

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ubavka D. Radivojević

**ANALIZA RAZVOJA UNUTRAŠNJIH GENITALNIH
ORGANA NAKON MENARHE**

doktorska disertacija

Beograd, 2014.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Ubavka D. Radivojević

**ANALYSIS OF DEVELOPMENT OF INTERNAL
GENITAL ORGANS AFTER MENARCHAE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014.

MENTOR

Prof. Dr Gordana Lazović

Redovni profesor na katedri ginekologije i akušerstva
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE

- 1. Prof. dr Branka Nikolić**
- 2. Prof. dr Biljana Kastratović Kotlica**
- 3. Prof. dr Sreten Bila**

Datum odbrane:_____

MOJIM ĆERKAMA

Zahvalna sam:

- Mentoru, Prof. dr Gordani Lazović, koja me je vodila kroz magistarske i doktorske studije. Ona je u meni probudila ljubav prema ginekološkoj endokrinologiji. Sa mnom je uvek delila svoja znanja. Konstruktivnim diskusijama i dobronamernim, uvek odmerenim, sugestijama usmeravala me je da stalno budem sve bolja u svom radu. Stalno prisutnom podrškom neizmerno mi je pomagala da istrajem u izradi ove disertacije.
- Dr sci. med. Žarku Puzigači na stručnim savetima, produktivnim razgovorima i podršci tokom izrade ove disertacije.
- Doc. dr Tamari Kravić Stevović na prijateljskoj podršci i stručnim sugestijama koje su ovu disertaciju učinile boljim naučnim radom.
- Mr sci. med. dr Danijeli Drašković Radojković koja mi je pomogla da razjasnim mnoga metabolička zbivanja u organizmu.
- Dr Fadilu Canoviću na pomoći u obradi i analizi podataka, kao i na vremenu koje mi je posvetio kako bi ova disertacija dobila svoj konačni izgled.
- Medicinskim sestrama Službe za humanu reprodukciju, Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, na izvanrednoj saradnji, beskrajnom strpljenju i razumevanju specifičnosti ginekologije adolescentnog uzrasta.
- Mojim čerkama, Tamari i Ivani, uz koje, kao i uvek, sve izgleda lako i dostižno.
- Mojim roditeljima s ljubavlju i ogromnom zahvalnošću jer su me oduvek štitili od oluje.

Ubavka Radivojević

ANALIZA RAZVOJA UNUTRAŠNJIH GENITALNIH ORGANA NAKON MENARHE

Ubavka D. Radivojević

Rezime

Uvod: Pubertet je period koji predstavlja prirodnu životnu tranziciju od detinjstva ka odraslomu dobu. Promene koje se dešavaju u organizmu devojke u ovom periodu su posledica kompleksnih endokrinoloških i metaboličkih promena, koje su odgovorne za pojavu brojnih anatomskega dešavanja, čiji je krajnji cilj završetak rasta i razvoja organizma i uspostavljanje reproduktivne funkcije.

Cilj istraživanja: Ispitivanje konstitucionalnih, ultrazvučnih, metaboličkih i endokrinoloških karakteristika adolescentkinja u postmenarhalnom periodu i povezanost ovih faktora sa razvojem unutrašnjih genitalnih organa.

Materijal i metode: Urađena je prospektivna studija preseka koja je analizirala medicinsku dokumentaciju vezanu za antropometrijske podatke, laboratorijska i ultrazvučna ispitivanja kod 835 ispitanice, adolescentnog uzrasta.

Rezultati: Srednja vrednost uzrasta pacijentkinja ($SV \pm SD$) iznosi 15.68 ± 2.14 godina, dok je uzrast u kome je nastupila menarha ($SV \pm SD$) 12.76 ± 1.29 godina. Devojke sa iregularnim ciklusima (IC) imaju duže menstrualne cikluse ($p < 0.001$) i duže trajanje menstruacije ($p < 0.001$), nego devojke sa redovnim ciklusima (RC). Dismenoreja je značajno ($p < 0.001$) češća kod RC devojaka u odnosu na IC devojke. Postoji značajno povećanje uterusa sa napredovanjem uzrasta devojke ($r = 0.5$; $p < 0.001$) do uzrasta od 16.69 godina. Kod devojaka sa RC sa uzrastom dolazi do smanjenja volumena jajnika ($p < 0.005$), dok kod devojaka sa IC volumen jajnika se povećava ($p < 0.001$). Srednje vrednosti LH ($p < 0.001$), odnosa LH/FSH ($p < 0.001$) testosterona ($p < 0.001$), estradiola ($p < 0.01$) i 17 OH progesterona ($p < 0.01$) su više kod pacijentkinja sa IC u odnosu na RC.

pacijentkinje. Kod adolescentkinja postoji povezanost između hiperandrogenemije i hiperinsulinemije ($p<0.05$). Dijagnoza PCOS je postavljena u 10% ispitanica.

Zaključci: Analiza antropometrijskih, hormonskih, metaboličkih i ultrazvučnih parametara kod adolescentkinja u postmenarhalnom periodu je pokazala da postoje značajne razvojne promene unutrašnjih genitalnih organa devojčice u prvih šest postmenarhalnih godina. Postoji jasna razlika u razvoju unutrašnjih genitalnih organa između devojaka sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima. U adolescenciji je moguća pojava sindroma policističnog ovarijuma. Rano prepoznavanje i lečenje adolescentkinja sa menstrualnim iregularnostima i PCOS je od izuzetnog značaja, kako bi se smanjio rizik adultnog reproduktivnog morbiditeta.

Ključne reči: razvoj, uterus, ovarijum, menarha, antropometrija, adolescencija

Naučna oblast: ginekologija i akušerstvo

Uža naučna oblast: adolescentna ginekologija

ANALYSIS OF DEVELOPMENT OF INTERNAL GENITAL ORGANS AFTER MENARCHAE

Ubavka D. Radivojević

Abstract:

Introduction: Puberty is a natural life transition from childhood to adulthood. Changes that take place in the girl's body during this period are the result of complex endocrine and metabolic changes, which are responsible for the emergence of a number of anatomical events, with the ultimate goal of ending growth and development and the establishment of the reproductive function.

Aim: We studied constitutional, ultrasonographic, metabolic and endocrine characteristics of female adolescents in postmenarcheal period and how they correlate to the development of internal genital organs.

Materials and Methods: A prospective cross sectional study that analyzed the medical records related to anthropometric data, laboratory and ultrasound examinations of 835 adolescents was carried out.

Results: The mean age of patients (mean \pm SD) was 15.68 ± 2.14 years, while the age at menarche was (mean \pm SD) 12.76 ± 1.29 years. The girls with irregular cycles (IC) have longer menstrual cycle ($p < 0.001$) and longer duration of menses ($p < 0.001$), than the girls with regular cycles (RC). Dysmenorrhea is ($p < 0.001$) more prevalent in girls RC. There is a substantial growth of the uterus with advancing age ($r = 0.5$; $p < 0.001$), reaching a consistent value at the age of 16.69 years. In RC patients, the ovarian volume decrease ($p < 0.005$), while in girls with IC, it increases ($p < 0.001$) with age. Mean values of LH ($p < 0.001$), the LH/FSH ratio ($p < 0.001$), testosterone ($p < 0.001$), estradiol ($p < 0.01$) and 17 OH progesterone ($p < 0.01$) were higher in the IC patients. In adolescents there is a correlation between hyperandrogenism and hyperinsulinemia ($p < 0.05$). The diagnosis of PCOS was established in 10 % of the patients.

Conclusions: Analysis of anthropometric, hormonal, ultrasonographic and metabolic parameters in postmenarcheal adolescent girls revealed that there is a significant developmental change of the internal genital organs during the first six postmenarcheal years. There is a clear difference in the development of internal genitalia between girls with regular and irregular menstrual cycles. In adolescence, PCOS may occur. Early identification and treatment of adolescent young girl with menstrual irregularity and PCOS is of paramount importance in order to reduce the risk of adult reproductive morbidity.

Key words: development, uterus, ovary, menarchae, anthropometry, adolescence

Specialty: gynecology and obstetrics

Subspecialty: adolescent gynecology

Sadržaj

UVOD	1
I. ENDOKRINOLOGIJA PUBERTETSKOG PERIODA	3
A. Hipotalamo-hipofizno-ovarijalna osa	4
B. Hipotalamusni pulsni generator	7
C. Neuroendokrinologija HPO ose	7
D. Fiziologija HPO ose od fetalnog perioda do puberteta	10
II. PUBERTET.....	22
A. Klinički znaci i stadijumi puberteta	22
B. Pubertetske promene reproduktivnih organa.....	29
C. Fiziologija puberteta	31
III. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA U ADOLESCENTNOJ GINEKOLOGIJI	35
A. Metode ultrazvučnog pregleda u adolescenciji.....	35
B. Ultrazvučna anatomija unutrašnjih genitalnih organa	38
CILJ ISTRAŽIVANJA	39
MATERIJAL I METODE	40
I. Materijal.....	40
II. Metode.....	42
REZULTATI	51
I. Osnovne karakteristike ispitivane grupe	51
II. Antropometrijski parametri.....	60
III. Ultrazvučne karakteristike uterusa i ovarijuma u postmenarhalnom periodu	62
IV. Hormonski parametri.....	97
V. Metabolički parametri	108
VI. Karakteristike pacijentkinja sa PCOS.....	110
DISKUSIJA	114
ZAKLJUČCI.....	142
LITERATURA.....	147
Spisak slika i grafikona	147
Spisak tabela	158
SPISAK SKRAĆENICA	160

UVOD

Pubertet je period koji predstavlja prirodnu životnu tranziciju od detinjstva ka odraslomu dobu. To je razvojni proces koji ima za cilj sticanje reproduktivne sposobnosti, koja je rezultat kompleksnih molekularnih i fizioloških zbivanja u telu devojčice (1). Pubertetski razvoj je dinamični biološki proces sa naglašenim promenama u izgledu tela, u pojavi sekundarnih polnih karakteristika koje predstavljaju prelaz od prereprodukтивne ka reproduktivnoj fazi u ljudskom životu. Za pravilan pubertetski razvoj neophodno je postojanje funkcionalne hipotalamo hipofizne ose i normalnog kariotipa. Tačan pokretački mehanizam pubertetskog razvoja još nije identifikovan (2).

Kako mlada osoba prolazi kroz period intenzivnih telesnih, psihičkih i socijalnih promena, tako se postavljaju brojna pitanja o tome što čini normalnu pubertetsku promenu i kako prepoznati odstupanje od uobičajenog rasta i razvoja. Iz ovog razloga je poznavanje fiziologije puberteta i postmenarhalnih promena od izuzetne važnosti. Ova saznanja omogućavaju prepoznavanje, postavljanje dijagnoze, lečenje patoloških pubertetskih stanja (prevremeni i zakasneli pubertetski razvoj), lečenje menstrualnih poremećaja i drugih problema rasta i razvoja devojčica.

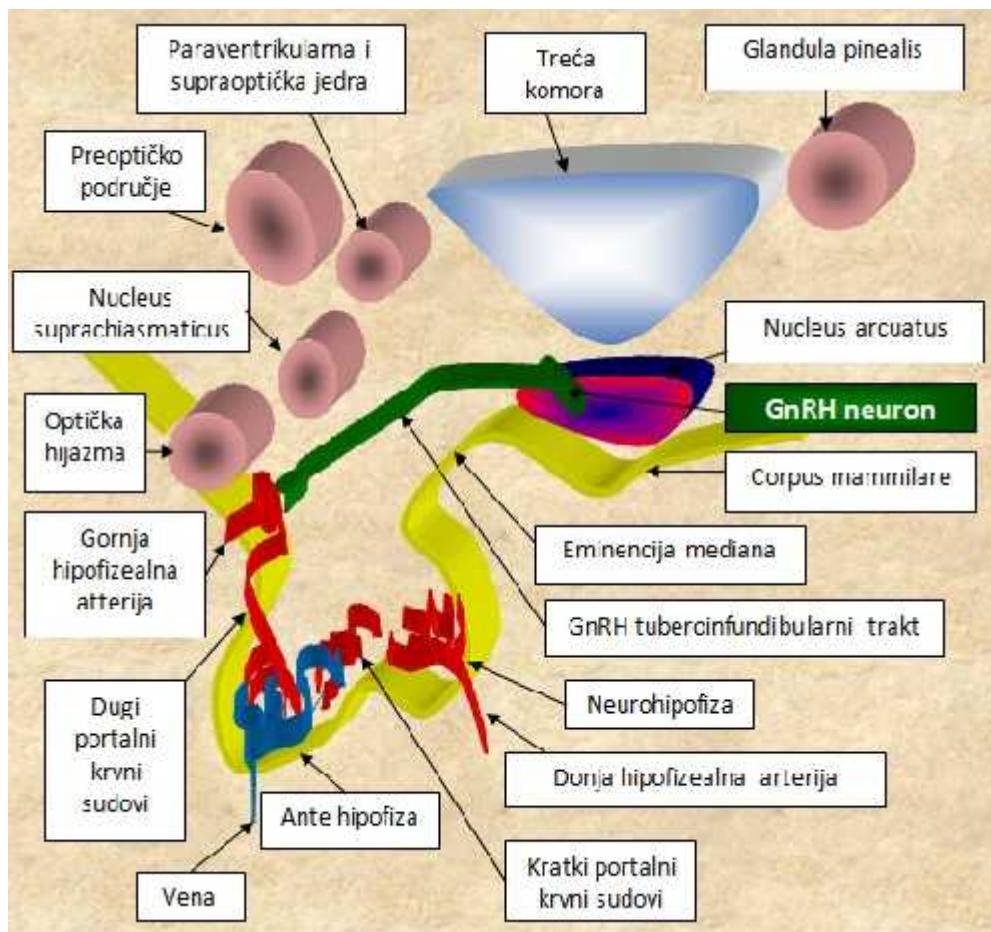
Odstupanja od normalnog pubertetskog razvoja često su uvod u različite obilke ginekološkog morbiditeta. Ova odstupanja su veoma varijabilna i imaju značajne socijalne i biološke implikacije (3). Ukoliko su neprepoznati i nepravilno lečeni, mogu značajno ugroziti zdravlje i buduću fertilitet adolescentkinje.

Savremene medicinske imidžing metode koje se koriste u ginekologiji su od izuzetnog značaja u proceni morfologije i funkcionalnosti unutrašnjih genitalnih organa adolescentkinja (4). Najvažnije mesto pripada ultrazvučnoj dijagnostici, pre svega zbog

njene potpune bezbednosti po zdravlje adolescentkinje, ali i zbog neinvazivne prirode ultrazvučnog pregleda.

I. ENDOKRINOLOGIJA PUBERTETSKOG PERIODA

Pre pojave kliničkih znakova pubertetskog razvoja, u organizmu devojčice se dešavaju brojne endokrinološke promene. U regulaciji reproduktivne funkcije, glavna uloga je pripisana centralnoj kontroli od strane hipofize i hipotalamusu (5) (Slika 1).



Slika 1: Šematski prikaz hipotalamo -hipofizne regije i GnRH neurona (modifikovano prema MA Fritz, 2011)

A. Hipotalamo-hipofizno-ovarijalna osa

Neprekidna interakcija i visokoefikasna veza između nervnog i reproduktivnog sistema se ostvaruje funkcionisanjem hipotalamo- hipofizno- ovarijalne ose (HPO osa). Ona čini sistem mehanizama povratne sprege koji koordinišu aktivnosti glavnih peptidnih hormona. Uopšteno gledajući, hipotalamus na pulsatilan način luči gonadotropin oslobađajući (engl. releasing) hormon (GnRH), koji putem portalne cirkulacije dospeva do antehipofize. Antehipofiza na pulsatilan način luči u cirkulaciju luteinizirajući hormon (LH) i folikulostimulirajući hormon (FSH). Putem krvotoka gonadotropini, FSH i LH, dospevaju do ovarijuma. Folikulostimulirajući hormon stimuliše sekreciju estrogena u jajnicima i razvoj folikula. LH indukuje produkciju ovarijalnih androgena i progesterona (Pg), dok u sredini menstrualnog ciklusa, LH skok „okida“ proces ovulacije. Estradiol (E) je glavi ovarijalni estrogen i stimuliše razne procese u organizmu devojčice kao što su: razvoj dojke, staturalni porast, zatvaranje zona rasta kostiju, raspored telesnih masnoća, razvoj genitalnih organa i proliferativne promene endometrijuma. Progesteron konvertuje proliferativnu fazu endometrijuma u sekretornu fazu. Mehanizmom negativne povratne sprege, visoke vrednosti estradiola smanjuju oslobađanje GnRH i posledično smanjuju oslobađanje LH i FSH, dok niske vrednosti estrogena povećavaju oslobađanje GnRH kao i LH i FSH (6).

1. Hipotalamus

Hipotalamus je deo diencefalona koji se nalazi na bazi mozga, tj. čini bazu treće moždane komore i deo njenih lateralnih zidova (Slika 1.) (7). U njemu se nalaze ćelije koje luče rilizing i inhibišuće hormone. Ove ćelije imaju karakteristike nervnih i endokrinskih ćelija. One odgovaraju na signale iz krvotoka, ali i na neurotransmitere iz mozga.

Ćelije koje proizvode gonadotropin oslobađajući hormon, GnRH neuroni, embriološki govoreći, potiču iz olfaktorne plakode (8,9). Za vreme embriogeneze, ove ćelije migriraju duž kranijalnih živaca koji povezuju nos i diencefalon. Kao i olfaktorne ćelije, i GnRH neuroni imaju cilije. Najveći deo tela GnRH neurona se nalazi u nukleusu arkuatusu. GnRH neuroni čine kompleksnu mrežu i povezani su kako međusobno, tako i sa drugim neuronima. Ovakva organizacija omogućava interakcije sa neurotransmiterima, hormonima i faktorima rasta, a oni moduliraju oslobađanje GnRH. Aksoni GnRH neurona čine GnRH tuberoinfudibularni trakt koji se završava u portalnoj cirkulaciji (Slika 1.). Neki aksoni se mogu lokalizovati u posthipofizi, u prednjim delovima hipotalamus, kao i ka limbičkom sistemu (10), ali presecanje ovih puteva ne dovodi do promena u GnRH sekreciji. Zbog toga se nukleus arkuatus zajedno sa eminencijom medijanom može posmatrati kao jedna celina, ključni sistem u hipotalamusu, koji je odgovoran za lučenje GnRH u portalnu cirkulaciju (5).

Procene o broju GnRH neurona variraju, ali predpostavlja se da se radi o par hiljada ćelija, što je jako mali broj imajući u vidu značajnu ulogu koju imaju u organizmu. Jasno je da su GnRH neuroni anatomska locirani tako da primaju i generišu neuronalne i hormonske informacije, što omogućava da se u hipotalamusu vrši kompleksna integracija reproduktivne funkcije i šireg fiziološkog statusa organizma (10).

2. Hipofiza

Hipofiza je globularna struktura smeštena u šupljini turskog sedla (*lat. sella turcica*), i povezana je sa mozgom hipofiznom peteljkom tj. infundibulumom i emninencijom medijanom (Slika 1). Sastoji se od prednjeg (antehipofiza ili adenohipofiza), srednjeg (pars intermedia) i zadnjeg režnja (neurohipofiza ili posthipofiza). Embriološki govoreći, antehipofiza potiče od faringealnog epitela koji migrira ka sellae turcica, dok je posthipofiza direktni nastavak hipotalamus kroz hipofiznu peteljku (7).

Pet različitih vrtsa sekretornih ćelija koegzistira u antehipofizi: gonadotropne, kortikotropne, tireotropne, somatotropne i laktotropne ćelije (Tabela 1). Sekrecija antehipofize regulisana je kompleksnim kontrolnim mehanizmima.

Tabela 1. Hipotalamička regulacija sekrecije hormona prednjeg režnja hipofize žene

Hipotalamički releasing hormon	Tip ćelije hipofize	Hormon hipofize	Ciljni organ
GnRH	Gonadotrof	LH i FSH	Ovarijum
CRF	Kortikotrof	ACTH, β endorphin	Nadbubreg
TRH/somatostatin	Tireotrof	TSH	Štitasta žlezda
GHRH/somatostatin	Somatotrof	GH	(metabolički hormon)
Dopamin/galanin/TRH	Laktotrof	PRL	Mlečna žlezda, jetra

Neurohipofiza se sastoji od aglomeracije aksona nervnih ćelija čija se tela nalaze u supraoptičkim i paraventrikularnim jedrima. Aksoni ovih neurona su u kontaktu sa krvnim kapilarima koje daje donja hipofizealna arterija (Slika 1) i koji se dreniraju ka hipofizealnoj veni. Iz završetaka ovih aksona u cirkulaciju se sekretuju vazopresin i oksitocin.

3. Hipotalamo-hipofizna portalna cirkulacija

Ne postoji direktna nervna veza između hipotalamus i hipofize, te se komunikacija ostvaruje zahvaljujući hipotalamo-hipofizno portalnoj cirkulaciji. Gornja hipofizealna arterija formira gustu kapilarnu mrežu u eminenciji medijani, odakle krv dugim portalnim sudovima dolazi do antehipofize (Slika 1). Postoji i retrogradni krvotok od hipozife ka hipotalamusu i kratki portalni put koji potiče iz zadnjeg režnja hipofize, tj. iz donje hipofizealne arterije. Usled ove specifične cirkulacije antehipofiza je pod kontrolom hipotalamus zahvaljujući neurotransmiterima koji se sekretuju u portalni sistem, ali retrogradi krvotok omogućava da pituitarni hormoni mogu biti direktno isporučeni u hipotalamus (5).

B. Hipotalamusni pulsni generator

„Hipotalamusni pulsni generator“ je izraz kojeg je izabrao Ernst Knobil da bi opisao ritmičnu, pulsatilnu prirodu lučenja GnRH, koja se odvija u oko 1500-2000 GnRH neurona (11). GnRH neuroni u hipotalamusnom pulsnom generatoru imaju sposobnost „autoritmičnosti“ i funkcionišu kao oscilator u pulsatilnoj sekreciji GnRH (12). Pulsatilnost i cirkadijalna ritmičnost (dvadesetčetvoro satni ciklus sna i budnog stanja) su glavne karakteristike neuroendokrinologije reproduktivne funkcije (13). Pituitarni gonadotropi na svojim membranama imaju GnRH receptore i na pulsatilnu GnRH stimulaciju luče gonadotropne hormone: FSH i LH, takođe na pulsatilan način. Gonadotropni hormoni stimulišu sazrevanje germinativnih elemenata gonada što se manifestuje, pulsatilnom sekrecijom polnih hormona. Dakle, lučenje gonadotropina i ovarijalnih steroida oslikava dejstvo hipotalamusnog pulsog generatora.

C. Neuroendokrinologija HPO ose

Hipofiza je fokus funkcionisanja HPO ose i njena koordinišuća uloga je neophodna za normalan život. Aktivnost hipofize je pod kontrolom hipotalamusa (u kome se sabiraju informacije iz raznih centara centralnog nervnog sistema), a lučenje hormona ove žlezde se dalje fino podešava, sa jedne strane, zahvaljujući hormonskim porukama iz ciljnih tkiva pituitarnih hormona, i sa druge strane, zahvaljujući funkcionisanju intrapituitarnog autokrinog/parakrinog sistema (5).

1. Hipotalamus i kontrola sekrecije GnRH

Normalno funkcionisanje reproduktivnog sistema direktno zavisi od autoritmičnosti GnRH neurona, dok se kontrolni mehanizmimi lučenja GnRH mogu smatrati kao modulišuća dejstva na GnRH (14).

GnRH je mali dekapeptid čiji je poluživot GnRH 2-4 minuta. Po ulasku GnRH u portalni sistem dolazi do njegove brze degradacije i do ogromne dilucije. Zbog toga je funkcionisanje reproduktivne ose zavisno od konstantnog otpuštanja GnRH u portalnu cirkulaciju na pulsatilan način sa odgovarajućom frekfencom i amplitudom pulsa (13).

Kontrola lučenja GnRH vrši se mehanizmima povratne sprege. Postoje: *dugački mehanizam povratne sprege* (engl. the long feedback loop), a njega vrše hormoni ovarijuma na hipotalamus (i hipofizu); *kratki mehanizam povratne sprege* (engl. the short feedback loop), a njega vrše pituitarni hormoni na hipotalamus i koji se ispoljava kao negativni uticaj na sopstvenu sekreciju; *ultrakratki mehanizam povratne sprege* (engl. the ultrashort feedback loop), a njega vrši sam GnRH na proces svoje sinteze (5). Signali ovih mehanizama, kao i signali iz viših centara centralnog nervnog sistema (CNS) mogu da modifikuju sekreciju GnRH putem brojnih neurotransmitera (pre svega dopamina, norepinefrina i endorfina, ali isto tako i serotonina i melatonina) (5).

Pulsevi GnRH su još i pod kontrolnim uticajem dvojnog kateholaminergičnog sistema: norepinefrinskog facilitatornog i dopaminskog inhibitornog dejstva. Tela neurona koji čine norepinefrinski trakt, nalaze se u mezencefalonu i u moždanom stablu (5). Ove ćelije luče norepinefrin i serotonin. Norepinefrin deluje stimulatorno na GnRH, dok serotonin ima inhibitorno dejstvo. Dopaminski tuberoinfundibularni trakt potiče iz medio- bazalnog hipotalamusa, a njegovi kratki aksoni se završavaju u emninenciji medijani. Ovim putem se vrši dopaminergički uticaj. Dopamin se direktno luči u portalnu cirkulaciju i suprimuje GnRH neuronsku aktivnost u nukleusu arkuatusu, dok na nivou hipofize suprimuje sekreciju prolaktina. Kateholamini najverovatnije utiču na frekfenciju GnRH pulseva (15).

2. Hipofiza i kontrola sekrecije gonadotropina

U lateralnim delovima antehipofize su locirani gonadotrofi, koji na stimulaciju GnRH luče LH i FSH na pulsatilan način. Hipotalamusni GnRH sistem je glavni mehanizam kontrole lučenja gonadotropina. Međutim, intrahipofizni (aktivnin, folistatin) i gonadalni mehanizmi, kao i faktori povratne sprege (proteini, steroidni hormoni), moduliraju sekreciju i dejstva gonadotropina. Peptidi mogu direktno da budu transportovani do hipofize i da utiču na gonadotropne ćelije (na primer: oksitocin, kortikotropin oslobađajući hormon, neuropeptid Y), ili mogu da indirektno vrše uticaj na sekreciju FSH i LH stimulišući oslobađanje aktivnih supstanci u hipofizi (na primer galanin, interleukini) (5).

Intrahipofizni mehanizmi podrazumevaju autokrine i parakrine aktivnosti peptida koji su sintetizovani u pituitarnim ćelijama. Radi se o brojnim supstancama kao što su: interleukini, epidermalni faktor rasta, aktivnin, inhibin, folistatin, endotelin i drugi (16). Njihove intreakcije su veoma kompleksne.

Od posebnog značaja je sistem aktivin, inhibin i folistatin. Ovi peptidi stimulišu sintezu i sekreciju gonadotropina. Aktivin pojačava, a folistatin suprimuje dejstvo GnRH (17). Aktivnost aktivina se ogleda u povećanju broja GnRH receptora i neophodna je da bi se dobio gonadotropinski odgovor na GnRH. Aktivin tako povećava sekreciju FSH i inhibiše prolaktin, ACTH i GH (18). Inhibin inhibiše FSH sintezu, dok na ćelijama koje luče LH dovodi do povećanja broja GnRH receptora. Folistatin blokira dejstvo GnRH. Sekrecija LH je pod kontrolom GnRH i na nju ne utiče sistem inhibin-aktivin-folistatin (5).

Normalna menstrualna funkcija zavisi od pulsatilne sekrecije GnRH, zavisi i od frekfence i amplitude GnRH pulseva. Fiziologija i odstupanje od fiziologije menstrualnog ciklusa može biti objašnjeno, kada govorimo o centralnoj kontroli hipotalamus i hipofize, mehanizmima koji utiču na pulsatilnu sekreciju GnRH (13).

Ovaj sistem se nalazi pod uticajem endogenog opioidnog sistema. Gonadalni steroidi vrše, sa svoje strane, uticaj na GnRH pulseve putem kateholsteroid mesendžera ili direktno deluju na različite neurotransmitere (5).

D. Fiziologija HPO ose od fetalnog perioda do puberteta

Reproducivna osa prolazi kroz dinamične promene za vreme fetalnog života, detinjstva i puberteta. Hipotalamus, hipofiza i gonade fetusa, neonatusa, odojčeta i deteta su u stanju da luče hormone u koncentracijama koje su karakteristične za organizam odrasle osobe (5).

1. Fetalni period

U šestoj nedelji nakon oplođenja jajne ćelije, GnRH neuroni su locirani u olfaktornoj plakodi. Odatle, oni migriraju ka hipotalamusnoj regiji do devete nedelje. Ovu migraciju omogućava prisustvo anosmina, proteina kojeg kodira Kall gen (5). Do desete nedelje gestacije, hipotalamus ima značajan broj GnRH neurona i u tom periodu počinje da se razvija hipotalamo-hipofizni portalni venski sistem da bi između devetnaeste i dvadesete nedelje gestacije postao funkcionalan. Hipofiza počinje da luči FSH i LH u fetalnu cirkulaciju već od 12. nedelje i nivo gonadotropina dostiže maksimum između 20. i 24. nedelje gestacije (1). Postizanje visokih vrednosti FSH i LH, je verovatno neophodno za normalan ovarijalni razvoj. U kasnijoj gestaciji placentni estrogeni su odgovorni za pojavu mehanizma negativne povratne sprege, koji deluje na HPO osu i dovodi do pada vrednosti LH i FSH. Na rođenju, vrednosti LH i FSH su niske, ali ubrzo rastu usled nedostatka placentnih estrogena (19).

2. Period ranog detinjstva do pete godine života

U prvim mesecima života dolazi do porasta vrednosti FSH i LH, pri čemu su vrednosti FSH veće kod ženskog, nego kod muškog novorođenčeta (19). U ovom uzrastu mehanizam negativne povratne sprege je intaktan (agonadalna novorođenčad imaju slične FSH i LH vrednosti kao i agonadalne odrasle osobe). Vrednosti FSH mogu da dosegnu vrednosti koje su ponekad veće nego vrednosti koje se viđaju kod odraslih žena (20). Kod novorođenčeta se, zbog toga, viđa značajan folikularni razvoj i mogu se izmeriti vrednosti estradiola u serumu koje su slične onima koje se mere u folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa. Sa napredovanjem uzrasta, vrednosti LH, FSH i estradiola padaju do vrednosti koje se skoro ne mogu detektovati od druge do treće godine života (5). Na ovu pojavu ne utiču steroidni mehanizmi povratne sprege (agonadalna deca do druge godine života imaju niske vrednosti gonadotropina). Pad vrednosti gonadotropina objašnjava se supresivnim mehanizmima koji se razvijaju u CNS-u u prvoj godini života.

Ipak, iako je značajno suprimirana, aktivnost HPO ose može se detektovati u ranom detinjstvu. Brojne studije su pokazale da deca u ranom detinjstvu (do 5 godine života), imaju retke pikove niskih vrednosti FSH i LH za vreme sna (21, 22, 23).

3. Period kasnog detinjstva od šeste do osme godine života

Tri godine pre pojave kliničkih znakova puberteta, detektuju se FSH i LH pikovi kod devojčica (22), što koincidira sa uzrastom kasnog detinjstva, odnosno periodom između šeste i osme godine života. FSH pikovi su većih amplituda od LH pikova, ali još uvek se ne detektuje porast vrednosti steroidnih hormona.

4. Period između osme i desete godine

Godinu dana pre pojave dojkinog pupoljka kod devojčica dolazi do pojave većih amplituda LH pikova, za vreme sna, što se potvrđuje detektabilnim kratkim nokturnim porastima vrednosti estradiola (do 2 pg/ml). Sa pojavom razvoja dojke, amplituda LH pikova raste deset puta, a FSH amplituda se duplira u odnosu na vrednosti u periodu kasnog detinjstva. Porast LH pulsne amplitude se objašnjava povećanom senzibilnošću hipofize na GnRH. Postoji "prajming" (engl. prime- pripremajući) efekat GnRH na lučenje LH u gondotrofima usled kojeg dolazi do povećanja broja GnRH receptora na ćelijskim membranama. Frekfencu GnRH pulsatilne aktivnosti se povećava u nešto manjoj meri, a pulsevi postaju postepeno diurnalni. Vrednosti estradiola rastu i duže se održavaju u cirkulaciji (22). Ovaj period se naziva gonadarhom.

