



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Раденко Р. Ивановић

**Карактеристике пацијенткиња са
дисфункционалним перименопаузалним
крварењем**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Radenko R. Ivanović

**Karakteristike pacijentkinja sa
disfunkcionalnim perimenopauzalnim
krvarenjem**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Radenko R. Ivanović

**Characteristics of patients with dysfunctional
perimenopausal bleeding**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Аутор
Име и презиме: Раденко Ивановић
Датум и место рођења: 16.07.1984. године, Рогатица, Федерација Босна и Херцеговина, Република Српска
Садашње запослење: Специјалиста гинекологије и акушерства, Универзитетска болница Фоча, Федерација Босна и Херцеговина, Република Српска
Докторска дисертација
Наслов: Карактеристике пацијенткиња са дисфункционалним перименопаузалним крварењем
Број страница: 73
Број слика: (14 табела , 41 графикон)
Број библиографских података: 185
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу;
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Доц. др Милош Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-894/14 13.11.2018.

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

Autor
Ime i prezime: Radenko Ivanović
Datum i mesto rođenja: 16.07.1984. godine, Rogatica, Federacija Bosna i Hercegovina, Republika Srpska
Sadašnje zaposlenje: Specijalista ginekologije i akušerstva, Univerzitetska bolnica Foča, Federacija Bosna i Hercegovina, Republika Srpska
Doktorska disertacija
Naslov: Karakteristike pacijentkinja sa disfunkcionalnim perimenopauzalnim krvarenjem
Broj stranica: 73
Broj slika: (14 tabela, 41 grafikon)
Broj bibliografskih podataka: 185
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu;
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: Doc. dr Miloš Milosavljević, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-894/14 13.11.2018.

THE DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE

Author
Name and surname: Radenko Ivanović
Date and place of birth: 16.07.1984., Rogatica, Federation of Bosnia and Herzegovina, Republic of Srpska
Current employment: Specialist in gynecology and obstetrics, University Hospital Foča, Federation of Bosnia and Herzegovina, Republic of Srpska
Doctoral Dissertation
Title: Characteristics of patients with dysfunctional perimenopausal bleeding
No. of pages: 73
No. of images: (14 tables , 41 figures)
No. of bibliographic data: 185
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac;
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: Assis. prof. Miloš Milosavljević, Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Pharmacology and toxicology.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:
IV-03-894/14 13.11.2018.

Сажетак

Увод: Код жена у перименопаузи релативно често се среће проблем дисфункционалног продуженог перименопаузалног крварења (ДППМК). Наш циљ је био да се утврде карактеристике пацијенткиња у перименопаузи које су повезане са настанком ДППМК.

Материјал и метод: Ово је била проспективна, клиничка опсервациона студија случај-контрола. У студију су укључене жене које су се налазиле у перименопаузалном периоду живота. Испитанице су подјелене у двије групе: прву групу су чиниле жене са ДППМК, док су другу, контролну групу чиниле жене без ДППМК. Женама које су учествовале у овом истраживању мјерене су серумске концентрације хормона штитасте жлијезде, хормона хипофизе и полних хормона. Степен депресивности процјењиван је помоћу Хамилтонова скала депресивности. Подаци о вриједностима великог броја независних и збуњујућих варијабли прикупљани су помоћу посебно осмишљеног упитника и увидом у медицинску документацију жена. Статистичка обрада података вршена је помоћу *SPSS* софтверског пакета.

Резултати: Фактори ризика који доприносе појави ДППМК код жена су старост, високе вриједности *BMI*, конзумирање алкохола и цигарета и употреба лијекова за лијечење хроничних обољења. Пацијенткиње са ДППМК имале су значајно више концентрације *FSH*, естрадиола и пролактина, а значајно ниже концентрације тестостерона, прогестерона и *TSH*. Такође, међу пацијенткињама са ДППМК било је значајно више оних са симптомима благе и средње тешке депресије.

Закључак: Приликом прегледа жена у перименопаузи, гинеколози требају да истакну штетност пушења и употребе алкохола, као и значај лијечења гојазности и хипертензије.

Кључне речи: перименопауза, дисфункционално утерусно крварење, фактори ризика.

Abstract

Introduction: In perimenopausal women, the problem of dysfunctional prolonged perimenopausal bleeding (DPPB) is relatively common. Our aim was to determine the characteristics of perimenopausal patients that are associated with the onset of DPPB.

Material and methods: This was a prospective, clinical observational case-control study. The study included women who were in the perimenopausal period of life. The women were divided into two groups: the first group was made up of women with DPPB, while the second, the control group, was made up of women without DPPB. The serum concentrations of thyroid hormones, pituitary hormones, and sex hormones were measured in the women who participated in this research. The degree of depression was assessed using the Hamilton Depression Scale. Data on the values of a large number of independent and confounding variables were collected using a specially designed questionnaire and an insight into the women's medical records. Statistical data processing was performed using the SPSS software package.

Results: Risk factors that contribute to the occurrence of DPPB in women are age, high BMI values, alcohol and cigarette consumption, and the use of medications for the treatment of chronic diseases. Patients with DPPB had significantly higher concentrations of FSH, estradiol, and prolactin and significantly lower concentrations of testosterone, progesterone, and TSH. Also, among the patients with DPPB, there were significantly more of those with symptoms of mild and moderate depression.

Conclusion: When examining perimenopausal women, gynecologists should emphasize the harm of smoking and alcohol use, as well as the importance of treating obesity and hypertension.

Key words: perimenopause, dysfunctional uterine bleeding, risk factors.

Садржај

1. Увод	1
1.1. Дефиниција перименопаузе	1
1.2. Ендокринолошке промјене и промјене у менструалном циклусу током перименопаузе.....	2
1.3. Дефиниција и класификација дисфункционалних крварења из материце.....	4
1.4. Дефиниција дисфункционалних продужених перименопаузалних крварења из материце	6
1.5. Епидемиологија перименопаузалних дисфункционалних крварења.....	7
1.6. Етиологија и патофизиологија перименопаузалних дисфункционалних крварења.....	7
1.6.1. Хормонски, ановулаторни узроци ДППМК.....	7
1.6.2. Израстине као узроци ДППМК	8
1.6.3. Медицински узроци ДППМК	8
1.7. Симптоми и знаци перименопаузе	8
1.8. Дијагностика перименопаузалних крварења.....	9
1.9. Лијечење перименопаузалних крварења	11
1.9.1. Фармаколошко лијечење.....	11
1.9.2. Нефармаколошко лијечење.....	12
1.10. Ментално здравље код пацијенткиња са перименопаузалним крварењима ..	13
2. Циљеви и хипотезе	14
2.1. Циљеви.....	14
2.2. Хипотезе	14
3. Материјал и метод.....	15
3.1. Врста студије	15
3.2. Истраживачка популација.....	15
3.3. Узорковање	15
3.4. Варијабле које су мјерене у истраживању.....	16
3.4.1. Зависна варијабла.....	16
3.4.2. Независне варијабле.....	16
3.4.3. Збуњујуће варијабле.....	17
3.5. Снага студије и величина узорка	17
3.6. Статистичка обрада података	18
4. Резултати	19

4.1.	Основне социо-демографске и клиничке карактеристике пацијенткиња	19
4.2.	Резултати ултразвучних мјерења димензија утеруса и јајника	28
4.2.1.	Резултати ултразвучних мјерења димензија утеруса.....	28
4.2.2.	Резултати ултразвучних мјерења димензија десног јајника.....	31
4.2.3.	Резултати ултразвучних мјерења димензија лијевог јајника.....	33
4.3.	Концентрације хормона у серуму пацијенткиња	35
4.3.1.	Концентрације хормона штитасте жлијезде у серуму пацијенткиња	35
4.3.2.	Концентрације хормона хипофизе и полних хормона у серуму пацијенткиња	37
4.4.	Степен депресивности пацијенткиња.....	41
4.5.	Фактори ризика који доприносе појави ДППМК код жена.....	50
5.	Дискусија	51
6.	Закључци	61
7.	Литература.....	63

1. Увод

1.1. Дефиниција перименопаузе

Климактеријум је период преласка из репродуктивне фазе живота у сенијум. Почиње око 45. године живота и завршава се око 65. године. Период климактеријума дијели се на неколико фаза: **пременопауза**, **перименопауза**, **менопауза** и **постменопауза** [1, 2].

Пременопауза се дефинише као период када менструални циклуси почињу да варирају, постају ирегуларни, а крварења трају дуже и постају интензивнија. Удружена је са минималним ендокриним поремећајима. У овом периоду менструални циклуси могу варирати од 7 и/или више дана или је присутан период аменореје у трајању од 2-11 мјесеци. Овај период наступа десетак година прије појаве последње менструације, у просјеку око 40. године живота, када и почиње опадати репродуктивна способност жене [3,4]. У пременопаузалном периоду најчешће се скраћује дужина циклуса. Разлог је кратка фоликуларна фаза, што је последица повећања концентрације фоликулостимулирајућег хормона (енг. *Follicle-Stimulating Hormone, FSH*) у серуму [5].

Менопауза се дефинише као последње физиолошко крварење из материце, а у просјеку се јавља у 51. години живота. Да је ријеч о трајном престанку менструалног циклуса можемо закључити тек ретроградно када у годину дана нема крварења [6]. На настанак менопаузе не утичу доба појаве менархе, број порођаја, социо-економски фактори, раса и климатски фактори [7]. Најзначајнији природни предиктор времена када ће се менопауза појавити је дужина менструалног циклуса. Уколико циклус траје краће од 26 дана менопауза наступа нешто раније (49,2 године), а ако циклус траје дуже од 33 дана менопауза наступа нешто касније (51,4 године). Најзначајнији спољашњи фактор који утиче на појаву менопаузе је пушење [8]. Код жена пушача менопауза наступа 1-2 године раније због централних токсичних ефеката никотина и угљен-моноксида [8-10]. С друге стране, трудноћа и употреба оралних контрацептива могу да одложе наступање менопаузе за неколико мјесеци [11].

Перименопауза је дефинисана као период транзиције од нормалних овулаторних циклуса ка менопаузи. Почиње појавом климактеричних симптома око 45-50. године живота и завршава се годину дана после менопаузе [5]. Процјењује се да ће од 850 милиона жена широм свијета које су старости од 40-60 година, њих 88% ући у перименопаузу са просјеком од 51,4 године са Гаусовом дистрибуцијом од 40-58 година [12]. Перименопауза означава вријеме у коме овулаторна функција почиње да слаби, а овулације постају непредвидљиве и ређе, све до потпуног престанка, када настаје менопауза. У периоду перименопаузе око 40% циклуса је без овулације. Термин “перименопауза” значи “око менопаузе” [13-15]. Поред тога што је перименопауза повезана са неправилним колебањем нивоа репродуктивних хормона и нерегуларним менструалним циклусима, у овом периоду су такође веома често присутни вазомоторни симптоми, промјене у расположењу и сексуална дисфункција [15,16].

Прелазак у менопаузу праћен је појавом различитих физичких и психичких симптома. Међутим, перименопауза често остаје непрепозната и нетретирана. Многе жене нису свјесне својих симптома или их замјењују са знацима других поремећаја. Док се менопауза дефинише као једна тачка у времену (датум коначног престанка менструације или хирурушког одстрањивања или оштећења јајника), дужина трајања

перименопаузе показује значајну интериндивидуалну варијабилност. Перименопауза може трајати од 2 до 10 година, мада се процјењује да просјечна дужина перименопаузе износи око 4 године [17,18].

Према монографији Светске Здравствене Организације (енг. *World Health Organization, WHO*) под називом "Истраживања менопаузе у 1990-им годинама", перименопауза је дефинисана као "период који почиње кратко прије настанка менопаузе (када се дешавају ендокринолошке, биолошке и клиничке промјене) и обухвата период прве године после настанка менопаузе". С друге стране, термин "менопаузална транзиција" обухвата само дио перименопаузе који траје до последње менструације (почетка менопаузе) [19]. Велики број аутора наводи да је перименопауза слабо дефинисана, нарочито јер још увијек не постоји биохемијски маркер на основу кога би се могло рећи да ли је перименопауза почела или није. Према дефиницији *WHO*, почетак перименопаузе обухвата кратак период прије менопаузе, али тачна дужина трајања тог периода није прецизирана. Постоји општи консензус да се перименопауза завршава годину дана након почетка менопаузе тј. последњег менструалног крварења. Управо због тога, током последње године перименопаузе, жене су такође и у постменопаузи, и у првој години после менопаузе [19, 20].

Постоје двије фазе перименопаузе и менопаузалне транзиције: **(1) рана транзиција**, гдје су менструални циклуси углавном регуларни, са релативно малом учесталосту промјена; и **(2) касна транзиција**, гдје аменореја постаје све дужа и дужа и траје најмање 60 дана, све до **финалног менструалног периода** (*engl. Final Menstrual Period, FMP*), који се дефинише као период од годину дана аменореје [21].

Раздобље након менопаузе назива се **постменопауза** [6]. Постменопауза је раздобље које почиње годину дана након последње менструације и дијели се на **рану (прије 70. године) и касну (након 70. године)**. Касна постменопауза још се назива и **сениј**. За раздобље постменопаузе значајан је постепени пад концентрације полних стероидних хормона који започиње у трећој години након менопаузе. Лабораторијски налази у којима су концентрације $FSH \geq 30$ IU/L указују на постменопаузу [22,23].

1.2. Ендокринолошке промјене и промјене у менструалном циклусу током перименопаузе

Један од првих знакова перименопаузе јесте неправилност у менструалним циклусима узрокована нередовним лучењем хормона, те смањена учесталост овулације. Перименопаузални период карактеришу и промјене у дужини циклуса, дужини крварења и погоршању предменструалног синдрома. У раној фази перименопаузе ови периоди постају чести и праћени су скраћењем менструалног циклуса од 2 до 7 дана. Ови скраћени менструални циклуси дешавају се због скраћења фоликуларне фазе која је резултат компензације у нивоима *FSH*. Жене често могу да доживе повећану количину менструалног крварења са комбинацијом краћих циклуса. Због тога ове пацијенткиње могу да имају перцепцију да стално крваре, што негативно утиче на њихов квалитет живота [24].

У каснијој фази перименопаузе ановулација се јавља све чешће. За то је одговоран пораст гонадотропина који повећава атрезiju фоликула. Што је број фоликула мањи, то је рективност на гонадотропине такође мања, и обрнуто. Нерегуларна крварења током перименопаузе и менопаузе су нормална, али треба имати на уму да исту или сличну

симптоматологију могу проузроковати и нека патолошка стања, као што су хиперплазија или карцином ендометријума, карцином грлића материце, миом или полип материце [25]. С обзиром на учесталост нерегуларних крварења код перименопаузалних жена, ова патолошка стања се морају искључити код жена у перименопаузи које се жале на значајне промјене током менструалних крварења. Такође, тегобе у перименопаузи узроковане естрогеним дефицитом се дијеле на привремене и трајне. Привремене тегобе обухватају вазомоторне и психичке проблеме, док се трајне тегобе манифестују на урогениталном тракту, кожи, костима, коси, као и на кардиоваскуларном систему [26].

На радионици из 2001. године под називом Радионица о нивоима репродуктивног старења (enɡl. *Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW*) препоручена је номенклатура и класификација система оваријалног старења, укључујући и менструалне и квалитативне хормонске критеријуме који дефинишу сваки стадијум [27]. *STRAW10+* радионица из 2011. године ревидирала је напретке у разумијевању критичних промјена у хипоталамус-хипофиза-оваријалној функцији које се одвијају прије и после *FMP*-а [28]. *STRAW10+* номенклатура омогућава боље разумијевање репродуктивног старења, како у истраживачком тако и у клиничком контексту. Такође, *STRAW10+* радионица је поједноставила критеријуме крварења за рану и касну менопаузалну транзицију. *STRAW* класификација је подијелила одраслу доб жене на три фазе: **репродуктивну, перименопаузалну (менопаузална транзиција)** и **постменопаузалну**. Ове три фазе укључују укупно 7 стадијума центрираних око *FMP*-а (који се означава као стадијум 0).

- **Репродуктивна фаза** је подијељена на 3 стадијума:

- -5, који означава рани стадијум
- -4 стадијум, који означава пик ове фазе
- -3, који означава касни стадијум репродуктивне фазе и подразумејева регуларне менструалне циклусе са високим нивоима *FSH*.

- **Перименопауза (менопаузална транзиција)** је подијељена на 2 стадијума:

- -2 стадијум, који подразумејева варијабилности у дужини циклуса и високе нивое *FSH*.
- -1 стадијум, који се карактерише почетком прескакања циклуса или аменорејама од најмање 60 дана и повећањем нивоа *FSH*

- **Постменопаузална фаза** је подијељена на 2 стадијума:

- +1 стадијум, у којем долази до стабилизације нивоа *FSH* и прошло је 12 мјесеци аменореје (*FMP*)
- +2 стадијум, када долази до још израженијег скока нивоа *FSH*, а предоминирају симптоми попут вагиналне сувоће и урогениталне атрофије.

Рана фаза перименопаузе (менопаузалне транзиције) (Стадијум -2)

Рана фаза перименопаузе се карактерише повећаном варијабилношћу у дужини менструалног циклуса, а дефинише се упорном разликом од ≤ 7 дана у дужини

узастопних циклуса. Упорност се дефинише као поменута појава унутар 10 циклуса од првог циклуса варијабилне дужине. Циклуси у раној фази перименопаузе се, такође, карактеришу повишеним концентрацијама *FSH*, сниженим концентрацијама Анти-Милеровог хормона (engl. *Anti-Mullerian Hormone, AMH*) и сниженим бројем антралних фоликула (engl. *Antral Follicle Count, AFC*) [28].

Касна фаза перименопаузе (менопаузалне транзиције) (Стадијум -1)

Касна фаза перименопаузе је обиљежена са присуством аменореје од 60 дана или дуже. Менструални циклуси у овој фази су обиљежени варијабилношћу у дужини циклуса, екстремним флукуацијама у нивоима хормона и честом ановулацијом. У овој фази нивои *FSH* су понекад повишени у опсегу који карактерише менопаузу, а понекад и у опсегу који карактерише ране репродуктивне године, нарочито у повезаности са високим нивоима естрадиола. Ниво *AMH* се толико смањује да није могуће детектовати његово присуство. Према Интернационалним стандардима, дефинисане вриједности *FSH* >25 IU/L карактеришу касну перименопаузу [28,29]. У препорукама је наведено да је потребно урадити додатне емпиријске анализе како би се потврдила ова констатација. Такође, истраживачи и клиничари се саветују да пажљиво процјењују *FSH* нивое у зависности од тестова које користе. Према студијама које су испитивале менструалне циклусе и промјене нивоа *FSH* и естрадиола, процјењује се да би овај стадијум могао трајати од 1-3 године. У стадијуму касне перименопаузе често долази до развоја вазомоторних симптома [28].

Као што је поменуто, у перименопаузалном периоду око 40% менструалних циклуса је ановулаторно, али ендокринолошке промјене које доводе до овако велике учесталости ановулације почињу још у пременопаузалном периоду. У овом периоду долази до оваријалног старења, број ооцита се смањује и долази до смањена броја фоликула [30,31]. У серуму опада ниво инхибина *B*, који је најбољи индикатор броја преосталих фоликула у јајницима. До пада нивоа инхибина *B* долази услед смањења броја примордијалних фоликула у јајницима [19]. Пад концентрације инхибина *B* је први знак смањене резерве јајника, што је праћено постепеним повећањем *FSH*, док ниво лутеинизирајућег хормона (engl. *Luteinizing Hormone, LH*) обично остаје непромијењен још неколико година. Скраћује се фоликуларна фаза због повећања *FSH* у серуму. Због смањења концентрације оваријалних хормона долази до повећаног стварања гонадотропина од стране хипофизе. Високе концентрације гонадотропина врше стимулацију фоликула, што за последицу има њихову повећану атрезију. Ово прогресивно смањење броја фоликула је главни разлог за губитак реактивности јајника на гонадотропине [5].

1.3. Дефиниција и класификација дисфункционалних крварења из материце

Многобројне и континуиране епидемиолошке студије широм свијета су указале на чињеницу да су крварења из материце у перименопаузалном периоду један од већих и значајнијих дијагностичких проблема у гинекологији. На значај овог проблема указује и његова учесталост, с обзиром да је према подацима из литературе крварење из материце разлог 15% до 20% свих посјета пацијенткиња својим гинекологима [32].

Крварења из материце могу се подијелити на двије групе:

1. Органска крварења, са локалним и системским обољењима
2. Дисфункционална, ановулаторна и овулаторна крварења

Дисфункционално крварење из материце је неправилно и нередовно крварење, које се разликује од неправилног органског крварења које је узроковано локалним болестима (нпр. тумори) или општим болестима (системске болести или хематолошки поремећаји) [33]. Ово крварење настаје због поремећаја у секрецији хормона јајника и то најчешће због ановулације (80%). Рјеђе се среће код овулације и тада је најчешће посљедица дисфункције жутог тијела (20%) [34].

Због недостатка овулације, ова крварења су безболна, трају дуже од недељу дана и обилна су, при чему се губи више од 80 ml крви (**хиперменореја**). Јављају се периодично у неправилним временским размацима. У случајевима интензивног акутног крварења може доћи чак и до настанка хиповолемије и шока. Уколико се правовремено и одговарајуће не лијечи, дисфункционално крварење представља озбиљан проблем који дугорочно доводи до сидеропенијске анемије [35-37]. Дисфункционална крварења из материце најчешће настају на почетку или на крају репродуктивног периода, односно у адолесценцији (30%) и перименопаузи (50%), мада нису ријетка ни у средњем генеративном периоду (20%) [5,38].

По начину настанка разликују се два типа ановулаторних крварења из материце:

1. крварења због релативног недостатка хормона или пробојна крварења
2. крварења због прекида дјеловања хормона или преломна крварења.

Оба типа ових крварења могу бити естрогенска и прогестеронска [5].

Док су регуларни менструални циклуси одраз овулацијских дешавања и продукције прогестерона у лутеалној фази, ановулаторна крварења карактерише нерегуларност. Брза примарна дијагностика је потребна због два разлога: (1) искључити малигна и премалигна стања, карцином слузнице материце или комплексну атипичну хиперплазију ендометријума и (2) идентификовати узрок крварења, те прописати адекватно лијечење [32,39]. Међународно удружење гинеколога и акушера за описивање поремећаја менструалног циклуса жена у репродуктивној доби и периоду перименопаузе, предложило је *PALM-COEIN* систем (полип, аденомиоза, лејомиом, малигнитет, хиперплазија, коагулопатија, овулаторне дисфункције, ендометријум, јатрогено и неklasификовано). Термини попут менорагије, менометрорагије, метрорагије, полименореје, олигоменореје и утерине хеморагије се више не препоручују. Класификација дисфункционалних (абнормалних) крварења из материце (engl. *Abnormal Uterine Bleeding, AUB*) је приказана на Табели 1, а развијена је како би се стандардизовала номенклатура, а описала етиологија и тежина *AUB* [40,41].

Табела 1. *FIGO* класификација дисфункционалних (абнормалних) крварења из материце.

Структурни узроци	Неструктурни узроци
<i>P</i> - полип	<i>C</i> – коагулопатија

A - аденомиоза	O - овулаторни поремећаји
L - миом (енг. <i>Leiomyoma</i>)	E – ендометријум
M - малигност, хиперплазија	I – јатрогано
	N – неклассификовано

1.4. Дефиниција дисфункционалних продужених перименопаузалних крварења из материце

Дисфункционално продужено перименопаузално крварење (ДППМК) се дефинише као дисфункционално крварење из материце које се дешава у одсуству локалних органских, системских или јатрогених узрока. Дијагноза и лијечење ДППМК захтјева разумијевање физиологије перименопаузе као и свијест да је могућ и органски узрок крварења у овом периоду живота жене [42]. Термин перименопауза може означити временски, физиолошки, биолошки и симптоматски период. У односу на поменуте карактеристике овог периода имамо различите дефиниције перименопаузе које је неопходно познавати како би се ДППМК могла разумјети.

Када се говори о перименопаузи са временског аспекта, укључују се жене од око 35 година до менопаузе, или око 10 година прије и годину после менопаузе. Физиолошки, перименопауза је период када овулаторна функција почиње да слаби и овулација постаје непредвидива и мање честа, доводећи до потпуног престанка овулације. Биолошки, перименопауза почиње када *FSH* достигне ниво од 30 до 50 IU/L. Симптоматски, овај период почиње након настанка абнормалних менструалних крварења која су продужена, појавом таласа врућине, сувоће вагине, са честом појавом мокрења. Ови симптоми се постепено јављају, да би са настанком менопаузе они постали све учесталији и интензивнији [42-44].

Перименопаузални период се често карактерише ирегуларношћу менструалног циклуса, како у погледу учесталости крварења, тако и у погледу волемена крварења. Код перименопаузалних жена фаза транзиције је често удружена са појавом дисфункционалног крварења. Тешко и дисфункционално крварење је удружено са смањењем нивоа квалитета живота, па адекватно лијечење овог поремећаја доводи до побољшања живота пацијенткиња [45]. Иако је дисфункционално крварење нормална и очекивана појава у перименопаузи, у случају када је оно продужено, интензивно и перзистира и након примјене терапије, клиничари требају да испитају и дијагностикују његове узроке [21,46].

С обзиром на физиолошке хормонске промјене које се дешавају током перименопаузе, а које могу маскирати патолошку дијагнозу, ДППМК представља посебан изазов за љекаре. Иако постоји неколико образаца у виду промјена које жене могу доживјети приликом уласка у перименопаузу, значајан број жена доживљава повећано менструално крварење, повећање броја дана у којима крваре и повећану учесталост менструалних циклуса [47].

1.5. Епидемиологија перименопаузалних дисфункционалних крварења

Једна трећина свих пацијенткиња консултује гинекологе због *AUB*, а у пери- и постменопаузи њих око 70% [32]. Према истраживању које су 2013. године спровели *Shapley* и сарадници на узорку од 4455 жена перименопаузалне доби, преваленција *AUB* код жена старости од 40-54 године била је 24% [48]. Током перименопаузе жене имају значајно већи број дана током којих крваре, за разлику од других периода, при чему 77% жена наводи да има најмање 3 епизоде у трајању од 10 и више дана током којих крваре [49]. Према студији рађеној у Масачусетсту на 2570 жена старости од 45-55 година, просјечно вријеме почетка перименопаузе било је 47,5 година, менопауза је просјечно наступала око 51,3 године, док је просјечно трајање перименопаузе било 4 године [50]. Према студији коју су *Seltzer* и сарадници спровели на 500 жена са ДППМК, њих 70% је имало олигоменореју (интервали од 36-90 дана између менструалних периода) и/или хипоменореју [51]. С друге стране, менорагију (продужено крварење), метрорагију (ирегуларно крварење између циклуса) или хиперменореју (превелика количина крви) је пријавило 18% пацијенткиња, док је изненадна аменореја примећена код преосталих 12% пацијенткиња [51].

1.6. Етиологија и патофизиологија перименопаузалних дисфункционалних крварења

Клинички изазов код појаве крварења код жена у перименопаузи је у диференцијацији нормалних промјена од патолошких крварења. Са уласком жена у касни репродуктивни период повећава се инциденција како нормалних и прогресивних, тако и патолошких промјена на материци [52].

Уопштено, етиологија ДППМК се може подијелити у три категорије:

1. Хормонски, ановулаторни узрочници ДППМК
2. Израслине као узроци ДППМК
3. Медицински узроци ДППМК

1.6.1. Хормонски, ановулаторни узрочници ДППМК

У перименопаузи доминира оваријални узрок крварења. У овом периоду смањује се број ооцита и долази до смањена броја фоликула [30,31]. Наиме, ткиво јајника које је исцрпило све функционално способне фоликуле, није у стању да реагује на стимулацију гонадотропина. Први знак смањене резерве јајника је пад концентрације инхибина *B*. Инхибин *B* је један од гонадалних пептида који је укључен у повратну спрегу менструалног циклуса и једна од функција му је да инхибира продукцију *FSH* [53]. Са смањењем негативне повратне спреге од стране инхибина *B*, нивои *FSH* расту. Повећана количина *FSH* изазива почетни раст већег броја фоликула, те се вриједности естрадиола одржавају, а понекад и повећавају. Међутим, по правилу не настаје попутна зрелост фоликула, нити има овулације, па према томе изостаје развој жутог тијела. Због тога је ниво прогестерона све нижи и нижи. Продужено дејство естрогена изазива хиперплазију ендометријума, а у таквим околностима не треба занемарити ризик од развоја ендометријалног карцинома [52].

У даљем слиједу патофизиолошких збивања, фоликули постају све резистентнији и неадекватнији, услед чега настаје даљи пад концентрације инхибина *B*, али и естрадиола, док концентрације *FSH* и, донекле, *LH* расту. Рана фоликуларна фаза повећања нивоа *FSH* (3-5 дан) је обично први маркер којим се мјери репродуктивно старење [54]. Међутим, нивои *FSH* могу драматично расти или опадати током перименопаузе и резултати се морају пажљиво интерпретирати због ове флукуације нивоа *FSH*. У раној фази перименопаузе долази до скраћења менструалног циклуса од 2 до 7 дана. Ово скраћење циклуса посљедица је скраћене фоликуларне фазе, до које долази усљед промјене нивоа *FSH* [55].

