεί ιδεώδες εργαλείο για κλινική απεικόνιση ψυχιατρικών εξωτερικών αρρώστων, ιδίως σε υπηρεσίες πολυάσχολες και συνωστισμένες όπως είναι τα εξωτερικά ιατρεία, τα κέντρα ψυχικής υγείας, τα ψυχιατρικά τμήματα νοσοκομείων. Ακόμη, μπορεί να θεωρηθεί χρήσιμο εργαλείο για την παρακολούθηση της πορείας της συμπτωματολογίας των ασθενών, και αποτελεσματικό μέσο συλλογής πληροφοριών για την ψυχιατρική συμπτωματολογία.

Μετά τη στάθμιση της η κλίμακα χρησιμοποιήθηκε στη χώρα μας από πολλούς ερευνητές για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε ψυχιατρικές έρευνες. Στη μελέτη μας, το χρονικό όριο που τέθηκε ήταν ένας μήνας, μέσα στον οποίο μπορούσε κάθε γυναίκα να έχει συνειδητοποιήσει και βιώσει τις οποιεσδήποτε αλλαγές από την έλλειψη εμμήνου ρύσεως.

8.1.7 Ερωτηματολόγιο για τη στάση των ενήλικων γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση, Menstrual Attitude Questionnaire – MAQ.

Το 1980, στη Νέα Υόρκη, οι Brooks-Gunn και Ruble, δημιούργησαν ένα ερευνητικό εργαλείο με σκοπό να εξετάσουν τη σχέση των θέσεων των γυναικών με την εμμηνορρυσία, μέσα από ατομικές αναφορές τους για τα διάφορα συμπτώματα, και με άλλες όψεις της συμπεριφοράς τους. Το πρωτότυπο MAQ δημιουργήθηκε σε ένα πληθυσμό αμερικανίδων προπτυχιακών φοιτητριών των οποίων οι απαντήσεις παραγοντοποιήθηκαν με τη μέθοδο Varimax rotation και προέκυψε ένα όργανο που αποτελείται από 33 ερωτήματα και είναι χωρισμένο σε 5 υποκλίμακες με επαρκή εσωτερική συνοχή και αξιοπιστία. Οι υποκλίμακες αυτές είναι :η εμμηνορρυσία ως ένα εξουθενωτικό γεγονός, η εμμηνορρυσία ως ένα ενοχλητικό γεγονός, η εμμηνορρυσία ως ένα φυσικό γεγονός, αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας και άρνηση κάθε επίδρασης της εμμηνορρυσίας. Ο πρώτος παράγοντας μετράει τη δυσφορία της γυναίκας στην καθημερινή ζωή. Ο δεύτερος παράγοντας υπολογίζει την αρέσκεια ή δυσαρέσκεια της γυναίκας σχετικά με την περίοδο της. Ο τρίτος παράγοντας, της φυσικότητας, εκτιμά την αποδοχή της περιόδου εξολοκλήρου ως ένα φυσιολογικό γεγονός. Ο τέταρτος παράγοντας, που αφορά στην αποδοχή και την πρόβλεψη της έναρξης της περιόδου, μετράει την αναγνώριση και αντίληψη από τη γυναίκα, των επιδράσεων της εμμήνου ρύσεως στη ζωή της. Ο τελευταίος παράγοντας εκτιμά τις κρίσεις και απόψεις των γυναικών για συμπεριφορές κατά τη διάρκεια της περιόδου [212].

Το MAQ έχει ποικίλες και σημαντικές εφαρμογές στη διεξαγωγή ερευνών, καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό διαφορών μεταξύ δειγμάτων στον ίδιο ή και σε διαφορετικούς πολιτισμούς και αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο εργαλείο για τον υπολογισμό της στάσης των γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση [220]. Επιπλέον επιτρέπει μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση στην κατανόηση των καταστάσεων που σχετίζονται με την περίοδο και κατά τη δημιουργία του αποτέλεσε μια πρώτη προσπάθεια προς τη θεώρηση τους σαν ένα πολυδιάστατο φαινόμενο [212]. Στην αρχική έρευνα των Brooks και Ruble, για να ελεγχθεί η επαναληψιμότητα και η εσωτερική συνοχή των 5 παραγόντων- υποκλιμάκων, το ερωτηματολόγιο διανεμήθηκε και σε δεύτερο δείγμα φοιτητριών. Επίσης, την ίδια στιγμή ελεγχτήκαν 82 άρρενες φοιτητές και κορίτσια εφηβικής ηλικίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι φοιτήτριες θεωρούσαν την περίοδο σαν ένα φυσιολογικό και κατά κάποιο τρόπο ενοχλητικό αλλά όχι πολύ εξουθενωτικό ή προβλέψιμο γεγονός, παρότι δεν αρνούσαν ότι έχει κάποιες επιδράσεις πάνω τους. Οι άντρες φοιτητές θεωρούσαν την εμμηνορρυσία τόσο εξουθενωτική, ενοχλητική και φυσική όσο και αρκετά προβλεπόμενη και δεν αρνούσαν τις επιδράσεις της στη ζωή των γυναικών. Τα έφηβα κορίτσια, επίσης, βρέθηκε να αντιλαμβάνονται την περίοδο ως φυσικό συμβάν όχι πολύ εξουθενωτικό, ενοχλητικό ή προβλεπόμενο αλλά σίγουρα με επιρροές στον εαυτό τους [209].

Έτσι πολλοί ερευνητές χρησιμοποίησαν το MAQ, με στόχο τη σύγκριση των ψυχομετρικών ιδιοτήτων του μεταξύ διαφόρων πολιτισμών αλλά και την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη στάση των γυναικών.

#### *8.1.7.1 Στάθμιση του Menstrual Attitude Questionnaire στην Ελλάδα*

Στη χώρα μας, μέχρι πρόσφατα δεν είχε διεξαχθεί καμία έρευνα που να παρουσιάζει τις απόψεις των γυναικών σχετικά με την έμμηνο ρύση. Η ελληνική κοινωνία αποτελεί ένα μείγμα από χειραφετημένες και συντηρητικές γυναίκες, καθώς η χώρα μας συνδυάζει σε μεγάλο βαθμό τα χαρακτηριστικά των δυτικών κοινωνιών, τα οποία προσπαθούν να εδραιωθούν και αν αναπτυχθούν πάνω σε ένα χριστιανικό και παραδοσιακό ανατολίτικο υπόβαθρο, με ότι προκαταλήψεις και ταμπού συνεπάγεται αυτό για τα ζωής της γυναίκας. Έτσι, θα είχε μεγάλο ενδιαφέρον η καταγραφή των απόψεων τους πάνω στο θέμα της εμμηνορρυσίας. Για το σκοπό αυτό, προέκυψε επιτακτική η ανάγκη σχεδιασμού και δημιουργίας ενός αντίστοιχου ερωτηματολογίου, ικανού να ερευνήσει τα χαρακτηριστικά αυτά στην ελληνική κοινωνία. Η διαδικασία μετάφρασης και προσαρμογής της ελληνικής έκδοσης του MAQ σε δείγμα ελλήνων γυναικών, που ονομάστηκε ΕΣΕΡ, Ερωτηματολόγιο για τη Στάση απέναντι στην Έμμηνο Ρύση, πραγματοποιήθηκε από την υποψήφια διδάκτορα, στα πλαίσια Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, συνεχίζοντας τη διαπολιτισμική προσέγγιση των απόψεων των γυναικών που ξεκίνησε το 1980 από τις Brooks-Gunn και Ruble .



Η συγκεκριμένη έρευνα δεν έμεινε στην απόρριψη του πρώτου μοντέλου παραγόντων από την επαληθευτική παραγοντική ανάλυση Confirmatory Factor Analysis, αλλά προχώρησε στη διενέργεια διερευνητικής παραγοντικής ανάλυσης Exploratory Factor Analysis με σκοπό να δημιουργηθεί μια τροποποιημένη εκδοχή του MAQ, κατάλληλη για τον ελληνικό κόσμο. Από τη διαδικασία αυτή, προέκυψε ένα πρότυπο 5 διακριτών παραγόντων πολύ κοντά στο αυθεντικό ερωτηματολόγιο των Brooks-Gunn και Ruble, δίνοντας έμφαση στο γεγονός ότι κάθε παράγοντας πρέπει να εκτιμάται ανεξάρτητα κατά την επεξεργασία και ερμηνεία του MAQ, για μεγαλύτερη αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε από τις ευρεθείσες τιμές του δείκτη alpha του Cronbach ( μεγαλύτερες από 0, 7) , σύμφωνα με τις οποίες η εσωτερική συνοχή του κάθε παράγοντα υποδεικνύει αξιοπιστία αρκετά υψηλή για ερευνητικούς σκοπούς. Ακόμη, παρά το γεγονός ό τι το πρωτότυπο MAQ, σε όλες τις έως τώρα μελέτες απορρίπτεται δομικά λόγω μη αποδεκτών δεικτών καλής προσαρμογής, φαίνεται ότι ο διαχωρισμός σε 5 υποκατηγορίες- παράγοντες των θέσεων των γυναικών να διατηρείται σταθερός.

Ο παράγοντας 3, που αφορά στη φυσικότητα της περιόδου συγκέντρωσε την υψηλότερη τιμή στη συγκεκριμένη μελέτη, γεγονός που δείχνει ότι οι γυναίκες στη Ελλάδα είναι σε γενικές γραμμές θετικά προσκείμενες στη βιολογική αυτή διαδικασία που λαμβάνει χώρα στο σώμα τους και τη θεωρούν αναπόσπαστο κομμάτι του οργανισμού τους. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σημαντικό αν αναλογιστούμε το γεγονός ότι στις περισσότερες χώρες η στάση των γυναικών λαμβάνει μάλλον αρνητικό χαρακτήρα [211]. Από την άλλη μεριά, τη μικρότερη τιμή συγκέντρωσε ο παράγοντας 4, που υποδεικνύει ότι οι Ελληνίδες δεν ασχολούνται ή δεν μπορούν να αντιληφθούν και να προβλέψουν την έναρξη της εμμηνορρυσίας (Πίνακας 5 )

**Πίνακας 5:** Συνολικά περιγραφικά στοιχεία ΕΣΕΡ

	Μέση τιμή	ΤΑ	Ελάχιστο	Μέγιστο
Π1 : η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	<b>3,88</b>	<b>1,09</b>	<b>1,56</b>	<b>6,44</b>
Π2 : η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	<b>4,28</b>	<b>1,30</b>	<b>1,00</b>	<b>7,00</b>
Π3:η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	<b>5,23</b>	<b>0,95</b>	<b>1,50</b>	<b>7,00</b>
Π4: αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	<b>3,09</b>	<b>0,98</b>	<b>1,00</b>	<b>5,83</b>
Π 5: άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως	<b>4,73</b>	<b>0,72</b>	<b>2,50</b>	<b>6,83</b>

Η ελληνική έκδοση του M A Q, ονομάστηκε Ε Σ Ε Ρ – Ερωτηματολόγιο για τη Στάση των ενήλικων γυναικών απέναντι στην Έμμηνο Ρύση, και αποτελείται από τριάντα τρία 33 ερωτήματα όπως και το πρωτότυπο. Από τη στατιστική ανάλυση προέκυ-

ψαν κάποιες διαφορές που αφορούν στη μετακίνηση συγκεκριμένων ερωτημάτων σε διαφορετικό παράγοντα. Αφού δημιουργήθηκε και καθιερώθηκε το μοντέλο του ελληνικού M A Q – Ε Σ Ε Ρ, εξετάστηκε η εσωτερική συνοχή των πέντε υποκατηγοριών – παραγόντων και τα στοιχεία αυτά βρέθηκαν αλληλοεξαρτώμενα και ομοιογενή Συνεπώς, το νέο δομικό μοντέλο υποδεικνύει μια μονοδιάστατη λανθάνουσα κατασκευή με καλή αξιοπιστία ( Παράρτημα) .

Χρησιμοποιήθηκε, έτσι, στην παρούσα μελέτη μας για τη διερεύνηση της στάσης των συμμετεχόντων γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση, με σκοπό να συσχετισθούν τα ευρήματα με την έλλειψη εμμήνου ρύσεως αλλά και την υπερπρολακτιναιμία που προέρχονται από τη λήψη αντιψυχωσικής αγωγής.

#### 8.1.8 Συλλογή ερωτηματολογίων – Κατασκευή βάσης δεδομένων

Συγκεντρώθηκαν 263 σελ ερωτηματολογίων, με πλήρως συμπληρωμένο το SCL-90-R, και το MAQ καθώς και ένα φύλλο με δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχουσών. Για κάθε συμμετέχουσα δημιουργούνταν καρτέλα με κωδικό αριθμό που συμπεριλάμβανε τη φαρμακευτική ουσία που λάμβανε, τη δοσολογία, τα επίπεδα της προλακτίνης και τη διαταραχή εμμήνου ρύσεως εάν υπήρχε. Επίσης, σημειώνονταν εάν είχαν ολοκληρωθεί τα δύο ερωτηματολόγια (Παράρτημα). Οι καρτέλες καταχωρήθηκαν σε φακέλους ανάλογα με τη φαρμακευτική ουσία που λάμβανε κάθε γυναίκα.

Το επόμενο βήμα ήταν να κατασκευαστεί μια βάση δεδομένων, αρχικά σε πρόγραμμα Microsoft Excel, η οποία να συμπεριλαμβάνει τις απαντήσεις στα ερωτηματολόγια καθώς και όλα τα υπόλοιπα απαραίτητα για την έρευνα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι η χορηγούμενη ποσότητα κάθε ουσίας μετατράπηκε σε ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης, για να μπορέσει να γίνει η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων. Η μετατροπή σε ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης έγινε χρησιμοποιώντας τα δημοσιευμένα ισοδύναμα για τα από του στόματος παλαιότερα και νεώτερα αντιψυχωσικά [246] . Για τη δεκανοϊκή αλοπεριδόλη και τη ρισπεριδόνη μακράς δράσης χρησιμοποιήθηκε το συνιστώμενο από τον κατασκευαστή ισοδύναμο της ενέσιμης αγωγής σε από του στόματος, για το ίδιο φάρμακο και έπειτα μετατράπηκε σε από του στόματος ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης. Για την αλοπεριδόλη, ο κατασκευαστής συστήνει ότι 10-15mg κάθε 4 εβδομάδες είναι ισοδύναμα με 1mg τη μέρα p. os. Χρησιμοποιήθηκαν τα 15mg για τον υπολογισμό. Αυτό υποστηρίζεται από μια μελέτη βιοδιαθεσιμότητας ( μέσο όρο 14.1mg δεκ./4εβδ για 1 mg/ημέρα από το στόμα). Για τη ρισπεριδόνη, χρησιμοποιούνται 25mg μακράς δράσης / 2εβδ για 2mg/ημέρα, από το στόμα .

Η βάση δεδομένων που δημιουργήθηκε στο πρόγραμμα Excel μετατράπηκε σε βάση του στατιστικού πακέτου SPSS , version 17.00 (SPSS Inc, Chicago, IL), για να πραγματοποιηθεί η στατιστική ανάλυση που παρουσιάζεται παρακάτω. Η βαθμολόγηση των

ερωτηματολογίων έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες που προέρχονται από τις εργασίες στάθμισης της κάθε κλίμακας (Παράρτημα).

## 8.2 Στατιστική ανάλυση

Η παρούσα έρευνα αποτελεί μια προοπτική μελέτη εγκάρσιας τομής. Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας τον αριθμό των συμμετεχουσών (N), τις μέσες τιμές ( μ.τ ), τις τυπικές αποκλίσεις ( τ.α ) . Στις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιούμε τις συχνότητες ( ν ) και τα αντίστοιχα ποσοστά ( % ).Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μετρήσεων έγινε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test και το normal probability plot. Η σύγκριση των υποκατηγοριών των ερωτηματολογίων SCL-90-R και MAQ ανάμεσα στις γυναίκες με αμηνόρροια και σε εκείνες χωρίς, καθώς και ανάμεσα στις γυναίκες με φυσιολογική (θα χρησιμοποιείται ο όρος χαμηλή) και υψηλή προλακτίνη πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο MANOVA, πολυμεταβλητή ανάλυση διακύμανσης (Multivariate Analysis of Variance).

Σε κάθε περίπτωση διενεργήθηκε έλεγχος των προϋποθέσεων χρήσης του μοντέλου. Έγινε, έτσι:

1. Έλεγχος συσχέτισης ανάμεσα στις εξαρτημένες μεταβλητές
2. Έλεγχος κανονικής κατανομής για κάθε μεταβλητή και κάθε ομάδα (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk)
3. Έλεγχος του τεστ Levene για τον έλεγχο της σταθερής διακύμανσης ανάμεσα στις ομάδες όλων των μεταβλητών
4. Έλεγχος του τεστ Box's M, αν υπάρχει ομοιογένεια στη διακύμανση του πίνακα διακύμανσης – συνδιακύμανσης (μόνο όταν  $p < 0,001$  έχουμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα). Αυτό σημαίνει ότι η συσχέτιση των μεταβλητών είναι ίδια για όλες τις ομάδες.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS, version 17.00 (SPSS Inc., Chicago, IL). Όλα τα τεστ ήταν διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Η τιμή p-value  $< 0,05$  καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς. Επίσης καταγράφηκαν και οι τάσεις για στατιστικά σημαντική διαφορά ( $0,05 < p < 0,1$ ) [247-255].

## 9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 9.1 1<sup>η</sup> Ανάλυση: Σύγκριση του παράγοντα προλακτινη ( χαμηλή έναντι υψηλής ).

Να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι όπου χαμηλή προλακτίνη εννοούνται τα εντός φυσιολογικών ορίων επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα.

**Πίνακας 6:** Δημογραφικά στοιχεία

	Μέση τιμή±ΤΑ	Ελάχιστο-Μέγιστο
Ηλικία	32,71±5,54	20-44
	Διάμεσος (IQR)	
Τιμή προλακτίνης	31,30(59,20)	2,7-168,75
Χρόνος λήψης θεραπείας	4,00 (3,00)	1-36
	<b>N</b>	<b>%</b>
Ιθαγένεια ( ελληνική/ άλλη )	238 / 25	90,5 / 9,5
Εκπαίδευση ( βασική /ανώτερη/ανωτάτη/μεταπτυχιακό )	53 /106 /86 /18	20,2 / 40,3 /32,7 / 6,8
Λαμβάνετε άλλα φάρμακα ( όχι / ναι )	101 / 162	38,4 / 61,6
Πάσχετε από νόσο ή σύνδρομο ( όχι / ναι )	225 / 38	85,6 / 14,4
Έχετε κάνει CT ενώ νοσείτε ( όχι / ναι )	117 / 146	44,5 / 55,5
Διάγνωση (Σχιζοφρένεια / άλλη ψυχική διαταραχή)	232 / 31	88,2 / 11,8
Διαταραχή Εμ.Ρύσεως ( όχι / Αμηνόρροια / Αμηνόρροια +γαλακτόρροια / ολιγομηνόρροια / πολυμηνόρροια )	187 / 65 / 7 /2/2	71,7/24,7/2,7/,8/,8
Αγωγή (αλοπεριδόλη/ κουετιαπίνη/ ολανζαπίνη/ ρισπεριδόνη	76/48/55/84	29/18/21/32
Προλακτίνη ( χαμηλή / υψηλή )	124 / 139	47,1 / 52,9

**Πίνακας 7:** Διάμεσος χορήγησης φαρμάκων

	Διάμεσος	Ελάχιστο-Μέγιστο
αλοπεριδόλη	1000,0	250-3000
κουετιαπίνη	1067,0	534-1334
ολανζαπίνη	200,0	100-400
ρಿಸπεριδόνη	300,0	50-800

Η διάμεσος της χορήγησης των φαρμάκων ήταν 1000, 1067, 200 και 300 για τα φάρμακα αλοπεριδόλη, κουετιαπίνη, ολανζαπίνη και ρισπεριδόνη αντίστοιχα.

**Πίνακας 8:** Συνοδές νόσοι και σύνδρομα

	<b>N</b>	<b>%</b>
1	1	0,4
βρογχικό άσθμα	1	0,4
γαστρίτιδα	1	0,4
ΓΟΠ	2	0,8
έλκος 12λου	1	0,4
ΕΡ.ΛΥΚΟΣ	1	0,4
θυρεοειδίτιδα	1	0,4
θυρεοειδίτιδα Hashimoto	2	0,8
κώφωση ωτός AP	1	0,4
ΣΔτ1	2	0,8
ΣΕΕ	2	0,8
σιδηροπενική αναιμία	3	1,1
υπερθυρεοειδισμό	1	0,4
υπερλιπιδαιμία	1	0,4
υπερχοληστερολαιμία	2	0,8
υποθυρεοειδισμό	15	5,7
ψωρίαση	1	0,4

Παρατηρείται ότι από τα 38 άτομα που έπασχαν από νόσο ή σύνδρομο τα 15 (5,7% επί του συνόλου ) είχαν υποθυρεοειδισμό και τα 3 είχαν σιδηροπενική αναιμία (1,1 % επί του συνόλου ) . Όλες οι υπόλοιπες νόσοι είχαν από 1 ή 2 περιστατικά.

**Πίνακας 8α:** Συσχέτιση ηλικίας με την εμφάνιση υπερπρολακτιναιμίας

	προλακτίνη	N	Mean	Std. Deviation	p- value
ηλικία	υψηλή	139	33,47	5,271	0,018
	χαμηλή	124	31,85	5,743	

Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες με υψηλά και χαμηλά επίπεδα προλακτίνης ως προς το μέσο όρο της ηλικίας τους.

**Πίνακας 9:** Συσχέτιση φαρμακευτικής αγωγής και επιπέδου προλακτίνης

		προλακτίνη		Σύνολο	
		υψηλή	χαμηλή		
φαρμακευτική ουσία	αλοπεριδόλη	v	<b>45</b>	31	76
		%	<b>59,2%</b>	40,8%	100,0%
	κουετιαπίνη	v	<b>2</b>	46	48
		%	<b>4,2%</b>	95,8%	100,0%
	ολανζαπίνη	v	<b>16</b>	39	55
		%	<b>29,1%</b>	70,9%	100,0%
	ρισπεριδόνη	v	<b>76</b>	8	84
		%	<b>90,5%</b>	9,5%	100,0%
Σύνολο		v	139	124	263
			52,9%	47,1%	100,0%

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σκευάσματα σε σχέση με το υψηλό επίπεδο προλακτίνης (αλοπεριδόλη 59,2% vs κουετιαπίνη 4,2% vs ολανζαπίνη 29.1% vs ρισπεριδόνη 90.5%,  $p < 0,0005$  ).

**Πίνακας 10:** Σύγκριση της δοσολογίας ανάμεσα στην υψηλή και χαμηλή προλακτίνη ανά φάρμακο

συνολικά		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
υψηλή	CPZequin (mg)	400	640	646	250	800	0.102
χαμηλή	CPZequin (mg)	750	720	553	200	1067	
αλοπεριδόλη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
υψηλή	CPZequin (mg)	1000	1294	777	750	1500	0,139
χαμηλή	CPZequin (mg)	1000	1081	740	500	1500	

κουετιαπίνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
υψηλή	CPZequin (mg)	934	934	189	800	.	0,782
χαμηλή	CPZequin (mg)	1067	986	200	800	1067	
ολανζαπίνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
υψηλή	CPZequin (mg)	200	256	73	200	300	0,631
χαμηλή	CPZequin (mg)	200	249	85	200	300	
ρισπεριδόνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
υψηλή	CPZequin (mg)	300	325	145	200	400	<0,0005
χαμηλή	CPZequin (mg)	100	89	34	53	100	

Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά των ασθενών με υπερπρολακτιναιμία και χωρίς ως προς τη δοσολογία της φαρμακευτικής αγωγής μόνο για τον παράγοντα ρισπεριδόνη ( $p < 0,0005$ ).

**Πίνακας 11:** Σύγκριση του χρόνου λήψης φαρμακευτικής αγωγής ανάμεσα στην ομάδα με υψηλή και χαμηλή προλακτίνη ανά φάρμακο.

αλοπεριδόλη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
υψηλή	χρόνος	6,0	8,8	7,4	4,0	9,0	0,005
χαμηλή		3,0	3,2	1,3	2,0	4,0	
κουετιαπίνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
υψηλή	χρόνος	3,5	3,5	,7	3,0	.	0,897
χαμηλή		3,0	3,8	2,1	2,0	5,0	
ολανζαπίνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
υψηλή	χρόνος	4,0	4,9	2,7	3,0	6,8	0,219
χαμηλή		3,0	4,0	2,3	2,5	5,0	
ρισπεριδόνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
υψηλή	χρόνος	6,0	6,3	3,0	4,0	8,0	0,001
χαμηλή		3,5	3,2	1,3	2,0	4,0	

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ασθενείς με υψηλή και χαμηλή προλακτίνη ως προς το χρόνο λήψης της θεραπείας για τις φαρμακευτικές ουσίες αλοπεριδόλη ( $p = 0,005$ ) και ρισπεριδόνη ( $p = 0,001$ ).

### 9.1.1 Ανάλυση δεικτών SCL-90-R

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζεται η περιγραφική στατιστική που αφορά στις συ- νιστώσες της κλίμακας SCL-90-R.

**Πίνακας 12:** Περιγραφικά στοιχεία των μεταβλητών του SCL-90-R ερωτηματολογίου

	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Δείκτης Ασυμμετρίας
Σωματοποίηση	1,39	0,63	0,883
Ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα	1,46	0,60	0,845
Διαπροσωπική ευαισθησία	1,49	0,60	0,407
Κατάθλιψη	1,53	0,92	0,819
Άγχος	1,56	0,67	0,363
Θυμός-επιθετικότητα	1,19	0,84	1,078
Φοβικό άγχος	1,14	0,58	0,658
Παρανοειδής ιδεασμός	1,82	0,74	0,445
Ψυχωτισμός	1,65	0,63	0,903
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	1,45	0,54	1,175
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	1,95	0,42	0,313

Παρατηρείται ότι όλες οι υποκατηγορίες είχαν μέσο όρο κάτω από 2 με πολύ καλή τυπική απόκλιση, επίσης οι δείκτες ασυμμετρίας δηλώνουν συμμετρία των δεικτών. Ο δείκτης Σύνολο θετικών συμπτωμάτων (ΣΘΣ), αποτελεί αριθμό ο οποίος συμπεριλαμβάνεται στο δείκτη ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα, και για το λόγο αυτό δεν υπόκειται σε στατιστική επεξεργασία πάρα μόνο αναφέρεται περιγραφικά.

ΣΘΣ	Mean	Std Deviation	Minimum	Maximum	Valid N
υψηλή	72,20	10,85	46,00	90,00	N=139
χαμηλή	57,61	7,16	41,00	72,00	N=124

Επόμενο βήμα είναι ο έλεγχος της συσχέτισης ανάμεσα στις μεταβλητές του SCL-90-R . Απαραίτητη προϋπόθεση έτσι ώστε τα αποτελέσματα του MANOVA να είναι αξιόπιστα, αν υπάρχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, αλλά και η μονοπαραγοντική ανάλυση- χρησιμοποιώντας το μοντέλο ANOVA-, είναι η συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές να είναι στο διάστημα ( $r=-0,4$  έως  $r=0,9$ ) (Πίνακές 13α,β,γ ).



**Πίνακας 13α** : Συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές του SCL-90-R

	Ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα	Διαπροσωπική ευαισθησία	Κατάθλιψη	Άγχος
Σωματοποίηση	0,684	0,327	0,676	0,634
Ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα	---	0,229	0,740	0,601
Διαπροσωπική ευαισθησία	0,229	---	0,159	0,524
Κατάθλιψη	0,740	0,159	---	0,691
Άγχος	0,601	0,524	0,691	---
Θυμός- επιθετικότητα	0,639	0,287	0,728	0,680
Φοβικό άγχος	0,460	0,464	0,437	0,596
Παρανοειδής ιδεασμός	0,459	0,417	0,573	0,671
Ψυχωτισμός	0,493	0,518	0,620	0,692
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	0,792	0,504	0,873	0,870
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώμα- τα	0,662	0,530	0,745	0,824

**Πίνακας 13β** : Συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές του SCL-90-R

	Θυμός- επιθετικότητα	Φοβικό άγχος	Παρανοειδής ιδεασμός	Ψυχωτισμός
Σωματοποίηση	0,569	0,579	0,487	0,503
Ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα	0,639	0,460	0,459	0,493
Διαπροσωπική ευαισθησία	0,287	0,464	0,417	0,518
Κατάθλιψη	0,728	0,437	0,573	0,620
Άγχος	0,680	0,596	0,671	0,692
Θυμός- επιθετικότητα	---	0,446	0,616	0,564

Φοβικό άγχος	0,446	---	0,392	0,473
Παρανοειδής ιδεασμός	0,616	0,392	--	0,674
Ψυχωτισμός	0,564	0,473	0,674	---
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	0,808	0,659	0,739	0,788
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	0,731	0,571	0,759	0,770

**Πίνακας 13γ** : Συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές του SCL-90-R

	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα
Σωματοποίηση	0,806	0,726
Ψυχαναγκαστικότητα-καταναγκαστικότητα	0,792	0,662
Διαπροσωπική ευαισθησία	0,504	0,530
Κατάθλιψη	0,873	0,745
Άγχος	0,870	0,824
Θυμός-επιθετικότητα	0,808	0,731
Φοβικό άγχος	0,659	0,571
Παρανοειδής ιδεασμός	0,739	0,759
Ψυχωτισμός	0,788	0,770
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	1	0,900
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	0,900	1

Παρατηρείται ότι όλοι οι δείκτες είναι στα αποδεκτά όρια που είχαν προκαθοριστεί και οι συσχετίσεις ανάμεσα στους δείκτες είναι από μέτριες έως ισχυρές.

Επόμενο βήμα είναι ο έλεγχος της κανονικής κατανομής των μεταβλητών. Επειδή το δείγμα σε κάθε ομάδα υπερβαίνει το 50 θα χρησιμοποιηθεί το τεστ Kolmogorov-Smirnov ( Πίνακας 12 ).