5. Hipotalamički gonadostat u detinjstvu ili difazična sekrecija gonadotropina

Dugo vremena je u medicini preovladavala terorija koja je objašnjavala funkcionisanje, tj. supresiju, HPO ose u detinjstvu kroz postojanje „hipotalamičkog gonadostata“ koji reguliše nivo osjetljivosti HPO ose, kroz centralne mehanizme negativne povratne sprege gonadalnih steroida (5). Po ovoj teoriji sekrecija gonadotropina zavisi od načina kako je „podešeno“ funkcionisanje gonadostata. Niske vrednosti gonadotropina u detinjstvu objašnjavale su se visokom senzitivnošću HPO ose na niske vrednosti polnih steroida.

Međutim, studije koje su se bavile izučavanjam vrednosti gonadotropina kod devojčica sa Turner-ovim sindromom pokazale su da su i kod ove dece vrednosti gonadotropina visoke u uzrastu novorođenčeta i odojčeta, zatim padaju na niske vrednosti u periodu detinjstva i ponovo rastu do izrazito visokih vrednosti u pubertetu, a sve to u odsustvu bilo kakve mogućnosti za negativnog uticaja gonadalnih steroida (5). Ova saznanja su opovrgla teoriju hipotalamičnog gonadostata. Danas se smatra da je difazična sekrecija gonadotropina, koja se viđa od rođenja do puberteta, većim delom posledica

promenljivih nivoa centralne inhibicije pulsatilne GnRH sekrecije, a manjim delom, posledica visoke senzitivnosti na niske vrednosti gonadalnih steroida. Po ovoj teoriji, dakle, feedback steroidnih hormona utiče na količinu, a ne na šemu sekrecije gonadotropina (5).

6. Pubertetski period

Oko godinu dana pre razvoja dojkinog pupoljka, registruju se noćni pulsevi sekrecije gonadotropina, pri čemu su izmerene vrednost LH veće od vrednosti FSH. Drugi stadijum razvoja po Tanneru odlikuje se porastom vrednosti gonadotropina do nivoa koji je dovoljan da dovede do porasta vrednosti estradiola. U tom periodu, kako je već rečeno, pulsna amplitida LH je oko 10 puta veća u odnosu na prepubertetske vrednosti, dok je vrednost FSH samo duplo veće od prepubertetske (5). Dolazi do porasta broja GnRH receptora na membranama gonadotropa hipofize, što čini da ove ćelije postaju jako osetljive na GnRH stimulaciju. U daljem razvoju, gonadotropi počinju da luče veće količine gonadotropina. Pulsevi gonadotropina, zatim, poprimaju diurnalni karakter sekrecije. Vrednosti estradiola rastu i mogu se detektovati i danju i noću. Sa napretkom puberteta, vrednosti LH pulsnih amplituda rastu 20-40 puta u odnosu na prepubertetske kao posledica rastućih vrednosti estradiola na hipotalamus i hipofizu. Do četvrtog stadijuma razvoja, po Tanneru, karakteristike oslobađanja gonadotropina se ne menjaju značajno, ali vrednosti estradiola nastavljaju da rastu (24).

Činjenica da vrednosti estradiola rastu u ovom periodu puberteta, ukazuje da je odgovor ovarjuma na gonadotropine veći, verovatno zahvaljujući porastu koncentracije enzima aromataze koji su gonadotropin indukovani, i neophodni za sintezu estradiola (25). U istom periodu se zapaža porast vrednosti inhibina B, koji brzo i značajno raste na početku puberteta, a zatim njegova koncentracija pada u kasnijim pubertetskim stadijumima. Porast vrednosti inhibina B oslikava povećanu ovarijalnu stimulaciju, a njegov pad je karakterističan za nastupanje menstrualnih ciklusa. Vrednosti inhibina A

su nemerljive u ranom pibertetu i njegove vrednosti rastu paralelno sa pojmom korpusa luteuma (tj. nakon uspostavljanja ovulatorne funkcije) koji je glavni izvor inhibina A (25).

Menarha nastupa blizu kraja četvrtog Tannerovog stadijuma, nakon jednogodišnjeg porasta dnevnih vrednosti estradiola. Ona je kasni pubertetski događaj i ukazuje da su dostignute vrednosti estradiola i inhibina B koje mogu da dovedu do negativnog mehanizma povratne sprege na sekreciju gonadotropina, što, u stvari, dovodi do dicitklične sekrecije estrogena (5).

Od 1970. godine, kada su Wild i Knobil (11), utvrdili esencijalnu ulogu pulsatilne GnRH sekrecije u pubertetu, brojna istraživanja se bave pitanjem faktora koji su odgovorni za reaktivaciju GnRH neurona. Identifikovani su brojni inhibitorni, stimulatorni i drugi faktori koji mogu da utiču na hipotalamični pulsnii generator (tabela 2). Najveći broj saznanja iz ove oblasti su proizišla iz studija vršenih na primatima.

Tabela 2: Faktori koji moduliraju početak puberteta

1. INHIBITORNI FAKTORI <ul style="list-style-type: none">• Gama amminobuterna kiselina GABA	2. STIMULATORNI FAKTORI <ul style="list-style-type: none">• Kisspeptin• Glutamat• Norepinefrin• Faktori rasta
3. GENETSKI I ETNIČKI FAKTORI	4. PRENATALNI I POSTNATALNI NUTRITIVNI FAKTORI
5. GEOGRAFSKI FAKTORI I IZLOŽENOST SVETLOSTI	6. FIZIČKA AKTIVNOST I STRES 7. FAKTORI ŽIVOTNE SREDINE

7. Centralni kontrolni faktori

Centralni kontrolni faktori koji utiču na funkcionisanje GnRH pulsnog generatora su neurotransmiteri i peptidi koji imaju inhibitorna ili ekscitatorna svojstva (14). Pubertet može da započne ako signali iz CNS-a i periferije ukazuju da je sistemsko zdravlje i nutritivni status adekvatan. Ovi signali konvergiraju u hipotalamusu gde započinje GnRH pulzatilna sekrecija(5).

a. Inhibitorni faktori

a.1. Gama amminobuterna kiselina- GABA

Gama amminobuterna kiselina (GABA), je proizvod specijalizovanih neurona u hipotalamusu. GABA ima značajnu ulogu u regulisanju GnRH pulsnog generatora. Studije pokazuju da prisustvo GABA-e u emninemciji medijani usporava pubertetski razvoj kod primata (5). Inhibicija GABA-e antagonistima receptora za GABA-u kod prepubertetskih primata omogućava pojavu pulsatilne GnRH sekrecije. Pulsatilna infuzija antagonista za GABA receptor kod prepubertetskog majmuna dovodi do pojave prevremene menarhe (26). Infuzije GABA-e nakon početka pubertetskog razvoja inhibiraju GnRH oslobođanje (27). Studije ukazuju da GABA receptor trpi promene u sastavu svoje subjedinice u vreme javljanja puberteta, što omogućava uklanjanje inhibitornog uticaja GABA-e na GnRH sekreciju. Ove opservacije ukazuju da GABA kao centralni kontrolni faktor, koči GnRH neuronalnu aktivnost za vreme detinjstva.

a.2. Neuropeptid Y

Neuropeptid Y (NPY) je hipotalamični peptid koji kontroliše ponašanje vezano za unos hrane i reproduktivnu funkciju kod odraslih. Studije koje su izučavale uticaj NPY na razvoj HPO ose u pubertetskom periodu dale su kontroverzne zaključke, pripisujući

inhibitorne i stimulatorne uticaje ovog peptida na GnRH pulsni generator. Ventrikularna infuzija NPY kod agonadalnih majmuna oba pola, inhibiše GnRH lučenje u postpubertetskom periodu (28). S druge strane, infuzija antagonista NPY stimuliše sekreciju LH i dovodi do prevremenog puberteta kod prepubertetskih majmuna (29, 30). Ove studije sugerisu inhibitorni efekat NPY na neuroendokrinu reproduktivnu funkciju u pubertetu. Drugi autori zaključuju da NPY vrednosti u eminencijskim medijanima rastu sa pojavom puberteta kod majmuna (31), i da infuzija NPY u eminencijskim medijanama povećava oslobađanje GnRH (32). Takođe je pokazano da NPY nema inhibitorni efekat na lučenje GnRH. Divergentni zaključci su verovatno posledica različitih metodoloških pristupa tj. mesta dejstva NPY (ventrikularna infuzija ili infuzija u regionu eminencije medijane). Dalje studije bi trebale da razjasne zapažene razlike.

b. Stimulatorni faktori

b.1. Kisspeptin

Kisspeptini su neuropeptidi koje kodira KISS1 gen, a njihova se signalizacija odvija putem G proteinskog GPR54 receptora kodiranog na KISS1R genu. Stimulatorna funkcija kisspeptina, posredstvom GPR54, izgleda da ima ključnu ulogu u započinjanju GnRH pulsativne sekrecije na početku puberteta (1).

Kod osoba kod kojih postoji mutacija u GPR54 genu, koja vodi ka gubitku funkcije GPR54 receptora, postoji hipogonadizam hipotalamičnog porekla (5). Ista zapažanja postoje i u studijama sa GPR54 gen deficijentnim miševima. Iz ovog razloga su GPR54 i njegov ligand kisspeptin postali vodeći faktori u neuroendokrinološkim ispitivanjima GnRH neuronalne funkcije i kao faktori odgovorni za započinjanje pubertetskih promena. Ova zapažanja ukazuju da kisspeptin deluje na GnRH neurone putem svog receptora GPR54, i kisspeptin je nađen u subpopulaciji neurona u nukleusu arkuatusu (kisspeptin neuroni), sa najvećim stepenom ekspresije u pubertetu. Hipotalamična sekrecija kisspeptina je

pulsatilna i značajno koreliše sa pulsatilnom sekrecijom GnRH (5). Osobe sa inaktivnišćom mutacijom GPR54 receptora imaju očuvanu pulsatilnu LH sekreciju sa niskom amplitudom pulsa i normalnom frekfencijom, što ukazuje da kisspeptin može da amplifikuje, a ne da direktno stimuliše GnRH pulsni generator. Sa druge strane, kontinuirana infuzija kisspeptina dovodi do „down“ (engl. usmeren na niže) regulacije GPR54 receptora i suprimuje LH pulsnu amplitudu i frekvenciju, što ukazuje da kisspeptin ima slično dejstvo na GnRH sekreciju (5). Dakle, hipotalamusni kisspeptin-GPR54 signalni put je ključna komponenta neurobiološkog okidača puberteta. Adekvatna sekrecija kisspeptin neurona je neophodna za reaktivaciju gonadostata.

b.2. Glutamat

Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter u hipotalamusu. Glutamat stimuliše oslobođanje GnRH putem receptora *N*-methyl-D-aspartatne kiseline (NMDA) *in vivo* i *in vitro* (33). Stimulacija NMDA receptora dovodi do pojave prevremenog puberteta kod pacova (34) i majmuna (35). NMDA blokatori, usporavaju (ali ne sprečavaju) početak pubertetskih promena kod pacova (36). Ovi rezultati ukazuju da glutamat igra ulogu u započinjanju puberteta, ali, i dalje je nepoznato da li je neophodan za indukciju puberteta.

b.3. Norepinefrin

Norepinefrin u postpubertalnom periodu dovodi do oslobođanja GnRH. U započinjanju puberteta on, izgleda, ima više facilitatornu nego primarnu ulogu (37). U studijama u kojima su hromafine ćelije nadbubrežne žlezde transplantirane u treću komoru kod makaki majmuna, nije došlo do indukcije puberteta, ali su te životinje imale značajno raniju pojavu menarhe, što govori u prilog mišljenja da je norepinefrin značajan u pubertetskom sazrevanju, ali ne i u započinjanju puberteta (31).

b.4. Faktori rasta

Astroglija koja se nalazi uz GnRH neurone može da sintetizuje i oslobađa faktore rasta kao što su: transformišući faktori rasta alfa i beta (engl. transforming growth factor-alpha and -beta: TGF- α i - β), fibroblasti faktor rasta (engl. fibroblast growth factor-FGF), epidermalni faktor rasta (engl. epidermal growth factor-EGF), i insulinu sličan faktor rasta I (engl: insulin-like growth factor-I – IGF I) (37).

Najznačajniji ulogu u pubertetskom razvoju izgleda ima IGF I. Intraventrikularna infuzija IGF I indukuje pojavu puberteta kod pacova (38), dok infuzija IGF I antitela odlaže pojavu pubertetskih promena (39).

Insulinu slučan faktor rasta I se sintetiše u jetri nakon stimulacije hormona rasta (GH) i cirkuliše u serumu vezan za IGF vezujuće proteine (engl. IGF binding proteins – IGFBP). Hormon rasta, tiroksin, faktori rasta kao što su FGF i faktor rasta poreklom iz trombocita (engl. platelet-derived growth factor) kontrolišu koncentraciju IGF-I receptora (5). Dejstva IGF-I se ostvaruju kroz kompleksnu signalnu kaskadu koja ima za cilj da stimuliše rast ćelija i inhibiše apoptozu. Vrednosti IFG-I su veoma niske na rođenju, da bi dostigle pik tj. sedam puta veće vrednosti u vreme puberteta, nakon čega opadaju za oko 50% do dvadesete godine života, i od tada nadalje polako opadaju sa napredovanjem godina života (5).

8. Periferni kontrolni faktori

a. Prenatalni nutritivni faktori

Nutritivni faktori za vreme fetalnog života eksprimirani kroz porođajnu težinu ženskog novorođenčeta, su uključeni u moguće mehanizme fetalne programacije fizioloških i patoloških zbivanja u postnatalnom životu (40, 41). Ovakav koncept može da utiče i na pubertetski razvoj s obzirom da zastoj u rastu ploda je povezan u studijama sa

prevremenom adrenarhom i pubarhom, i povećanom prevalencijom ovarijalne hiperandrogenemije (41).

b. Postnatalni nutritivni faktori

Uticaj postnatalne ishrane privlači pažnju brojnih istraživača još od kada su, pre tridesetak godina, Frisch i Revelle postavili hipotezu kritične telesne mase, koja se bazira na korelaciji između telesne mase, masnog tkiva i vremena javljanja menarhe (42). Frisch je 1974. godine predložila nomogram koji predviđa godinu menarhe bazirano na visini i težini devojčica uzrasta od 9 do 13 godina. Ona je primetila da je menarha povezana sa dostizanjem kritične telesne mase (prosek od 46-47kg za najveći broj američkih i evropskih devojčica), pri čemu je procenat masnog tkiva važna determinanta. U skladu sa teorijom Frisch-ove minimalni stepen od oko 17% masnog tkiva u odnosu na telesnu težinu je neophodan za uspostavljanje menstrualnih ciklusa, dok je minimum 22% masti neophodno za održavanje regularnih ovulatornih ciklusa (42). Ova hipoteza je objasnila ranije javljanje menarhe u dvadesetom, u poređenju sa devetnaestim vekom.

c. Leptin

Nakon identifikacije leptina, kao veze između masnog tkiva i reproduktivne funkcije, brojne studije su istraživale efekat leptina na GnRH neuronalnu aktivnost. Leptin je proizvod sekrecije adipocita. Njegove serumske koncentracije su povezane sa telesnom masnoćom i promenama u telesnoj masnoći (5). U detinjstvu, vrednosti leptina rastu i kod dečaka i kod devojčica. Sa započinjanjem puberteta kod devojčica dolazi do daljeg porasta vrednosti ovog hormona, dok kod dečaka vrednosti leptina opadaju (5).

Opservacije sugeriju da leptin ima pre permisivnu nego primarnu ulogu u započinjanju puberteta i da može uticati na (ili modulisati) GnRH pulsni generator (5).

d. Metabolički nutritivni faktori

Brojni metabolički faktori su izučavani kao veza i uticaj ishrane na reproduktivnu funkciju kao što su insulin, grelin, glukoza i slobodne masne kiseline. Nije utvrđeno da li ovi faktori deluju stimulatorno ili inhibitorno na pubertetski razvoj (5).

e. Fizička aktivnost i stres

Kritične situacije, na fizičkom (teške i hronične bolesti) i psihološkom planu, mogu da dovedu do pojave inhibicije HPO ose kod devojčica. Veoma je teško razložiti i pojedinačno razmotriti faktore koji su uključeni u ovakva stanja (uticaj lekova, ishrane, depresije, anksioznosti i sl.) (43). Kao primer interakcije različitih faktora (fizičkih i psiholoških) na pojavu puberteta često se uzimaju mlade balerine ili gimnastičarke. One su izložene intenzivnom fizičkom treningu, i striktnom nadzoru ishrane i telesne težine, i upravo ovim uticajima je pripisano kasnije nastupanje menarhe u ovoj specifičnoj populaciji. Izučavanjem ovih primera, uočeno je da su hipotalamički događaji koji vode ka sticanju reproduktivne funkcije, povezani sa metaboličkim/endokrinološkim promenama koje nastaju kao posledica fizičkog ili psihološkog stresa, ishrane i porasta telesne masti (44).

f. Genetski faktori

Vreme nastupanja menarhe je varijabilno i oko polovine varijanse u vremenu nastupanja menarhe se može objasniti uticajem genetskih faktora. Postoje dokazi o autozomno dominantnom načinu nasleđivanja vremena tj. uzrasta u kome se javlja menarha. Sekularni trend pojave menarhe je jedan od dokaza o genetskom uticaju na vreme pojave puberteta (40). Geni koji su neophodni za pubertetski razvoj su izučeni na

primeru pacijenata sa izolovanim hipogonadotropnim hipogonadizmom. Mutacije ovih gena su retke.

Tabela 3 : Neophodni geni za pubertet i reprodukciju i fenotip koji se viđa u slučaju njihove mutacije

Gen	Genski produkt	Fenotip koji se viđa u slučaju genske disruptcije
Kall	Anosmin 1	Anosmija, hipotalamusni hipogonadizam
FGFR1	FGF receptor	Hipotalamusni hipogonadizam
LEP	Leptin	Gojaznost, zakasneli pubertet
LEPR	Receptor za leptin	Gojaznost, zakasneli pubertet
GRP54	Receptor za GPR54	Hipotalamusni hipogonadizam
PCSK1	Prohormon	Hipotalamusni hipogonadizam, gojaznost, uključujući proinsulin konvertazu i kortikotropin
GNRHR1	Receptor za GnRH	Hipotalamusni hipogonadizam
NROB1	DAX-1	Hipotalamusni hipogonadizam, kongenitalna adrenalna hiperplazija
LH β	Beta subjedinica LH	Hipotalamusni hipogonadizam
FSH β	Beta subjedinica FSH	Hipotalamusni hipogonadizam

II. PUBERTET

Pubertetski razvoj deteta je posledica kompleksnih interakcija metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina i specifične endokrinološke regulacije organizma. Proizvodnja steroida je odgovorna za pojavu telesnih promena koje se uočavaju u pubertetu (7).

A. *Klinički znaci i stadijumi puberteta*

Prvi klinički znak puberteta je razvoj dojke - telarha. Pojava prve menstruacije - menarha, sa druge strane, je kasniji događaj u biohemijskoj kaskadi pubertetkih promena.

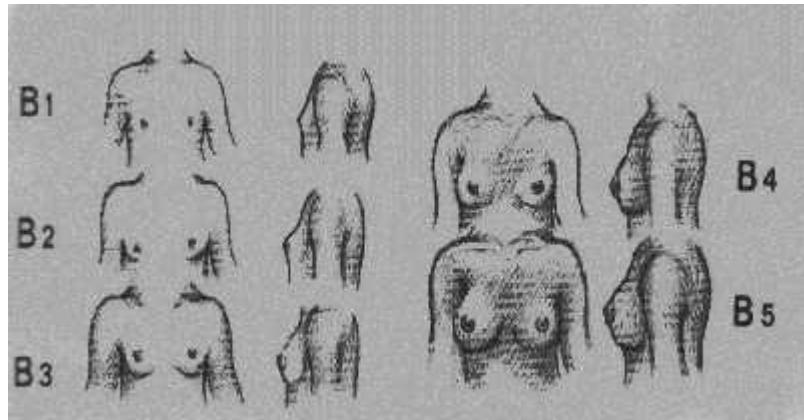
Marshall i Tanner su 1969 godine zabeležili stadijume pubertetskog razvoja 192 engleske devojčice (45). Ovi stadijumi mogu biti od velike važnosti u proceni razvoja adolescentkinje. Tannerovi stadijumi su takođe poznati i kao ocenjivanje seksualne zrelosti (engl. sexual maturity rating). Opisano je pet stadijuma puberteta označenih P1 do P5. Vreme započinjanja pubertetskih promena je vatrijabilno, ali 98,8% devojčica ima znake pubertetskog razvoja između 8 i 13 godine. Tanner-ovi stadijumi puberteta se smatraju "zlatnim standardom" u proceni stepena pubertetskog razvoja.

1. Razvoj dojke

Kod devojčica početak puberteta se, klinički govoreći, manifestuje u 85-92% slučajeva pojavom dojkinog pupoljka-*telarhom*. U proceni razvoja dojke, stepen razvoja se označava stadijumom B1 do B5 (tabela 4, slika 2).

Tabela 4: Stadijumi razvoja dojke- klinički opis

Stadijum	Klinički opis
B1	Infantilno stanje
B2	Faza pupoljka u kojem se prečnik areole lako uvečava, a bradavica i dojka lako uzdižu.
B3	Areola i dojka se dalje lako uzdižu i zaobljavaju, ali bez razdvajanja svojih kontura
B4	Bradavica i areola se jače uzdižu stvaraju bražuljak iznad tela dojke
B5	Dojka stiče oblik kao u odrasle žene sa zaokruženom oblinom, bez žleba između areole i tela.



Slika 2: Stadijumi razvoja dojke po Tanneru (modifikovano prema S.J.Emmans, 1998)

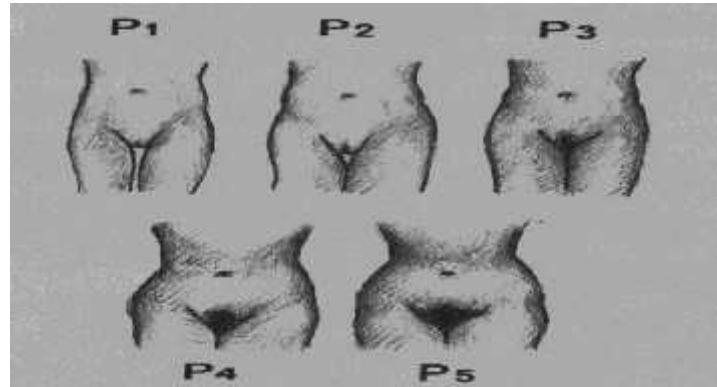
Pojava dojkinog pupoljka se u proseku javlja oko 9-te godine života (normalno između 8-13 godina života), a pubertetski razvoj dojke je potpun između 16-18 godina života. Klinički razvoj dojki može biti za vreme nekoliko prvih meseci (do 6 meseci) unilateralan ili asimetričan, i prati ga povećanje ili povećanje pigmentacije areole. U Marshal-Tannerovoj seriji prosečni vremenski interval u kome su devojčice prelazile iz B2 u B5 stadijum bio je 4,2 godine (2).

2. Razvoj pubične i aksilarne maljavosti

Etimološki gledano, izraz pubertet (pubes - stidne dlake), odnosi se na pojavu pubične maljavosti u adolescenciji tj. *pubarhu*. Nakon pojave dojkinog pupoljka i razvoja genitalnih organa javlja se pubarha (tabela 5, slika 3) (2).

Tabela 5: Stadijumi razvoja pubične maljavosti - klinički opis

Stadijum	Klinički opis
P1	Odsustvo dlakavosti
P2	Nekoliko retkih dlaka, lako pigmentovanih pravih ili lako kovrdžavih, najčešće duž labija
P3	Debela kovrdžava dlaka, raste duž sredine mons pubisa
P4	Trouglasta dlakavost duž mons pubisa, ali ne duž unutrašnjih strana butina
P5	Dlakavost adultnog tipa, javlja se i duž unutrašnjih strana butina. Distribucija u obliku obrnog trougla je klasična ženska distribucija dlakavosti.



Slika 3: Stadijumi razvoja pubične maljavosti po Tanneru (modifikovano prema S.J.Emmans, 1998)

Prosečan interval od PH2 do PH5 stadijuma je 2.7 godina. Značajan podatak je da u odsudstvu gonadalnih polnih hormona, ne dolazi do razvoja pubične dlakavosti dalje od PH2 ili PH3 stadijuma.

Aksilarna dlakavost nastaje obično nakon pubične, i deli se na tri stadijuma (tabela 6).

Tabela 6: Stadijumi razvoja aksilarne maljavosti - klinički opis

Stadijum	Klinički opis
A1	Nema dlačica
A2	Minimalna ili umerena aksilarna dlakavost
A3	Potpun razvoj aksilarne dlakavosti

U proseku, pojava aksilarne maljavosti dešava se u uzrastu od 13.1 godina kod devojčica u Sjedinjenim Američkim Državama, i u uzrastu od 12.5 godina za devojčice u Velikoj Britaniji. Lučenje sebacealnih žlezda u proseku započinje oko 13.2 godina života. Razvoj i lučenje apokrinih žlezda aksile (i vulve) zavisi od lučenja adrenalnih androgena (2).

3. Rast u normalnom pubertetu

Staturalni rast se ubrzava od početka puberteta prateći početak razvoja dojki. On postaje maksimalan u godini koja predhodi menarhi, i kod najvećeg broja devojčica je dostignut pre B3 PH2 Tanner-ovog stadijuma. Naziva se pikom telesne visine (engl. peak height velocity) i iznosi oko 9 cm godišnje (od 6-11 cm/god). Pik telesne visine se dešava oko 6 meseci pre nastupanja menarhe (5).

Maksimalna brzina rastenja, na našem području, se zapaža kod devojčica u 12 godini. Posle pojave menarhe dete može imati staturalni porast od oko 3-6 cm (46).

Staturalni porast u pubertetu zavisi od koordinacije velikog broja faktora kao što su: GH, IGF I, estrogeni, androgeni, hormoni štitaste žlezde i brojni vezujući proteini, koji svi zajedno, a u sklopu specifične genetske i nutritivne sredine, omogućavaju organizmu devojčice dostizanje krajnje adultne telesne visine (5).

Najznačajnija endokrinološka determinanta pubertetskog staturalnog rasta je stopa porasta cirkulišućih vrednosti GH i IGF (2). Kao i gonadotrpini, i GH se luči na pulzatilan način, a na početku puberteta amplituda GH pulseva posebno raste za vreme sna. Pod dejstvom gonadalnih steroida dolazi do dodatnog porasta sekrecije GH. Hormon rasta se vezuje za svoje receptore i stimuliše ćelije granuloze jajnika da proizvode IGF I. Insulinski factor rasta I, sa svoje strane, posreduje u mnogim dejstvima GH uključujući povećanje FSH na ovarijalnom nivou. Vrednosti IGF I rastu u vreme puberteta, ne samo zbog njegove ovarijalne produkcije, već se on sintetiše i u drugim tkivima uključujući i jetru. Hormon rasta stimuliše rast direktno i indirektno. Direktno dejstvo GH se ogleda povećanjem lipolize, stimulacijom sinteze proteina, zatim GH ima antagonističko dejstvo insulinu, a utiče i na retenciju vode i natrijuma. Indirektno dejstvo GH se ostvaruje kroz stimulaciju hepatične sinteze i sekreciju IGF I. Insulinu sličan faktor rasta I stimuliše rast ćelija, inhibiše apoptozu i deluje na zone rasta epifiza dugih kostiju i hrskavice (5).

Pik vrednosti IGF I se podudara sa pikom telesne visine (2). Insulin modifikuje dejstvo IGF I i u pubertetu se zapaža porast njegovih vrednosti. S obzirom da je insulin antagonist GH, pretpostavlja se da je upravo porast vrednosti GH u pubertetu odgovaran za pojavu insulinske rezistence u ovom uzrastu (2). Insulinska rezistenca je vezana za metabolizam glukoze, i omogućava amplifikaciju metabolizma proteina, tj. olakšava rast organizma. Obrnut odnos insulina sa IGFBP i vezujućim proteinima polnih hormona (engl. sex hormone binding proteins-SHBG) takođe favorizuje rast u pubertetu. Hiperinsulinemija dovodi do smanjenja koncentracija pomenutih vezujućih proteina, te se na taj način povećava bioaktivna frakcija IGF I i polnih steroida (5).

Estrogeni, sa svoje strane, ne samo što povećavaju sekreciju GH, već i deluju direktno na epifizealne zone rasta. Sa početkom puberteta, kod devojčica se mogu izmeriti više vrednosti estradiola nego kod dečaka, a pretpostavka je da pojačana sekrecija estrogena od strane jajnika, tj. visoke vrednosti estrogena, ubrzavaju

koštano sazrevanje i dovode do zatvaranja zone rasta kostiju, što dovodi do zaustavljanja rasta devojčica (2).

4. Povećanje koštane mase

Za vreme puberteta dolazi do povećanja koštane mase u organizmu devojčice. Stepen dobitka koštane mase i mineralizacije skeleta zavisi sa jedne stane od genetske osnove, ali i od koncentracije polnih hormona, korpulence, unosa kalcijuma i fizičke aktivnosti devojčice (5). Kod deteta koštana masa je jednaka kod dečaka i kod devojčica, a direktno je proporcionalna visini i težini deteta. U pubertetu, kod devojčica, koštana mase se duplo povećava. Od prvog do poslednjeg stadijuma puberteta stekne se 70% koštane mase kičmenih pršljenova. Kod devojčica, koštana masa se ne povećava značajno nakon pika rasta, ali pik rasta se vremenski dešava pre pik mineralizacije kostiju. Pik mineralizacije kostiju se poklapa sa pojavom menarhe, tj. 9-12 meseci nakon pik rasta (47). U periodu između pik rasta i pik mineralizacije tj. između 11-12 godine kod devojčice postoji tranzitorna fragilnost kostiju. Oko polovine ukupne količine kalcijuma u organizmu devojčice stiče se za vreme puberteta. Pubertetski porast u koštanoj gustini kreće se od 10-20% što dovodi do zaštite od pojave osteoporoze u poznjim godinama života (5). Dakle, povećanje koštane mase u pubertetu je glavna determinanta rizika za nastanak osteoporoze u poznim godinama žene.

5. Promene u telesnoj težini, količini i rasporedu masnog tkiva

Promene u telesnoj težini za vreme puberteta devojčice odnose se pre svega na sastav tela i odnos čiste telesne mase (engl. lean body mass) i masnog tkiva. Kod devojčica se ukupna količina masnog tkiva povećava i pre puberteta, od 8 godine života, nastavlja se tokom puberteta, da bi se na kraju, pretežno u predelu trupa stvorio karakterističan ženski oblik tela (5). Devojčice u pubertetu imaju veću količinu masnog tkiva nego dečaci u istom uzrastu. Porast telesne težine pre 16. godine života je primarno vezan za porast količine čiste telesne mase (mišići, kosti, unutrašnji organi i sl.), a ne masnog tkiva (48).

Frisch je 1974. godine uvela nomogram koji predviđa godinu menarhe na osnovu visine i težine devojčica uzrasta od 9 do 13 godina. Ona je primetila da je menarha povezana sa dostizanjem kritične telesne mase (prosek od 46-47kg za najveći broj američkih i evropskih devojčica), pri čemu je procenat masnog tkiva važna determinanta. U skladu sa teorijom Frischove minimalni stepen od oko 17% masnog tkiva u odnosu na telesnu težinu je neophodan za uspostavljanje menstrualnih ciklusa, dok je minimum od 22% masti neophodan za održavanje regularnih ovulatornih ciklusa (42). Ova teorija danas dobija na važnosti nakon identifikacije leptina, kao veze između masnog tkiva i reproduktivne funkcije (5).