Серумски *AMH* је следећи маркер који се може користити у процјени репродуктивног старења. *AMH* се продукује само у случају раста фоликула и самим тим представља добар маркер оваријалне резерве [56,57]. Веома ниски нивои *AMH* се уочавају 5 година прије *FMP* и могу представљати знак почетка перименопаузе [58].

Уколико се установи да постоји пролиферативни ендометријум, а искључе други могући узроци крварења у овом периоду, савјетује се циклична примјена прогестерона. Примјеном ове терапије углавном ишчезавају хиперпластичне промјене ендометријума и постиже се добра контрола циклуса. Третман треба спроводити све до наступања менопаузе [5].

1.6.2. Израслине као узроци ДППМК

Узроци ДППМК могу да буду следеће израслине: цервикални и ендометријални полипи, фиброиди материце, аденомијоза, ендометријална хиперплазија и цервикални карцином, трофобластна болест, естроген продукујући тумори јајника и артериовенске малформације [52].

1.6.3. Медицински узроци ДППМК

Различити други медицински узроци такође могу да узрокују ДППМК: трудноћа, лијекови (аспирин, клопидогрел, варфарин, орални контрацептиви, прогестински интраутерини улошци), коагулопатије (*von Willebrandova* болест, или рјеђе болест јетре или бубрега), ановулаторна стања (до којих могу довести следећа стања: дијабетес мелитус, болест надбубрежних жлијезда, хипотиреоидизам, хипертиреоидизам, вагинитис, салпингитис или трауме цервикса).

1.7. Симптоми и знаци перименопаузе

Око 85% перименопаузалних жена доживљава симптоме вазомоторне нестабилности, укључујући валунге, ноћно знојење, поремећаје спавања или дисфункционално крварење. Валунзи подразумевају интензиван осјећај топлоте, који обично почиње у горњем дијелу груди или врата и наставља се преко лица. Ове таласе топлоте обично прати обилно знојење, које може трајати од неколико секунди до неколико минута. Валунзи се обично јављају неколико дана прије и током првих неколико дана менструације (када су нивои естрогена најнижи), а могу бити подстакнути топлотом, алкохолем, стресом или зачињеном храном [59]. Ови таласи врућине имају тенденцију да се јављају ноћу, прекидајући на тај начин сан и изазивајући несаницу. Механизам настанка валунга није у потпуности разјашњен, али се сматра да они настају као резултат смањења нивоа естрогена, услед чега се ремети равнотежа између норадреналина и допамина и долази до настанка вазомоторне нестабилности. Када је у

питању трајање овог непријатног симптома, четвртина жена пријављује да има валунге који трају дуже од 5 година [60].

Током перименопаузе могу се често јавити и психолошки и когнитивни симптоми, који укључују промјене расположења, депресију, лошу концентрацију и поремећаје памћења [61]. Као последица снижења нивоа естрогена долази до вазоконстрикције крвних судова мозга, што може изазвати појаву јаких, мигренозних главобоља. На кожи се могу јавити промјене попут хиперпигментације и свраба. Смањује се еластичност коже, долази до атрофије епидерма, дегенерације колагених и еластичних влакана [60]. Истраживања су показала да у перименопаузи могу настати и стоматолошки проблеми, попут атрофије усне дупље и смањења лучења пљувачке, уз повећање учесталости каријеса и губитка зуба [62]. У овом периоду код великог броја жена долази до повећања тјелесне тежине и таложења масти у пределу абдомена, што повећава могућност развоја инсулинске резистенције и настанка дијабетес мелитуса и различитих болести кардиоваскуларног система [63]. Познато је да естроген има кардиопротективну улогу, укључујући и повољан ефекат на ниво липида у крви. Зато недостатак естрогена доводи до повећања концентрације липопротеина мале густине (*LDL*), укупног холестерола и триглицерида, као и смањења концентрације липопротеина велике густине (*HDL*) у крви жена у постменопаузи. У постменопаузи је повећана учесталост хипертензије и дијабетес мелитуса тип II. Такође, значајно је повећана стопа можданог удара и инфаркта миокарда [64].

Веома значајна и честа последица перименопаузе је и појава остеопорозе. Са смањењем нивоа естрогена у перименопаузи смањује се и коштана маса, па се самим тим повећава ризик од појаве остеопорозе [65].

Велики број жена у перименопаузи има различите сексуалне проблеме, као што су смањење либида, диспареунија (болан сексуални однос), смањење вагине, сувоћа вагине, свраб и иритација вулвовагиналне зоне. Вагина постаје краћа, ужа, глатких зидова и сува, што доводи до иритације, инфекција и повреда. Могу се јавити и проблеми у уринарном тракту, попут инфекција, уринарне инконтиненције, учесталог и отежаног мокрења и ноктурије [66].

У току перименопаузе жене могу имати различите соматске симптоме, као што су лупање срца, главобоља, надутост стомака, бол у грудима и опстипација [67].

Међу женама које су у перименопаузи, образац менструалних циклуса варира, због чега је често веома тешко раздвојити нормално од абнормалног крварења. У раној фази перименопаузе, кратки интервали циклуса (< 21 дан) су чешћи, док су дуги интервали (>36 дана) обично присутни у касној фази перименопаузе [68].

1.8. Дијагностика перименопаузалних крварења

ДППМК је ентитет који укључује појаву обилног менструалног крварења (енг. *Heavy Menstrual Bleeding, HMB*) тј. менорагију и интер-менструално крварење (енг. *Inter-Menstrual Bleeding, IMB*) тј. метрорагију. Ова крварења могу бити продужена, обилна и учестала [43].

Први циљ у дијагнози ДППМК је диференцијација жена са анатомским узроком крварења (карцином, хиперплазија ендометријума, ендометријални полипи, субмукозни миоми) од оних без органског оштећења материце, код којих узрок може бити

овулаторна дисфункција, аденомиоза без поремећаја ендометријума или ријетко, коагулопатија или јатрогени узроци крварења [69].

Поштујући добру клиничку праксу, дијагноза ДППМК почиње прецизном анамнезом, а наставља се клиничким прегледом, лабораторијским анализама и примјеном различитих радиолошких метода.

Добра анамнеза је неопходна при дијагностиковању ДППМК. Помоћу анамнезе испитује се херeditарни карактер ДППМК, али и евентуално претходно коришћење лијекова или помоћних љековитих средстава која могу имати утицај на повећану склоност ка крварењу, као што су хормонски контрацептиви, нестероидни антиинфламаторни лијекова (*NSAIL*), варфарин, хепарина и остали антикоагуланси [70]. Такође, приликом анамнезе потребно је добити информације о евентуалном присуству симптома као што су слабост, болови и грозница, који могу указати на постојање анемије, инфекције или неоплазме. Потребно је добити и информације о могућем постојању симптома који настају као последица снижења концентрације естрогена, као што су валунзи, несаница, ноћно знојење, сувоћа усне дупље, слузница и вагине. Менструална историја треба да садржи информације о ранијем обрасцу циклуса, затим датуме циклуса и тренутно трајање ирегуларног крварења. Овулаторни статус такође мора бити процијењен, при чему он код жена у перименопаузи може да варира од циклуса до циклуса. Овулација се може одредити преко менструалног календара, базалне температуре тијела. Природа крварења (тренутни образац, трајање, квантитет, посткоитално крварење) се такође мора процјенити. Дуги ановулаторни периоди са ниском серумском концентрацијом естрогена могу довести до настанка ендометријалне хиперплазије, што може повећати ризик за настанак ендометријалног карцинома. Иако ендометријални карцином преобладајно настаје у постменопаузалних жена, треба имати на уму да се ово малигно обољење у 25% случајева дијагностикује код жена које су у пременопаузи [71].

Физикални преглед би морао да обухвати мјерење артеријског крвног притиска и пулса, али и процјену индекса тјелесне масе (енг. *Body Mass Index, BMI*), јер је познато да сваки пораст у тјелесној тежини доводи до конверзије вишка естрогена у адипоцитима, што такође може допринијети настанку вагиналног крварења. Потребан је детаљан преглед коже и слузница на петехије и пурпур, јер то може указати на неки поремећај крви. Коњуктиве треба прегледати на палор и анемију. Неопходан је преглед тиреоидне жлијезде (офталмопатија, тиромегалија, промјене у текстури коже). Преглед коже и косе је такође важан, због могућег постојања знакова хиперандрогенизма као што су хирзутизам, акне, клитеромегалија или алопеција. Пацијенткиње са болешћу јетре и коагулопатијом могу имати спидер ангиом, палмарни еритем, спленомегалију, асцитес или жутицу [42,52].

Детаљан гинеколошки преглед спољашње и унутрашње анатомије је такође неопходан. Треба процијенити свеукупни степен естрогенизације вагине. Гинеколошки преглед треба извести спекулумом у циљу разјашњења могућег цервикалног или вагиналног узрока крварења. Такође је потребно извршити и палпацију мале карлице уз процјену величине и облика материце. Коначно, треба узети узорак (брис) за микробиолошку анализу и испитивање потенцијалне инфекције узрочницима као што су *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamidia trachomatis* [72].

Лабораторијске анализе треба усмјерити на проналаске утврђене анамнезом и физикалним прегледом. Увијек најпре треба искључити трудноћу. Такође, у циљу детекције евентуалне анемије, потребно је урадити комплетну крвну слику и измерити

ниво гвожђа у серуму. Ановулаторна стања, такође, треба искључити. Треба знати да се ановулаторна стања често јављају као последица обољења као што су хипотиреоидизам, хипертиреоидизам (у случају постојања симптоматологије потребно је урадити хормонски статус тиреоидне жлијезде), хиперпролактинемија, болести јетре, болести бубрега, дијабетес тип II и адренални поремећаји. Нивои прогестерона у крви могу помоћи у процјени овулаторног статуса. Пожељно је одрадити и лабораторијске тестове за процјену коагулационог статуса [73].

Биопсија ендометријума постала је стандард код пацијенткиња са *AUB* и ДППМК након објаве резултата истраживања које је обухватило 40 пацијенткиња код којих је била позната дијагноза карцинома ендометријума и које су биле распоређене за операцију. Недељу дана прије оперативног захвата учињене су амбулантне биопсије ендометријума, а хистологија је показала да је у 39 од 40 узорака пронађен карцином (сензитивност 97,5%). Након широког публицитета ове студије биопсија ендометријума и патохистолошка анализа постале су златни стандард (74). Америчко удружење за гинекологију и акушерство (енг. *American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG*) је 2012. године у својим смјерницама (*Practice Bulletin*) навело да је "примарна улога биопсије ендометријума код пацијенткиња са *AUB* да се потврди постојање карцинома или премалигне лезије ендометријума" [75].

Трансвагинална ултрасонографија (*TUS*) је веома важна метода код жена са *AUB* и ДППМК. Студије су показале да код жена које крваре, приказ танке и јасно видљиве слузнице материце је високо предиктиван знак за карцином ендометријума и има већу дијагностичку тежину у поређењу са ендометријалном биопсијом [76]. Ови подаци су навели *ACOG* да 2009. године утврди да дебљина ендометријума ≤ 4 mm, регистрована трансвагиналном ултрасонографијом, искључује потребу за ендометријалном биопсијом [77].

Хистероскопија је метода која се може користи као алтернатива приликом дијагностиковања ДППМК. Ова метода је повезана са вишим трошковима опреме и повећаним ризиком од појаве нежељених дејстава након анестезије [73].

1.9. Лијечење перименопаузалних крварења

Након постављања дијагнозе ДППМК, тј. искључења трудноће и малигне болести у жена без органских абнормалности приступа се лијечењу. Терапијски циљеви код ДППМК су регулација менструалног циклуса, надокнада изгубљене крви и побољшање квалитета живота. Примарно лијечење је фармаколошко, а не хируршко. Код израженог крварења неопходно је спријечити анемију и примјенити трансфузију крви.

1.9.1. Фармаколошко лијечење

Фармаколошко лијечење ДППМК подразумева примјену хормонске терапије, нестероидних антиинфламаторних лијекова и трансексамичне киселине.

1.9.1.1. Хормонско лијечење

Према истраживању спроведеном од стране *ACOG* међу својим чланством, најчешће прописивани лијекови за лијечење ДППМК у Сједињеним Америчким Државама су орални хормонски контрацептиви, док је на другом мјесту интраутерини уложак са левоноргестрелом (*LNG-IUS*) [78]. Орални контрацептиви имају изванредан ефекат у ДППМК чији је узрок ановулаторно крварење; такође, могу успјешно кориговати ирегуларна крварења која настају као последица ријетких овулација или ановулација и враћају уобичајен образац мјесечних крварења. Ови препарати значајно смањују интензитет крварења, тако да се након два дана њиховог коришћења може очекивати редуција у количини изгубљене крви и до 50%. За пацијенткиње које не могу користити естрогенске препарате, алтернативу представља лијечење прогестагенима или *LNG-IUS*, при чему се количина и трајање крварења смањују непосредно после примјене улошка [69,73].

1.9.1.2. Нестероидни антиинфламаторни лијекови

NSAIL смањују синтезу простагландина, који могу довести до појаве аберантне неоваскуларизације која доводи до ДППМК. Резултати неких истраживања указују да *NSAIL* смањују средњи релативни менструални губитак крви за око 30% код пацијенткиња са *HMB* [79].

1.9.1.3. Транксемична киселина

Транексамична киселина је антифибринолитик који блокира лизинске рецепторе плазминогена, спречавајући на тај начин интеракцију између плазмينا и фибрина. Услед тога долази до нормализације коагулационог статуса и последичног смањења крварења. Резултати недавног Кохрановог систематског прегледа су указали да је транексамична киселина ефикаснија од *NSAIL*, али и мање ефикасна од *LNG-IUS* у лијечењу *HMB* [80].

1.9.2. Нефармаколошко лијечење

Након искључивања премалигних и малигних стања код пацијенткиња са ДППМК, **аблација ендометријума** јесте терапијска опција за жене које желе очување материце. Технике аблације ендометријума уништавају ендометријум све до базалне мембране, што доводи до значајног смањења менструалног крварења. Генерално, аблација ендометријума се може сматрати ефикасним и безбедним приступом у лијечењу пацијенткиња са ДППМК немалигног порекла у случајевима када медикаментозно лијечење није ефикасно или је контраиндиковано [81].

Хистеректомија је ефикасна терапијска опција за лијечење ДППМК, која се на неки начин сматра “дефинитивним” решењем за лијечење жена са овим поремећајем [81]. Резултати неких истраживања су показали да је хистеректомија ефикаснија терапијска опција у поређењу са аблацијом ендометријума у лијечењу жена са ДППМК [82,83]. Ипак, важна ограничења ове методе су дуже време трајања операције, дужи период опоравка и већа учесталост постоперативних компликација [84,85].

1.10. Ментално здравље код пацијенткиња са перименопаузалним крварењима

Ментално здравље је веома важан аспект квалитета живота пацијенткиња у перименопаузи. Многобројни радови показују да је период перименопаузе удружен са ниским квалитетом живота. *Matthews* и сарадници [86] су у систематском прегледу показали да је квалитет живота жена које су у перименопаузи значајно нижи у односу на жене које су у пременопаузи. У овом истраживању је, прије свега, показано да су током перименопаузе значајно чешће присутни различити соматски симптоми, док није тако јасно показано да перименопауза утиче на остале аспекте квалитета живота пацијенткиња [86]. *Young* и сарадници су показали да су просјечне концентрације естрадиола значајно ниже у пременопаузалних пацијенткиња са депресијом у односу на контролну групу коју су чиниле пацијенткиње у пременопаузи без депресије [87]. Такође, време полуживота *LH* је било значајно краће код жена са депресијом у поређењу са контролном групом, како током фоликуларне фазе, тако и током лутеалне фазе [87]. Такође, показано је да је перименопаузална транзиција период повећане вулнерабилности за настанак депресивних епизода, нарочито међу женама које су раније имале поремећаје расположења [88]. Познато је да депресија у било којем периоду живота нарушава квалитет живота тј. социјално прилагођавање, функционисање, мобилност и перцепцију сопственог здравља. Истраживање које су спровели *Novaes* и сарадници је указало на значајну учесталост психијатријских поремећаја код жена у менопаузи, будући да је од 96 пацијенткиња са ендокринолошки потврђеном дијагнозом менопаузе њих 47,9% имало неки психијатријски поремећај [89]. С друге стране, *De Kruif* и сарадници су спровели мета-анализу са циљем да испитају да ли жене у перименопаузи имају већи ризик од појаве клиничке депресије и симптома депресије у поређењу са женама у другим хормоналним стадијумима [90]. Резултати ове мета-анализе, која је обухватила 11 појединачних студија, су показали да шансе за развој клиничке депресије код жена нису биле значајно веће током перименопаузе у односу на период пременопаузе [90]. С друге стране, жене у перименопаузи имају два пута већи ризик за појаву депресивних симптома у поређењу са женама у пременопаузи, док је ризик од појаве депресивних симптома у перименопаузи сличан оном током постменопаузе [90]. Такође, *De Kruif* и сарадници су показали да је тежина депресивних симптома код жена током перименопаузе већа у поређењу са периодом пременопаузе [90]. Коначно, резултати ове мета-анализе су показали да постоји позитивна корелација између појаве вазомоторних симптома и депресије током перименопаузе [90].

2. Циљеви и хипотезе

2.1. Циљеви

1. Циљ ове студије је да утврди које карактеристике пацијенткиња у перименопаузи су повезане са настанком дисфункционалног крварења из утеруса.

2.2. Хипотезе

1. Дисфункционална перименопаузална крварења чешће се јављају код жена које су током репродуктивног живота имале функционалне поремећаје репродуктивних органа.
2. Појава дисфункционалног крварења из утеруса може се довести у везу са коришћењем хормонских и других облика контрацепције.
3. Постоји повезаност перименопаузалних дисфункционалних крварења и системских болести крвотока (тромбоемболијска болест крвотока, стечене и урођене тромбофилије).
4. Појава дисфункционалних перименопаузалних крварења је чешћа код жена које имају хронична обољења (повишен крвни притисак, шећерну болест, болести штитасте жлијезде, болести јетре).
5. Перименопаузална дисфункционална крварења се могу довести у везу са коришћењем лијекова у терапији хроничних обољења (АЦЕ инхибитори, диуретици, бета блокатори, орални антидијабетици (бигваниди, деривати сулфонил урее), лијекови у третману смањене и појачане функције штитасте жлијезде (левотироксин-натријум, пропилтиоурацил, метимазол).

3. Материјал и метод

3.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као проспективна, клиничка опсервациона студија случај-контрола.

3.2. Истраживачка популација

У студију су укључене жене које су се налазиле у перименопаузалном периоду живота, старости од 45 до 52 године. Испитанице су подјелене у двије групе: прву групу су чиниле жене са дисфункционалним перименопаузалним крварењем, које су због својих тегоба хоспитализоване на гинеколошком одељењу Универзитетске болнице у Фочи, док су другу, контролну групу чиниле жене у перименопаузи које нису имале дисфункционално крварење и које су своје гинеколошке прегледе вршиле у гинеколошкој амбуланти Дома здравља у Фочи.

Критеријуми за учешће у студији били су:

- Пацијенткиње са дисфункционалним перименопаузалним крварењем (функционалним *AUB*), чији потенцијални узроци крварења су припадали групи коагулопатија, овулаторних поремећаја, ендометријалних поремећаја, јатрогених или неклассификованих узрока (*FIGO-COEIN*) [41]
- Нормалан ултразвучни налаз на утерусу и јајницима

С друге стране, у студију нису биле укључене следеће пацијенткиње:

- Пацијенткиње са перименопаузалним крварењем које се јављало као посљедица структуралних узрока (структурални *AUB*), као што су полипи, аденомиоза, лејомиоми, малигнитет или хиперплазија (*FIGO-PALM*) [41]
- Абнормалан ултразвучни налаз на утерусу или јајницима
- Труднице
- Пацијенткиње које су користиле оралне контрацептиве
- Пацијенткиње које нису желеле да дају добровољни, писани пристанак за учешће у студији.

Пре започињања, истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Универзитетске болнице у Фочи на седници одржаној 11.12.2017. године (број одлуке 1/17).

3.3. Узорковање

У студију су укључиване пацијенткиње које су испуњавале укључујуће критеријуме и које су дале писану сагласност за добровољно учешће у истраживању.

Потребна величина узорка остварена је регрутовањем пацијенткиња у периоду од априла до октобра 2019. године.

3.4. Варијабле које су мјерене у истраживању

3.4.1. Зависна варијабла

Главна зависна варијабла у овом истраживању било је присуство или одсуство дисфункционалног крварења код жена у перименопаузи (категоријска дихотомна варијабла). Постојање дисфункционалног перименопаузалног крварења утврђивано је на основу клиничког прегледа гинеколога и постојеће медицинске документације. Група пацијенткиња са дисфункционалним перименопаузалним крварењем (функционалним *AUB*) тако је укључивала пацијенткиње чије се крварење налазило између 5-ог и 95-ог центила прилагођено месечној редовности, обиму, трајању и учесталости. Трансвагинална ултрасонографија је одрађена код сваке пацијенткиње, а резултати овог дијагностичког теста су такође служили као један од критеријума за укључивање пацијенткиња у студију.

Након што су пацијенткиње подијељене у двије групе на основу присуства ДППМК, вршили смо поређење између ових група према следећим карактеристикама:

- Серумске концентрације хормона штитасте жлијезде
- Серумске концентрације хормона хипофизе и полних хормона (*FSH*, *LH*, пролактин, естрадиол, прогестерон, тестостерон)
- Ултразвучно измјерене димензије утеруса (дужина, ширина, висина, дебљина ендометријума)
- Ултразвучно измјерене димензије десног и лијевог јајника (дужина, ширина, висина)
- Степен депресивности пацијенткиња, за чију процјену је коришћена Хамилтонова скала депресивности (*HAM-D* скала) [86].

3.4.2. Независне варијабле

У оквиру овог истраживања испитиван је утицај следећих независних варијабли на дихотомни исход од интереса:

- Употреба хормонских контрацептива у последњих 10 година. Ова варијабла процјењивана је увидом у медицинску документацију и анкетаирањем пацијенткиња.
- Терапија лијековима за лијечење болести кардиоваскуларног система (антихипертензивни, диуретици, лијекови за срчану инсуфицијенцију и ангину пекторис). Ова варијабла мјерена је увидом у медицинску документацију пацијенткиња.
- Терапија лијековима за лијечење поремећаја штитасте жлијезде (лијекови за појачану, као и лијекови за смањену функцију штитасте жлијезде). Ова варијабла мјерена је увидом у медицинску документацију пацијенткиња.
- Терапија лијековима за превенцију тромбозе (нискомолекуларни хепарини, локални вазодилататори, антиварикозни лијекови, лијекови за стабилизацију

капилара). Ова варијабла је мјерена увидом у медицинску документацију пацијенткиња.

- Терапија лијековима за рад панкреаса (употреба оралних антидијабетика и употреба инсулинских препарата). Ова варијабла је мјерена увидом у медицинску документацију пацијенткиња.
- Ранији оперативни захвати на полним органима (операција материце, јајника, јајовода). Ова варијабла је мјерена увидом у медицинску документацију пацијенткиња.
- Број порођаја и број прекида трудноће. Ова варијабла је мјерена увидом у медицинску документацију и анкетирањем пацијенткиња.
- Ранија инфламаторна обољења гениталних органа (запаљење материце, запаљење јајника и јајовода). Ова варијабла је мјерена увидом у медицинску документацију пацијенткиња и анкетирањем пацијенткиња.
- Тјелесна тежина и *BMI* пацијенткиња. Податке потребне за израчунавање *BMI* пацијенткиња (тјелесна тежина и тјелесна висина) добијали смо анкетирањем пацијенткиња. *BMI* је калкулисан помоћу одговарајућих таблица.

3.4.3. Збуњујуће варијабле

У оквиру овог истраживања процјењиван је утицај следећих збуњујућих варијабли на независне и зависну варијаблу:

- Старост. Ова варијабла је мјерена увидом у медицинску документацију и анкетирањем пацијенткиња.
- Степен образовања. Ова варијабла је мјерена анкетирањем пацијенткиња.
- Мјесто становања. Ова варијабла је мјерена анкетирањем пацијенткиња.
- Конзумирање алкохола. Ова варијабла је мјерена анкетирањем пацијенткиња, а изражавана је као просечан број алкохолних пића недељно.
- Пушење. Ова варијабла је мјерена анкетирањем пацијенткиња, а изражавана је кроз број попушених цигарета на дневном нивоу.
- Начин исхране. Ова варијабла је мјерена анкетирањем пацијенткиња.
- Физичка активност. Ова варијабла је мјерена анкетирањем пацијенткиња, а изражавана је у просјечном броју пређених километара у току дана.
- Вријеме ступања у први сексуални однос. Ова варијабла је мјерена анкетирањем пацијенткиња.
- Смрт блиског члана породице. Ова варијабла је мјерена анкетирањем пацијенткиња.

3.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу следећих параметара: (1) жељене снаге студије од најмање 80%; (2) вјероватноће статистичке грешке првог типа од највише 5% ($\alpha=0,05$); (3) заступљености независне варијабле „присуство опсесивно компулзивног поремећаја“ у групи пацијенткиња са дисфункционалним крварењем од 22,9% и у контролној групи од 3,1% добијене из студије коју су спровели *Kayhan* и сарадници [87].

За израчунавање величине узорка коришћен је двострани Хи-квадрат тест за процјену разлике у учесталости категоријске варијабле међу групама. Сама калкулација величине узорка на основу претходних параметара је спроведена помоћу *G-power* програма, верзија 3.1. На основу унијетих параметара и калкулације произилази да потребна величина узорка износи 45 пацијенткиња по групи, тј. укупно минимално 90 пацијенткиња.

3.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада података је урађена у статистичком програму *SPSS 19.0* за *Windows* (*IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp, USA*). Подаци су анализирани употребом дескриптивних и аналитичких статистичких метода. Од непараметријских статистичких тестова коришћен је Хи-квадрат тест или Фишеров тест (*Fisher's exact test*) и *Mann-Whitney U* тест, док је од параметријских тестова коришћен *t*-тест независних узорака. Логистички регресиони модел је коришћен да се процијени могућа веза између дисфункционалног перименопаузалног продуженог крварења и фактора ризика за његов настанак. Као ниво статистичке значајности разлика узета је уобичајена вриједност $p < 0,05$. За приказивање просјечних вриједности континуалних варијабли коришћене су аритметичке средине и стандарне девијације, док су релативни бројеви и учесталост (%) коришћени за приказивање вредности категоријских варијабли. Подаци су приказани табеларно и помоћу графикана.

4. Резултати

4.1. Основне социо-демографске и клиничке карактеристике пацијенткиња

Студијом је обухваћено 90 пацијенткиња које су према присуству ДППМК подијелене у двије једнаке групе: прву групу чиниле су пацијенткиње које су имале ДППМК, док су другу, контролну групу чиниле пацијенткиње без ДППМК. Просјечна старост пацијенткиња била је $48,38 \pm 2,40$ година. Пацијенткиње су према старости такође подијелене у двије групе, тако да су прву групу чиниле пацијенткиње старости од 42-48 година са удјелом од 41,1%, док су другу групу чиниле старије пацијенткиње старости од 49 до 53 година, којих је било нешто више (58,9%). Између групе пацијенткиња са ДППМК и контролне групе није уочена статистички значајна разлика у односу на старост (Табела 2).

Табела 2. Дистрибуција пацијенткиња према старости

Старост	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	<i>p</i>
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
42-48 година	22 (48,9)	15 (33,3)	37 (41,1)	2,249	0,134
49-53 године	23 (51,1)	30 (66,7)	53 (58,9)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; *p* - вриједност вероватноће

Када је у питању ниво образовања, 15,6% пацијенткиња обухваћених овим истраживањем је имало основну стручну спрему, 48,9% њих средњу, док је 35,6% пацијенткиња навело да има вишу/високу стручну спрему. Није уочена статистички значајна разлика у нивоу образовања између групе пацијенткиња са ДППМК и контролне групе (Табела 3).

Табела 3. Дистрибуција пацијенткиња према степену образовања

Степен образовања	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	<i>p</i>
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
Основна стручна спрема	7 (15,6)	7 (15,6)	14 (15,6)	3,455	0,178
Средња стручна спрема	26 (57,8)	18 (40)	44 (48,9)		
Виша/висока стручна спрема	12 (26,7)	20 (44,4)	32 (35,6)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; *p* - вриједност вероватноће

На основу степена физичке активности, пацијенткиње су подијељене у три групе: неактивне, релативно активне и активне. Једна трећина наших пацијенткиња ($n=30$; 33,3%) је навела да је физички неактивна, њих 41 (45,6%) је било релативно активно, док је преосталих 19 (21,1%) пацијенткиња припадало групи физички активних. Није уочена статистички значајна разлика у степену физичке између групе пацијенткиња са ДППМК и контролне групе (Табела 4).