**Πίνακας 14 :** Έλεγχος κανονικής κατανομής Kolmogorov-Smirnov.

	Kolmogorov-Smirnov.			
	Προλακτίνη υψηλή		Προλακτίνη χαμηλή	
	Statistic	p-value	Statistic	p-value
Σωματοποίηση	1,406	0,098	,766	0,601
Ψυχαναγκαστικότητα-καταναγκαστικότητα	1,388	0,082	1,473	0,126
Διαπροσωπική ευαισθησία	,740	0,643	1,209	0,108
Κατάθλιψη	1,645	<b>0,009</b>	1,106	0,173
Άγχος	,717	0,682	1,552	<b>0,016</b>
Θυμός-επιθετικότητα	1,730	<b>0,005</b>	1,178	0,125
Φοβικό άγχος	1,191	0,117	1,049	0,221
Παρανοειδής ιδεασμός	,982	0,290	1,001	0,269
Ψυχωτισμός	1,685	<b>0,007</b>	,917	0,370
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	1,357	0,150	,810	0,527
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	1,210	0,107	1,195	0,115

Παρατηρείται ότι όλες οι μεταβλητές έχουν κανονική κατανομή εκτός από τις *Κατάθλιψη*, *Θυμός-επιθετικότητα* και *Ψυχωτισμός* για την ομάδα της υψηλής προλακτίνης και το *Άγχος* για την ομάδα της χαμηλής προλακτίνης παρόλα αυτά λόγω του κεντρικού οριακού θεωρήματος δείγματα μεγάλα θεωρείται ότι έχουν κανονική κατανομή.

Βασικές προϋποθέσεις του μοντέλου MANOVA είναι τα **τεστ Box's M test** για τον έλεγχο του πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης και **τεστ Levene** για τον έλεγχο της σταθερής διακύμανσης ανάμεσα στις ομάδες για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά.

**Πίνακας 15** : Box's M test και Leven test

		<b>Fvalue</b>	<b>df1</b>	<b>df2</b>	<b>p-value</b>
<b>Levene</b>	Σωματοποίηση	20,420	1	261	<0,0005
	Ψυχαναγκαστικότητα-καταναγκαστικότητα	90,297	1	261	<0,0005
	Διαπροσωπική ευαισθησία	13,706	1	261	<0,0005
	Κατάθλιψη	240,377	1	261	<0,0005
	Άγχος	12,889	1	261	<0,0005
	Θυμός-επιθετικότητα	97,191	1	261	<0,0005
	Φοβικό άγχος	9,054	1	261	<0,0005
	Παρανοειδής ιδεασμός	6,901	1	261	<0,0005
	Ψυχωτισμός	15,136	1	261	<0,0005
	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	91,263	1	261	<0,0005
	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	34,941	1	261	<0,0005
<b>Box's M</b>		5,82			<0,0005

Το Box's test αποδεικνύει ότι δεν υπάρχει ομοιογένεια στην διακύμανση του πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης (μόνο όταν το  $p < 0,001$  έχουμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα). Αυτό σημαίνει ότι η συσχέτιση των μεταβλητών δεν είναι ίδια για όλες τις ομάδες.

Παρατηρείται από το τεστ Levene ότι δεν υπάρχει σταθερή διακύμανση για όλες τις μεταβλητές, σε αυτή την περίπτωση θα χρησιμοποιήσουμε τα τεστ Brown Forsythe ή το Welch test.

Κατόπιν, στον Πίνακα 16 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μοντέλου MANOVA.

**Πίνακας 16** : αποτελέσματα MANOVA

	Effect	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
Intercept	Pillai's Trace	0,981	1198,878	11,000	251,000	<0,0005	,981
	Wilks' Lambda	0,019	1198,878	11,000	251,000	<0,0005	,981
	Hotelling's Trace	52,540	1198,878	11,000	251,000	<0,0005	,981
	Roy's Largest Root	52,540	1198,878	11,000	251,000	<0,0005	,981
Προλακτίνη	Pillai's Trace	<b>0,616</b>	<b>36,564</b>	<b>11,000</b>	<b>251,000</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>,616</b>
	Wilks' Lambda	0,384	36,564	11,000	251,000	<0,0005	,616
	Hotelling's Trace	1,602	36,564	11,000	251,000	<0,0005	,616
	Roy's Largest Root	1,602	36,564	11,000	251,000	<0,0005	,616

Χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα του τεστ Pillai's Trace ( διότι έχουμε 2 ομάδες ) στο τμήμα προλακτίνη παρατηρείται ότι υπάρχει *στατιστικά σημαντικό πολυπαραγοντικό αποτέλεσμα στον συνδυασμό των μεταβλητών του ερωτηματολογίου SCL-90-R* ( Pillai's Trace =0.616,  $F(11,251)=4.053$   $p<0,0005$  ,  $\eta^2=0,616$  ) πράγμα που σημαίνει ότι τα άτομα με χαμηλή και υψηλή προλακτίνη διαφοροποιούνται σε σχέση με τους παράγοντες του ερωτηματολογίου SCL-90-R . Εδώ θα πρέπει να υπάρχει μία επιφύλαξη για το πολυδιάστατο μοντέλο διότι το Box's test έχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (  $P<0,0005$  ) άρα δεν ικανοποιείται η προϋπόθεση να υπάρχει ομοιογένεια στην διακύμανση του πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης των μεταβλητών όμως από την παραπάνω ανάλυση φαίνεται υψηλή σημαντικότητα στο τεστ Pillai's Trace  $p<0,0005$  άρα το αποτέλεσμα είναι αποδεκτό.

Τέλος, στον Πίνακα 17 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης.

Πίνακας 17 : αποτελέσματα ANOVA

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial $\eta^2$
Corrected Model	Σωματοποίηση	16,63	1	16,63	49,27	<0,0005	0,159
	Ψυχαναγκαστικότητα-	12,00	1	12,00	38,58	<0,0005	0,129
	Διαπροσωπική ευαισθησία	18,02	1	18,02	61,62	<0,0005	0,191
	Κατάθλιψη	81,55	1	81,55	151,10	<0,0005	0,367
	Άγχος	49,63	1	49,63	188,27	<0,0005	0,419
	Θυμός-επιθετικότητα	42,60	1	42,60	79,33	<0,0005	0,233
	Φοβικό άγχος	19,65	1	19,65	75,65	<0,0005	0,225
	Παρανοειδής ιδεασμός	49,88	1	49,88	140,82	<0,0005	0,350
	Ψυχωτισμός	42,75	1	42,75	181,09	<0,0005	0,410
	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	34,72	1	34,72	218,12	<0,0005	0,455
	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά	19,53	1	19,53	191,59	<0,0005	0,423
Intercept	Σωματοποίηση	498,40	1	498,40	1476,93	<0,0005	0,850
	Ψυχαναγκαστικότητα-	550,70	1	550,70	1771,27	<0,0005	0,872
	Διαπροσωπική ευαισθησία	566,51	1	566,51	1937,46	<0,0005	0,881
	Κατάθλιψη	587,93	1	587,93	1089,29	<0,0005	0,807
	Άγχος	619,72	1	619,72	2350,78	<0,0005	0,900
	Θυμός-επιθετικότητα	355,92	1	355,92	662,76	<0,0005	0,717
	Φοβικό άγχος	330,54	1	330,54	1272,23	<0,0005	0,830
	Παρανοειδής ιδεασμός	845,97	1	845,97	2388,43	<0,0005	0,901
	Ψυχωτισμός	693,42	1	693,42	2937,55	<0,0005	0,918
	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	534,21	1	534,21	3356,39	<0,0005	0,928
	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά	979,14	1	979,14	9607,78	<0,0005	0,974
Προλακτίνη	Σωματοποίηση	16,63	1	16,63	49,27	<0,0005	0,159
	Ψυχαναγκαστικότητα-	12,00	1	12,00	38,58	<0,0005	0,129
	Διαπροσωπική ευαισθησία	18,02	1	18,02	61,62	<0,0005	0,191
	Κατάθλιψη	81,55	1	81,55	151,10	<0,0005	0,367
	Άγχος	49,63	1	49,63	188,27	<0,0005	0,419
	Θυμός-επιθετικότητα	42,60	1	42,60	79,33	<0,0005	0,233
	Φοβικό άγχος	19,65	1	19,65	75,65	<0,0005	0,225
	Παρανοειδής ιδεασμός	49,88	1	49,88	140,82	<0,0005	0,350
	Ψυχωτισμός	42,75	1	42,75	181,09	<0,0005	0,410
	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	34,72	1	34,72	218,12	<0,0005	0,455
	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά	19,53	1	19,53	191,59	<0,0005	0,423
Error	Σωματοποίηση	88,08	26	,34			
	Ψυχαναγκαστικότητα-	81,15	26	,31			
	Διαπροσωπική ευαισθησία	76,32	26	,29			
	Κατάθλιψη	140,87	26	,54			
	Άγχος	68,81	26	,26			
	Θυμός-επιθετικότητα	140,17	26	,54			
	Φοβικό άγχος	67,81	26	,26			
	Παρανοειδής ιδεασμός	92,44	26	,35			
	Ψυχωτισμός	61,61	26	,24			
	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	41,54	26	,16			
	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	26,60	26	,10			

Εστιάζοντας από τα αποτελέσματα του Πινάκα 15, στα αποτελέσματα που αφορούν στους συγκρινόμενους παράγοντες, παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα με υψηλή προλακτίνη και σε αυτά με χαμηλή για όλες τις μεταβλητές .

Σωματοποίηση	$F(1,261)=49,27$ $p<0,0005$
Ψυχαναγκαστικότητα-	$F(1,261)=38,58$ $p<0,0005$
Διαπροσωπική ευαισθησία	$F(1,261)=61,62$ $p<0,0005$
Κατάθλιψη	$F(1,261)=151,10$ $p<0,0005$
Άγχος	$F(1,261)=188,27$ $p<0,0005$
Θυμός-επιθετικότητα	$F(1,261)=79,33$ $p<0,0005$
Φοβικό άγχος	$F(1,261)=75,65$ $p<0,0005$
Παρανοειδής ιδεασμός	$F(1,261)=140,82$ $p<0,0005$
Ψυχωτισμός	$F(1,261)=181,09$ $p<0,0005$
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	$F(1,261)=218,12$ $p<0,0005$
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά	$F(1,261)=191,59$ $p<0,0005$

Επειδή όμως όλες οι μεταβλητές δεν ικανοποιούν το Levene test θα ήταν καλύτερα να χρησιμοποιηθεί το Welch test το οποίο όμως δίνει τα ίδια αποτελέσματα.

Σωματοποίηση	$F(1/237,6)=51,70$ $p<0,0005$
Ψυχαναγκαστικότητα-	$F(1/204,1)=41,40$ $p<0,0005$
Διαπροσωπική ευαισθησία	$F(1/248,8)=64,00$ $p<0,0005$
Κατάθλιψη	$F(1/177,7)=164,90$ $p<0,0005$
Άγχος	$F(1/253,2)=194,50$ $p<0,0005$
Θυμός-επιθετικότητα	$F(1/196,5)=85,60$ $p<0,0005$
Φοβικό άγχος	$F(1/250,4)=78,40$ $p<0,0005$
Παρανοειδής ιδεασμός	$F(1/256,8)=144,70$ $p<0,0005$
Ψυχωτισμός	$F(1/229,5)=191,20$ $p<0,0005$
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	$F(1/175,1)=238,50$ $p<0,0005$
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά	$F(1/200,9)=206,1$ $p<0,0005$

Στον Πίνακα 18 και στο γράφημα 3 παρουσιάζονται πιο πρακτικά τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης .

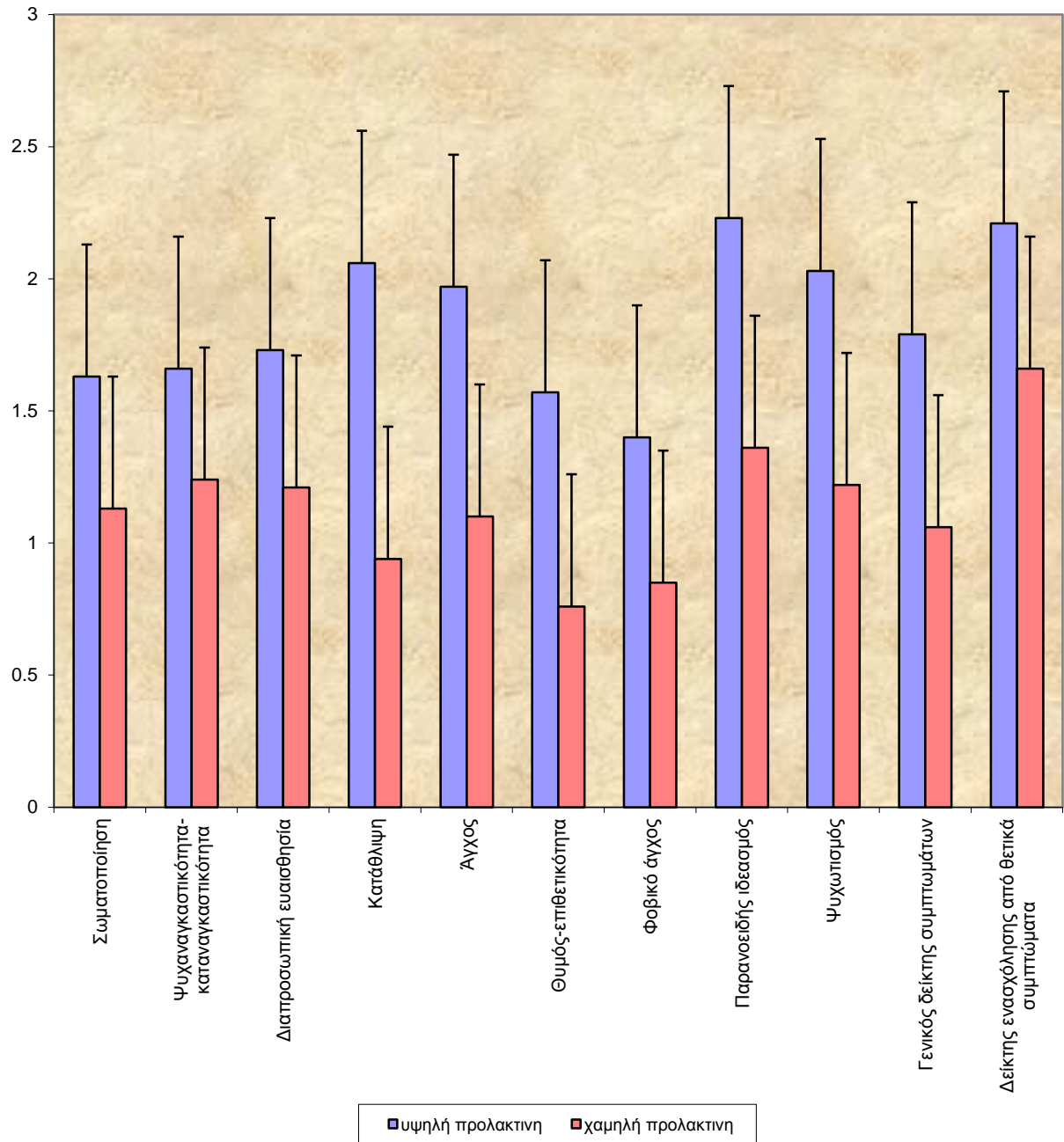
**Πίνακας 18** : αποτελέσματα ANOVA

	Υψηλή Προλακτίνη		Χαμηλή Προλακτίνη		p-value
	Μέση τιμή± ΤΑ		Μέση τιμή± ΤΑ		
Σωματοποίηση	1,63	0,68	1,13	0,44	p<0,0005
Ψυχαναγκαστικότητα-καταναγκαστικότητα	1,66	0,70	1,24	0,34	p<0,0005
Διαπροσωπική ευαισθησία	1,73	0,62	1,21	0,44	p<0,0005
Κατάθλιψη	2,06	0,96	,94	0,35	p<0,0005
Άγχος	1,97	0,58	1,10	0,43	p<0,0005
Θυμός-επιθετικότητα	1,57	0,93	,76	0,42	p<0,0005
Φοβικό άγχος	1,40	0,58	,85	0,42	p<0,0005
Παρανοειδής ιδεασμός	2,23	0,66	1,36	0,52	p<0,0005
Ψυχωτισμός	2,03	0,58	1,22	0,35	p<0,0005
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	1,79	0,52	1,06	0,18	p<0,0005
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	2,21	0,40	1,66	0,19	p<0,0005

Παρατηρείται ότι οι γυναίκες με υψηλή προλακτίνη έχουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές για όλες τις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου SCL-90-R σε σχέση με αυτές που έχουν χαμηλή προλακτίνη ( p<0,0005 ).



**Γράφημα 3** : Σύγκριση του παράγοντα προλακτίνη με τις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου SCL-90-R.



### 9.1.2 Ανάλυση δεικτών MAQ

Στον Πίνακα 19 παρουσιάζεται η περιγραφική στατιστική που αφορά στις μεταβλητές του δείκτη MAQ.

**Πίνακας 19** : Περιγραφικά στοιχεία των μεταβλητών του MAQ ερωτηματολογίου

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Δείκτης Ασυμμετρία
F 1 : η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	4,07	0,47	-0,470
F 2 : η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	4,95	0,72	-0,442
F 3: η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	5,52	0,87	-0,600
F 4: αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορροσίας	3,05	0,82	0,333
F 5: άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως	2,61	1,22	1,748
MAQ total	4,08	0,35	-0,041

Παρατηρείται ότι όλες οι υποκατηγορίες είχαν μέσο όρο που κυμαίνεται από 2,6 έως 5,52 με πολύ καλή τυπική απόκλιση, επίσης οι δείκτες ασυμμετρίας δηλώνουν συμμετρία των δεικτών.

Επόμενο βήμα είναι ο έλεγχος της συσχέτισης ανάμεσα στις μεταβλητές του MAQ . Απαραίτητη προϋπόθεση έτσι ώστε και τα αποτελέσματα του MANOVA να είναι αξιόπιστα αν έχουμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αλλά και η αξιόπιστη ανάλυση της μονοπαραγοντικής ανάλυσης χρησιμοποιώντας το μοντέλο ANOVA είναι η συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές να είναι στο διάστημα (  $r=-0,4$  έως  $r=0,9$  ) (Πίνακας 20 ).

**Πίνακας 20 :** Συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές του MAQ

	η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως	MAQ total
η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	0,131	0,177	0,077	-0,062	0,524
η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	1	0,011	0,038	-0,147	0,338
η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	0,011	1	-0,010	0,145	0,623
αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	0,038	-0,010	1	-0,373	0,180
άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως	-0,147	0,145	-0,373	1	0,487
MAQ total	0,338	0,623	0,180	0,487	1

Παρατηρείται ότι όλοι οι δείκτες ήταν στα αποδεκτά όρια που είχαν προκαθοριστεί και γενικά φαίνονται χαμηλές συσχετίσεις ανάμεσα στις υποκατηγορίες που φτάνει σε μέτρια συσχέτιση όσον αφορά το MAQ total με τις υποκατηγορίες.

Επόμενο βήμα είναι ο έλεγχος της κανονικής κατανομής των μεταβλητών. Επειδή το δείγμα σε κάθε ομάδα υπερβαίνει το 50 θα ήταν καλύτερο να χρησιμοποιήσουμε το τεστ Kolmogorov-Smirnov ( Πίνακας 21 ) .

**Πίνακας 21 :** Έλεγχος κανονικής κατανομής –Shapiro Wilk test

	Kolmogorov-Smirnov.			
	Προλακτίνη υψηλή		Προλακτ	
	Statistic	p-value	Statistic	p-value
F 1 : η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	1,389	0,072	,934	0,348
F 2 : η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	1,210	0,107	1,062	0,209
F 3: η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	2,033	<b>0,001</b>	1,279	0,106
F 4: αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	1,141	0,148	,943	0,336
F 5: άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως	1,358	0,060	1,366	0,068
MAQtotal	,874	0,429	1,027	0,243

Παρατηρείται ότι όλες οι μεταβλητές έχουν κανονική κατανομή εκτός από την *menstruation as a natural effect* για την ομάδα της υψηλής προλακτίνης παρόλα αυτά λόγω του κεντρικού οριακού θεωρήματος δείγματα μεγάλα θεωρούνται ότι έχουν κανονική κατανομή.

Βασικές προϋποθέσεις του μοντέλου MANOVA είναι τα τεστ Box's M test για τον έλεγχο του πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης και τεστ Levene για τον έλεγχο της σταθερής διακύμανσης ανάμεσα στις ομάδες για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά.

**Πίνακας 22 :** Box's M test και Leven test

		Fvalue	df1	df2	p-value
<b>Levene</b>	F 1 : η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	0,056	1	261	0,813
	F 2 : η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	1,404	1	261	0,237
	F 3: η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	3,663	1	261	0,157
	F 4: αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	8,840	1	261	<b>0,003</b>
	F 5: άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως	80,493	1	261	<b>&lt;0,0005</b>
	MAQtotal	0,259	1	261	0,611
<b>Box's M</b>		1,67			0,008

Το Box's test αποδεικνύει ότι υπάρχει ομοιογένεια στην διακύμανση του πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης (μόνο όταν το  $p < 0,001$  έχουμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα). Αυτό σημαίνει ότι η συσχέτιση των μεταβλητών είναι ίδια για όλες τις ομάδες.

Παρατηρείται από το τεστ Levene ότι υπάρχει σταθερή διακύμανση για τις μεταβλητές menstruation as a debilitating effect, menstruation as a bothersome effect, menstruation as a natural effect και MAQ total ενώ δεν υπάρχει για τις anticipation and prediction of the onset of menstruation και denial of any effect of menstruation ,σε αυτή την περίπτωση θα χρησιμοποιηθούν τα τεστ Brown Forsythe ή το Welch test.

Κατόπιν, στον Πίνακα 23 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μοντέλου MANOVA

**Πίνακας 23 :** αποτελέσματα MANOVA

	Effect	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
Intercept	Pillai's Trace	0,995	10621,188	5,000	257,000	<0,0005	0,995
	Wilks' Lambda	0,005	10621,188	5,000	257,000	<0,0005	0,995
	Hotelling's Trace	206,638	10621,188	5,000	257,000	<0,0005	0,995
	Roy's Largest Root	206,638	10621,188	5,000	257,000	<0,0005	0,995
Προλακτίνη	Pillai's Trace	<b>0,431</b>	<b>38,937</b>	<b>5,000</b>	<b>257,000</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,431</b>
	Wilks' Lambda	0,569	38,937	5,000	257,000	<0,0005	0,431
	Hotelling's Trace	0,758	38,937	5,000	257,000	<0,0005	0,431
	Roy's Largest Root	0,758	38,937	5,000	257,000	<0,0005	0,431

Χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα του τεστ Pillai's Trace ( διότι έχουμε 2 ομάδες ) στο τμήμα προλακτίνη παρατηρείται ότι υπάρχει στα στατιστικά σημαντικό πολυπαραγοντικό αποτέλεσμα στον συνδυασμό των μεταβλητών του ερωτηματολογίου MAQ (Pillai's Trace =0.431,  $F(5.257)=38,94$   $p < 0,0005$  , $\eta^2=0,431$  ) πράγμα που σημαίνει ότι τα άτομα με χαμηλή και υψηλή προλακτίνη διαφοροποιούνται σε σχέση με τους παράγοντες του ερωτηματολογίου MAQ.

Τέλος, στον Πίνακα 24 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης.

**Πίνακας 24 :** αποτελέσματα ANOVA

	Dependent Variable	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial $\eta^2$
Corrected Model	F1	4,10	1	4,10	20,31	<0,0005	0,072
	F2	10,33	1	10,33	16,17	<0,0005	0,058
	F3	20,36	1	20,36	29,51	<0,0005	0,102
	F4	8,90	1	8,90	18,19	<0,0005	0,065
	F5	83,51	1	83,51	70,93	<0,0005	0,214
	MAQtotal	9,24	1	9,24	108,19	<0,0005	0,293
Intercept	F1	4337,65	1	4337,65	21500,31	<0,0005	0,988
	F2	2420,83	1	2420,83	3788,81	<0,0005	0,936
	F3	7938,87	1	7938,87	11508,18	<0,0005	0,978
	F4	6458,57	1	6458,57	13201,37	<0,0005	0,981
	F5	1747,48	1	1747,48	1484,22	<0,0005	0,850
	MAQtotal	4332,94	1	4332,94	50727,17	<0,0005	0,995
Προλακτιν	F1	4,10	1	4,10	20,31	<0,0005	0,072
	F2	10,33	1	10,33	16,17	<0,0005	0,058
	F3	20,36	1	20,36	29,51	<0,0005	0,102
	F4	8,90	1	8,90	18,19	<0,0005	0,065
	F5	83,51	1	83,51	70,93	<0,0005	0,214
	MAQtotal	9,24	1	9,24	108,19	<0,0005	0,293
Error	F1	52,66	26	,20			
	F2	166,76	26	,64			
	F3	180,05	26	,69			
	F4	127,69	26	,49			
	F5	307,29	26	1,18			
	MAQtotal	22,29	26	,09			

Εστιάζοντας από τα αποτελέσματα του Πινάκα 24 στα αποτελέσματα που αφορούν στους συγκρινόμενους παράγοντες και παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα με υψηλή προλακτίνη και σε αυτά με χαμηλή για όλες τις μεταβλητές που ικανοποιούν το Levene test .

( F1,F2,F3,MAQtotal)

<b>F 1 : η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός</b>	<b>F( 1,261 )=20.31</b>
<b>F 2 : η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός</b>	<b>F( 1,261 )=16,17</b>
<b>F 3: η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός</b>	<b>F( 1,261 )=29.51</b>
F 4: αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	F( 1,261 )=18.19
F 5: άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως	F( 1,261 )=70.93
<b>MAQtotal</b>	<b>F( 1,261 )=108.19</b>

Για τις μεταβλητές που δεν ικανοποιούν το Levene test ( F4,F5 )θα χρησιμοποιηθεί το Welch test.

F 1 : η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	F( 1/259.2 )=20.39
F 2 : η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	F( 1/260.4 )=16,30
F 3: η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	F( 1/260.5 )=30.04
<b>F 4: αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας</b>	<b>F( 1/258.7)=18.62</b>
<b>F 5: άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως</b>	<b>F( 1/178.4 )=70.39</b>
<b>MAQtotal</b>	<b>F( 1/258.5 )=108.38</b>

Στον πίνακα 25 και στο γράφημα 4, παρουσιάζονται πιο πρακτικά τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης .

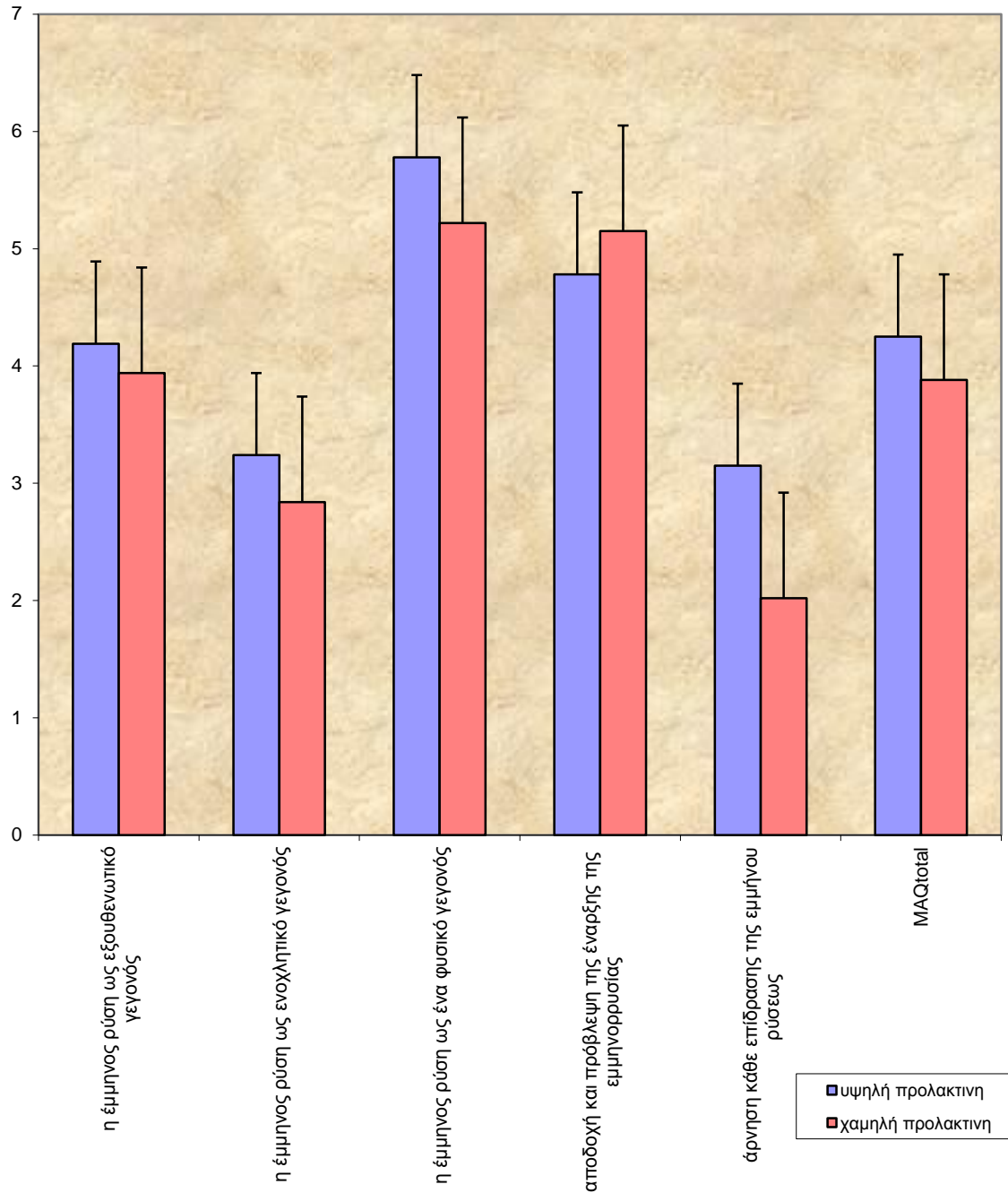
**Πίνακας 25** : αποτελέσματα ANOVA

	Υψηλή Προλακτίνη		Χαμηλή Προλακτίνη		p-value
	Μέση τιμή± TA		Μέση τιμή± TA		
F1 : η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	<b>4,19</b>	0,46	<b>3,94</b>	0,44	p<0,0005
F2 : η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	<b>3,24</b>	0,82	<b>2,84</b>	0,77	p<0,0005
F3: η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	<b>5,78</b>	0,89	<b>5,22</b>	0,76	p<0,0005
F4: αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	<b>4,78</b>	0,76	<b>5,15</b>	0,62	p<0,0005
F5: άρνηση κάθε επίδρασης της εμμηνου ρύσεως	<b>3,15</b>	1,41	<b>2,02</b>	0,52	p<0,0005
MAQtotal	<b>4,25</b>	0,29	<b>3,88</b>	0,29	p<0,0005

Παρατηρείται ότι οι γυναίκες με υψηλή προλακτίνη έχουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές για όλες τις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου MAQ σε σχέση με τις γυναίκες αυτές που έχουν φυσιολογική προλακτίνη (  $p < 0,0005$  ) εκτός από τον δείκτη «αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας» όπου οι γυναίκες με φυσιολογική προλακτίνη υπερτερούν σε σχέση με αυτές με υψηλή (  $p < 0,0005$  ).