6. Praćenje rasta i uhranjenosti devojčice u adolescenciji

Rast i razvoj deteta je najznačajniji pokazatelj zdravlja i predstavlja uticaj naslednih činilaca i faktora okruženja, pre svega ishrane, na organizam (49). U cilju praćenja rasta i razvoja devojčice u pubertetu, u Srbiji se preporučuju osnovni pokazatelji kao što su: telesna visina, telesna masa, odnos telesne mase i telesne težine, indeks telesne mase i pokazatelji psihomotornog razvoja. U kliničkoj praksi se najčešće koriste: telesna visina, telesna masa i indeks telesne mase u proceni rasta i uhranjenosti u adolescenciji (49).

Dalja klinička procena pokazatelja rasta devojčice vrši se poređenjem izmerenih vrednosti sa standardima za uzrast i pol. U tu svrhu se koriste tabele i grafikoni koji pokazuju kako rastu deca, odnosno prosečno dete u određenom vremenu i okruženju (49).

Prve krive i grafikoni rasta sačinjeni su u Sjedinjenim Američkim Državama i u nekim evropskim zemljama (50, 51).

U Republici Srbiji nisu izrađene referentne krive za praćenje rasta, zasnovane na nacionalnim podacima. Za praćenja rasta i uhranjenosti, pokazatelji rasta se upoređuju sa standardima rasta Svetske Zdravstvene Organizacije (52).

B. Pubertetske promene reproduktivnih organa

1. Rast spoljašnjih genitalnih organa

Rast vulve, vagine, ovarijuma i uterusa prati pojavu dojkinog pupoljka. Male stidne usne postaju sjajne i dobijaju karakterističnu prebojenost. Velike usne hipertrofišu. Vagina, koja je u proseku dužine oko 4 cm na rođenju, izduže se do 7,0-8,5 cm u pubertetskom periodu. Dolazi do citoloških promena njene mukoze u smislu povećanja superficialnih ćelija u odnosu na parabazalne i intermedijarne ćelije, što je direktna posledica estrogene stimulacije. Mons pubis se povećava na račun razvoja potkožnog masnog tkiva. Labije dobijaju naborani izgled, klitoris se lako povećava, a meatus utertri postaje prominentniji (2).

2. Rast unutrašnjih genitalnih organa

a. Uterus

Uterus je u detinjstvu dužine oko $2,5 \text{ cm}^3$. Odnos korpusa i cerviksa je nešto manji od 1:1 u korist cerviksa. Sa primicanjem puberteta, cerviks se postepeno izduže i postaje 2 do 4 puta duži od uterusa. Sa početkom puberteta, uterus rapidno raste, korpus postaje veći od cerviksa, a materica dobija kruškast izgled (53). U vreme pojave menarhe odnos korpusa i cerviksa je najčešće 1:1 da bi postmenarhalno dostigao adultne vrednosti od 3:1. Longitudinalna dužina uterusa varira od 5-8 cm, njegov anteroposteriorni dijametar je od 1,6 - 3 cm, a transferzalni promer je oko 3,5 cm. Razvoj uterusa je pre svega odraz razvoja miometrijuma kao posledica ovarijalne hormonske stimulacije. Razvoj endometrijuma prati razvoj sekundarnih seksualnih karakteristika (54).

b. Ovarijum

Još 1975. godine, Peters i autori (55) su identifikovali tri stadijuma rasta i razvoja ovarijuma: ovarijum u stanju mirovanja, sa primordijalnim folikulima i ponekim preantralnim folikulom; ovarijum u ranoj fazi rasta sa malim folikulima, preantralnim folikulima i ponekim antralnim folikulom, ne većim od 5 mm; ovarijum u fazi rasta sa dobro uočljivim distendiranim i brojnim antralnim folikulima. Ovakvi ovarijumi su nazivani „cističnim“ iako se radi o folikulima od kojih su neki zdravi, a neki u procesu atrezije (56).

Rast ovarijuma je kontinuiran proces koji je praćen razvojem ćelija granuloze, tekalnih ćelija, oocita i povećanjem ovarijalne strome koja potiče od folikularne atrezije. Pored folikularnog rasta i atrezije, u predpubertetskom uzrastu, uočavaju se i procesi parcijalne luteinizacije teke interne i fibroze korteksa ovarijuma, pa ne iznenaduje što ovarijumi u ranom postmenarhalnom uzrastu svojim izgledom podsećaju na policistične ovarijume-PCO (57)(Venturoli et al., 1995).

Antralni folikuli do 9 mm, sagledani i izmereni prilikom ultrazvučnog pregleda, mogu se videti već od devete godine života i u periodu koji prethodi menarhi. Ovakav ultrazvučni nalaz koincidira sa porastom sekrecije gonadotropina. Kao odgovor na stimulaciju gonadotropina, ubrzava se folikularni razvoj. Folikuli rastu i povećava se prođicija steroidnih hormona (58).

Neposredno pre nastupanja menarhe, pubertetski razvoj jajnika karakteriše intenziviranje sekrecije gonadotropina i aktivni rast ovarijuma. Multifolikularni ovarijumi označavaju pubertetski aktivne jajnike, ali u nekim slučajevima se radi o prekomernoj aktivaciji ovarijuma (56). U zavisnosti od broja folikula u razvoju, sonografski izgled jajnika nakon puberteta je veoma različit, te se uočene ultrazvučne slike jajnika opisuju kao homogeni jajnici (ovarijumi bez vidljivih folikula ili cista; mikrocistični ovarijumi

(ovarijumi sa folikulima promera do 6 mm do 5 folikula po ovariјumu); multicistični ovariјumi (ovariјumi sa folikulima do 10 mm, sa najmanje 6 folikula po ovariјumu) i makrocistični ovariјumi (sa jednim ili više folikula većim od 10 mm i manjim od 25 mm) (59).

Volumen jajnika se povećava od 0.46 cm^3 do vrednosti od $0.74\text{-}1 \text{ cm}^3$ u premnarhalnom uzrastu pa sve do $1.8\text{-}5.7 \text{ cm}^3$ u postmenarhalnom periodu (60).

C. Fiziologija puberteta

1. Adrenarha

Koincidirajući sa početkom lučenjenja estrogena, nadbubrežna žlezda počinje da luči androgene koji dovode do pojave pubične i aksilarne maljavosti. Pubična maljnost se obično javlja u trećem stadiјumu razvoja dojke po Taneru (5).

Ovaj period se naziva adrenarha i počinje između 6-8 godina života da bi dostigao vrhunac u uzrastu od 20 godine života (5).

Kora nadbubrežne žlezde počinje da luči dehidroepiandrostenendion (DHEA) i njegov sulfat (DHEAS). Faktor odgovoran za nastanak adrenarhe je nepoznat (5). DHEA i DHEAS se luče u zoni reticularis, u kori nadbubrežne žlezde. Između 5-7 godine života dolazi do naglog pada vrednosti 3β hidroskisteroid dehidrogenaze (3β HSD). Iako su specifični mehanizmi koji kontrolišu sekreciju adrenalnih androgena nepotpuno proučeni, smatra se da smanjene vrednosti 3β HSD dovode do povećanja lučenja DHEA i DHEAS (61).

Adrenalni hormoni su odgovorni za nastanak pubarhe, aksilarne kosmatosti, skeletnog razvoja, pojave pojačanog lučenja lojnih žlezda kože i promena u telesnim mirisima (62, 63).

Adrenarha nastaje u proseku dve godine pre početka ubrzanog pubertetskog rasta. Zbog ove relacije su neki autori predpostavili da je aktivacija adrenalne androgene sekrecije mogući inicijalni faktor koji započinje pubertetsku tranziciju. Dalja istraživanja su pokazala da adrenalni hormoni nisu odgovorni za započinjanje puberteta. Adrenarha i gonadarha su dva procesa koja se vremenski privremeno poklapaju na početku pubertetskih promena (5).

2. Gonadarha

Gonadarha se javlja između 8-10 godine kod devojčica (64). Tačan uzrast široko varira u zavisnosti od posmatrane populacije, i postoje kontroverze u pedijatrijskoj literaturi vezano za granični uzrasts koji definiše patološke procese kao što je na primer prevremeni pubertet (65).

LH stimuliše ćelije teke interne da sintetišu testosteron i androstenendion, a FSH dovodi do povećanja funkcije enzima aromataze, koja konvertuje ovarijalne androgene prekursore u estrogene. Usled ovih zbivanja sa napretkom puberteta ovarijumi se povećavaju (rastom folikula) i povećavaju svoj odgovor na gonadotropine stvaranjem i oslobađanjem veće količine polnih hormona (2, 5).

3. Menarha

Menarha (*latinski*. mens-mesec; *grčki*. arkha-početak), pojava prve menstruacije, je jedan važan znak pubertetskog razvoja, i najvažniji spoljni znak brojnih endokrinoloških i endometrijalnih promena. S obzirom da se veliki broj fizičkih i hormonskih promena koje su povezane sa adrenarhom i gonadarhom javlja pre nastupanja menarhe, dostizanje menarhalnog statusa ukazuje da je devojka dostigla uznapredovani stepen pubertetskog razvoja (5).

I pre nastupanja menarhe moguće je registrovati cikličnost u vrednostima cirkulišućih estrogena. Oni dovode do proliferacije materične sluzokože. Njihove periodične fluktuacije su dovoljne da dovedu, nakon adekvatnog dejstva na endometrijum, i do materičnog krvarenja. Prve dve godine nakon menarhe karakterišu se anovulatornim ciklusima. U tom periodu se razvija mehanizam pozitivne povratne sprege. U tom sistemu povećanje plazma estrogena za vreme poslednjeg dela folikularne faze okida LH pik, odgovoran za ovulaciju (2)(Sanfilippo & Jamieson, 2008).

Vreme nastajanja menarhe u populaciji devojčica u Beogradu 1973/1974. godine iznosilo je 13.6 godina (46). Studija urađena u Novom Sadu 2001/2002. godine ukazuje da je prosečno vreme javljanja menarhe nešto ranije u odnosu na prethodne podatke i iznosi 12.22 ± 1.61 godina (66). Smatra se da je normalno vreme za nastanak puberteta i menarhe, na našim prostorima, uzrast između 9 i 17 godina (46).

4. Menstrualni ciklus

Menstrualni ciklus se deli na folikularnu fazu, ovulaciju i lutealnu fazu. Menstruacija je krajnja posledica opadanja vrednosti estrogena i progesterona, tzv. estrogen progesteron deprivaciona krvarenja, koja dovodi do vazomotornih promena u spiralnim arteriolama, apoptočnih promena endometrijuma i gubitka tkiva. Radi se o procesu koji zahvata simultano sve segmente endometrijuma. Menstrualno krvarenje se zaustavlja kao posledica kombinovane akcije prolongirane vazokonstrikcije, tkivnog kolapsa, vaskularne staze i zarastanja indukovanih estrogenom (67).

Menstrualni ciklus najčešće obuhvata period od 24-35 dana sa normalnim trajanjem krvarenja od 3-7 dana. Svako krvarenje duže od 8-10 dana se smatra za ekcesivno. Normalan gubitak krvi po menstrualnom periodu je 30-40ml (čak do 80 ml), a svaki gubitak veći od 80 ml dovodi do anemija i gubitka gvožđa (67).

5. Menstrualne iregularnosti u adolescenciji

Uspostavljenje regularnog menstrualnog ciklusa je važan proces u adolescenciji. Psihološki, za devojku, to je znak ne samo ženskog identiteta kao jedinke već i znak da postaje odrasla osoba. U fiziološkom smislu, redovne menstruacije potvrđuju normalno funkcionisanje HPO ose kao baze buduće fertilitetu. Poremećaji menstrualnog ciklusa u adolescenciji su čest problem (68).

Menstrualni ciklusi nakon menarhe su obično anovulatornog karaktera, često sa iregularnim intervalima između dva krvarenja. Količina krvarenja je, takođe, varijabilna od ciklusa do ciklusa. Oligomenoreja je česta pojava (68).

Sa porastom vrednsoti estradiola i regularizacijim pulsatilne GnRH sekrecije, ciklusi postepeno postaju ovulatorni. Pulsatilna sekrecija koja je na početku pubertetskog razvoja imala izraženu nokturnu sekreciju postepeno se stabilizuje i za vreme dana te i pulsne frekvencije i amplitude GnRH, LH i FSH pulseva dostižu vrednosti normalnih ovulatronih ciklusa. Ovaj proces obuhvata vremenski period od 1-3 godine nakon menarhe (2), a u nekim slučajevima i 8-12 godina nakon menarhe (68).

Dakle, prva krvarenja su estrogen deprivaciona bez sekretorne faze u razvoju endometrijuma, da bi zatim postala ovulatorna, ali u prvom periodu takvi ovulatroni ciklusi se često karakterišu deficijentnom lutealnom fazom. Sekrecija progesterona se stabilizuje po izrazito varijabilnim interindividualnim razlikama (2).

III. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA U ADOLESCENTNOJ GINEKOLOGIJI

Ultrazvučna dijagnostika je imidžing (engl. image- slika) modatitet koji koristi akustičnu energiju. Princip ultrazvuka je upotreba visokofrekventnih zvučnih talasa da bi se identifikovala granica između dva tkiva različitih gustina. Energija se reflektuje i na osnovu gustine tkiva se konvertuje u dvo ili trodimenzionalne slike (69).

U poslednjim decenijama ultrasonografija je postala široko rasprostranjena metoda u pedijatriji, pre svega zbog nejonizujućeg karaktera pregleda, u poređenju sa drugim radiološkim tehnikama, ali i zbog dobre vizualizacije detalja mekih tkiva koje daju "real time" (engl. u realnom vremenu) ultrazvučni aparati (56).

U evaluaciji adolescentkinja ultrazvuk je od izuzetne koristi u pregledu organa male karlice. S obzirom da najveći broj adolescentkinja ima malo perivisceralnog masnog tkiva, one su gotovo idealni pacijenti za ultrazvučni pregled, pa visokofrekventnim ultrazvučnim „transdjuserima“ (engl. transduktorima) se dobija slika dobre rezolucije. Nedostatak zračenja omogućava da se ultrazvučni pregled ponovi kod adolescentkinja po potrebi i bez bojaznosti od neželjenih bioefekata zračenja (56, 70, 71).

A. *Metode ultrazvučnog pregleda u adolescenciji*

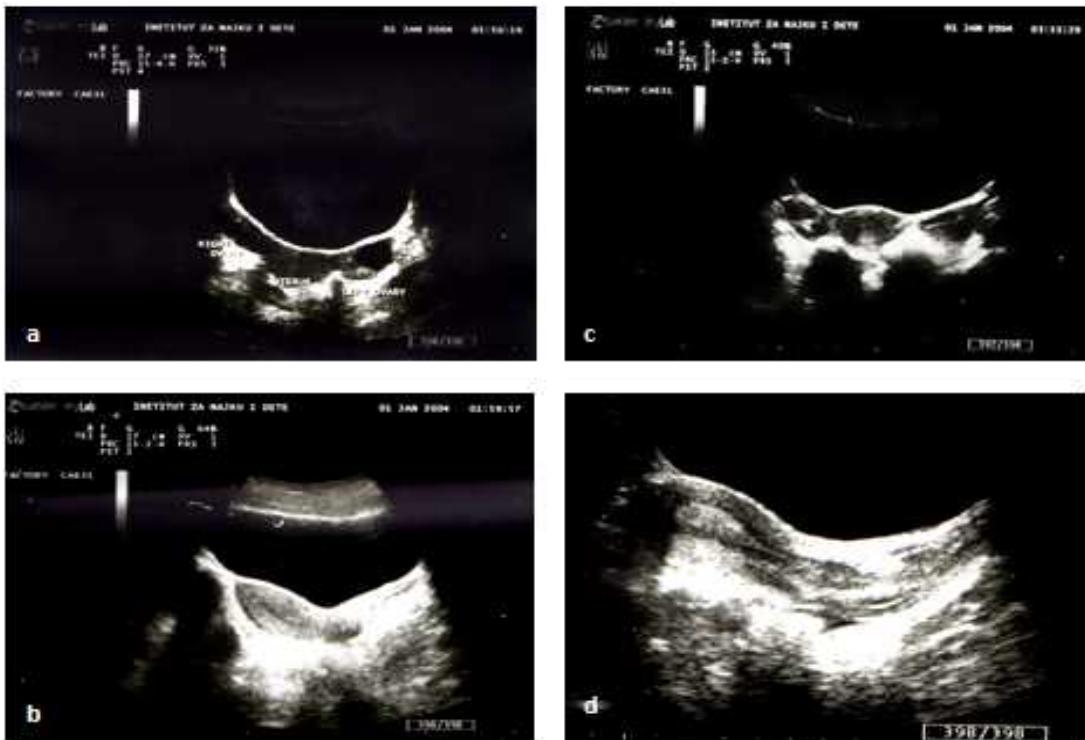
U adolescentnoj ginekologiji mogu se koristiti četiri različita pristupa u ultrazvučnom pregledu (53). Najšire primenjiva metoda je pregled male karlice transabdominalnim putem uz pomoć abdominalne sektorske sonde. Ova vrsta pregleda u većini slučajeva zadovoljava dijagnostiku najvećeg broja ginekoloških indikacija u adolscenciji. Kod seksualno aktivnih tinejdžerki ultrazvučni pregled se može obaviti vaginalnim putem, upotrebom vaginalne sonde (69). U slučajevima kada se transabdominalnim pregledom ne dobijaju zadovoljavajući prikazi organa male karlice, kod devojaka koje nisu seksualno aktivne može se primeniti i trasrektalni ultrazvučni pregled, upotrebom rektalne sonde.

(72). Na kraju, u retkim slučajevima, kada postoji patologija donjeg genitalnog trakta, moguće je pregled izvršiti transperinealnim pristupom (69).

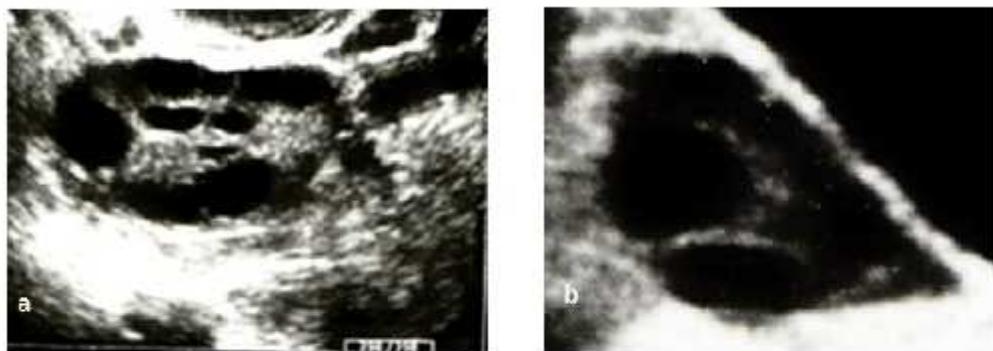
Visokofrekfentni transdjuseri koji se koriste u skeniranju organa male karlice se razlikuju u talasnim dužinama, a u adolescentnom uzrastu koriste se, najčešće, 5 do 3.5 MHz transdjuseri (69).

Transabdominalni ultrazvučni pristup je pregled sa punom mokraćnom bešikom koja omogućava transmisiju ultrazvučnog talasa u duboke strukture pelvisa sa jedne strane, dok, sa druge strane, puna bešika potiskuje naviše intestinum čime se omogućava lakša vizualizacija uterusa i ovarijuma. Priprema za transabdominalni ultrazvučni pregled podrazumeva da se pacijentkinji daje upustvo za per os hidrataciju, ili u slučaju da je pacijentkinja potencijalni hitni hiruški kazus, intravensko ordiniranje tečnosti takođe omogućava adekvatno punjenje bešike i pregled (69). Najređe se koristi punjenje bešike putem urinarnog katetera zbog bojazni pojave ascedentne infekcije (73).

Da bi se adekvatno primenila ultrazvučna dijagnostika u adolescenciji neophodno je dobro poznавање карактеристика анатомије унутрашњих genitalnih органа у овом узрасту (53) (Slike 4 i 5).



Slika 4: Ultrazvučni prikaz uterusa i ovarijuma u adolescenciji: a.transferzalni prikaz uterusa i ovarijuma sa zrelim folikulom na levom jajniku; c.transverzalni prikaz ovarijuma i jajnika kod adolescentkinje sa anovulatornim cikusom; b. i d. longitudinalni prikaz uterusa



Slika 5: Ultrazvučni prikaz ovarijuma u adolescenciji: a. multicističan ovarijum sa rubnim folikulima i izraženom stromom; b. makrocističan ovarijum

B. Ultrazvučna anatomija unutrašnjih genitalnih organa

1. Uterus

Uterus je glavni anatomska orijentir u maloj karlici. Ultrazvučno se određuje njegova pozicija, pri čemu je položaj anteverzije-fleksije (AVF) češći nalaz u odnosu na retroverziju-fleksiju (RVF) uterusa. Lateropozicija, odstupanje od srednje linije, takođe se ređe sreće. Ultrazvučno je moguće izmeriti promer materice u njenom longitudinalnom, anteroposteriornom i transferzalnom promeru (74). Na sagitalnom preseku uterus ima piriformni oblik, dok je na transferzalnom preseku ovalnog oblika. Ultrazvučno se mogu sagladati telo i grlić uterusa. Miometrijum ima homogenu ultrazvučnu strukturu sa ehogenošću koja je slična ehogenosti mišića. Endometrijum se evaluiše na sagitalnom preseku i njegova ehogenost zavisi od faze menstrualnog ciklusa (74).

2. Ovarijumi

Pozicija jajnika je obično lateralno od uterusa, u fossa-i ovariaca-i, iza i medijalno od eksternih ilijskih krvnih sudova, iako oni zbog svoje pokretljivosti zauzimaju različite topografske odnose (73). Njihov položaj zavisi od ispunjenosti bešike i debelog creva. Za sonografsko prikazivanje koriste se longitudinalni i transferzalni preseci. Ovarijumi predstavljaju ovoidne strukture slične bademu, sa jasnim konturama, a pri merenju se određuju sve tri dimenzije (73). Ukupni ultrazvučni aspekt ovarijuma je hipoehogen u odnosu na miometrijum. Transvaginalnim ultrazvučnim pregledom moguće je razlikovati ovarijalnu stromu od korteksa. Ultrazvučna slika ovarijuma zavisi od faze menstrualnog ciklusa (74).

CILJ ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj ove studije je ispitivanje konstitucionalnih, ultrazvučnih, metaboličkih i endokrinoloških karakteristika adolescentkinja u postmenarhalnom periodu i povezanost ovih faktora sa razvojem unutrašnjih genitalnih organa. Takođe, ispitan je mogući uticaj menstrualnih iregularnosti na rast i razvoj unutrašnjih genitalnih organa.

Ostali ciljevi ove studije su:

1. Istraživanje ultrazvučnih parametara rasta i razvoja uterusa i ovarijuma u postmenarhalnom periodu.
2. Istraživanje uticaja konstitucionalnih faktora (telesna težina, telesna visina, indeks telesne mase) u postmenarhalnom periodu i poređenje sa ultrazvučnim parametrima unutrašnjih genitalnih organa.
3. Istraživanje uticaja metaboličkih faktora (glikemija, insulinemija) u postmenarhalnom periodu i poređenje sa ultrazvučnim parametrima unutrašnjih genitalnih organa.
4. Istraživanje uticaja endokrinih faktora (steroidni hormoni i gonadotropini) u postmenarhalnom periodu i poređenje sa ultrazvučnim parametrima unutrašnjih genitalnih organa.

MATERIJAL I METODE

I. Materijal

Urađena je prospektivna studija preseka koja je analizirala medicinsku dokumentaciju vezanu za antropometrijske podatke, laboratorijska i ultrazvučna ispitivanja kod 835 ispitanice, adolescentnog uzrasta, koje su podeljene u četiri grupe u zavisnosti od dužine trajanja postmenarhalnog perioda, i to:

1. Grupa I: Adolescentkinje sa postmenarhalnim periodom od jedne godine
2. Grupa II: Adolescentkinje sa postmenarhalnim periodom od dve godine
3. Grupa III: Adolescentkinje sa postmenarhalnim periodom od četiri godine
4. Grupa IV: Adolescentkinje sa postmenarhalnim periodom od šest godina

Unutar svake grupe, u zavisnosti od postmenarhalnog perioda, ispitanice su podeljenje u dve podgrupe u zavisnosti od regularnosti menstrualnog ciklusa:

- a) Adolescentkinje sa regularnim ciklusima
- b) Adolescentkinje sa iregularnim ciklusima

Adolescentkinje koje su uključene u ispitivanje su deo adolescentne populacije koja se obratila Službu za humanu reprodukciju, Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Republike Srbije „Dr Vukan Čupić“, u periodu od juna 2008 do januara 2013. godine.

Grupu adolescentkinja sa regularnim ciklusima predstavljaju zdrave ispitanice koje su se javile u okviru savetovanja za primenu kontraceptivne terapije ili u okviru ispitivanja pojave akni i sumnje na pojačanu maljavosti (kod kojih su ispitivanjem isključena patološka ginekološka stanja), ili kao pacijentkinje upućene na konsultativni pregled

ginekologa od strane pedijatra ili hirurga (kod kojih su ispitivanjem isključena patološka ginekološka stanja).

Uslovi za uključivanje: Postmenarhalno stanje od najmanje 6 do maksimalnih 72 meseca nakon prve menstruacije.

Uslovi za isključivanje: endokrinopatije (hipotireoidizam i hipertireoidizam, hiperprolaktinemija, Kušingov sindrom, kongenitalna adrenalna hierplazija, dijabetes melitus), kardiovaskularne i druge sistemske bolesti, hromozomopatije, upotreba oralnih kontraceptiva, drugih hormonskih preparata i trudnoća. Postojanje tumorskih (cističnih ili solidnih) promena na jajnicima. Sumnja ili potvrđeno stanje torzije adneksa. Postojanje anomalija uterusa. Sumnja ili potvrđeno stanje poremećaja ishrane (anorexia nervosa ili bulimia).

Kod svih ispitanica urađena su sledeća ispitivanja:

- Antropometrijske varijable (telesna visina, telesna masa, indeks telesne mase) ispitivane su istim mernim instrumentima.
- Hormonski status (FSH, LH, prolaktin, estradol, testosteron, progesteron, 17 OH progesteron, TSH i fT4) je određen iz uzorka venske krvi, uzetih od dugog do šestog dana menstrualnog ciklusa (kod pacijentkinja koje imaju redovne menstruacije), odnosno bilo kog dana ciklusa (kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima). Da bi se izbegle cirkadijalne varijacije u vrednostima hormona koje se najviše odražavaju u adrenalnim steroidima, krv je uzorkovana do 10h ujutro, svim ispitanicama.
- Hormonske analize su urađene u RIA laboratoriji Instuta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije, prema odgovarajućim standardima laboratorije.
- Metabolički status je evaluiran izvođenjem dvočasovnog oralnog testa opterećenja sa 75 g glukoze, uz odgovarajuću prethodnu pripremu, pri čemu

su uzimani uzorci krvi za određivanje vrednosti glikemije i insulinemije. Analize glikemije su urađene u biohemijskoj laboratoriji Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije, prema odgovarajućim standardima laboratorije.

- Ultrazvučna evaluacija razvijenosti unutrašnjih genitalnih organa je urađena transabdominalnim ultrazvučnim pregledom sa punom bešikom.

Kod svih pacijentkinja vršena su ispitivanja na identičan način, od strane jednog ispitivača, uključujući merenje i oredjivanje parametara opisanih u metodologiji rada. U evaluaciji slučajeva ispitivani parametri su praćeni odvojeno za svaku ispitanicu, zatim za svaku definisanu grupu, posle čega je vršena analiza dobijenih nalaza.

II. Metode

A. Anamnestički podaci

- Porodična anamneza: pažnja je posvećena ispitivanju eventualnih značajnih naslednih oboljenja kod braće i sestara, roditelja i bliskih srodnika. Tražen je podatak o hipertenziji, kardiovaskularnim bolestima, povišenim vrednostima holesterola i triglicerida kao i dijabetes mellitus-u u porodici. Dobijeni su podaci o toku trudnoće i porođaja majke, sa osrvtom na podatke o dužini trajanja trudnoće, načinu porođaja i eventualnim patološkim dešavanjima za vreme trudnoće koji su od značaja za fetalni rast i razvoj.
- Lična anamneza: uzimana je, na uobičajen način, po sistemima sa osrvtom o postojanju znakova hroničnih i sistemskih oboljenja. Od roditelja su uzeti podaci o telesnoj težini na rođenju. Uzeti su podaci o poremećajima u psihomotornom i telesnom razvoju u ranom detinjstvu kao i o eventualnim povredama glave.

- Ginekološka anamneza uključivala je sledeće podatke: vreme nastupanja menarhe, dužina trajanja prve menstruacije, vreme nastupanja druge menstruacije, tip ciklusa i karakteristike menstrualnih krvarenja (dužina trajanja krvarenja, eventualna pojava bola i obilnih menstrualnih krvarenja), osvrt na ginekološku godinu u kojoj se pacijentkinja nalazi. Za normalnu dužinu ciklusa uzet je period od prvog dana jedne do drugog dana naredne menstruacije ne kraći od 21 i ne duži od 35 dana. Ciklusi koji su trajali kraće od 21 dana smatrani su za učestale cikluse i označeni su dijagnozom: polymenorrhoea. Ciklusi koji su trajali duže od 35 dana, smatrani su za proredene cikluse i označeni su dijagnozom: oligomenorrhoea, dok u slučaju kada je izostanak menstruacije bio duži 180 dana postavljena je dijagnoza: amenorrhoea secundaria. U slučaju ciklusa kod kojih variraju dužine trajanja ili pacijentkinja daje podatak o promenljivom tipu ciklusa, postavljena je dijagnoza: dysfunctio ovarialis.

B. Kliničke metode

- Opšti habitus: vršena su merenja telesne visine (TV), telesne težine (TT) i celokupni fizički pregled da bi se uočile eventualne anomalije
 - *Postupak merenja telesne visine:* telesna visina je merena stadiometrom u stojećem položaju. Devojka je bez obuće, u donjem rublju, pete su sastavljene a stopala radi udobnijeg stajanja treba da čine ugao od 45°; potiljak, ramena, gluteusi i pete dodiruju vertikalnu površinu stadiometra. Glava stoji u položaju tako da je linija koja spaja ivicu donjeg očnog kapka i otvora spoljašnjeg ušnog kanala horizontalna. Devojci se objasni da treba da ispruži kolena i istegne vrat što više može, a ako treba u tome joj se pomogne blagim pritiskom naviše, na uglove mandbule. Da bi se izbegle razlike koje nastaju u toku dana, uslovljene stajanjem, visina je merena uvek ujutro. Telesna visina je merena standardnim stadiometrom

i izražavana je u metrima (m). Prihvaćen stepen tačnosti pri merenju u ispitivanoj populaciji u ovoj studiji je zaokruživanje telesne visine na 0,5 cm. Kao realna telesna visina, u medicinsku dokumentaciju je upisana srednja vrednost od tri uzastopna merenja.

- *Postupak merenja telesne težine:* telesna težina je merena ujutro nakon defekacije i pražnjenja bešike, a pre obroka. Telesna težina je merena elektronskom vagom i izražavana je u kilogramima (kg). Vaga omogućava tačnost merenja do 100g. Ispravnost vase je proveravana po protokolima za proveru tehničke ispravnosti opreme i uređaja Službe za humanu reprodukciju, IMD.
- Indeks telesne mase - BMI (eng. Body mass index): na osnovu izmerenih vrednosti telesne visine i telesne težine izračunat je za svaku ispitanicu BMI korišćenjem forumule:

$$BMI = \frac{TT(kg)}{TV(m)^2}$$

Uhranjenost čoveka se može rangirati BMI od 15 (blizu izgladnelosti), pa sve do 40 i više (morbidna gojaznost). Ova statistička krivulja se često, radi lakšeg razumevanja, opisuje kategorijama: (teška) pothranjenost, idealna težina, preterana težina, blaga gojaznost, teška gojaznost. Tačne vrednosti i kategorizacija variraju, no uobičajeno se procenjuje da BMI indeks manji od 18,5 označava mršavost i može ukazivati na neuhranjenost, poremećaj prehrane ili druge zdravstvene probleme – dok BMI veći od 25 indicira preteranu težinu, a iznad 30 gojaznost.