Табела 4. Дистрибуција пацијенткиња према степену физичке активности

Физичка активност	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	p
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
Неактивне	12 (26,7)	18 (40)	30 (33,3)	2,540	0,281
Релативно активне	21 (46,7)	20 (44,4)	41 (45,6)		
Активне	12 (26,7)	7 (15,6)	19 (21,1)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; p - вриједност вероватноће

Већина пацијенткиња у перименопаузи обухваћених овим истраживањем је имала $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($n=58$; 64,4%), док је преосталих 32 (35,6%) пацијенткиња имало вриједности BMI у границама нормале. Резултати Хи-квадрат теста су показали да је заступљеност гојазних пацијенткиња (са вредности $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) статистички значајно већа у групи пацијенткиња са ДППМК у поређењу са контролном групом (Табела 5).

Табела 5. Дистрибуција пацијенткиња према индексу тјелесне масе

Индекс тјелесне масе	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	p
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
<24,9	8 (17,8)	24 (53,3)	32 (35,6)	10,911	0,001*
>25	37 (82,2)	21 (46,7)	58 (64,4)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; p - вриједност вероватноће; *-статистички значајно

Слично, резултати *Mann-Whitney U* теста ($U=572,500$; $p=0,000$) су показали да су пацијенткиње са ДППМК имале статистички значајно више просјечне вриједности *BMI* ($28,08 \pm 4,87$) у поређењу са контролном групом пацијенткиња ($25,02 \pm 2,30$) (График 1). Просјечна вриједност *BMI* у целокупној популацији пацијенткиња обухваћених овим истраживањем била је $26,55 \pm 4,09$.

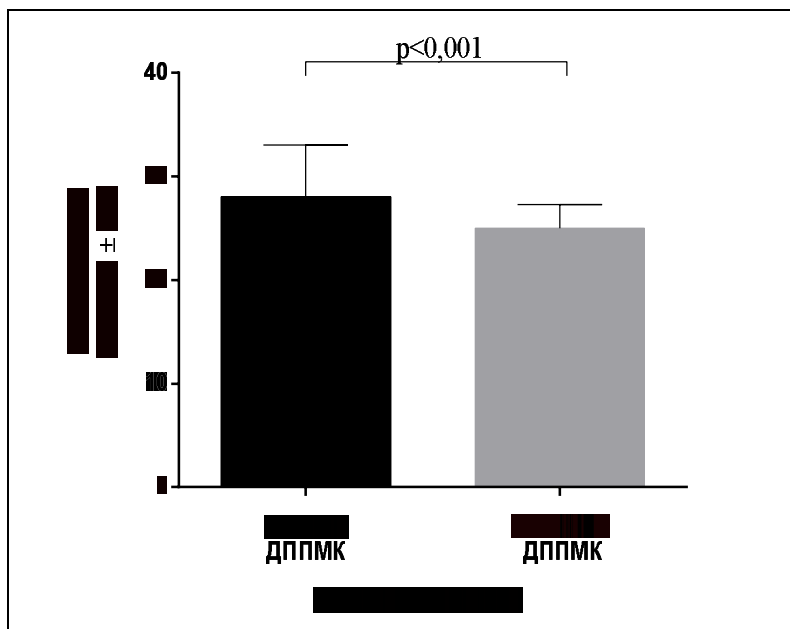


График 1. Просјечне вриједности *BMI* пацијенткиња по групама (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација)

Када је у питању начин исхране, 14 (15,6%) наших пацијенткиња је истакло да претежно конзумира храну биљног поријекла, 35 (38,9%) њих је навело да претежно конзумира храну животињског поријекла, док је 41 (45,6%) пацијенткиња практиковала комбиновану исхрану. Није уочена статистички значајна разлика у погледу начина исхране између пацијенткиња са ДППМК и контролне групе.

Табела 6. Дистрибуција пацијенткиња према начину исхране

Начин исхране	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	<i>p</i>
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
Храна биљног поријекла	8 (17,8)	6 (13,3)	14 (15,6)	5,551	0,062
Храна животињског поријекла	22 (48,9)	13 (28,9)	35 (38,9)		
Комбинована исхрана	15 (33,3)	26 (57,8)	41 (45,6)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; *p* - вриједност вероватноће

Већина пацијенткиња укључених у ово истраживање ($n=66$; 73,3%) је навела да у последњих годину дана није имала смрт блиског члана породице, наспрам 24 (26,7%) њих које је у последњих годину дана задесила смрт блиског члана породице. Није уочена статистички значајна разлика у погледу смрти блиског члана породице у последњих годину дана између пацијенткиња са ДППМК и контролне групе (Табела 7).

Табела 7. Дистрибуција пацијенткиња у погледу смрти блиског члана породице у последњих годину дана

Смрт блиског члана у последњих годину дана	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	p
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
Да	16 (35,6)	8 (17,8)	24 (26,7)	2,784	0,095
Не	29 (64,4)	37 (82,2)	66 (73,3)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; p - вриједност вероватноће

Више од половине наших пацијенткиња ($n=58$; 64,4%) је истакло да конзумирају алкохол и цигарете, наспрам њих 32 (35,6%), које нису уживаоци алкохола и цигарета. Резултати Хи-квадрат теста су показали да је међу пацијенткињама са ДППМК било значајно више оних које су конзумирале алкохол и цигарете у поређењу са контролном групом пацијенткиња (Табела 8).

Табела 8. Дистрибуција пацијенткиња према конзумирању алкохола и цигарета

Конзумација алкохола и цигарета	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	p
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
Да	37 (82,2)	21 (46,7)	58 (64,4)	10,911	<0,001*
Не	8 (17,8)	24 (53,3)	32 (35,6)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; p - вриједност вероватноће; *-статистички значајно

Када је у питању употреба контрацепције током сексуалних односа, 29 пацијенткиња (32,2%) је навело да редовно користи контрацепцију при односима (оралне контрацептиве или интраутерине улошке), за разлику од 61 (67,8%) испитанице које нису користиле никакву контрацепцију. Није уочена статистички значајна разлика у погледу употребе контрацепције између групе пацијенткиња са ДППМК и контролне групе (Табела 9).

Табела 9. Дистрибуција пацијенткиња према употреби контрацепције

Тип контрацепције	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	<i>p</i>
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
Без контрацепције	32 (71,1)	29 (64,4)	61 (67,8)	2,321	0,313
Орални контрацептиви	9 (20)	7 (15,6)	16 (17,8)		
Интраутерини улошци	4 (8,9)	9 (20)	13 (14,4)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; *p* - вриједност вероватноће

Од укупног броја наших пацијенткиња, њих 43 (47,8%) је навело да је први сексуални однос имало прије навршене 18 године живота; 41 (45,6%) пацијенткиња је први сексуални однос имала између 18 и 23 године, док је преосталих 6 (6,7%) пацијенткиња свој први сексуални однос имало после 23 године живота. Није уочена статистички значајна разлика у погледу времена ступања у први сексуални однос између групе пацијенткиња са ДППМК и контролне групе ($\chi^2=1,482$; $p=0,477$) (График 2).

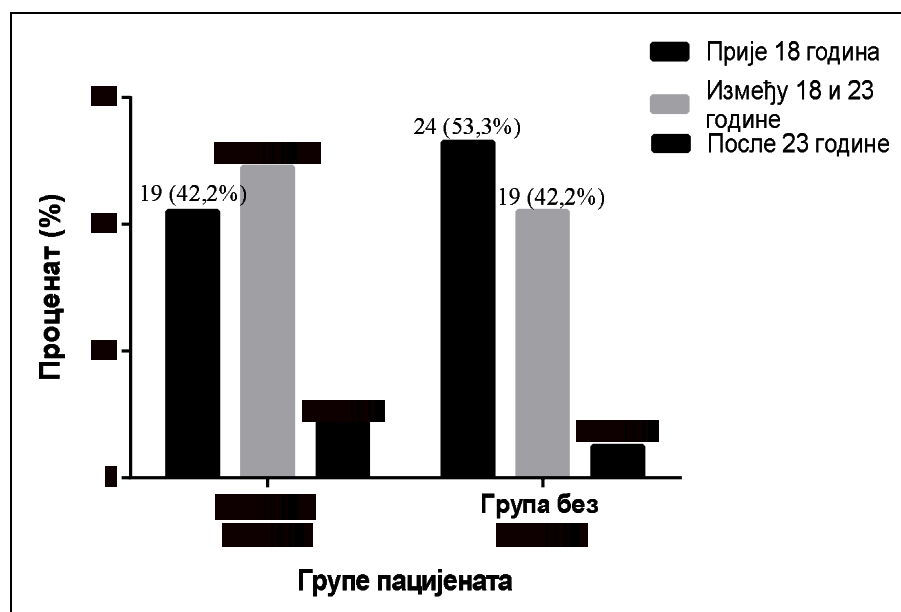


График 2. Дистрибуција пацијенткиња према времену ступања у први сексуални однос

Све пацијенткиње обухваћене овим истраживањем су имале најмање 1 порођај: њих 19 је имало 1 порођај, 42 (46,7%) пацијенткиње су имале 2 порођаја, док је преосталих 29 пацијенткиња (32,2%) имало 3 и више порођаја. Резултати Хи-квадрат теста су показали да је у групи пацијенткиња са ДППМК било статистички значајно мање жена са 1, али и 3 и више порођаја у поређењу са контролном групом (Табела 10).

Табела 10. Дистрибуција пацијенткиња према броју порођаја

Број порођаја	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	<i>p</i>
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
1	6 (13,3)	13 (28,9)	19 (21,1)	9,000	0,029*
2	26 (57,8)	16 (35,6)	42 (46,7)		
≥ 3	13 (28,9)	16 (35,6)	29 (32,2)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; *p* - вриједност вероватноће; *-статистички значајно

Када је у питању број прекида трудноће, свега 14 (15,6%) пацијенткиња обухваћених овим истраживањем нису имале ниједан прекид трудноће. Преосталих 76 (84,4%) наших испитаница је имало најмање један прекид трудноће у прошлости. Није уочена статистички значајна разлика у погледу броја прекида трудноће између групе пацијенткиња са ДППМК и контролне групе (Табела 11).

Табела 11. Дистрибуција пацијенткиња према броју прекида трудноће

Број прекида трудноће	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	<i>p</i>
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
1	20 (44,4)	24 (53,3)	44 (48,9)	7,117	0,130
2	10 (22,2)	12 (26,7)	22 (24,4)		
3	4 (8,9)	4 (8,9)	8 (8,9)		
4 и више	0 (0)	2 (4,4)	2 (2,2)		
Ниједном	11 (24,4)	3 (6,7)	14 (15,6)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; *p* - вриједност вероватноће

Већина пацијенткиња укључених у ово истраживање је патила од најмање једне хроничне болести ($n=62$; 68,9%). Најчешће заступљене хроничне болести међу нашим пацијенткињама биле су хипертензија ($n=26$; 28,9%), дијабетес мелитус ($n=14$; 15,6%) и хипертиреоза ($n=12$; 13,3%). Резултати Хи-квадрат теста су показали да је хипертензија била статистички значајно више присутна међу пацијенткињама са ДППМК у поређењу са контролном групом пацијенткиња (Табела 12).

Табела 12. Присуство хипертензије као коморбидитета код пацијенткиња укључених у ово истраживање

Хипертензија	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	<i>p</i>
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
Да	18 (40,0)	8 (17,8)	26 (28,9)	5,409	0,020*
Не	27 (60,0)	37 (82,2)	64 (71,1)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; *p* - вриједност вероватноће; * - статистички значајно

С друге стране, није уочена статистички значајна разлика у погледу заступљености дијабетес мелитуса као коморбидитета између групе пацијенткиња са ДППМК и контролне групе (Табела 13).

Табела 13. Присуство дијабетес мелитуса као коморбидитета код пацијенткиња укључених у ово истраживање

Дијабетес мелитус тип 2	Групе пацијенткиња Број (%)		Укупно Број (%)	χ^2	<i>p</i>
	Група са ДППМК	Група без ДППМК			
Да	10 (22,2)	4 (8,9)	14 (15,6)	3,045	0,081
Не	35 (77,8)	41 (91,1)	76 (84,4)		

χ^2 – Вриједност Хи-квадрат теста; *p* - вриједност вероватноће

Када је у питању употреба лијекова за лијечење хроничних болести, 61 (67,8%) пацијенткиња обухваћена овим истраживањем је редовно користила лијекове за лијечење хроничних болести, док је преосталих 29 (32,2%) пацијенткиња навело да не користи никакве лијекове за лијечење коморбидитета. Резултати Хи-квадрат теста су показали да су пацијенткиње из групе ДППМК значајно чешће користиле лијекове за лијечење хроничних болести у поређењу са контролном групом ($\chi^2=16,484$; $p= 0,000$) (График 3).

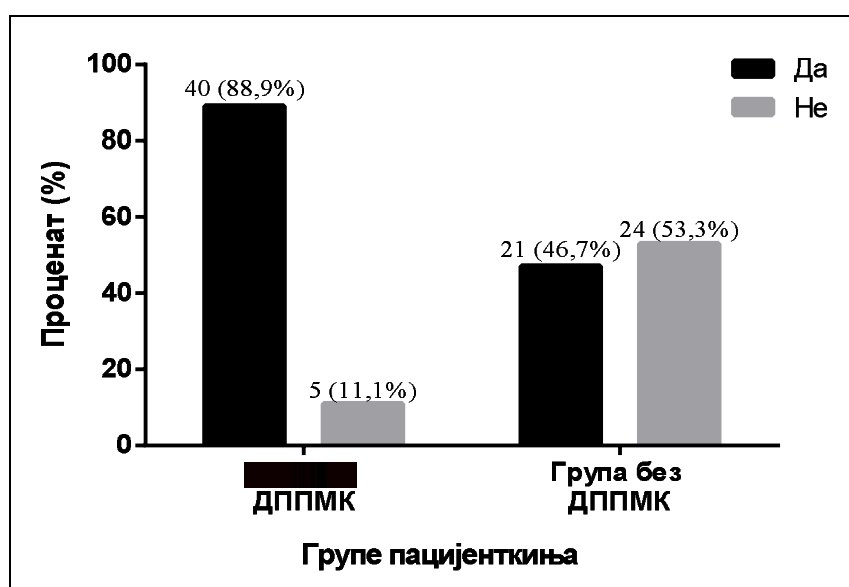


График 3. Употреба лијекова за лијечење хроничних болести

Од укупног броја пацијенткиња, њих 10 (11,1%) је претходно било подвргнуто некој гинеколошкој операцији, док преосталих 80 (88,9%) пацијенткиња до момента анкетирања није имало ниједну гинеколошку операцију. Није уочена статистички значајна разлика између групе пацијенткиња са ДППМК и контролне групе у погледу заступљености претходних гинеколошких операција ($\chi^2=1,013$; $p= 0,314$) (График 4).

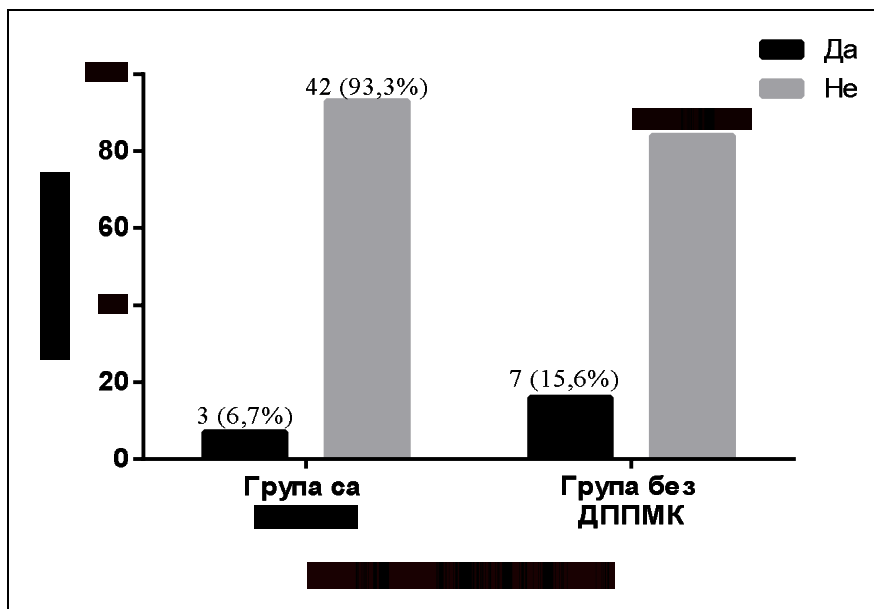


График 4. Дистрибуција пацијенткиња на основу присуства претходних гинеколошких операција

Када је у питању резултат ПАПА теста, 22,2% пацијенткиња обухваћених овим истраживањем је припадало првој групи, 68,9% њих другој, док је преосталих 8,9% пацијенткиња спадало у трећу групу. Није уочена статистички значајна разлика између групе пацијенткиња са ДППМК и контролне групе у погледу налаза последњег ПАПА теста ($\chi^2=4,322$; $p= 0,120$) (График 5).

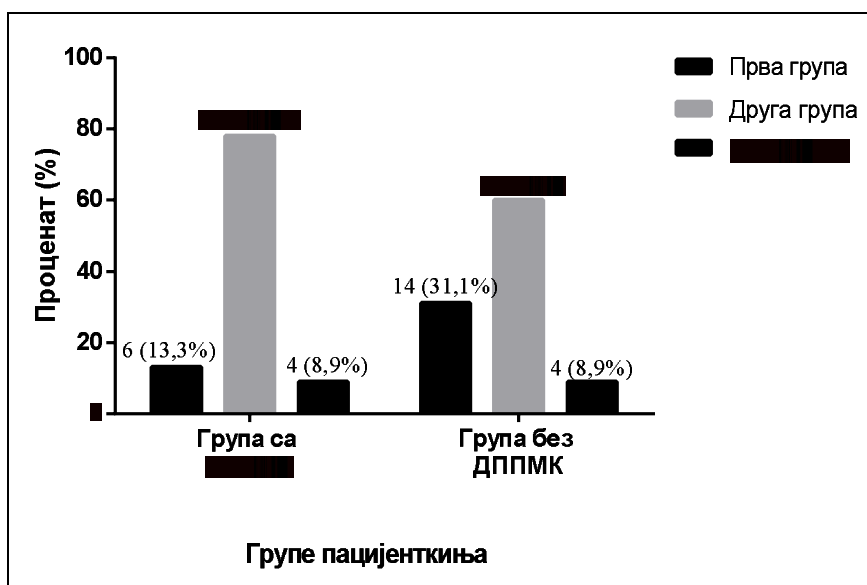


График 5. Дистрибуција пацијенткиња на основу налаза последњег ПАПА теста

4.2. Резултати ултразвучних мјерења димензија утеруса и јајника

4.2.1. Резултати ултразвучних мјерења димензија утеруса

Није уочена статистички значајна разлика у средњим вриједностима дужине утеруса између групе пацијенткиња са ДППМК ($69,51 \pm 40,2$ mm) и контролне групе ($70,27 \pm 1,59$ mm) ($U=806,000$; $p=0,081$) (График 6).

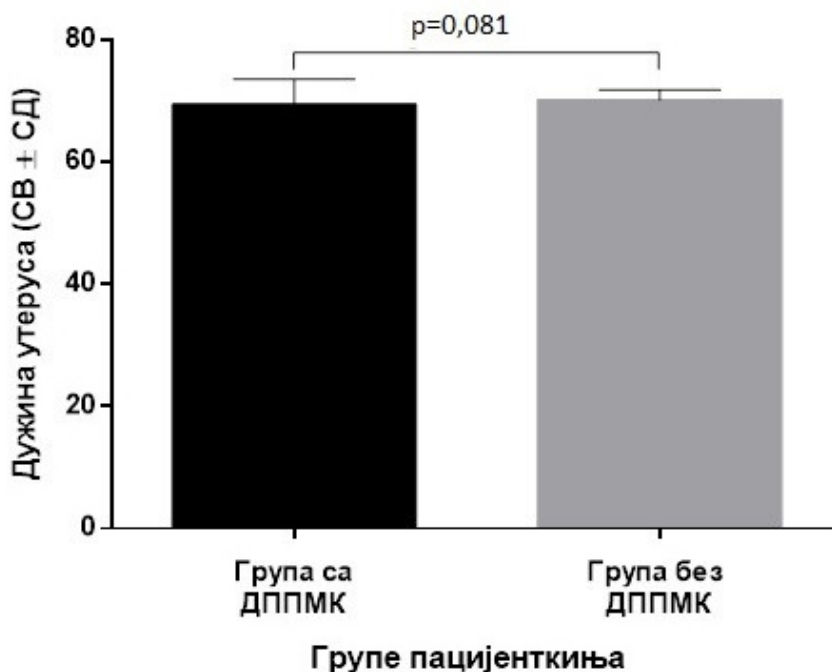


График 6. Разлике у средњим вриједностима дужине утеруса између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација)

С друге стране, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су, у поређењу са контролном групом, пацијенткиње са ДППМК имале статистички значајно веће просјечне вриједности ширине ($44,44 \pm 3,81$ mm vs. $42,13 \pm 3,01$ mm; $U=727,000$; $p=0,020$) (График 7) и висине утеруса ($36,57 \pm 4,93$ mm vs. $32,08 \pm 3,61$ mm; $U=501,500$; $p < 0,001$) (График 8).

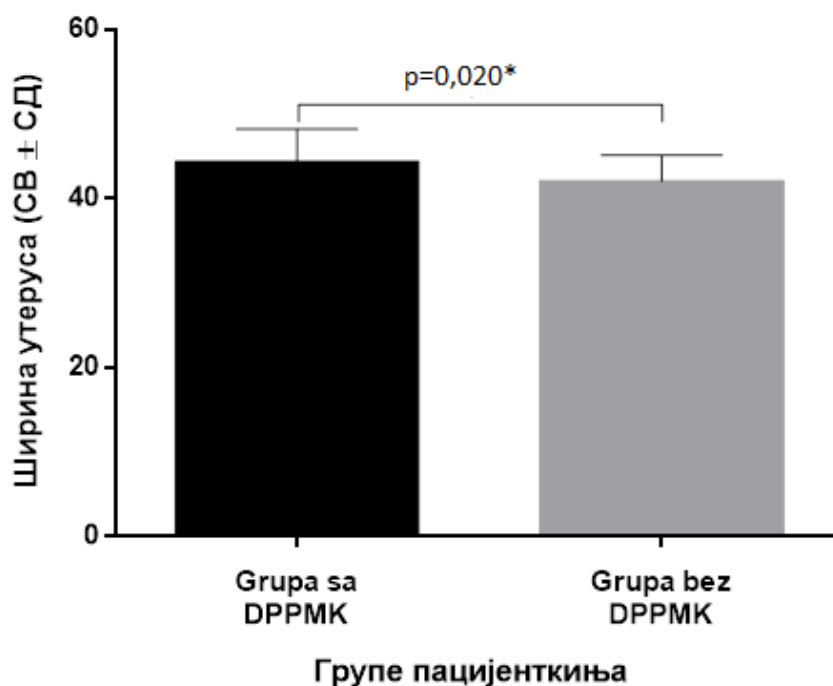


График 7. Разлике у средњим вриједностима ширине утеруса између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

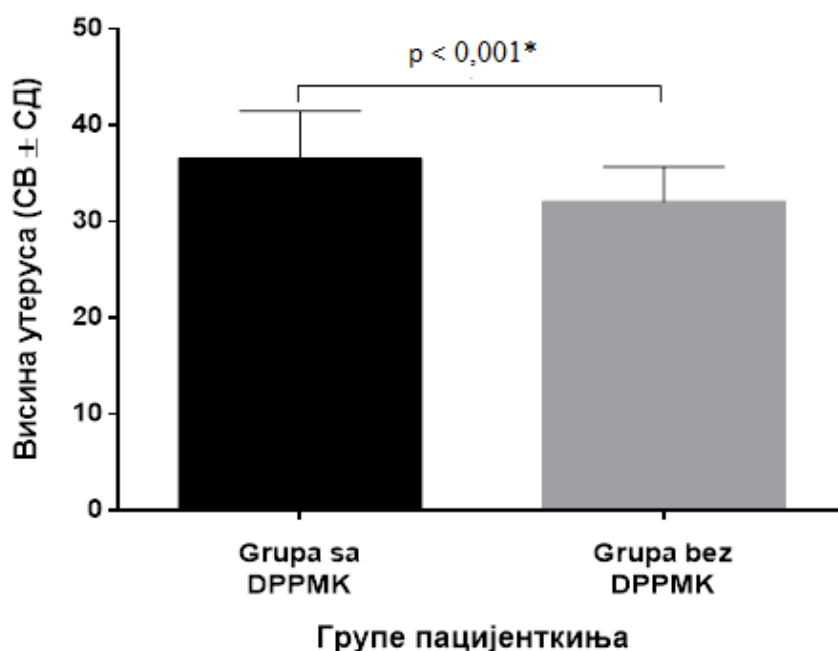


График 8. Разлике у средњим вриједностима висине утеруса између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

Коначно, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су пацијенткиње које су имале ДППМК имале статистички значајно веће просјечне вриједности дебљине ендометријума у поређењу са контролном групом пацијенткиња ($13,24 \pm 2,00$ mm vs. $11,00 \pm 2,19$ mm; $U=380,500$; $p < 0,001$) (График 9).

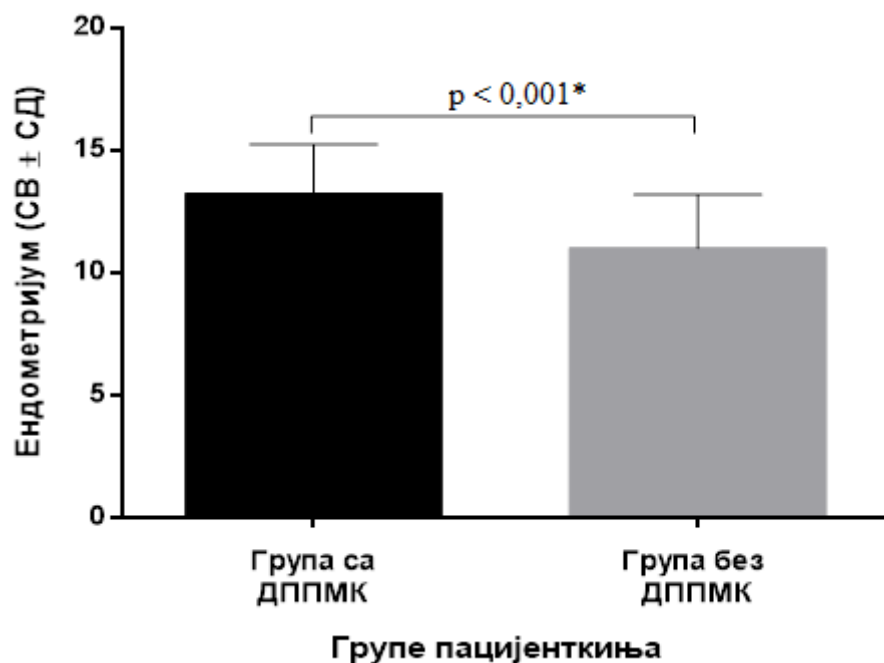


График 9. Разлике у средњим вриједностима дебљине ендометријума између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

4.2.2. Резултати ултразвучних мјерења димензија десног јајника

Резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су средње вриједности дужине десног јајника биле статистички значајно мање у групи пацијенткиња са ДППМК у поређењу са контролном групом ($29,35 \pm 3,30$ mm vs. $31,31 \pm 1,23$ mm; $U=545,500$; $p < 0,001$) (График 10).

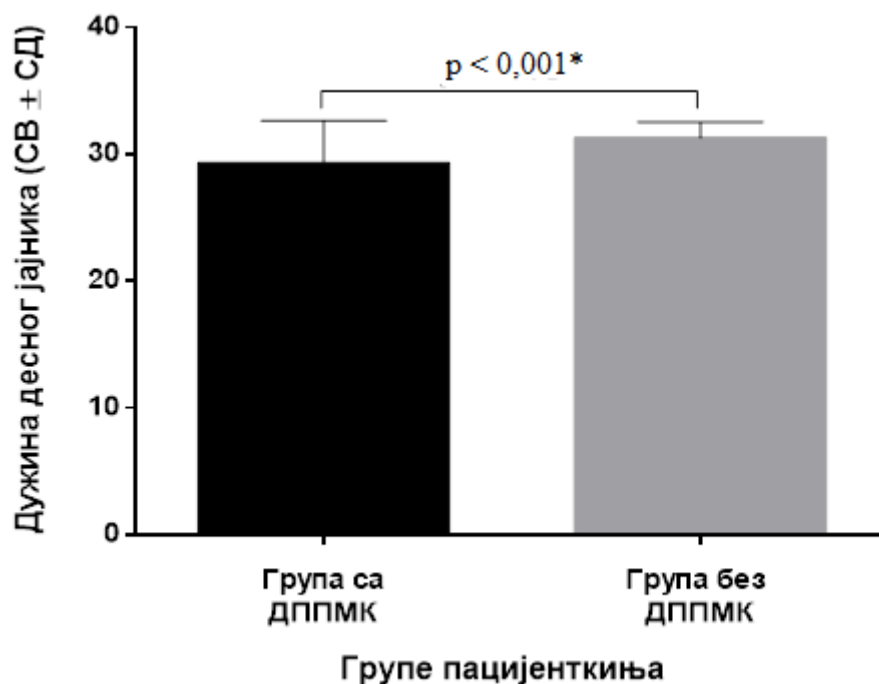


График 10. Разлике у средњим вриједностима дужине десног јајника између двије групе пацијенткиња

(СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

Слично, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су, у поређењу са контролном групом, пацијенткиње са ДППМК имале статистички значајно мање просјечне вриједности ширине ($21,31 \pm 2,40$ mm vs. $24,75 \pm 1,77$ mm; $U=289,000$; $p < 0,001$) (График 11) и висине десног јајника ($14,60 \pm 1,85$ mm vs. $17,24 \pm 2,49$ mm; $U=401,500$; $p < 0,001$) (График 12).