**Γράφημα 4** : Σύγκριση του παράγοντα προλακτίνη με τις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου MAQ.



**9.2 2<sup>η</sup> Ανάλυση: Σύγκριση του παράγοντα αμηνόρροια ( αμηνόρροια έναντι όχι αμηνόρροια).**

Πίνακας 26: Δημογραφικά στοιχεία

	Μέση τιμή±ΤΑ	Ελάχιστο-Μέγιστο
Ηλικία	33,47±5,27	20-44
	Διάμεσος (IQR)	
Τιμή προλακτίνης	63,69(51,33)	26,35-168,75
Χρόνος λήψης θεραπείας	6,00 (4,00)	1-36
	N	%
Ιθαγένεια ( ελληνική/ άλλη )	127 / 12	91,4 / 8,6
Εκπαίδευση ( βασική /ανώτερη/ανώτατη/μεταπτυχιακό )	30 /56 /47 /6	21,6 / 40,3 /33,8 / 4,3
Λαμβάνετε άλλα φάρμακα ( όχι / ναι )	43 / 96	30,9 / 69,1
Πάσχετε από νόσο ή σύνδρομο ( όχι / ναι )	116 / 23	83,5 / 16,5
Έχετε κάνει CT ενώ νοσηείτε ( όχι / ναι )	6 / 133	4,3 / 95,7
Διάγνωση (Σχιζοφρένεια / άλλη ψυχωσική διαταραχή)	135 / 4	97,1 / 2,9
Διαταραχή Εμμήνου Ρύσεως ( όχι / Αμηνόρροια / Αμηνόρροια+γαλακτόρροια / ολιγομηνόρροια / πολυμηνόρροια )	63 / 65 / 7 /2/2	45,3/46,8/5,0/1,4/1,4
Αγωγή (αλοπεριδόλη/ κουετιαπίνη/ ολανζαπίνη/ ρισπεριδόνη	45/2/16/76	32,4/1,4/11,5/54,7

**Πίνακας 27: Διάμεσος χορήγησης φαρμάκων**

	Διάμεσος	Ελάχιστο-Μέγιστο
αλοπεριδόλη	1000,0	250-3000
κουετιαπίνη	933,5	800-1067
ολανζαπίνη	200,0	200-400
ρισπεριδόνη	300,0	60-800

Η διάμεσος της χορήγησης των φαρμάκων είναι 1000, 933.5, 200 και 300 για τα φάρμακα αλοπεριδόλη, κουετιαπίνη, ολανζαπίνη και ρισπεριδόνη αντίστοιχα.

**Πίνακας 28:** Συνοδές νόσοι ή σύνδρομα

	<b>N</b>	<b>%</b>
1	1	0,7
γαστρίτιδα	1	0,7
ΓΟΠ	1	0,7
έλκος 12λου	1	0,7
ΕΡ.ΛΥΚΟΣ	1	0,7
θυρεοειδίτιδα	1	0,7
θυρεοειδίτιδα Hashimoto	1	0,7
κώφωση ωτός AP	1	0,7
σιδηροπενική αναιμία	2	1,4
υπερχοληστερολαιμία	1	0,7
υποθυρεοειδισμό	12	8,6

Παρατηρείται ότι από τα 23 άτομα που έπασχαν από νόσο ή σύνδρομο τα 12 (8.6% επί του συνόλου ) είχαν υποθυρεοειδισμό και τα 2 είχαν σιδηροπενική αναιμία (1,4 % επί του συνόλου ) . Όλες οι υπόλοιπες νόσοι είχαν 1 περιστατικό.

**Πίνακας 29:** Συσχέτιση φαρμακευτικής αγωγής και αμηνόρροιας

				Σύνολο
		αμηνόρροια	χωρίς αμηνόρροια	
φαρμακευτική ουσία	αλοπεριδόλη	<b>39</b>	6	45
	%	<b>86,7%</b>	13,3%	100,0%
	κουετιαπίνη	<b>0</b>	2	2
	%	<b>0%</b>	100,0%	100,0%
	ολανζαπίνη	<b>6</b>	10	16
	%	<b>37,5%</b>	62,5%	100,0%
	ρισπεριδόνη	<b>31</b>	45	76
	%	<b>40,8%</b>	59,2%	100,0%
Σύνολο	v	76	63	139
	%	54,7%	45,3%	100,0%

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σκευάσματα σε σχέση με την ύπαρξη αμηνόρροιας (αλοπεριδόλη 86,7% vs κουετιαπίνη 0% vs ολανζαπίνη 37,5% vs ρισπεριδόνη 40,8%,  $p < 0,0005$  ) .

**Πίνακας 30:** Σύγκριση της δοσολογίας ανάμεσα σε ασθενείς με αμηνόρροια και χωρίς αμηνόρροια ανά φαρμακευτικό παράγοντα.

αλοπεριδόλη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
αμηνόρροια	CPZequin (mg)	1346	1000	808	750	1500	0,317
Όχι	CPZequin (mg)	958	1000	431	625	1313	
κουετιαπίνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
αμηνόρροια	CPZequin (mg)						----
Όχι	CPZequin (mg)	934	934	189	800	.	
ολανζαπίνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
αμηνόρροια	CPZequin (mg)	317	300	41	300	325	0,005
Όχι	CPZequin (mg)	220	200	63	200	200	
ρισπεριδόνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
αμηνόρροια	CPZequin (mg)	440	400	138	400	500	<0,0005
Όχι	CPZequin (mg)	246	300	84	200	300	

**Πίνακας 31:** Σύγκριση του χρόνου λήψης φαρμακευτικής αγωγής ανάμεσα στις ασθενείς με αμηνόρροια και σε εκείνες χωρίς αμηνόρροια ανά φαρμακευτικό παράγοντα.

αλοπεριδόλη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
αμηνόρροια	χρόνος	9,5	6,0	7,6	5,0	10,0	0,3006
όχι		4,0	4,0	1,4	2,8	5,3	
κουετιαπίνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
αμηνόρροια	χρόνος						----
όχι		3,5	3,5	,7	3,0	.	
ολανζαπίνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
αμηνόρροια	χρόνος	7,0	6,5	2,8	4,8	9,0	0,007
όχι		3,6	3,5	1,6	2,0	4,3	
ρισπεριδόνη		Median	Mean	SD	Per 25	Per 75	p-value
αμηνόρροια	χρόνος	7,7	7,0	3,0	6,0	9,0	<0,0005
όχι		5,4	5,0	2,6	3,0	7,0	

Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες με αμηνόρροια και σε εκείνες χωρίς, σε σχέση με το χρόνο λήψης της φαρμακευτικής αγωγής, μόνο για τον παράγοντα ολανζαπίνη.

**Πίνακας 32:** Σύγκριση της ηλικίας ανάμεσα στα άτομα με αμηνόρροια και χωρίς αμηνόρροια

		N	Mean	Std. Deviation	p-value
ηλικία	αμηνόρροια	76	34,11	5,090	0,122
	όχι	63	32,71	5,425	

Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ασθενείς με αμηνόρροια και σε εκείνες χωρίς, σε σχέση με την ηλικία τους.

### 9.2.1 Ανάλυση δεικτών SCL-90-R

Στον Πίνακα 33 παρουσιάζεται η περιγραφική στατιστική που αφορά στις μεταβλητές του δείκτη SCL-90-R.

**Πίνακας 33** : Περιγραφικά στοιχεία των μεταβλητών του SCL-90-R ερωτηματολογίου.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Δείκτης Ασυμμετρίας
Σωματοποίηση	1,63	0,68	0,643
Ψυχαναγκαστικότητα-καταναγκαστικότητα	1,66	0,70	0,382
Διαπροσωπική ευαισθησία	1,73	0,62	0,252
Κατάθλιψη	2,06	0,96	-0,027
Άγχος	1,97	0,58	0,067
Θυμός-επιθετικότητα	1,57	0,93	0,518
Φοβικό άγχος	1,40	0,58	0,560
Παρανοειδής ιδεασμός	2,23	0,66	0,330
Ψυχωτισμός	2,03	0,58	0,963
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	1,79	0,52	0,816
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	2,44	0,79	2,453

Παρατηρείται ότι όλες οι υποκατηγορίες είχαν μέσο όρο μέχρι λίγο πάνω 2 με πολύ καλή τυπική απόκλιση, επίσης οι δείκτες ασυμμετρίας δηλώνουν συμμετρία των δεικτών εκτός ίσως από τον *Δείκτη ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα*. Ο δείκτης Σύνολο θετικών συμπτωμάτων (ΣΘΣ), αποτελεί αριθμό ο οποίος συμπεριλαμβάνεται στο δείκτη ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα, και για το λόγο αυτό δεν υπόκειται σε στατιστική επεξεργασία πάρα μόνο αναφέρεται περιγραφικά.

ΣΘΣ	Mean	Std Deviation	Minimum	Maximum	Valid N
αμηνόρροια	74,97	14,52	28,00	90,00	N=76
Όχι	59,54	11,82	26,00	79,00	N=63

Επόμενο βήμα είναι ο έλεγχος της συσχέτισης ανάμεσα στις μεταβλητές του SCL-90-R . Απαραίτητη προϋπόθεση έτσι ώστε και τα αποτελέσματα του MANOVA να είναι αξιόπιστα αν έχουμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αλλά και η αξιόπιστη ανάλυση της μονοπαραγοντικής ανάλυσης χρησιμοποιώντας το μοντέλο ANOVA είναι η συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές να είναι στο διάστημα (  $r=-0,4$  έως  $r=0,9$  ) ( Πίνακés 34α,β,γ ).

**Πίνακας 34α** : Συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές του SCL-90-R

	Ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα	Διαπροσωπική ευαισθησία	Κατάθλιψη	Άγχος
Σωματοποίηση	0,816	0,167	0,729	0,640
Ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα	1	0,059	0,805	0,625
Διαπροσωπική ευαισθησία	0,059	1	-0,177	0,366
Κατάθλιψη	0,805	-0,177	1	0,573
Άγχος	0,625	0,366	0,573	1
Θυμός- επιθετικότητα	0,646	0,052	0,709	0,620
Φοβικό άγχος	0,439	0,379	0,271	0,514
Παρανοειδής ιδεασμός	0,438	0,332	0,448	0,677
Ψυχωτισμός	0,436	0,432	0,445	0,584
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	0,865	0,281	0,835	0,820
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	0,392	0,179	0,332	0,417

**Πίνακας 34β** : Συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές του SCL-90-R

	Θυμός- επιθετικότητα	Φοβικό άγχος	Παρανοειδής ιδεασμός	Ψυχωτισμός
Σωματοποίηση	0,570	0,497	0,478	0,467
Ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα	0,646	0,439	0,438	0,436
Διαπροσωπική ευαισθησία	0,052	0,379	0,332	0,432
Κατάθλιψη	0,709	0,271	0,448	0,445

Άγχος	0,620	0,514	0,677	0,584
Θυμός- επιθετικότητα	1	0,305	0,579	0,450
Φοβικό άγχος	0,305	1	0,333	0,330
Παρανοειδής ιδεασμός	0,579	0,333	1	0,695
Ψυχωτισμός	0,450	0,330	0,695	1
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	0,787	0,561	0,698	0,693
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	0,307	0,376	0,283	0,313

**Πίνακας 34γ** : Συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές του SCL-90-R

	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα
Σωματοποίηση	0,862	0,511
Ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα	0,865	0,392
Διαπροσωπική ευαισθησία	0,281	0,179
Κατάθλιψη	0,835	0,332
Άγχος	0,820	0,417
Θυμός- επιθετικότητα	0,787	0,307
Φοβικό άγχος	0,561	0,376
Παρανοειδής ιδεασμός	0,698	0,283
Ψυχωτισμός	0,693	0,313
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	1	0,478
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	0,478	1

Παρατηρείται ότι όλοι οι δείκτες ήταν στα αποδεκτά όρια που είχαν προκαθοριστεί και οι συσχετίσεις ανάμεσα στους δείκτες είναι από μέτριες έως ισχυρές.



Επόμενο βήμα είναι ο έλεγχος της κανονικής κατανομής των μεταβλητών. Επειδή το δείγμα σε κάθε ομάδα υπερβαίνει το 50 θα χρησιμοποιηθεί το τεστ Kolmogorov-Smirnov. ( Πίνακας 35 )

**Πίνακας 35** : Έλεγχος κανονικής κατανομής –Shapiro Wilk test

	Kolmogorov-Smirnov.			
	Αμηνόρροια		Χωρίς αμηνόρροια	
	Statistic	p-value	Statistic	p-value
Σωματοποίηση	,698	0,715	1,330	0,068
Ψυχαναγκαστικότητα-καταναγκαστικότητα	1,109	0,170	,911	0,378
Διαπροσωπική ευαισθησία	1,098	0,179	1,261	0,083
Κατάθλιψη	1,118	0,164	,793	0,556
Άγχος	,553	0,920	,595	0,871
Θυμός-επιθετικότητα	,820	0,511	1,396	0,070
Φοβικό άγχος	1,015	0,254	1,176	0,126
Παρανοειδής ιδεασμός	,894	0,400	1,054	0,216
Ψυχωτισμός	1,453	0,029	,972	0,302
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	,996	0,275	,866	0,441
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώ-	2,041	<b>0,0005</b>	2,292	<b>0,0005</b>

Παρατηρείται ότι όλες οι μεταβλητές έχουν κανονική κατανομή εκτός από την *Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα* για την ομάδα αμηνόρροια παρόλα αυτά λόγω του κεντρικού οριακού θεωρήματος δείγματα μεγάλα θεωρούμε ότι έχουν κανονική κατανομή.

Βασικές προϋποθέσεις του μοντέλου MANOVA είναι τα τεστ Box's M test για τον έλεγχο του πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης και τεστ Levene για τον έλεγχο της σταθερής διακύμανσης ανάμεσα στις ομάδες για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά.

**Πίνακας 36** : Box's M test και Leven test

		Fvalue	df1	df2	p-value
<b>Levene</b>	Σωματοποίηση	17,254	1	137	<0,0005
	Ψυχαναγκαστικότητα-καταναγκαστικότητα	17,148	1	137	<0,0005
	Διαπροσωπική ευαισθησία	,003	1	137	0,954
	Κατάθλιψη	3,206	1	137	0,106
	Άγχος	1,302	1	137	0,256
	Θυμός-επιθετικότητα	15,581	1	137	<0,0005
	Φοβικό άγχος	3,480	1	137	0,104
	Παρανοειδής ιδεασμός	2,743	1	137	0,100
	Ψυχωτισμός	14,256	1	137	<0,0005
	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	16,238	1	137	<0,0005
	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	1,956	1	137	0,164
<b>Box's M</b>		2.98			0,001

Το Box's test μας αποδεικνύει ότι υπάρχει ομοιογένεια στην διακύμανση του πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης (μόνο όταν το  $p < 0,001$  έχουμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα). Αυτό σημαίνει ότι η συσχέτιση των μεταβλητών είναι ίδια για όλες τις ομάδες.

Παρατηρούμε από το τεστ Levene ότι υπάρχει σταθερή διακύμανση για τις μεταβλητές Διαπροσωπική ευαισθησία, Κατάθλιψη, Άγχος, Φοβικό άγχος, Παρανοειδής ιδεασμός και Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα ενώ δεν υπάρχει για τις Σωματοποίηση, Ψυχαναγκαστικότητα, Θυμός-επιθετικότητα Ψυχωτισμός και Γενικός δείκτης συμπτωμάτων, σε αυτή την περίπτωση θα χρησιμοποιήσουμε τα τεστ Brown Forsythe ή το Welch test.

Κατόπιν, στον Πινάκα 37 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μοντέλου MANOVA.

**Πίνακας 37** : αποτελέσματα MANOVA

	Effect	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
Intercept	Pillai's Trace	,973	419,451	11,000	127,000	<0,0005	0,973
	Wilks' Lambda	,027	419,451	11,000	127,000	<0,0005	0,973
	Hotelling's Trace	36,330	419,451	11,000	127,000	<0,0005	0,973
	Roy's Largest Root	36,330	419,451	11,000	127,000	<0,0005	0,973
αμηνόρροια	Pillai's Trace	<b>0,809</b>	<b>49,051</b>	<b>11,000</b>	<b>127,000</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,809</b>
	Wilks' Lambda	0,191	49,051	11,000	127,000	<0,0005	0,809
	Hotelling's Trace	4,248	49,051	11,000	127,000	<0,0005	0,809
	Roy's Largest Root	4,248	49,051	11,000	127,000	<0,0005	0,809

Χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα του τεστ Pillai's Trace ( διότι έχουμε 2 ομάδες ) στο τμήμα προλακτική παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντικό πολυπαραγοντικό αποτέλεσμα στον συνδυασμό των μεταβλητών του ερωτηματολογίου SCL-90-R (Pillai's Trace =0.809,  $F(11,127)=49.05$   $p<0,0005$  , $\eta^2=0,809$ ) πράγμα που σημαίνει ότι τα άτομα με αμηνόρροια και αυτά χωρίς διαφοροποιούνται σε σχέση με τους παράγοντες του ερωτηματολογίου SCL-90-R .

Στον Πίνακα 38 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης

**Πίνακας 38** : αποτελέσματα ANOVA

Source	Dependent Variable	Type III Sum Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial η <sup>2</sup>
Corrected Model	Σωματοποίηση	24,8	1	24,8	85,6	<0,0005	0,385
	Ψυχαναγκαστικότητα- Διαπροσωπική ευαισθησία	32,9	1	32,9	132,0	<0,0005	0,491
	Κατάθλιψη	4,1	1	4,1	11,5	<0,0005	0,078
	Άγχος	94,7	1	94,7	414,1	<0,0005	0,751
	Θυμός-επιθετικότητα	14,2	1	14,2	60,8	<0,0005	0,307
	Φοβικό άγχος	50,3	1	50,3	100,8	<0,0005	0,424
	Παρανοειδής ιδεασμός	1,9	1	1,9	5,9	<0,0005	0,041
	Ψυχωτισμός	11,6	1	11,6	33,0	<0,0005	0,194
	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	5,7	1	5,7	19,0	<0,0005	0,122
	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά	19,3	1	19,3	145,9	<0,0005	0,516
		7,6	1	7,6	13,2	<0,0005	0,088
Intercept	Σωματοποίηση	348,8	1	348,8	1203,4	<0,0005	0,898
	Ψυχαναγκαστικότητα- Διαπροσωπική ευαισθησία	360,5	1	360,5	1444,4	<0,0005	0,913
	Κατάθλιψη	421,2	1	421,2	1187,3	<0,0005	0,897
	Άγχος	539,0	1	539,0	2357,8	<0,0005	0,945
	Θυμός-επιθετικότητα	520,0	1	520,0	2234,2	<0,0005	0,942
	Φοβικό άγχος	314,9	1	314,9	631,0	<0,0005	0,822
	Παρανοειδής ιδεασμός	264,6	1	264,6	816,2	<0,0005	0,856
	Ψυχωτισμός	670,2	1	670,2	1906,6	<0,0005	0,933
	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	557,3	1	557,3	1861,4	<0,0005	0,931
	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά	425,1	1	425,1	3213,9	<0,0005	0,959
		808,4	1	808,4	1408,0	<0,0005	0,911
αμνύροια	Σωματοποίηση	24,8	1	24,8	85,6	<0,0005	0,385
	Ψυχαναγκαστικότητα- Διαπροσωπική ευαισθησία	32,9	1	32,9	132,0	<0,0005	0,491
	Κατάθλιψη	4,1	1	4,1	11,5	<0,0005	0,078
	Άγχος	94,7	1	94,7	414,1	<0,0005	0,751
	Θυμός-επιθετικότητα	14,2	1	14,2	60,8	<0,0005	0,307
	Φοβικό άγχος	50,3	1	50,3	100,8	<0,0005	0,424
	Παρανοειδής ιδεασμός	1,9	1	1,9	5,9	p=0,016	0,041
	Ψυχωτισμός	11,6	1	11,6	33,0	<0,0005	0,194
	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	5,7	1	5,7	19,0	<0,0005	0,122
	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά	19,3	1	19,3	145,9	<0,0005	0,516
		7,6	1	7,6	13,2	<0,0005	0,088
Error	Σωματοποίηση	39,7	137	,290			
	Ψυχαναγκαστικότητα- Διαπροσωπική ευαισθησία	34,2	137	,250			
	Κατάθλιψη	48,6	137	,355			
	Άγχος	31,3	137	,229			
	Θυμός-επιθετικότητα	31,9	137	,233			
	Φοβικό άγχος	68,4	137	,499			
	Παρανοειδής ιδεασμός	44,4	137	,324			
	Ψυχωτισμός	48,2	137	,352			
	Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	41,0	137	,299			
	Δείκτης ενασχόλησης από θετικά	18,1	137	,132			
		78,7	137	,574			

Εστιάζοντας από τα αποτελέσματα του Πίνακα 38, στα αποτελέσματα που αφορούν στους συγκρινόμενους παράγοντες και παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα με αμηνόρροια και σε αυτά χωρίς αμηνόρροια για τις μεταβλητές που ικανοποιούν το Levene test, αυτές με έντονο χρώμα.

Σωματοποίηση	<b>F( 1,137 )=85.26 p&lt;0,0005</b>
Ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα	<b>F( 1,137 )=132.0 p&lt;0,0005</b>
<b>Διαπροσωπική ευαισθησία</b>	<b>F( 1,137 )=11.5 p&lt;0,0005</b>
<b>Κατάθλιψη</b>	<b>F( 1,137 )=414.1 p&lt;0,0005</b>
<b>Άγχος</b>	<b>F( 1,137 )=60.8 p&lt;0,0005</b>
Θυμός-επιθετικότητα	F( 1,137 )=100.8 p<0,0005
<b>Φοβικό άγχος</b>	<b>F( 1,137 )=5.9 p=0,016</b>
<b>Παρανοειδής ιδεασμός</b>	<b>F( 1,137 )=33.0 p&lt;0,0005</b>
Ψυχωτισμός	F( 1,137 )=19.0 p<0,0005
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	F( 1,137 )=145.9 p<0,0005
<b>Δείκτης ενασχόλησης από θετικά</b>	<b>F( 1,137 )=13.2 p&lt;0,0005</b>

Για τις μεταβλητές που δεν ικανοποιούν το Levene test θα χρησιμοποιηθεί το Welch test.

Σωματοποίηση	<b>F( 1/117 )=95,37 p&lt;0,0005</b>
<b>Ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα</b>	<b>F( 1/118,3 )=146,7 p&lt;0,0005</b>
Διαπροσωπική ευαισθησία	F( 1/135,6 )=11.7 p=0,001
Κατάθλιψη	F( 1/132,5 )=443,3 p<0,0005
Άγχος	F( 1/136,7 )=62,5 p<0,0005
<b>Θυμός-επιθετικότητα</b>	<b>F( 1/128,7 )=109,3 p&lt;0,0005</b>
Φοβικό άγχος	F( 1/133,3 )=6,3 p=0,013
Παρανοειδής ιδεασμός	F( 1/136,3 )=34,6 p<0,0005
<b>Ψυχωτισμός</b>	<b>F( 1/123,5 )=20,9 p&lt;0,0005</b>
<b>Γενικός δείκτης συμπτωμάτων</b>	<b>F( 1/107,8 )=165,5 p&lt;0,0005</b>
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά	F( 1/136,3 )=13.9 p<0,0005

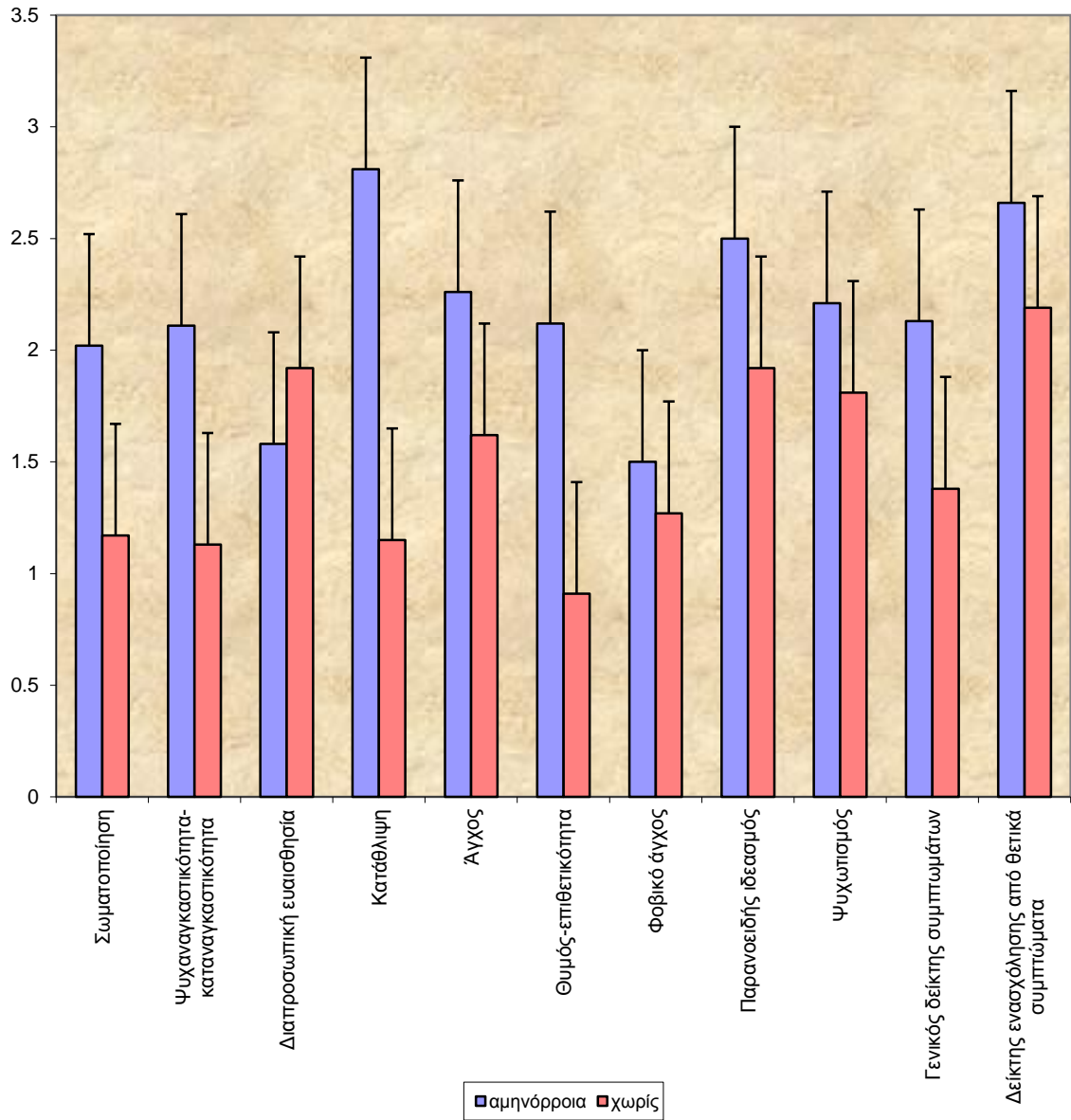
Στον πίνακα 39 και στο γράφημα 5 παρουσιάζονται πιο πρακτικά τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης.

**Πίνακας 39** : αποτελέσματα ANOVA

	αμηνόρροια		Χωρίς αμηνόρροια		p-value
	Μέση τιμή± ΤΑ		Μέση τιμή± ΤΑ		
Σωματοποίηση	<b>2,02</b>	0,66	1,17	0,34	p<0,0005
Ψυχαναγκαστικότητα-καταναγκαστικότητα	<b>2,11</b>	0,61	1,13	0,32	p<0,0005
Διαπροσωπική ευαισθησία	1,58	0,62	<b>1,92</b>	0,57	p<0,0005
Κατάθλιψη	<b>2,81</b>	0,55	1,15	0,38	p<0,0005
Άγχος	<b>2,26</b>	0,51	1,62	0,44	p<0,0005
Θυμός-επιθετικότητα	<b>2,12</b>	0,83	,91	0,52	p<0,0005
Φοβικό άγχος	<b>1,50</b>	0,65	1,27	0,45	p=0,016
Παρανοειδής ιδεασμός	<b>2,50</b>	0,66	1,92	0,51	p<0,0005
Ψυχωτισμός	<b>2,21</b>	0,65	1,81	0,38	p<0,0005
Γενικός δείκτης συμπτωμάτων	<b>2,13</b>	0,46	1,38	0,20	p<0,0005
Δείκτης ενασχόλησης από θετικά συμπτώματα	<b>2,66</b>	0,84	2,19	0,65	p<0,0005

Παρατηρείται ότι οι γυναίκες με αμηνόρροια έχουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές για όλες τις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου SCL-90-R σε σχέση με εκείνες χωρίς αμηνόρροια (  $p<0,0005$  ) εκτός από τον δείκτη " Διαπροσωπική ευαισθησία" όπου οι γυναίκες χωρίς αμηνόρροια υπερτερούν σε σχέση με αυτές με αμηνόρροια ( $p<0,0005$ ).

**Γράφημα 5** : Σύγκριση του παράγοντα αμηνόρροια με τις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου SCL-90-R



### 9.2.2 Ανάλυση δεικτών MAQ

Στον Πίνακα 40 παρουσιάζεται η περιγραφική στατιστική που αφορά στις μεταβλητές του δείκτη MAQ.

**Πίνακας 40** : Περιγραφικά στοιχεία των μεταβλητών του MAQ ερωτηματολογίου

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Δείκτης Ασυμμετρίας
F1 : η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	4,19	0,46	-0,262
F2 : η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	3,24	0,82	0,474
F3: η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	5,78	0,89	-1,049
F4: αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	4,78	0,76	-0,286
F5: άρνηση κάθε επίδρασης της εμμηνου ρύσεως	3,15	1,41	1,167
MAQtotal	4,25	0,29	0,147

Παρατηρείται ότι όλες οι υποκατηγορίες είχαν μέσο όρο που κυμαίνεται από 3,1 έως 5,8 με πολύ καλή τυπική απόκλιση, επίσης οι δείκτες ασυμμετρίας δηλώνουν συμμετρία των δεικτών.