Dobijene vrednosti BMI su tumačene po pomenutim kriterijumima.

- Procenat telesne masnoće- PBF (engl. Percentage body fat) izračunat je za svaku ispitanicu korišćenjem Deurenberg-ovih predikcionih formula (75) kako sledi:

1) Za devojke užrasta 15 godina i manje:

$$PBF = (1.51 \times \text{BMI}) - (0.70 \times \text{uzrast u godinama}) + 1.4$$

2) Za devojke užrasta 16 godina i više

$$PBF = (1.20 \times \text{BMI}) + (0.23 \times \text{uzrast u godinama}) - 5.4$$

U tabeli 7 dat je prikaz vrednosti procenta telesne masti za devojke užrasta 13-17 godina.

Tabela 7: Tumačenje procenta telesne masti za devojke između 13 i 17 godine života

PBF	Tumačenje
ispod 12%	izuzetno nizak procenat telesne masti
12-15%	nizak procenat telesne masti
16-30%	normalan procenat telesne masti
31-36%	povišen procenat telesne masti
iznad 36%	prekomeren procenat telesne masti

Svi izmereni (TV; TT) ili izračunati (BMI; PBF) pokazatelji su procenjeni u odnosu na standarde za odgovarajući užrast. U tu svrhu su korišćeni standardi rasta Svetske Zdravstvene Organizacije (52). Pokazatelji rasta koji se nalaze u rasponu od -2SD do +2SD, odnosno u rasponu između 3. i 97. percentila smatraju se normalnim.

C. Hormonska ispitivanja

U cilju ispitivanja hormonskog statusa ispitanica vršeno je određivanje serumskih vrednosti : FSH (IU/l), LH (IU/l), prolaktin (mIU/l), progesteron (nmol/l), estradiol (pmol/l), testosteron (nmol/l), TSH ultra (mIU/l), slobodni T4 (nmol/L), insulin (mIU/l), 17OH progesteron (nmol/l).

Hormonske analize su urađene tehnikom elektrohemiluminiscencije na aparatu E411 ROCHE. Korišćeni su ECLIA kitovi.

U istraživanju dobijene vrednosti hormona su izražene u jedinicama S.I. sistema.

Normalne vrednosti LH hormona su se kretale za folikularnu fazu od 2.4-12.6 IU/l; ovulatorna faza od 14 do 95.6 IU/l; lutealna faza od 1-11.4 IU/l;

Normalne vrednosti FSH hormona su se kretale za folikularnu fazu od 3.5-12.5 IU/l; ovulatorna faza od 4.7 do 21.5 IU/l; lutealna faza od 1.7-7.7 IU/l;

Normalne vrednosti prolaktina su se kretale od 102 do 496 mIU/l.

Normalne vrednosti progesterona su se kretale za folikularnu fazu od 0.6-4.7 nmol/l, za ovulatornu fazu 2.4-9.4 nmol/L i za lutealnu fazu od 5.3-86 nmol/l.

Normalne vrednosti estradiola su se kretale za folikularnu fazu od 46-607 pmol/l, za ovulaciju od 315-1828 pmol/l, i za lutealnu fazu od 161-774 pmol/l.

Normalne vrednosti testosterona su se kretale od 0.73- 1.5 nmol/l.

Normalne vrednosti insulina našte se kretale od 2.6-24.9 mIU/l .

Normalne vrednosti TSH su se kretale od 0.27-4.2 mIU/l.

Normalne vrednosti fT4 su se kretale od 12.0-22 nmol/L.

Normalne vrednosti 17 OH progesterona kretale su se od 0.6 do 4.0 nmol/L u folikularnoj fazi i od 3.0 do 13.6 nmol/L u lutealnoj fazi.

U skladu sa ekskluzionim kriterijumima, pacijentkinje sa povišenim vrednostima prolaktina, kao i one sa poremećajem funkcije štitaste žlezde, isključene su iz ove studije.

D. Oralni test opterećenja glukoze

Metabolički status je evaluiran izvođenjem dvočasovnog oralnog testa opterećenja (OGTT) sa 75 g glukoze, uz odgovarajuću prethodnu pripremu, pri kome su uzeti uzorci krvi za određivanje vrednosti glikemije i insulinemije.

U toku OGTT-a normalne vrednosti insulina su se kretale:

- U nultom minuti od 2,6-24,9 mIJ/L
- U tridesetom minuti od 25-231 mIJ/L
- U šesdesetom minuti od 18-276 mIJ/L
- U stodvadesetom minuti od 16-166 mIJ/L

Normalne vrednosti glikemije su se kretale:

- U nultom minuti od 4,22 do 6,11 mmol/L
- U stodvadesetom minuti do 7,8 mmol/L

HOMA indeks je dalje računat po formuli:

$$HOMA = \frac{\text{Insulin } \left(\frac{mIJ}{L} \right) \times \text{glukoza u nultom minuti } \left(\frac{mmol}{L} \right)}{22,5}$$

Homa indeks veći od 2.5 označava insulinsku rezistencu (76).

E. Ultrazvučna ispitivanja

Ultrasonografska evaluacija razvoja unutrašnjih genitalnih organa pacijentkinje uključivala je pregled sa punom bešikom transabdominalnim putem. Pregled je vršen na aparatu Esaote My Lab sa CA631 (8-1 MHz) sondom. Mere su izražene u centimetrima i

izmerene su do vrednosti desetog dela milimetra. Ultrazvučni pregled je vršen u ranoj folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa (od prvog do šestog dana ciklusa) kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima, ili bilo kog dana ciklusa (nakon perioda amenoreje od najmanje 3 meseca) kod amenoroičnih adolescentkinja. Sve ultrazvučne preglede je obavio isti sonograf. Svako merenje je vršeno tri puta pri čemu je beležena najveća izmerena vrednost, s obzirom na transabdominalni put ultrazvučnog pregleda.

Merene su sledeći promeri uterusa (73):

- Longitudinalni dijametar (L) merenje je vršeno od fundusa do spoljnog materičnog ušća
- Transferzalni dijametar (T) meren je na transferzalnom preseku uterusa učinjenom u gornjoj trećini
- Anteroposteriorni dijametar (AP) je određen upravno na longitudinalnu osu materice

Na osnovu ovih podataka dalje su izračunavane:

- Zapremina uterusa (Vol Ut) po formuli za zapreminu elipsoidnih tela ($L \times T \times AP \times 0,5233$) i izražavana je u kubnim centimetrima
- Mereni su sledeći promeri ovarijuma (Radunović, 1991)
 - Longitudinalni dijametar (L).
 - Transferzalni dijametar (T).
 - Anteroposteriorni dijametar (AP) određen je upravno na longitudinalnu osu ovarijuma.

Na osnovu ovih podataka dalje su izračunavane:

- Zapremina jajnika (Vol Ov) je izračunavana po formuli za zapreminu elipsoidnih tela ($L \times T \times AP \times 0,5233$) i izražavana je u kubnim centimetrima.

Imajući u vidu da kod žena u reproduktivnom periodu, dimenziije zrelog preovulatornog folikula variraju između 15 i 25 mm, kod adolescentkinja je napravljena sledeća klasifikacija morfološke strukture jajnika:

- Cistične strukture u jajniku promera do 25 mm su klasifikovane kao folikuli.
- Cistične strukture u jajniku promera većeg od 25 mm su klasifikovane kao ciste.

Da bi se pojednostavila i unifikovala nomenklatura koja karakteriše morfologiju jajnika koristi se sledeća terminologija (59):

- Homogeni ovarijumi: ovarijumi bez vidljivih folikula ili cista.
- Mikrocistični ovarijumi: ovarijumi sa folikulima promera do 6 mm do 5 folikula po ovarijumu.
- Multicistični ovarijumi: ovarijumi sa folikulima do 10 mm, sa najmanje 6 folikula po ovarijumu.
- Makrocistični folikuli: ovarijumi sa jednim ili više folikula većim od 10 mm i manjim od 25 mm i sa najmanje 12 folikula po ovarijumu.

- Evaluacija endometrijuma je vršena na sledeći način:

- Merena je debljina endometrijuma na sagitalnom preseku uterusa kao najveći izmereni promer od mesta kontakta endometrijuma i miometrijuma na

prednjem zidu uterusa do kontakta endometrijuma i miometrijuma na zadnjem zidu uterusa. Dobijena mera je izražena u centimetrima (cm).

- Opisivan je ultrazvučni izgled endometrijuma kao homogen ili nehomogen. U ovoj studiji kod svih ispitanica je opisan homogen izgled endometrijuma.

F. Statističke metode

U cilju analize dobijenih rezultata primenjene su sledeće statističke metode:

- Metode deskriptivne statistike (srednja vrednost (SV), standardna devijacija (SD), minimalna (Min) i maksimalna (Max) vrednost MOD i Medijana).
- Analitičke statističke metode (Studentov t- test, jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) sa post Hoc analizom, χ^2 test, Mann-Whitni test, Kruskal Wallis test, Mc Nemar test, kao i Pearson's i Spearman's korelacijski test.
- Analiza volumena materice urađena izučavanjem kubnog modela. U kubnim jednačinama $y = ax^3+bx^2+cx+d$, y predstavlja volume materice; x uzrast u godinama; dok a , b , c , i d su konstante koje su izračunate uz pomoć SPSS softvera za svaku varijablu. Dalja matematička analiza kubne jednačine vršena je izračunavanjem prelomne tačke koja odgovara tački u kojoj drugi izvod menja svoj znak.
- Analiza zapremine ovarijuma je urađena primenom linearног modela. Kod linearnih jednačina $y=ax+b$, y predstavlja zapreminu jajnika, x predstavlja uzrast u godinama, dok su a i b izračunate konstante za svaku varijablu uz pomoć SPSS softvera.

Datoteka je formirana na računaru Toshiba satellite L 500-1EK u programskom paketu Excell, Microsoft Office, a statistička analiza podataka je urađena u programskom paketu SPSS 15.0. Dobijeni rezultati su prikazani u vidu tabela i grafikona.

REZULTATI

I. Osnovne karakteristike ispitivane grupe

A. Uzrast u trenutku nastupanja menarhe

Podaci su dostupni za 835 pacijentkinja. U tabeli I.A.1 prikazani su uzrast, uzrast u trenutku pojave menarhe i ginekološka godina, kod pacijentkinja uključenih u ovu studiju.

Tabela I.A.1: Uzrast, uzrast u trenutku pojave menarhe i ginekološka godina kod pacijentkinja

	Pacijentkinje sa iregularnim ciklusima		Pacijentkinje sa regularnim ciklusima		Sve pacijentkinje		p
	N=428		N=407		N=835		
	SV	SD	SV	SD	SV	SD	
Uzrast							
(godine)	15.77	2.18	15.58	2.08	15.68	2.14	NS
Uzrast							
menarha	12.81	1.30	12.70	1.29	12.76	1.29	NS
(godine)							
Ginekološka							
godina	2.94	1.77	2.86	1.76	2.89	1.76	NS
(godine)							

NS- razlika nije statistički značajna

Kako je u tabeli I.A.1. prikazano, srednja vrednost uzrasta pacijentkinja ($SV \pm SD$) iznosi 15.68 ± 2.14 godina, dok je uzrast u kome je nastupila menarha ($SV \pm SD$) 12.76 ± 1.29 godina. Srednja vrednost ginekološke godine je ($SV \pm SD$) 2.89 ± 1.76 godina. Srednja vrednost uzrasta ($SV \pm SD$) devojaka sa iregularnim ciklusima je 15.77 ± 2.18 godina, a kod

devojaka sa regularnim ciklusima 15.58 ± 2.08 godina. Kod devojaka sa iregularnim ciklusima menarha (SV \pm SD) nastupa u 12.81 ± 1.3 godini, a kod devojaka sa regularnim ciklusima (SV \pm SD) u 12.7 ± 1.29 godini.

Statistička analiza prikazanih podataka u tabeli I.A.1 ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika u uzrastu, u trenutku nastupanja menarhe u odnosu na regularnost menstrualnih ciklusa u postmenarhalnom periodu. Nema statistički značajne razlike u srednjoj vrednosti ginekološke godine kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima.

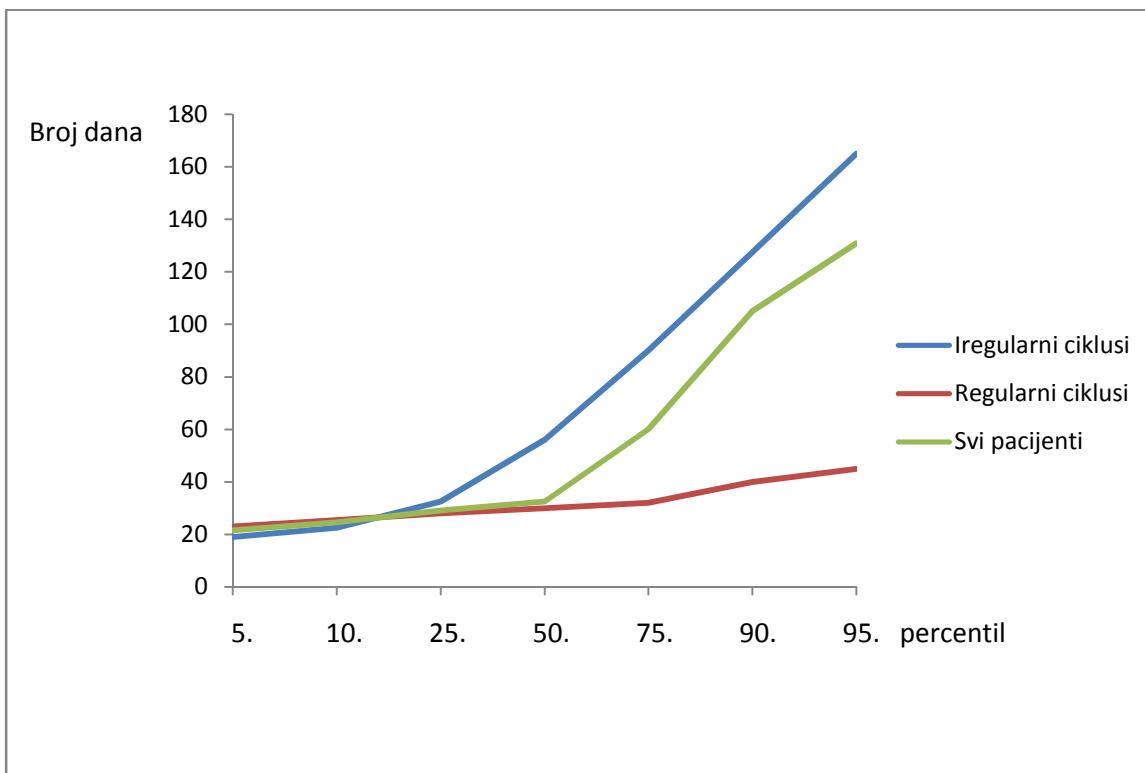
B. Karakteristike menstrualnih ciklusa u adolescenciji

U tabeli I.B.1 dat je percentilni prikaz srednje vrednosti dužine menstrualnih ciklusa kod pacijentkinja sa iregularnim i regularnim ciklusima kao i kod svih pacijentkinja.

Tabela I.B.1: Srednja vrednost dužine menstrualnih ciklusa, percentilni prikaz

Percentil	Dužina menstrualnih ciklusa IC grupe (dani)	Dužina menstrualnih ciklusa RC grupe (dani)	Sve pacijentkinje
	N=428	N=407	N=835
5	SV	SV	SV
10	19.00	23.00	21.50
25	22.50	25.50	24.50
50	32.50	28.00	29.00
75	56.00	30.00	32.50
90	90.00	32.00	60.00
95	127.50	40.00	105.00
	165.00	45.00	130.87

Dužina menstrualnih ciklusa, kako je prikazano u tabeli I.B.1, u ispitivanoj grupi je varirala od 21,50 (5.percentil) do 130,87 (95. percentil) dana, nezavisno od regularnosti menstrualnih ciklusa. Kod pacijentkinja IC grupe dužina menstrualnih ciklusa u ispitivanoj grupi je varirala od 19,00 (5.percentil) do 165,00 (95. percentil), a kod pacijentkinja RC grupe od 23,00 (5. percentil) do 45,00 (95. percentil) dana.



Grafikon I.B.1: Prikaz srednje vrednosti dužine trajanja menstrualnih ciklusa u percentilima, u grupi pacijentkinja sa irregularnim i regularnim ciklusima, kao i kod svih pacijentkinja

Grafikon I.B.1 grafički ilustruje podatke prikazane u tabeli I.B.1. Statistička analiza podataka ukazuje da su ciklusi pacijentkinja IC grupe visoko statistički značajno duži u odnosu na dužinu ciklusa pacijentkinja RC grupe ($p<0.01$)

C. Dužina menstrualnih ciklusa i trajanje menstruacije kod pacijentkinja sa regularnim i pacijentkinja sa iregularnim ciklusima

U tabeli I.C.1 prikazane su osnovne karakteristike menstrualnih ciklusa kod pacijentkinja sa iregularnim i regularnim menstrualnim ciklusima, kao i u celoj grupi ispitanica.

Tabela I.C.1. Osnovne karakteristike menstrualnih ciklusa kod ispitivanih pacijentkinja

	IC		RC		Sve pacijentkinje		<i>p</i>	
	N=428		N=407		N=835			
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
Srednja dužina trajanja menstrualnog ciklusa (dani)	66.75	43.69	31.85	8.97	49.5	36.16	0.001	
Srednja dužina trajanja menstrualnog krvarenja (dani)	6.56	3.42	5.83	1.39	6.2	2.65	0.001	

p- Statistička razlika između grupe pacijentkinja sa RC i IC

Kako je u tabeli I.C.1. prikazano, srednja vrednost dužine trajanja menstrualnog ciklusa pacijentkinja (SV±SD), nezavisno od regularnosti ciklusa, iznosi 49.5 ± 36.16 dana. Srednja vrednost dužine trajanja menstrualnog ciklusa (SV±SD) devojaka sa iregularnim ciklusima je 66.75 ± 43.69 dana, a kod devojaka sa regularnim ciklusima 31.85 ± 8.97 dana. Kod devojaka sa iregularnim ciklusima srednja dužina trajanja menstrualnog krvarenja (SV±SD) je 6.56 ± 3.42 dana, a kod devojaka sa regularnim ciklusima (SV±SD) 5.83 ± 1.39 dana. Srednja dužina trajanja menstrualnog krvarenja (SV±SD) kod svih ispitanica je 6.2 ± 2.65 dana.

Statističkom obradom podataka prikazanih u tabeli I.C.1 nađena je visoko statistički značajna razlika u dužini trajanja menstrualnih ciklusa i trajanja menstrualnih krvarenja. Devojke sa iregularnim ciklusima imaju duže menstrualne cikluse ($p<0.001$) i duže trajanje menstruacije ($p<0.001$) nego devojke sa redovnim ciklusima.

Dužina menstrualnih ciklusa u odnosu na ginekološku godinu kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim ciklusima i je prikazana u tabeli I.C.2.

Tabela I.C.2: Dužina menstrualnih ciklusa u odnosu na ginekološku godinu

	Dužina menstrualnih ciklusa u RC grupi pacijentkinja (dani)		Dužina menstrualnih ciklusa u IC grupi pacijentkinja (dani)	
	N=407	SV SD	N=428	SV SD
Prva ginekološka godina	34.68	10.36	41.49	24.43
Druga ginekološka godina	31.66	8.07	66.50	42.87
Četvrta ginekološka godina	31.12	8.36	76.52	49.70
Šesta ginekološka godina	30.27	8.68	77.39	41.77

Iz tabele I.C.2 uočava se da srednja vrednost dužine trajanja menstruacija ($SV \pm SD$) opada u grupi pacijentkinja sa regularnim ciklusima od prve (34.68 ± 10.36 dana) do šeste (30.27 ± 8.68 dana) ginekološke godine. Kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima, dužina menstrualnih ciklusa se produžava od prve (41.49 ± 24.43 dana) do šeste (77.39 ± 41.77) ginekološke godine.

Statističkom obradom podataka prikazanih u tabeli I.C.2 uočeno je da kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima dolazi do visoko statistički značajnog skraćenja dužine menstrualnih ciklusa od prve do šeste ginekološke godine ($p<0.01$), dok se kod devojaka sa iregularnim ciklusima dužina menstrualnih ciklusa veoma visoko statistički značajno produžava u istom periodu ($p<0.001$).

D. Obilnost menstrualnog krvarenja

U tabeli I.D.1 prikazani su podaci vezani za obilnost menstrualnog krvarenja kod RC i IC pacijentkinja kao i kod svih ispitanica. Takođe su prikazani podaci vezani za obilnost menstruacija u odnosu na ginekološku godinu.

Tabela I.D.1: Obilnost menstrualnog krvarenja u zavisnosti od regularnosti menstrualnih ciklusa i ginekološke godine

	Sve pacijentkinje (%)	RC grupa (%)	IC grupa (%)	Grupa I (%)	Grupa II (%)	Grupa III (%)	Grupa IV (%)
Normalno	71.2	69.3	73.1	65.3	68.8	74.2	75.4
Obilno	28.8	30.7	26.9	34.7	31.2	25.8	24.6
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

p- Statistička razlika između parametara

NS- nije statistički značajno

Iz tabele I.D.1 uočava se da pacijentkinje, uključene u ovu studiju, češće daju podatak o menstruacijama sa normalnom količinom menstrualnog krvarenja 71.2%, dok su krvarenja opisana kao obilna u 28.8% slučajeva. Podatak o normalnoj količini menstrualnog krvarenja daje 69.3% pacijentkinja RC grupe i 73.1% pacijentkinja IC grupe. Obilna krvarenja se javljaju kod 30.7% pacijentkinja sa regularnim krvarenjima i kod 26.9% IC pacijentkinja. Kada se posmatra obilnost menstruacija u celoj grupi ispitanih pacijentkinja prema ginekološkim godinama, primećuje se porast pojave normalne količine menstrualnog krvarenja od prve (65.3%) do šeste (75.4%) ginekološke godine. U istom periodu je ređa pojava obilnih menstruacija od prve (34.7%) do šeste (24.6%) godine.

Statistička analiza podataka prikazanih u tabeli I.D.1 ukazuje da se menstruacije, po obilnosti krvarenja, statistički ne razlikuju između pacijentkinja sa RC i IC ($p>0.05$).

Takođe, ne uočava se statistički značajna razlika u obilnosti menstruacija u odnosu na ginekološku godinu ($p>0.05$) za celu grupu ispitivanih pacijentkinja nezavisno od regularnosti ciklusa.

U daljoj statističkoj obradi podataka analizirana je povezanost pojave obilnih menstruacija kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim ciklusima u odnosu na ginekološku godinu. Postoji statistički značajna negativna korelacija između ginekoloških godina i pojave obilnih menstruacija ($r=-0.085$ $p<0.05$) kod RC pacijentkinja, dok u IC grupi pacijentkinja nije nađena statistički značajna razlika u obilnosti menstruacija u odnosu na ginekološke godine.

E. Dismenoreja u postmenarhalnom periodu

Pojava dismenoreje u ovoj studiji, kod svih ispitanica, u odnosu na regularnost ciklusa i u odnosu na ginekoloku godinu prikazana je u tabeli I.E.1

Tabela I.E.1: Dismenoreja i obilnost menstrualnog krvarenja u zavisnosti od regularnosti menstrualnih ciklusa i ginekološke godine

	Sve pacijentkinje (%)	RC grupa (%)	IC grupa (%)	Grupa I (%)	Grupa II (%)	Grupa III (%)	Grupa IV (%)
Dismenoreja							
Da	34.7	49.3	20.2	17.6	35.6	44.4	37.7
Ne	65.3	50.7	79.8	82.4	64.4	55.6	62.3
p	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	NS

p- Statistička razlika između parametara

NS- nije statistički značajno

U tabeli I.E.1 se uočava da se ukupno 34.7% pacijentkinja žali na bolne menstruacije. U grupi pacijentkinja sa regularnim ciklusima dismenoreja se javlja kod 49.3% devojaka, dok se u grupi sa iregularnim ciklusima, bolne menstruacije notiraju u manjem broju slučajeva (20.2%). Kada se posmatra pojava dismenoreje u odnosu na ginekološke godine, uočava se porast zastupljenosti dismenoreje od prve (17.6%), druge (35.6%) do četvrte (44.4%) ginekološke godine, da bi u šestoj ginekološkoj godini dismenoreja bila zastupljena kod 37.7% pacijentkinja.

Statistička obrada podataka vezanih za pojavu dismenoreje, prikazanih u tabeli I.E.1, je ukazala da su u postmenarhalnom periodu bolne menstruacije visoko statistički ređe nego menstruacije pri kojima nema bolova ($p<0.001$) nezavisno od regularnosti

menstrualnih ciklusa. Postoji visoko statistički značajna korelacija između menstrualne regularnosti i pojave dismenoreje ($r=0.305$ $p<0.001$).

Dismenoreja je visoko statistički značajno ($p<0.001$) češća kod devojaka sa regularnim ciklusima u odnosu na devojke sa iregularnim ciklusima. U RC grupi pacijentkinja, postoji visoko statistički značajna pozitivna korelacija između pojave dismenoreje i ginekoloških godina ($r=0.151$, $p<0.001$). Procenat pacijentkinja koje se žale na pojavu dismenoreje raste od prve do četvrte ginekološke godine. Ovaj porast je visoko statistički značajan ($p<0.001$). U IC grupi pacijentkinja nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti dismenoreje odnosu na ginekološke godine.

II. Antropometrijski parametri

A. Visina, težina, BMI i procenat telesnih masti

Osnovne antropometrijske karakteristike, visina, telesna težina, BMI i procenat telesnih masti u ispitivanoj grupi i kod RC i IC pacijentkinja su prikazane u tabeli II.A.

Tabela II.A: Osnovne antropometrijske karakteristike

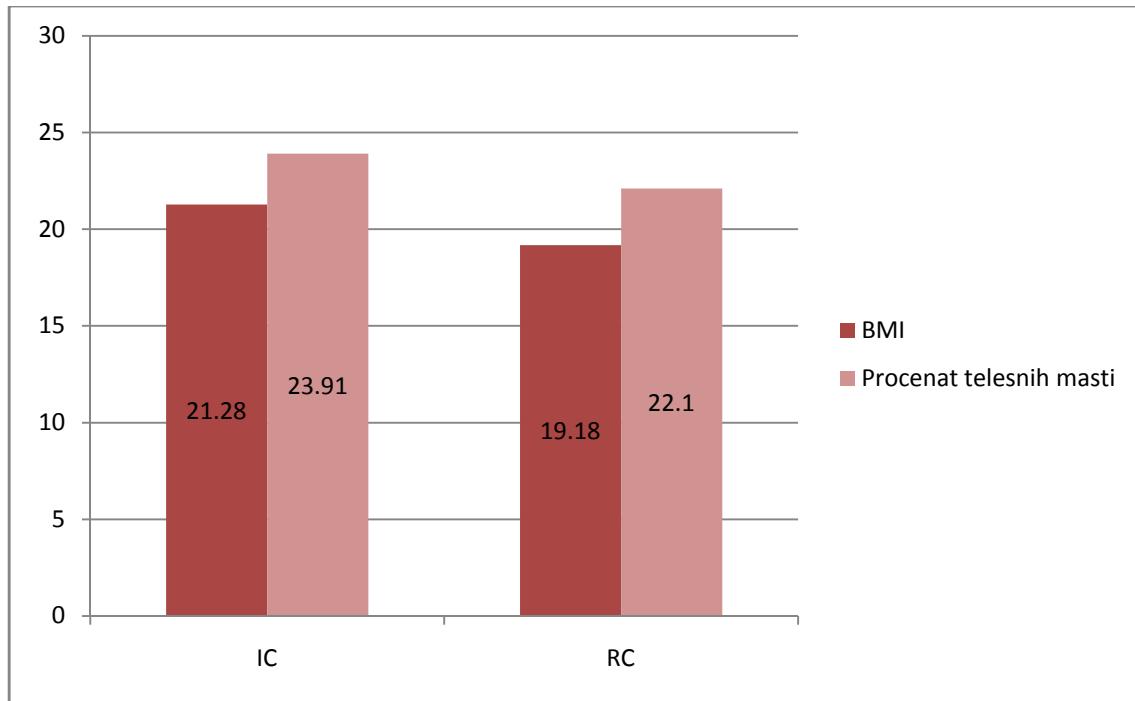
	Pacijentkinje sa irregularnim ciklusima		Pacijentkinje sa regularnim ciklusima		Sve pacijentkinje		p	
	N=428		N=407		N=835			
	SV	SD	SV	SD	SV	SD		
Visina (m)	1.65	0.07	1.66	0.07	1.65	0.07	<0.05	
Težina (kg)	57.85	11.36	54.92	8.27	56.43	10.08	<0.001	
BMI (kg/m^2)	21.28	3.83	19.88	2.44	20.61	3.31	<0.001	
Procenat masti (%)	23.91	4.96	22.10	3.38	23.04	4.36	<0.001	

p- statistička razlika između parametara u grupi pacijentkinja sa regularnim i irregularnim ciklusima

NS- razlika nije statistički značajna

Tablela II.A. prikazuje osnovne antropometrijske karakteristike kod pacijentkinja sa regularnim i pacijentkinja sa irregularnim ciklusima, kao i u celoj grupi pacijentkinja nezavisno od regularnosti ciklusa. Kako je u tabeli prikazano, srednja vrednost (SV±SD) visine iznosi $1,65 \pm 0,07$ m, težine $56,43 \pm 10,08$ kg, BMI $20,71 \pm 3,31$, a procenta telesne masti $23,04 \pm 4,36$. Kod IC pacijentkinja srednja vrednost telesne visine (SV±SD) iznosila je, $1,65 \pm 0,07$ m, dok je kod pacijentkinja sa RC visina bila viša i iznosila je $1,66 \pm 0,07$ m. Kod IC pacijentkinja srednja vrednost težine (SV±SD) iznosila je, $57,85 \pm 11,36$ kg, dok je kod pacijentkinja sa RC težina bila niža i iznosila je $54,92 \pm 8,27$ kg. Indeks telesne mase (SV±SD) je viši kod pacijentkinja sa IC $21,28 \pm 3,83$ nego kod RC pacijentkinja $19,88 \pm 2,44$. Kod IC pacijentkinja srednja vrednost procenta telesne masti (SV±SD) iznosila je

23.91 ± 4.96 , i viša je nego kod pacijentkinja sa RC kod kojih je procenat telesnih masti 22.1 ± 3.38 . Grafikon II.A ilustruje BMI i procenat telesnih masti kod devojaka sa regularnim i iregularnim ciklusima.



Grafikon II.A: BMI i procenat telesnih masti kod devojaka sa regularnim (RC) i iregularnim (IC) ciklusima

Statističkom obradom podataka prikazanih u tabeli II.A nađeno je da su devojke sa regularnim ciklusima statistički značajno više ($p<0.05$) u odnosu na devojke sa iregularnim ciklusima. Devojke sa iregularnim ciklusima imaju veoma visoko statistički značajno veću težinu ($p<0.001$), BMI ($p<0.001$) i procenat telesnih masti ($p<0.001$) u odnosu na devojke sa regularnim ciklusima.

III. Ultrazvučne karakteristike uterusa i ovarijuma u postmenarhalnom periodu

A. Ultrazvučne karakteristike uterusa

U tabeli III.A.1 prikazani su ultrazvučno izmereni promeri uterusa kod svih ispitanica nezavisno na regularnost menstrualnih ciklusa i u odnosu na ginekološku godinu.