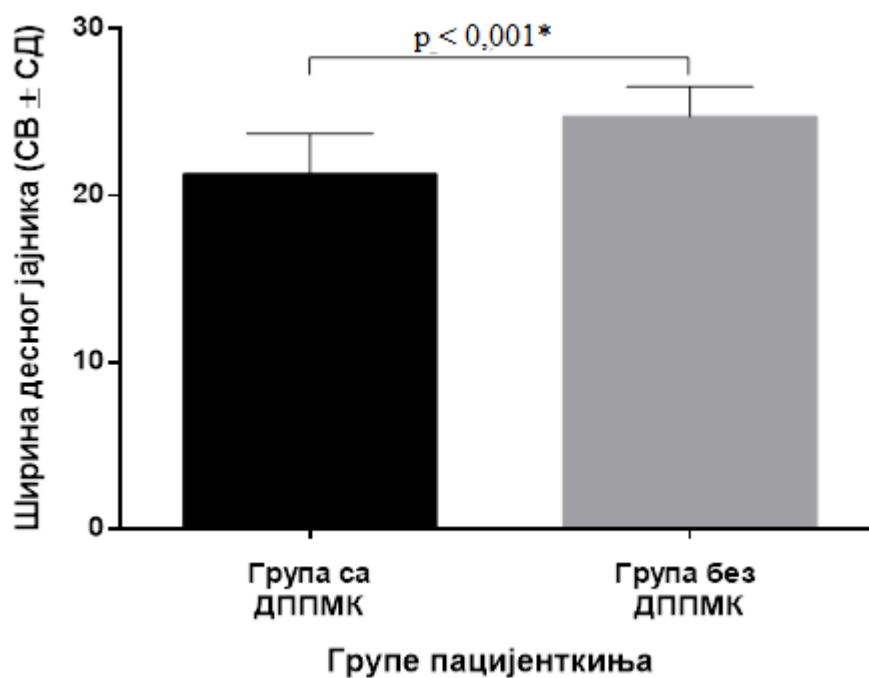


График 11. Разлике у средњим вриједностима ширине десног јајника између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

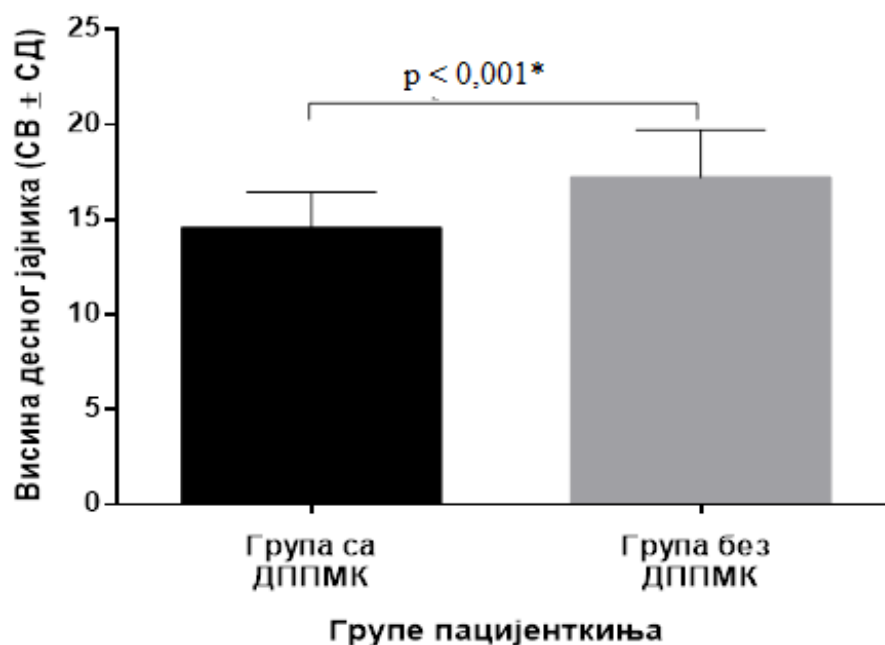


График 12. Разлике у средњим вриједностима висине десног јајника између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

4.2.3. Резултати ултразвучних мјерења димензија лијевог јајника

Резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су средње вриједности дужине лијевог јајника биле статистички значајно мање у групи пацијенткиња са ДППМК у поређењу са контролном групом ($28,33 \pm 3,00$ mm vs. $30,35 \pm 1,92$ mm; $U=572,500$; $p < 0,001$) (График 13).

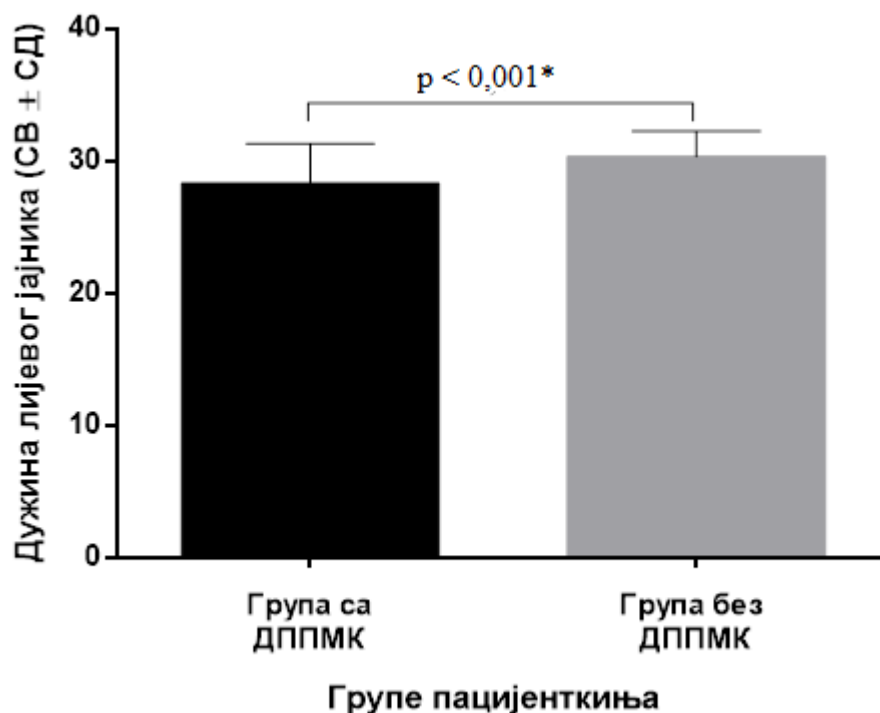


График 13. Разлике у средњим вриједностима дужине лијевог јајника између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

Слично, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су, у поређењу са контролном групом, пацијенткиње са ДППМК имале статистички значајно мање просјечне вриједности ширине ($20,20 \pm 2,64$ mm vs. $24,66 \pm 2,92$ mm; $U=261,000$; $p < 0,001$) (График 14) и висине лијевог јајника ($13,60 \pm 2,01$ mm vs. $16,20 \pm 3,85$ mm; $U=525,000$; $p < 0,001$) (График 15).

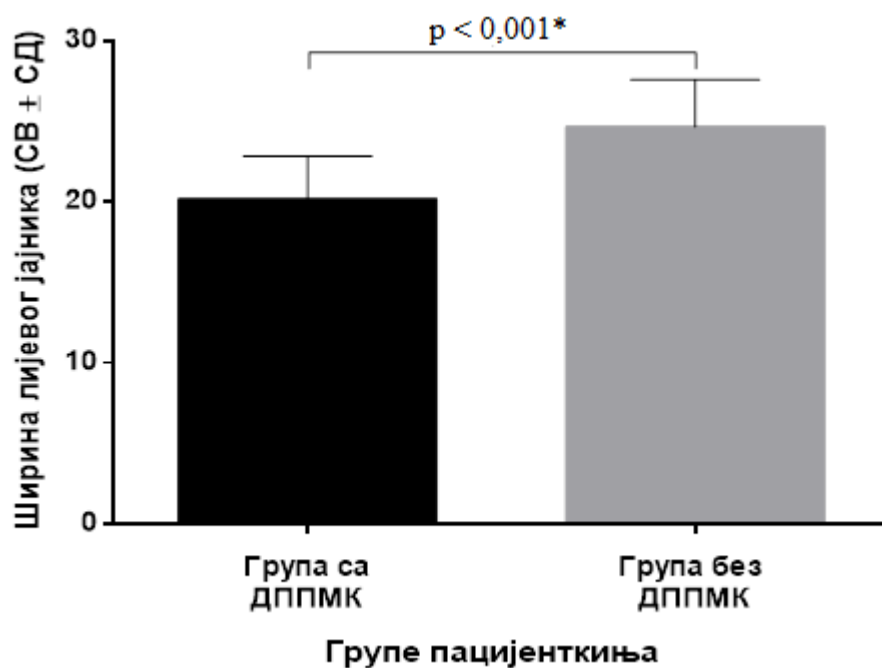


График 14. Разлике у средњим вриједностима ширине лијевог јајника између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

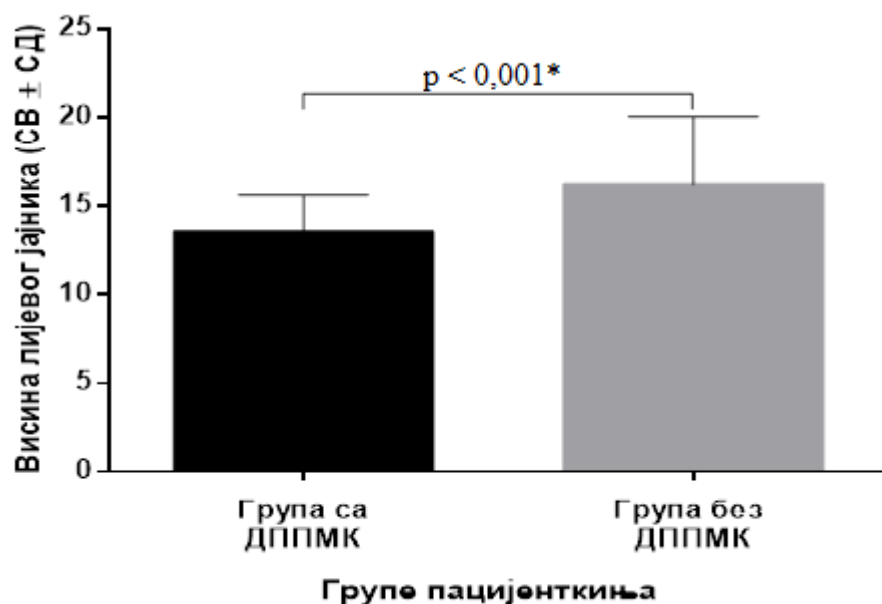


График 15. Разлике у средњим вриједностима висине лијевог јајника између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

4.3. Концентрације хормона у серуму пацијенткиња

4.3.1. Концентрације хормона штитасте жлијезде у серуму пацијенткиња

Резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су, у поређењу са контролном групом, пацијенткиње са ДППМК имале статистички значајно ниже просјечне концентрације *TSH* у серуму ($1,52 \pm 0,73 \mu\text{U}/\text{mL}$ vs. $2,75 \pm 2,06 \mu\text{U}/\text{mL}$; $U=567,000$; $p < 0,001$) (График 16).

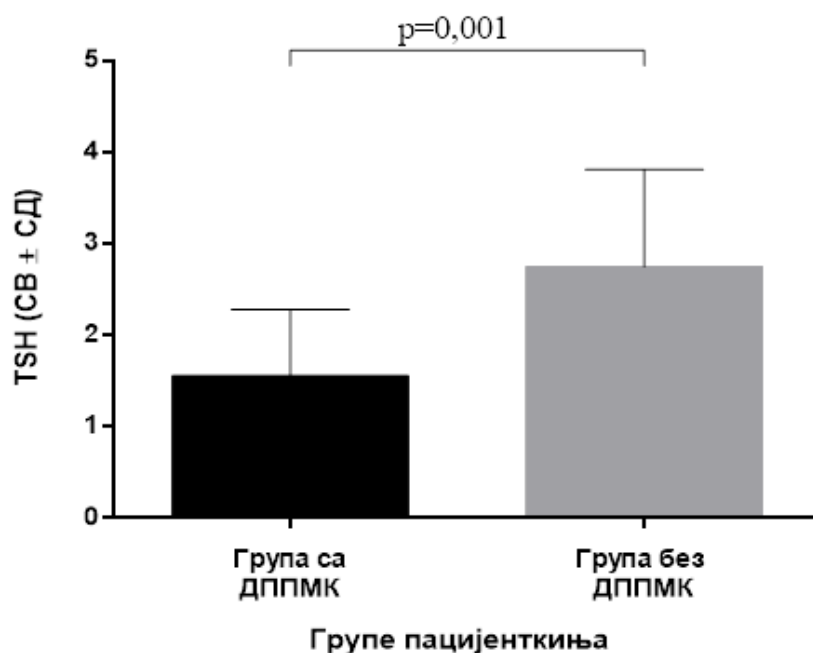


График 16. Разлике у средњим вриједностима серумских концентрација *TSH* ($\mu\text{U}/\text{ml}$) између двије групе пацијенткиња (CB- средња вриједност; CD- стандардна девијација; *- статистички значајно)

С друге стране, није уочена статистички значајна разлика између просјечних концентрација *fT4* пацијенткиња са ДППМК и контролне групе ($11,24 \pm 3,47$ pmol/L vs. $11,08 \pm 3,19$ pmol/L; $U=804,000$; $p = 0,082$) (График 17).

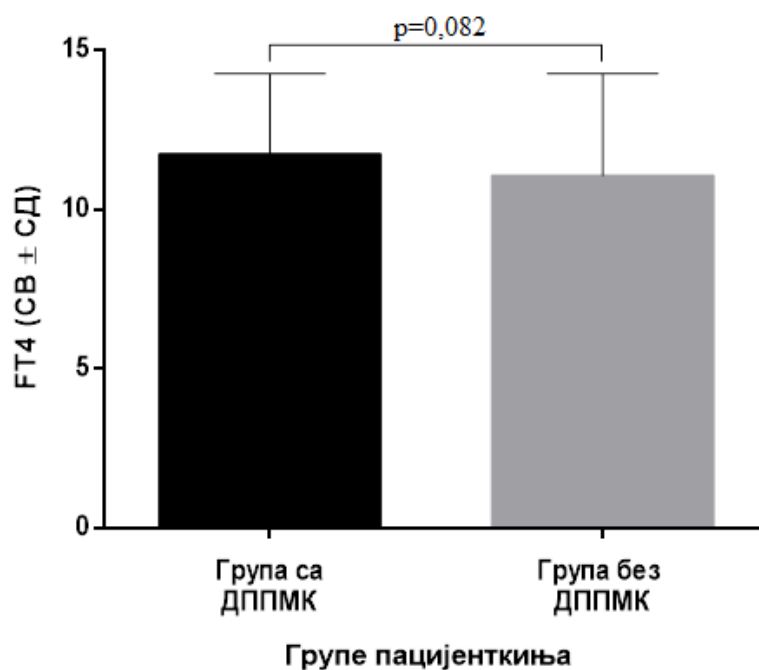


График 17. Разлике у средњим вредностима серумских концентрација *fT4* (pmol/L) између двије групе пацијенткиња (CB- средња вредност; SD- стандардна девијација)

4.3.2. Концентрације хормона хипофизе и полних хормона у серуму пацијенткиња

Резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су, у поређењу са контролном групом, пацијенткиње са ДППМК имале статистички значајно више просјечне концентрације *FSH* у серуму ($33,88 \pm 13,93$ mlU/mL vs. $12,33 \pm 11,81$ mlU/mL; $U=217,000$; $p < 0,000$) (График 18).

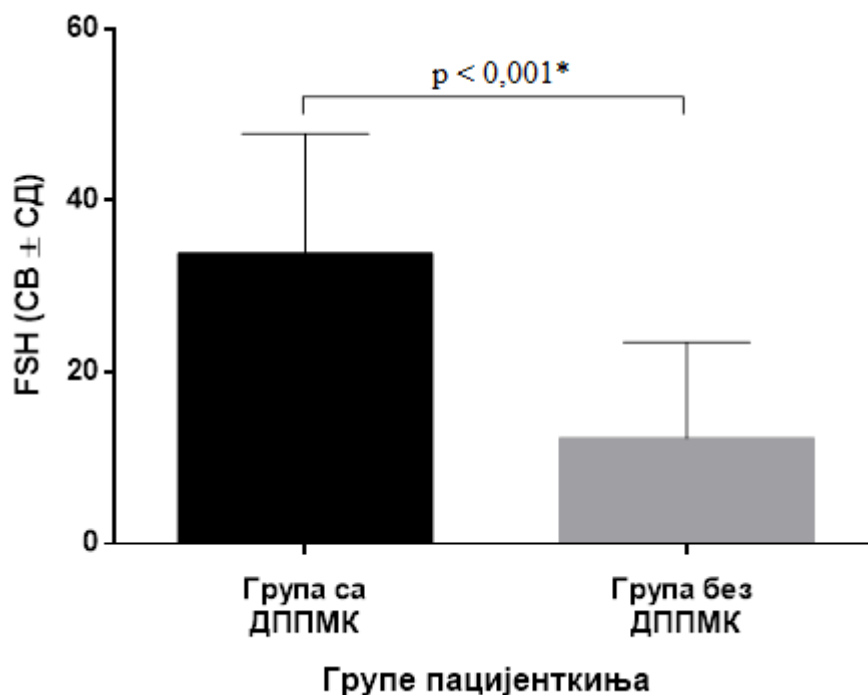


График 18. Разлике у средњим вриједностима серумских концентрација *FSH* (mlU/ml) између двије групе пацијенткиња (CB- средња вриједност; SD- стандардна девијација; *- статистички значајно)

Слично, показало се да пацијенткиње са ДППМК имају статистички значајно више концентрације естрадиола ($115,12 \pm 148,56$ pg/mL vs. $36,47 \pm 14,39$ pg/mL; $U=187,000$; $p < 0,000$) (График 19) и пролактина у серуму ($17,38 \pm 12,98$ mlU/mL vs. $15,28 \pm 49,89$ mlU/mL; $U=225,000$; $p < 0,000$) (График 20).

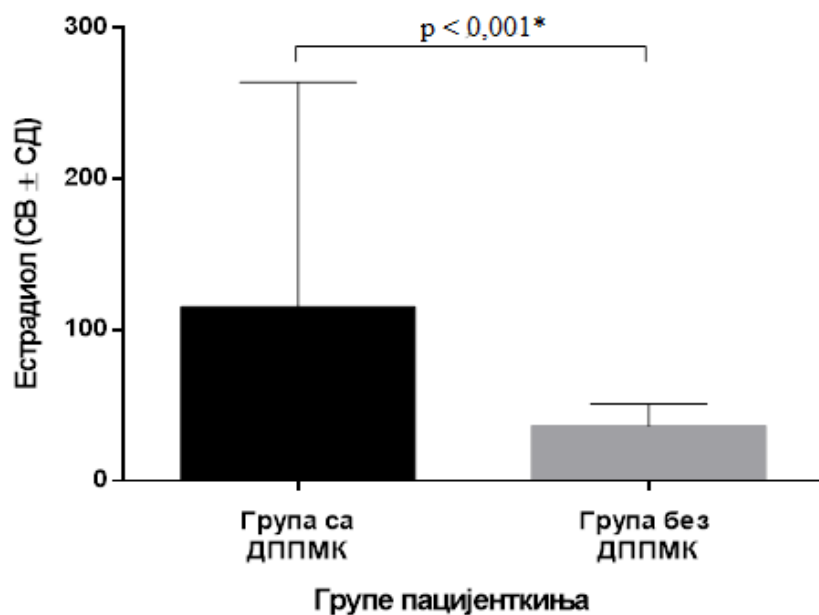


График 19. Разлике у средњим вриједностима серумских концентрација естрадиола (pg/mL) између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

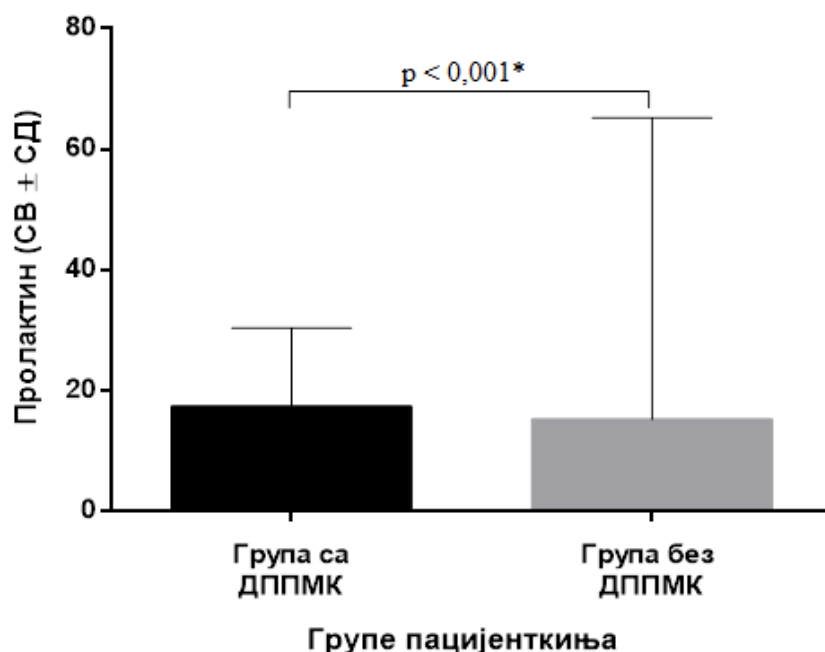


График 20. Разлике у средњим вриједностима серумских концентрација пролактина (mIU/mL) између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

С друге стране, резултати *Mann-Whitney U* теста су показали да су, у поређењу са контролном групом, пацијенткиње са ДППМК имале статистички значајно ниже просјечне концентрације тестостерона ($0,50 \pm 0,46$ nmol/L vs. $0,56 \pm 0,28$ nmol/L; $U=695,500$; $p < 0,010$) (График 21) и прогестерона у серуму ($0,33 \pm 0,17$ ng/mL vs. $0,43 \pm 0,14$ ng/mL; $U=469,000$; $p < 0,001$) (График 22).

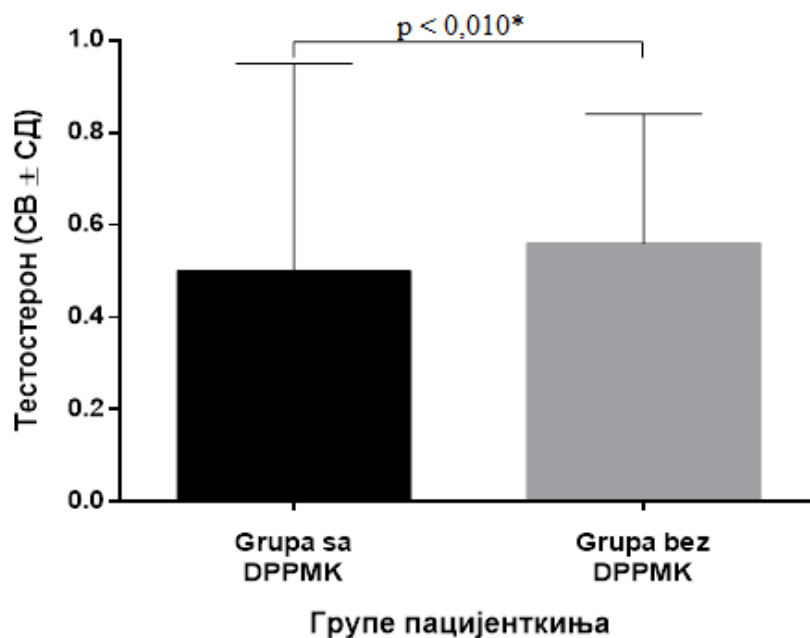


График 21. Разлике у средњим вриједностима серумских концентрација тестостерона (nmol/L) између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

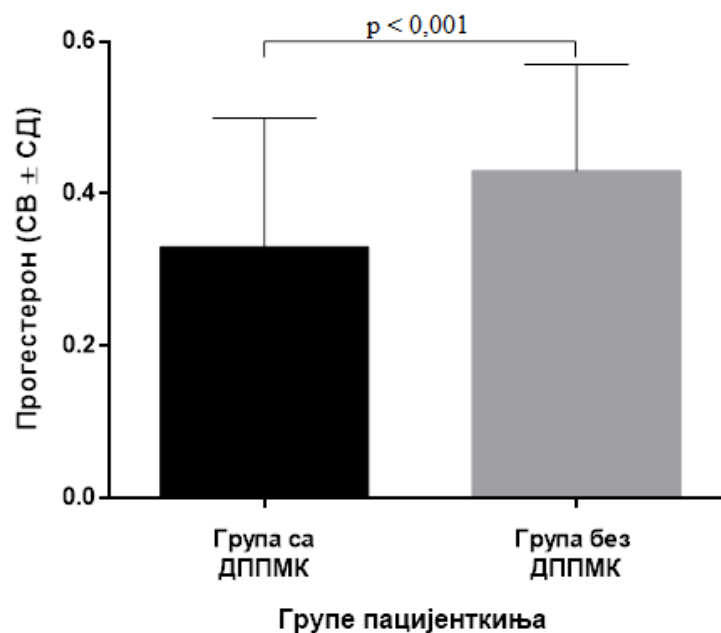


График 22. Разлике у средњим вриједностима серумских концентрација прогестерона (ng/mL) између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација; *- статистички значајно)

Коначно, није уочена статистички значајна разлика између групе пацијенткиња са ДППМК и контролне групе у погледу средњих вриједности концентрације *LH* у серуму ($5,28 \pm 3,10$ IU/L vs. $5,32 \pm 3,04$ IU/L; $U=1000,500$; $p = 0,923$) (График 23).

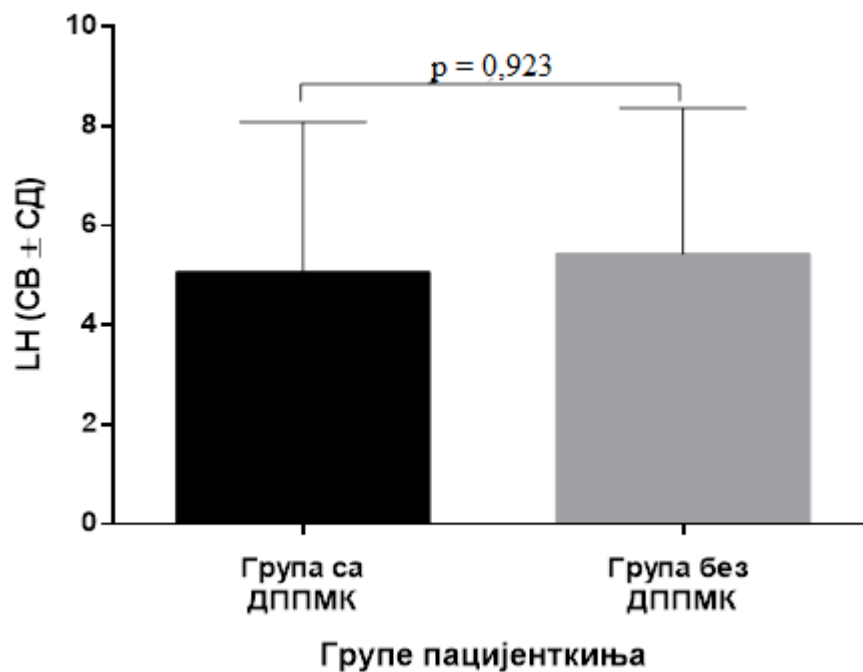


График 23. Разлике у средњим вриједностима серумских концентрација *LH* (IU/L) између двије групе пацијенткиња (СВ- средња вриједност; СД- стандардна девијација)

4.4. Степен депресивности пацијенткиња

Тестирање пацијенткиња помоћу Хамилтонове скале за процјену депресивности (*НАМ-D* скала) је показало да је 42 (46,6%) пацијенткиња имало нормалан налаз; 36 (40%) њих је имало симптоме благе депресије, док је 12 (13,3%) пацијенткиња имало симптоме средње тешке депресије. У оквиру овог истраживања није било пацијенткиња са симптомима тешке и веома тешке депресије. Резултати Хи-квадрат теста су показали да је у групи пацијенткиња са ДППМК било значајно више оних са симптомима благе и средње тешке депресије у поређењу са контролном групом ($\chi^2=54,409$; $p<0,001$) (График 24).