Επόμενο βήμα είναι ο έλεγχος της συσχέτισης ανάμεσα στις μεταβλητές του MAQ . Απαραίτητη προϋπόθεση έτσι ώστε τα αποτελέσματα του MANOVA να είναι αξιόπιστα, αν έχουμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αλλά και η μονοπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιώντας το μοντέλο ANOVA, είναι η συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές να είναι στο διάστημα (  $r=-0,4$  έως  $r=0,9$  ) (Πίνακας 41).

**Πίνακας 41** : Συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές του MAQ

	η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	άρνηση κάθε επίδρασης της εμμηνου ρύσεως	MAQ total
η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	0,188	0,094	0,164	-0,331	0,389
η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	1	-0,113	0,263	-0,471	0,164



η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	-0,113	1	-0,006	0,012	0,553
αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	0,263	-0,006	1	-0,390	0,317
άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως	-0,471	0,012	-0,390	1	0,338
MAQ total	0,164	0,553	0,317	0,338	1

Παρατηρείται ότι όλοι οι δείκτες ήταν στα αποδεκτά όρια που είχαν προκαθοριστεί και γενικά φαίνονται χαμηλές συσχετίσεις ανάμεσα στις υποκατηγορίες που φτάνει σε μέτρια συσχέτιση όσον αφορά το MAQ total με τις υποκατηγορίες.

Επόμενο βήμα είναι ο έλεγχος της κανονικής κατανομής των μεταβλητών. Επειδή το δείγμα σε κάθε ομάδα υπερβαίνει το 50 θα ήταν καλύτερο να χρησιμοποιηθεί το τεστ Kolmogorov-Smirnov. ( Πίνακας 42 )

**Πίνακας 42:** Έλεγχος κανονικής κατανομής –Shapiro Wilk test

	Kolmogorov-Smirnov.			
	αμηνόρροια		Χωρίς αμηνόρροια	
	Statistic	p-value	Statistic	p-value
F1 : η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	1,299	0,168	,818	0,515
F2 : η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	1,285	0,074	,925	0,359
F3: η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	1,605	<b>0,012</b>	1,479	<b>0,025</b>
F4: αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	,580	0,890	1,119	0,163
F5: άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως	1,014	0,256	,748	0,631
MAQtotal	,531	0,941	1,033	0,236

Παρατηρείται ότι όλες οι μεταβλητές έχουν κανονική κατανομή εκτός από την : η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός για την ομάδα της αμηνόρροιας, παρόλα αυτά λόγω του κεντρικού οριακού θεωρήματος δείγματα μεγάλα θεωρούνται ότι έχουν κανονική κατανομή.

Βασικές προϋποθέσεις του μοντέλου MANOVA είναι τα τεστ Box's M test για τον έλεγχο του πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης και τεστ Levene για τον έλεγχο της σταθερής διακύμανσης ανάμεσα στις ομάδες για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά.

**Πίνακας 43** : Box's M test και Leven test

		<b>Fvalue</b>	<b>df1</b>	<b>df2</b>	<b>p-value</b>
<b>Levene</b>	F1 : η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	3,501	1	137	0,163
	F2 : η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	,603	1	137	0,439
	F3: η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	,903	1	137	0,344
	F4: αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	3,542	1	137	0,162
	F5: άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως	16,767	1	137	<b>&lt;0,0005</b>
	MAQtotal	,480	1	137	0,489
<b>Box's M</b>		2,089			0,003

Το Box's test αποδεικνύει ότι υπάρχει ομοιογένεια στην διακύμανση του πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης ( μόνο όταν το  $p < 0,001$  έχουμε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ). Αυτό σημαίνει ότι η συσχέτιση των μεταβλητών είναι ίδια για όλες τις ομάδες.

Παρατηρείται από το τεστ Levene ότι υπάρχει σταθερή διακύμανση για όλες τις μεταβλητές εκτός από την *άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως* σε αυτή την περίπτωση θα χρησιμοποιηθούν τα τεστ Brown Forsythe ή το Welch test.

Κατόπιν στον Πινάκα 44 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μοντέλου MANOVA .

**Πίνακας 44** : αποτελέσματα MANOVA

	Effect	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
Intercept	Pillai's Trace	1,00	6054,17	5,00	133,00	<0,0005	0,996
	Wilks' Lambda	0,00	6054,17	5,00	133,00	<0,0005	0,996
	Hotelling's Trace	227,60	6054,17	5,00	133,00	<0,0005	0,996
	Roy's Largest Root	227,60	6054,17	5,00	133,00	<0,0005	0,996
αμηνόρροια	Pillai's Trace	<b>0,70</b>	<b>61,40</b>	<b>5,00</b>	<b>133,00</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,698</b>
	Wilks' Lambda	0,30	61,40	5,00	133,00	<0,0005	0,698
	Hotelling's Trace	2,31	61,40	5,00	133,00	<0,0005	0,698
	Roy's Largest Root	2,31	61,40	5,00	133,00	<0,0005	0,698

Χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα του τεστ Pillai's Trace (διότι έχουμε 2 ομάδες) στο τμήμα αμηνόρροια παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντικό πολυπαραγοντικό αποτέλεσμα στον συνδυασμό των μεταβλητών του ερωτηματολογίου MAQ (Pillai's Trace =0.70,  $F(5.133)=61,40$  (  $p<0,0005$  , $\eta^2=0,698$  ) πράγμα που σημαίνει ότι τα άτομα με αμηνόρροια και αυτά χωρίς διαφοροποιούνται σε σχέση με τους παράγοντες του ερωτηματολογίου MAQ.

Στον Πίνακα 45 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης.

**Πίνακας 45** : αποτελέσματα ANOVA

	Dependent Variable	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial $\eta^2$
Corrected	F1	,66	1	,66	3,21	0,076	0,023
	F2	25,51	1	25,51	51,29	<0,0005	0,272
	F3	1,07	1	1,07	1,36	0,245	0,010
	F4	28,93	1	28,93	76,82	<0,0005	0,359
	F5	147,24	1	147,24	158,81	<0,0005	0,537
	MAQtotal	,16	1	,16	1,92	0,169	0,014
Intercept	F1	2429,65	1	2429,65	11880,78	<0,0005	0,989
	F2	1480,22	1	1480,22	2976,27	<0,0005	0,956
	F3	4592,82	1	4592,82	5821,59	<0,0005	0,977
	F4	3204,02	1	3204,02	8509,21	<0,0005	0,984
	F5	1281,40	1	1281,40	1382,17	<0,0005	0,910
	MAQtotal	2488,83	1	2488,83	28913,34	<0,0005	0,995
αμηνόρροια	F1	,66	1	,66	3,21	<b>0,076</b>	0,023
	F2	25,51	1	25,51	51,29	<b>&lt;0,0005</b>	0,272
	F3	1,07	1	1,07	1,36	<b>0,245</b>	0,010
	F4	28,93	1	28,93	76,82	<b>&lt;0,0005</b>	0,359
	F5	147,24	1	147,24	158,81	<b>&lt;0,0005</b>	0,537
	MAQtotal	,16	1	,16	1,92	<b>0,169</b>	0,014
Error	F1	28,02	137	,20			
	F2	68,14	137	,50			
	F3	108,08	137	,79			
	F4	51,59	137	,38			
	F5	127,01	137	,93			
	MAQtotal	11,79	137	,09			

Εστιάζοντας από τα αποτελέσματα του Πίνακα 45, στα αποτελέσματα που αφορούν στους συγκρινόμενους παράγοντες και παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα με αμηνόρροια και σε αυτά με χωρίς για τις μεταβλητές F2 και F4, που ικανοποιούν το Levene test ενώ δεν υπάρχει για τους δείκτες F1,F3 και MAQ total.

<b>F 1 : menstruation as a debilitating effect</b>	<b>F( 1,137 )=3,21 p=0,076</b>
<b>F 2 : menstruation as a bothersome effect</b>	<b>F( 1,137 )=51,29</b>
<b>F 3: menstruation as a natural effect</b>	<b>F( 1,137 )=1,36 p=0,245</b>
<b>F 4: anticipation and prediction of the onset</b>	<b>F( 1,137 )=76,82</b>
F 5: denial of any effect of menstruation	F( 1,137 )=158,81
<b>MAQtotal</b>	<b>F( 1,137 )=1,92 p=0,169</b>

Για τις μεταβλητές που δεν ικανοποιούν το Levene test θα χρησιμοποιηθεί το Welch test.

F 1 : menstruation as a debilitating effect	F( 1/137 )=3,32 p=0,071
F 2 : menstruation as a bothersome effect	F( 1/127 )=50.41
F 3: menstruation as a natural effect	F( 1/124,8 )=1,33
F 4: anticipation and prediction of the onset	F( 1/137 )=76,20
<b>F 5: denial of any effect of menstruation</b>	<b>F( 1/102,6 )=181.9</b>
MAQtotal	F( 1/134,5 )=1,93

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα με αμηνόρροια και σε αυτά χωρίς αμηνόρροια για τη μεταβλητή F5 .

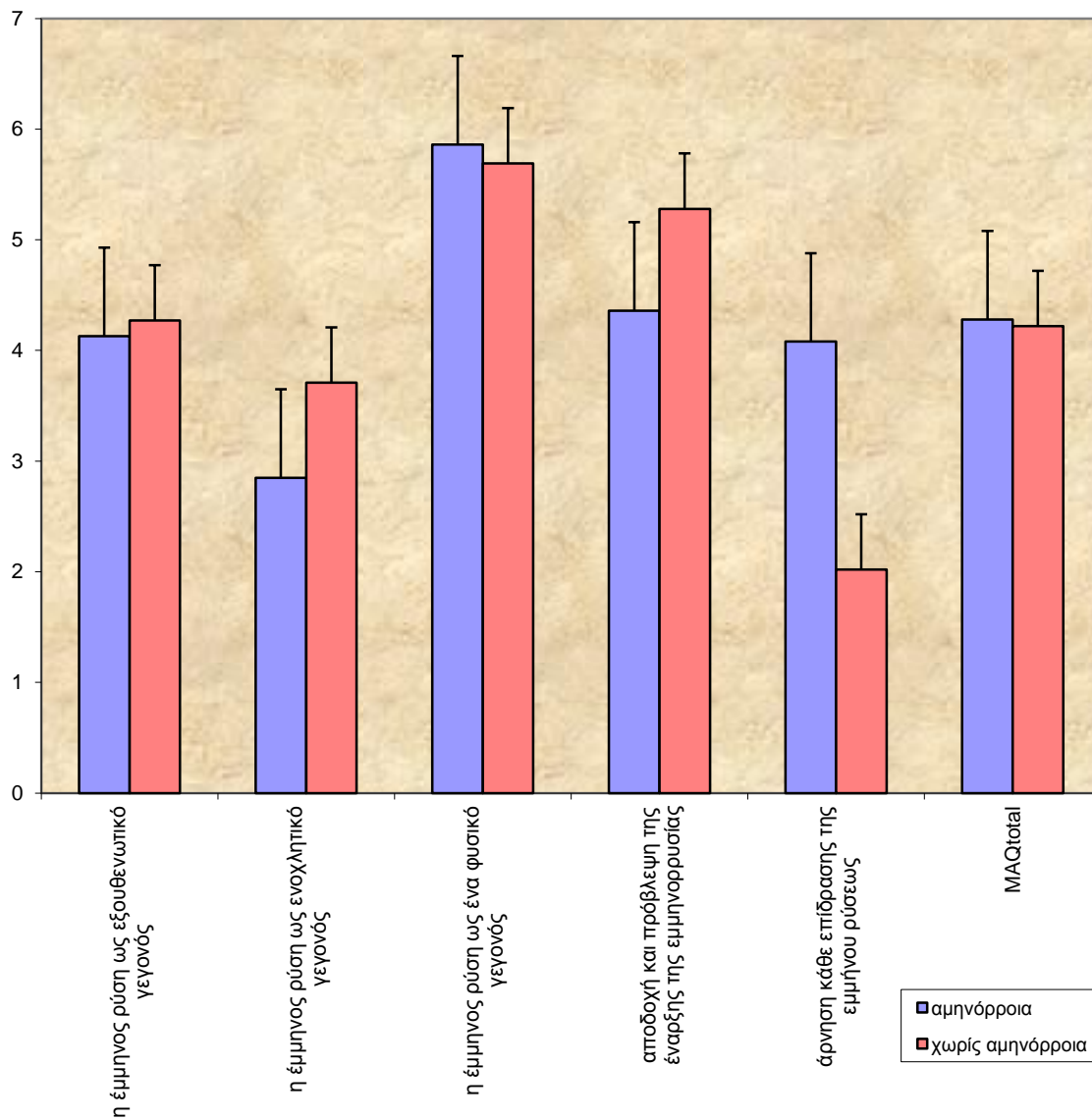
Στον πίνακα 46 και στο γράφημα 6 παρουσιάζονται πιο πρακτικά τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης ANOVA.

**Πίνακας 46** : αποτελέσματα ANOVA

	αμηνόρροια		Χωρίς αμηνόρροια		p-value
	Μέση τιμή± ΤΑ		Μέση τιμή± ΤΑ		
F1 : η έμμηνος ρύση ως εξουθενωτικό γεγονός	4,13	0,49	4,27	0,41	p=0,076
F2 : η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός	2,85	0,67	<b>3,71</b>	0,74	<b>p&lt;0,0005</b>
F3: η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός	5,86	0,84	5,69	0,95	p=0.245
F4: αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας	4,36	0,66	<b>5,28</b>	0,56	<b>p&lt;0,0005</b>
F5: άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως	<b>4,08</b>	1,22	2,02	0,49	<b>p&lt;0,0005</b>
MAQ total	4,28	0,30	4,22	0,29	p=0,169

Παρατηρείται ότι οι γυναίκες χωρίς αμηνόρροια έχουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές για τους δείκτες «η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός» και «αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας» σε σχέση με τις αυτές με αμηνόρροια (  $p<0,0005$  ) ενώ για τον δείκτη «άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως» οι γυναίκες με αμηνόρροια υπερτερούν σε σχέση με αυτές χωρίς αμηνόρροια ( $p<0,0005$ ).

**Γράφημα 6** : Σύγκριση του παράγοντα αμηνόρροια με τις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου MAQ



Τέλος, αναζητείται η ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στο χρονικό διάστημα, σε η-μέρες, κατά το οποίο οι γυναίκες είναι αμηνόρροϊκές, και στη στάση τους απέναντι στην έμμηνο ρύση, η οποία εκφράζεται από τις απαντήσεις τους στις υποκλίμακες του ερωτηματολογίου MAQ-ΕΣΕΡ (Πίνακας 47).

**Πίνακας 47:** Χρονική διάρκεια αμηνόρροιας και στάση απέναντι στην έμμηνο ρύση.

<b>Correlations</b>		Δt με αμηνόρροια (DAYS)
MAQF1	Pearson Correlation	-,070
	Sig. (2-tailed)	,553
	N	74
MAQF4	Pearson Correlation	-,088
	Sig. (2-tailed)	,456
	N	74
MAQF3	Pearson Correlation	,076
	Sig. (2-tailed)	,518
	N	74
MAQF2	Pearson Correlation	-,100
	Sig. (2-tailed)	,399
	N	74
MAQF5	Pearson Correlation	-,052
	Sig. (2-tailed)	,658
	N	74
MAQtotal	Pearson Correlation	-,107
	Sig. (2-tailed)	,363
	N	74

Η χρονική διάρκεια δεν ακολουθεί κανονική κατανομή άρα τα αποτελέσματα δεν είναι αξιόπιστα, πάντως δεν παρατηρείται συσχέτιση.

Με λογαριθμικό μετασχηματισμό, υπάρχει οριακά κανονική κατανομή όμως πάλι δεν υπάρχει συσχέτιση (Πίνακας 48).



**Πίνακας 48:** Χρονική διάρκεια αμηνόρροιας και στάση απέναντι στην έμμηνο ρύση-λογαριθμικός μετασχηματισμός

<b>Correlations</b>		<b>logdt</b>
MAQF1	Pearson Correlation	-,162
	Sig. (2-tailed)	,168
	N	74
MAQF4	Pearson Correlation	-,063
	Sig. (2-tailed)	,591
	N	74
MAQF3	Pearson Correlation	,151
	Sig. (2-tailed)	,198
	N	74
MAQF2	Pearson Correlation	-,122
	Sig. (2-tailed)	,302
	N	74
MAQF5	Pearson Correlation	-,057
	Sig. (2-tailed)	,630
	N	74
MAQtotal	Pearson Correlation	-,118
	Sig. (2-tailed)	,318
	N	74

Χρησιμοποιώντας τον συντελεστή του Spearman που δεν λαμβάνει υπόψη την κανονική κατανομή φαίνεται ότι για τον παράγοντα F1 υπάρχει χαμηλή αρνητική στατιστικά σημαντική συσχέτιση και τον F3 οριακά μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη χρονική διάρκεια της αμηνόρροιας υπολογισμένη σε ημέρες (Πίνακας 49).

<b>Correlations</b>			<b>Δt με αμηνόρροια (DAYS)</b>
Spearman's rho	MAQF1	Correlation Coefficient	-,254
		Sig. (2-tailed)	,029
		N	74
	MAQF4	Correlation Coefficient	-,046
		Sig. (2-tailed)	,695
		N	74
	MAQF3	Correlation Coefficient	,311
	Sig. (2-tailed)	,007	
	N	74	
	MAQF2	Correlation Coefficient	-,110
		Sig. (2-tailed)	,350
		N	74
	MAQF5	Correlation Coefficient	,012
		Sig. (2-tailed)	,917
		N	74
	MAQtotal	Correlation Coefficient	-,082
		Sig. (2-tailed)	,488
		N	74

## 10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη πήραν μέρος 263 γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, με μέση ηλικία 32, 71 ± 5,54, με χαμηλότερη ηλικία τα 20 έτη και υψηλότερη τα 44 έτη. Η μέση τιμή της προλακτίνης ήταν 31, 30 ng/dl, με ελάχιστο τα 2, 7ng/dl και μέγιστο τα 168ng/dl, και ο μέσος χρόνος λήψης φαρμακευτικής αγωγής τη στιγμή της έρευνας ήταν 4 μήνες- 16 εβδομάδες (ελάχιστο 1 μήνας – μέγιστο 3χρόνια) (Πίνακας 6 ). Διακόσιες τριάντα δύο - 232 από τις συμμετέχουσες βρέθηκαν να νοσούν από Σχιζοφρένεια, και μόνο 31 από άλλη διαταραχή του φάσματος της σχιζοφρένειας, και κυρίως παραληρητική, σχιζοφρενικόμορφη και σχιζοσυναισθηματική διαταραχή. Εκατόν ογδόντα επτά - 187 από τις γυναίκες, δεν εμφάνισαν εμμηνορρυσιακή διαταραχή, 65 γυναίκες εμφάνισαν αμηνόρροια, 7 εμφάνισαν αμηνόρροια σε συνδυασμό με γαλακτόρροια, ενώ 2 γυναίκες βρέθηκαν με oligομηνόρροια και 2 με πολυμηνόρροια. Ογδόντα τέσσερις - 84 από τις ασθενείς που πήραν μέρος στη μελέτη λάμβαναν ρισπεριδόνη ως μονοθεραπεία για τη νόσο τους, 76 λάμβαναν αλοπεριδόλη, 55 ολανζαπίνη, και 48 από τις ασθενείς που συμμετείχαν ελάμβαναν κουετιαπίνη.

Από το σύνολο των 263 γυναικών που έλαβαν μέρος 139 γυναίκες βρέθηκαν με υπερπρολακτιναιμία και 124 με φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα. Βρέθηκαν και δύο ακόμα γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία οι οποίες έπασχαν από αδένωμα της υπόφυσης, διαγνωσμένο με απεικονιστικές εξετάσεις (CT), οι οποίες εξαιρέθηκαν από την ανάλυση μας (Σύνολο 265 γυναίκες). Παρατηρείται ότι η ηλικία επηρεάζει την εμφάνιση υπερπρολακτιναιμίας, και μάλιστα σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας  $p < 0.015$ .

Η κουετιαπίνη ήταν το φάρμακο με την υψηλότερη διάμεσο στη δοσολογία, υπολογισμένη σε ισοδύναμο χλωροπρομαζίνης (κουετιαπίνη = 1067) και ακολουθεί η αλοπεριδόλη με 1000, η ρισπεριδόνη με 300 και η ολανζαπίνη με 200 (Πίνακας 7). Η υψηλή η όχι δοσολογία χορήγησης κάθε φαρμάκου έχει σημασία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της κάθε ουσίας και των ανεπιθύμητων ενεργειών της. Έτσι στον Πίνακα 9, όπου έγινε συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής και του επιπέδου των τιμών της προλακτίνης, βρέθηκε ότι από τις 84 γυναίκες που ελάμβαναν **ρಿಸπεριδόνη** το **90,5% (76 γυναίκες)** εμφάνισε υπερπρολακτιναιμία. Ακολουθεί η **αλοπεριδόλη** με **59,2% (45 από τις 76 γυναίκες)** η **ολανζαπίνη** με **29,1% ( 16 από τις 55)** και η **κουετιαπίνη** με **4,2% (2 γυναίκες από τις 48)**. Μάλιστα, βρέθηκε ότι **αυτή η συσχέτιση δεν έχει προκύψει τυχαία αλλά υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα 4 σκευάσματα και την υπερπρολακτιναιμία**. Βλέπουμε ότι η ρισπεριδόνη προκαλεί την ισχυρότερη άνοδο στην προλακτίνη του ορού παρά τη μικρή δοσολογία σε σχέση με την κουετιαπίνη, γεγονός που ήταν αναμενόμενο σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική της κάθε ουσίας όπως περιγράφηκε νωρίτερα, αφού η ρισπεριδόνη αποτελεί ισχυρό αποκλειστή των D<sub>2</sub> υποδοχέων της ντοπαμίνης.

Από τη σύγκριση των μέσων τιμών της δοσολογίας των χορηγούμενων σκευασμάτων ανάμεσα σε ασθενείς με υψηλή και με φυσιολογική προλακτίνη χωριστά ανά σκεύασμα αλλά και συνολικά προκύπτουν τα αποτελέσματα του Πίνακα 10, σύμφωνα με τα οποία μόνο οι υπερπρολακτιναιμικές γυναίκες που ελάμβαναν **ρισπεριδόνη διαφοροποιούνται με στατιστική σημαντικότητα ( $p < 0,05$ ) ως προς τη δόση του φαρμάκου** με τις γυναίκες που δεν εμφάνισαν υπερπρολακτιναιμία. Γυναίκες με υψηλότερη δοσολογία στη ρισπεριδόνη είναι πιο επιρρεπείς στην άνοδο των επιπέδων προλακτίνης. Επίσης, παρατηρώντας τον Πίνακα 11, συμπεραίνουμε ότι στις γυναίκες που βρίσκονται σε θεραπεία με αλοπεριδόλη και ρισπεριδόνη η εμφάνιση υπερπρολακτιναιμίας σχετίζεται με τη χρονική διάρκεια λήψης της φαρμακευτικής αγωγής και μάλιστα με στατιστικά σημαντική διαφορά (αλοπεριδόλη  $\rightarrow p = 0,005$ , ρισπεριδόνη  $\rightarrow p = 0,001$ ). Σχετικά με την κουετιαπίνη και την ολανζαπίνη, η χρονική διάρκεια λήψης της αγωγής είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες με υψηλά επίπεδα προλακτίνης στον ορό, αλλά χωρίς να ανευρίσκεται στατιστική σημαντικότητα για τους παράγοντες αυτούς παρά μόνο μια τάση διαφοροποίησης ως προς τη διάρκεια λήψης της αγωγής.

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, η ρισπεριδόνη προκαλεί τις πιο αξιοσημείωτες αυξήσεις της προλακτίνης του πλάσματος σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς [151, 256, 257]. Μια διπλή τυφλή μελέτη αποκάλυψε μια χαμηλή αύξηση στα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος με την ολανζαπίνη, μια μέση άνοδο με την αλοπεριδόλη και υψηλή αύξηση με τη ρισπεριδόνη [153]. Ο Fraguas και οι συνεργάτες αναφέρουν σε έρευνα τους ότι η ολανζαπίνη έχει μικρότερη επίδραση στη συγκέντρωση της προλακτίνης σε σχέση με τη ρισπεριδόνη [257], όπως βρέθηκε και στην παρούσα μελέτη. Ωστόσο, δε βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα επίπεδα προλακτίνης μεταξύ των ομάδων που ελάμβαναν ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη, όπως διαπιστώθηκε στη δική μας έρευνα. Επίσης, η ομάδα που ελάμβανε ολανζαπίνη βρέθηκε με στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές προλακτίνης σε σχέση με τις ομάδες αριπιπραζόλης και κουετιαπίνης. Επομένως η ολανζαπίνη βρίσκεται από τους συγκεκριμένους ερευνητές να έχει παρόμοια αποτελέσματα με τη ρισπεριδόνη στην προλακτίνη του πλάσματος. Ωστόσο σ' αυτή την έρευνα η διάμεσος της δόσης στην ομάδα ολανζαπίνης, υπολογισμένη σε ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης βρέθηκε υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα της ρισπεριδόνης, σε αντίθεση με τη διάμεσο στην παρούσα έρευνα. Η ρισπεριδόνη [155, 159] και η ολανζαπίνη [149] έχουν βρεθεί να προκαλούν αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης με ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο, κάτι που για τη ρισπεριδόνη επιβεβαιώθηκε και από την παρούσα μελέτη.

Ο Kleinberg και οι συν [151], παρατήρησαν ότι η ρισπεριδόνη προκαλούσε σχετιζόμενες με τη δόση αυξήσεις στην προλακτίνη του πλάσματος όπως και η αλοπεριδόλη. Δεν βρήκαν όμως συσχέτιση ανάμεσα στη δόση της ρισπεριδόνης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες .

Ενδιαφέρον σχετικά με τη ρισπεριδόνη αποτελεί μία έρευνα από την Κίνα, σύμφωνα με την οποία η θεραπεία με ρισπεριδόνη όχι μόνο προκαλούσε άνοδο της προλακτίνης όπως και στη δική μας μελέτη αλλά βρέθηκε μια στενή σχέση ανάμεσα στη βελτίωση των θετικών συμπτωμάτων και την αλλαγή των τιμών της προλακτίνης με αποτέλεσμα να προταθεί η χρήση των τιμών της προλακτίνης ως προγνωστικός δείκτης για τα θετικά συμπτώματα στη σχιζοφρένεια, κάτι που ξέφευγε από τους σκοπούς της παρούσας έρευνας [258].

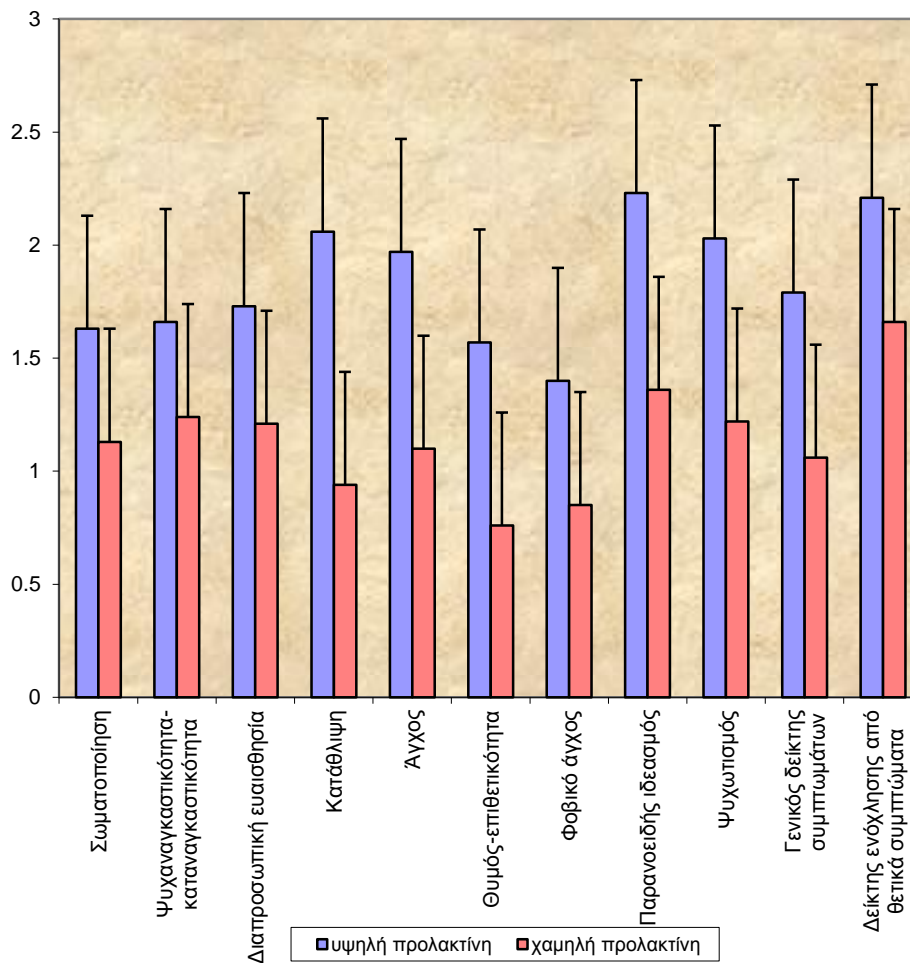
Η παρούσα μελέτη είναι σύμφωνη με ερευνητές που αναφέρουν ότι η ολανζαπίνη προκαλεί μικρότερη άνοδο στα επίπεδα προλακτίνης σε σχέση με την αλοπεριδόλη, γεγονός που αποδίδεται στη διαφορετική επίδραση της στην νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης [259] [145, 260].