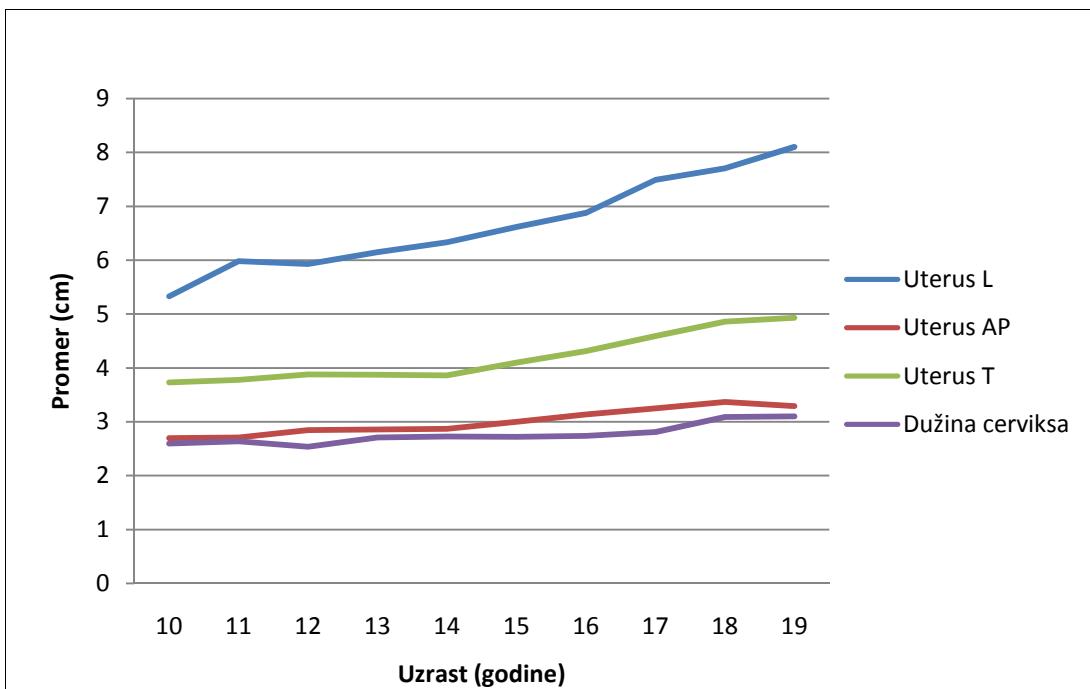
Tabela III.A.1: Ultrazvučne i karakteristike uterusa kod svih i u odnosu na ginekološku godinu.

	I		II		IV		VI		Sve	
	ginekološka		ginekološka		ginekološka		ginekološka		ispitanice	
	godina	godina	godina	godina	godina	godina	godina	godina	godina	godina
N	186		210		235		204		835	
	SV	SD	SV	SD	SV	SD	SV	SD	SV	SD
Uterus L	5,95	0.94	6.34	0.77	7.01	0.74	7.89	0.88	6.82	1.10
(cm)										
Uterus AP	2.85	0.60	2.89	0.47	3.13	0.47	3.38	0.49	3.07	0.55
(cm)										
Uterus T	3.77	0.76	3.94	0.71	4.03	0.62	4.89	0.65	4.24	0.80
(cm)										
Dužina cerviksa	2.64	0.44	2.71	0.42	2.78	0.53	2.96	0.43	2.78	0.50
(cm)										
Debljina endometrijuma	0.81	0.35	0.80	0.27	0.81	0.27	0.85	0.30	0.81	0.30
(cm)										
Uterus volumen (cm³)	35.53	17.80	39.25	15.76	50.63	16.22	69.78	19.3	41.00	21.61

U tabeli III.A.1 prikazane su dimenzije i volumen uterusa kod svih ispitanica nevezano za regularnost menstrualnih ciklusa u odnosu na ginekološku godinu. Za sve ispitanice srednja vrednost ($SV \pm SD$) longitudinalnog promera uterusa je 6.82 ± 1.10 cm, anteroposteriornog dijametra 3.07 ± 0.55 cm i transferzalnog promera 4.24 ± 0.8 cm. Srednja vrednost dužine cerviksa je 2.78 ± 0.5 cm, a debljine endometrijuma 0.8 ± 0.30 cm. Volumen uterusa za sve ispitanice je 41.00 ± 21.61 cm^3 . Longitudinalni promer uterusa ($SV \pm SD$) se povećava od prve (5.95 ± 0.94 cm) do šeste ginekološke godine (7.89 ± 0.88 cm). Anteroposteriorni promer raste u istom periodu u prvoj (3.77 ± 0.76 cm) ginekološkoj godini, da bi dostigao u šestoj ginekološkoj godini srednju vrednost od 4.89 ± 0.65 cm. Transferzalni promer ($SV \pm SD$) se povećava od prve (2.85 ± 0.60 cm) do šeste ginekološke godine (3.38 ± 0.49 cm). U istom periodu se zapaža povećanje dužine grlića od 2.64 ± 0.44 cm do 2.96 ± 0.43 cm. Vrednost endometrijuma ne pokazuje veće varijacije u odnosi na ginekološku godinu. Volumen uterusa ($SV \pm SD$) raste sa napredovanjem ginekološke godine od 35.53 ± 17.80 cm^3 u prvoj, do 69.78 ± 19.13 cm^3 u šestoj ginekološkoj godini.

Statistička analiza podataka prikazanih u tabeli III.A pokazala je da postoji vrlo visoko statistički značajno povećanje uterusa u longitudinalnom ($p < 0.001$), transverzalnom ($p < 0.001$), anteroposteriornom dijimetru ($p < 0.001$) i dužini cerviksa ($p < 0.001$) u odnosu na ginekološku godinu. Debljina endometrijuma ne varira značajno u odnosu na ginekološku godinu.

Grafikon III.A.1 ilustruje rast uterusa u odnosu na uzrast pacijentkinja. Uočava se trend povećanja dimenzija uterusa u svim promerima.



Grafikon III.A.1: Rast uterusa u odnosu na uzrast

U tabeli III.A.2 su prikazani podaci o položaju uterusa kod svih ispitanica i u odnosu na ginekološku godinu nezavisno od regularnosti menstrualnih ciklusa.

Tabela III.A.2: Položaj uterusa kod svih ispitanica i u odnosu na ginekološku godinu

	I ginekološka godina	II ginekološka godina	IV ginekološka godina	VI ginekološka godina	Sve ispitanice
N	186	210	235	204	835
Uterus AVF	77.2	83.3	86.0	83.3	81.8
položaj (%)					
Uterus AVF sin (%)	5.4	4.8	3.5	4.4	4.5
Uterus AVF dex (%)	3.8	2.4	3.1	2.5	3.9
Uterus RVF položaj (%)	3.3	3.8	4.8	6.9	4.7
Uterus indiferentni položaj (%)	10.3	5.7	2.6	3.0	5.1

Iz tabele III.A.2 se vidi da kod najvećeg broja ispitanica položaj uterusa je anteverzija fleksija i to zbirno za AVF položaj i njegovu sinistro odnosno dekstropoziciju 90,2%. Retroverzija je nađena kod 4.7% pacijentkinja, dok je indiferentni položaj uterusa opisan kod 5.1% slučajeva. Procenat anteverzije fleksiea zbirno prikazan za AVF položaj i njegovu sinistro odnosno dekstropoziciju raste od prve (86.4%) do šeste (90.2%) godine. Slično se primećuje i za RVF uterusa čiji procenat raste od 3.3% u prvoj do 6.9% u šestoj ginekološkoj godini. Kada se posmatra indiferentna pozicija uterusa, uočava se smanjenje od 10.3% u prvoj do 3.0% u šestoj ginekološkoj godini.

Statistička analiza podataka prikazanih u tabeli III.A.2, pokazuje da je AVF položaj uterusa u odnosu na RVF i indiferentni položaj je vrlo visoko statistički značajno češći nalaz ($p<0.001$) u našoj ispitivanoj grupi.

Nema statistički značajne razlike položaja uterusa u odnosu na ginekološku godinu ($p>0.05$) u postmenarhalnom periodu.

B. Veličina materice kod devojaka sa regularnim i iregularnim ciklusima

U tabeli III.B su prikazani podaci o longitudinalnom, anteroposteriornom i transferzalnom promeru uterusa kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim ciklusima. Takođe su prikazane i vrednosti volumena uterusa u RC i IC grupi devojaka.

Tabela III.B: Osnovne ultrazvučne karakteristike veličine uterusa devojaka sa regularnim i iregularnim ciklusima

	Pacijentkinje sa iregularnim ciklusima		Pacijentkinje sa regularnim ciklusima		p
	N=428	N=407	SV	SD	
Uterus L (cm)	6.86	1.03	6.77	1.16	NS
Uterus AP (cm)	3.10	0.55	3.05	0.55	NS
Uterus T (cm)	4.28	0.77	4.21	0.84	NS
Vol Ut (cm³)	49.54	20.47	48.67	22.72	NS

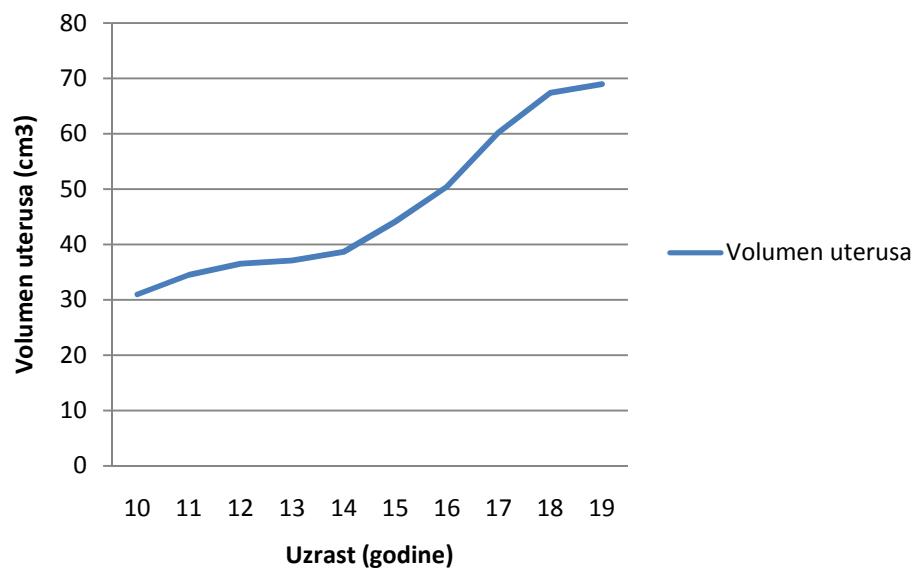
NS razlika nije statistički značajna

Podaci prikazani u tabeli III.B pokazuju da je longitudinalni promer uterusa ($SV\pm SD$) kod pacijentkinja sa IC (6.86 ± 1.03 cm) veći nego kod RC pacijentkinja (6.77 ± 1.16 cm), kao i anteroposteriorni promer koji je 3.10 ± 0.55 cm kod IC i 3.05 ± 0.55 cm kod RC pacijentkinja). Transferzalni promer uterusa ($SV\pm SD$) je veći kod pacijentkinja sa IC (4.28 ± 0.77 cm) nego kod RC pacijentkinja (4.21 ± 0.84 cm). Volumen uterusa ($SV\pm SD$) je takođe veći kod pacijentkinja sa IC (49.54 ± 20.47 cm³) nego kod RC devojaka (48.67 ± 22.72 cm³).

Statistička analiza podataka prikazanih u tabeli III.b pokazuju da nema statistički značajne razlike u posmatranim parametrima u odnosu na regularnost menstrualnog ciklusa ($p>0.05$).

C. Zapremina materice

U tabeli III.A.1 ranije je prikazan volumen materice kod svih pacijentkinja i u odnosu na ginekološku godinu nezavisno od regularnosti menstrualnih ciklusa i komentar tabele je dat u poglavlju III, sekciji A rezultata. Grafikon III.C.1 ilustruje porast zapremine uterusa u odnosu na uzrast pacijentkinja.



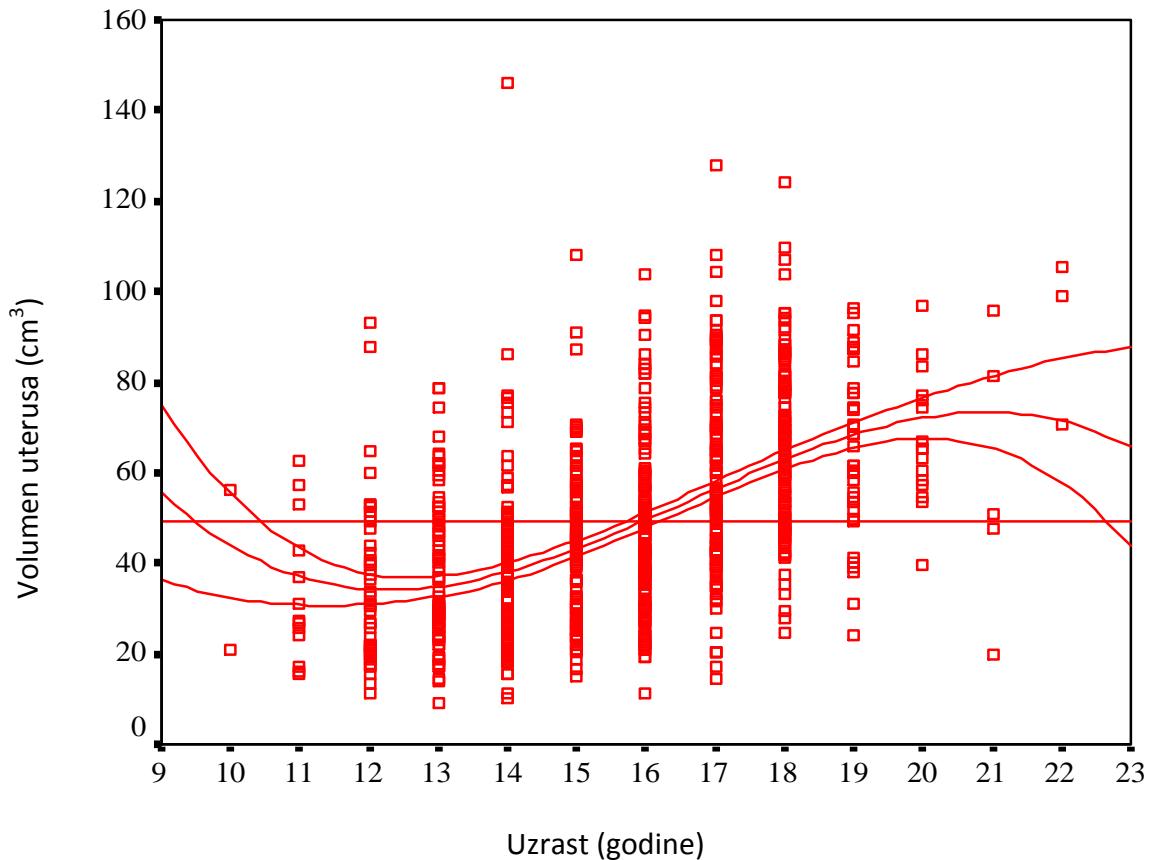
Grafikon III.C.1 Porast volumena uterusa u odnosu na uzrast pacijentkinja

Najbolja analiza rasta materice, za sve ispitanice, u odnosu na uzrast pacijentkinja postiže se izučavanjem porasta njenog volumena primenom kubnog matematičkog modela. U kubnim jednačinama $y = ax^3+bx^2+cx+d$, y predstavlja volumen materice; x uzrast u godinama; dok a , b , c , i d su konstante izračunate uz pomoć SPSS softvera za svaku varijablu. Sledеća jednačina je data za predviđanje volumena materice u ispitivanoj grupi:

Volumen uterusa (svi pacijenti) = -0.1303 godine života³+6.5226 godine života²-101.84 godine života+542.68 (r = 0.5; p < 0.001);

Statistička analiza urađena upotrebom kubne jednačine ukazuje da postoji visoko statistički značajan porast zapremine materice sa napredovanjem uzrasta devojke ($r = 0.5$; $p < 0.001$).

Grafikon III.C.2 prikazuje dijagram rasipanja distribucije volumena uterusa u zavisnosti od uzrasta.



Grafikon III.C.2: Dijagram rasipanja koji pokazuje distribuciju volumena uterusa u zavisnosti od uzrasta. Krive predstavljaju 5., 50. i 95. percentil. Prikazan je i presek između srednjeg volumena uterusa i kubičnog modela.

Grafikon III.C.2 prikazuje estimacione krive koje predstavljaju 5., 50. i 95. percentil volumena utersa u odnosu na uzrast pacijentkinja, i u odnosu na presek između srednjeg volumena uterusa i primjenjenog kubičnog modela.

Dalja matematička analiza kubne jednačine za volumen uterusa pokazuje prelomnu tačku koja odgovara tački u kojoj drugi izvod menja svoj znak. Ova tačka odgovara tački preseka između srednjeg volumena materice i kubnog modela estimacione krive. U ovoj tački preseka volumen uterusa za sve pacijentkinje dostiže konzistentnu vrednost. Izračunato je da tačka preseka odgovara uzrastu od 16.69 godina.

D. Endometrijum kod RC i IC pacijentkinja

Endometrijum opisan kao homogen kod svih pacijentkinja na ultrazvučnom pregledu. Prosečna debljina endometrijuma ($SV \pm SD$) u ispitivanoj grupi nezavisno od regularnosti menstrualnih ciklusa je 0.81 ± 0.30 cm. Vrednosti endometrijuma su varirale od 0.3 cm (minimum) do 2,2 cm (maksimum).

U tabeli III.D.1 prikazan je procenat ispitanica sa endometrijumom koji je manji i veći (ili jednak) od 0.7 cm, nezavisno i zavisno od regularnosti menstrualnih ciklusa.

Tabela III.D.1 Debljina endometrijuma u ispitivanoj grupi

	Pacijentkinje IC grupe		Pacijentkinje RC grupe		Sve pacijentkinje	
Endometrijum	N	%	N	%	N	%
<0.7 cm	155	36	157	39	312	37
≥ 0.7 cm	273	64	250	61	523	63

U tabeli III.D.1 prikazan je procenat pacijentkinja kod kojih je ultrazvučno izmerena debljina endometrijuma bila manja, veća ili jednaka od 0.7 cm. Kod 63% pacijentkinja cele grupe, endometrijum je deblji od 0.7 cm, nezavisno od regularnosti menstrualnog ciklusa, dok kod pacijentkinja IC grupe ovaj procenat je 64%, a u RC grupi pacijentkinja ukupno 61% devojaka ima endometrijum deblji od 0.7 cm.

E. Ultrazvučne karakteristike ovarijuma u postmenarhalnom periodu

U tabeli III.E.1 prikazan je longitudinalni, anteroposteriorni i transverzalni promer desnog jajnika kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu nezavisno od regularnosti menstrualnih ciklusa.

Tabela III.E.1: Rast desnog jajnika kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu

	Longitudinalni promer desnog ovarijuma (cm)			Transverzalni promer desnog ovarijuma (cm)			Anteropost promer desnog ovarijuma (cm)		
	N	SV	SD	N	SV	SD	N	SV	SD
I gin. godina	181	3.49	0.45	181	2,18	0.42	120	1.76	0.38
II gin. godina									
IV gin. godina	225	3.31	0.49	225	2.14	0.40	145	1.68	0.36
VI gin. godina									
Sve ispitanice	814	3.41	0.50	814	2.18	0.40	568	1.73	0.51

U tabeli III.E.1 prikazani su promeri desnog ovarijuma za sve ispitanice i to: longitudinalni ($SV \pm SD$) koji je 3.41 ± 0.5 cm, transverzalni ($SV \pm SD$) 2.18 ± 0.40 cm i anteroposteriorni ($SV \pm SD$) 1.73 ± 0.51 cm. Uočava se manji porast u longitudinalnom promeru ovarijuma ($SV \pm SD$) od 3.49 ± 0.45 cm u prvoj do 3.46 ± 0.50 cm u šestoj ginekološkoj godini. Transverzalni promer ($SV \pm SD$) varira od 2.18 ± 0.42 cm do 2.18 ± 0.40 cm od prve do šeste ginekološke godine, dok je u istom periodu anteroposteriorni ($SV \pm SD$) dijametar varirao od 1.76 ± 0.38 cm do 1.73 ± 0.51 cm.

U tabeli III.E.2 prikazan je longitudinalni, anteroposteriorni i transverzalni promer levog jajnika kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu nezavisno od regularnosti menstrualnih ciklusa.

Tabela III.E.2: Rast levog jajnika kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu

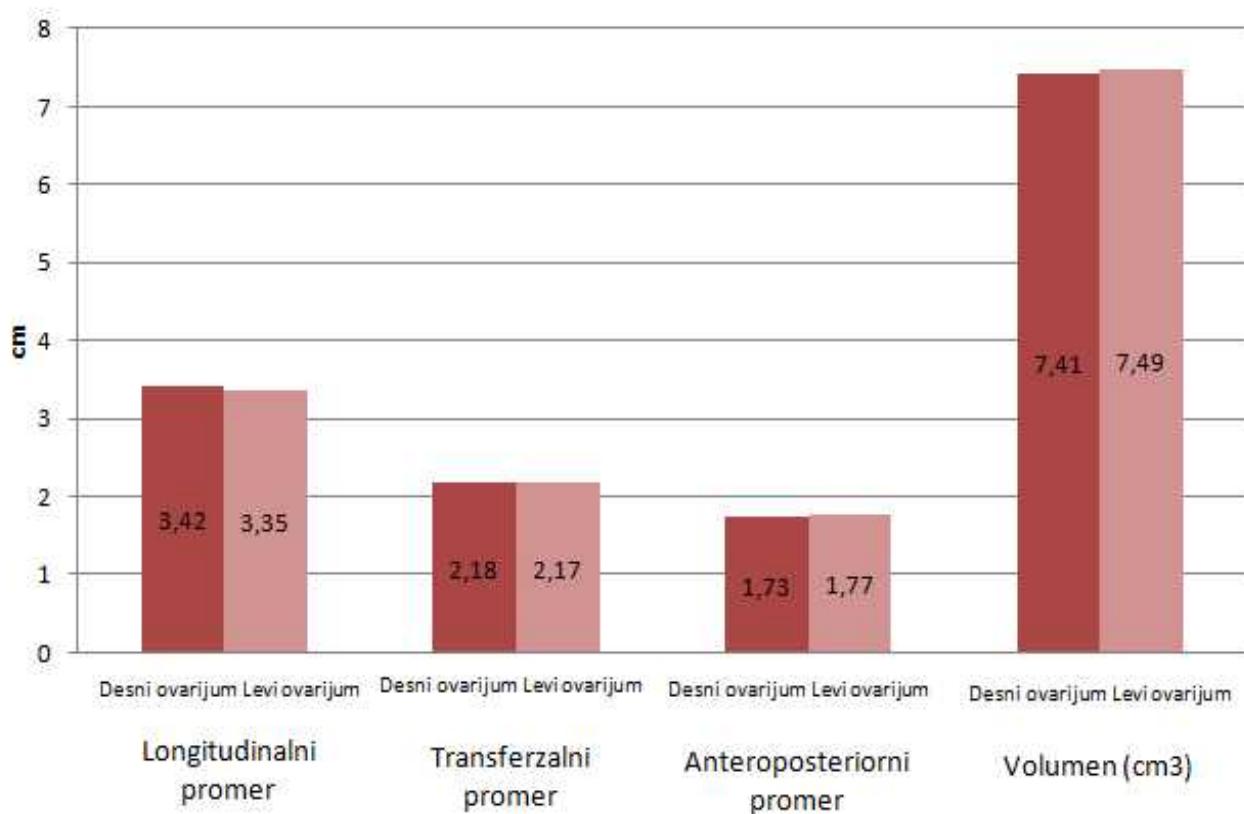
	Longitudinalni promer			Transferzalni promer			Anteropost promer		
	levog ovarijuma (cm)			levog ovarijuma (cm)			levog ovarijuma (cm)		
	N	SV	SD	N	SV	SD	N	SV	SD
I gin. godina	168	3.45	0.54	168	2.13	0.36	113	1.79	0.4
II gin. godina	189	3.32	0.56	189	2.13	0.36	137	1.76	0.45
IV gin. godina	210	3.25	0.50	210	2.12	0.39	133	1.81	1.22
VI gin. godina	190	3.40	0.58	190	2.20	0.41	145	1.72	0.71
Sve ispitanice	757	3.35	0.55	757	2.17	0.41	530	1.72	0.71

U tabeli III.E.2 prikazani su promeri levog ovarijuma za sve ispitanice: longitudinalni ($SV \pm SD$) koji je 3.45 ± 0.54 cm, transferzalni ($SV \pm SD$) 2.13 ± 0.36 cm i anteroposteriorni ($SV \pm SD$) 1.79 ± 0.40 cm. Uočava se manje opadanje u longitudinalnom promeru ovarijuma ($SV \pm SD$) od 3.45 ± 0.54 cm u prvoj, do 3.40 ± 0.58 cm u šestoj ginekološkoj godini. Transverzalni promer ($SV \pm SD$) varira, od 2.13 ± 0.36 cm do 2.20 ± 0.41 cm, od prve do šeste ginekološke godine, dok u istom periodu anteroposteriorni ($SV \pm SD$) dijametar varira od 1.79 ± 0.40 cm do 1.72 ± 0.71 cm.

Statističkom analizom podataka prikazanih u tabeli III.E.1 i III.E.2 utvrđeno je da se longitudinalni promer desnog i levog ovarijuma visoko statistički značajno smanjuje od

prve do četvrte ginekološke godine ($p<0.001$). Transferzalni i anteroposteriorni promer levog i desnog ovarijuma nisu se statistički značajno razlikovali ($p>0.05$).

U grafikonu III.E.3 prikazani su promeri desnog i levog ovarijuma kod svih ispitanica, kao i volumen ovarijuma kod svih ispitanica.



Grafikon III.E.3: Prikaz vrednosti promera i volumena ovarijuma kod svih ispitanica

U grafikonu III.E.3 prikazani su longitudinalni, transverzalni i anteroposteriorni promer desnog i levog jajnika kod svih ispitanica nezavisno od regularnosti menstrualnog ciklusa. Longitudinalni, transverzalni i anteroposteriorni promer levog i desnog ovarijuma kao i njihovi volumeni nisu se statistički značajno razlikovali u svakom pojedinačnom slučaju ($p>0.05$), te je za dalju analizu korišćen srednji ovarijalni volumen. Primećuje se da je volumen levog jajnika neznatno viši u odnosu na volumen desnog jajnika, iako uočena razlika nije statistički značajna ($p>0.05$).

F. Veličina jajnika kod devojaka sa regularnim i iregularnim ciklusima

U tabeli III.E.1 prikazane su izračunate srednje vrednosti volumena desnog i levog jajnika kod svih ispitanica, kao i kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima.

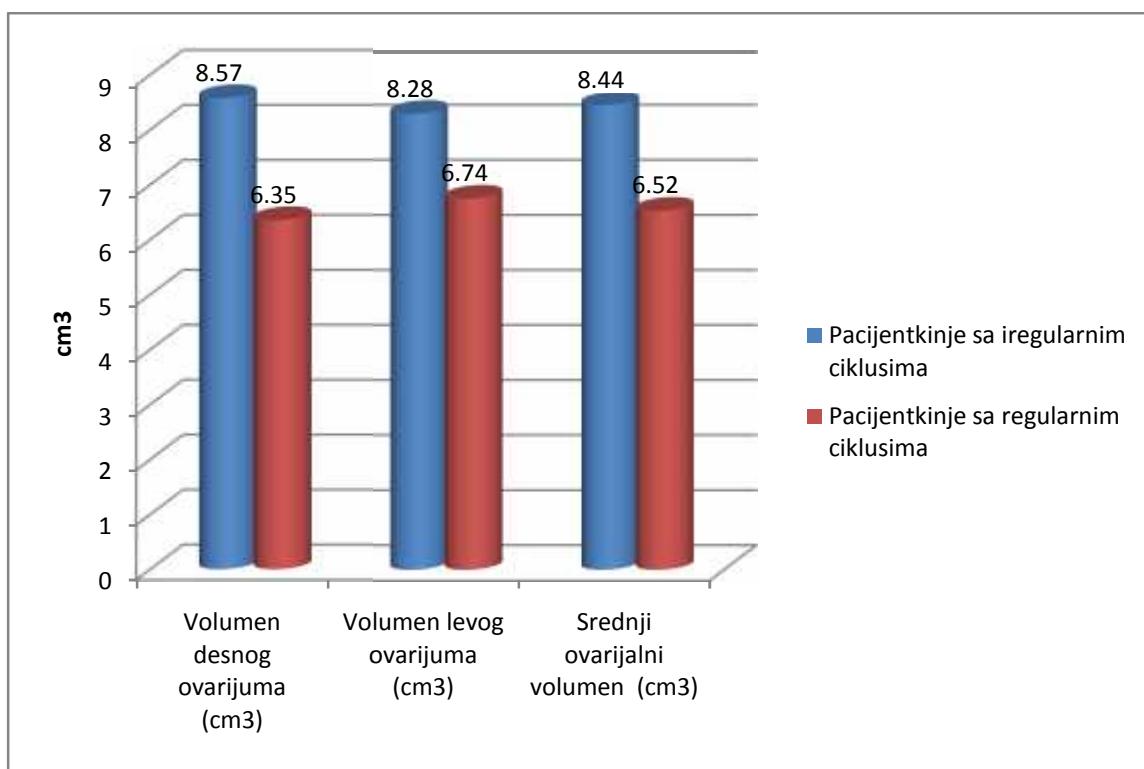
Tabela III.F.1: Volumen ovarijuma devojaka sa regularnim i iregularnim ciklusima i odnos volumena ovarijuma i uterusa

	Pacijentkinje sa iregularnim ciklusima	Pacijentkinje sa regularnim ciklusima		Sve ispitanice		p	
	N=428	N=407	N=835	SV	SD		
				SV	SD		
Volumen desnog ovarijuma (cm^3)							
ovarijuma (cm^3)	8.57	4.11	6.35	2.58	7.42	3.57	<0.001
Volumen levog ovarijuma (cm^3)							<0.001
Srednji ovarijalni volumen (cm^3)	8.44	3.61	6.52	2.99	7.46	3.45	<0.001
Odnos volumena ovarijum/uterus							NS
ovarijum/uterus	0.19	0.11	2.0	0.14	0.19	0.12	

Iz tabele III.F.1 uočava se da je u ispitivanoj grupi srednja vrednost volumena desnog ovarijuma ($SV \pm SD$) $7.42 \pm 3.57 \text{ cm}^3$, a levog ($SV \pm SD$) $7.48 \pm 4.33 \text{ cm}^3$, dok srednji ovarijalni volumen ($SV \pm SD$) za sve ispitanice iznosi $7.46 \pm 3.45 \text{ cm}^3$. Srednja vrednost volumena desnog ovarijuma ($SV \pm SD$) $8.57 \pm 4.11 \text{ cm}^3$, veća je kod devojaka sa iregularnim ciklusima nego god devojaka sa regularnim ciklusima, gde srednji volumen desnog ovarijuma ($SV \pm SD$) iznosi $6.35 \pm 2.58 \text{ cm}^3$. Srednja vrednost volumena levog ovarijuma ($SV \pm SD$) kod devojaka sa iregularnim ciklusima je $8.28 \pm 3.82 \text{ cm}^3$ i veća je nego kod devojaka sa regularnim ciklusima, gde srednji volumen levog ovarijuma ($SV \pm SD$) iznosi 6.47 ± 4.64 .

cm^3 . Srednji volumen oba ovarijuma ($SV \pm SD$) je veći kod devojaka sa iregularnim ciklusima $8.44 \pm 3.61 \text{ cm}^3$ nego kod devojaka sa regularnim ciklusima $6.52 \pm 2.99 \text{ cm}^3$. Odnos volumena ovarijuma i uterusa ($SV \pm SD$) je 0.19 ± 0.11 kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima, 2.0 ± 0.14 kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima i 0.19 ± 0.12 kod svih ispitanica.

Grafikon III.F.1 prikazuje vrednosti volumena desnog i levog ovarijuma, kao i srednjeg ovarijalnog volumena kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim menstruacijama.



Grafikon III.F.1: Volumen desnog, levog ovarijuma i srednji ovarijalni volumen kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima

Statistička analiza podataka prikazanih u tabeli III.F.1 i na grafikonu III.F.1 pokazala je da volumeni desnog i levog jajnika nisu se statistički značajno razlikovali u grupi pacijentkinja sa iregularnim krvarenjima ($p>0.05$), kao ni u grupi pacijentkinja sa regularnim krvarenjima ($p>0.05$), te je za dalju analizu korišćen srednji ovarijalni

volumen oba ovarijuma. Kada je urađeno poređenje srednjih vrednosti volumena između grupe sa regularnim i iregularnim ciklusima uočeno je da devojke sa iregularnim ciklusima imaju, veoma visoko statistički značajno, veće volumene desnog ($p<0.001$) i levog jajnika ($p<0.001$), kao i srednji ovarijalni volumen u odnosu na devojke sa regularnim ciklusima ($p<0.001$). Odnos volumena ovarijuma i uterusa statistički se ne razlikuje kod devojaka sa iregularnim i regularnim ciklusima ($p>0.05$).