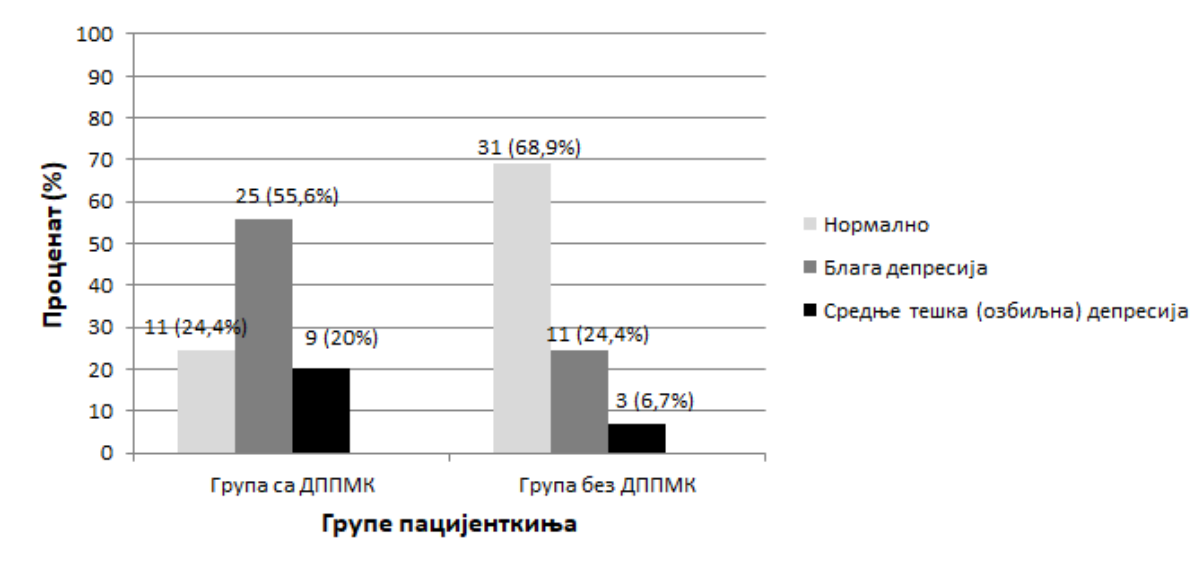


График 24. Степен депресивности пацијенткиња према *НАМ-D* скали

Пацијенткиње са ДППМК су чешће имале мрачан став према животу у поређењу са контролном групом ($\chi^2=10,060$; $p=0,018$) (График 25).

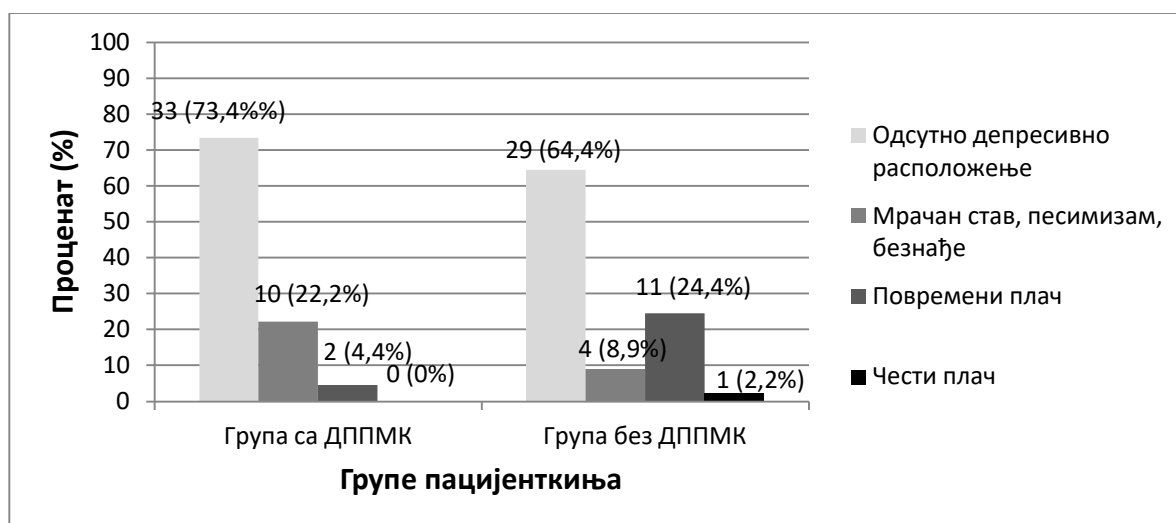


График 25. Присуство депресивног расположења код пацијенткиња

Када је у питању присуство суицидалних идеја, није утврђена статистички значајна разлика између двије групе пацијенткиња обухваћених овим истраживањем ($\chi^2=0,345$; $p=0,557$) (График 26).

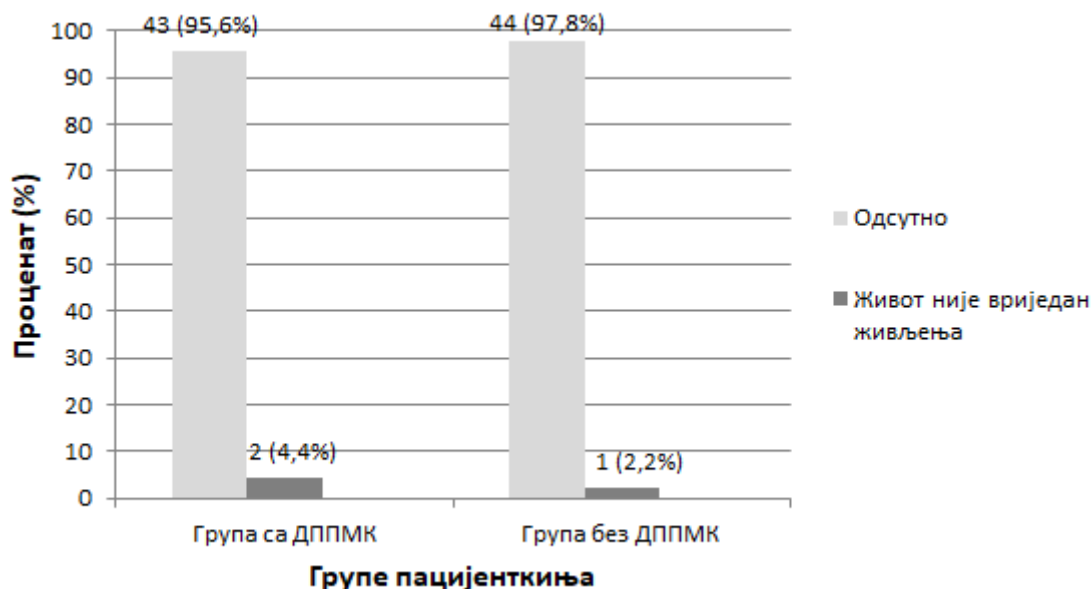


График 26. Присуство суицидалних идеја код пацијенткиња

Слично, није уочена статистички значајна разлика између двије групе пацијенткиња по питању присуства осјећаја кривице ($\chi^2=3,478$; $p=0,176$) (График 27).

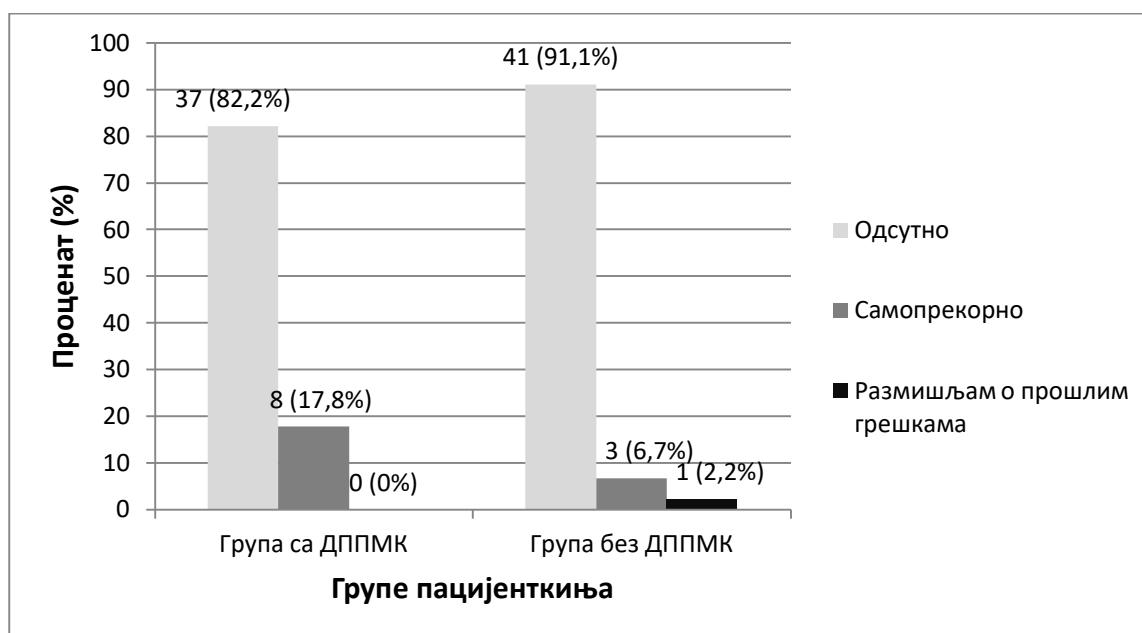


График 27. Присуство осјећаја кривице код пацијенткиња

Од укупног броја пацијенткиња, њих 30 (33,3%) је навело да нема никаквих потешкоћа са успављивањем (рана инсомнија), 43 (47,8%) пацијенткиње су истакле да имају повремене потешкоће, док је 17 (18,9%) пацијенткиња истакло да има учестале проблеме са успављивањем. Резултати Хи-квадрат теста су показали да је међу пацијенткињама са ДППМК било статистички значајно више оних са повременим и учесталим проблемима са успављивањем у поређењу са контролном групом ($\chi^2=24,325$; $p<0,001$) (График 28).

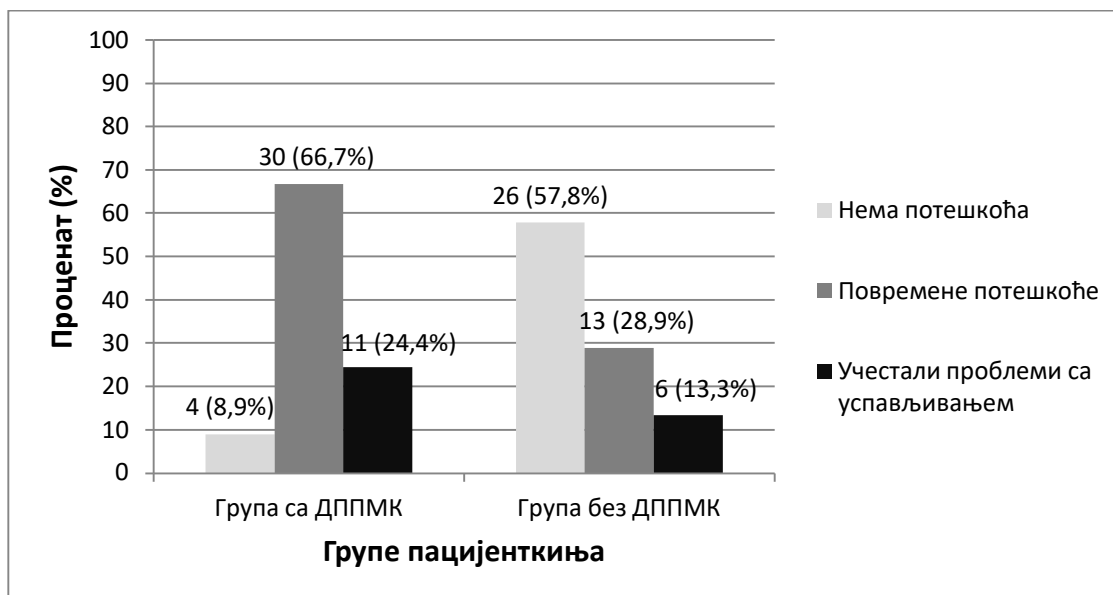


График 28. Присуство ране инсомније код пацијенткиња

Слично, у групи пацијенткиња са ДППМК било је статистички значајно више пацијенткиња са симптомима средње (*middle*) инсомније ($\chi^2=35,817$; $p<0,001$) (График 29).

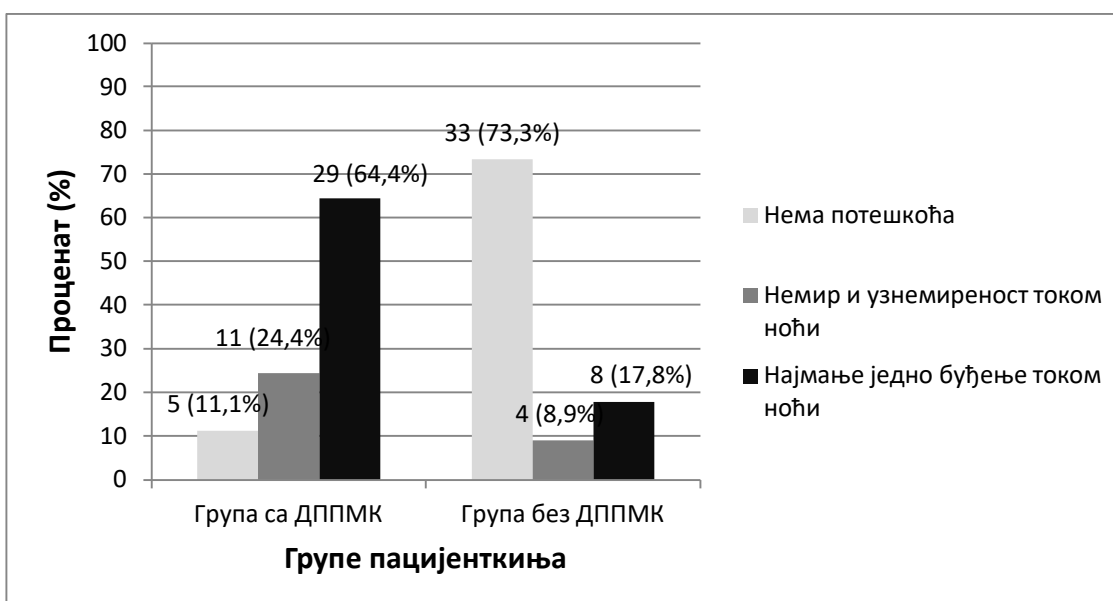


График 29. Присуство средње инсомније код пацијенткиња

Коначно, резултати Хи-квадрат теста су показали да је међу пацијенткињама са ДППМК било статистички значајно више оних са симптомима касне инсомније у поређењу са контролном групом ($\chi^2=40,644$; $p<0,001$) (График 30).

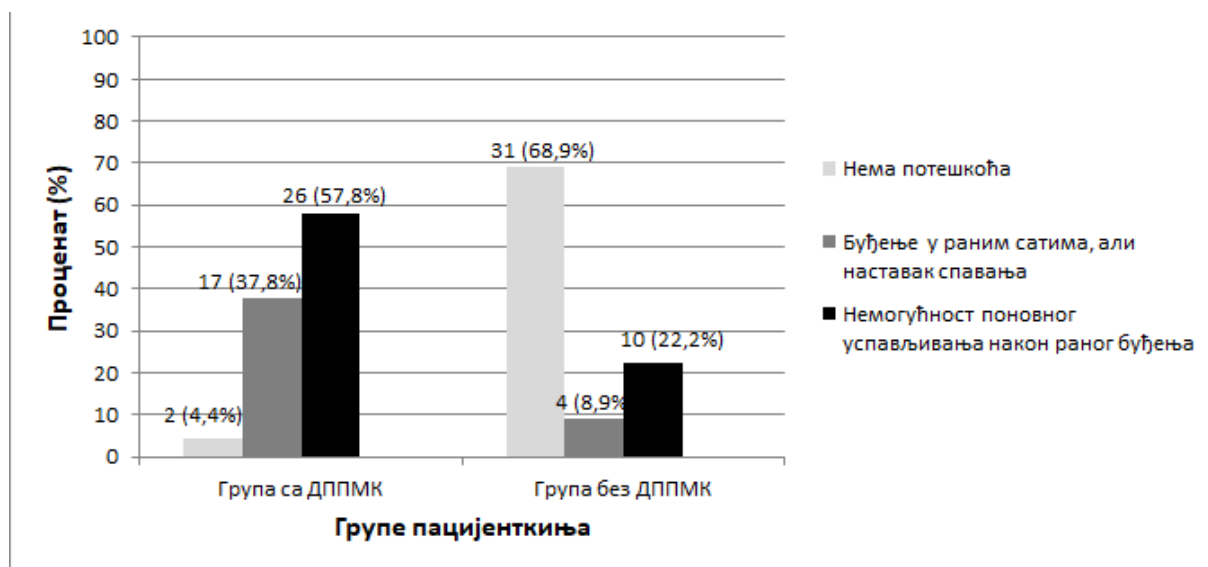


График 30. Присуство касне инсомније код пацијенткиња

Када је у питању самопроцјена способности за рад и активност, већина пацијенткиња укључених у ово истраживање ($n=66$; 73,3%) је истакла да нема никаквих потешкоћа, њих 15 (16,7%) је навело да осјећа неспособност, умор или слабост за активност, док је 9 пацијенткиња (10%) истакло да је изгубило интересовање за активност. Није уочена статистички значајна разлике између двије групе пацијенткиња у погледу способности за рад и активност ($\chi^2=1,127$; $p=0,569$) (График 31).

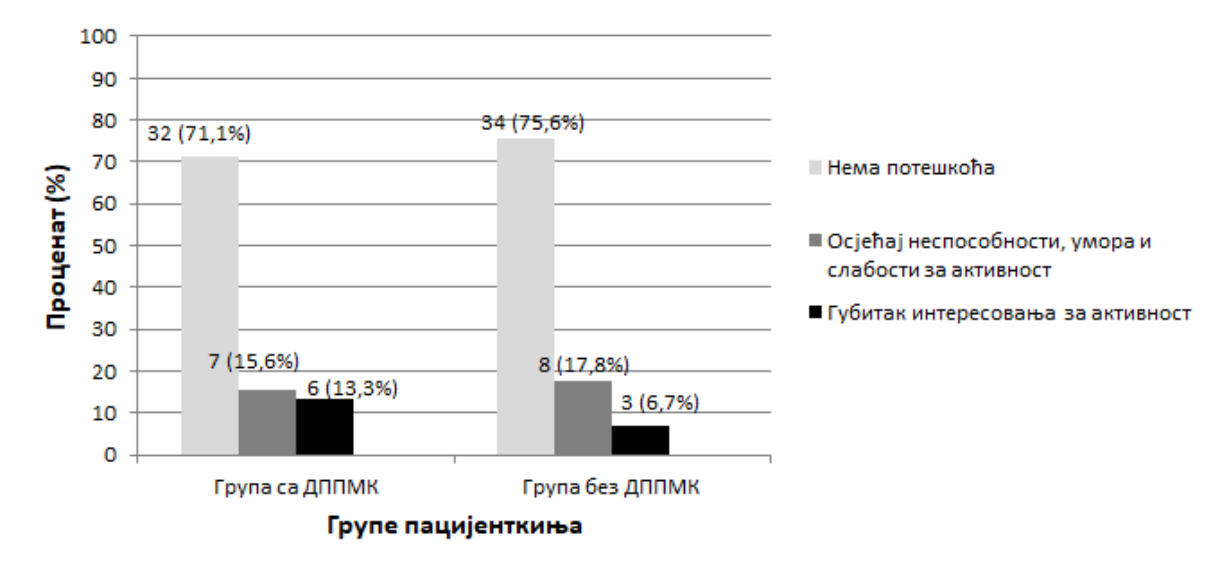


График 31. Способност пацијенткиња за рад и активност

Већина пацијенткиња укључених у ово истраживање ($n=76$; 84,4%) је истакла да има нормалан говор и размишљање, док је 14 (15,6%) пацијенткиња навело да осјећа малу успореност приликом размишљања. Између двије групе пацијенткиња није уочена статистички значајна разлика у погледу психомоторне успорености ($\chi^2=1,353$; $p=0,245$) (График 32).

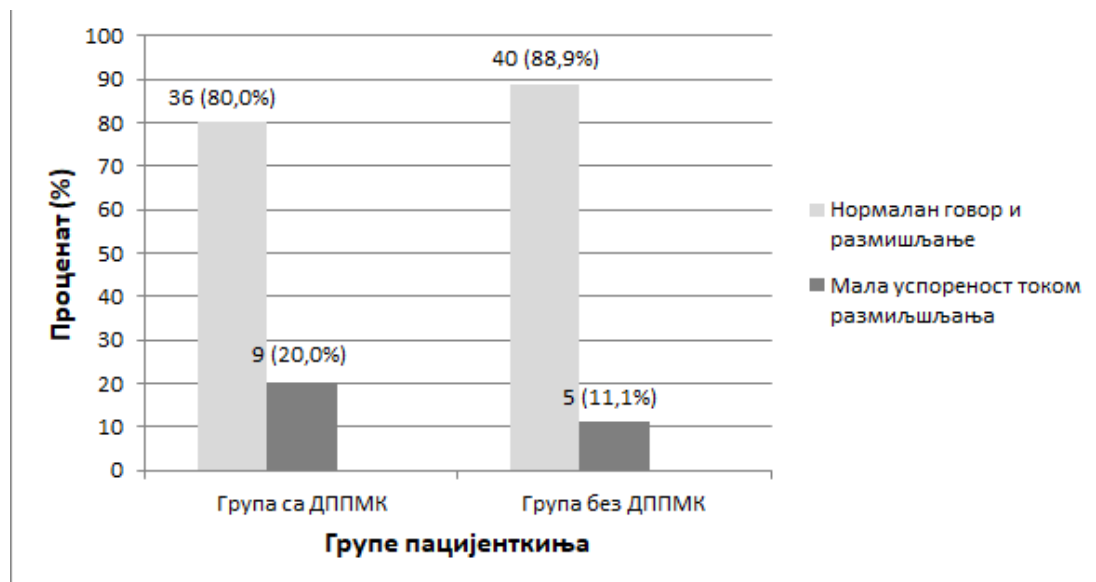


График 32. Присуство психомоторне успорености код пацијенткиња

Када је у питању присуство узнемирености, резултати Хи-квадрат теста су показали да је међу пацијенткињама са ДППМК било статистички значајно више оних које су осећале благи немир у поређењу са контролном групом ($\chi^2=5,789$; $p=0,016$) (График 33).

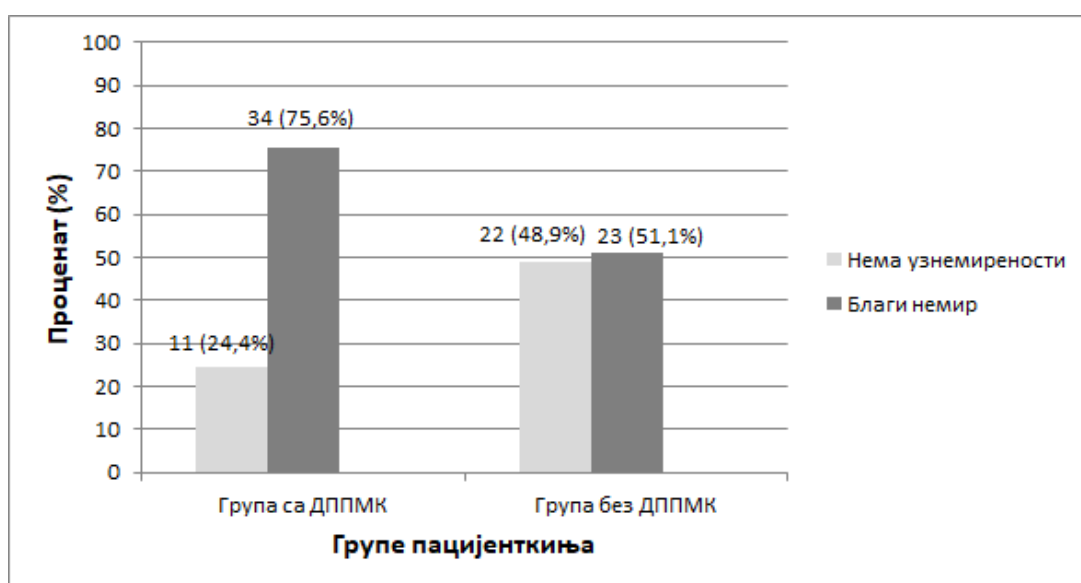


График 33. Присуство симптома узнемирености код пацијенткиња

У оквиру анализе психолошке анксиозности, резултати Хи-квадрат теста су показали да је, у поређењу са контролном групом, у групи пацијенткиња са ДППМК било статистички значајно више пацијенткиња са субјективном напетотошћу и осјетљивошћу, али и забринутошћу за неважне ствари ($\chi^2=15,811$; $p<0,001$) (График 34).

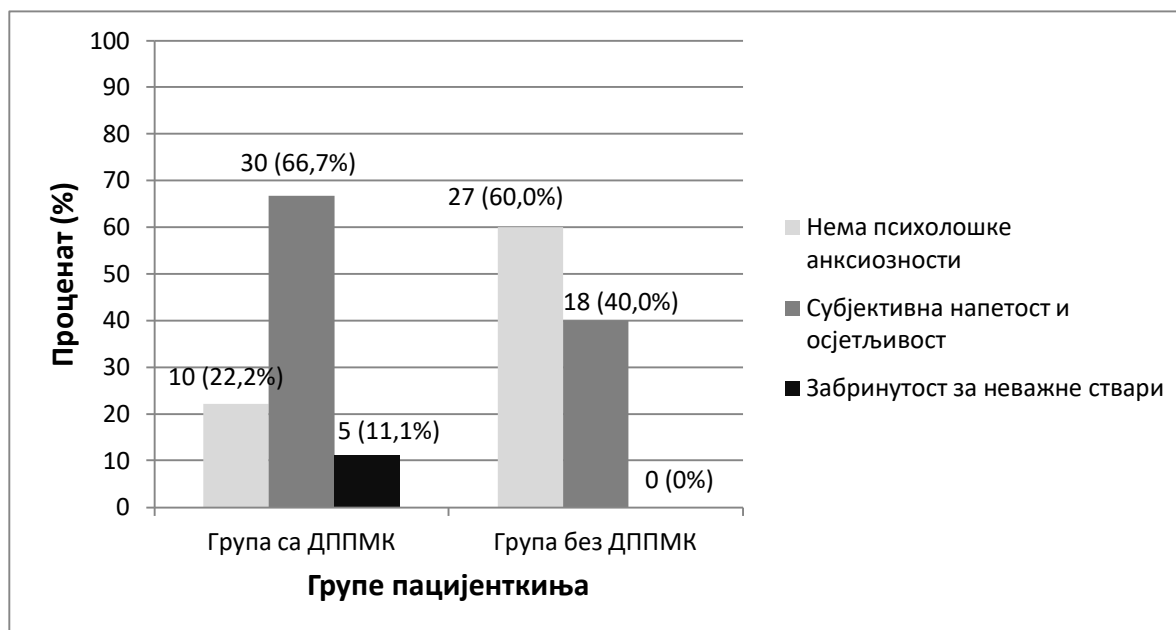


График 34. Присуство психолошке анксиозности код пацијенткиња

Слично, резултати Хи-квадрат теста су показали да су благи симптоми соматске анксиозности били значајно чешће присутни код пацијенткиња са ДППМК у односу на контролну групу ($\chi^2=17,276$; $p<0,001$) (График 35).