Λίγες μελέτες υπάρχουν που εξετάζουν το αποτέλεσμα της κουετιαπίνης στην έκκριση προλακτίνης [261]. Ο Αρβανίτης και οι συνεργάτες του [262] βρήκαν ότι η αλοπεριδόλη σχετίζεται με σημαντικότερη αύξηση της προλακτίνης σε σχέση με placebo – εικονικό φάρμακο, ενώ η κουετιαπίνη είχε το ίδιο αποτέλεσμα με το εικονικό φάρμακο. Η κουετιαπίνη δε φάνηκε να προκαλεί υπερπρολακτιναϊμία ακόμα και σε πολύ υψηλές δόσεις, όπως και στη δική μας μελέτη. Προφανώς η λιγοστή κατάληψη των D<sub>2</sub> υποδοχέων, που περιγράφηκε εκτενώς σε προηγούμενο κεφάλαιο, μπορεί να εξηγήσει αυτή τη συμπεριφορά της κουετιαπίνης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του μοντέλου MANOVA (πίνακας 16), κατά την *ανάλυση των δεικτών της κλίμακας SCL-90-R* σε σχέση με τα επίπεδα της προλακτίνης βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά πολύ σημαντικό πολυπαραγοντικό αποτέλεσμα στο συνδυασμό των μεταβλητών της κλίμακας. Για την εξαγωγή του συμπεράσματος χρησιμοποιήσαμε το ίχνος του Pillai, επειδή είναι το κριτήριο εκείνο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης που παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ανθεκτικότητα απέναντι σε σφάλμα τύπου I, το οποίο προκαλείται από ακραίες τιμές. Συμπερασματικά, **οι γυναίκες με υψηλή και χαμηλή προλακτίνη διαφοροποιούνται σε σχέση με τις μεταβλητές της κλίμακας ψυχοπαθολογίας SCL -90- R**. Συγκεκριμένα, το είδος της διαφοροποίησης φαίνεται στην μονοπαραγοντική ανάλυση όπου και εκεί η στατιστική σημαντικότητα προέκυψε ιδιαίτερα υψηλή ( $p < 0,0005$ ) (Πίνακας 17).

Με βάση τα αποτελέσματα του Πίνακα 16 και του Γραφήματος 3, φαίνεται ότι οι γυναίκες που βρέθηκαν με υψηλά επίπεδα προλακτίνης στον ορό τους, έχουν σε γενικές γραμμές υψηλότερη βαθμολογία στις υποκλίμακες του ερωτηματολογίου SCL-90-R, δηλαδή βαρύτερη ψυχοπαθολογία, και μάλιστα η διαφορά αυτή είναι στατιστικά πολύ υψηλά σημαντική.

**Γράφημα 3:** Σύγκριση του παράγοντα προλακτίνη με τις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου SCL-90-R.



Αναλυτικότερα, παρατηρούμε ότι η μεγαλύτερη διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες με υψηλή και σε εκείνες με χαμηλή προλακτίνη εμφανίζεται στον παράγοντα κατάθλιψη ( $M.T = 2.06 \pm 0,96 T.A > M.T = 0,94 \pm 0,35 T.A, p < 0,0005$ ). Το εύρημα αυτό σημαίνει ότι **οι γυναίκες με υψηλή προλακτίνη εμφανίζουν συμπτώματα της κλινικής εικόνας καταθλιπτικής διαταραχής με βάση τις απαντήσεις τους στο ερωτηματολόγιο, τα οποία συμπεριλαμβάνουν δυσφορία, απόσυρση, μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή, ανηδονία, έλλειψη κινήτρων, απώλεια ενέργειας, ακόμα και αίσθημα απελπισίας ή και σκέψεις αυτοκτονίας.** Ακολουθεί ο παρανοειδής ιδεασμός, κατηγορία όμως στην οποία, παρά τη μικρότερη διαφορά σε σχέση με το δείκτη της κατάθλιψης σε γυναίκες με υψηλή και χαμηλή προλακτίνη, έχουμε την υψηλότερη βαθμολογία, σε σχέση με τις υπόλοιπες διαστάσεις της κλίμακας SCL-90-R, για τις γυναίκες με υπερπρολακτιναίμια. Αυτό σημαίνει ότι με βάση την παρούσα έρευνα, **η υψηλότερη προλακτίνη συνδέεται με στατιστική σημαντικότητα  $p < 0,0005$ , με έναν παρανοειδή τρόπο σκέ-**

**ψης, όπως εχθρότητα, καχυποψία, εκκεντρικότητα, ιδέες μεγαλείου και συσχέτισης.** Για τις συνιστώσες του άγχους, της ψυχωτικής συμπεριφοράς αλλά και του θυμού ή της επιθετικότητας, παρατηρούμε ότι και εδώ η διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία και σε εκείνες χωρίς, είναι μεγάλη. Το ίδιο ισχύει, φυσικά, και για τις υπόλοιπες συνιστώσες της κλίμακας που αφορούν στη διαπροσωπική ευαισθησία, την ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα, τη σωματοποίηση, και το φοβικό άγχος. Έτσι, **οι γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία δηλώνουν άγχος, συνοδευόμενο από νευρική τρόμο και επεισόδια πανικού, παρουσιάζουν εχθρικές συμπεριφορές με οργή και ευεξαπτότητα ενώ δε λείπουν και οι φοβίες απέναντι σε άτομα, μέρη, αντικείμενα ή καταστάσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται παράλογες και δυσανάλογες στο αρχικό ερέθισμα.**

Τέλος, πολύ υψηλή εμφανίζεται η Μέση Τιμή του Δείκτη Ενόχλησης Θετικών Συμπτωμάτων, ο οποίος χρησιμοποιείται, όπως αναφέρθηκε κατά την περιγραφή του εργαλείου, ως μέτρο της έντασης της ενόχλησης, που προφανώς στις γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία είναι εξαιρετικά έντονη. Ο Γενικός Δείκτης Συμπτωμάτων ο οποίος θεωρείται το καλύτερο μέτρο της σοβαρότητας μιας διαταραχής, κατά τη χρήση της κλίμακας SCL-90-R επιβεβαιώνει όλα τα παραπάνω καθώς παρατηρείται μεγάλη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία και σε εκείνες με φυσιολογικές τιμές προλακτίνης στον ορό ( $M.T=1,79 \pm 0,52 T.A < M.T= 1,06 \pm 0,18 T.A, p<0,0005$ ). Συνεπώς, **οι 139 γυναίκες που εμφάνισαν υπερπρολακτιναιμία στο δείγμα μας βρέθηκαν με επιβαρυσμένη ψυχοπαθολογία, όπως αυτή εκτιμάται από την κλίμακα ψυχοπαθολογίας SCL-90-R, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν παρουσίασαν υπερπρολακτιναιμία μετά τη λήψη αντιψυχωσικής αγωγής με ρισπεριδόνη, αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη ή κουετιαπίνη.**

Σύμφωνα με παρόμοιες έρευνες οι ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία ήταν πολύ πιο εχθρικές, καταθλιπτικές και αγχώδεις και είχαν περισσότερα αισθήματα ανεπάρκειας σε σχέση με νοσούντα μέλη της οικογένειας τους αλλά και άλλους όχι ασθενείς [263]. Είναι πλέον γνωστό ότι η προλακτίνη έχει επιδράσεις στη συμπεριφορά και ότι και η ορμόνη και ο υποδοχέας της βρίσκονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου [44, 264]. Σε συνθήκες κλινικής, ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία ίσως εμφανίζουν ψυχολογικά συμπτώματα. Ο Fava και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι οι γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία εμφάνιζαν σημαντικά μεγαλύτερη εχθρότητα, κατάθλιψη και άγχος σε σύγκριση με γυναίκες με αμηνόρροια και φυσιολογικούς μάρτυρες [223]. Ο Kellner και οι συνεργάτες του βρήκαν μια ομάδα υπερπρολακτιναιμικών γυναικών να είναι τουλάχιστον τόσο καταθλιπτικές, αγχώδεις και εχθρικές όσο και μη ψυχωτικοί ασθενείς νοσηλευόμενοι σε ψυχιατρική κλινική [263]. Ο Keller παρουσίασε τις ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία να είναι πιο καταθλιπτικές, αγχωμένες και με λιγότερο έλεγχο του εαυτού σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό [265].

Τέλος, η προλακτίνη αναφέρεται συχνά ως η ορμόνη του stress, επειδή ένας αριθμός φυσικών και συναισθηματικών στρεσογόνων παραγόντων εγείρουν την έκκριση της από την αδενούπόφυση στην κυκλοφορία. Η προλακτίνη φαίνεται να μειώνει την αγχώδη συμπεριφορά και ο αποκλεισμός των υποδοχέων της στον εγκέφαλο εμποδίζει την αναστολή της ενεργοποίησης του άξονα Υποθάλαμος Υπόφυση Επινεφρίδια και συνεπώς την αγχολυτική δράση [63]. Αυτές οι δράσεις της προλακτίνης αποτρέπονται από την κυκλοφορούσα προλακτίνη η οποία έχει πρόσβαση στον εγκέφαλο αφού εισέλθη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μέσω των υποδοχέων του χοριοειδούς πλέγματος [58, 59, 71, 72] και παρόλο που δεν έχει εντοπιστεί μέχρι σήμερα η πλήρης θέση της στους νευρώνες, η προλακτίνη ίσως δρα σαν νευροπεπτίδιο που ρυθμίζει τις αντιδράσεις που σχετίζονται με το στρες.

Στην *ανάλυση των δεικτών του MAQ*, για τις γυναίκες με υψηλή και χαμηλή προλακτίνη στον ορό, παρατηρείται ότι ο παράγοντας 3, «η έμμηνο ρύση ως φυσικό γεγονός εμφανίζεται με τη μεγαλύτερη μέση τιμή (MT=5,52 ± 0,82TA) (Πίνακας 21). Δηλαδή, οι γυναίκες με ψύχωση ανεξάρτητα από τα επίπεδα προλακτίνης, θεωρούν την έμμηνο ρύση ως μια φυσική διαδικασία που λαμβάνει χώρα στο σώμα τους. Το αποτέλεσμα αυτό αποκτά μεγάλη σημασία δεδομένου του γεγονότος ότι κατά τη στάθμιση του ερωτηματολογίου στο γενικό πληθυσμό της χώρας μας, ο ίδιος παράγοντας συγκέντρωσε επίσης τη μεγαλύτερη βαθμολογία, πράγμα που σημαίνει ότι **η στάση των ψυχωσικών γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση δε διαφέρει σε γενικές γραμμές με εκείνη των υπόλοιπων γυναικών στη χώρα μας, που θεωρούν την εμμηνορρυσία αναπόσπαστο κομμάτι της γυναικείας φύσης τους.**

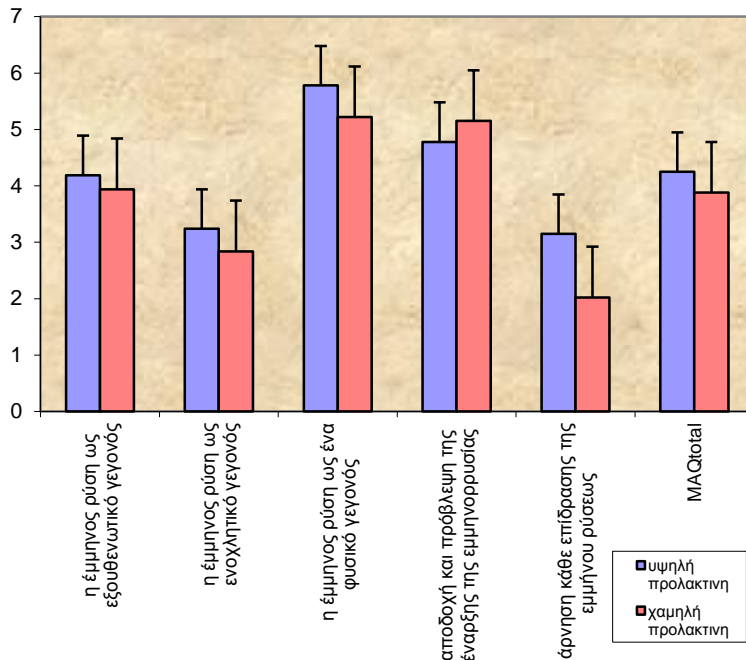
Διενεργώντας έπειτα πολυπαραγοντική ανάλυση MANOVA στις γυναίκες με υψηλά και φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης στον ορό (Πίνακας 23), και χρησιμοποιώντας το ίχνος του Pillai, φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντικό πολυπαραγοντικό αποτέλεσμα στο συνδυασμό των μεταβλητών του MAQ-ΕΣΕΡ, πράγμα που σημαίνει ότι οι γυναίκες με υψηλή και εκείνες με κανονική προλακτίνη διαφοροποιούνται σε σχέση με τους παράγοντες του ερωτηματολογίου για τη στάση απέναντι στην έμμηνο ρύση, και μάλιστα η διαφοροποίηση αυτή δεν οφείλεται στην τύχη.

Παρατηρώντας τα αναλυτικά αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης στον Πίνακα 24 και το Γράφημα 4 βρίσκεται ότι για τους παράγοντες F1, F2, F3 και F5, οι γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικά ( $p < 0,0005$ ) υψηλότερες μέσες τιμές σε σχέση τις γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης, εκτός από τον παράγοντα όπου οι γυναίκες με φυσιολογική προλακτίνη υπερτερούν σε σχέση με αυτές με υψηλή ( $p < 0,0005$ ). Εξετάζοντας έναν έναν τους παράγοντες του ερωτηματολογίου προκύπτει ότι **οι γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία, θεωρούν την περίοδο ως ένα εξουθενωτικό και ενοχλητικό γεγονός παρόλο που αποτελεί για εκείνες ένα φυσικό κομμάτι του οργανισμού τους, σε σχέση με τις γυναίκες που δεν εμ-**

φανίζουν υπερπρολακτιναιμία, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι αμηνόρροιας, η οποία εξετάζεται στην επόμενη ανάλυση. Ακόμη, οι γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία **φαίνεται να μην προσμένουν ή να μη μπορούν να προβλέψουν την έναρξη της εμμήνου ρύσεως και να αρνούνται τις επιδράσεις της στο σώμα τους**, πράγμα που φαντάζει λογικό αν σκεφτούμε το γεγονός ότι οι γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία εμφανίζουν συνήθως διαταραχές στην έμμηνο ρύση οι οποίες καθιστούν αδύνατο το γεγονός πρόβλεψης ή προσμονής της περιόδου. Αυτή η εμφάνιση διάφορων εμμηνορρυσιακών διαταραχών καθώς και οι ψυχολογικές συνέπειες που περιγράφηκαν παραπάνω στις γυναίκες με υψηλά επίπεδα προλακτίνης στον ορό είναι ίσως που οδηγούν και στη **γενικότερη δυσφορία που φαίνεται να δείχνουν απέναντι στην έμμηνο ρύση, την οποία βιώνουν ως αναπόφευκτη – φυσική ενόχληση και εμπόδιο**.

Ανατρέχοντας στη διεθνή βιβλιογραφία, δεν υπάρχει κάποια έρευνα μέχρι τώρα που να συσχετίζει τη στάση των ψυχωσικών γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση με τα επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα τους μετά από τη λήψη αντιψυχωσικής θεραπείας. Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε ακριβώς αυτό το ερώτημα και βρέθηκε να υπάρχει διαφορά και μάλιστα με υψηλή στατιστική σημαντικότητα.

**Γράφημα 4:** Σύγκριση της προλακτίνης με τις υποκλίμακες του ερωτηματολογίου MAQ



Στη συνέχεια της μελέτης, αναζητώντας τις ψυχολογικές συνέπειες που σχετίζονται με την έλλειψη εμμήνου ρύσεως, εξετάστηκαν οι 139 γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία και συγκρίθηκαν οι γυναίκες που εμφάνισαν αμηνόρροια με εκείνες που παρά τα επίπεδα προλακτίνης στον ορό τους, δεν εμφάνισαν.



Από τις 139 ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία, οι 133 είχαν υποβληθεί σε αξονική τομογραφία CT εγκεφάλου, ενώ 6 από αυτές όχι. Η διαγνωστική αξία της CT είναι υψηλή αφού αποκλείονται με τον τρόπο αυτό οι όγκοι της υπόφυσης ως αιτίες της υπερπρολακτιναιμίας. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, στη μελέτη βρέθηκαν 2 γυναίκες με αδένωμα στην υπόφυση επιβεβαιωμένο απεικονιστικά, οι οποίες και εξαιρέθηκαν από την παρούσα ανάλυση. Έτσι, από τις 139 ασθενείς, οι 135 νοσούσαν από σχιζοφρένεια και μόνο 6 από άλλη ψυχωτική διαταραχή του φάσματος της σχιζοφρένειας. 63 γυναίκες δεν εμφάνισαν καμιά διαταραχή στην έμμηνο ρύση, 65 εμφάνισαν αμηνόρροια, 7 αμηνόρροια σε συνδυασμό με γαλακτόρροια, ενώ βρέθηκαν 2 γυναίκες με ολιγομηνόρροια και 2 με πολυμηνόρροια. 45 από τις 139 υπερπρολακτιναιμικές γυναίκες ελάμβαναν αλοπεριδόλη, 76 ρισπεριδόνη, 16 ολανζαπίνη και μόνο 2 κουετιαπίνη (Πίνακας 26).

Στις ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία, δηλαδή τις 139 γυναίκες της παρούσας ανάλυσης, η αλοπεριδόλη βρέθηκε να είναι το φάρμακο με την υψηλότερη διάμεσο σε ότι αφορά τη δοσολογία, υπολογισμένη σε ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης. Ακολουθεί η κουετιαπίνη, η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη. Σύμφωνα με τον Πίνακα 29, παρατηρούμε ότι από τις 45 γυναίκες που ελάμβαναν αλοπεριδόλη και εμφάνισαν υπερπρολακτιναιμία, οι 39, δηλαδή το 86,7% εμφάνισε αμηνόρροια. Για τη ρισπεριδόνη το ποσοστό είναι 40,8%, δηλαδή 31 από τις 76 γυναίκες εμφάνισαν αμηνόρροια. Το 37,5%, δηλαδή 6 από τις 16 γυναίκες σε αγωγή με ολανζαπίνη εμφάνισε διαταραχή στην έμμηνο ρύση, εκ των οποίων 4 (25%) βρέθηκαν με αμηνόρροια και 2 (12,5%) με ολιγομηνόρροια. Καμία γυναίκα σε κουετιαπίνη δεν εμφάνισε αμηνόρροια. Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις φαρμακευτικές ουσίες και την ύπαρξη αμηνόρροιας με  $p < 0,0005$ , που σημαίνει **ότι δεν είναι τυχαίο το γεγονός ότι η αλοπεριδόλη προκαλεί αμηνόρροια σε υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με τη ρισπεριδόνη και εκείνη σε σχέση με την ολανζαπίνη και τέλος την κουετιαπίνη.**

Στην προσπάθεια να ελεγχθεί η ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στη δόση κάθε φαρμάκου με την εμφάνιση ή όχι αμηνόρροιας, βρέθηκε διαφοροποίηση και μάλιστα στατιστικά σημαντική στις γυναίκες που λαμβάνουν ολανζαπίνη και ρισπεριδόνη (ολανζαπίνη  $p = 0,005$ , ρισπεριδόνη  $p < 0,0005$ ) (Πίνακας 31). Αυτό σημαίνει ότι **η εμφάνιση αμηνόρροιας εξαρτάται από τη δόση για τις φαρμακευτικές ουσίες ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη** στην παρούσα μελέτη. Επίσης, η **χρονική διάρκεια λήψης** της φαρμακευτικής αγωγής φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την εμφάνιση αμηνόρροιας πάλι για τους παράγοντες ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη (ριςπεριδόνη  $p < 0,0005$ , ολανζαπίνη  $p = 0,007$ ) ενώ δε βρέθηκε συσχέτιση για τους παράγοντες αλοπεριδόλη και κουετιαπίνη (Πίνακας 31). Ο παράγοντας της **ηλικίας** βρέθηκε να μην παίζει ρόλο στην εμφάνιση ή

όχι αμηνόρροιας στις ασθενείς της παρούσας μελέτης, σε αντίθεση με τη συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ ηλικίας και υπερπρολακτιναιμίας (Πίνακες 32, 8α).

Με βάση προηγούμενες μελέτες η συχνότητα εμφάνισης αμηνόρροιας διαφέρει όπως φάνηκε και στην παρούσα μελέτη. Η διαφορά εξαρτάται από το είδος του αντιψυχωσικού που χρησιμοποιείται αλλά και από τους διάφορους ερευνητές [266]. Κάποιοι φαρμακευτικοί παράγοντες όπως η αριπιπραζόλη, η κλοζαπίνη, η ολανζαπίνη, η κουετιαπίνη ή η ζιπρασιδόνη είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν αμηνόρροια [33, 181, 197]. Μεταξύ των νεότερων αντιψυχωσικών, η αμισουλπρίδη και η ρισπεριδόνη είναι τα πιο «επιβλαβή» στο συγκεκριμένο θέμα [198]. Στην μελέτη μας, **το 86,7% των ασθενών με υψηλή προλακτίνη που λαμβάνουν αλοπεριδόλη εμφάνισε αμηνόρροια**. Σύμφωνα με μελέτη του Ghadirian και συν. το 1982 [173], το 91% των γυναικών που λαμβάνουν τυπικά αντιψυχωσικά και κυρίως αλοπεριδόλη εμφανίζουν αμηνόρροια. Από την άλλη πλευρά ο Nonacs αναφέρει μόνο το 17% των γυναικών που λαμβάνουν αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς να αναπτύσσουν εμμηνορρυσιακές διαταραχές [178]. Η συχνότητα της αμηνόρροιας ή άλλων διαταραχών φαίνεται να μειώνεται μετά την είσοδο στην αγορά των άτυπων αντιψυχωσικών. (Πίνακας 4) . **Το 40,8% των γυναικών σε θεραπεία με ρισπεριδόνη εμφάνισε αμηνόρροια** στην παρούσα μελέτη. Σε προηγούμενες μελέτες συναντούμε ποσοστά αμηνόρροιας 1%–10%[48], ενώ άλλοι ερευνητές όπως ο Kinton και οι συν. μιλούν για εμφάνιση διαταραχών εμμήνου ρύσεως στο 8% - 48% των γυναικών υπό αγωγή με ρισπεριδόνη[32] [6]. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε μόνο μια τάση για εμφάνιση διαταραχών στην έμμηνο ρύση σε σχέση με τη λήψη ρισπεριδόνης [175]. Αντίθετα, σε μια έρευνα των Chen και συν., η ρισπεριδόνη αναφέρεται να οδηγεί σε υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης αμηνόρροιας σε σχέση με οποιονδήποτε άλλο αντιψυχωσικό παράγοντα, σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη όπου η αλοπεριδόλη εμφάνισε αυτή την τάση [204].

Σε ότι αφορά την λήψη **ολανζαπίνης** που στην παρούσα έρευνα οδήγησε σε **αμηνόρροια το 25%** των υπερπρολακτιναιμικών γυναικών που τους χορηγούνταν ως μονοθεραπεία, φαίνεται να βελτιώνει την εμφάνιση αντίστοιχων συμπτωμάτων σε άλλες έρευνες [267]. Σε άλλη μελέτη, καμία γυναίκα που ελάμβανε ολανζαπίνη δεν εμφάνισε ενδοκρινολογικές διαταραχές ή αλλαγές του κύκλου[178].

Σχετικά με την **κουετιαπίνη**, πολλές μελέτες προτείνουν ότι η αλλαγή της θεραπείας από ρισπεριδόνη σε κουετιαπίνη θα βοηθούσε στο να ξαναεμφανιστεί η έμμηνος ρύση. Στην παρούσα μελέτη **καμία γυναίκα από τις 2** με υπερπρολακτιναιμία δεν εμφάνισε αμηνόρροια. Σε έρευνα των Takahashi και συν. αξιολογήθηκαν 16 γυναίκες με σχιζοφρένεια, που έπασχαν από αμηνόρροια οφειλόμενη σε λήψη αλοπεριδόλης και ρισπεριδόνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αλλαγή σε κουετιαπίνη θα μπορούσε να είναι μια καλή λύση για ασθενείς που εμφανίζουν αμηνόρροια από τη λήψη τυπικών αντιψυχωσικών ή ρισπεριδόνης [181].

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία και όσο αυτό είναι δυνατό να διερευνηθεί, δεν υπάρχουν έρευνες που να συσχετίζουν άμεσα την εμφάνιση αμηνόρροιας με την ψυχολογική επιβάρυνση της γυναίκας. Οι περισσότεροι ερευνητές αποδίδουν την εμφάνιση κατάθλιψης, εχθρότητας και άγχους στα υψηλά επίπεδα προλακτίνης. Για το λόγο αυτό συγκρίθηκαν στην παρούσα μελέτη υπερπρολακτιναιμικές γυναίκες που εμφάνισαν αμηνόρροια με εκείνες που δεν εμφάνισαν παρά τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης στον ορό, ως προς τις απαντήσεις τους στην κλίμακα SCL-90-R, με σκοπό την αναζήτηση στατιστικά σημαντικών διαφορών στην ψυχοπαθολογία τους.

Έτσι, παρατηρώντας τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης MANOVA, με χρήση του ίχνους του Pillai (Πίνακας 37 ) διαπιστώνεται ότι οι γυναίκες με αμηνόρροια και εκείνες χωρίς, διαφοροποιούνται σε σχέση με τους παράγοντες του ερωτηματολογίου SCL- 90-R. Συγκεκριμένα, με βάση τον Πίνακα 34 και το γράφημα 5 φαίνεται ότι οι ασθενείς με αμηνόρροια εμφανίζουν υψηλότερη βαθμολογία και συνεπώς επιβαρυνμένη ψυχοπαθολογία σε όλες τις συνιστώσες του ερωτηματολογίου, εκτός από τη διάσταση για τη διαπροσωπική ευαισθησία που υπερτερούν οι γυναίκες που δεν εμφάνισαν αμηνόρροια. Οι παραπάνω διαφορές εμφανίζουν ισχυρή στατιστική σημαντικότητα ( $p < 0,0005$ ).

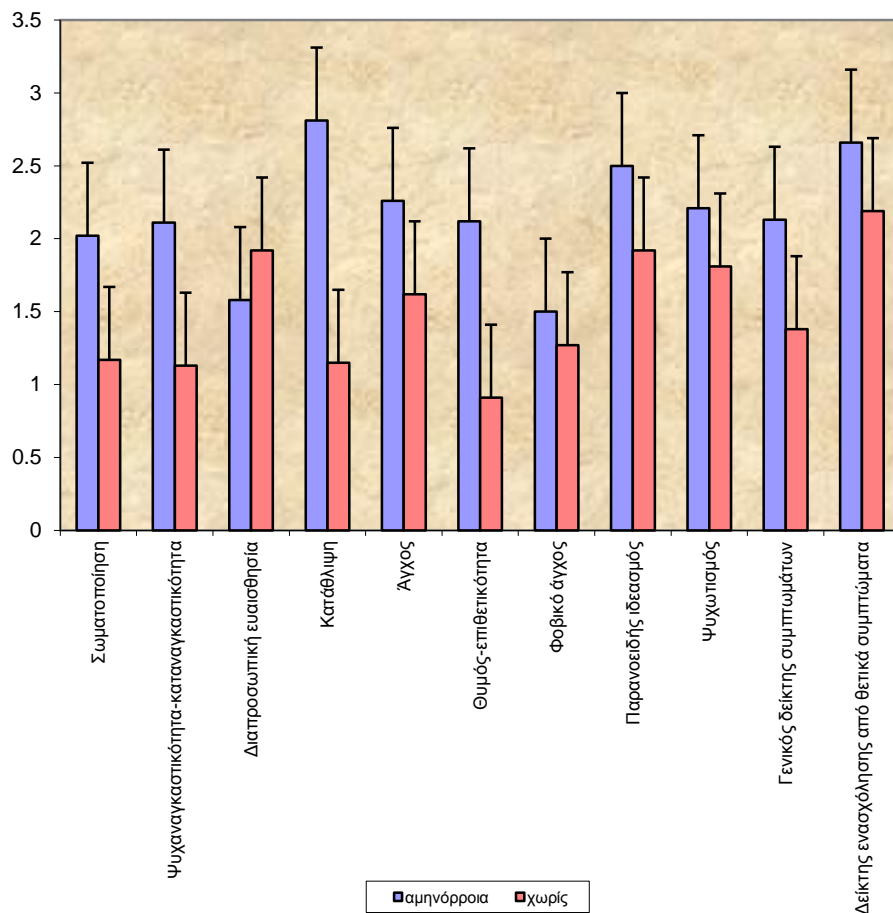
Ειδικότερα, οι γυναίκες που εμφάνισαν αμηνόρροια φαίνεται να **ασχολούνται περισσότερο με σωματικά ενοχλήματα, να εμφανίζουν ψυχαναγκαστικά και καταναγκαστικά συμπτώματα καθώς και καταθλιπτικές ή αγχώδεις διαταραχές**, όπως αυτά προσδιορίζονται από τις συνιστώσες της κλίμακας SCL-90-R. **Αισθήματα θυμού και εκδηλώσεις επιθετικότητας, φοβίες με κυρίαρχη την αγοραφοβία καθώς και αιτιάσεις και συμπεριφορά που αντιπροσωπεύουν έναν παρανοειδή τρόπο σκέψης** βρίσκονται αυξημένα σε αμηνόρροϊκές γυναίκες σε σύγκριση με μη αμηνόρροϊκές.

Εξετάζοντας προσεκτικά το ραβδόγραμμα του γραφήματος 5, φαίνεται πως η μεγαλύτερη διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες με αμηνόρροια και σε εκείνες χωρίς, παρατηρείται στη συνιστώσα της κατάθλιψης ( $2,81 > 1,55$ ,  $p < 0,0005$ ). Ακολουθεί ο θυμός-επιθετικότητα ( $2,26 > 1,62$ ,  $p < 0,0005$ ), η ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα ( $2,11 > 1,13$ ,  $P < 0,0005$ ) και η σωματοποίηση. Μικρότερη διαφορά αλλά υψηλή τιμή εμφανίζει ο παρανοειδής ιδεασμός και ο ψυχωτισμός, δύο συνιστώσες που προσδίδουν μία καινούρια διάσταση στο πρόβλημα της αμηνόρροιας. Σίγουρα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι πρόκειται για ψυχωτικές γυναίκες, στις οποίες κάποιες ιδέες παρανοϊκού τύπου ή ορισμένα ψυχωσικά συμπτώματα πιθανόν να υπάρχουν παρά τη σταθερή κλινική εικόνα, χωρίς βέβαια να προκαλούν υποτροπή. Όμως, το γεγονός ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις γυναίκες που δεν εμφάνισαν αμηνόρροια είναι άξιο επισήμανσης.