G. Analiza rasta ovarijuma u odnosu na uzrast

Najbolja analiza rasta ovarijuma se postiže izučavanjem njegovog volumena. Analiza zapremine ovarijuma u odnosu na uzrast se postiže primenom linearnog modela. Kod linearnih jednačina $y=ax+b$, y predstavlja zapreminu jajnika, x predstavlja uzrast u godinama, dok su a i b izračunate konstante za svaku varijablu uz pomoć SPSS softvera. Izračunate su sledeće jednačine:

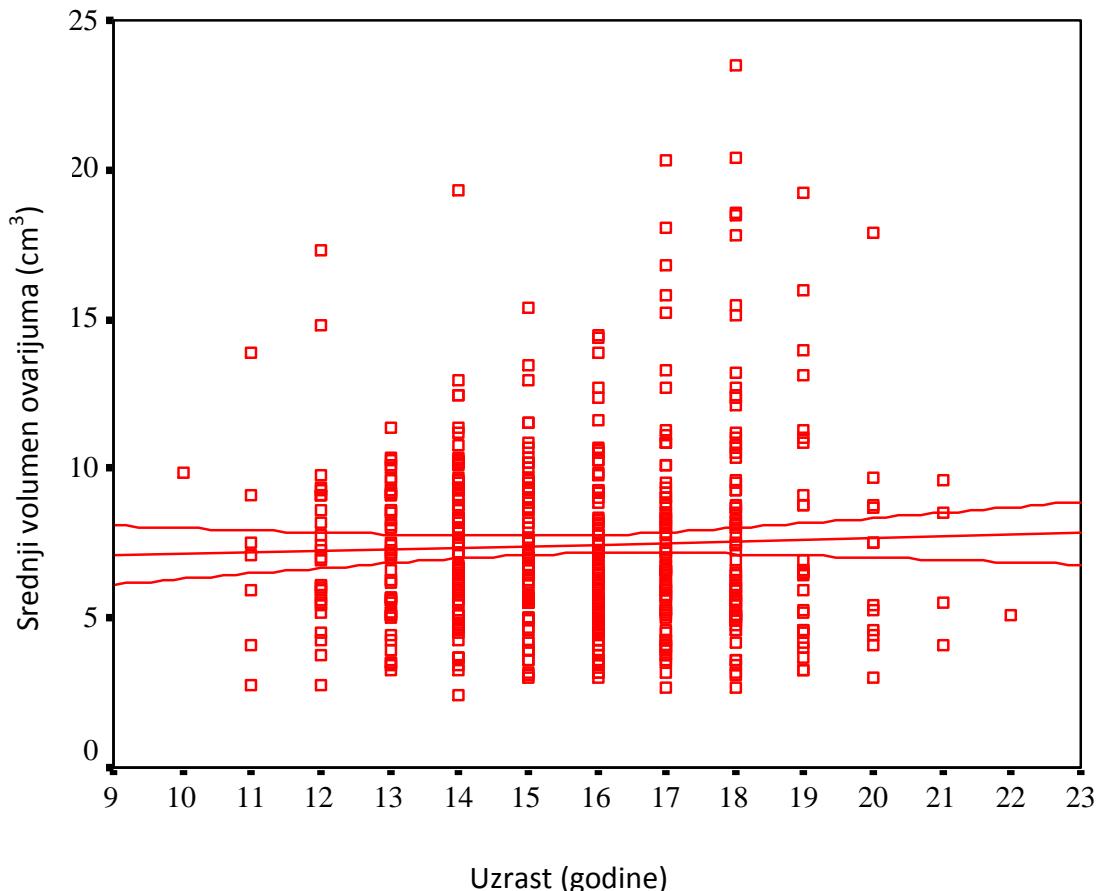
$$\text{Volumen ovarijuma}_{\text{svi pacijenti}} = 0.05 \text{ uzrast} + 6.63 \quad (r = 0.03; p < 0.001);$$

$$\text{Volumen ovarijuma}_{\text{iregularni ciklusi}} = 0.2463 \text{ uzrast} + 4.5028 \quad (r = 0.15; p < 0.001);$$

$$\text{Volumen ovarijuma}_{\text{regularni ciklusi}} = -0.1979 \text{ uzrast} + 9.4936 \quad (r = 0.14; p < 0.005);$$

Linearne jednačine pokazuju da u celoj grupi ispitanica, sa napredovanjem uzrasta, dolazi do lakog povećanja volumena jajnika (Grafikon III.G.1). Postoji visoko statistički značajna razlika ($p < 0.001$) u volumenu jajnika kod devojaka sa RC i IC. Kod devojaka sa RC sa uzrastom dolazi do visoko statistički značajnog smanjenja volumena jajnika ($p < 0.005$) (Grafikon III.G.2), dok kod devojaka sa IC volumen jajnika se statistički značajno povećava ($p < 0.001$) (Grafikon III.G.3).

Grafikon III.G.1 je dijagram rasipanja koji prikazuje srednju vrednost volumena jajnika u odnosu na uzrast ispitanica.

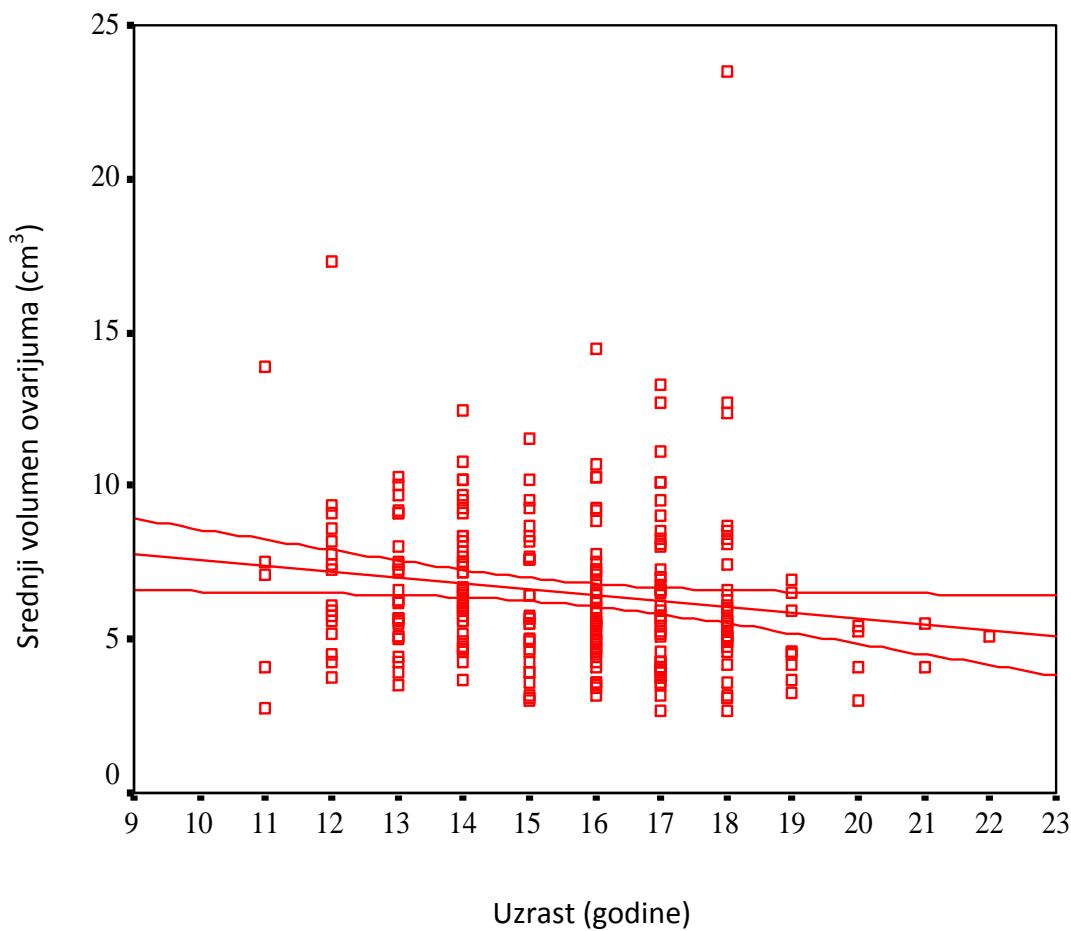


Grafikon III.G.1: Dijagram rasipanja, srednja zapremina ovarijskog jajnika u odnosu na uzrast u ispitivanoj grupi. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil.

U grafikonu III.G.1 vidi se da dolazi do porasta srednje vrednosti volumena jajnika u odnosu na uzrast ispitanica, nezavisno od regularnosti menstrualnog ciklusa. Prikazane su estimacione krive, izračunate na osnovu prethodno pomenute linearne jednačine, koje odgovaraju 5., 50., i 95. percentilu.

Statistička analiza je pokazala da je porast srednje vrednosti volumena ovarijuma, u odnosu na uzrast pacijentkinje, nezavisno od regularnosti menstrualnog ciklusa, veoma visoko statistički značajan ($r = 0.03$; $p < 0.001$).

Grafikon III.G.2 je dijagram rasipanja koji prikazuje srednju vrednost volumena jajnika, u odnosu na uzrast ispitanica, u grupi pacijentkinja sa regularnim ciklusima.

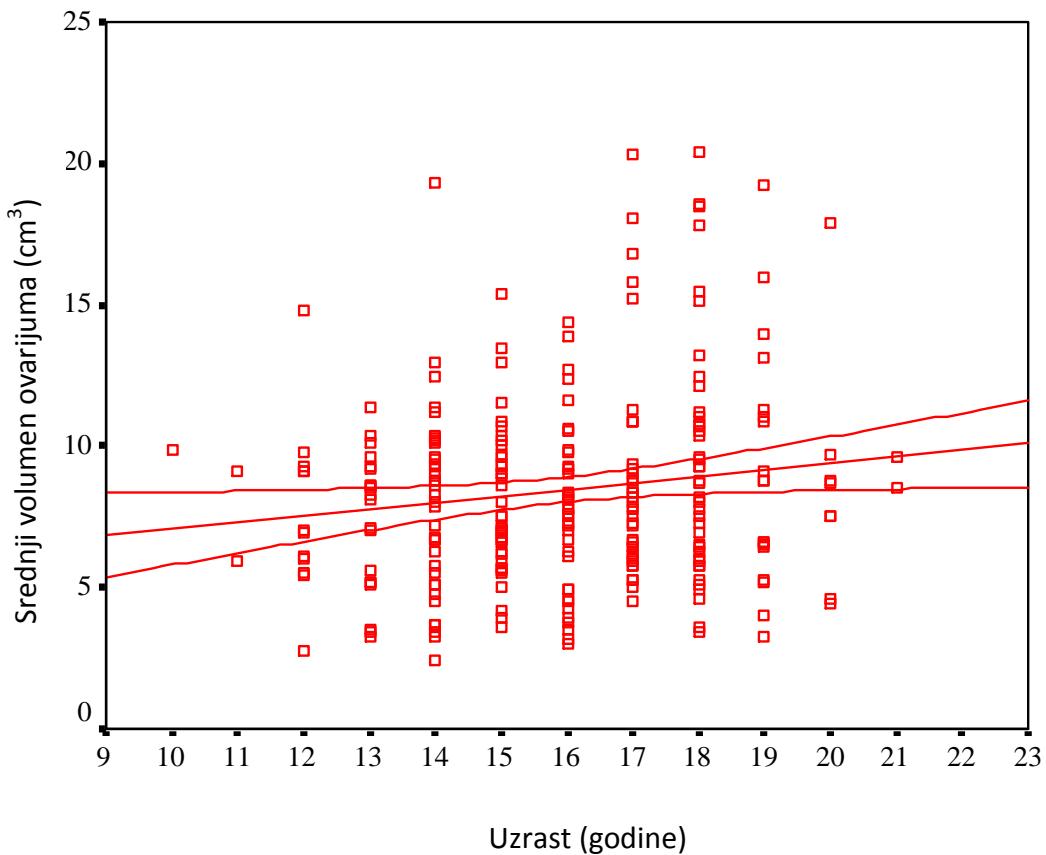


Grafikon III.G.2: Dijagram rasipanja, srednja zapremina jajnika u odnosu na uzrast kod devojaka sa regularnim ciklusima. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil.

U grafikonu III.G.2 vidi se da dolazi do opadanja srednje vrednosti volumena jajnika, u odnosu na uzrast ispitanica, kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima. Prikazane su estimacione krive, izračunate na osnovu prethodno pomenute linearne jednačine, koje odgovaraju 5., 50., i 95. percentilu.

Statistička analiza podataka pokazuje visoko statistički značajno smanjenja volumena jajnika ($r = 0.14$; $p < 0.005$) u odnosu na uzrast kod devojaka sa regularnim ciklusima.

Grafikon III.G.3 je dijagram rasipanja koji prikazuje srednju vrednost volumena jajnika u odnosu na uzrast ispitanica u grupi pacijentkinja sa iregularnim ciklusima.



Grafikon III.G.3: Dijagram rasipanja, srednja zapremina jajnika u odnosu na uzrast kod devojaka sa iregularnim ciklusima. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil.

U grafikonu III.G.3 vidi se da dolazi do porasta srednje vrednosti volumena jajnika, u odnosu na uzrast ispitanica, kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima. Prikazane su estimacione krive, izračunate na osnovu predhodno pomenute linearne jednačine, koje odgovaraju 5., 50., i 95. percentilu.

Statistička analiza podataka pokazuje veoma visoko statistički značajno povećanje volumena jajnika ($r = 0.15$; $p < 0.001$) u odnosu na uzrast kod devojaka sa iregularnim ciklusima.

H. Odnos zapremina ovarijuma i uterusa se smanjuje sa uzrastom

Najbolja procena odnosa zapremine jajnika i uterusa, u odnosu na uzrast, postiže se primenom linearnog modela. Kod linearnih jednačina $y=ax+b$, y predstavlja odnos volumena jajnika i uterusa, x predstavlja uzrast u godinama, dok su a i b izračunate konstante za svaku varijablu uz pomoć SPSS softvera. Izračunate su sledeće jednačine:

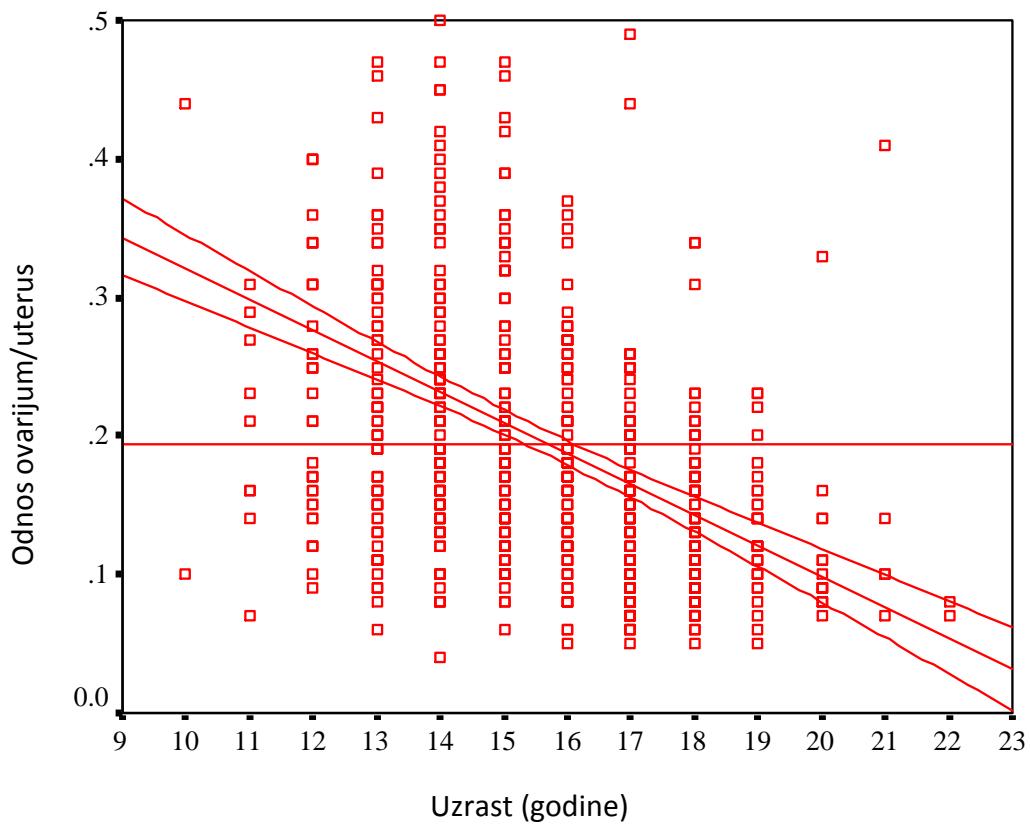
Odnos ovarijum/uterus_{svi pacijenti}= -0.025 age+0.591 (r=0.39; p<0.001);

Odnos ovarijum/uterus_{iregularni ciklusi}= -0.018 age+0.492 (r=0.30; p<0.001);

Odnos ovarijum/uterus_{regularni ciklusi}= -0.033 age+0.696 (r=0.47; p<0.001).

Linearne jednačine pokazuju da kod svih pacijentkinja dolazi do statistički značajnog opadanja odnosa volumena ovarijuma i uterusa, bez obzira na regularnost ili iregularnost ciklusa (Grafikon III.H.1).

Grafikon III.H.1 prikazuje odnos zapremina ovarijuma i uterusa u odnosu na uzrast kod svih ispitanica, bez obzira na regularnost menstrualnog ciklusa.

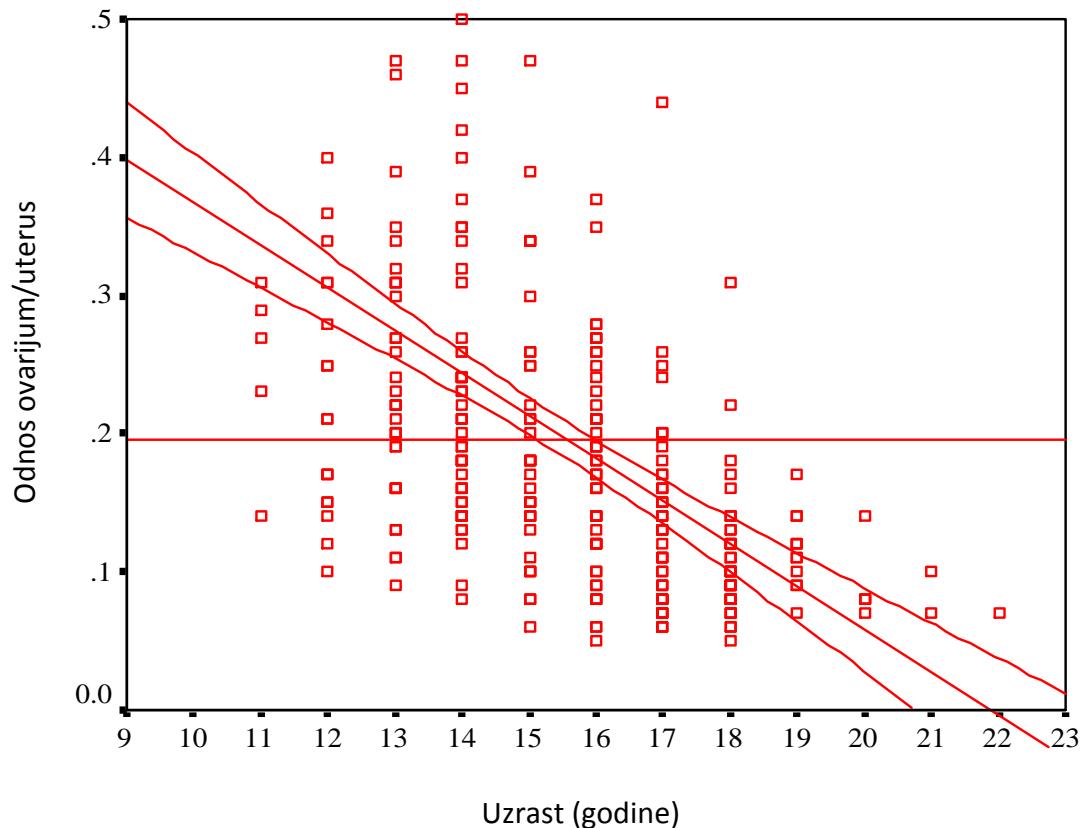


Grafikon III.H.1: Dijagram rasipanja, odnos zapremina ovarijuma i uterusa u odnosu na uzrast kod svih pacijentkinja. Krive predstavljaju 5., 50. i 95. percentil. Prikazan je i presek između odnosa zapremina ovarijuma i uterusa i linearnog modela.

U grafikonu III.H.1 vidi se da dolazi do smanjenja odnosa zapremine ovarijuma i uterusa, u odnosu na uzrast kod ispitanica, bez obzira na regularnost menstrualnog krvarenja. Prikazane su estimacione krive, izračunate na osnovu prethodno pomenute linearne jednačine, koje odgovaraju 5., 50., i 95. percentilu. Prikazan je i presek između odnosa zapremina ovarijuma i uterusa i linearnog modela.

Statistička analiza podataka pokazuje veoma visoko statistički značajno smanjenje odnosa volumena ovarijuma i uterusa ($r=0.39$; $p<0.001$) u odnosu na uzrast kod svih ispitanica.

Grafikon III.H.2 prikazuje odnos zapremina ovarijuma i uterusa u odnosu na uzrast kod pacijentkinja sa regularnim cilusima.

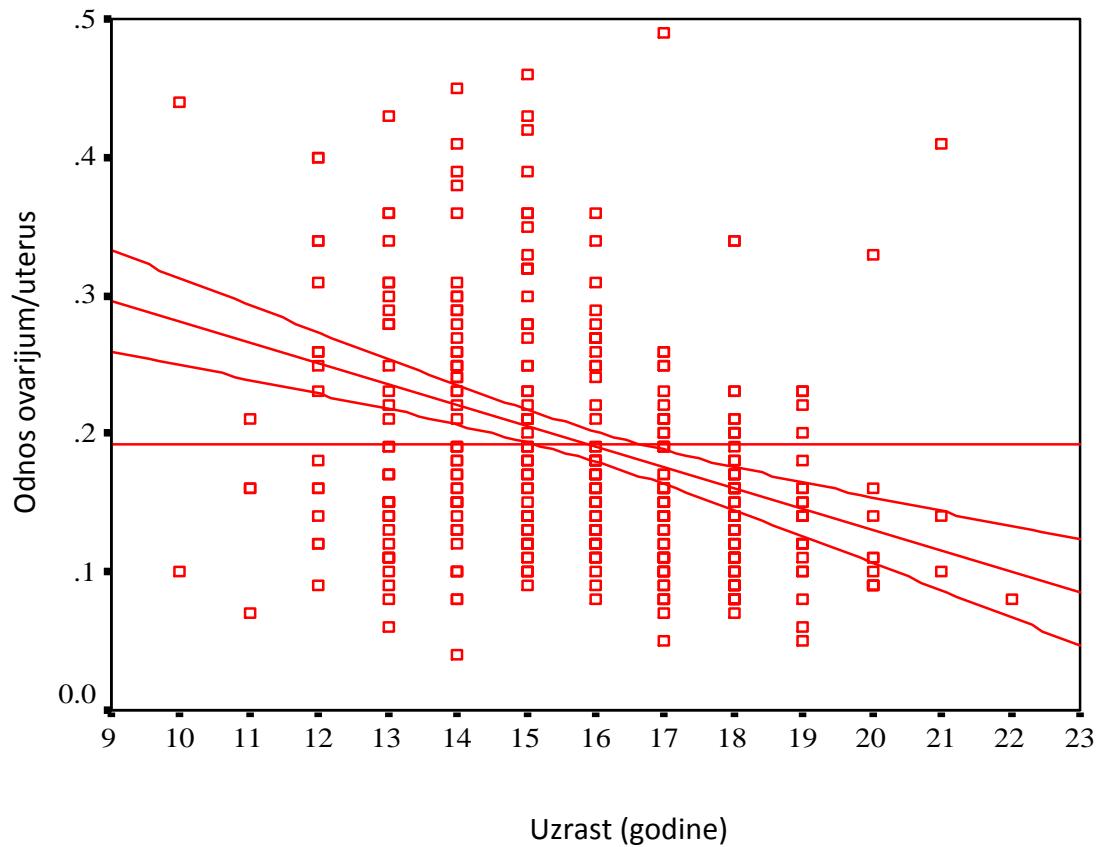


Grafikon III.H.2: Dijagram rasipanja, odnos zapremina ovarijuma i uterusa u odnosu na uzrast kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil. Prikazan je i presek između odnosa zapremina ovarijuma i uterusa i linearnog modela.

U grafikonu III.H.2 vidi se da dolazi do smanjenja odnosa zapremine ovarijuma i uterusa u odnosu na uzrast kod ispitanica sa regularnim ciklusima. Prikazane su estimacione krive, izračunate na osnovu prethodno pomenute linearne jednačine, koje odgovaraju 5., 50., i 95. percentilu. Prikazan je i presek između odnosa zapremina ovarijuma i uterusa i linearног modela.

Statistička analiza podataka pokazuje veoma visoko statistički značajno smanjenje odnosa volumena ovarijuma i uterusa ($r=0.47$; $p<0.001$) u odnosu na uzrast kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima.

Grafikon III.H.3 prikazuje odnos zapremina ovarijuma i uterusa u odnosu na uzrast kod pacijentkinja sa iregularnim cilusima.



Grafikon III.H.3: Dijagram rasipanja, odnos zapremina ovarijuma i uterusa u odnosu na uzrast kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil. Prikazan je i presek između odnosa zapremina ovarijuma i uterusa i linearnog modela.

U grafikonu III.H.3 vidi se da dolazi do smanjenja odnosa zapremine ovarijuma i uterusa u odnosu na uzrast kod ispitanica sa iregularnim ciklusima. Prikazane su estimacione krive, izračunate na osnovu prethodno pomenute linearne jednačine, koje odgovaraju 5., 50., i 95. percentilu. Prikazan je i presek između odnosa zapremina ovarijuma i uterusa i linearnog modela.

Statistička analiza podataka pokazuje veoma visoko statistički značajno smanjenje odnosa volumena ovarijuma i uterusa ($r=0.30$; $p<0.001$) u odnosu na uzrast kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima.

I. Morfološki nalaz ovarijuma

U tabeli III.I.1 prikazani su, procentualno, nalazi homogenih, mikrocističnih, multicističnih i makrocističnih ovarijuma kod svih pacijentkinja i u odnosu na ginekološku godinu.

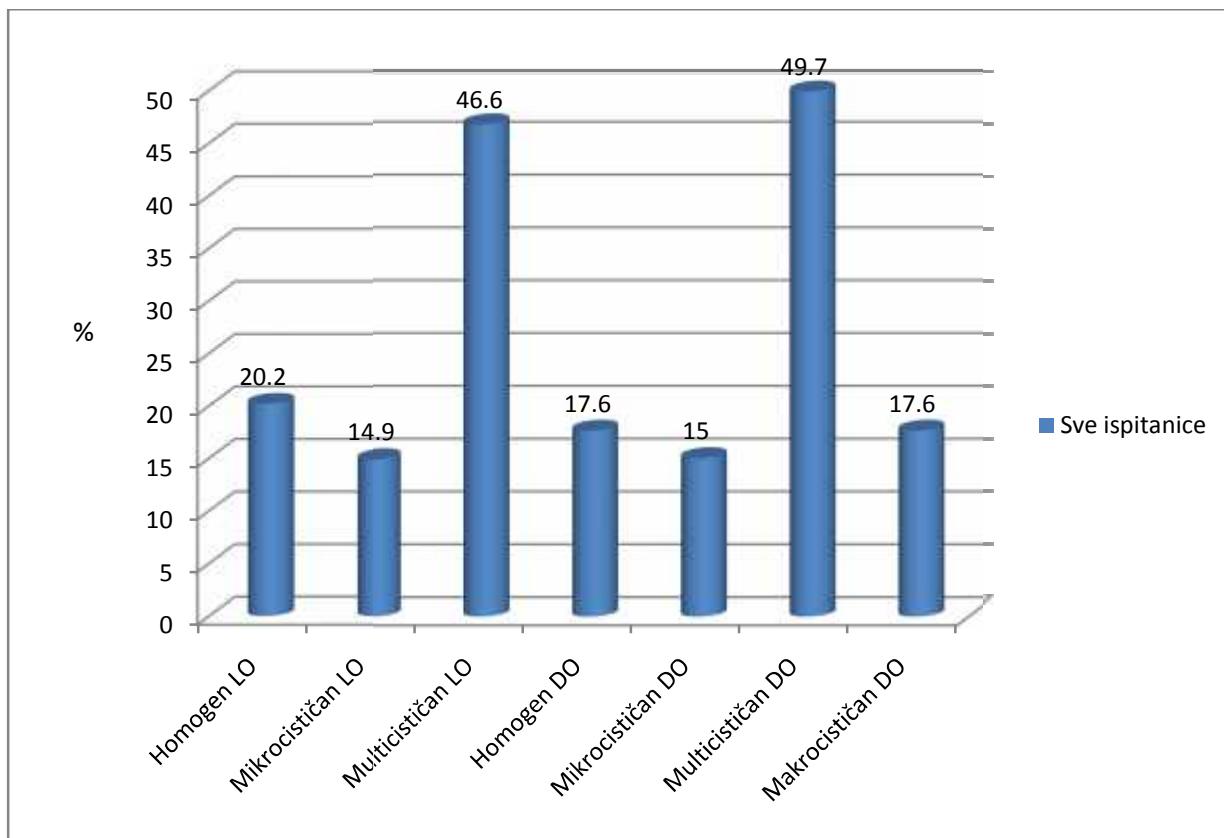
Tabela III.I.1: Procenat nalaza homogenih, mikrocističnih, multicističnih i makrocističnih ovarijuma kod svih pacijentkinja i u odnosu na ginekološku godinu

		Levi ovarijum				Desni ovarijum			
		Homogeni ovarijum (%)	Mikrocistični ovarijum (%)	Multicistični ovarijum (%)	Makrocistični ovarijum (%)	Homogeni ovarijum (%)	Mikrocistični ovarijum (%)	Multicistični ovarijum (%)	Makrocistični ovarijum (%)
Sve ispitanice		20.2	14.9	46.6	18.3	17.6	15	49.7	17.6
I ginekološka godina	RC	14.1	12.7	56.3	16.9	13.2	13.2	56.6	17.1
	IC	11.7	14.3	48.1	26	7.1	10.8	56.6	25.3
	Ukupno	12.8	13.5	52	21.6	10.1	11.9	56.6	21.4
II ginekološka godina	RC	17.7	16.5	63.3	2.5	13.6	17	65.9	3.4
	IC	9.6	14.5	45.8	30.1	10.2	14.8	44.3	30.7
	Ukupno	13.6	15.4	54.3	16.7	11.9	15.9	55.1	17
IV ginekološka godina	RC	32.5	30	32.5	5	32.6	26.7	34.9	5.8
	IC	18.9	8.4	49.5	23.2	18.6	9.8	52	19.6
	Ukupno	25.1	18.3	41.7	14.9	25	17.6	44.1	13.3
VI ginekološka godina	RC	50.8	18.5	27.7	3.1	40	20	34.3	5.7
	IC	12.8	7.4	46.8	33	10.1	10.1	50.5	29.3
	Ukupno	28.3	11.9	39	20.8	22.5	14.2	43.8	19.5

U tabeli III.I.1 kod svih ispitanica, nevezavno za regularnost menstrualnog ciklusa, najzastupljeniji je ultrazvučni morfološki nalaz multicističnog ovarijuma i to za desni u 49.7%, a za levi u 46.6% slučajeva. Homogeni ovarijumi su nađeni za desni jajnik u 17.6% a za levi u 20.2 % pacijentkinja. Desni ovarijum je mirkocističan kod 15%, a levi kod

14.9% devojaka. Ultrazvučno ocenjen desni ovarijum kao marocističan je u 17.6%, dok je levi makrocističan u 16.9% slučajeva.