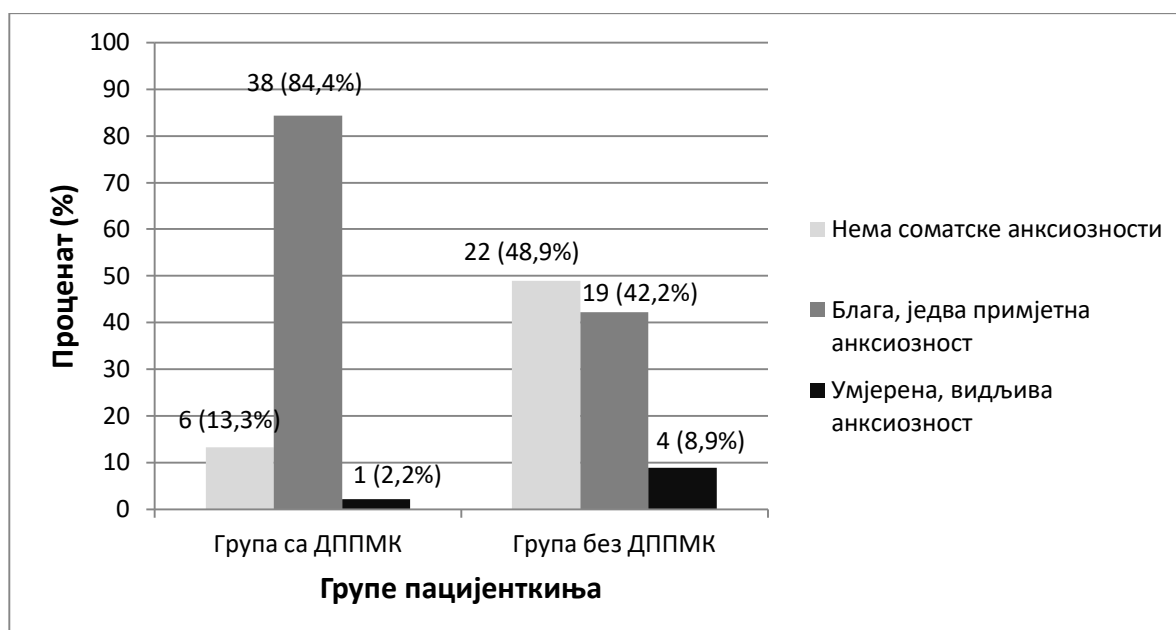


График 35. Присуство соматске анксиозности код пацијенткиња

Већина пацијенткиња обухваћених овим истраживањем ($n=67$; 74,4%) није имала соматске гастроинтестиналне симптоме депресије, док је смањен апетит пријавило 23 (25,6%) пацијенткиња. Резултати Хи-квадрат теста су показали да је смањен апетит значајно чешће био присутан у групи пацијенткиња са ДППМК ($\chi^2=4,731$; $p=0,030$) (График 36).

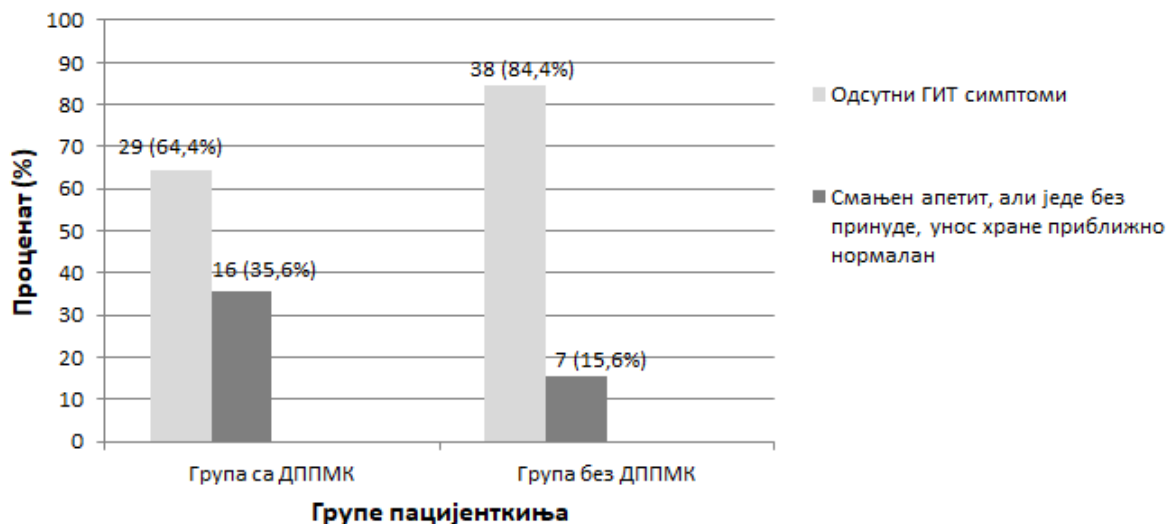


График 36. Присуство гастроинтестиналних симптома депресије код пацијенткиња

Резултати Хи-квадрат теста су показали да су код пацијенткиња са ДППМК значајно чешће били присутни слабо изражени општи соматски симптоми у поређењу са контролном групом ($\chi^2=19,798$; $p<0,001$) (График 37).

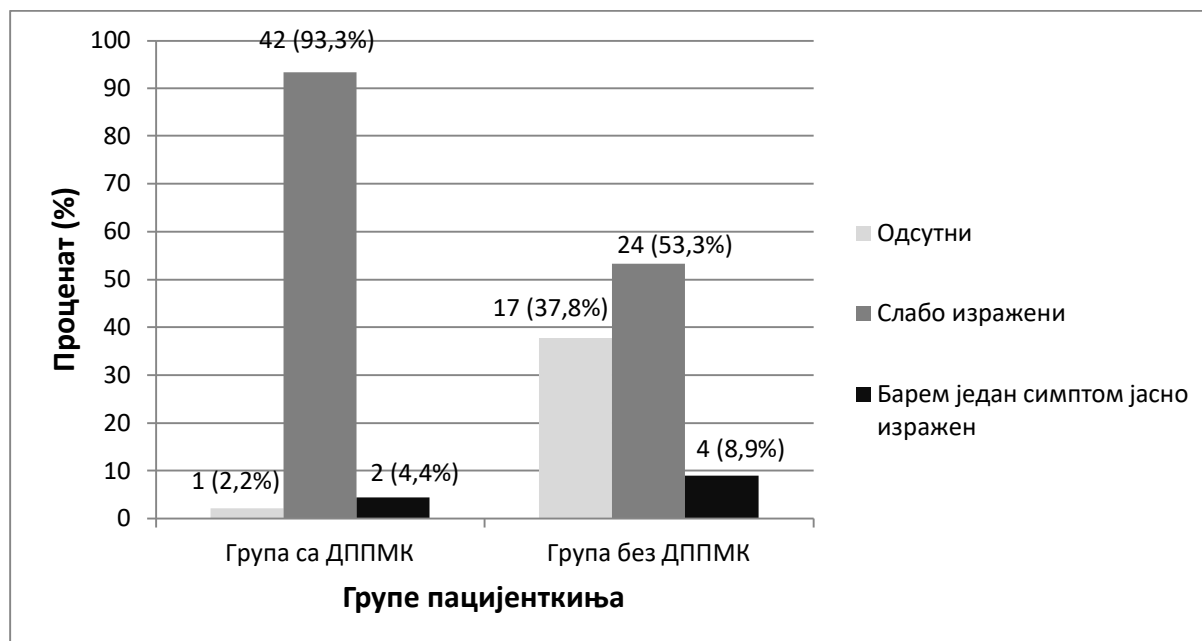


График 37. Присуство општих соматских симптома код пацијенткиња

Од укупног броја пацијенткиња укључених у ово истраживање, њих 34 (37,8%) није имало гениталне симптоме депресије. Од преосталог броја укључених пацијенткиња, 51 (56,7%) је пријавило слабо изражене гениталне симптоме, док је преосталих 5 (5,6%) пацијенткиња пријавило присуство озбиљних гениталних симптома. Резултати Хи-квадрат теста су показали да су генитални симптоми депресије много чешће били присутни код пацијенткиња без ДППМК у поређењу са пацијенткињама које су имале ДППМК ($\chi^2=17,843$; $p<0,001$) (График 38).

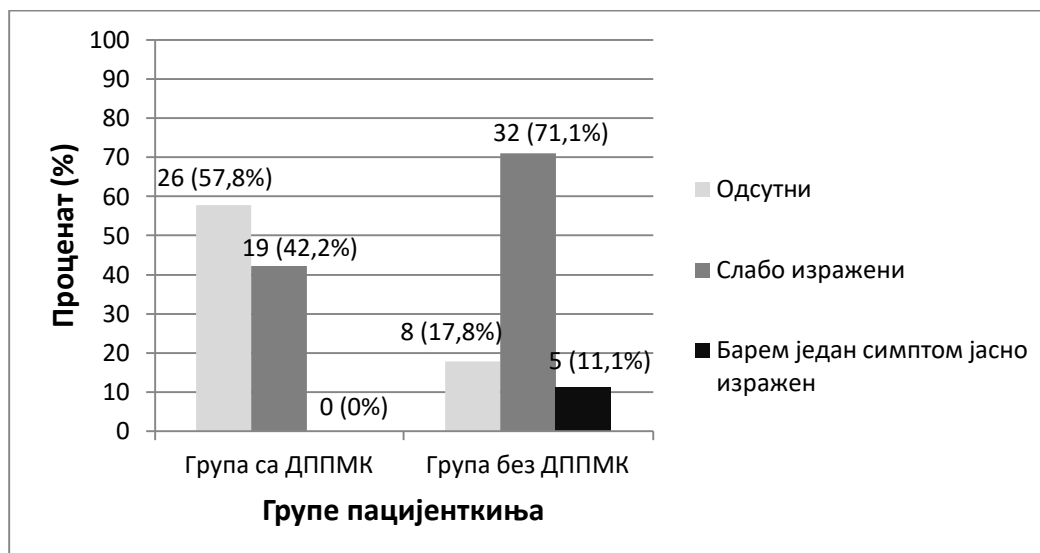


График 38. Присуство гениталних симптома депресије код пацијенткиња

Код већине пацијенткиња обухваћених овим истраживањем ($n=61$; 67,8%) није била присутна хипохондрија, док је свјесно самопотискивана хипохондрија регистрована код преосталих 29 (32,2%) пацијенткиња. Није било статистички значајне разлике у погледу присуства хипохондрије између двије групе пацијенткиња ($\chi^2=1,272$; $p=0,259$) (График 39).

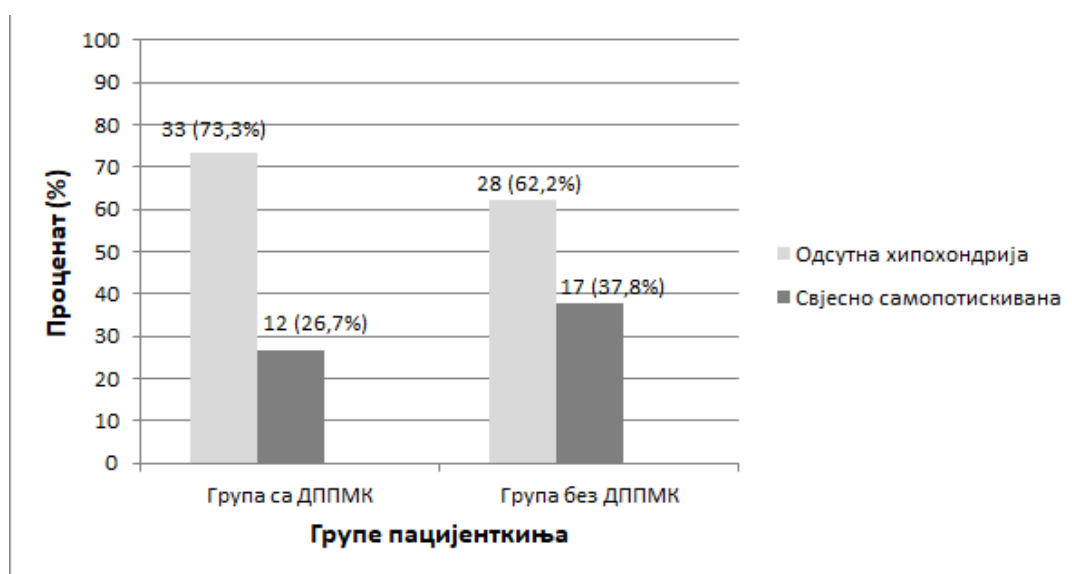


График 39. Присуство хипохондрије код пацијенткиња

Губитак у тјелесној тежини забележен је само код 4 (4,4%) пацијенткиње обухваћене овим истраживањем, при чему су све оне биле из групе са ДППМК. Резултати Хи-квадрат теста указали су да је разлика у заступљености овог симптома депресије између двије испитиване групе пацијенткиња статистички значајна ($\chi^2=4,186$; $p=0,041$) (График 40).

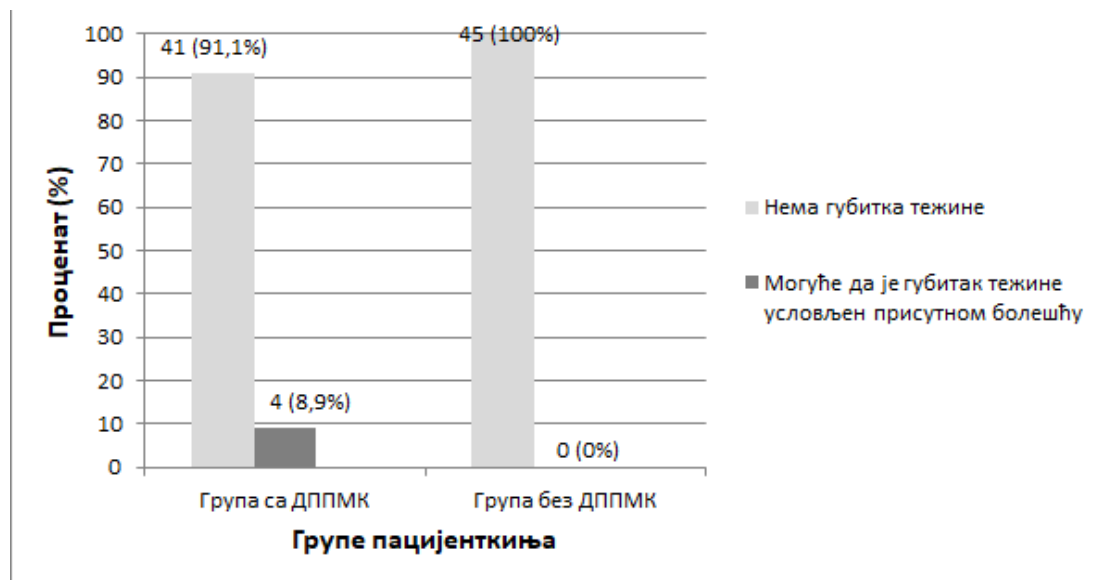


График 40. Присуство губитка у тјелесној тежини пацијенткиња

Када је у питању прихватање здравственог проблема, 54 (60,0%) пацијенткиња обухваћених овим истраживањем је негирало постојање болести, њих 3 (3,3%) је признало болест, али је тражило друге узроке, док је 33 (36,7%) пацијенткиња признало да је депресивно. Није уочена статистички значајна разлика између двије испитиване групе пацијенткиња у погледу овог домена *HAM-D* скале ($\chi^2=3,104$; $p=0,212$) (График 41).

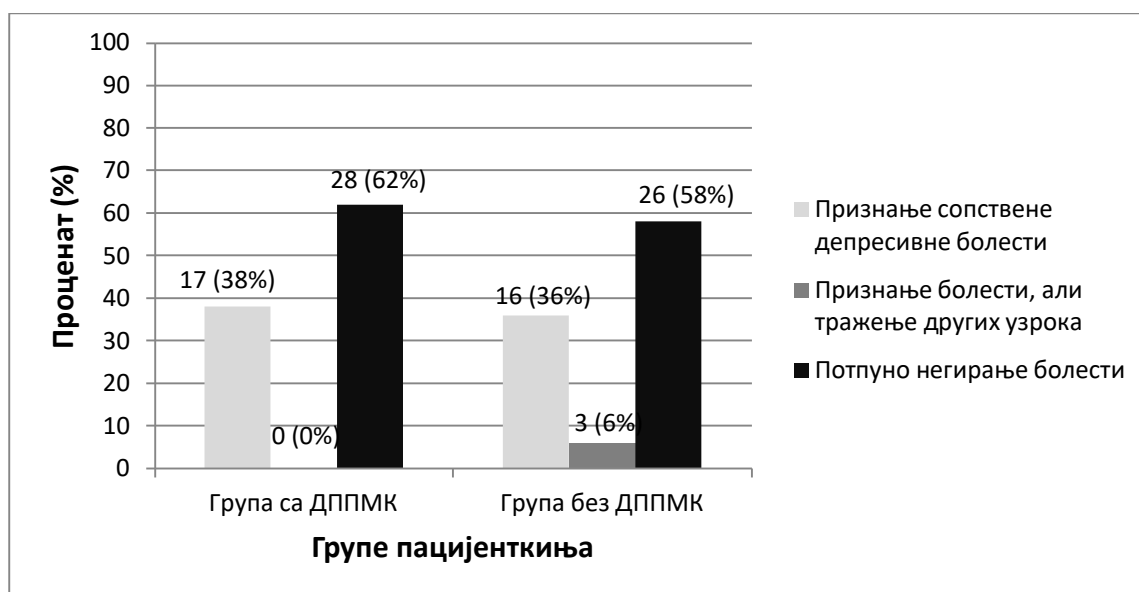


График 41. Прихватање здравственог проблема пацијенткиња према *HAM-D* скали

4.5. Фактори ризика који доприносе појави ДППМК код жена

Употребом униваријанте и мултиваријантне логистичке регресије идентификовани су следећи фактори ризика који доприносе појави ДППМК: старост, високе вриједности *BMI*, конзумирање алкохола и цигарета и употреба лијекова за лијечење хроничних обољења (Табела 14).

Табела 14. Фактори ризика који доприносе појави ДППМК

Варијабла	Униваријантна логистичка регресија <i>Crude OR са 95% CI</i> <i>p</i> вредност	Мултиваријантна логистичка регресија <i>Adjusted OR са 95% CI</i> <i>p</i> вредност
Старост	1,227 (1,045-1,559); <i>p</i> =0,017*	1,535 (1,135-2,076); <i>p</i> =0,005*
Повишене вриједности <i>BMI</i>	5,286 (2,018-13,843); <i>p</i> =0,001*	6,138 (1,868-20,170); <i>p</i> =0,003*
Конзумирање алкохола и цигарета	5,286 (2,018-13,843); <i>p</i> =0,001*	4,182 (1,229-14,233); <i>p</i> =0,022*
Употреба оралних контрацептива	0,736 (0,303-1,789); <i>p</i> =0,499	2,104 (0,446-9,936); <i>p</i> =0,348
Број порођаја	1,000 (0,597-1,674); <i>p</i> =1,000	1,382 (0,646-2,957); <i>p</i> =0,404
Број побачаја	0,764 (0,564-1,036); <i>p</i> =0,083	0,771 (0,497-1,198); <i>p</i> =0,248
Дијабетес мелитус	2,929 (0,844-10,162); <i>p</i> =0,091	3,743 (0,756-18,537); <i>p</i> =0,106
Хипертензија	3,083 (1,170-8,129); <i>p</i> =0,023*	1,821 (0,419-7,921); <i>p</i> =0,424
Употреба лијекова за лијечење хроничних обољења	9,143 (3,047-27,433); <i>p</i> =0,000*	10,491 (2,707-40,660); <i>p</i> =0,001*
<i>Cox & Snell R square =0,396</i>		
<i>Nagelkerke R2 =0,527</i>		

OR- Odds Ratio (однос шанси); *CI*- Confidence Interval (интервал поверења); *p*-вриједност вероватноће; *- статистички значајно

5. Дискусија

Резултати овог истраживања су показали да су пацијенткиње код којих у перименопаузи долази до појаве ДППМК значајно чешће гојазне у поређењу са контролном групом жена у перименопаузи које немају проблеме са ДППМК. Такође, пацијенткиње са ДППМК значајно чешће конзумирају алкохол и цигарете у поређењу са перименопаузалним женама без ДППМК. Коначно, пацијенткиње са ДППМК имају значајно чешће проблеме са хипертензијом и значајно чешће користе лијекове за лијечење хроничних негинеколошких обољења у поређењу са контролном групом испитаница. Резултати ултразвучних мјерења су показали да пацијенткиње са ДППМК имају већу ширину и висину утеруса и већу дебљину ендометријума у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена. С друге стране, када су у питању димензије јајника, резултати овог истраживања су показали да пацијенткиње са ДППМК имају значајно мању дужину, ширину и висину јајника у поређењу са контролном групом жена. Када су у питању хормоналне анализе, показало се да пацијенткиње са ДППМК имају статистички значајно више вриједности *FSH*, естрадиола и пролактина у серуму, али и значајно ниже серумске концентрације тестостерона и прогестерона у односу на контролну групу перименопаузалних жена. Између двије испитиване групе пацијенткиња није уочена статистички значајна разлика у погледу серумских концентрација *LH*. Коначно, када је у питању степен депресивности који је процјењиван помоћу *HAM-D* скале, резултати овог истраживања су показали да је међу пацијенткињама са ДППМК било значајно више оних са симптомима благе и средње тешке депресије у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена. Ако анализирамо појединачне домене које мјери *HAM-D* скала, можемо видјети да пацијенткиње са ДППМК значајно чешће имају проблеме са раном, средњом и касном инсомнијом у односу на жене у перименопаузи које немају ДППМК. Слично, пацијенткиње са ДППМК значајно чешће имају мрачан став према животу и чешће осјећају симптоме психолошке и соматске анксиозности, опште соматске симптоме депресије, слабији апетит и губитак у тјелесној тежини у поређењу са женама у перименопаузи које немају ДППМК. Резултати логистичких регресионих анализа су као факторе ризика који доприносе појави ДППМК код перименопаузалних жена идентификовали старију животну доб жена, гојазност, конзумирање алкохола и цигарета и употребу лијекова за лијечење хроничних обољења.

Период менопаузалне транзиције по правилу је праћен озбиљним метаболичким промјенама. Ове метаболичке промјене за посљедицу имају пораст тјелесне тежине и промјене у тјелесној грађи, прије свега када је у питању дистрибуција масног ткива [88,89]. Наиме, код великог броја жена у овом периоду долази до појаве централне гојазности и развоја инсулинске резистенције, чиме се значајно повећава ризик од појаве метаболичког синдрома, дијабетес мелитуса тип 2 и кардиоваскуларних болести [90-93]. Резултати епидемиолошких студија јасно указују да жене у периоду менопаузалне транзиције имају значајних проблема са гојазношћу. Тако, на примјер, резултати епидемиолошке студије спроведене у САД-у указују да већина жена старости од 40 до 59 година имају прекомјерну тјелесну тежину или су гојазне [94]. Иако постоји већи број молекуларних механизма који објашњавају ову везу између гојазности и периода перименопаузе и менопаузе, јасно је да важну улогу имају озбиљне хормоналне промјене које се дешавају код жена у овом периоду живота [95]. Највероватније је да је повећани ризик од гојазности повезан са падом естрогена у циркулацији који се јавља код жена у овом периоду [95]. Познато је да су нивои естрогена код жена у пременопаузи у негативној корелацији са гојазношћу [96], што може бити посљедица способности

естрогена да ограничи акумулацију масног ткива [97]. Поред тога, губитак естрогена је повезан са дисрегулацијом енергетског баланса [95]. Резултати студија које су спроведене на животињама показују да су женке глодара које имају довољно естрогена значајно отпорније на гојазност од мужјака [98,99], али да се та особина губи након овариектомије [92]. Такође, резултати неких студија на анималном моделу указују да естроген подстиче како смањење у конзумирању хране, тако и повећање потрошње енергије, стварајући тако негативан енергетски биланс, чиме се значајно смањује ризик од појаве прекомјерне тјелесне тежине и гојазности [100-102]. Због тога би било пожељно да жене у перименопаузи почињу да усвајају неке корисне навике у исхрани [95]. У прошлости су спроведене интервентне епидемиолошке студије које су за циљ имале да испитају ефикасност одређених модификација у исхрани у ублажавању постменопаузалних соматских тегоба [103,104]. Тако је експериментална група постменопаузалних жена у овим истраживањима конзумирала исхрану са ниским садржајем масти и високим садржајем влакана, уз умјерено смањење уноса енергије, током 9 мјесеци [103,104]. Жене у експерименталној групи су у поређењу са контролном групом такође значајно више конзумирале витамине, минерале, млечне производе и рибу [103,104]. Након оваквог деветомјесечног режима исхране, постменопаузалне жене су у просјеку имале 2,2 килограма мање у односу на контролну групу, а оваква модификација исхране допринјела је и значајном смањењу ризика од појаве дијабетес мелитуса, карцинома дојке и неких других поремећаја [103,104]. Поред хормонских промјена, вјероватно је и да неки други разлози доприносе појави гојазности код жена у перименопаузи. Тако су *Sowers* и сарадници показали да и старост има значајан утицај на појаву гојазности код жена. Они су спровели студију на 543 пременопаузалне жене које су пратили током 6 година. Након овог периода праћења, аутори су пронашли значајан пораст тјелесне тежине и обима струка, односно смањење масе мишићног ткива код жена. Ове промјене у тјелесној тежини, маси скелетних мишића и обима струка су корелирале са промјенама *FSH* у серуму, па су аутори закључили да би оне могле бити посљедица оваријалног старења [105]. Још један важан фактор који доприноси појави гојазности код перименопаузалних и менопаузалних жена јесте и смањење физичке активности које је такође одлика значајног броја жена у овом периоду живота [95]. Резултати неких истраживања указали су да редовна физичка активност и тренирање доводе до дозно-зависног смањења тјелесне тежине и масе масног ткива код жена у постменопаузи [106,107]. У оквиру нашег истраживања примјеђено је да високе вриједности *BMI* и гојазност доприносе појави ДППМК код жена у перименопаузи, што је у складу са резултатима других истраживача. Тако су резултати велике студије која је проучавала утицај *BMI* на појаву тешког менструалног крварења код жена старости од 40 до 69 година показали да су високе вриједности *BMI* фактор ризика за појаву *AUB* код жена у овом периоду живота [108]. Као могући механизам којим се објашњава утицај тјелесне тежине и високих вриједности *BMI* на појаву *AUB* наводи се утицај који гојазност има на функцију ендометријума. [109] Код жена у перименопаузи са високим вриједностима *BMI* и гојазношћу, резистенција на лептин може да редукује пролиферацију ендометријума, одложи његову репарацију и да доведе до појаве *AUB* [109]. Сем тога, познато је да жене са *AUB* имају повећани инфламаторни одговор ендометријума, што сугерише да је фактор некрозе тумора алфа (*Tumor Necrosis Factor alpha*) значајан фактор који је укључен у патофизиологију *AUB* [109].

Резултати истраживања спроведених како на животињама [110], тако и на људима, показују да психолошки стрес може утицати на настанак ирегуларног менструалног циклуса [111-113]. Међутим, већина студија која је проучавала ову тематику изостављала је период перименопаузе и жене које су у овом периоду живота, због велике

учесталости дисфункционалних менструалних крварења која прате овај период [114]. Иако је повезаност између стреса и перименструалних симптома (промене расположења, депресија, задржавање течности) доказана код жена, укључујући и оне преко 40 година [115], повезаност између стреса и мјерљивих карактеристика менструалног циклуса није јасно показана. Тако су *Matteo* и сарадници показали да је висок ниво стреса (стрес на послу, пресељавање, смрт драге особе) повезан са продуженим менструалним крварењем [113]. С друге стране, *Fenster* и сарадници су показали да стрес на менструални циклус утиче тако што га скраћује [111], док су *Hatch* и сарадници показали да стрес доводи до веће инциденције ановулаторних циклуса [112]. С друге стране, неки аутори у својим истраживањима нису доказали повезаност између менструалне функције и стреса доживљеног на послу [116-117]. У нашем истраживању између двије групе пацијенткиња није уочена статистички значајна разлика у учесталости стресног догађаја (смрт блиског члана породице у последњих годину дана). Више од половине пацијенткиња (73,3%) је навело да није у последњих годину дана имало такав стресан догађај, док је преосталих 26,7% навело да је у последњих годину дана изгубило члана породице.

Конзумирање цигарета и алкохола идентификовано је као важан фактор ризика за појаву ДППМК у овом истраживању. Добро је познато да конзумирање цигарета и алкохола доприноси појави различитих обољења. Између осталог, показало се да пушење има значајан негативан утицај и на репродуктивно здравље жена. Жене пушачи доживе менопаузу око 1,74 година раније од жена непушача [118]. Такође, пушење повећава ризик од појаве инфертилитета код жена [119]. Бројни истраживачи су показали да пушење повећава ризик од појаве *AUB* код жена. *Rosenberg* и сарадници су показали да жене пушачи имају два до три пута веће шансе да добију неочекивано крварење из материце [120]. Резултати студије која је обухватила 4788 жена у пременопаузи су показали да активни пушачи имају 1,4 пута већи ризик од појаве неправилности менструалних циклуса. С друге стране, студија које је спроведена у Аустрији на 14889 жена узраста од 18 до 23 године је показала да бивши пушачи имају 1,2 пута већи ризик од појаве неправилности менструалног циклуса у поређењу са женама непушачима. Познато је да дувански дим доводи до хипоестрогеног стања код жена, а такође је идентификован као фактор ризика за настанак остеопорозе, која је такође повезана са ниском концентрацијом естрогена у крви [75,121]. *Barbieri* и сарадници су показали да никотин и његов метаболит котинин имају снажан утицај на синтезу стероида [122]. С друге стране, алкохол подиже концентрације естрогена у серуму и тако може да одложи почетак менструације [123]. То може бити разлог зашто у ранијим истраживањима није уочена повезаност између конзумирања алкохола и појаве *AUB* код жена [124,125]. Ранији литературни подаци су указивали да редовно конзумирање алкохола може повећати преваленцију гојазности код жена, због чега алкохол може остварити индиректан утицај на појаву *AUB*. Међутим, највероватније је да утицај фактора као што су гојазност, пушење и конзумирање алкохола на појаву *AUB* код жена треба посматрати кроз призму удруженог, међузависног утицаја, у коме само пушење вјероватно има јачи индивидуални утицај на појаву *AUB* од конзумирања алкохолних пића [124]. Важно је напоменути да резултати неких истраживања нису указали на постојање значајне повезаности између конзумирања алкохола и времена појаве перименопаузе код жена [126].