Σχετικά με τη διαπροσωπική ευαισθησία, οι γυναίκες με αμηνόρροια βρίσκονται να διαφέρουν σημαντικά ( $p < 0,0005$ ) από εκείνες που δεν εμφάνισαν αμηνόρροια αλλά

αυτή τη φορά με χαμηλότερο σκορ στην κλίμακα SCL-90-R. Αυτό δείχνει ότι οι αμηνόρρικές γυναίκες **εμφανίζουν αιτιάσεις προσωπικής ανεπάρκειας, κατωτερότητας και αυτοϋποτίμησης σε μικρότερο βαθμό. Επίσης η αμηχανία τους και οι αρνητικές προσδοκίες σε ότι αφορά τη διαπροσωπική επικοινωνία είναι λιγότερη.** Το αποτέλεσμα αυτό είναι ενδιαφέρον και θα μπορούσε να ερμηνευτεί ως κάποιου είδους αντισταθμιστική συμπεριφορά των γυναικών σε όλο αυτό που τους συμβαίνει, δηλαδή τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως.

**Γράφημα 5 :** Σύγκριση του παράγοντα αμηνόρροια με τις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου SCL-90-R



Σε προηγούμενες έρευνες, οι ψυχολογικές συνέπειες της αμηνόρροιας σε γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία, αποδίδονται στην υψηλή προλακτίνη. Στην παρούσα μελέτη όμως, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, η σύγκριση έγινε μεταξύ υπερπρολακτιναιμικών γυναικών. Δεν υπάρχουν μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που να περι-

γράφουν τις επιπτώσεις της φαρμακοεπαγόμενης αμηνόρροιας στο ψυχολογικό προφίλ των γυναικών με υπερπρολακτιναιμία.

Οι περισσότεροι συγγραφείς αναφέρονται στη σχέση της δευτεροπαθούς λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας με κάποιες ψυχολογικές επιπτώσεις και με χαρακτηριστικά της προσωπικότητας των ασθενών. Συγκεκριμένα, σε μία έρευνα των Fioroni και συν. για τη δευτεροπαθή αμηνόρροια, βρέθηκε ότι το προφίλ της προσωπικότητας (MMPI) των ασθενών συμπεριλάμβανε ανασφάλεια, άγχος, υποχονδρίαση, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια και δυσκολία στην προσαρμογή σε ενοχλήσεις. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι οι αμηνόρροϊκές ασθενείς στη ζωή των οποίων συνέβη ένα σημαντικό γεγονός πριν την έναρξη της αμηνόρροιας, εμφανίζουν χαρακτηριστικά νευρωτικών προσωπικοτήτων και δείχνουν ανεπαρκείς αντιδράσεις στο stress [268].

Παρόλο που κατανοούμε σιγά σιγά τις νευροενδοκρινικές οδούς που εμπλέκονται στην παρεμπόδιση της δράσης του άξονα Υποθάλαμος Υπόφυση Γονάδες, και προκαλούν δευτεροπαθή αμηνόρροια [269], όλο και περισσότερες προσπάθειες γίνονται για εντοπισμό της ψυχολογικής δυσφορίας σε γυναίκες με ενδοκρινολογικής αιτιολογίας βλάβη στην αναπαραγωγική διαδικασία [123, 223, 268, 270, 271]. Το συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον για ψυχιατρική συννοσηρότητα υποδεικνύει ότι δίνεται έμφαση στον επαναπροσδιορισμό των ορίων των ψυχολογικών διαταραχών και της σχέσης τους με σωματικές καταστάσεις [272]. Στην πραγματικότητα βρέθηκε συννοσηρότητα σε μεγάλο βαθμό ανάμεσα σε διαγνώσεις του άξονα I, κυρίως διαταραχών της διάθεσης και αγχωδών διαταραχών, και διαταραχών πρόσληψης τροφής με την υποθαλαμική αμηνόρροια [273]. Από την άλλη πλευρά, διαγνώσεις του άξονα I ήταν παρούσες σε μεγάλο αριθμό αμηνόρροϊκών γυναικών οι οποίες δεν έπασχαν από διαταραχές πρόσληψης τροφής, υπενθυμίζοντας ότι η ψυχιατρική νοσολογία είναι ένα σταθερό χαρακτηριστικό των εμμηνόρροιακών διαταραχών. Ο Marcus και οι συν. επεκτείνοντας μια προηγούμενη εργασία των Giles και Berga, επιβεβαίωσαν τις υψηλές αναλογίες καταθλιπτικών και δυσλειτουργικών συμπεριφορών σε γυναίκες με λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια. Οι γυναίκες αυτές βρέθηκαν με αρκετά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με διαταραχές πρόσληψης τροφής, καθώς και αίσθημα γενικής ανεπάρκειας, ανασφάλειας, έλλειψης ελέγχου για τη ζωή τους και σύγχυση στην αναγνώριση και ανταπόκριση σε καταστάσεις που σχετίζονται με τις σωματικές αισθήσεις και το συναισθηματικό στρες [271, 274].

Η παρούσα μελέτη έρχεται να συμπληρώσει τα παραπάνω ευρήματα συσχετίζοντας αυτή τη φορά τη δυσφορία και την επιβαρυσμένη ψυχολογία των γυναικών με τη δευτεροπαθή αμηνόρροια που οφείλεται στη λήψη αντιψυχωσικών παραγόντων.

Στο τελευταίο μέρος των αναλύσεων, αναζητήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στις γυναίκες με και χωρίς αμηνόρροια και στις μεταβλητές του ερωτηματολογίου MAQ, με σκοπό να εξεταστούν τυχόν διαφορές στον τρόπο που βλέπουν την έμμηνο ρύση. Με

βάση τα αποτελέσματα του Πίνακα 44, από το μοντέλο MANOVA, και χρησιμοποιώντας και σ' αυτό το σημείο το ίχνος του Pillai, καθώς έχουμε δύο ομάδες, συμπεραίνουμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντικό πολυπαραγοντικό αποτέλεσμα στο συνδυασμό των μεταβλητών του ερωτηματολογίου MAQ (Pillai's Trace = 0,70,  $F(5,133)=61,40$ ,  $p<0,0005$ ,  $\eta^2 = 0,698$ ). Αυτό σημαίνει ότι οι γυναίκες με αμηνόρροια και εκείνες χωρίς διαφοροποιούνται σε σχέση με τους παράγοντες του ερωτηματολογίου για τη στάση των ενήλικων γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση.

Συγκεκριμένα, μελετώντας τον Πίνακα 46 και το γράφημα 6, διαπιστώνουμε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μόνο στους παράγοντες F2, F4, και F5. Οι γυναίκες χωρίς αμηνόρροια έχουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές για τους δείκτες «η έμμηνος ρύση ως ενοχλητικό γεγονός» και «αποδοχή και πρόβλεψη της έναρξης της εμμηνορρυσίας» σε σχέση με τις αυτές με αμηνόρροια ( $p<0,0005$ ) ενώ για τον δείκτη «άρνηση κάθε επίδρασης της εμμήνου ρύσεως» οι γυναίκες με αμηνόρροια υπερτερούν σε σχέση με αυτές χωρίς αμηνόρροια ( $p<0,0005$ ).

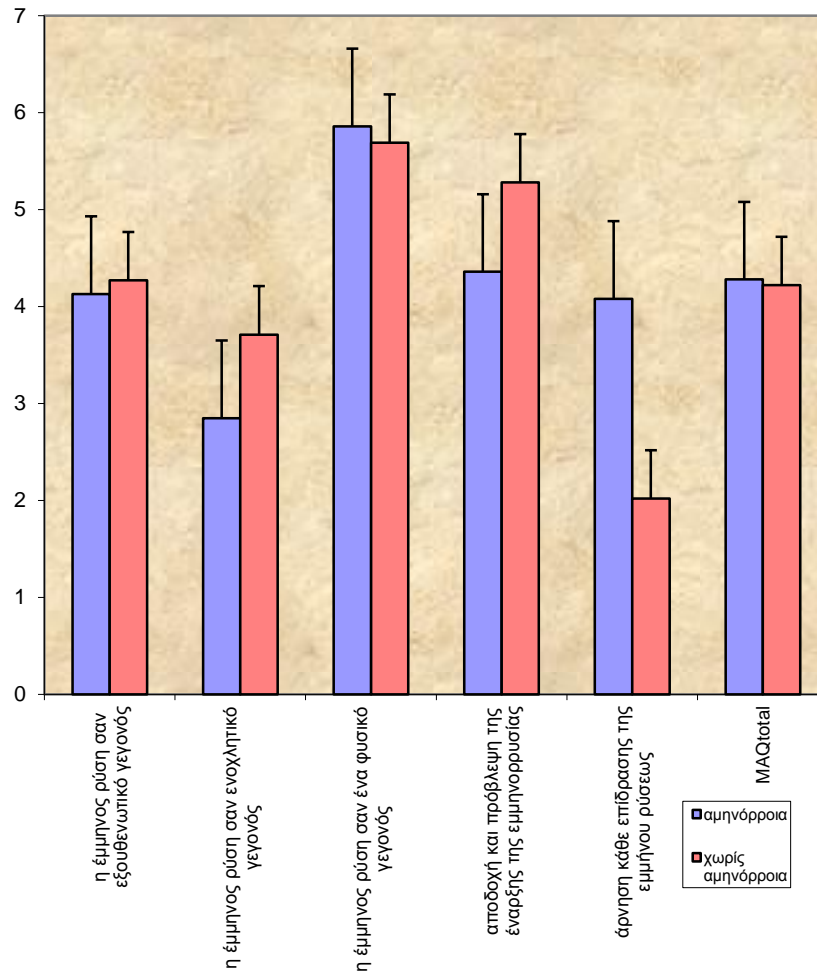
Το αποτέλεσμα αυτό ερμηνεύεται ως εξής: οι γυναίκες με **αμηνόρροια φαίνεται να μη θεωρούν την έμμηνο ρύση τόσο ενοχλητικό γεγονός** όσο οι γυναίκες με φυσιολογικό κύκλο, πράγμα που είναι λογικό, δεδομένης της έλλειψης που βιώνουν. Παράλληλα, **περιμένουν και μπορούν να προβλέψουν σε μικρότερο βαθμό την έναρξη της περιόδου τους**, γεγονός επίσης αναμενόμενο δεδομένης της μη τακτικής εμφάνισης της. Επίσης, οι γυναίκες με αμηνόρροια **αρνούνται σε μεγάλο βαθμό τις επιδράσεις, σωματικές και ψυχικές της εμμήνου ρύσεως στη ζωή τους**, πιθανόν γιατί δεν τις βλέπουν ως ενοχλήσεις αλλά ως κάτι δικό τους, από τη φύση τους το οποίο τους στερήθηκε.

Σε ότι αφορά τις υπόλοιπες υποκλίμακες του ερωτηματολογίου MAQ-ΕΣΕΡ, μπορεί να μην καταλήξαμε σε στατιστικά σημαντικό συμπέρασμα αλλά από τα αποτελέσματα συνεπάγεται ότι οι γυναίκες με αμηνόρροια έχουν την τάση να **θεωρούν την έμμηνο ρύση λιγότερο εξουθενωτικό γεγονός και περισσότερο ως μία φυσική διαδικασία που λαμβάνει χώρα στο σώμα τους**. Είναι, δηλαδή, όπως θα ήταν αναμενόμενο περισσότερο **θετικές**, πιθανόν λόγω του ότι χωρίς να το επιλέξουν δεν βιώνουν τη διαδικασία της εμμηνορρυσίας, έτσι τη στηρίζουν και την επιζητούν. Αισθάνονται να μειώνεται η θηλυκότητα, η γονιμότητα τους και η επαφή τους με τη γυναικεία φύση. Ακόμη, δεν τους δίνεται, όπως αναφέρθηκε η δυνατότητα να βιώσουν τα θετικά, αλλά ούτε και τα αρνητικά επακόλουθα της εμμήνου ρύσεως τα οποία πιθανό να τις έκαναν δυσφορικές.

Τη μεγαλύτερη μέση τιμή συγκεντρώνει και σε αυτή την περίπτωση ο παράγοντας 3 «η έμμηνος ρύση ως ένα φυσικό γεγονός», πράγμα το οποίο έρχεται σε συμφωνία με τον πληθυσμό των Ελλήνων γυναικών που πήραν μέρος στην εργασία για τη στάθμιση του ερωτηματολογίου MAQ-ΕΣΕΡ. **Οι γυναίκες στην Ελλάδα, ανεξάρτητα**

από το αν είναι ψυχωσικές ή όχι, αν εμφανίζουν υπερπρολακτιναιμία ή αμηνόρροια, θεωρούν την έμμηνο ρύση ως μια φυσική κατάσταση συνυφασμένη με το φύλο και την ύπαρξη τους.

**Γράφημα 6** : Σύγκριση του παράγοντα αμηνόρροια με τις υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου MAQ



Αυτή η στάση των αμηνorroϊκών γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση επιβεβαιώνεται και βιβλιογραφικά αλλά όχι για πληθυσμό ψυχωσικών γυναικών με φαρμακοεπαγόμενη αμηνόρροια οφειλόμενη σε υπερπρολακτιναιμία. Ειδικότερα, όπως φάνηκε και κατά τη βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τη στάση των γυναικών διαφόρων χωρών απέναντι στην έμμηνο ρύση, ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών ήταν ιδιαίτερα θετικές γεγονός που αντανακλούσε μια βαθύτατη εκτίμηση που τρέφανε για την εμπειρία της περιόδου, με αποτέλεσμα να τη θεωρούν απαραίτητη για την ταυτότητα τους ως γυναίκες, θεωρώντας την ως ένα υγιές κομμάτι της ζωής που αναδεικνύει

τη θηλυκότητα τους. Από την άλλη πλευρά πληθώρα γυναικών ανά τον κόσμο είναι εκείνες που θεωρούν την περίοδο ως κάτι που απλά πρέπει να ανεχτούν. Μια αναπόφευκτη ανοησία για την οποία πρέπει να υπομείνουν αλλαγές στην καθημερινότητα και το σώμα τους. Και εδώ έγκειται η διαφορά με τα αποτελέσματα της έρευνας μας σύμφωνα με τα οποία οι γυναίκες που εμφάνισαν αμηνόρροια είναι πιο ανεκτικές απέναντι στις δυσκολίες που τους προκαλεί η έμμηνος ρύση σε σχέση με εκείνες που δεν εμφάνισαν εμμηνορρυσιακή διαταραχή. Βέβαια, ως κοινή συνισταμένη, όλες θεωρούν την έμμηνο ρύση ως κάτι φυσικό και συμφωνούν με τη θετική θα λέγαμε στάση των μη ψυχωσικών γυναικών στη χώρα μας.

Η έμμηνος ρύση, όπως είδαμε πιο πάνω αποτελούσε για χρόνια ταμπού, ένα γεγονός για το οποίο οι γυναίκες ένιωθαν βρώμικες και μολυσμένες. Χρειάστηκε να περάσουν πολλά χρόνια για να αλλάξει αυτή η άποψη και με μεγάλη ικανοποίηση παρατηρούμε αυτή την αναστροφή κατά κάποιο λόγο των ταμπού σχετικά με την έμμηνο ρύση στην κοινωνία μας και μάλιστα όχι μόνο στο γενικό πληθυσμό αλλά και ανάμεσα στις γυναίκες με ψύχωση που αποτελούν μια πολύ ιδιαίτερη ομάδα ατόμων.

Σύμφωνα με αναζήτηση στις διεθνείς βάσεις δεδομένων, *δεν υπάρχει έως τώρα καμία δημοσιευμένη έρευνα που να συγκρίνει την ψυχολογική κατάσταση αλλά και τη στάση απέναντι στην έμμηνο ρύση, των γυναικών που πάσχουν από ψύχωση και εξαιτίας των αντιψυχωσικών που λαμβάνουν, εμφάνισαν υπερπρολακτιναιμία με επακόλουθη αμηνόρροια, σε σχέση με την ψυχολογική κατάσταση και τη στάση εκείνων που παρά την αγωγή και την άνοδο των επιπέδων προλακτίνης στον ορό τους δεν εμφάνισαν αμηνόρροια.*



## 11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε στην αναζήτηση ψυχολογικών επιπτώσεων από την έλλειψη εμμήνου ρύσεως λόγω της υπερπρολακτιναιμίας, σε γυναίκες 18-45 ετών που έπασχαν από ψύχωση και ελάμβαναν αγωγή με τυπικά (αλοπεριδόλη) και άτυπα αντιψυχωσικά (ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη).

Συγκρίθηκαν αρχικά οι ασθενείς που εμφάνισαν υπερπρολακτιναιμία με εκείνες που δεν εμφάνισαν ως προς την εμφανιζόμενη ψυχοπαθολογία με τη χρήση της κλίμακας SCL-90-R. Βρέθηκε ότι οι υπερπρολακτιναιμικές γυναίκες έχουν στατιστικώς σημαντικά πιο επιβαρυσμένη ψυχοπαθολογία, ιδιαίτερα για τις συνιστώσες της κατάθλιψης, του παρανοειδή ιδεασμού, του άγχους και της επιθετικότητας ( $p < 0,0005$ ), αλλά και τις υπόλοιπες. Στη συνέχεια, διερευνήθηκε η στάση των γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση, με τη χρήση του MAQ- ΕΣΕΡ. Βρέθηκε ότι, γενικά, η στάση των ψυχωσικών γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση δε διαφέρει με εκείνη των υπόλοιπων γυναικών στη χώρα μας, που θεωρούν την εμμηνορρυσία αναπόσπαστο κομμάτι της γυναικείας φύσης τους. Ειδικότερα οι γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία θεωρούν την έμμηνο ρύση ως ένα ενοχλητικό και εξουθενωτικό γεγονός, του οποίου την έναρξη δεν μπορούν εύκολα να προβλέψουν και αρνούνται τις επιδράσεις της στο σώμα τους, πράγμα που φαίνεται εύλογο, αν σκεφτούμε το γεγονός ότι οι γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία εμφανίζουν συνήθως διαταραχές στην έμμηνο ρύση. Μάλιστα βρέθηκε υψηλή στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις γυναίκες που δεν εμφάνισαν υπερπρολακτιναιμία ( $p < 0,0005$ ).

Έπειτα, συγκρίθηκαν από τις γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία, εκείνες που εμφάνισαν διαταραχές στην έμμηνο ρύση, κυρίως αμηνόρροια, με τις γυναίκες που είχαν φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο, αρχικά ως προς τη βαρύτητα της ψυχοπαθολογίας τους (SCL-90-R) και έπειτα ως προς τη στάση τους απέναντι στην έμμηνο ρύση (MAQ-ΕΣΕΡ). Βρέθηκε ότι οι ασθενείς με αμηνόρροια εμφανίζουν επιβαρυσμένη ψυχοπαθολογία σε όλες τις διαστάσεις του ερωτηματολογίου SCL- 90 και ειδικά στην κατάθλιψη, στο θυμό-επιθετικότητα, στην ψυχαναγκαστικότητα- καταναγκαστικότητα και στη σωματοποίηση, αλλά και στον παρανοειδή ιδεασμό και στον ψυχωτισμό. Μόνη εξαίρεση, η διάσταση για τη διαπροσωπική ευαισθησία που υπερτερούν οι γυναίκες που δεν εμφάνισαν αμηνόρροια γεγονός που φαίνεται να αποτελεί κάποιου είδους αντισταθμιστική συμπεριφορά των γυναικών σε όλο αυτό που τους συμβαίνει, δηλαδή τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως.

Επιπρόσθετα, οι γυναίκες με αμηνόρροια φαίνεται να μη θεωρούν την έμμηνο ρύση τόσο ενοχλητικό και εξουθενωτικό γεγονός όσο οι γυναίκες με φυσιολογικό κύκλο αλλά την αντιμετωπίζουν περισσότερο ως μία φυσική διαδικασία που λαμβάνει χώρα στο σώμα τους. Επίσης αρνούνται σε μεγάλο βαθμό τις επιδράσεις, σωματικές και ψυχικές της εμμήνου ρύσεως στη ζωή τους, σε σχέση με τις γυναίκες που δεν εμ-

φανίζουν αμηνόρροια. Χωρίς να το επιλέξουν, ή να το αποφασίσουν οι ίδιες, δεν βιώνουν την έμμηνο ρύση, γεγονός που τις οδηγεί στο να δίνουν θετικό πρόσημο στην όλη διαδικασία, υποτιμώντας τις αρνητικές συνέπειες που ενοχλούν τις γυναίκες με φυσιολογική αναπαραγωγική λειτουργία.

Παρόλα, αυτά, σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, και σε συνδυασμό με τη μελέτη για τη στάθμιση του ερωτηματολογίου MAQ για τον ελληνικό χώρο, οι γυναίκες στην Ελλάδα είναι θετικά προσκείμενες στην έμμηνο ρύση, ανεξάρτητα από την εμφάνιση ή όχι ψυχωσικής διαταραχής, υπερπρολακτιναιμίας ή αμηνόρροιας.

Τα παραπάνω συμπεράσματα είναι πολύ σημαντικά καθώς από όσο είναι εφικτό να γνωρίζει κανείς, δεν υπάρχουν εκτεταμένες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που να συσχετίζουν τη στάση των ψυχωσικών γυναικών απέναντι στην έμμηνο ρύση με τα επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα τους ή να αναζητούν συσχέτιση της φαρμακοεπαγόμενης αμηνόρροιας με την ψυχοπαθολογία των γυναικών αλλά και με τη στάση τους απέναντι στην έμμηνο ρύση. Ακόμη και οι μελέτες που εξετάζουν την επιβαρυσμένη ψυχοπαθολογία σε σχέση με τα επίπεδα της προλακτίνης στον ορό, είναι λίγες και έχουν διεξαχθεί αρκετά χρόνια πριν [223, 263]. Παρατηρείται, λοιπόν, φτωχό ερευνητικό ενδιαφέρον στον τομέα της υπερπρολακτιναιμίας και της αμηνόρροιας που τη συνοδεύει. Αυτό, πιθανόν, να συμβαίνει λόγω προβλημάτων που ανακύπτουν στο θέμα της έρευνας των συμπτωμάτων της υπερπρολακτιναιμίας σε ψυχιατρικές ασθενείς. Υπάρχουν δεδομένα, κυρίως από τις συνήθειες συνταγογράφησης των κλινικών που δείχνουν τη χαμηλή προτεραιότητα που δίνεται σε αυτό το φαινόμενο. Εξάλλου πολλές κλινικές δοκιμές και μελέτες θεωρούν απλά την υπερπρολακτιναιμία ως μία βιοχημική ανωμαλία και δεν σχολιάζουν, ούτε καν αναζητούν την ύπαρξη επακόλουθων συμπτωμάτων [168].

Η έμμηνος ρύση και η αμηνόρροια προκαλούν αμφιβολίες . Οι περισσότερες γυναίκες, παρόλο που θα ήθελαν να απελευθερωθούν από την έμμηνο ρύση, φοβούνται τις αρνητικές συνέπειες της αμηνόρροιας. Η διερεύνηση και κατανόηση των σωματικών αλλαγών που επέρχονται κατά τη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να βελτιώσει πολλά σημεία στη σκέψη αλλά και συμπεριφορά του ατόμου. Η προκαλούμενη από αντιψυχωσικά αμηνόρροια είναι συχνό φαινόμενο ανάμεσα στις ψυχωσικές γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία. Επειδή μέσα από κοινωνικά και πολιτισμικά πιστεύω η έμμηνος ρύση συνδέεται στο μυαλό των γυναικών με τη γονιμότητα, τη νεότητα, την ελκυστικότητα, την υγεία και την έννοια του φυσιολογικού, η έλλειψη της και ειδικά σε ψυχικά νοσούσες γυναίκες, βιώνεται, όπως φάνηκε παραπάνω ως δυσφορικό γεγονός. Εμφανίζουν βαρύτερη ψυχοπαθολογία και λιγότερη ενόχληση από τα αρνητικά συμπτώματα της εμμηνορροσίας, την εμφάνιση της οποίας προσδοκούν για να επιστρέψουν στη «φυσιολογική» ζωή.

Η αμηνόρροια, εάν ληφθεί υπόψη κατά τη διαχείριση των ασθενών, μπορεί, συχνά, να αποφευχθεί με τη χρήση ή τον αποκλεισμό συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής ή και αναστραφεί. Επίσης, η επίδραση της στην ψυχοσύνθεση της γυναίκας θα πρέπει να συζητηθεί και να διερευνηθεί στα πλαίσια της θεραπευτικής διαδικασίας. Το γεγονός αυτό θα αποφέρει σημαντικά οφέλη στις ασθενείς δίνοντας τους την ευκαιρία να αντιληφθούν τι συμβαίνει με το σώμα τους, να εκφράσουν τις απόψεις τους για τη σημαντική αυτή αλλαγή, και ακόμα και να απαλλαχτούν από τις κλινικές εκδηλώσεις της κατάθλιψης, του άγχους, του θυμού κτλ., με σωστή καθοδήγηση από τους ειδικούς για την κατάλληλη φαρμακευτική και ψυχοθεραπευτική παρέμβαση. Πρόκειται για ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε δύσκολη κατάσταση ανάλογα με τη βαρύτητα της εκάστοτε ψυχικής νόσου, στις οποίες η σωστή διαχείριση παρενεργειών όπως η υπερπρολακτιναιμία και η αμηνόρροια που επηρεάζουν την ψυχοπαθολογία, θα οδηγήσει σε αποτροπή της μη συμμόρφωσης στη θεραπεία, βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους και σε μία πιο ολιστική προσέγγιση και αντιμετώπιση του προβλήματος.

## 12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Beer, M.D., *Psychosis: a history of the concept*. Comprehensive psychiatry, 1996. **37**(4): p. 273-291.
2. Μάνος, Ν., *Βασικά Στοιχεία Κλινικής Ψυχιατρικής*. Vol. 2. 1997, Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
3. Feuchtersleben, E.v., *The Principles of Medical Psychology (translated by H.E. Lloyd and B.G. Babington)*, ed. s.E. Edition. 1847, London: Sydenham Society. 392.
4. Αγγελόπουλος, Ν.Β., *Ερνέστος Φοϋχτερσλέμπεν. Ένας ξεχασμένος πρωτοπόρος της Ψυχιατρικής*. Τετράδια Ψυχιατρικής 1999( 67): p. 12-18.
5. Cullen, W., *First lines of the practice of physic*. Vol. 1. 1784, Edinburgh; London: C. Elliot & T. Kay, at No 332, Dr Cullen's Head, Strand.
6. Griesinger, W., *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1868. **1**(I-VIII).
7. (eds), S.B.a.S.V., *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Vol. 1 and 2. 2000, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Kraepelin, E., *Einführung in die psychiatrische Klinik: Krankenvorstellungen: Reihe 1*. 1921: Joh. Ambr. Barth.
9. Καπρίνης, Γ., *Κλινική Ψυχιατρική*. 2009, Θεσσαλονίκη: Παρισιάνου Α.Ε. 468.
10. Kretschmer, E., *Körperbau and Charakter. Untersuchungen zum Konstitutionsproblem and zur Lehre zu den Temperamenten*. 7,8 ed. 1929, Berlin, Germany: Springer.
11. K.Jaspers, *General Psychopathology*. Published in German, 1959, and translated by J.Hoenig and MW. Hamilton. 1963, Manchester, UK: Manchester University Press.
12. Schneider, K., *Die psychopathischen Persönlichkeiten*. 8 ed. 1946, Vienna, Austria: Deuticke.
13. Schneider, K., *Clinical psychopathology*. 1959: Grune & Stratton.
14. Organization, W.H., *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. 1992.
15. Cutting, J. and J. Cutting, *Principles of psychopathology: Two worlds, two minds, two hemispheres*. 1997: Oxford University Press Oxford.
16. Jaspers, K., *General psychopathology*. Vol. 2. 1997: JHU Press.
17. Slade, P.D., *An investigation of psychological factors involved in the predisposition to auditory hallucinations*. Psychol Med, 1976. **6**(1): p. 123-32.
18. Esquirol, E., *Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal*. Vol. 1. 1838: chez JB Bailliére.

19. Sims, A., *Symptoms in the mind: An introduction to descriptive psychopathology*. 1988: Bailliere Tindall Publishers.
20. Tandon, R., et al., *Definition and description of schizophrenia in the DSM-5*. Schizophrenia research, 2013. **150**(1): p. 3-10.
21. Association, A.P., *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*. 2013: bookpointUS.
22. Burton, N., *A brief History of Schizophrenia*, in *Psychology Today*. 2012.
23. Αγγελόπουλος, Ν.Β., *Ιατρική ψυχολογία και ψυχοπαθολογία. Μια σύγχρονη ψυχιατρική*. 2009: Βήτα Ιατρικές Εκδόσεις. 400.
24. Brunelleschi, S., et al., *Risperidone-associated hyperprolactinemia: evaluation in twenty psychiatric outpatients*. Pharmacological research, 2003. **48**(4): p. 405-409.
25. Meltzer, H.Y. and S.R. McGurk, *The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin, 1999. **25**(2): p. 233-255.
26. Rosengarten, H. and D. Quartermain, *The effect of chronic treatment with typical and atypical antipsychotics on working memory and jaw movements in three- and eighteen-month-old rats*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2002. **26**(6): p. 1047-1054.
27. Schotte, A., et al., *Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding*. Psychopharmacology, 1996. **124**(1-2): p. 57-73.
28. Levin, E.D. and L.M. Gunne, *Chronic neuroleptic effects on spatial reversal learning in monkeys*. Psychopharmacology, 1989. **97**(4): p. 496-500.
29. Setlow, B. and J.L. McGaugh, *D2 dopamine receptor blockade immediately post-training enhances retention in hidden and visible platform versions of the water maze*. Learning & Memory, 2000. **7**(3): p. 187-191.
30. Knegtering, H., et al., *What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning?* Psychoneuroendocrinology, 2003. **28**: p. 109-123.
31. Canuso, C.M., et al., *Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder*. Psychiatry research, 2002. **111**(1): p. 11-20.
32. Kinon, B.J., et al., *Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone*. Psychoneuroendocrinology, 2003. **28**: p. 55-68.
33. Lee, B.-H. and Y.-K. Kim, *The relationship between prolactin response and clinical efficacy of risperidone in acute psychotic inpatients*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2006. **30**(4): p. 658-662.