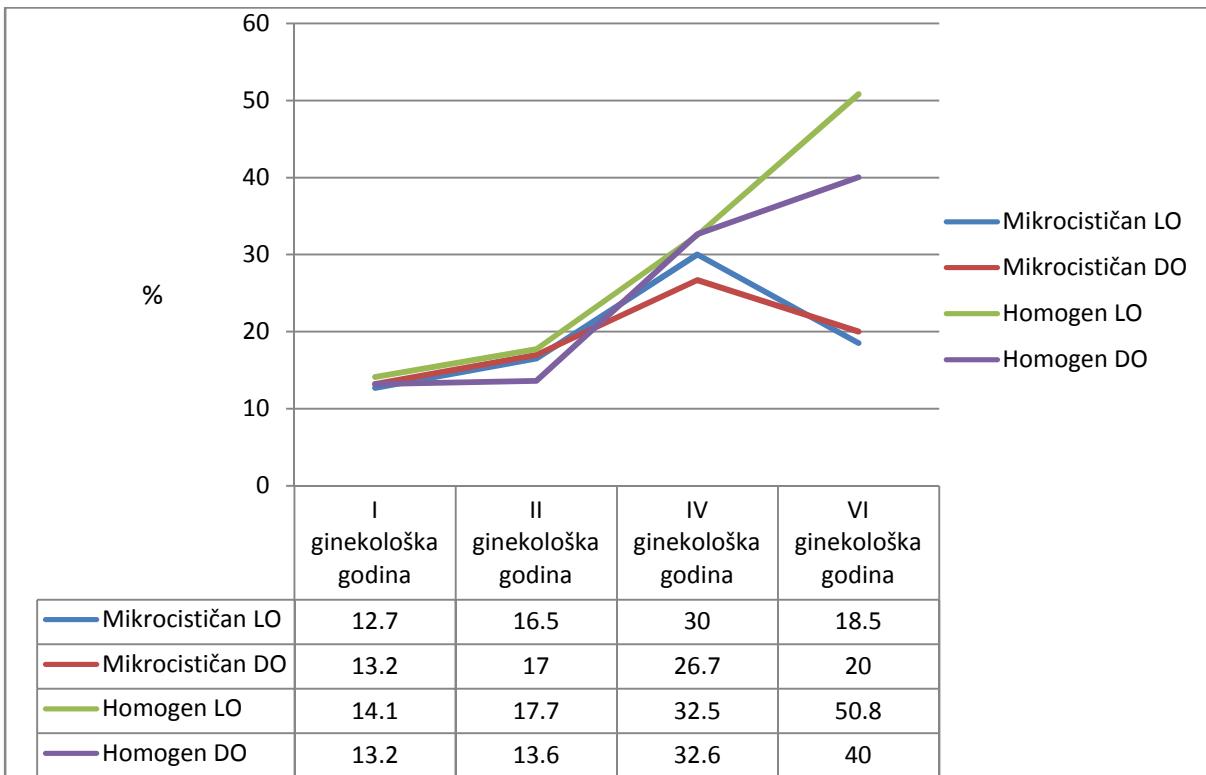
Grafikon III.I.1 prikazuje morfološku strukturu desnog i levog ovarijuma kod svih ispitanica, bez obzira na regularnost menstrualnog ciklusa.



Grafikon III.I. 1 : Morfološka struktura desnog i levog ovarijuma kod svih ispitanica

Iz grafikona III.I.1 se može uočiti da je multicističan ovarijum najčešći ultrazvučni morfološki nalaz za desni (49.7%) i levi (46.6%) ovarijum.

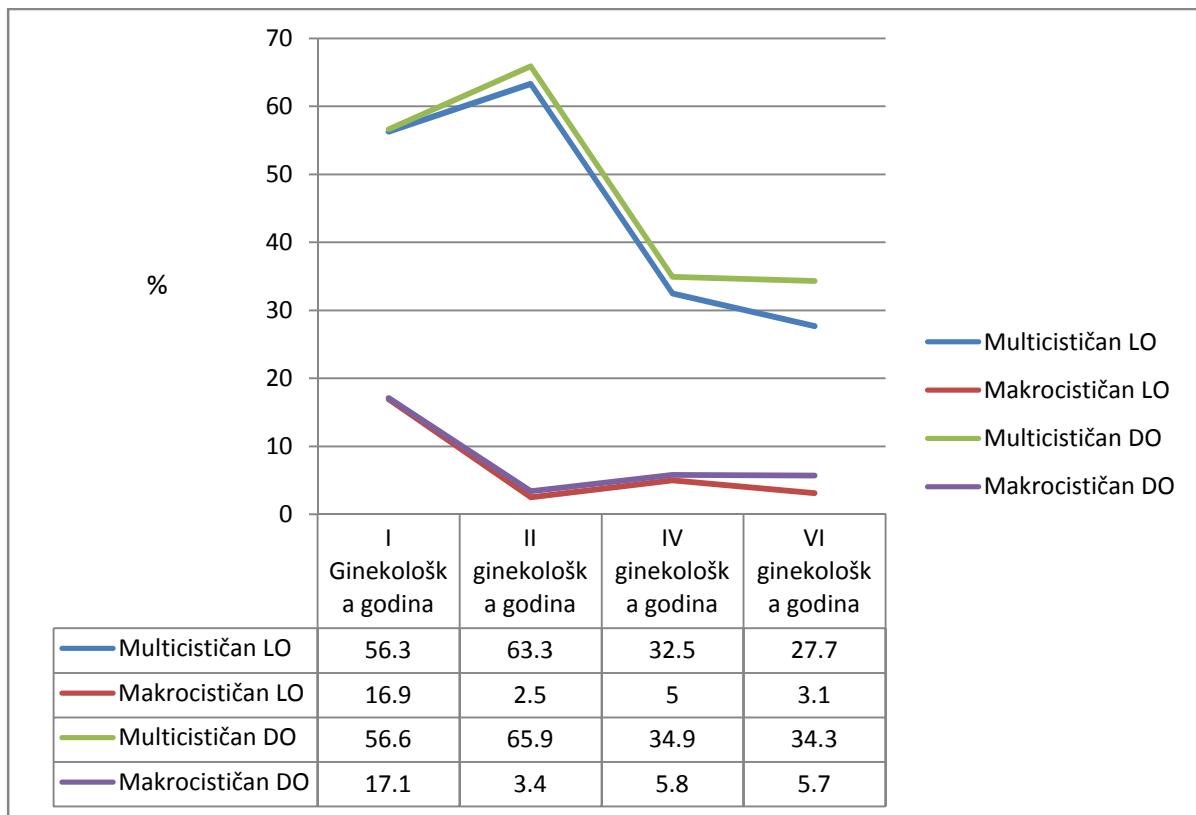
Grafikon III.I.2 prikazuje zastupljenost nalaza homogenog i mirkocističnog levog i desnog ovarijuma u odnosu na ginekološku godinu kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima.



Grafikon III.I.2 Morfološki homogen i mikrocističan levi i desni ovarijum u odnosu na ginekološku godinu kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima

U grafikonu III.I.2 je nalaz homogenog i mikrocistočnog ovarijuma kod pacijentkinja sa regularnim menstrualnim ciklusima. Moguće je uočiti porast nalaza homogenog ovarijuma od prve do šeste ginekološke godine i to za levi ovarijum od 14.1% do 50.8% a za desni od 13.2% do 40%. Za mikrocističan ovarijum se uočava trend porasta do četvrte ginekološke godine, a zatim pad u šestoj ginekološkoj godini, tako da u prvoj ginekološkoj godini mikrocistični levi ovarijum se viđa kod 12.7% a kod desnog ovarijuma u 13.2% slučajeva. U šestoj ginekološkoj godini levi jajnik je mikrocističan kod 18.5% a desni kod 20% pacijentkinja sa regularnim ciklusima.

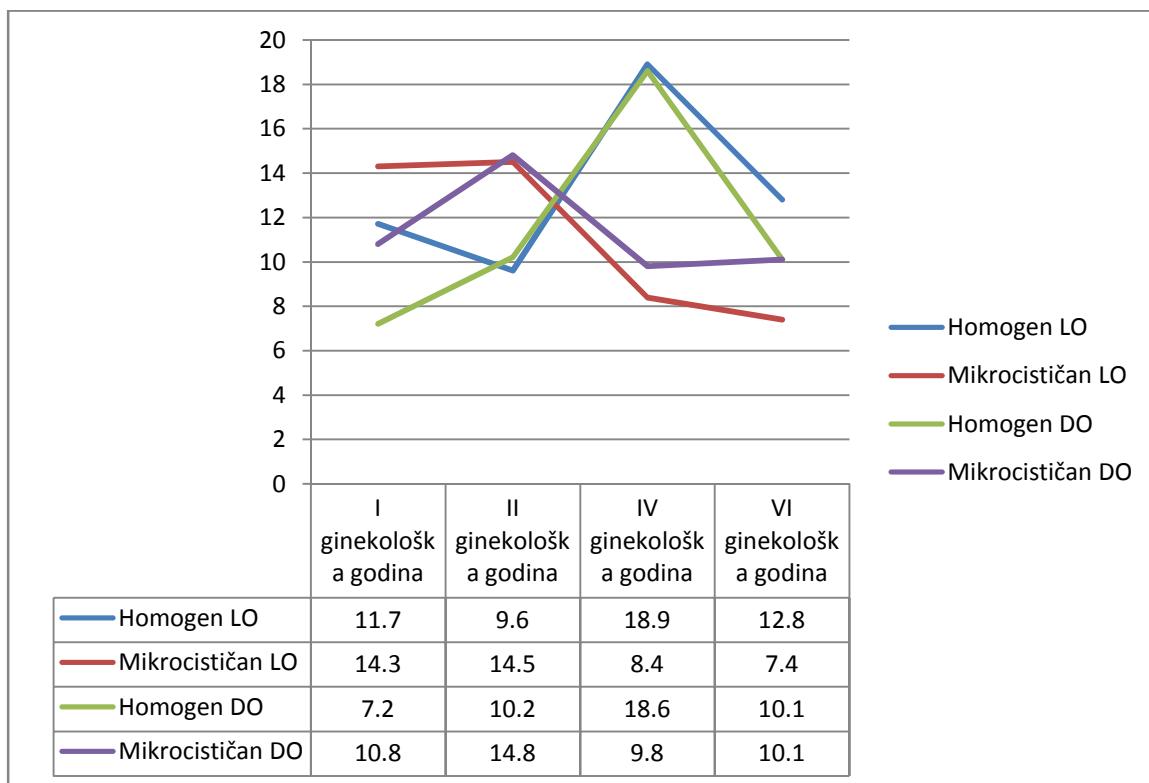
Grafikon III.I.3 ilustruje nalaz multicističnog i makrocističnog morfološkog izgleda levog i desnog ovarijuma kod pacijentkinja sa regularnim menstrualnim ciklusima.



Grafikon III.I.3 Multicistični i makrocistični izgled levog i desnog ovarijuma kod pacijentkinja sa regularnim menstrualnim ciklusima.

U grafikonu III.I.3 je nalaz multicističnog i makrocističnog ovarijuma kod pacijentkinja sa regularnim menstrualnim ciklusima. Moguće je uočiti trend pada nalaza multicističnog ovarijuma od prve do šeste ginekološke godine i to za levi ovarijum od 56.3% do 27.7% a za desni od 56.6% do 34.3%. Za makrocističan ovarijum uočava se, takođe, trend pada od prve do šeste ginekološke godine, tako da u prvoj ginekološkoj godini makrocistični levi ovarijum se viđa kod 16.9% a kod desnog ovarijuma u 17.1% slučajeva. U šestoj ginekološkoj godini levi jajnik je makrocističan kod 3.1% a desni kod 5.7% pacijentkinja sa regularnim ciklusima.

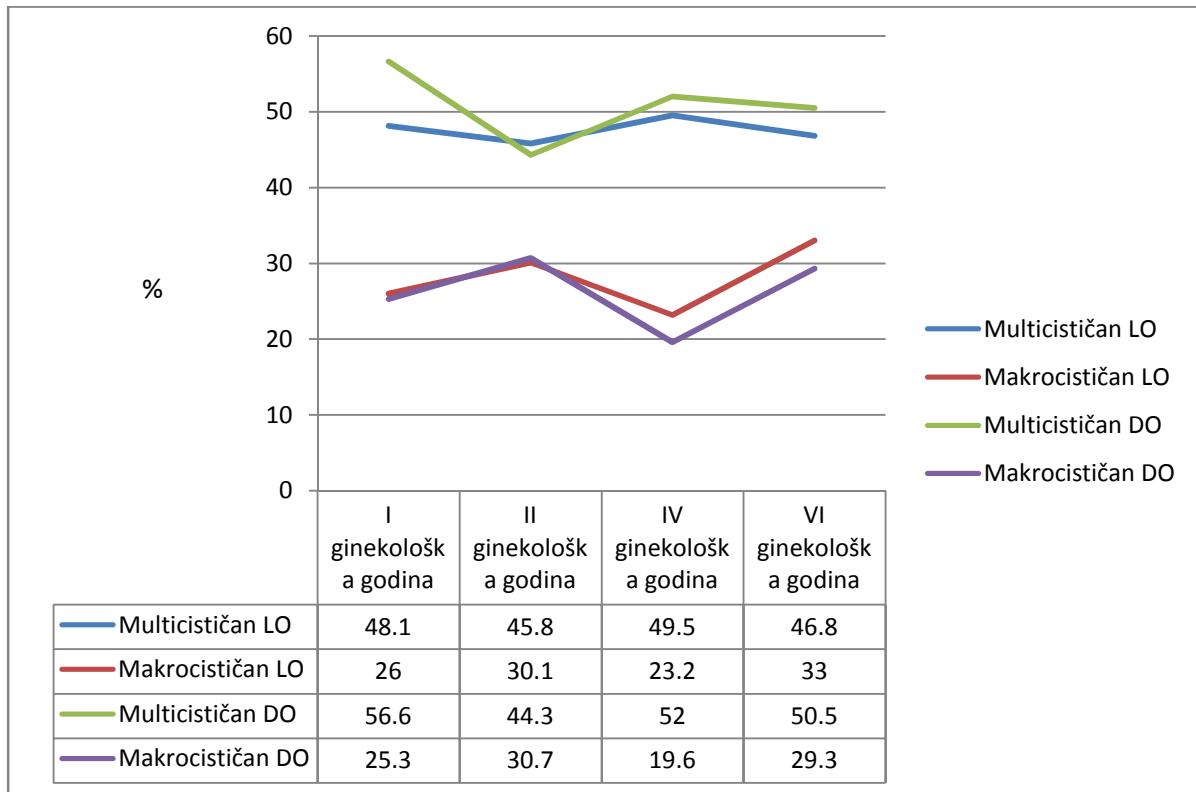
Grafikon III.I.4 prikazuje procenat nalaza homogenog i mikrocističnog desnog i levog jajnika kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima.



Grafikon III.I.4: Homogen i mikrocistični izgled desnog i levog jajnika kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima

U grafikonu III.I.4 prikazan je nalaz homogenog i mikrocistočnog ovarijuma kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima. Nalaz homogenog levog ovarijuma u prvoj ginekološkoj godini je 11.7% a desnog 7.2%. U šestoj ginekološkoj godini levi homogeni ovarijum je nađen kod 12.8%, a desni homogeni ovarijum kod 10.1% slučajeva. Mikrocistični levi ovarijum u prvoj godini je bio zastupljen kod 14.3% a u šestoj kod 7.4% pacijentkinja. Mikrocistični desni ovarijum, u prvoj ginekološkoj godini, nađen je kod 10.8% a u šestoj kod 10.1% pacijentkinja.

Grafikon III.I.5 prikazuje procenat nalaza multicističnog i makrocističnog desnog i levog jajnika kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima.



Grafikon III.I.5: Multicističan i makrocistični izgled desnog i levog jajnika kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima

U grafikonu III.I.5 primećuje se trend porasta nalaza makrocističnog desnog i levog ovarijuma od prve do šeste ginekološke godine. Tako je procenat makrocističnog levog ovarijuma, u prvoj ginekološkoj godini 26% a u šestoj 33%, dok je procenat makrocističnog desnog ovarijuma, u prvoj ginekološkoj godini 25.3% a u šestoj 29.3%. U prvoj ginekološkoj godini multicističan levi ovarijum je viđen kod 48.1% a multicističan desni ovarijum u 56.6% slučajeva. U šestoj ginekološkoj godini, procenat multicističnog levog ovarijuma je 46.8% a desnog 50.5%.

Statistička analiza podataka prikazanih u tabeli III.I.1 i grafikonima III.I.1, III.I.2, III.I.3, III.I.4 i III.I.5 pokazuje da u prvoj ginekološkoj godini nema statistički značajne razlike u morfologiji desnog i levog ovarijuma u odnosu na regularnost menstrualnog ciklusa ($p>0.05$).

U drugoj ginekološkoj godini postoji vrlo visoko statistički značajna razlika u morfološkom izgledu desnog ovarijuma u odnosu na regularnost ciklusa ($p<0.001$). Postoji vrlo visoko statistički značajna razlika u morfologiji desnog ovarijuma između grupe pacijentkinja sa regularnim i grupe sa iregularnim menstrualnim ciklusima ($p<0.001$). Zatim, postoji visoko statistički značajna korelacijska povezanost morfologije desnog ovarijuma i regularnosti ciklusa ($r=0.236$; $p<0.01$).

Postoji vrlo visoko statistički značajna razlika u morfologiji levog ovarijuma između grupe pacijentkinja sa regularnim i grupe sa iregularnim menstrualnim ciklusima ($p<0.001$). Zatim, postoji vrlo visoko statistički značajna korelacijska povezanost morfologije levog ovarijuma i regularnosti ciklusa ($r=0.275$; $p<0.001$).

U četvrtoj ginekološkoj godini postoji vrlo visoko statistički značajna razlika u morfologiji desnog ovarijuma između grupe pacijentkinja sa regularnim i grupe sa iregularnim menstrualnim ciklusima ($p<0.001$). Zatim, postoji visoko statistički značajna korelacijska povezanost morfologije desnog ovarijuma i regularnosti ciklusa ($r=0.301$; $p<0.001$).

Takođe, postoji vrlo visoko statistički značajna razlika u morfologiji levog ovarijuma između grupe pacijentkinja sa regularnim i grupe sa iregularnim menstrualnim ciklusima ($p<0.001$). Zatim, postoji vrlo visoko statistički značajna korelacijska povezanost morfologije levog ovarijuma i regularnosti ciklusa ($r=0.338$; $p<0.001$).

U šestoj ginekološkoj godini postoji vrlo visoko statistički značajna razlika u morfologiji desnog ovarijuma između grupe pacijentkinja sa regularnim i grupe sa iregularnim

menstrualnim ciklusima ($p<0.001$). Postoji visoko statistički značajna korelacijska povezanost morfologije desnog ovarijuma i regularnosti ciklusa ($r=0.0.442$; $p<0.001$).

Takođe, postoji vrlo visoko statistički značajna razlika u morfologiji levog ovarijuma između grupe pacijentkinja sa regularnim i grupu sa iregularnim menstrualnim ciklusima ($p<0.001$). Zatim, postoji vrlo visoko statistički značajna korelacijska povezanost morfologije levog ovarijuma i regularnosti ciklusa ($r=0.520$; $p<0.001$).

Urađena statistička analiza pokazuje da je kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima češći nalaz mikrocističnog i homogenog desnog ovarijuma ($p<0.001$), dok je kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima češći nalaz multi i makrocističnog desnog ovarijuma ($p<0.001$).

J. Korelacijske ultrazvučne parametare sa uzrastom, ginekološkom godinom i antropometrijskim merama

Korelacijske između srednje zapremine ovarijuma, odnosa zapremina ovarijuma i uterusa, uzrasta u trenutku nastupanja menarhe sa uzrastom, ginekološkom godinom, visinom, težinom, BMI i procentom telesnih masti prikazane su u tabeli III.J. 1.

Tabela III.J.1: Korelacijske između uzrasta i ginekološke godine sa ultrazvučnim i antropometrijskim parametrima.

	Volumen uterusa (cm^3)	Volumen ovarijuma (cm^3)	Odnos volumena jajnika i uterusa	Uzrast na menarhi (godine)
Uzrast (godine)	r=0.005*		r= -0.389*	
Ginekološke godine (godine)	r=0.597*		r= -0.483*	
Težina (kg)	r=0.176*	r=0.104'	r= -0.133"	
Visina (m)	r=0.309*		r= -0.268*	r=0.269*
BMI		r=0.132"		r= -0.096"
Procenat telesnih masti	r=0.084"	r=0.134"		r= -0.088"

Statistički značane p vrednosti za ispitane korelacije:

*p<0.001; "p<0.01; 'p<0.05

Statistička analiza podataka prikazanih u tabeli III.J.1 je pokazala da zapremina uterusa koreliše sa svim ispitivanim parametrima, osim sa BMI, visoko statistički značajno sa uzrastom pacijentkinja (r=0.005; p<0.001); visoko statistički značajno sa ginekološkim godinama (r=0.597; p<0.001); težinom (r=0.176; p<0.001); visinom (r=0.309; p<0.001); i statistički značajno sa procentom telesne masti (r=0.084; p<0.01). Zapremina jajnika koreliše statistički značajno sa težinom (r=0.104; p<0.05), visoko statistički značajno sa BMI (r=0.132, p<0.01) i procentom masnog tkiva (r=0.134; p<0.01). Odnos zapremine ovarijuma i uterusa veoma visoko statistički značajno inverzno koreliše sa uzrastom (r=-

0.389; $p<0.001$) i ginekološkom godinom ($r=-0.483; p<0.001$), dok je korelacija negativna i veoma visoko statistički značajna sa visinom ($r=-0.268; p<0.001$) i negatina i statistički značajna sa težinom ($r=-0.133; p<0.01$) kod svih ispitanica.

Kada se analiziraju iste korelacije između RC i IC grupe, zapremina jajnika inverzno koreliše sa uzrastom ($r= -0.143, p<0.05$) i ginekološkom godinom($r=-0.142, p<0.05$) kod pacijentkinja RC grupe, dok su iste korelacije pozitivne kod pacijentkinja IC grupe ($r=0.147, p<0.05$; $r= 0.055, p> 0.05$).

IV. Hormonski parametri

A. *Hormonski nalazi kod pacijentkinja*

U tabeli IV.A.1 prikazane su srednje vrednosti ispitivanih hormona i to: FSH, LH, prolaktina, odnosa LH/FSH kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu, nevezano za regularnost ciklusa.

Tabela IV.A.1: Srednje vrednosti FSH,LH, LH/FSH i prolaktina kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu

Hormon	Ginekološka godina	Sve ispitanice		
		N	SV	SD
FSH (IU/L)	I	67	5.65	2.11
	II	76	6.02	2.10
	IV	109	5.57	1.50
	VI	112	6.10	2.25
Ukupno		364	5,84	2.00
LH (IU/L)	I	67	8.13	7.66
	II	76	10.73	8.21
	IV	109	10.11	7.22
	VI	112	12.80	14.68
Ukupno		364	10.20	10.42
LH/FSH	I	67	1.55	1.65
	II	76	1.87	1.47
	IV	109	1.81	1.29
	VI	112	2.13	1.94
Ukupno		364	1.87	1.62
Prolaktin (mIU/L)	I	65	281.22	126.78
	II	74	291.23	141.16
	IV	100	294.26	131.41
	VI	105	341.93	139.69
Ukupno		344	305.69	136.69

Tabela IV.A.1 prikazuje srednje vrednosti FSH,LH, odnosa LH/FSH i prolaktina kod svih ispitanica, nezavisno od regularnosti menstrualnih ciklusa. Srednje vrednosti (SV±SD) ispitivanih hormona za sve ispitanice su: FSH 5.84 ± 2.00 IU/L; LH 10.20 ± 10.42 IU/L; odnos LH/FSH 2.13 ± 1.94 ; prolaktin 305.69 ± 136.69 mIU/L.

Statistička analiza podataka prikazanih u tabeli IV.A.1 pokazuje da postoji veoma visoko statistički značajna pozitivna korelacija između srednje vrednosti LH i ginekoloških godina ($r=0.169$; $p<0.001$). Odnos LH/FSH veoma visoko statistički značajno koreliše sa ginekološkim godinama ($r=0.175$; $p<0.001$), a uočena je, takođe, veoma visokok statistički značajna korelacija srednje vrednosti prolaktina sa ginekološkim godinama ($r=0.175$; $p<0.001$).

Tablela IV.A.2 prikazuje srednje vrednosti ispitivanih hormona i to: estradiola, testosterona, progesterona, 17OH progesterona i insulina kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu, nevezano za regularnost ciklusa.

Tabela IV.A.2: Srednje vrednosti estradiola, testosterona progesterona, 17 OH progesterona i insulina kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu

Hormon	Ginekološka godina	Sve ispitanice		
		N	SV	SD
Estradiol (pmol/L)	I	67	176.57	103.45
	II	76	209.54	124.47
	IV	108	182.01	95.72
	VI	108	193.02	130.29
Ukupno		359	190.14	114.75
Testosteron (nmol/L)	I	65	1.36	0.91
	II	76	1.68	1.01
	IV	108	1.91	1.18
	VI	111	1.95	1.25
Ukupno		360	1.77	1.14
Progesteron (nmol/L)	I	46	2.24	1.64
	II	53	2.81	2.33
	IV	83	5.64	22.52
	VI	68	2.67	1.15
Ukupno		250	3.60	13.10
17 OH progesteron (nmol/L)	I	40	3.69	2.66
	II	61	5.90	6.64
	IV	82	4.76	4.06
	VI	83	6.250	7.00
Ukupno		266	5.31	5.66
Insulin (mIU/L)	I	17	35.88	39.82
	II	22	15.46	10.30
	IV	35	19.55	15.72
	VI	26	9.05	4.63
Ukupno		100	18.70	21.14

Tablela IV.A.2 prikazuje srednje vrednosti ($SV \pm SD$) ispitivanih hormona koje su sa sve ispitanice: estradiol 190.14 ± 114.75 pmol/L; testosteron 1.77 ± 1.14 nmol/L; progesteron 3.60 ± 13.10 nmol/L; 17OH progesteron 5.31 ± 5.66 nmol/L i insulin 18.70 ± 21.14 mIU/L.

Statistička analiza podataka prikazanih u tabeli IV.A.2 pokazuje da postoji veoma visoko statistiki značajna korelacijska povezanost između vrednosti testosterona i ginekoloških godina ($r=0.190$; $p<0.001$). Vrednost progesterona takođe statistički značajno koreliše sa ginekološkim godinama ($r=0.156$; $p<0.05$) kao i 17OH progesteron ($r=0.124$; $p<0.05$). Postoji negativna korelacija između ginekoloških godina i estradiola, ali bez statističke značajnosti. Insulin statistički značajno negativno koreliše sa ginekološkim godinama ($r=-0.367$; $p<0.001$).

Povišene vrednosti testosterona su nađene kod 194 pacijentkinje (23.3%), nevezano za regularnost menstrualnog ciklusa.

B. Hormonski nalazi kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima

U tabeli IV.B.1 prikazane su vrednosti ispitivanih hormona kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim ciklusima.

Tabela IV.B.1: Ispitivani hormoni kod kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim ciklusima

	Grupa po regularnosti ciklusa	N	SV	SD	p
FSH (IU/L)	RC	97	5.77	2.17	NS
	IC	267	5.86	1.93	
LH (IU/L)	RC	97	4.42	3.06	P<0.001
	IC	267	12.98	11.20	
LH/FSH	RC	97	0.80	0.47	p<0.001
	IC	267	2.26	1.72	
Prolaktin (mIU/L)	RC	94	292.22	127.48	NS
	IC	250	310.76	139.91	
Estradiol (pmol/L)	RC	96	153.59	80.81	p<0.01
	IC	263	203.48	122.30	
Testosteron (nmol/L)	RC	96	1.15	0.63	p<0.001
	IC	264	1.99	1.20	
Progesteron (nmol/L)	RC	56	2.52	2.22	NS
	IC	194	3.91	14.79	
17 OH progesteron (nmol/L)	RC	58	15.74	3.58	p<0.01
	IC	208	14.41	6.03	
Insulin (mIJ/L)	RC	16	19.38	20.65	NS
	IC	84	18.57	21.35	

P -statistički značajna razlika

NS -nije statistički značajno

U tabeli IV.B.1 prikazane su srednje vredosti ispitivanih hormona za pacijentkinje sa regularnim i iregularnim ciklusima. U grupi pacijentkinja sa regularnim ciklusima srednje verdnosti ($SV \pm SD$) ispitivanih hormona su: FSH 5.77 ± 2.17 IU/L; LH 4.42 ± 3.06 IU/L; odnos

LH/FSH 0.8 ± 0.47 ; prolaktin 292.22 ± 127.48 mIU/L; estradiol 153.59 ± 80.81 pmol/L; testosteron 1.15 ± 0.63 nmol/L; progesteron 2.52 ± 2.22 nmol/L; 17 OH progesteron 15.74 ± 3.58 nmol/L; insulin 19.38 ± 20.65 mIU/L. U grupi pacijentkinja sa iregularnim ciklusima srednje vrednosti (SV \pm SD) ispitivanih hormona su: FSH 5.86 ± 1.93 IU/L; LH 12.98 ± 11.20 IU/L; odnos LH/FSH 2.26 ± 1.72 ; prolaktin 310.76 ± 139.91 mIU/L; estradiol 203.48 ± 122.30 pmol/L; testosteron 1.99 ± 1.20 nmol/L; progesteron 3.91 ± 14.79 nmol/L; 17 OH progesteron 14.41 ± 6.03 nmol/L; insulin 18.57 ± 21.35 mIU/L.

Statistička analiza podataka prikazanih u tabeli IV.B.1 pokazuje da su srednje vrednosti LH ($p < 0.001$), testosterona ($p < 0.001$), estradiola ($p < 0.01$) i 17 OH progesterona ($p < 0.01$) statistički značajno više kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima u odnosu na pacijentkinje sa regularnim ciklusima. Odnos LH/FSH je statistički značajno veći ($p < 0.001$) kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima. Nema statistički značajnih razlika srednjih vrednosti prolaktina, progesterona i insulina između ispitivanih grupa ($p > 0.05$).

Povišene vrednosti testosterona nađene su kod 169 pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima (39.4% pacijentkinja sa IC) i kod 25 pacijentkinja sa regularnim ciklusima (6% pacijentkinja sa RC).

U tabeli IV.B.2 prikazane su srednje vrednosti FSH, LH, odnosa LH/FSH, estradiola, testosterona i insulina kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima, a u odnosu na posmatranu ginekološku godinu.

Tabela IV.B.2: Srednje vrednosti FSH, LH, odnos LH/FSH, estradiola, testosterona insulina kod RC i IC pacijentkinja u odnosu na ginekološku godinu

Ginekološka godina		RC			IC		
		N	SV	SD	N	SV	SD
FSH (IU/L)	I	30	5.68	2.36	37	5.64	1.93
	II	19	6.02	2.21	57	6.02	2.06
	IV	20	4.97	1.46	89	5.71	1.48
	VI	28	6.29	2.27	84	6.03	2.26
LH (IU/L)	I	30	4.16	2.79	37	11.36	8.81
	II	19	3.75	1.88	57	13.06	8.19
	IV	20	3.33	1.15	89	11.64	7.14
	VI	28	5.98	4.25	84	15.07	16.17
LH/FSH	I	30	0.79	0.48	37	2.17	1.99
	II	19	0.63	0.28	57	2.28	1.47
	IV	20	0.71	0.30	89	2.06	1.30
	VI	28	0.99	0.59	84	2.51	2.09
Estradiol (pmol/L)	I	30	139.84	48.92	37	206.36	125.13
	II	19	178.94	115.01	57	219.73	126.79
	IV	20	167.42	76.59	88	185.33	99.64
	VI	27	140.8	82.13	81	210.43	138.87
Testosteron (nmol/L)	I	30	1.22	0.79	36	1.48	0.99
	II	19	0.95	0.61	57	1.92	1.00
	IV	20	1.25	0.58	88	2.05	1.23
	VI	28	1.15	0.49	83	2.22	1.32
Insulin (mIJ/L)	I	4	39.68	34.28	13	17.62	14.87
	II	4	13.26	6.83	18	15.96	11.03
	IV	5	14.85	10.47	30	20.33	16.44
	VI	3	8.00	1.49	23	9.20	4.90

Tabela IV.B.2 prikazuje srednje vrednosti i standardne devijacije izučavanih hormonskih parametara kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima, u zavisnosti od ginekološke godine. Radi analize podataka, urađena je analiza linearog trenda za svaki parametar i izračunate su linearne jednačine $y = ax+b$, u kojima y predstavlja posmatrani parametar (vrednost hormona); x ginekološku godinu, a b je konstanta izračunata uz pomoć SPSS softvera za svaku varijablu.