Најчешћи коморбидитет међу женама у перименопаузи обухваћених овим истраживањем била је хипертензија, која је била присутна код око 29% наших испитаница. Веза између менопаузе и кардиоваскуларних болести одавно је позната.

Прије свега, са падом производње естрогена после 40. године живота постепено долази до развоја атеросклеротичних лезија [127]. Атеросклероза постаје још израженија у постменопаузи, када долази до израженије инфламације и појаве калцификованих атерома у крвним судовима [128]. Пораст систолног крвног притиска који прати старење жена углавном је узрокован повећањем васкуларне крутости великих артерија у комбинацији са атеросклеротичним промјенама на зидовима крвних судова [127]. У поређењу са мушкарцима, скок систолног крвног притиска који прати старење код жена се може описати као нагао, што недвосмислено указује да се његов најбитнији узрок односи на хормоналне промјене које се дешавају код жена у менопаузи [129,130]. Један од механизма којим се може објаснити нагли скок систолног притиска код жена у менопаузи односи се на чињеницу да је пад у концентрацији естрогена праћен повећањем активности ренина у плазми [131]. Прекомјерна активност ренина у крајњем за посљедицу има пораст концентрације ангиотензина 2, снажног вазоконстриктора који повећава периферни васкуларни отпор и доводи до пораста крвног притиска [131]. Може се рећи да је хипертензија најважнији фактор ризика који погађа жене у раним годинама постменопаузе [127]. У нашем истраживању хипертензија је била присутна код 40% жена које су имале ДППМК, што је било статистички значајно више у односу на популацију жена исте старости без ДППМК. Резултати нашег истраживања су кохерентни са резултатима студије коју су спровели *Sabre* и сарадници [132]. Они су у свом истраживању проучавали етиологију *AUB* код жена које су амбулантно прегледане у Бронксу, Њу Јорк [132]. Укупно је истраживањем обухваћено 390 жена са *AUB*, а резултати дескриптивне статистичке анализе су показали да је најчешћи коморбидитет међу овим пацијенткињама била хипертензија, која је била присутна код 36,4% жена [132]. *Chung* и сарадници су проучавали повезаност између хипертензије и менструалних симптома код младих жена [133]. Резултати њиховог истраживања су показали да је повезаност хроничне хипертензије и менорагије код младих жена највјероватније бидирекционална [133]. Такође, они су закључили да присуство хроничне хипертензије код младих жена може бити повезано са накнадним ризиком од појаве ирегуларности менструалног циклуса [133]. Подаци који указују на повезаност хипертензије и *AUB* су веома оскудни. Иако је хипертензија била значајно чешћа међу женама које су имале ДППМК у нашем истраживању, резултати мултиваријантне логистичке регресије нису идентификовали хипертензију као фактор ризика за појаву ДППМК код перименопаузалних жена. С друге стране, *Shang* и *Zhang* су спровели интересантно истраживање са циљем да идентификују факторе ризика који доприносе појави лезија ендометријума код пацијенткиња са *AUB* [134]. Њихова студија пресјека је обухватила 778 жена са *AUB*, а резултати мултиваријанте логистичке регресије су између осталих фактора идентификовали и хипертензију као значајног предиктора који доприноси појави атипичне хиперплазије и карцинома ендометријума код жена са *AUB* [134]. На основу свега наведеног, чини се да постоји одређена повезаност између хипертензије и појаве *AUB* код жена у перименопаузи, али да је за ближе одређивање њене природе и интензитета потребно спровести опсежнија епидемиолошка истраживања.

Дијабетес мелитус је био други најчешћи коморбидитет код жена обухваћених овим истраживањем. Ипак, дијабетес мелитус није идентификован као фактор ризика за појаву ДППМК код жена у перименопаузи. Такође, иако је ово обољење било чешће присутно међу женама са ДППМК у односу на контролну групу (22,2% наспрам 8,9%), резултати Хи-квадрат теста су показали да ова разлика није статистички значајна. Дијабетес мелитус није идентификован као независан фактор ризика који доприноси појави абнормалног (дисфункционалног) перименопаузалног крварења ни од стране других аутора. Ипак, несумњиво је да је дијабетес мелитус обољење које је често

присутно код жена које имају *AUB*. Тако су *Özdemir* и сарадници у свом истраживању показали да је преваленција дијабетес мелитуса међу пацијенткињама старијим од 50 година које су подвргнуте ендометријалној биопсији због *AUB* изузетно висока и да износи 34,5% [135]. Несумњиво је да постоји одређена повезаност између дијабетес мелитуса и дужине менструалних циклуса. На то нам указују резултати истраживања које су *Shim* и сарадници спровели са циљем да испитају да ли постоји повезаност између дијабетес мелитуса тип 2 и олигоменореје код жена [136]. Они су у истраживање укључили 376 негравидних жена у пременопаузи, од чега је 118 жена имало дијабетес мелитус тип 2, док је преосталих 258 жена припадало контролној групи [136]. Жене са дијабетес мелитусом тип 2 имале су значајно дуже менструалне циклусе у поређењу са контролном групом ($32,2 \pm 8,4$ дана наспрам $30,2 \pm 6,4$ дана) [136]. Аутори су на основу радова других истраживача закључили да жене које имају продужене менструалне циклусе имају повећан ризик од развоја дијабетес мелитуса тип 2 [136]. Неки фактори ризика заједнички су за дијабетес мелитус и ирегуларне менструалне циклусе [136]. Међу овим факторима нарочито се издваја гојазност, која је праћена периферном конверзијом андрогена у естрогене у масном ткиву [137]. Због тога је гојазност један од најважнијих фактора који доприноси појави ирегуларних менструалних циклуса, али и дијабетес мелитуса тип 2 [138]. Утицај дијабетес мелитуса на појаву ДППМК и *AUB* код пременопаузалних жена увијек треба посматрати кроз призму утицаја који на појаву ових ирегуларних утерусних крварења има метаболички синдром, комплексан поремећај чији је дијабетес мелитус само један елемент [136].

Приликом прегледа пацијенткиња са ДППМК и другим формама *AUB* потребно је увијек контролисати функцију штитасте жлијезде [139]. Тиреоидни хормони остварују значајан утицај на менструални циклус жена [140,141]. Прије свега, познато је да је тиреостимулишући хормон (*TSH*) веома сличан гонадотропинима (*FSH* и *LH*), као и да су рецептори за тиреоидне хормоне присутни на јајницима [140,141]. Због тога тиреоидни хормони могу да остваре директан утицај на јајнике [140,141]. Сем тога, тиреоидни хормони могу да утичу на менструалне циклусе код жена посредством утицаја на секс-хормон везујући глобулин (енг. *sex-hormone binding globulin, SHBG*), пролактин и гонадотропин-релизинг хормон [140,141]. Зато је познато да хипотиреоидизам може да изазове појаву менорагије, док хипертиреоидизам може да доведе до олигоменореје и аменореје [140]. Поремећаји функције штитасте жлијезде могу да доведу и до одложеног почетка пубертета и појаве ановулаторних циклуса [142]. Веза између поремећаја штитасте жлијезде и појаве *AUB* доказана је од стране неколико истраживача. Дескриптивна студија пресјека која је спроведена у Непалу од априла 2019. до марта 2020. године је показала да 15,79% жена са *AUB* има одређени поремећај функције штитасте жлијезде [143]. Друга студија веома сличног дизајна такође је спроведена у Непалу у периоду од августа 2019. године до фебруара 2020. године [144]. Резултати ове студије су пронашли да је поремећај функције штитасте жлијезде регистрован код 15,2% жена са *AUB* [144]. Важно је напоменути да је најчешћи поремећај штитасте жлијезде код жена са *AUB* који је регистрован у овим студијама у Непалу био хипотиреоидизам [143,144]. С друге стране, резултати нашег истраживања су показали да је хипертиреоидизам био најчешћи поремећај штитасте жлијезде код жена са ДППМК. Такође, ми смо показали да су концентрације *TSH* биле значајно ниже код жена са ДППМК у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена. Очигледно је да *TSH* може бити коришћен као скрининг тест код жена које имају проблеме са менструалним циклусима [143]. Важно је приликом дијагностиковања поремећаја менструалних циклуса и *AUB* код жена тестирати могућност да су они настали као

посљедица поремећаја штитасте жлијезде, будући да је показано да лијечење поремећаја штитасте жлијезде може значајно да унаприједи менструалне абнормалности [145,146].

Као значајан фактор ризика који доприноси појави ДППМК у нашем истраживању идентификована је већа животна старост перименопаузалних жена. Старост, међутим, није идентификована као значајан предиктор за појаву *AUB* од стране великог број других истраживача. Ипак, ретроспективна опсервациона студија која је спроведена у Индији на 200 жена старости од 40 до 55 проучавала је дистрибуцију пацијенткиња са *AUB* према старости [147]. Резултати овог истраживања указали су да је највећа преваленција *AUB* (66%) забиљежена у популацији жена старости од 45 до 50 година [147]. Скоро идентична преваленција *AUB* (65,6%) забиљежена је у овој старосној категорији жена (између 45 и 50 година) у проспективној опсервационих студији која је такође спроведена у Индији [148].

Улазак у перименопаузу праћен је значајним хормоналним промјенама код жена. Резултати нашег истраживања указали су да постоји статистички значајна разлика у концентрацији пролактина између жена са ДППМК и жена у перименопаузи без овог поремећаја. Пролактин је хормон хипофизе чија секреција је под директном контролом допамина из хипоталамуса [149]. Хиперпролактинемија је стање које је праћено појавом различитих гинеколошких поремећаја код жена у репродуктивној старости, као што су аменореја, олигоменореја, галактореја, поремећај менструалних циклуса и инфертилитет [150,151]. Један од потенцијалних узрока *AUB* свакако се може односити и на поремећаје у синтези и секрецији пролактина. *Eftekhari* и сарадници су показали да чак 50% пацијенткиња са *AUB* непознате етиологије има повишене концентрације пролактина [152]. *Muttappallymyalil* и сарадници су спровели истраживање које је обухватило 400 жена репродуктивне старости које су имале *AUB*, са циљем да одреде концентрације пролактина у серуму ових пацијенткиња [153]. Примјетили су да су највеће концентрације пролактине измјерене код жена са интерменструалним *AUB*, док су концентрације овог хормона биле нешто ниже код пацијенткиња са другим типовима *AUB* [153]. Нарочито су интересантни резултати овог истраживања који указују да су концентрације пролактина биле више код жена са *AUB* старијих од 25 година у односу на млађе жене са овим поремећајем [153]. На овај начин су аутори индиректно указали да и старост има значајан утицај на концентрацију пролактина код жена са *AUB* [153]. Преваленција хиперпролактинемије код жена са *AUB* млађих од 25 година у овој студији била је 8,7%; код жена са *AUB* старости између 26 и 35 година преваленција хиперпролактинемије је износила 9,4%, док је код пацијенткиња са *AUB* старијих од 35 година преваленција хиперпролактинемије била 9,5% [153]. Резултати нашег истраживања, али и истраживања које су спровели други аутори, указују на потребу мјерења концентрације пролактина у серуму пацијенткиња са *AUB*, нарочито у случајевима недовољно јасне етиологије.

Поред повишених нивоа пролактина, у оквиру нашег истраживања смо показали да су пацијенткиње са ДППМК имале статистички значајно више концентрације естрадиола у односу на контролну групу перименопаузалних жена. Мјерење концентрације естрадиола је веома важно код жена са *AUB*, будући да је овај хормон важан предиктор ендометријалног малигнитета [154,155]. Подаци о концентрацијама естрадиола код перименопаузалних жена са абнормалним крварењем су веома оскудни. Ипак, потребно је прокоментарисати резултате истраживања које су спровеле *Tofiloska* и сараднице на Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство у Скопљу [156]. Овим истраживањем ове научнице су обухватиле 120 жена у постменопаузи [156]. Од укупног броја пацијенткиња, њих 40 нису имале ендометријално крварење и

хоспитализоване су због различитих урогениталних операције [156]. С друге стране, преосталих 80 пацијенткиња је на овој клиници хоспитализовано због ендометријалног крварења [156]. Резултати овог истраживања указали су да су концентрације естрадиола биле статистички значајно више у групи жена са ендометријалним крварењем у односу на контролну групу пацијенткиња без ендометријалног крварења [156], што је у складу са резултатима нашег истраживања. Такође је важно нагласити да није било статистички значајне разлике у концентрацијама естрадиола између група пацијенткиња формираних на основу дебљине ендометријума (прву групу су чиниле пацијенткиње са дебљином ендометријума од 5 до 8 mm, другу пацијенткиње са ендометријумом дебљине 8 до 11 mm, а трећу пацијенткиње са дебљином ендометријума већом од 11 mm) [156].

Познато је да у перименопаузи долази до појачане секреције *FSH* код жена у односу на период пре перименопаузе [42]. Физиолошки, у перименопаузи почиње да опада овулациона функција, при чему јајници постају мање осјетљиви на дејство *FSH* [42]. Зато се каже да се биолошким почетком перименопаузе сматра период од момента наглог скока вриједности *FSH* у серуму [42]. Један од најчешћих узрока *AUB* у периоду перименопаузе је управо овулаторна дисфункција (*AUB-O*), када се фоликули и даље развијају, али упркос повећању концентрације *FSH* нису у стању да произведу довољно естрогена да покрену овулацију [157]. Резултати нашег истраживања указују да су концентрације овог хормона хипофизе значајно веће у крви жена са ДППМК у поређењу са перименопаузалним женама без абнормалног утерусног крварења. Иако се у литератури не може пронаћи велики број студија које су проучавале предиктивну улогу *FSH* за појаву *AUB* у перименопаузи, може се рећи да су резултати нашег истраживања логични, посебно ако се имају у виду сазнања која указују на улогу *FSH* у јачини и дужини менструалног крварења код жена у репродуктивном периоду. Наиме, досадашња сазнања указују да је виши ниво *FSH* повезан са јачим и продуженим менструалним крварењима код жена репродуктивне старости [158].

Резултати овог истраживања су показали да су концентрације прогестерона биле значајно ниже код жена са ДППМК у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена. Иако се претрагом доступне научне литературе не могу пронаћи студије које су проучавале концентрације прогестерона код жена са абнормалним утерусним крварењем у перименопаузи, чини се да су резултати нашег истраживања логични, посебно ако се зна физиолошка улогу прогестерона током менструалног циклуса. Наиме, познато је да је током секреторне фазе менструалног циклуса, прогестерон доминантан хормон и снажан антиинфламаторни агенс [159]. Уколико не дође до зачећа, долази до регресије жутог тела и до наглог пада концентрације прогестерона [159]. Овај пад у концентрацији прогестерона за последицу има накупљање инфламаторних медијатора у ендометријум [159]. Управо ови накупљени инфламаторни медијатори покрећу процесе током којих долази до разградње функционалног слоја ендометријума и менструалног крварења [159]. Зато се егзогеном примјеном прогестерона може стимулирати одржавање високих концентрација овог хормона у крви, чиме се ограничава инфламација ендометријума и спречава сама менструација [159]. Такође, због ових ефеката којим прогестерон инхибира ендометријално крварење, препарати овог хормона као што је левоноргестрел-ослобађајући интраутерини уложак су званично одобрени за лечење тешког менструалног крварења (енг. *heavy menstrual bleeding*) [159].

Андрогени хормони код жена се у највећој количини секретују у периоду између 20. и 30. године живота, да би након 40. године дошло до значајног пада у њиховој секрецији [160,161]. Ипак, за разлику од естрогена чија секреција нагло опада са

почетком менструације, може се рећи да је пад у секрецији андрогена постепен [162]. Зато су андрогени током првих 10 година менопаузе веома важан извор естрогена код жена, будући да се под утицајем ензима ароматазе андростендион претвара у естрон, док се тестостерон преводи у 17-бета-естрадиол [163]. Смањена секреција ендогеног тестостерона која прати менопаузу код жена повезана је са појавом различитих нежељених појава код жена [162]. Прије свега, долази до значајних негативних анатомских промјена вулве, вагине, уретре, периуретралног ткива и ткива бешике [164]. Такође, недостатак свих полних хормона који прати менопаузу повезан је са појавом смањене сексуалне жеље код жена и до појаве различитих облика сексуалне дисфункције [165]. Због тога се често женама са смањеном сексуалном жељом и либидом у постменопаузи саветује егзогена примјена препарата тестостерона [166]. Показало се да тестостерон код ових жена повећава сексуалну жељу, задовољство и оргазам, а самим тим и квалитет живота [167]. Сем тога, постоје одређени наводи да тестостерон поправља расположење, побољшава концентрацију и подиже ниво енергије код жена у менопаузи [166]. Коначно, када се користи у комбинацији са естрогеном, тестостерон стимулише густину костију, побољшава когнитивне перформансе и унапређује различите урогениталне и соматске симптоме код жена у постменопаузи [166]. Најбезбједнији су препарати тестостерона за трансдермалну примјену [166], будући да није доказано да ови облици тестостерона подижу крвни притисак нити да делују негативно на липидни профил постменопаузалних жена [167]. Резултати нашег истраживања су показали да су концентрације тестостерона биле статистички значајно ниже у групи жена са ДППМК у поређењу са контролном групом жена у перименопаузи које нису имале абнормално утерусно крварење. Резултати савремених студија не указују на значајну повезаност између нивоа тестостерона и појаве *AUB* код жена. Ипак, интересантно је нагласити да су препарати тестостерона историјски коришћени за лијечење функционалног вагиналног крварења код жена, о чему свједочи научни рад који су *Salmon* и сарадници објавили 1941. године [168].

Резултати нашег истраживања су показали да су пацијенткиње са ДППМК имале статистички значајно већу дебљину ендометријума у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена. Ендометријум је једно од најдинамичнијих ткива у људском организму [170,171]. Карактерише га циклични процес пролиферације ћелија, диференцијација и смрт као одговор на полне стероидне хормоне [171]. Познато је да естрогени и гестагени делују на женски репродуктивни систем на супротан начин, тако да је за нормално функционисање репродуктивног система код жена кључна равнотежа између ових хормона [172]. Тако естрогени у утерусу промовишу ћелијски раст и диференцијацију, док гестагени индукују ћелијску диференцијацију [173]. У случајевима када постоји прекомјерна продукција естрогена и нормална продукција гестагена, односно нормална продукција естрогена и смањена продукција гестагена, доминирају ефекти естрогена, који се у таквој ситуацији означавају као несупротстављени естрогени (енг. *unopposed estrogens*) [174]. Један од најважнијих ефеката несупротстављених естрогена јесте пролиферација и задебљање ендометријума [172]. Хиперплазија ендометријума је преканцерозна, неинвазивна пролиферација ендометријума коју карактерише повећан волумен и релативна количина жлездане компоненте у поређењу са стромом [175]. Ово стање се најчешће јавља код жена старости од 45 до 69 година, а његов најчешћи симптом је *AUB* [176,177]. Дебљина ендометријума утврђује се помоћу трансвагиналне ултрасонографије и представља један од најважнијих индикатора могућег карцинома утеруса код жена [171]. Биопсија ендометријума се препоручује код свих жена млађих од 45 година са ановулационим *AUB*, као и код жена са овулационим *AUB* старости од 45 и више година [170]. Иако је јасно да дебљина ендометријума има

велики дијагностички значај, важно је нагласити да за сада још увијек није одређена *cut-off* вриједност овог параметра која указује на неопходност спровођења биопсије код перименопаузалних жена са *AUB* [178]. Према неким препорукама, код жена у перименопаузи, биопсију ендометријума треба вршити у случајевима када су присутна неправилна менструална крварења, а измјерена дебљина ендометријума износи 5 и више милиметара [170]. Када је у питању процјењена дебљина ендометријума код жена са *AUB*, нарочито интересантни јесу резултати студије коју су *Shrestha* и сарадници спровели у Непалу [179]. У ову дескриптивну студију пресека истраживачи су укључили 2680 жена које су посјетиле гинеколошке амбуланте у периоду од 01. августа 2020. године до 23. априла 2021. године [179]. Од укупног броја укључених жена, присуство *AUB* је детектовано код њих 240 [179]. Највећи број жена са *AUB* је био у пре- и перименопаузи (86,3%), док је преосталих 13,7% жена са *AUB* било у постменопаузи [179]. Резултати овог истраживања су показали да је већина жена са *AUB* имала дебљину ендометријума већу од 10 mm [179]. Просјечна дебљина ендометријума код постменопаузалних жена са *AUB* износила је $7,01 \pm 4,88$ mm [179]. С друге стране, просјечна дебљина ендометријума код пременопаузалних жена са *AUB* износила је $10,66 \pm 6,74$ mm [179]. Резултати ретроспективне студије спроведене у Индији су показали да је најчешћа дебљина ендометријума код жена са перименопаузалним *AUB* од 5 до 9,9 mm, будући да је ова дебљина ендометријума измјерена код 46,6% жена са поменути карактеристикама [180]. Дебљина ендометријума у распону од 10 до 14,9 mm измјерена је код 22,7% жена, 17,1% жена је имало дебљину ендометријума између 15 и 19,9 mm, док је 10,2% жена имало ендометријум дебљине од 20 и више mm [180]. Код свега 3,4% жена са перименопаузалним *AUB* обухваћених овим истраживањем забиљежена је дебљина ендометријума мања од 5 mm [180].

Хормоналне промјене које се дешавају у перименопаузи поред изазивања непријатних соматских симптома испољавају и значајан негативан утицај на ментално здравље жена [181]. Због тога су различити ментални поремећаји, као што су прије свега анксиозност и депресија, веома чести код жена током овог периода живота [181]. Примјећено је да су жене током перименопаузе под повећаним ризиком од развоја тешке форме депресије [182]. Тако епидемиолошки подаци из Аустралије указују да је током 2015. године највећа стопа суицида међу женама забиљежена у старосној категорији од 45 до 49 година, док је друга најчешћа старосна категорија жена које су починиле суицид током 2015. године била категорија од 50 до 54 године [183]. Иако су симптоми депресије који се јављају код жена у перименопаузи углавном слични симптомима који се јављају код мушкараца и млађих жена са депресијом, треба нагласити да су у овој популацији жена посебно изражени симптоми као што су когнитивни симптоми, параноично размишљање и иритабилност [181]. Поред тога, други типични симптоми перименопаузалне депресије су недостатак енергије, смањен ниво самопоштовања, изолација, поремећаји сна, повећање тјелесне тежине, смањен сексуални интерес и различити други соматски симптоми [181]. Анксиозност и депресија су поремећаји који се често срећу и код жена са *AUB* [184]. Иако ови проблеми са абнормалним утерусним крварењем сами по себи најчешће нису животно угрожавајући, они могу да имају негативан утицај на ментално здравље и квалитет живота жена [184]. Тако су *Lee* и сарадници спровели истраживање са циљем да испитају преваленцију анксиозности и депресије међу пременопаузалним женама са *AUB* [185]. Они су у свом истраживању укључили 124 жене у пременопаузи старости од 15 до 55 година, које нису имале историју лијечења од психијатријских поремећаја, а које су се јављале гинекологу због проблема са *AUB* [185]. За процјену присуства симптома анксиозности и депресије аутори су користили корејске верзије Бекове скале анксиозности и депресије [185].

Резултати овог истраживања су показали да је код 37,9% жена примјећено присуство умјерене анксиозности, док је 19,5% жена имало симптоме умјерене депресије [185]. С друге стране, нарочито је интересантно истраживање које су спровели *Kayhan* и сарадници, будући да су резултати овог истраживања указали на могућу бидирекционалну повезаност између *AUB* и поремећаја менталног здравља код жена [87]. Наиме, ови истраживачи су спровели опсервациону студију у којој су експерименталну групу чиниле жене узраста од 20 до 45 година са поремећајима менструалног циклуса који су припадали групи *AUB-N* (некласификовано), што значи да су код њих искључени потенцијални узроци *AUB* као што су полипи, аденоми, миоми, хиперплазија ендометријума, малигнитет, коагулопатија, овулаторни поремећаји, други ендометријални и јатрогени узроци [87]. Резултати овог истраживања указали су да је присуство најмање једног менталног поремећаја детектовано код чак 57,3% жена из експерименталне групе [87]. Најчешћи ментални поремећаји међу женама са *AUB-N* били су опсесивно-компулзивни поремећај (22,9%), генерализовани анксиозни поремећај (18,8%) и депресија (15,6%) [87]. Контролну групу чиниле су здраве жене које су “мечоване” по основним социодемографским подацима [87]. Резултати логистичке регресије указали су да је присуство неког облика поремећаја менталног здравља био снажан фактор ризика за појаву *AUB* код жена [87]. Наши резултати су указали на значајно присуство симптома депресије код перименопаузалних жена. Ипак, ови поремећаји су били значајно чешћи у групи жена са ДППМК. Иако сама перименопауза и хормоналне промјене које је прате могу да буду узрок ових поремећаја, јасно је да се поремећаји менталног здравља још чешће јављају код жена у перименопаузи које имају абнормално утерусно крварење. Зато гинеколози требају да обрате посебну пажњу на ментално здравље жена са ДППМК и да по потреби консултују психијатре ради евентуалног медикаментозног лијечења ових поремећаја. Чини се да је лијечење евентуалних менталних поремећаја подједнако важно као и лијечење самог *AUB* код ових пацијенткиња.

Треба напоменути да наше истраживање има одређених недостатака који значајно ограничавају могућност генерализације резултата. Прије свега, наша студија је уницентрична и обухватила је само пацијенткиње које су своје гинеколошке прегледе и лијечење вршиле у Фочи. Друго важно ограничење односи се на величину узорка, која је релативно мала, посебно ако се у обзир узме чињеница да абнормално утерусно крварење није риједак поремећај међу женама у перименопаузи. Такође, значајан део података прикупљан је увидом у медицинску документацију пацијенткиња, па се може поставити и питање прецизности и свеобухватности одређених података. Ипак, спроведено истраживање је обухватило мјерење великог броја варијабли и прецизну и детаљну процјену различитих аспеката и карактеристика перименопаузалних жена које пате од ДППМК, укључујући процјену хормоналног статуса и депресивности ових пацијенткиња. Зато се може рећи да резултати ове докторске дисертације доприносе бољем разумјевању основних карактеристика перименопаузалних жена са ДППМК, мада је за прецизније разумјевања релација између ових индивидуалних карактеристика неопходно спровести нова, проспективна, лонгитудинална истраживања која би обухватила већи број пацијенткиња са абнормалним утерусним крварењем у перименопаузи.

6. Закључци

- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су имале статистички значајно више вриједности *BMI* у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су значајно чешће конзумирале алкохол и цигарете у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Хипертензија као коморбидитет је била статистички значајно чешће присутна у групи пацијенткиња са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су значајно чешће конзумирале лијекове за лијечење хорничних обољења у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су имале статистички значајно веће просјечне вриједности ширине и висине утеруса у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су имале статистички значајно веће просјечне вриједности дебљине ендометријума у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су имале статистички значајно мање просјечне вриједности дужине, ширине и висине десног јајника у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су имале статистички значајно мање просјечне вриједности дужине, ширине и висине лијевог јајника у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су имале статистички значајно ниже просјечне концентрације *TSH* у серуму у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су имале статистички значајно више просјечне концентрације *FSH* у серуму у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су имале статистички значајно више просјечне концентрације естрадиола у серуму у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су имале статистички значајно више просјечне концентрације

пролактина у серуму у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.

- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су имале статистички значајно ниже просјечне концентрације тестостерона у серуму у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем су имале статистички значајно ниже просјечне концентрације прогестерона у серуму у поређењу са контролном групом перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Међу пацијенткињама са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем било је статистички значајно више оних са симптомима благе и средње тешке депресије у односу на контролну групу перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења..
- Међу пацијенткињама са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем било је статистички значајно више оних са симптомима ране, средње и касне инсомније у односу на контролну групу перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења..
- Међу пацијенткињама са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем било је статистички значајно више оних са благим и умјереним симптомима психолошке анксиозности у односу на контролну групу перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Међу пацијенткињама са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем било је статистички значајно више оних са благим симптомима соматске анксиозности у односу на контролну групу перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Међу пацијенткињама са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем било је статистички значајно више оних са смањеним апетитом у односу на контролну групу перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Међу пацијенткињама са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем било је статистички значајно више оних са слабо израженим соматским симптомима депресије у односу на контролну групу перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Међу пацијенткињама са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем било је статистички значајно мање оних са гениталним симптомима депресије у односу на контролну групу перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Међу пацијенткињама са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем било је статистички значајно више оних са губитком тјелесне тежине у односу на контролну групу перименопаузалних жена без абнормалног утерусног крварења.
- Фактори ризика који доприносе појави дисфункционалног продуженог перименопаузалног крварења су старост, високе вриједности *BMI*, конзумирање алкохола и цигарета и употреба лијекова за лијечење хроничних обољења.