34. Fell, M., J. Neill, and K. Marshall, *Effects of the classical antipsychotic haloperidol and atypical antipsychotic risperidone on weight gain, the oestrous cycle and uterine weight in female rats*. *European neuropsychopharmacology*, 2004. **14**(5): p. 385-392.
35. Meltzer, H.Y., D.A. Busch, and V.S. Fang, *Serum neuroleptic and prolactin levels in schizophrenic patients and clinical response*. *Psychiatry research*, 1983. **9**(4): p. 271-283.
36. Peuskens, J., *A Literature Review of " Prolactin in Schizophrenia"*. 1997: AstraZeneca.
37. Sinha, Y., *Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance*. *Endocrine Reviews*, 1995. **16**(3): p. 354-369.
38. Owerbach, D., et al., *The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans*. *Science*, 1981. **212**(4496): p. 815-816.
39. Forsyth, I.A. and M. Wallis, *Growth hormone and prolactin—molecular and functional evolution*. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 2002. **7**(3): p. 291-312.
40. Freeman, M.E., et al., *Prolactin: structure, function, and regulation of secretion*. *Physiological reviews*, 2000. **80**(4): p. 1523-1631.
41. Halbreich, U., et al., *Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects*. *Psychoneuroendocrinology*, 2003. **28**: p. 53-67.
42. Davis, J.R., *Prolactin and reproductive medicine*. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2004. **16**(4): p. 331-337.
43. Meaney, A.M. and V. O'Keane, *Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia*. *Life Sciences*, 2002. **71**(9): p. 979-992.
44. Harlan, R.E., B.D. Shivers, and D.W. Pfaff, *Midbrain microinfusions of prolactin increase the estrogen-dependent behavior, lordosis*. *Science*, 1983. **219**(4591): p. 1451-1453.
45. DeVito, W., *Distribution of immunoreactive prolactin in the male and female rat brain: effects of hypophysectomy and intraventricular administration of colchicine*. *Neuroendocrinology*, 1988. **47**(4): p. 284-289.
46. Bushe, C.J., A. Bradley, and J. Pendlebury, *A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: are there implications for clinical biochemistry?* *Ann Clin Biochem*, 2010. **47**(Pt 4): p. 292-300.
47. Brown, P.J., et al., *Seasonal variations in prolactin levels in schizophrenia*. *Psychiatry Res*, 1988. **25**(2): p. 157-62.
48. Garde, A.H., et al., *Seasonal and biological variation of blood concentrations of total cholesterol, dehydroepiandrosterone sulfate, hemoglobin A(1c), IgA, prolactin, and free testosterone in healthy women*. *Clin Chem*, 2000. **46**(4): p. 551-9.

49. Cookson, J., R. Hodgson, and H.J. Wildgust, *Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis*. J Psychopharmacol, 2012. **26**(5 Suppl): p. 42-51.
50. Petty, R.G., *Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action*. Schizophr Res, 1999. **35** Suppl: p. S67-73.
51. Byerly, M., et al., *Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives*. J Clin Psychopharmacol, 2007. **27**(6): p. 639-61.
52. Hamner, M.B. and G.W. Arana, *Hyperprolactinaemia in antipsychotic-treated patients*. CNS drugs, 1998. **10**(3): p. 209-222.
53. Haddad, P.M. and A. Wieck, *Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management*. Drugs, 2004. **64**(20): p. 2291-314.
54. Tanner, M.J., N.C. Hadlow, and R. Wardrop, *Variation of female prolactin levels with menopausal status and phase of menstrual cycle*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2011. **51**(4): p. 321-4.
55. Dickson, R.A. and W.M. Glazer, *Neuroleptic-induced hyperprolactinemia*. Schizophrenia research, 1999. **35**: p. S75-S86.
56. Ben-Jonathan, N. and R. Hnasko, *Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor*. Endocrine reviews, 2001. **22**(6): p. 724-763.
57. Crosignani, P.G., *Current treatment issues in female hyperprolactinaemia*. European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology, 2006. **125**(2): p. 152-164.
58. Ben-Jonathan, N., et al., *Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions, and Clinical Aspects\**. Endocrine reviews, 1996. **17**(6): p. 639-669.
59. Grattan, D. and I. Kokay, *Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone*. Journal of neuroendocrinology, 2008. **20**(6): p. 752-763.
60. Sonigo, C., et al., *Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration*. The Journal of clinical investigation, 2012. **122**(10): p. 3791-3795.
61. Shingo, T., et al., *Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin*. Science, 2003. **299**(5603): p. 117-120.
62. Vega, C., et al., *Prolactin promotes oxytocin and vasopressin release by activating neuronal nitric oxide synthase in the supraoptic and paraventricular nuclei*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2010. **299**(6): p. R1701-R1708.
63. Torner, L., et al., *Anxiolytic and anti-stress effects of brain prolactin: improved efficacy of antisense targeting of the prolactin receptor by molecular modeling*. The Journal of Neuroscience, 2001. **21**(9): p. 3207-3214.

64. Torner, L. and I.D. Neumann, *The brain prolactin system: involvement in stress response adaptations in lactation*. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*, 2002. **5**(4): p. 249-257.
65. Reichlin, S., *Prolactin and growth hormone secretion in stress*, in *Mechanisms of Physical and Emotional Stress*. 1988, Springer. p. 353-376.
66. Dorshkind, K. and N.D. Horseman, *The Roles of Prolactin, Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I, and Thyroid Hormones in Lymphocyte Development and Function: Insights from Genetic Models of Hormone and Hormone Receptor Deficiency I*. *Endocrine Reviews*, 2000. **21**(3): p. 292-312.
67. Yu-Lee, L.-Y., *Prolactin modulation of immune and inflammatory responses*. *Recent progress in hormone research*, 2002. **57**: p. 435-456.
68. COOK, C.J., *Oxytocin and prolactin suppress cortisol responses to acute stress in both lactating and non-lactating sheep*. *Journal of Dairy Research*, 1997. **64**(03): p. 327-339.
69. WALSH, R.J., F.J. SLABY, and B.I. POSNER, *A Receptor-Mediated Mechanism for the Transport of Prolactin from Blood to Cerebrospinal Fluid\**. *Endocrinology*, 1987. **120**(5): p. 1846-1850.
70. Mangurian, L., R.J. Walsh, and B.I. Posner, *Prolactin enhancement of its own uptake at the choroid plexus*. *Endocrinology*, 1992. **131**(2): p. 698-702.
71. Clapp, C., et al., *The prolactin gene is expressed in the hypothalamic-neurohypophyseal system and the protein is processed into a 14-kDa fragment with activity like 16-kDa prolactin*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994. **91**(22): p. 10384-10388.
72. Torner, L., et al., *In vivo release and gene upregulation of brain prolactin in response to physiological stimuli*. *European Journal of Neuroscience*, 2004. **19**(6): p. 1601-1608.
73. Clapp, C. and R.I. Weiner, *A specific, high affinity, saturable binding site for the 16-kilodalton fragment of prolactin on capillary endothelial cells*. *Endocrinology*, 1992. **130**(3): p. 1380-1386.
74. Clapp, C., et al., *Peptide hormone regulation of angiogenesis*. *Physiological reviews*, 2009. **89**(4): p. 1177-1215.
75. Prabhakar, V. and J. Davis, *Hyperprolactinaemia*. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2008. **22**(2): p. 341-353.
76. Citrome, L., *Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis*. *J Psychopharmacol*, 2008. **22**(2 Suppl): p. 90-7.
77. Rosenbloom, A.L., *Hyperprolactinemia with antipsychotic drugs in children and adolescents*. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010. **2010**.
78. Mackin, P., et al., *Prolactin and smoking status in antipsychotic-treated patients*. *J Psychopharmacol*, 2011. **25**(5): p. 698-703.



79. Zhang, X., et al., *Serum prolactin and smoking status in chronic antipsychotic-treated male patients with schizophrenia*. *Psychiatry Res*, 2013. **209**(2): p. 239-41.
80. Ohta, C., et al., *The effect of smoking status on the plasma concentration of prolactin already elevated by risperidone treatment in schizophrenia patients*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011. **35**(2): p. 573-6.
81. Casanueva, F.F., et al., *Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas*. *Clinical endocrinology*, 2006. **65**(2): p. 265-273.
82. Veselinovic, T., et al., *Impact of different antidopaminergic mechanisms on the dopaminergic control of prolactin secretion*. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2011. **31**(2): p. 214-220.
83. Yasui-Furukori, N., et al., *Gender-specific prolactin response to antipsychotic treatments with risperidone and olanzapine and its relationship to drug concentrations in patients with acutely exacerbated schizophrenia*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2010. **34**(3): p. 537-540.
84. Sawamura, K., et al., *Gender differences in prolactin elevation induced by olanzapine in Japanese drug-naïve schizophrenic patients*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2006. **30**(8): p. 1511-1514.
85. Montgomery, J., et al., *Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004. **65**(11): p. 1491-1498.
86. Schlechte, J.A., *The macroprolactin problem*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. **87**(12): p. 5408-5409.
87. Whittaker, P., T. Wilcox, and T. Lind, *Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big, big prolactin*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1981. **53**(4): p. 863-866.
88. Jackson, R.D., J. Wortsman, and W.B. Malarkey, *Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor*. *The American journal of medicine*, 1985. **78**(2): p. 346-350.
89. Vallette-Kasic, S., et al., *Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. **87**(2): p. 581-588.
90. Rennert, J. and A. Doerfler, *Imaging of sellar and parasellar lesions*. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2007. **109**(2): p. 111-124.
91. McPherson, M.E. and L. Korfine, *Menstruation across time: menarche, menstrual attitudes, experiences, and behaviors*. *Women's Health Issues*, 2004. **14**(6): p. 193-200.
92. Brantelid, I.E., H. Nilvér, and S. Alehagen, *Menstruation During a Lifespan: A Qualitative Study of Women's Experiences*. *Health care for women international*, 2014(ahead-of-print).

93. Aydos, S.E., A.H. Elhan, and A. Tükün, *Is telomere length one of the determinants of reproductive life span?* Archives of gynecology and obstetrics, 2005. **272**(2): p. 113-116.
94. Harlow, S., *Menstruation and menstrual disorders: the epidemiology of menstruation and menstrual dysfunction.* Women and Health, Goldman M, Hatch M (editors). San Diego, CA: Academic Press, 2000: p. 99-113.
95. Park, S.J., L.T. Goldsmith, and G. Weiss, *Age-related changes in the regulation of luteinizing hormone secretion by estrogen in women.* Experimental Biology and Medicine, 2002. **227**(7): p. 455-464.
96. Ecochard, R. and A. Gougeon, *Side of ovulation and cycle characteristics in normally fertile women.* Human Reproduction, 2000. **15**(4): p. 752-755.
97. Bakos, O., et al., *Ultrasonographical and hormonal description of the normal ovulatory menstrual cycle.* Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1994. **73**(10): p. 790-796.
98. Golden, N.H. and J.L. Carlson, *The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent.* Annals of the New York Academy of Sciences, 2008. **1135**(1): p. 163-178.
99. Wilcox, A.J., C.R. Weinberg, and D.D. Baird, *Timing of sexual intercourse in relation to ovulation—effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby.* New England Journal of Medicine, 1995. **333**(23): p. 1517-1521.
100. Waller, K., et al., *Use of urine biomarkers to evaluate menstrual function in healthy premenopausal women.* American journal of epidemiology, 1998. **147**(11): p. 1071-1080.
101. Mihm, M., S. Gangooly, and S. Muttukrishna, *The normal menstrual cycle in women.* Anim Reprod Sci, 2011. **124**(3-4): p. 229-36.
102. Salamonsen, L.A., *Current concepts of the mechanisms of menstruation: a normal process of tissue destruction.* Trends in Endocrinology & Metabolism, 1998. **9**(8): p. 305-309.
103. Whitehouse, H.B., *On the Physiology and Pathology of Uterine Haemorrhage.* 1914: Lancet.
104. Crawford, P., *Attitudes to menstruation in seventeenth-century England.* Past and Present, 1981: p. 47-73.
105. Drife, J., *A cultural and historical perspective on menstruation.* Disorders of the menstrual cycle, ed. I.T.C. P.M.S. O'Brien, A.B.MacLean (Eds), . 2000, London: RCOG Press.
106. Dean-Jones, L. *Menstrual bleeding according to the Hippocratics and Aristotle.* in *Transactions of the American Philological Association.* 1989. JSTOR.
107. Πλούταρχος, *Ηθικά.* Vol. Τόμος 16. 1996: Εκδ. Κάκτος.

108. Y.Beyene, *From menarche to menopause: Reproductive lives of peasant women in two cultures*. 1989: books.google.com.
109. WEBB, A., *Studies in the Pathology of Abnormal Uterine Bleeding*. Obstetrical & Gynecological Survey, 1952. **7**(2): p. 251.
110. Munro, M.G., *Abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Part I—Pathogenesis and clinical investigation*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 1999. **6**(4): p. 391-419.
111. Magian, A.C., *The Practitioners Manual of Gynaecology*. 1928: Heinemann Med.
112. Brenner, P.F., *Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding*. American journal of obstetrics and gynecology, 1996. **175**(3): p. 766-769.
113. Churchill, F., *Menorrhagia. Chapter V. Outlines of the principal diseases of women*. 1838, Dublin and London: Martin Keene and Son.
114. Bayer, S.R. and A.H. DeCherney, *Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding*. Jama, 1993. **269**(14): p. 1823-1828.
115. Ayers, D.M.M., J.E.S. Lappin, and L.M. Liptok, *Abnormal vs. dysfunctional uterine bleeding: What's the difference?* Nursing2013, 2004. **34**: p. 11-14.
116. F.F.Ferri, *Dysfunctional uterine bleeding*. Ferri's clinical advisor. St.Louis: Mosby.
117. Skull, J., *Amenorrhoea*. Current Obstetrics & Gynaecology, 2001. **11**(4): p. 225-232.
118. Ledger, W.L. and J. Skull, *Amenorrhoea: investigation and treatment*. Current Obstetrics & Gynaecology, 2004. **14**(4): p. 254-260.
119. Hayden, C.J. and A.H. Balen, *Primary amenorrhoea: investigation and treatment*. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, 2007. **17**(7): p. 199-204.
120. Heiman, D.L., *Amenorrhea*. Prim Care, 2009. **36**(1): p. 1-17, vii.
121. Seshadri, L., et al., *Endocrine profile of women with amenorrhea and oligomenorrhea*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1994. **45**(3): p. 247-252.
122. *Current evaluation of amenorrhea*. Fertil Steril, 2004. **82**(1): p. 266-72.
123. Kelley, K., et al., *Psychological correlations with secondary amenorrhea*. Psychosomatic medicine, 1954. **16**(2): p. 129-147.
124. Basak, S. and A. Prakash, *Investigation and treatment of primary amenorrhoea*. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, 2013. **23**(12): p. 364-369.
125. Roberts-Wilson, T.K., J.B. Spencer, and C.R. Fantz, *Using an algorithmic approach to secondary amenorrhea: Avoiding diagnostic error*. Clinica Chimica Acta, 2013. **423**: p. 56-61.
126. Medicine, P.C.o.A.S.f.R., *Current evaluation of amenorrhea*. Fertility and sterility, 2008. **90**(5 Suppl): p. S219.

127. Ajmal, A., H. Joffe, and L.B. Nachtigall, *Psychotropic-Induced Hyperprolactinemia: A Clinical Review*. Psychosomatics, 2014. **55**(1): p. 29-36.
128. Hummer, M. and J. Huber, *Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia*. Curr Med Res Opin, 2004. **20**(2): p. 189-97.
129. Naidoo, U., D.C. Goff, and A. Klibanski, *Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents*. Psychoneuroendocrinology, 2003. **28 Suppl 2**: p. 97-108.
130. Kuruvilla, A., et al., *A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1992. **19**(9): p. 603-6.
131. Meltzer, H.Y., E.J. Sachar, and A.G. Frantz, *Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients*. Arch Gen Psychiatry, 1974. **31**(4): p. 564-9.
132. Tsigkaropoulou, E., et al., *Hypogonadism due to hyperprolactinemia and subsequent first episode of psychosis*. Gend Med, 2012. **9**(1): p. 56-60.
133. Aston, J., et al., *Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010. **34**(7): p. 1342-4.
134. Kahn, R.S., et al., *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial*. Lancet, 2008. **371**(9618): p. 1085-97.
135. Segal, M., et al., *Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia patients*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007. **31**(2): p. 378-82.
136. Garcia-Rizo, C., et al., *Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis*. Schizophr Res, 2012. **134**(1): p. 16-9.
137. Riecher-Rossler, A., et al., *Hyperprolactinemia in antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis*. Psychol Med, 2013. **43**(12): p. 2571-82.
138. Rybakowski, J.K., et al., *Functional -1149 g/t polymorphism of the prolactin gene in schizophrenia*. Neuropsychobiology, 2012. **65**(1): p. 41-4.
139. Bushe, C., M. Shaw, and R.C. Peveler, *A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia*. J Psychopharmacol, 2008. **22**(2 Suppl): p. 46-55.
140. Wong, J. and M.V. Seeman, *Prolactin, menstrual irregularities, quality of life*. Schizophr Res, 2007. **91**(1-3): p. 270-1.
141. Rivera, J.L., et al., *Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups*. Clin Endocrinol (Oxf), 1976. **5**(3): p. 273-82.

142. Jung, D.U., et al., *The prevalence of hyperprolactinemia after long-term haloperidol use in patients with chronic schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol, 2005. **25**(6): p. 613-5.
143. Smith, S., et al., *Antipsychotics and hypogonadism in patients with schizophrenia*. Schizophrenia Research, 2000. **41**(1): p. 218.
144. Spitzer, M., R. Sajjad, and F. Benjamin, *Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy*. Obstet Gynecol, 1998. **91**(5 Pt 1): p. 693-5.
145. Crawford, A.M., C.M. Beasley, Jr., and G.D. Tollefson, *The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations*. Schizophr Res, 1997. **26**(1): p. 41-54.
146. Meltzer, H.Y., D.A. Busch, and V.S. Fang, *Serum neuroleptic and prolactin levels in schizophrenic patients and clinical response*. Psychiatry Res, 1983. **9**(4): p. 271-83.
147. Molitch, M.E., *Medication-induced hyperprolactinemia*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(8): p. 1050-7.
148. Tschoner, A., et al., *Is second-generation antipsychotic-induced hyperprolactinemia due to biologically active prolactin or to biologically inactive macroprolactin? Results from a prospective study*. J Clin Psychiatry, 2009. **70**(2): p. 293-4.
149. Suzuki, Y., et al., *Differences in plasma prolactin levels in patients with schizophrenia treated on monotherapy with five second-generation antipsychotics*. Schizophr Res, 2013. **145**(1-3): p. 116-9.
150. Hagen, C., et al., *The effect of sulpiride induced hyperprolactinaemia on glucose tolerance and insulin secretion in normal subjects*. Clin Endocrinol (Oxf), 1979. **10**(1): p. 55-60.
151. Kleinberg, D.L., et al., *Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone*. J Clin Psychopharmacol, 1999. **19**(1): p. 57-61.
152. Kearns, A.E., et al., *Risperidone-associated hyperprolactinemia*. Endocr Pract, 2000. **6**(6): p. 425-9.
153. David, S.R., et al., *The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia*. Clin Ther, 2000. **22**(9): p. 1085-96.
154. Bushe, C. and M. Shaw, *Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics*. J Psychopharmacol, 2007. **21**(7): p. 768-73.
155. Knegtering, R., et al., *Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(5): p. 1010-2.

156. Skopek, M. and P. Manoj, *Hyperprolactinaemia during treatment with paliperidone*. *Australas Psychiatry*, 2010. **18**(3): p. 261-3.
157. Kapur, S., et al., *5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation*. *Am J Psychiatry*, 1998. **155**(7): p. 921-8.
158. Polishuk, W.Z. and S. Kulcsar, *Effects of chlorpromazine on pituitary function*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1956. **16**(2): p. 292-3.
159. Melkersson, K., *Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients*. *J Clin Psychiatry*, 2005. **66**(6): p. 761-7.
160. Kane, J.M., et al., *Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine*. *J Clin Psychiatry*, 2007. **68**(2): p. 213-23.
161. Kopecek, M., et al., *Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride*. *Neuro Endocrinol Lett*, 2004. **25**(6): p. 419-22.
162. Paparrigopoulos, T., et al., *Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007. **31**(1): p. 92-6.
163. Lee, B.H., et al., *Hyperprolactinemia induced by low-dosage amisulpride in Korean psychiatric patients*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2012. **66**(1): p. 69-73.
164. Goff, D.C., et al., *An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder*. *J Clin Psychopharmacol*, 1998. **18**(4): p. 296-304.
165. Otani, K., et al., *Correlation between prolactin response and therapeutic effects of zotepine in schizophrenic patients*. *Int Clin Psychopharmacol*, 1994. **9**(4): p. 287-9.
166. von Bardeleben, U., O. Benkert, and F. Holsboer, *Clinical and neuroendocrine effects of zotepine--a new neuroleptic drug*. *Pharmacopsychiatry*, 1987. **20**(1 Spec No): p. 28-34.
167. Melmed, S., *The Pituitary*. 2010: Academic Press. 744.
168. Wieck, A. and P. Haddad, *Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences Selective literature review*. *The British Journal of Psychiatry*, 2003. **182**(3): p. 199-204.
169. Madhusoodanan, S., S. Parida, and C. Jimenez, *Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review*. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2010. **25**(4): p. 281-297.
170. Perkins, R.B., J.E. Hall, and K.A. Martin, *Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability, and response to neurotransmitter modulation*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. **84**(6): p. 1905-11.

171. Smith, S., et al., *The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis*. J Clin Psychopharmacol, 2002. **22**(2): p. 109-14.
172. Beumont, P.J., et al., *The effects of phenothiazines on endocrine function: I. Patients with inappropriate lactation and amenorrhoea*. Br J Psychiatry, 1974. **124**(0): p. 413-9.
173. Ghadirian, A.M., G. Chouinard, and L. Annable, *Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients*. J Nerv Ment Dis, 1982. **170**(8): p. 463-7.
174. Peuskens, J., P. Sienaert, and M. De Hert, *Sexual dysfunction: The unspoken side effect of antipsychotics*. Eur Psychiatry, 1998. **13**(1 Suppl 1): p. 23s-30s.
175. Kim, J., et al., *Menstrual irregularities and sex hormones in female patients treated with conventional antipsychotics for more than 5 years*. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 2010. **8**: p. 21-25.
176. Bargiota, S., et al., *The Effects of Antipsychotics on Prolactin Levels and Women's Menstruation*. Schizophrenia research and treatment, 2013. **2013**.
177. Marken, P.A., R.F. Haykal, and J.N. Fisher, *Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia*. Clin Pharm, 1992. **11**(10): p. 851-6.
178. Nonacs, R., *Antipsychotic treatment and menstrual irregularity*. Proceedings of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association Chicago, Ill, USA, May 2000: p. 13-18.
179. Breier, A.F., et al., *Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(2): p. 294-8.
180. Feldman, D. and J.F. Goldberg, *A preliminary study of the relationship between clozapine-induced weight gain and menstrual irregularities in schizophrenic, schizoaffective, and bipolar women*. Ann Clin Psychiatry, 2002. **14**(1): p. 17-21.
181. Takahashi, H., et al., *Effectiveness of switching to quetiapine for neuroleptic-induced amenorrhea*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2003. **15**(3): p. 375-7.
182. Saitis, M., et al., *Aripiprazole resolves amisulpride and ziprasidone-induced hyperprolactinemia*. Psychiatry Clin Neurosci, 2008. **62**(5): p. 624.
183. Mak, K. and S. Lai, *Use of amisulpride in a psychiatric outpatient clinic in Hong Kong*. Hong Kong Journal of Psychiatry, 2004. **14**(2): p. 2-27.
184. Raj, R. and B.S. Sidhu, *Hyperprolactinaemia with amisulpride*. Indian J Psychiatry, 2008. **50**(1): p. 54-6.
185. Crawford, A.M.K., C.M. Beasley Jr, and G.D. Tollefson, *The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations*. Schizophrenia research, 1997. **26**(1): p. 41-54.
186. Wu, R.-R., et al., *Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double-blind,*

- randomized, placebo-controlled study*. American Journal of Psychiatry, 2012. **169**(8): p. 813-821.
187. Morrison, L.A., et al., *Women's attitudes about menstruation and associated health and behavioral characteristics*. American journal of health behavior, 2010. **34**(1): p. 90-100.
188. Zhang-Wong, J. and M. Seeman, *Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk*. Archives of women's mental health, 2002. **5**(3): p. 93-98.
189. Laursen, T.M. and T. Munk-Olsen, *Reproductive patterns in psychotic patients*. Schizophrenia research, 2010. **121**(1): p. 234-240.
190. Davidson, S., et al., *Risk factors for HIV/AIDS and hepatitis C among the chronic mentally ill*. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 2001. **35**(2): p. 203-209.
191. Solari, H., *Psychotic denial of pregnancy*. Current Women's Health Reviews, 2010. **6**(1): p. 22-27.
192. Beier, K.M., R. Wille, and J. Wessel, *Denial of pregnancy as a reproductive dysfunction: A proposal for international classification systems*. Journal of psychosomatic research, 2006. **61**(5): p. 723-730.
193. Boughton, M.A., *Premature menopause: multiple disruptions between the woman's biological body experience and her lived body*. Journal of Advanced Nursing, 2002. **37**(5): p. 423-430.
194. Borrás, L., P. Huguelet, and A. Eytan, *Delusional "pseudotranssexualism" in schizophrenia*. Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes, 2007. **70**(2): p. 175-179.
195. Baltieri, D.A. and A.G. De Andrade, *Schizophrenia modifying the expression of gender identity disorder*. The journal of sexual medicine, 2009. **6**(4): p. 1185-1188.
196. La Torre, D. and A. Falorni, *Pharmacological causes of hyperprolactinemia*. Therapeutics and clinical risk management, 2007. **3**(5): p. 929.
197. Miller, K.K., *Management of hyperprolactinemia in patients receiving antipsychotics*. Management, 2004. **10**(1).
198. Haddad, P.M. and S.G. Sharma, *Adverse effects of atypical antipsychotics*. CNS drugs, 2007. **21**(11): p. 911-936.
199. Aydin, Y., et al., *Cabergoline versus bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: A randomised, open-label study*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2010. **150**(2): p. 203-206.
200. Lee, M.S., et al., *Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: Eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study*. Psychiatry and clinical neurosciences, 2010. **64**(1): p. 19-27.



201. Bostwick, J.R., S.K. Guthrie, and V.L. Ellingrod, *Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia*. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2009. **29**(1): p. 64-73.
202. Berterö, C., *What do women think about menopause? A qualitative study of women's expectations, apprehensions and knowledge about the climacteric period*. *International Nursing Review*, 2003. **50**(2): p. 109-118.
203. Powell, A.D., *The medication life*. *The Journal of psychotherapy practice and research*, 2001. **10**(4): p. 217.
204. Chen, H., et al., *Risk factors for medication-induced amenorrhea in first-episode female Chinese patients with schizophrenia treated with risperidone*. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 2013. **25**(1): p. 40-47.
205. Brush, A.L., *Attitudes, emotional and physical symptoms commonly associated with menstruation in 100 women*. *American journal of orthopsychiatry*, 1938. **8**(2): p. 286.
206. Snowden, R. and B. Christian, *Patterns and perceptions of menstruation: A World Health Organization international study*. London: Croom Helm, 1983. **339**.
207. Cronje, H. and I. Kritzinger, *Menstruation: symptoms, management and attitudes in university students*. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1991. **35**(2): p. 147-150.
208. Sveinsdóttir, H., *The attitudes towards menstruation among Icelandic nursing students—Their relationship with menstrual preparation and menstrual characteristics*. *Scandinavian journal of caring sciences*, 1993. **7**(1): p. 37-41.
209. McMaster, J., K. Cormie, and M. Pitts, *Menstrual and premenstrual experiences of women in a developing country*. *Health Care for women international*, 1997. **18**(6): p. 533-541.
210. Britton, C.J. *Learning about "the curse": An anthropological perspective on experiences of menstruation*. in *Women's Studies International Forum*. 1996. Elsevier.
211. Beausang, C.C. and A.G. Razor, *Young Western women's experiences of menarche and menstruation*. *Health Care for Women International*, 2000. **21**(6): p. 517-528.
212. Brooks-Gunn, J. and D.N. Ruble, *The menstrual attitude questionnaire*. *Psychosomatic Medicine*, 1980. **42**(5): p. 503-512.
213. Lu, Z.y.J., *The relationship between menstrual attitudes and menstrual symptoms among Taiwanese women*. *Journal of advanced nursing*, 2001. **33**(5): p. 621-628.
214. Garg, S., N. Sharma, and R. Sahay, *Socio-cultural aspects of menstruation in an urban slum in Delhi, India*. *Reproductive Health Matters*, 2001. **9**(17): p. 16-25.
215. Lee, S., *Health and sickness: The meaning of menstruation and premenstrual syndrome in women's lives*. *Sex Roles*, 2002. **46**(1-2): p. 25-35.

216. Tang, C.S.-K., D.Y.-L. Yeung, and A.M. Lee, *Psychosocial correlates of emotional responses to menarche among Chinese adolescent girls*. Journal of adolescent health, 2003. **33**(3): p. 193-201.
217. Marván, M.L., S. Cortés-Iniestra, and R. González, *Beliefs about and attitudes toward menstruation among young and middle-aged Mexicans*. Sex Roles, 2005. **53**(3-4): p. 273-279.
218. Estanislau do Amaral, M.C., et al., *Menstruation and amenorrhea: opinion of Brazilian women*. Contraception, 2005. **72**(2): p. 157-161.
219. Sánchez-Borrego, R. and C. García-Calvo, *Spanish women's attitudes towards menstruation and use of a continuous, daily use hormonal combined contraceptive regimen*. Contraception, 2008. **77**(2): p. 114-117.
220. Hoerster, K.D., J.C. Chrisler, and J.G. Rose, *Attitudes toward and experience with menstruation in the US and India*. Women & health, 2003. **38**(3): p. 77-95.
221. Chaturvedi, S.K. and P.S. Chandra, *Sociocultural aspects of menstrual attitudes and premenstrual experiences in India*. Social Science & Medicine, 1991. **32**(3): p. 349-351.
222. Wister, J.A., M.L. Stubbs, and C. Shipman, *Mentioning Menstruation: A Stereotype Threat that Diminishes Cognition?* Sex roles, 2013. **68**(1-2): p. 19-31.
223. Fava, G.A., et al., *Depression, hostility and anxiety in hyperprolactinemic amenorrhea*. Psychotherapy and psychosomatics, 1981. **36**(2): p. 122-128.
224. Kim, Y.H., et al., *A study on depression, anxiety and quality of life in amenorrhea schizophrenics treated with risperidone*. Journal of Korean Neuropsychiatric Association, 2004. **43**(5): p. 537-545.
225. Kim, M.-H., et al., *Effects of Antipsychotics-Induced Amenorrhea on Attitudes Toward Treatment and Quality of Life in Women with Schizophrenia*. Korean Journal of Psychopharmacology, 2011. **22**(4): p. 199-207.
226. Παναγιώτης Σίμος, Α.Κ., *Μέθοδοι έρευνας στην ψυχολογία και τη γνωστική νευροεπιστήμη*. 2003: Εκδ.Παπαζήση.
227. Gilson, G., et al., *Prolactin results for samples containing macroprolactin are method and sample dependent*. Clinical chemistry, 2001. **47**(2): p. 331-333.
228. [www.chem.uoa.gr/courses/.../7h-8h\\_SPECTR.pdf](http://www.chem.uoa.gr/courses/.../7h-8h_SPECTR.pdf).
229. Rojanasakul, A., U. Udomsubpayakul, and S. Chinsomboon, *Chemiluminescence immunoassay versus radioimmunoassay for the measurement of reproductive hormones*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1994. **45**(2): p. 141-146.
230. Kevin Corcoran, J.F., *Measures for clinical practice*. 3rd ed. Psychology. Vol. 2: Adults. 2000: Free Press. 960.
231. Del Boca, F.K. and J.A. Noll, *Truth or consequences: the validity of self-report data in health services research on addictions*. Addiction, 2000. **95**(11s3): p. 347-360.

232. Derogatis, L.R., *SCL-90-R: Administration, scoring & procedures manual-II for the R (evised) version and other instruments of the psychopathology rating scale series*. 1992: Clinical psychometric research, Incorporated.
233. Derogatis, L.R., *SCL-90-R*. Administration, scoring and procedures manual, 1983. **111**.
234. Eaton, W.W., et al., *Screening for psychosis in the general population with a self-report interview*. The Journal of nervous and mental disease, 1991. **179**(11): p. 689-693.
235. Kessler, R.C., et al., *Methodological issues in assessing psychiatric disorders with self-reports*. The science of self-report: Implications for research and practice, 2000: p. 229-255.
236. Blazer, D.G. and R.C. Kessler, *The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey*. Age (years), 1994. **15**(24): p. 24.7.
237. Derogatis LR, L.R., Covi L., *SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale - preliminary report*. Psychopharmacol Bull, 1973(9): p. 13-28.
238. Derogatis, L.R., *Symptom Checklist-90-Revised*. in *Handbook of psychiatric measures*. 2000, American Psychiatric Association. p. 81-84.
239. Wildler, A., *The Cosnell Medical Index and manual*. 1948, New York: Psychological Corporation.
240. Parloff, M.B., H.C. Kelman, and J.D. Frank, *Comfort, effectiveness, and self-awareness as criteria of improvement in psychotherapy*. American Journal of Psychiatry, 1954. **111**(5): p. 343-352.
241. Derogatis, L.R., et al., *The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory*. Behavioral science, 1974. **19**(1): p. 1-15.
242. Derogatis, L.R. and R. Unger, *Symptom Checklist-90-Revised*. Corsini encyclopedia of psychology, 2010.
243. Garyfallos, G., et al., *Greek version of the General Health Questionnaire: accuracy of translation and validity*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1991. **84**(4): p. 371-378.
244. Gotlib, I.H., *Depression and general psychopathology in university students*. Journal of abnormal psychology, 1984. **93**(1): p. 19.
245. Donias, S., A. Karastergiou, and N. Manos, *Standardization of the symptom checklist-90-R rating scale in a Greek population*. Psychiatriki, 1991.
246. Woods, S.W., *Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics*. Journal of Clinical Psychiatry, 2003. **64**(6): p. 663-667.
247. Cooley, W.W. and P.R. Lohnes, *Multivariate data analysis*. 1971: J. Wiley.

248. Dunteman, G.H., *Introduction to multivariate analysis*. 1984: Sage Publications Thousand Oaks, California.
249. Morrison, D., F., 1967. *Multivariate Statistical Methods*. New York: McGraw Hill. **1**: p. 76.
250. Overall, J.E.a.C.J.K., *Applied Multivariate Analysis*. 1972, New York: McGraw-Hill.
251. Tabachnick, B.G.a.L.S.F., *Using Multivariate Statistics*. 1996, New York.: Harper Collins College Publishers.
252. Grimm, L.G.a.Y., P. R., *Reading and Understanding Multivariate Statistics*. 1995, Washington D. C: American Psychological Association.
253. Huberty, C.J.a.O., S., *Applied MANOVA and Discriminant Analysis*. second ed. 2006, Hoboken, New Jersey: John Wiley and Sons, Inc.
254. Stevens, J.P., *Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences*. Fourth ed. 2002, Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Inc.
255. Tatsuoka, M.M., *Multivariate Analysis: Techniques for Educational and Psychological Research*. 1971, New York: John Wiley and Sons.
256. Lieberman, J.A., et al., *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(12): p. 1209-1223.
257. Fraguas, D., et al., *Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons*. European Neuropsychopharmacology, 2011. **21**(8): p. 621-645.
258. Zhang, X.Y., et al., *Risperidone-induced increase in serum prolactin is correlated with positive symptom improvement in chronic schizophrenia*. Psychiatry research, 2002. **109**(3): p. 297-302.
259. Esel, E., et al., *Effects of olanzapine and haloperidol on serum prolactin levels in male schizophrenic patients*. Psychoneuroendocrinology, 2001. **26**(6): p. 641-647.
260. Beasley Jr, C.M., et al., *Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial*. European Neuropsychopharmacology, 1997. **7**(2): p. 125-137.
261. Atmaca, M., et al., *Quetiapine is not associated with increase in prolactin secretion in contrast to haloperidol*. Arch Med Res, 2002. **33**(6): p. 562-5.
262. Arvanitis, L.A. and B.G. Miller, *Multiple fixed doses of "Seroquel"(quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo*. Biological psychiatry, 1997. **42**(4): p. 233-246.
263. Kellner, R., et al., *Hyperprolactinemia, distress, and hostility*. Am J Psychiatry, 1984. **141**(6): p. 759-763.
264. Bridges, R.S., et al., *Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats*. Science, 1985. **227**(4688): p. 782-784.

265. Keller, S., A. Neuhaus-Theil, and H. Quabbe, *Psychological correlates of prolactin secretion: aggression and depression*. Acta Endocrinologica, 1985. **110**(1 Suppla): p. S118-S119.
266. Seeman, M.V., *Antipsychotic-induced amenorrhea*. Journal of Mental Health, 2011. **20**(5): p. 484-491.
267. Wolf, J. and U. Fiedler, *Hyperprolactinemia and amenorrhea associated with olanzapine normalized after addition of aripiprazole*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2007. **32**(2): p. 197-198.
268. Fioroni, L., et al., *Personality traits in secondary amenorrhea*. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology, 1991. **12**(1): p. 67-76.
269. Yen, S. and R. Jaffe, *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, p 393. Philadelphia: WB Saunders, 1991.
270. Schindler, A., et al., *The endocrine profile of psychogenic amenorrhea: correlates of hormonal and psychosomatic findings and effect of therapy*. Emotions and Reproduction, 1979. **20**: p. 169-172.
271. Marcus, M.D., T.L. Loucks, and S.L. Berga, *Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea*. Fertility and sterility, 2001. **76**(2): p. 310-316.
272. Facchinetti, F., et al., *Psychosomatic disorders related to gynecology*. Psychotherapy and psychosomatics, 1992. **58**(3-4): p. 137-154.
273. Verri, A., et al., *Eating disorders and Axis I psychiatric comorbidity in amenorrheic women*. International Journal of Eating Disorders, 1998. **24**(2): p. 137-146.
274. Giles, D. and S. Berga, *Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison*. Fertility and sterility, 1993. **60**(3): p. 486-492.

## 13.ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### 13.1 Φόρμα συγκατάθεσης ασθενούς- Δημογραφικά στοιχεία

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ : *Ψυχολογικές συνέπειες από την έλλειψη εμμήνου ρύσεως, λόγω της υπερπρολακτιναιμίας, σε γυναίκες 18-45 ετών, που πάσχουν από ψύχωση, και λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με τυπικά ή άτυπα αντιψυχωσικά* ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ: Μπαργιώτα Σταυρούλα

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ : Αγγελόπουλος Ν., Μπονώτης Κ., Μεσσήνης Ι

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : Αγγελόπουλος Ν.

### ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ

**I. Σκοπός:** Ο στόχος αυτής της έρευνας είναι η διερεύνηση της ύπαρξης συνεπειών σε ψυχολογικό επίπεδο σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας που εμφανίζουν διαταραχές εμμήνου ρύσεως ώστε να βοηθηθεί η θεραπευτική διαδικασία και να δοθεί έμφαση στην επιλογή φαρμακευτικής αγωγής, στην αντιμετώπιση και την προσέγγιση της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών.

**II. Διαδικασία:** Η συμμετοχή σας στην έρευνα θα συμβάλλει σημαντικά στη γνώση και κρίνεται απαραίτητη για την εξέλιξη της επιστήμης. Περιλαμβάνει τη συμπλήρωση σύντομων ερωτηματολογίων και μία αιμοληψία για την εξακρίβωση των επιπέδων της ορμόνης PRL. Σας ενημερώνουμε ότι όλα τα προσωπικά στοιχεία και δεδομένα θα παραμείνουν απόρρητα και θα χρησιμοποιηθούν **μόνο** από τους συμμετέχοντες στην έρευνα και μόνο για επιστημονικούς σκοπούς. Μετά την ολοκλήρωση της έρευνας τα δεδομένα θα βρίσκονται στη διάθεσή σας σε περίπτωση που τα ζητήσετε. Για οποιαδήποτε επιπλέον πληροφορία μη διστάσετε να επικοινωνήσετε με την υπεύθυνη της έρευνας:

Μπαργιώτα Σταυρούλα,

Ιατρός, Υπ. Διδάκτωρ Παν/μίου Θεσσαλίας

[stbargiota@med.uth.gr](mailto:stbargiota@med.uth.gr), τηλ. επικοινωνίας +306974474599

### III. Όροι συμμετοχής :

- ✓ Γνωρίζω το σκοπό της έρευνας και γνωρίζω τα οφέλη και τις πρακτικές απαιτήσεις που περιλαμβάνει.
- ✓ Γνωρίζω ότι έχω το δικαίωμα να διακόψω τη συμμετοχή μου οποιαδήποτε στιγμή χωρίς καμία κύρωση ή προκατάληψη προς το πρόσωπό μου.
- ✓ Κατανοώ πως θα διαφυλαχθεί το απόρρητο των πληροφοριών που θα δώσω σε αυτό το ερευνητικό έργο.
- ✓ Συμφωνώ με την προσδοκώμενη χρήση των δεδομένων, ιδίως σε ό,τι αφορά τη δημοσίευση και τη διάχυση των αποτελεσμάτων.

ΟΝΟΜΑ.....ΕΠΙΘΕΤΟ.....

ΥΠΟΓΡΑΦΗ.....ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ.....

### IV. Κριτήρια συμμετοχής

A. Ημερομηνία γέννησης (έτος).....

B. Ιθαγένεια: .....

Γ. Ημερομηνία τελευταίας φυσιολογικής εμμήνου ρύσεως.....

Δ. Λαμβάνετε κάποια άλλα φάρμακα εκτός από εκείνα που σας χορηγεί ο ψυχίατρος σας; ΟΧΙ.....ΝΑΙ.....ποια.....

Ε. Έχετε ποτέ διαγνωσθεί να πάσχετε από κάποια άλλη γνωστή οργανική νόσο ή σύνδρομο;

ΟΧΙ.....ΝΑΙ.....ποια.....

ΣΤ. Υπάρχει πιθανότητα, από όσο γνωρίζετε, να είστε έγκυος; ΝΑΙ.....ΟΧΙ.....

*ΠΡΟΣΟΧΗ! Μη σημειώσετε τίποτα στις παρακάτω ερωτήσεις, συμπληρώνονται από ειδικό..*

Z. Διάγνωση :.....

H. Φαρμακευτική αγωγή:.....

Θ. Τύπος εμμηνορυσιακής διαταραχής:.....

I. Ημερομηνία συμπλήρωσης ερωτηματολογίων:.....

Ια. Επίπεδα PRL:.....

Ιβ. Ημερομηνία αιμοληψίας:.....

ΕΥΧΑΡΙΣΤΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΑΣ

Παρακάτω ακολουθούν τα ερωτηματολόγια στα οποία χρειάζεται να απαντήσετε για την ολοκλήρωση της ερευνητικής διαδικασίας

### 13.2 Κλίμακα ψυχοπαθολογίας Symptom Checklist-90-R, SCL-90-R L.R. Derogatis, 1977

Ελληνική στάθμιση & προσαρμογή: Σ. Ντώνιας, Α. Καραστεργίου, Ν. Μάνος 1991

Παρακάτω υπάρχει ένας κατάλογος από προβλήματα και ενοχλήματα που έχουν μερικές φορές οι άνθρωποι. Διάβασε προσεκτικά το καθένα. Έπειτα, διάλεξε εκείνο τον αριθμό ο οποίος περιγράφει καλύτερα το **ΠΟΣΟ ΠΟΛΥ Σ' ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΕ Ή Σ' ΕΝΟΧΛΗΣΕ ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΜΗΝΑ ΠΟΥ ΠΕΡΑΣΕ, ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΗΜΕΡΙΝΗΣ ΜΕΡΑΣ**. Βάλε τον αριθμό στο τετράγωνο που βρίσκεται στα δεξιά του κάθε ενοχλήματος ή προβλήματος. Μην παραλείψεις κανένα και σημείωσε τον αριθμό σου. Διάβασε το παρακάτω παράδειγμα προτού αρχίσεις, κι αν έχεις απορίες ζήτησε να σου τις εξηγήσουν.

**ΠΟΣΟ ΣΕ ΕΝΟΧΛΗΣΑΝ:**

Π.χ. Πόνοι στο σώμα σου...

Απάντηση 0: Καθόλου

1: Λίγο

2: Μέτρια

3: Πολύ

4: Πάρα πολύ

Απάντηση.....

**ΠΟΣΟ ΣΕ ΕΝΟΧΛΗΣΑΝ: 0: Καθόλου**

**1: Λίγο**

**2: Μέτρια**

**3: Πολύ**

**4: Πάρα πολύ**

1. Πονοκέφαλοι .....
2. Νευρικότητα ή ταραχή μέσα σου .....
3. Επαναλαμβανόμενες δυσάρεστες σκέψεις που δεν φεύγουν από το μυαλό σου..
4. Τάση για λιποθυμία ή ζάλη .....
5. Απώλεια του ενδιαφέροντος ή της ευχαρίστησης στο σεξ .....
6. Διάθεση να κρίνεις του άλλους .....
7. Η ιδέα ότι κάποιος άλλος μπορεί να ελέγχει τις σκέψεις σου.....
8. Η αίσθηση ότι άλλοι φταίνε για τα περισσότερα από τα βάσανά σου.....
9. Δυσκολία να θυμάσαι .....
10. Δυσφορία για τσαπατσουλιά ή αμέλεια.....
11. Το να νιώθεις ενοχλημένη ή τσαντίλα.....
12. Πόνοι στην καρδιά ή στο στήθος.....
13. Το να νιώθεις φόβο σ' ανοιχτούς χώρους ή στο δρόμο.....
14. Το να νιώθεις πεσμένη ή επιβραδυμένη την ενεργητικότητά σου.....



**ΠΟΣΟ ΣΕ ΕΝΟΧΛΗΣΑΝ:**

**0: Καθόλου**

**1: Λίγο**

**2: Μέτρια**

**3: Πολύ**

**4: Πάρα πολύ**

15. Σκέψεις να βάλεις τέλος στη ζωή σου.....
16. Το ν' ακούς φωνές που οι άλλοι δεν τις ακούν.....
17. Τρεμούλα.....
18. Το να νιώθεις ότι τους περισσότερους ανθρώπους δεν μπορείς να τους εμπιστευτείς.....
19. Ανορεξία.....
20. Εύκολο κλάμα.....
21. Το να νιώθεις ντροπαλή ή όχι άνετα με το άλλο φύλο.....
22. Το να νιώθεις παγιδευμένη ή σε αδιέξοδο.....
23. Ξαφνικός φόβος χωρίς λόγο.....
24. Εκρήξεις θυμού που δεν μπορείς να ελέγξεις.....
25. Το να φοβάσαι να βγεις από το σπίτι μόνη σου.....
26. Το να κατηγορείς τον εαυτό σου για διάφορα πράγματα.....
27. Πόνοι στη μέση.....
28. Το να νιώθεις μπλοκαρισμένη να βγάλεις πέρα τις δουλειές σου.....
29. Το να νιώθεις μοναξιά.....
30. Το να νιώθεις τα κέφια σου πεσμένα.....
31. Το ν' ανησυχείς υπερβολικά για διάφορα πράγματα.....
32. Το να μην ενδιαφέρεσαι για ό,τι συμβαίνει.....
33. Το να νιώθεις φοβισμένη.....
34. Το να πληγώνονται εύκολα τα αισθήματά σου.....
35. Το να γνωρίζουν οι άλλοι τις προσωπικές σου σκέψεις.....
36. Το να αισθάνεσαι ότι οι άλλοι δεν σε καταλαβαίνουν ή δεν σε συμπονούν.....
37. Το να νιώθεις ότι οι άνθρωποι δεν είναι φιλικοί μαζί σου ή δεν σε χωνεύουν.....
38. Το να είσαι αναγκασμένος(η) να κάνεις όλα τα πράγματα πολύ αργά για να είσαι σίγουρη πως θα γίνουν σωστά.....
39. Το να χτυπάει η καρδιά σου πολύ δυνατά ή πολύ γρήγορα.....
40. Ναυτία ή ανακάτεμα στο στομάχι.....
41. Το να νιώθεις κατώτερος(η) από τους άλλους.....
42. Πόνοι και ευαισθησία στους μυς.....
43. Το να νιώθεις ότι σε παρακολουθούν ή σε χολιάζουν.....
44. Δυσκολία να σε πάρει ο ύπνος.....
45. Το να νιώθεις την ανάγκη να ελέγχεις και να επανελέγχεις ό,τι κάνεις.....
46. Δυσκολία να παίρνεις αποφάσεις.....

**ΠΟΣΟ ΣΕ ΕΝΟΧΛΗΣΑΝ:**

**0: Καθόλου**

**1: Λίγο**

**2: Μέτρια**

**3: Πολύ**

**4: Πάρα πολύ**

47. Το να φοβάσαι να ταξιδέψεις με λεωφορείο, τρένο ή τον υπόγειο.....
48. Δυσκολία να πάρεις αναπνοή.....
49. Ξαφνικά αισθήματα ζέστης ή κρύου.....
50. Το να είσαι αναγκασμένη ν' αποφεύγεις ορισμένα πράγματα ή χώρους ή δραστηριότητες, επειδή σε φοβίζουν.....
51. Το να σταματάει το μυαλό σου.....
52. Μουδιάσματα ή τσιμπήματα σε διάφορα μέρη του σώματος.....
53. Κόμπος στο λαιμό.....
54. Το να νιώθεις χωρίς ελπίδα για το μέλλον.....
55. Δυσκολία να συγκεντρωθείς.....
56. Το να νιώθεις αδυναμία σ' ορισμένα μέρη του σώματός σου.....
57. Το να νιώθεις υπερένταση ή τεντωμένη.....
58. Το να νιώθεις τα χέρια ή τα πόδια σου βαριά.....
59. Σκέψεις θανάτου ή ότι πεθαίνεις.....
60. Το να τρως υπερβολικά.....
61. Το να νιώθεις άνετα όταν οι άλλοι σε κοιτάζουν ή μιλούν για σένα.....
62. Το να έχεις σκέψεις που δεν είναι δικές σου.....
63. Το να σου 'ρχεται να χτυπήσεις, να τραυματίσεις ή να κάνεις κακό σε κάποιον.....
64. Το να ξυπνάς πολύ νωρίς το πρωί.....
65. Το να νιώθεις την ανάγκη να επαναλαμβάνεις τις ίδιες πράξεις, όπως π.χ. να πλένεσαι, να μετράς, να αγγίζεις.....
66. Ύπνος ανήσυχος ή ταραγμένος.....
67. Το να σου 'ρχεται να σπάσεις ή να τα κάνεις κομμάτια.....
68. Το να έχεις ιδέες ή πεποιθήσεις που δεν τις συμμερίζονται οι άλλοι.....
69. Το να παρατηρείς συνέχεια τον εαυτό σου και να νιώθεις άβολα όταν βρίσκεσαι με άλλους.....
70. Το να μην νιώθεις άνετα όταν βρίσκεσαι μέσα σε πλήθος, όπως π.χ. στην αγορά ή στον κινηματογράφο.....
71. Το να νιώθεις ότι το καθετί χρειάζεται μεγάλη προσπάθεια.....
72. Επεισόδια τρόμου ή πανικού.....
73. Το να μην νιώθεις άνετα όταν τρως ή πίνεις μπροστά σε άλλους.....
74. Το να καβγαδίζεις συχνά.....
75. Το να νιώθεις ανήσυχη όταν μένεις μόνη.....
76. Το να μην σου αναγνωρίζουν οι άλλοι όσο πρέπει τα επιτεύγματά σου.....
77. Το να νιώθεις μόνη ακόμη κι όταν βρίσκεσαι μαζί με άλλους.....

**ΠΟΣΟ ΣΕ ΕΝΟΧΛΗΣΑΝ:**

**0: Καθόλου**

**1: Λίγο**

**2: Μέτρια**

**3: Πολύ**

**4: Πάρα πολύ**

78. Το να νιώθεις τόσο ανήσυχη ώστε να μην μπορείς να κάτσεις σ' ένα μέρος.....
79. Αισθήματα αναξιοσύνης.....
80. Το αίσθημα ότι κάτι κακό θα συμβεί.....
81. Το να βάζεις τις φωνές ή να πετάς πράγματα.....
82. Το να φοβάσαι ότι θα λιποθυμήσεις μπροστά σε κόσμο.....
83. Το να νιώθεις πως οι άλλοι θα σ' εκμεταλλευτούν αν τους αφήσεις.....
84. Το να κάνεις σκέψεις για το σεξ που σου είναι ενοχλητικές.....
85. Η ιδέα ότι θα πρέπει να τιμωρηθείς για τις αμαρτίες σου.....
86. Σκέψεις και εικόνες τρομαχτικές.....
87. Η ιδέα ότι κάτι σοβαρό συμβαίνει με το σώμα σου.....
88. Το να μη νιώθεις ποτέ κοντά σε άλλο άτομο.....
89. Αισθήματα ενοχής.....
90. Η ιδέα ότι κάτι δεν πάει καλά με το μυαλό σου.....

### 13.2.1 Φύλλο βαθμολόγησης SCL-90-R

Στάθμιση και προσαρμογή: Σ.Ντώνιας, Α. Καραστεργίου, Ν.Μάνος

Γενικός Δείκτης συμπτωμάτων (ΓΔΣ):  $\Sigma \text{ όλων } \neq / 90 =$

Σύνολο Θετικών Συμπτωμάτων (ΣΘΣ) : αριθμός  $\neq$  με θετική βαθμολόγηση (δλδ. 1, 2, 3, 4)=

Δείκτης ενόχλησης από θετικά συμπτώματα (ΔΕΘΣ):  $\Sigma \text{ όλων } \neq / \Sigma \Theta \Sigma$

I. Σωματοποίηση:  $\Sigma \neq 1,4,12,27,40,42,48,49,53,53,56,58/12=$

II. Ψυχαναγκαστικότητα-καταναγκαστικότητα:  $\Sigma \neq 3,9,10,28,38,45,46,51,55,65/10=$

III. Διαπροσωπική ευαισθησία:  $\Sigma \neq 6,21,34,36,37,41,61,69,73/9=$

IV. Κατάθλιψη:  $\Sigma \neq 5,14,15,20,22,26,29,30,31,32,54,71,79/13=$

V. Άγχος:  $\Sigma \neq 2,17,23,33,39,57,72,78,80,86/10=$

VI. Θυμός-Επιθετικότητα:  $\Sigma \neq 11,24,63,67,74,81/6=$

VII. Φοβικό άγχος:  $\Sigma \neq 13,25,47,50,70,75,82/7=$

VIII. Παρανοειδής ιδεασμός:  $\Sigma \neq 8,18,43,68,76.83/6=$

IX. Ψυχωτισμός:  $\Sigma \neq 7,16,35,62,77,84,85,87.88.90/10=$

4										
3										
2										
1										
0										
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	

### 13.3 Ερωτηματολόγιο για τη Στάση των ενηλίκων γυναικών απέναντι στην Έμμηνο Ρύση Attitude Questionnaire for Adult Females

(Brooks-Gunn and Ruble, 1980) – Μετάφραση -Στάθμιση: Στ. Μπαργιώτα και συν.

Παρακαλώ, σημειώστε στη γραμμή δίπλα από κάθε πρόταση τον αριθμό από την ακόλουθη κλίμακα, που ταιριάζει καλύτερα στο πόσο συμφωνείτε ή διαφωνείτε με τη πρόταση.

1	2	3	4	5	6	7
διαφωνώ απόλυτα	πολύ	λίγο	ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ	λίγο	πολύ	συμφωνώ απόλυτα

1. Η επίδοση μιας γυναίκας στα αθλήματα δεν επηρεάζεται αρνητικά από την έμμηνο ρύση.....
2. Νιώθω το ίδιο σε φόρμα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως όσο και οποιαδήποτε άλλη μέρα του μήνα.....
3. Η έμμηνος ρύση είναι κάτι που απλά πρέπει να ανεχτώ.....
4. Η επαναλαμβανόμενη μηνιαία εμφάνιση της περιόδου είναι μια εξωτερική ένδειξη της γενικότερης καλής υγείας μιας γυναίκας.....
5. Οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν αύξηση του βάρους τους πριν ή κατά τη διάρκεια της περιόδου.....
6. Οι κράμπες είναι ενοχλητικές μόνο εάν τις δίνει κανείς σημασία.....
7. Οι γυναίκες είναι πιο κουρασμένες απ' ότι συνήθως, όταν αδιαθετούν.....
8. Οι γυναίκες πρέπει να αποδεχτούν το γεγονός ότι δε θα τα καταφέρνουν τόσο καλά σε διάφορες ασχολίες κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως.....
9. Η έμμηνος ρύση μου προσφέρει ένα τρόπο, να ξέρω τι γίνεται στο σώμα μου.....
10. Η έμμηνος ρύση είναι μία επαναλαμβανόμενη επιβεβαίωση της γυναικείας φύσης.....
11. Οι διαθέσεις μου δεν επηρεάζονται σε τόσο μεγάλο βαθμό από τη φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου που βρίσκομαι.....
12. Ίσα που αντιλαμβάνομαι τις μικρές φυσιολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως.....
13. Περιμένω επιπλέον προσοχή και σκέψη από τους φίλους μου όταν αδιαθετώ.....
14. Αντιλαμβάνομαι ότι δε μπορώ να περιμένω πολλά από τον εαυτό μου κατά τη διάρκεια της περιόδου σε σχέση με το υπόλοιπο του μήνα.....
15. Κατά κάποιο τρόπο απολαμβάνω τις περιόδους μου.....
16. Μπορώ να πω ότι πλησιάζει η περίοδος μου λόγω της εμφάνισης συμπτωμάτων όπως ευαισθησία στο στήθος μου, οσφυαλγία, κράμπες και άλλα.....

1	2	3	4	5	6	7
<b>διαφωνώ</b> απόλυτα	πολύ		λίγο	ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ	λίγο	<b>συμφωνώ</b> απόλυτα

- 17.Μια γυναίκα που εκνευρίζεται εύκολα πριν ή κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως δε θα πρέπει να κατακρίνεται από τους γύρω.....
- 18.Τα φυσιολογικά φαινόμενα τις περιόδου, δεν είναι τίποτε περισσότερο από άλλες διάφορες συνηθεις αλλαγές της φυσικής κατάστασης.....
- 19.Πιστεύω ότι η περίοδος μου δεν επηρεάζει την επίδοση μου σε πνευματικές/ διανοητικές ασχολίες.....
- 20.Οι άντρες έχουν πραγματικό πλεονέκτημα που δεν έχουν το μηνιαίο «διάλειμμα» για τη περίοδο.....
- 21.Η έμμηνος ρύση είναι ένα εμφανές παράδειγμα της ρυθμικότητας που διέπει τη ζωή.....
- 22.Εκνευρίζομαι ευκολότερα κατά το προεμμηνορρυσιακό στάδιο ή κατά τη διάρκεια της περιόδου από ότι εκνευρίζομαι άλλες στιγμές μέσα στο μήνα.....
- 23.Μια γυναίκα που αποδίδει τη νευρικότητα / ευερεθιστότητα της στο γεγονός ότι πλησιάζει η έναρξη της περιόδου είναι νευρωτική.....
- 24.Δεν επιτρέπω το ότι αδιαθετώ να εμποδίζει τις συνηθισμένες μου δραστηριότητες.....
- 25.Ελπίζω να είναι εφικτό κάποτε να τελειώνει η περίοδος μέσα σε λίγα λεπτά.....
- 26.Η έμμηνος ρύση επιτρέπει στις γυναίκες να αντιλαμβάνονται καλύτερα το σώμα τους.....
- 27.Έχω μάθει να προβλέπω την έναρξη της περιόδου από τις αλλαγές στη διάθεση μου, που προηγούνται.....
- 28.Οι γυναίκες που παραπονιούνται για δυσφορία κατά την έμμηνο ρύση, το χρησιμοποιούν απλά ως δικαιολογία.....
- 29.Η έμμηνος ρύση μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την επίδοση μου στα αθλήματα.....
- 30.Θεωρώ συχνά πολύ σωστό το να αποφεύγω συγκεκριμένες δραστηριότητες κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως.....
- 31.Το μόνο πράγμα για το οποίο είναι καλή η έμμηνος ρύση είναι το ότι μου δίνει τη δυνατότητα να ξέρω ότι δεν είμαι έγκυος.....
- 32.Οι περισσότερες γυναίκες μεγαλοποιούν τα μικρά φυσιολογικά φαινόμενα της περιόδου.....
- 33.Η προεμμηνορρυσιακή ένταση / ευερεθιστότητα υπάρχει μόνο στο κεφάλι των γυναικών.....



#### 13.4 Καρτέλα ασθενών

ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ:  (αρχικά):	
ΤΙΜΗ PRL:	
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΜΜ. ΡΥΣ.:	
ΦΑΡΜ.ΟΥΣΙΑ:	
ΔΟΣΗ:	
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ:	