7. Литература

1. Palacios S, Henderson V, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*. 2010;13(5):419-28.
2. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WTA. Impact of climacteric on well-being: a survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993;168(3):772-80.
3. Sulak PJ. The perimenopause: a critical time in a woman's life. *International journal of fertility and menopausal studies*. 1996;41(2):85-9.
4. St Hilaire MA, Rahman SA, Gooley JJ, Witt-Enderby PA, Lockley SW. Relationship between melatonin and bone resorption rhythms in premenopausal women. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2018:1-12.
5. Darko P. Menopauza i perimenopauzalna tranzicija. In: Argirović R, editor. *Ginekologija*. Beograd, Srbija: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2006.
6. Mckinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*. 1996;23(2):137-45.
7. Ceylan B, Özerdoğan N. Menopausal symptoms and quality of life in Turkish women in the climacteric period. *Climacteric*. 2014;17(6):705-12.
8. Harlow BL, Signorello LB. Factors associated with early menopause. *Maturitas*. 2000;35(1):3-9.
9. Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, Hoover RN, Brookmeyer R. Factors influencing the age at natural menopause. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(11):995-1002.
10. Tawfik H, Kline J, Jacobson J, Tehranifar P, Protacio A, Flom JD, et al. Life course exposure to smoke and early menopause and menopausal transition. *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(10):1076.
11. Lindsay R, Tohme J, Kandors B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre-and post-menopausal women. *Contraception*. 1986;34(4):333-40.
12. Brinton RD, Yao J, Yin F, Mack WJ, Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nature reviews endocrinology*. 2015;11(7):393.
13. Iwanowicz-Palus GJ, Stadnicka G, Bien A. Determinant factors of health in rural women in their perimenopausal period. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2013;20(1).
14. Santoro N, Crawford SL, El Khoudary SR, Allshouse AA, Burnett-Bowie S-A, Finkelstein J, et al. Menstrual cycle hormone changes in women traversing menopause: study of women's health across the nation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(7):2218-29.
15. Dutton PJ, Rymer JM. Physiology of the menstrual cycle and changes in the perimenopause. In: Panay N, Briggs P, Kovacs G, eds. *Managing the Menopause 21st Century Solutions*. In: *Managing the Menopause: 21st Century Solutions*. Cambridge University Press, 2015:i-ii.
16. Shakeela D, Babu PR. A prospective study of changes in various metabolic parameters in perimenopausal women of two different socioeconomic status. *Age (Year)*. 2015;49:51.1.
17. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *American Journal of Human Biology*. 1992;4(1):37-46.
18. Cutler WB, García C-R. *The medical management of menopause and premenopause: their endocrinologic basis*. Lippincott, 1984.
19. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine reviews*. 1998;19(4):397-428.

20. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1996;866:1-107.
21. Santoro N. Perimenopause: from research to practice. *Journal of Women's Health.* 2016;25(4):332-9.
22. Šimunić V. *Ginekologija.* Zagreb: Naklada Lijevak, 2001.
23. Hunter M. The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas.* 1992;14(2):117-26.
24. Overton C, Katz M. Helping women through the perimenopause. *The Practitioner.* 1999;243(1599):502-8.
25. Li S, Lanuza D, Gulanick M, Penckofer S, Holm K. Perimenopause: the transition into menopause. *Health Care for Women International.* 1996;17(4):293-306.
26. Mihajlović SJ. Procena korisnosti transvaginalnog ultrazvuka u predviđanju histopatološkog nalaza endometriјuma kod žena u perimenopauzi. [doktorska disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 2015.
27. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric : the journal of the International Menopause Society.* 2001;4(4):267-72.
28. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society.* 2012;15(2):105-14.
29. Stricker R, Eberhart R, Chevailler MC, Quinn FA, Bischof P, Stricker R. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2006;44(7):883-7.
30. Broekmans F, Soules M, Fauser B. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine reviews.* 2009;30(5):465-93.
31. Freeman E, Sammel M, Gracia C, Kapoor S, Lin H, Liu L, et al. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. *Fertility and sterility.* 2005;83(2):383-92.
32. Goldstein SR. Abnormal uterine bleeding: the role of ultrasound. *Radiologic Clinics.* 2006;44(6):901-10.
33. Motta T, Laganà AS, Vitale SG. Dysfunctional uterine bleeding. In: Fulghesu AM. *Good Practice in Pediatric and Adolescent Gynecology.* Springer, 2018:99-115.
34. Kasum M. Disfunkciјsko krvarenje iz maternice. *Gynaecologia et perinatologia: journal for gynaecology, perinatology, reproductive medicine and ultrasonic diagnostics.* 2002;11(3):113-8.
35. LaCour DE, Long DN, Perlman SE. Dysfunctional uterine bleeding in adolescent females associated with endocrine causes and medical conditions. *Journal of pediatric and adolescent gynecology.* 2010;23(2):62-70.
36. Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. *American family physician.* 2004;69(8):1915-34.
37. Davis E, Spartzak PB. Abnormal Uterine Bleeding (Dysfunctional Uterine Bleeding). *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing;* 2018.
38. Spencer CP, Whitehead MI. Endometrial assessment re-visited. *British journal of obstetrics and gynaecology.* 1999;106(7):623-32.
39. Goldstein SR. Menorrhagia and abnormal bleeding before the menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2004;18(1):59-69.

40. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, Group FMDW. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertility and sterility*. 2011;95(7):2204-8. e3.
41. Deneris A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding. *Journal of midwifery & women's health*. 2016;61(3):376-9.
42. Derzko CM. Perimenopausal dysfunctional uterine bleeding: physiology and management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 1997;19(6):589-600.
43. Murdock TA, Veras EF, Kurman RJ, Mazur MT. *Abnormal Uterine Bleeding. Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings*: Springer; 2019. p. 121-43.
44. Begum PR, Padmavati P. Evaluation of perimenopausal bleeding by transvaginal ultrasonography, saline infusion sonography, hysteroscopy, and dilatation and curettage. *Paripex-Indian Journal of Research*. 2018;7(4).
45. Dickersin K, Munro MG, Clark M, Langenberg P, Scherer R, Frick K, et al. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;110(6):1279-89.
46. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(2):326-35.
47. Frohlich KL, Kuh DJ, Hardy R, Wadsworth ME. Menstrual patterns during the inception of perimenopause: what are the predictors and what do they predict? *Journal of women's health & gender-based medicine*. 2000;9(1):35-42.
48. Shapley M, Blagojevic-Bucknall M, Jordan K, Croft P. The epidemiology of self-reported intermenstrual and postcoital bleeding in the perimenopausal years. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013;120(11):1348-55.
49. Paramsothy P, Harlow SD, Greendale GA, Gold EB, Crawford SL, Elliott MR, et al. Bleeding patterns during the menopausal transition in the multi-ethnic Study of Women's Health Across the Nation (SWAN): a prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014;121(12):1564-73.
50. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *Journal of clinical epidemiology*. 1989;42(11):1031-9.
51. Seltzer VL, Benjamin F, Deutsch S. Perimenopausal bleeding patterns and pathologic findings. *Journal of the American Medical Women's Association (1972)*. 1990;45(4):132-4.
52. Chaudhry S, Berkley C, Warren M. Perimenopausal vaginal bleeding: diagnostic evaluation and therapeutic options. *Journal of Women's Health*. 2012;21(3):302-10.
53. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*. 2008;15(4):603-12.
54. Hale G, Burger H. Hormonal changes and biomarkers in late reproductive age, menopausal transition and menopause. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2009;23(1):7-23.
55. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Green A, Smith A, et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(12):3537-45.
56. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JDF, de Jong FH, et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertility and sterility*. 2005;83(4):979-87.
57. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Human reproduction update*. 2002;8(2):141-54.

58. Sowers MFR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(9):3478-83.
59. LeBoeuf FJ, Carter SG. Discomforts of the perimenopause. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*. 1996;25(2):173-80.
60. Kronenberg F. Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Experimental gerontology*. 1994;29(3-4):319-36.
61. Fu P, Gibson CJ, Mendes WB, Schembri M, Huang AJ. Anxiety, depressive symptoms, and cardiac autonomic function in perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a brief report. *Menopause*. 2018;25(12):1470-5.
62. Herrick CA, Douglas V, Carlson JH. Menopause and hormone replacement therapy from holistic and medical perspectives. *Issues in mental health nursing*. 1996;17(2):153-68.
63. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex-and menopause-associated changes in body-fat distribution. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;55(5):950-4.
64. Freeman S. Management of perimenopausal symptoms. *NAACOG's clinical issues in perinatal and women's health nursing*. 1991;2(4):429-39.
65. Nakamura K, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Kitamura K, Watanabe Y. Physical activity modifies the effect of calcium supplements on bone loss in perimenopausal and postmenopausal women: subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Archives of osteoporosis*. 2019;14(1):17.
66. Rosen RC, Taylor JF, Leiblum SR, Bachmann GA. Prevalence of sexual dysfunction in women: results of a survey study of 329 women in an outpatient gynecological clinic. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 1993;19(3):171-88.
67. Bachmann AG. The changes before 'the change' Strategies for the transition to the menopause. *Postgraduate medicine*. 1994;95(4):113-24.
68. Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S, Crawford SL, Randolph J. The relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(1):101.
69. Goldstein S, Lumsden M. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2017;20(5):414-20.
70. Basila D, Yuan C-S. Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. *Thrombosis research*. 2005;117(1):49-53.
71. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstetrics and gynecology*. 1984;64(3):417-20.
72. Turnbull H, Glover A, Morris EP, Duncan TJ, Nieto JJ, Burbos N. Investigation and management of abnormal peri-menopausal bleeding. *Menopause international*. 2013;19(4):147-54.
73. Delamater L, Santoro N. Management of the Perimenopause. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2018;61(3):419-32.
74. Stovall TG, Photopoulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstetrics and gynecology*. 1991;77(6):954-6.
75. Obstetricians ACo, Gynecologists. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):197-206.
76. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(1 Pt 1):119-23.

77. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(2 Pt 1):409.
78. Matteson KA, Anderson BL, Pinto SB, Lopes V, Schulkin J, Clark MA. Practice patterns and attitudes about treating abnormal uterine bleeding: a national survey of obstetricians and gynecologists. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(4):321. e1-e8.
79. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4):Cd000400.
80. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD000249.
81. Vitale SG, Della Corte L, Ciebiera M, Carugno J, Riemma G, Lasmar RB, et al. Hysteroscopic Endometrial Ablation: From Indications to Instrumentation and Techniques-A Call to Action. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(3):339.
82. Moore AA. Heavy menstrual bleeding. *Adv NPs PAs*. 2013;4(01):21–23.
83. Livingstone M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update*. 2002;8(01):60–67.
84. Benetti-Pinto CL, Rosa-E-Silva ACJS, Yela DA, Soares Júnior JM. Abnormal Uterine Bleeding. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(7):358-368.
85. Clegg JP, Guest JF, Hurskainen R. Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(07):1637–1648.
86. Timotijević I, Paunović VR. Instrumenti kliničke procene u psihijatriji. Beograd: Naučna knjiga, 1992.
87. Kayhan F, Alptekin H, Kayhan A. Mood and anxiety disorders in patients with abnormal uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;199:192-7.
88. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012;15(5):419-29.
89. Milewicz A, Tworowska U, Demissie M. Menopausal obesity--myth or fact? *Climacteric*. 2001;4(4):273-83.
90. Abildgaard J, Pedersen AT, Green CJ, Harder-Lauridsen NM, Solomon TP, Thomsen C, et al. Menopause is associated with decreased whole body fat oxidation during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(11):E1227-36.
91. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause*. 2012;19(7):760-7.
92. Stubbins RE, Holcomb VB, Hong J, Núñez NP. Estrogen modulates abdominal adiposity and protects female mice from obesity and impaired glucose tolerance. *Eur J Nutr*. 2012;51(7):861-70.
93. Zuo H, Shi Z, Hu X, Wu M, Guo Z, Hussain A. Prevalence of metabolic syndrome and factors associated with its components in Chinese adults. *Metabolism*. 2009;58(8):1102-8.
94. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295(13):1549-55.

95. Marsh ML, Oliveira MN, Vieira-Potter VJ. Adipocyte Metabolism and Health after the Menopause: The Role of Exercise. *Nutrients*. 2023;15(2):444.
96. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause*. 2010;17(4):718-26.
97. Varghese M, Griffin C, McKernan K, Eter L, Abrishami S, Singer K. Female adipose tissue has improved adaptability and metabolic health compared to males in aged obesity. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(2):1725-1746.
98. Brettelle H, Tran V, Drummond GR, Franks AE, Petrovski S, Vinh A, et al. Sex hormones, intestinal inflammation, and the gut microbiome: Major influencers of the sexual dimorphisms in obesity. *Front Immunol*. 2022;13:971048.
99. Goossens GH, Jocken JWE, Blaak EE. Sexual dimorphism in cardiometabolic health: the role of adipose tissue, muscle and liver. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):47-66.
100. Brown LM, Clegg DJ. Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;122(1-3):65-73.
101. Eckel LA. The ovarian hormone estradiol plays a crucial role in the control of food intake in females. *Physiol Behav*. 2011;104(4):517-24.
102. Musatov S, Chen W, Pfaff DW, Mobbs CV, Yang XJ, Clegg DJ, Kaplitt MG, Ogawa S. Silencing of estrogen receptor alpha in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(7):2501-6.
103. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295(6):655-66.
104. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295(6):629-42.
105. Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):895-901.
106. Gonzalo-Encabo P, McNeil J, Pérez-López A, Valadés D, Courneya KS, Friedenreich CM. Dose-response effects of aerobic exercise on adiposity markers in postmenopausal women: pooled analyses from two randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(6):1298-1309.
107. Magalhães ACL, Carvalho VF, Cruz SPD, Ramalho A. Dose-Response Relationship of Resistance Training on Metabolic Phenotypes, Body Composition and Lipid Profile in Menopausal Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):10369.
108. Venkatesh SS, Ferreira T, Benonisdottir S, Rahmioglu N, Becker CM, Granne I, et al. Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomisation study. *PLoS Med*. 2022;19(2):e1003679.
109. Reavey JJ, Walker C, Murray AA, Brito-Mutunayagam S, Sweeney S, Nicol M, et al. Obesity is associated with heavy menstruation that may be due to delayed endometrial repair. *J Endocrinol*. 2021;249(2):71-82.
110. Kaplan JR, Adams MR, Clarkson TB, Manuck SB, Shively CA, Williams JK. Psychosocial factors, sex differences, and atherosclerosis: lessons from animal models. *Psychosom Med*. 1996;58(6):598-611.
111. Fenster L, Waller K, Chen J, Hubbard AE, Windham GC, Elkin E, et al. Psychological stress in the workplace and menstrual function. *Am J Epidemiol*. 1999;149(2):127-34.

112. Hatch MC, Figa-Talamanca I, Salerno S. Work stress and menstrual patterns among American and Italian nurses. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25(2):144-50.
113. Matteo S. The effect of job stress and job interdependency on menstrual cycle length, regularity and synchrony. *Psychoneuroendocrinology*. 1987;12(6):467-76.
114. Barsom SH, Mansfield PK, Koch PB, Gierach G, West SG. Association between psychological stress and menstrual cycle characteristics in perimenopausal women. *Womens Health Issues*. 2004;14(6):235-41.
115. Woods NF, Lentz MJ, Mitchell ES, Shaver J, Heitkemper M. Luteal phase ovarian steroids, stress arousal, premeneses perceived stress, and premenstrual symptoms. *Res Nurs Health*. 1998;21(2):129-42.
116. Clarvit SR. Stress and menstrual dysfunction in medical students. *Psychosomatics*. 1988;29(4):404-9.
117. Nagata I, Kato K, Seki K, Furuya K. Ovulatory disturbances. Causative factors among Japanese student nurses in a dormitory. *J Adolesc Health Care*. 1986;7(1):1-5.
118. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med*. 1985;103(3):350-6.
119. Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1997;14(10):596-9.
120. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(2):628-32.
121. Chauhan SP, Berghella V, Sanderson M, Magann EF, Morrison JC. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletins: an overview. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(6):1564-72.
122. Barbieri RL, Friedman AJ, Osathanondh R. Cotinine and nicotine inhibit human fetal adrenal 11 beta-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69(6):1221-4.
123. Taneri PE, Kiefte-de Jong JC, Bramer WM, Daan NMP, Franco OH, Muka T. Association of alcohol consumption with the onset of natural menopause: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2016;22:516–528.
124. Bae J, Park S, Kwon JW. Factors associated with menstrual cycle irregularity and menopause. *BMC Women's Health*. 2018;18:36.
125. Jung AN, Park JH, Kim J, Kim SH, Jee BC, Cha BH, et al. Detrimental Effects of Higher Body Mass Index and Smoking Habits on Menstrual Cycles in Korean Women. *Journal of Women's Health (2002)*. 2017;26:83–90.
126. Phillips GS, Wise LA, Harlow BL. A prospective analysis of alcohol consumption and onset of perimenopause. *Maturitas*. 2007;56(3):263-72.
127. Maas AH, Franke HR. Women's health in menopause with a focus on hypertension. *Neth Heart J*. 2009;17(2):68-72.
128. Christian RC, Harrington S, Edwards WD, Oberg AL, Fitzpatrick LA. Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1062-7.
129. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
130. Staessen JA, van der Heijden-Spek JJ, Safar ME, Den Hond E, Gasowski J, Fagard RH, et al. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. *J Hum Hypertens* 2001;15:511-8.

131. Schunkert H, Danser AH, Hense H-W, Derkx FH, Kurzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the reninangiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95:39-45.
132. Sabre A, Serventi L, Nuritdinova D, Schiattarella A, Sisti G. Abnormal uterine bleeding types according to the PALM-COEIN FIGO classification in a medically underserved American community. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2021;22(2):91-96.
133. Chung HF, Ferreira I, Mishra GD. The association between menstrual symptoms and hypertension among young women: A prospective longitudinal study. *Maturitas.* 2021;143:17-24.
134. Shang M, Zhang W. Predictive factors of endometrial lesions in patients with abnormal uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;288:67-72.
135. Özdemir S, Batmaz G, Ates S, Celik C, Incesu F, Peru C. Relation of metabolic syndrome with endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(9):725-9.
136. Shim U, Oh JY, Lee HJ, Hong YS, Sung YA. Long menstrual cycle is associated with type 2 diabetes mellitus in korean women. *Diabetes Metab J.* 2011;35(4):384-9.
137. Weiss DJ, Charles MA, Dunaif A, Prior DE, Lillioja S, Knowler WC, et al. Hyperinsulinemia is associated with menstrual irregularity and altered serum androgens in Pima Indian women. *Metabolism.* 1994;43:803-807.
138. Roumain J, Charles MA, de Courten MP, Hanson RL, Brodie TD, Pettitt DJ, Knowler WC. The relationship of menstrual irregularity to type 2 diabetes in Pima Indian women. *Diabetes Care.* 1998;21:346-349.
139. Sebtaïn A, Qasim M, Bahadur A, Ali A, Samin KA, Ahmed M. Subclinical Hypothyroidism in Perimenopausal Abnormal Uterine Bleeding Patients. *Cureus.* 2022;14(2):e21839.
140. Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, Hoffmann I, Lotz L, Kuwert T, et al. Thyroid hormone receptors and reproduction. *J Reprod Immunol.* 2011;90(1):58-66.
141. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.* 6th. St. Louis: Elsevier; 2018. p. 627.
142. Singh L, Agarwal CG, Chowdhary SR, Mehra P, Khare R. Thyroid profile in infertile women. *Journal of Pbstetric and Gynaecological Societies of India.* 1990;40:248.
143. Joshi BR, Rizal S, Subedi S. Thyroid Dysfunction in Patient with Abnormal Uterine Bleeding in a Tertiary Hospital of Eastern Nepal: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59(239):635-639.
144. Thakur M, Maharjan M, Tuladhar H, Dwa Y, Bhandari S, Maskey S, et al. Thyroid Dysfunction in Patients with Abnormal Uterine Bleeding in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58(225):333-337.
145. Kouides PA. Menorrhagia from a haematologist's point of view. Part I: initial evaluation. *Haemophilia.* 2002;8(3):330-8.
146. Michiels JJ, Schroyens W, Berneman Z, van der Planken M. Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism: reversal after treatment with thyroxine. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001;7(2):113-5.
147. Chennuru R, Potnuru R. Abnormal uterine bleeding in women of perimenopausal age: a retrospective study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 2019;8:2406-240.
148. Kumari A, Kumar R. Abnormal uterine bleeding in perimenopausal age: An observational study. *Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research.* 2018;5:539-543.

149. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-631.
150. Schlechte J, Sherman B, Halmi N, VanGilder J, Chapler F, Dolan K, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. *Endocr Rev.* 1980;1(3):295-308.
151. Kulshreshtha B, Pahuja I, Kothari D, Chawla I, Sharma N, Gupta S, et al. Menstrual Cycle Abnormalities in Patients with Prolactinoma and Drug-induced Hyperprolactinemia. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017 ;21(4):545-550.
152. Eftekhari N, Mirzaei F, Karimi M. The prevalence of hyperprolactinemia and galactorrhea in patients with abnormal uterine bleeding. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(5):289-91.
153. Muttappallymyali J, Sreedharan J, Al Biate MAS, Mummigatti K, Shantakumari N. Prolactin level in women with Abnormal Uterine Bleeding visiting Department of Obstetrics and Gynecology in a University teaching hospital in Ajman, UAE. *Gulf medical journal.* 2014;5-6:91-98.
154. Evans P, Brunzell S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2007;75(10):1503-8.
155. Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A, Lukanova A, et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer.* 2008 Jun;15(2):485-97.
156. Tofiloska V, Krstevska M, Daneva-Markova A, Jovanovska V. The Connection of the Level of Estradiol in Serum and Obesity with the Endometrial Bleeding in Postmenopausal Women. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(1):88-91.
157. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician.* 2019;99(7):435-443.
158. Dasharathy SS, Mumford SL, Pollack AZ, Perkins NJ, Mattison DR, Wactawski-Wende J, et al. Menstrual bleeding patterns among regularly menstruating women. *Am J Epidemiol.* 2012;175(6):536-45.
159. Maybin JA, Critchley HO. Medical management of heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond).* 2016;12(1):27-34.
160. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1429-1430.
161. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2396-402.
162. Brzozowska M, Lewiński A. Changes of androgens levels in menopausal women. *Prz Menopauzalny.* 2020;19(4):151-154.
163. Ortiz de Montellano PR. *Cytochrome P450. Structure, Mechanism, and Biochemistry.* Berlin: Springer, 2005.
164. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *J Sex Med* 2014;11:2865-2872.
165. Clayton AH, Vignozzi L. Pathophysiology and medical management of hypoactive sexual desire disorder In: *Textbook of Female Sexual Function and Dysfunction – Diagnosis and Treatment*; Wiley Blackwell: Oxford,UK, 2018:59-100.

166. Scott A, Newson L. Should we be prescribing testosterone to perimenopausal and menopausal women? A guide to prescribing testosterone for women in primary care. *Br J Gen Pract.* 2020;70(693):203-204.
167. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):754-766.
168. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Cerdas Perez S, Islam RM, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric.* 2019;22(5):429-434.
169. Salmon UJ, Geist SH, Gaines JA, Walter RI. The Treatment of Abnormal Uterine Bleeding with Androgens: Therapeutic Evaluation of Testosterone Propionate, Methyl Testosterone, Ethinyl Testosterone and Androgen Implantation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology. AJOG.* 1941;41(6):991-1009.
170. Giri SK, Nayak BL, Mohapatra J. Thickened Endometrium: When to Intervene? A Clinical Conundrum. *J Obstet Gynaecol India.* 2021;71(3):216-225.
171. Jaiswal J, Jaiswal A, Mishra R. A Study on Relationship of Endometrial Thickness and Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Women. *J South Asian Feder Menopause Soc* 2018;6(2):106-111.
172. Montanino Oliva M, Gambioli R, Forte G, Porcaro G, Aragona C, Unfer V. Unopposed estrogens: current and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(8):2975-2989.
173. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2018;21(4):321-325.
174. Patel S, Homaei A, Raju AB, Meher BR. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it. *Biomed Pharmacother.* 2018;102:403-411.
175. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P; Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(2):135-136.
176. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, Voigt LF, Weiss NS. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):678.e1-6.
177. Palmer JE, Perunovic B, Tidy JA. Endometrial hyperplasia. *Obstetr Gynaecol* 2008;10:211-216.
178. Jha S, Singh A, Sinha HH, Bhadani P, Anant M, Agarwal M. Rate of premalignant and malignant endometrial lesion in "low-risk" premenopausal women with abnormal uterine bleeding undergoing endometrial biopsy. *Obstet Gynecol Sci.* 2021;64(6):517-523.
179. Shrestha D, Aryal S, Tiwari A, Sharma R. Abnormal Uterine Bleeding among Women Visiting Gynecology Out-patient Department of a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2022;60(246):121-125.
180. Pillai SS. Sonographic and histopathological correlation and evaluation of endometrium in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 2014;3(1):113-117.
181. Kulkarni J. Perimenopausal depression - an under-recognised entity. *Aust Prescr.* 2018;41(6):183-185.
182. Clayton AH, Ninan PT. Depression or menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12:r00747.

183. Australian Bureau of Statistics. 3303.0 - Causes of Death, Australia, 2015. Canberra: Australian Bureau of Statistics; 2016 Sep 28. Доступно на: <https://www.abs.gov.au/AUSSTATS/abs@.nsf/allprimarymainfeatures/2ABFC8DC5C3C53A9CA2581A7001599A3?opendocument#>. Последњи пут посјећено: 16.03.2024. године.
184. Nur Azurah AG, Sancu L, Moore E, Grover S. The quality of life of adolescents with menstrual problems. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2013;26:102–108.
185. Lee HN, Ju HR, Seo JM, Um GS, Kim MJ. Clinical factors associated with anxiety and depression in Korean women with abnormal uterine bleeding. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2021;48(2):323–330.

Биографија

Раденко Ивановић рођен је 16.07.1984. године у Рогатици, Федерација Босна и Херцеговина, Република Српска. Средњу школу, гимназију-општи смјер, уписао је школске 199/2000. године у Средњошколском центру “27 јануар” у Рогатици и завршио је школске 2002/2003. године са одличним успјехом.

Медицински факултет у Фочи, Универзитета Источно Сарајево уписао је школске 2003/2004. године. Звање доктора медицине је стекао школске 2010/2011. године са просјечном оцјеном 9,00 у току студија.

Од 11.01.2011. године запослен је у Универзитетској болници у Фочи. У јануару 2012. године започео је специјализацију из гинекологије и акушерства. Специјалистички испит положио је 11.04.2016. године са одличним успјехом.

Школске 2011/2012. године уписао је докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Као коаутор учествовао је у писању неколико научних радова. Члан је Удружења гинеколога и акушера Републике Српске, Удружења гинеколога и акушера Србије, Црне Горе и Удружења за колпоскопију и цервикалну патологију Србије.

Најзначајније референце:

1. **Ivanović R**, Joksimović B, Čančar V, Marić H, Matović D, Lalović N, Pavlović R, Milosavljević M, Milosavljević J, Janković S. Factors associated with abnormal uterine bleeding in perimenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2024;51(2):37.
2. Krsmanović L, Arsović N, Bokonjić D, Nešić V, Dudvarski Z, Pavlović D, Dubravac Tanasković M, Ristić S, Elez-Burnjaković N, Balaban R, Ćurčić B, **Ivanović R**, Vuković N, Vuković M, Milić M, Joksimović B. The Impact of Cytokines on Health-Related Quality of Life in Adolescents with Allergic Rhinitis. *Biomedicines*. 2024;12(2):428.
3. **Ivanovic R**, Maric H, Cancar V, Nikolic D, Lecic R, Arsenovic M. Possibility of operative treatment of uterine sarcoma: case report. *Ser J Exp Clin Res*. 2019;20(3):277-279.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:


“Карактеристике пацијенткиња са дисфункционалним перименопаузалним крварењем”

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 20.03.2024. године,


потпис аутора

Образац 2

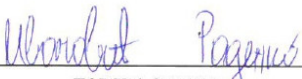
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСЛОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

“Карактеристике пацијенткиња са дисфункционалним перименопаузалним крварењем”

истоветне.

У Крагујевцу, 20.03.2024. године,



потпис аутора

Образац 3

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Раденко Ивановић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

“Карактеристике пацијенткиња са дисфункционалним перименопаузалним крварењем”

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

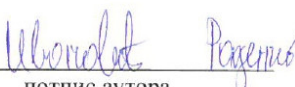
не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 20.03.2024. године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>