Vrednost FSH pokazuje linearni trend porasta tokom prvih 6 ginekoloških godina, kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima, bez statističke značajnosti.

$$y_{FSH \text{ regularni ciklusi}} = 0.078x + 5.545; r=0.17$$

Kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima takođe postoji linearni trend porasta vrednosti FSH od prve do šeste ginekološke godine, bez statističke značajnosti, a linija trenda je znatno strmija u odnosu na liniju trenda FSH kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima.

$$y_{FSH \text{ iregularni ciklusi}} = 0.086x + 5.635; r=0.54$$

Linearni trend LH pokazuje pad od prve do četvrte ginekološke godine kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima.

$$y_{LH \text{ regularni ciklusi}} = -0.415x + 4.57; r=1$$

U šestoj ginekološkoj godini LH dostiže vrednost koja odgovara opsegu normalnih vrednosti opšte populacije pacijentkinja adultnog uzrasta sa regularnim ciklusima.

Kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima, LH pokazuje linearni trend porasta od prve do četvrte ginekološke godine.

$$y_{LH \text{ iregularni ciklusi}} = 0.14x + 11.74; r=0.154$$

Linija trenda LH i nakon četvrte ginekološke godine zadržava trend rasta.

$$Y_{LH \text{ iregularni ciklusi}} = 0.971x + 10.35; r=0.73$$

Uočeni trend LH je bez statističke značajnosti.

Vrednost testosterona pokazuje pozitivan trend rasta u prvih šest ginekoloških godina, bez statističke značajnosti, kod pacijentkinja sa RC.

$$Y_{Testosteron \text{ regularni ciklusi}} = 0.009x + 1.12; r=0.086$$

Isti trend pozitivnog porasta vrednosti testosterona se uočava i kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima.

$$Y_{Testosteron \text{ iregularni ciklusi}} = 0.235x + 1.33; r=0.96$$

Vrednost insulina ima linearni trend pada vrednosti u prvih šest ginekoloških godina, bez statističke značajnosti, kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima.

$$Y_{Insulin \text{ regularni ciklusi}} = -9.345x + 42.31; r=0.85$$

Vrednost insulina ima linearni trend pada vrednosti (ali manje strm u odnosu na trend kod pacijentkinja sa RC) u prvih šest ginekoloških godina, bez statističke značajnosti, kod pacijentkinja sa IC.

$$Y_{Insulin \text{ iregularni ciklusi}} = -2.089x + 21.00; r=0.56$$

C. Korelacija hormonskih parametara i ovariijuma

Izračunate su korelacije hormonskih parametara u odnosu na srednju vrednost volumena ovariijuma kod svih ispitanica bez obzira na regularnost ciklusa i prikazane su u tabeli IV.C.1

Tabela IV.C.1: Korelacijske vrednosti između volumena ovariijuma i hormonskih parametara

	Volumen ovariijuma (cm^3)	p
FSH	r=0.147	<0.05
LH	r=0.196	<0.001
LH/FSH	r=0.196	<0.01
Testosteron	r=0.139	<0.05
17 OH progesteron	r=0.270	<0.01

p- statistička značajnost korelacijske vrednosti

U tabeli IV.C1 prikazane su korelacije hormonskih parametara u odnosu na srednju vrednost volumena ovariijuma. Postoji statistički značajna korelacija između volumena ovariijuma i FSH ($r=0.147$; $p<0.05$), kao i između volumena ovariijuma i testosterona ($r=0.139$; $p<0.05$). Uočena je visoko statistički značajna korelacija između volumena ovariijuma i 17 OH progesterona ($r=0.270$; $p<0.01$) i volumena ovariijuma sa odnosom LH/FSH ($r=0.196$; $p<0.01$). Korelacija između LH i volumena ovariijuma je veoma visoko statistički značajna ($r=0.196$; $p<0.01$).

V. Metabolički parametri

Analiza metaboličkih parametara u ovoj studiji je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika u vrednosti insulina kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim ciklusima (tabela IV.B.1). Kod 50 pacijentkinja je urađena analiza dvočasovnog OGTT i nađeno je da u 8% slučajeva postoji poremećaj u metabolizmu glukoze i hiperisulinemija.

U tabeli V.1 prikazan je procenat pacijentkinja sa povišenim vrednostima glikemije i insulinemije na gladan stomak kod svih ispitanica i u odnosu na regularnost menstrualnog ciklusa.

Tabela V.1. Procenat pacijentkinja sa povišenim vrednostima glikemije i insulinemije

	Glikemija>6.11 mmol/L	Insulinemija>24.9 mIJ/L
	%	%
RC	2	3
IC	5	13
Sve ispitanice	7	16

Tabela V.1 prikazuje procenat pacijentkinja sa povišenim vrednostima glikemije i insulinemije kod svih pacijentkinja i u odnosu na regularnost menstrualnog ciklusa. Povišene vrednosti glikemije su nađene kod 7% svih ispitanica od čega je 2% u grupi sa RC i 5% u grupi IC. Povišene vrednosti insulinemije su nađene kod 16% od svih pacijentkinja, od čega kod 3% pacijentkinja RC i 13% pacijentkinja IC grupe.

Nije nađena statistički značajna povezanost između BMI, procenta telesne masti i vrednosti insulina. Postoji statistički značajna korelacija između vrednosti insulina i

testosterona ($r=0.200$; $p<0.05$) u ispitivanoj grupi bez obzira na regularnost menstrualnog ciklusa.

Urađena je analiza vrednosti testosterona kod pacijentkinja sa povišenim HOMA indeksom (iznad 2,5), u zavisnosti od menstrualnog ciklusa, što je prikazano u tabeli V.2.

Tabela V.2. Testosteron kod pacijentkinja sa i bez insulinske rezistencije u zavisnosti od regularnosti menstrualnog ciklusa

HOMA < 2.5			
RC	N	SV	SD
Testosteron (nmol/L)	9	0.92	0.38
HOMA ≥ 2.5			
IC	N	SV	SD
Testosteron (nmol/L)	45	2.17	1.45

Tabela V.2 prikazuje vrednosti testosterona kod pacijentkinja sa normalnim i povišenim vrednostima HOMA indeksa, u zavisnosti od regularnosti menstrualnog ciklusa. Postoje statistički značajno niže vrednosti testosterona kod pacijentkinja sa regularnim menstrualnim ciklusima koje nemaju insulinsku rezistenciju u odnosu na pacijentkinje sa iregularnim ciklusima koje imaju vrednost HOMA indeksa jednaku ili veću od 2.5 ($p<0.05$).

VI. Karakteristike pacijentkinja sa PCOS

Od ukupnog broja pacijentkinja izdvojeni su slučajevi koji ispunjavaju tri Roterdamska kriterijuma za postavljanje dijagnoze PCOS (The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop Group, 2004).

Osamdeset pet pacijentkinja ispunjava Roterdamske kriterijume što čini 10% od ukupnog broja pacijentkinja.

Tabela VI.1 prikazuje hormonske i metaboličke parametre kod PCOS pacijentkinja.

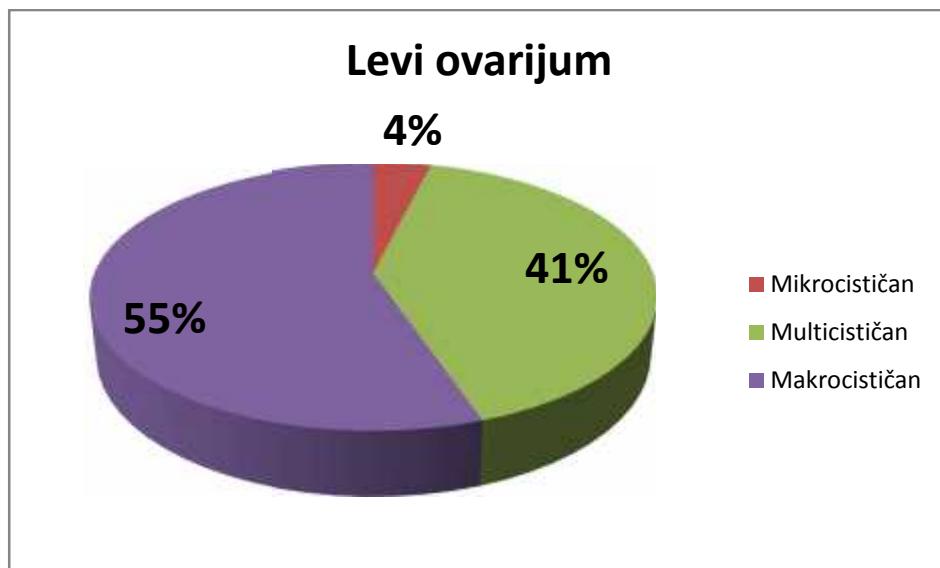
Tabela VI.1 Hormonski, metabolički i antropometrijski parametri kod PCOS pacijentkinja

	Pacijentkinje sa PCOS	
	SV	SD
Testosteron (nmol/L)	2.38	1.58
Estradiol (pmol/L)	189.81	101.04
LH (IJ/L)	17.03	18.95
FSH (IJ/L)	6.49	2.41
LH/FSH	2.70	2.6
17 OH progesteron (nmol/L)	7.38	7.31
Insulin (mIJ/L)	14.69	15.33
Težina (kg)	59.12	11.3
Visina (m)	1.66	0.06
BMI	21.44	3.63

U tabeli VI.1 prikazani su hormonski, metabolički i antropometrijski parametri kod pacijentkinja sa PCOS-om. Srednja vrednost testosterona je 2.38 nmol/L i povišena je u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti (koja je 1,5 nmol/L). Statistička analiza

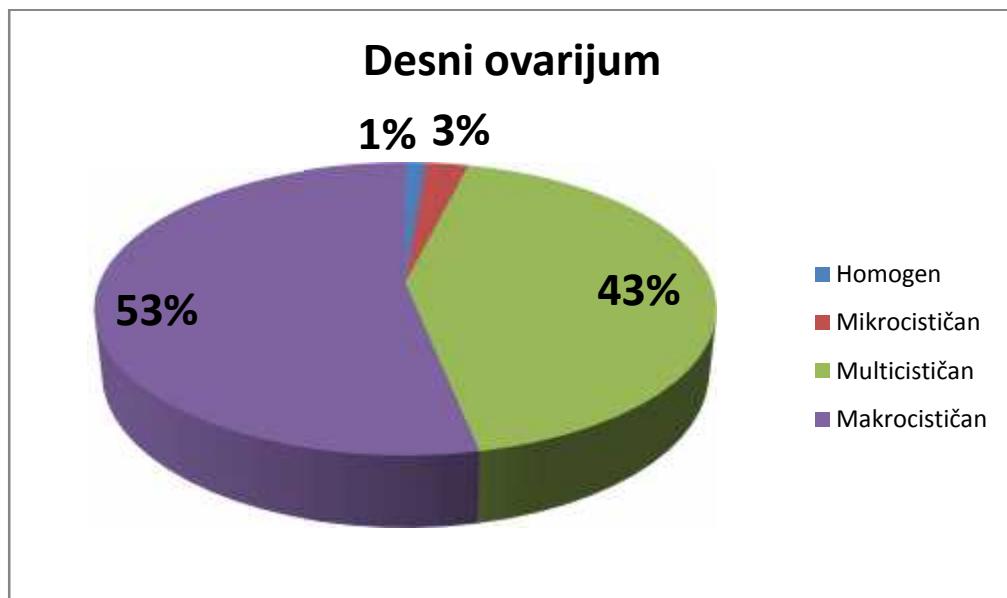
podataka pokazuje da srednja vrednost testosterona grupe pacijentkinja sa PCOS je vrlo visoko statistički viša u odnosu na srednju vrednost cele ispitivane grupe ($p<0.001$). Srednja vrednost estradiola se ne razlikuje statistički u odnosu na srednju vrednost estradiola za celu ispitivanu grupu. Srednja vrednost LH je vrlo visoko statistički značajno veća kod pacijentkinja sa PCOS u odnosu na srednju vrednost LH za celu ispitivanu grupu ($p<0.001$). Odnos LH/FSH je vrlo visoko statistički značajno viši kod PCOS pacijentkinja u odnosu na sve ispitanice ($p<0.001$). Srednja vrednost 17 OH Pg je statistički značajno veća kod pacijentkinja sa PCOS u odnosu na srednju vrednost 17 OH Pg za celu ispitivanu grupu ($p<0.05$). Srednja vrednost insulina se ne razlikuje statistički značajno kod pacijentkinja sa PCOS u odnosu na srednju vrednost insulina za celu ispitivanu grupu ($p>0.05$). Povišene vrednosti insulina su nađene kod 3 pacijentkinje (3.53%). Ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj visini između PCOS pacijentkinja i cele ispitivane grupe, ali se notira statistički značajno viša telesna težina ($p<0.05$) i BMI ($p<0.05$) kod PCOS pacijentkinja u odnosu na sve ispitanice.

Dalje je analiziran morfološki nalaz ovarijuma, što je grafički prikazano u grafikonu VI.1 za levi, i grafikonu VI.2 za desni ovarijum.



Grafikon VI.1: Morfološki nalaz levog ovarijuma kod pacijentkinja sa PCOS

Grafikon VI.1 ilustruje morfološki nalaz levog ovarijuma kod pacijentkinja sa PCOS-om. Najčešći ultrazvučni nalaz na levom ovarijumu je makrocističan ovarijum koji je opisan u 55% slučajeva. Multicističan ovarijum viđen je kod 41%, a mikrocističan kod 4% pacijentkinja. Ultrazvučno nije viđen nalaz homogenog levog jajnika.



Grafikon VI.2: Morfološki nalaz desnog ovarijuma kod pacijentkinja sa PCOS

Grafikon VI.2 ilustruje morfološki nalaz desnog ovarijuma kod pacijentkinja sa PCOS-om. Najčešći ultrazvučni nalaz na levom ovarijumu je makrocističan ovarijum koji je opisan u 53% slučajeva, dok je multicističan ovarijum viđen kod 43%, mikrocističan kod 3% i homogen ovarijum kod 1% pacijentkinja.

Dalja statistička analiza pokazala je da je u grupi pacijentkinja sa PCOS zastupljenost makrocističnog desnog jajnika vrlo visko statistički značajno češća u odnosu na učestalost makrocističnog desnog jajnika u celoj grupi ($p<0.001$). Isto je nađeno i za levi makrocistični jajnik ($p<0.001$). U grupi pacijentkinja sa PCOS zastupljenost multicističnog kod desnog, kao i kod levog jajnika nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na sve ispitnice. U grupi pacijentkinja sa PCOS zastupljenost mikrocističnog desnog jajnika

je visko statistički značajno ređa u odnosu na učestalost mikrocističnog desnog jajnika u celoj grupi ($p<0.01$). Isto je nađeno i za levi mikrocistični jajnik ($p<0.01$). U grupi pacijentkinja sa PCOS zatupljenost homogenog desnog jajnika je vrlo visko statistički značajno ređa u odnosu na učestalost homogenog desnog jajnika u celoj grupi ($p<0.001$). Isto je nađeno i za levi homogeni jajnik ($p<0.001$).

Vrednost testosterona statistički značajno koreliše sa makrocističnom morfologijom levog ($r= 0.260$; $p<0.05$) i desnog ($r= 0.279$; $p<0.05$) jajnika.

DISKUSIJA

Studije koje se bave izučavanjem antropometrijskih, ultrazvučnih, hormonskih i metaboličkih karakteristika razvoja unutrašnjih genitalnih organa nakon menarhe, retke su u svetu, a na našim prostorima, po našim saznanjima, prema nama dostupnoj literaturi, ovo je prva studija koja se bavi izučavanjem ove problematike.

Menarha je važan znak pubertetskog razvoja i odražava brojne endokrinološke i endometrijalne promene u organizmu devojčice (77). Direktno ili indirektno, menarha je, takođe, odraz socioekonomskih, nutritivnih, geografskih uslova i uticaja činilaca spoljašnje sredine na organizam deteta u dатој populaciji (78).

Rezultati naše studije ukazuju da je uzrast u kome se javlja menarha na našim prostorima, u periodu kada je rađena ova studija (2008/2013. godina), 12.76 godina. Nije nađeno da postoji razlika u trenutku pojave menarhe između pacijentkinja sa regularnim i iregularnim ciklusima. Naši rezultati su u skladu sa dostupnim podacima iz literature koji ukazuju da se menarha javlja između 12. i 13. godine u dobro hranjenoj populaciji, u razvijenim zemljama (68). Uzrast u kome se javlja menarha, kod naših ispitanica, odgovara uzrastu u trenutku nastupanja prve menstruacije u Evropskoj populaciji (79, 80, 8). Ovaj nalaz bi mogao da ukaže da su uslovi života i životne sredine adolescentkinja u Srbiji uporedivi sa uslovima u kojima se nalaze adolescentkinje u Evropi.

Retki su dostupni podaci iz literature koji pokazuju uzrast u kome nastupa menarha na našim prostorima. Vreme nastajanja menarhe u populaciji devojčica u Beogradu 1973./1974. godine iznosilo je 13.6 godina (46). Novija istraživanja na našim prostorima urađena 2002/2003. godine ukazuju da je prosečno vreme pojave menarhe 12.17 godina, u regionu Bačke Palanke (82), dok je u studiji koja je urađena u Novom Sadu, menarha notirana u uzrastu od 12.22 godine (66).

Podaci iz literature govore o smanjenju uzrasta javljanja menarhe za oko 0.3 godine, na svakih deset godina do polovine dvadesetog veka (65). Od tog perioda notira se usporenje sekularne varijacije uzrasta u kojem se javlja menarha u razvijenim zemljama, koje se može objasniti dostizanjem platoa osjetljivosti hipotalamo-hipofizne ose na nutritivne faktore i dostizanjem ravnoteže u higijensko-dijetetskim uslovima rasta devojčica u razvijenim zemljama. U zemljama u razvoju i dalje se može pratiti smanjenje uzrasta javljanja menarhe (65).

Ako uzmemo u obzir podatak da je vreme javljanja menarh u našoj zemlji, sedamdesetih godina prošlog veka bilo, kako je napred već rečeno 13.6 godina, možemo da zaključimo da rezultati naše studije potvrđuju smanjenje uzrasta menarhe na našim prostorima. Ovaj podatak prati trend opisan u literaturi i odgovara usporenju sekularne varijacije uzrasta pojave menarhe u razvijenim zemljama do šezdesetih godina dvadesetog veka. Razmatrajući zaključke studija Rakićeve (66) i Kolareva (82) naši rezultati ukazuju na stariji prosečan uzrast pojave menarhe. Moguće je da rezultati naše studije govore u prilog mogućnosti usporenja sekularnog trenda, tj. eventualnog dostizanja platoa osjetljivosti HPO ose na faktore životne sredine u Srbiji. S obzirom na različitu metodologiju primenjenu u navedenim istraživanjima (66, 82) i našoj studiji, nalaz mogućeg usporenja sekularnog trenda pojave menarhe u Srbiji može se uslovno uzeti, ali smo ga izneli u ovoj studiji jer smo mišljenja da može da ima naučni doprinos. Da bi se utvrdila ili opovrgla mogućnost usporenja sekularnog trenda u našoj zemlji, bilo bi neophodno ispitati uzrast u kome se javlja menarha naše populacije, kroz studije sa metodologijom usmerenom u pravcu utvrđivanja činjeničnog stanja.

Pojava menarhe ne znači da je HPO osa u potpunosti razvijena i sposobna za uspostavljanje regularnih menstrualnih ciklusa (80, 83). Zato ne iznenađuje činjenica da u prvim godinama nakon menarhe, menstrualni ciklusi pokazuju značajnu varijabilnost u učestalosti i dužini trajanja menstrualnog krvarenja (80).

Značaj evaluacije menstrualnih obrazaca u adolescenciji ogleda se u činjenici da procena regularnosti, odnosno iregularnosti, menstrualnih ciklusa može da omogući ranu identifikaciju potencijalnih zdravstvenih problema koji bi bili od značaja za buduće zdravlje u adultnom uzrastu (84).

Dužina menstrualnih ciklusa u našoj studiji je varirala od 21 do 131 dan, nezavisno od njihove regularnosti. Podaci iz literature ukazuju da je prosečna dužina menstrualnih ciklusa kod adolescenata od 21 do 45 dana (68). Dalje smo analizirali dužinu menstrualnih ciklusa, u zavisnosti od regularnosti ciklusa. Kod pacijentkinja RC grupe ciklusi su varirali od 23 do 45 dana. Ovi podaci su u skladu sa podacima iz literature (68, 80, 84). Kod pacijentkinja IC grupe menstrualni ciklusi su varirali od 19 do 165 dana. Ovaj širok raspon dužine trajanja menstrualnih ciklusa u celoj grupi ispitanica može se objasniti metodologijom primenjenom u ovoj studiji, gde su pacijentkinje sa regularnim i iregularnim ciklusima ciljano izabrane u približno jednakom broju. U opštoj populaciji pacijentkinja može se očekivati značajno veći broj pacijentkinja sa regularnim (70-80%) u odnosu na iregularne cikluse (85). U najvećem broju studija koje su se bavile izučavanjem dužine menstrualnih ciklusa u postmenarhalnom periodu, podaci su dobiveni analizom ciklusa u opštoj populaciji devojaka, gde se očekuje oko 20-30% pacijentkinja sa menstrualnim iregularnostima (30, 85).

Zbog nezrelosti HPO ose, u ranom postmenarhalnom periodu česti su anovulatorni menstrualni ciklusi (80, 84). Upravo je anovulacija istaknuta u medicinskoj literaturi kao glavni uzrok varijabilnosti karakteristika menstrualnih ciklusa izraženo kroz njihovu frekfencu, dužine trajanja menstruacija, obimu menstrualnog krvarenja (80, 84).

Podaci iz medicinske literature ukazuju da sazrevanje HPO ose nakon menarhe može da obuhvati period od oko 5 godina (83). Iz tog razloga, u našoj studiji proučavali smo

devojke čiji postmenarhalni period je obuhvatao period od 6 do 72 meseca, tj od prve do šeste ginekološke godine.

U našoj studiji izvršeno je poređenje karakteristika menstrualnih ciklusa kod devojaka sa regularnim i iregularnim ciklusima, i rezultati ispitivanja ukazuju da devojke sa iregularnim ciklusima imaju visoko statistički značajno duže menstrualne cikluse ($p<0.001$) i dužinu trajanja menstruacije ($p<0.001$). U IC grupi devojaka sa napredovanjem ginekološkog uzrasta, dužina menstrualnog ciklusa se dodatno visoko statistički značajno produžava, dok dužina trajanja menstruacije ne pokazuje značajne varijacije. Kod pacijentkina sa regularnim ciklusima sa napredovanjem ginekološke godine dolazi do skraćenja dužine trajanja menstrualnih ciklusa.

Naši rezultati su u skladu sa podacima iz medicinske literature koji ukazuju da postoje značajne individualne razlike u dužini ciklusa, posebno u adolescentnim godinama, kad je visoka i prevalenca anovulatornih ciklusa imajući u vidu činjenicu da je dužina menstrualnog ciklusa određena stopom i kvalitetom folikularnog razvoja (67). Uopšteno govoreći, varijacije u dužini menstrualnih ciklusa odražavaju razlike u dužini folikularne faze (67). Nakon menarhe u periodu od 5-7 godina primećeno je skraćenje dužine menstrualnih ciklusa (67), što potvrđuju i nalazi naše studije u grupi devojaka sa regularnim ciklusima. Zaključujemo da, sa napredovanjem postmenarhalnog perioda kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima, dolazi do uspostavljanja adekvatne folikularne faze menstrualnog ciklusa.

U okviru ove studije izučavali smo i obilnost menstrualnih krvarenja, imajući na umu činjenicu da su podaci dobijeni od pacijentkinja u izvesnoj meri subjektivni. U najvećem broju slučajeva (71.2%), pacijentkinje u ovoj studiji su okarakterisale obilnost svojih menstrualnih krvarenja kao „normalnu“, a u 28,8% slučajeva adolescentkinje navode podatak o „obilnim“ menstruacijama. U ispitivanoj grupi nijedna adolescentkinja nije okarakterisala menstruacije kao „oskudne“. Rezultati naše studije koji se odnose na

obilnost menstruacija potvrđuju nalaze drugih autora koji navode da oko 70% adolescentkinja opisuje obilnost svojih menstruacija kao „normalnu“ (30, 85, 86).

Nije nađena statistički značajna razlika u obilnosti menstruacija između grupe devojaka sa regularnim i iregularnim ciklusima. Ipak, sa napredovanjem ginekološke starosti, kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima, obilnost menstruacija je češće okarakterisana kao „normalna“, što je verovatno posledica uspostavljanja ovulatorne funkcije jajnika. Ovaj nalaz je u skladu sa podacima iz literature (87).

Bolne menstruacije, odnosno dismenoreja je najčešći ginekološki problem u adolescenciji (88). Kod najvećeg broja adolescentkinja dismenoreja je primarna (ili funkcionalna) tj. povezana sa normalnim ovulatornim ciklusima i sa odsustvom patologije pelvisa. Fiziologija ovog stanja je dobro poznata (68,88). U našoj studiji izučavali smo pojavu primarne dismenoreje u postmenarhalnom periodu. Svi drugi mogući uzroci bolnih menstruacija su isključeni u našoj ispitivanoj grupi što je precizirano odgovarajućim ekskluzionim kriterijumima koji su definisani u metodologiji ove studije.

Kod adolescentkinja, pozitivni stimulatorni mehanizam povratne sprege estrogena na LH izostaje, pa najčešće ne dolazi do ovulatornog LH skoka u periodu od 2-5 godina nakon menarhe (88). U prve dve ginekološke godine 50-80% ciklusa su anovulatorni, dok je u 5 ginekološkoj godini samo oko 10-20% anovulatornih ciklusa (88). Neki autori smatraju da je pojava dismenoreje u ranom postmenarhalnom periodu retka (88), dok drugi navode da se adolescentkinje u 43-93% slučajeva žale na bolne menstruacije (68, 89). U našoj studiji 34.7% pacijentkinja se žalilo na pojavu bolnih menstruacija, što je u skladu sa podacima iz literature.

U našoj studiji, kada se uzme u obzir grupa devojaka sa regularnim menstrualnim ciklusima, dismenoreja se javlja u 49,3% slučajeva, nalaz koji je u skladu sa podacima

drugih studija (68, 89). U grupi pacijentkinja sa iregularnim ciklusima, dismenoreja je uočena kod 20,2% pacijentkinja, što čini pojavu bolnih menstruacija statistički značajno ređom nego kod RC adolescentkinja. Ovaj nalaz ukazuje da je izostanak ovulacije najverovatniji uzrok izostanka menstrualnih bolova kod IC pacijentkinja i posledično, anovulacija je najčešći uzrok menstrualnih iregularnosti u adolescenciji.

U literaturi se ističe da dismenoreja postaje učestalija pojava sa pojavom ovulatornih ciklusa u srednjoj i kasnoj adolescenciji (68, 88). Rezultati naše studije, potvrđuju ove nalaze i ukazuju da se pacijentkinje sa regularnim ciklusima češće žale na bolne menstruacije, sa napredovanjem ginekološkog uzrasta do četvrte ginekološke godine ($p<0.001$). Od ovog trenutka verovatno najveći broj ciklusa postaju ovulatorni u ovoj grupi devojaka. S druge strane, kod devojaka sa iregularnim ciklusima, nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti dismenoreje u odnosu na ginekološku godinu. Ovaj nalaz verovatno ukazuje na perzistiranje anovulatornih ciklusa u IC grupi pacijentkinja.

Iako se iregularnosti menstrualnih ciklusa u adolescenciji, kao što je već rečeno, često pripisuju nezrelošću HPO ose, postoje indicije da je pojava iregularnih ciklusa u adolescenciji prediktor ovarijalne disfunkcije u adultnom uzrastu. Tako je još osamdesetih godina prošlog veka uočeno da oko polovine adolescentkinja uzrasta između 14 i 16 godina, sa oligomenorejom, ima isti tip ciklusa u petoj ginekološkoj godini (90). Van Hooff i autori su, sa svoje strane, zaključili da su karakteristike menstrualnih ciklusa, u prvim postmenarhalnim godinama, bolji prediktor ovarijalne disfunkcije nego što su to izmerene vrednosti androgena ili LH (91). U novije vreme uočeno je da se u perimenarhalnom periodu mogu pojaviti i prvi simptomi sindroma policističnog ovajjuma (PCOS), koji je najčešći oblik ovarijalne disfunkcije u adultnom dobu, i da u nekim slučajevima, u prvim postmenarhalnim godinama endokrinološka i klinička slika koja odgovara PCOS-u, može se razvijati ili već biti potpuno razvijena u trenutku pojave menarhe (92). Neki autori, u svojim studijama, zaključuju da kod

adolescentkinja sa perzistirajućim menstrualnim iregularnostima postoji rizik pojave PCOS-a (84, 85).

U okviru ove studije izučavali smo antropometrijske, ultrazvučne, hormonske i metaboličke karakteristike pacijentkinja sa regularnim i iregularnim ciklusima.

Neki autori su se bavili izučavanjem antropoloških parametara kod premenarhalnih devojčica (93, 94) dok su drugi izučavali antropometrijske parametre od značaja za pojavu menarhe, kao na primer telesna visina, telesna težina, BMI (95). U medicinskoj literaturi retko se može naići na ispitivanja kod postmenarhalnih devojaka (96, 97).

Studije koje su se bavile izučavanjem antropometrijskih parametara i uzrasta u kome se javlja menarha uzimale su u obzir zdravu populaciju devojaka (98).

U našoj studiji poredili smo antropometrijske parametre između devojaka sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima. Naši rezultati ukazuju da su devojke sa regularnim ciklusima više ($p<0.05$) i vitkije ($p<0.001$) od devojaka sa iregularnim ciklusima. Dobijeni rezultati su u skladu sa nalazom da je kod devojaka sa iregularnim i produženim ciklusima težina viša nego kod devojaka sa regularnim ciklusima (91, 99).

Telesna težina predstavlja zbir težina masnog i nemasnog tkiva u organizmu i ima značajnu ulogu u modulaciji reproduktivnog razvoja i funkcionisanja (99). Devojke sa iregularnim ciklusima u našoj studiji imaju statistički značajno više vrednosti BMI ($p<0.001$) i procenat telesne masti ($p<0.001$) u odnosu na devojke sa regularnim ciklusima. Van Hooff i autori, u svojoj studiji, ističu da BMI koreliše sa pojavom oligomenoreje u adolescenciji i sugerisu da bi u grupi devojaka sa normalnim BMI i oligomenorejom kontrola telesne težine bila od koristi u preveniranju nastanka PCOS-a (91).

Poznata je činjenica je da u adolescenciji postoji relativan dobitak težine koji je povezan sa pubertetskim razvojem koji je, do izvesne mere, ne samo fiziološka pojava u adolescenciji (100), već i neophodan za postizanje reproduktivne funkcije (42, 101). Mehanizmi koji su odgovorni za dobitak na težini u adolescenciji vezani su za normalne fiziološke procese. Sa početkom pubertetskih promena kod devojčice dolazi do pojave pubertetske insulinske rezistence koja je praćena povišenom sekrecijom insulin-a i olakšava fiziološki prirast telesne mase (102). Deca koja su gojazna, imaju loš način ishrane ili nizak stepen fizičke aktivnosti mogu biti u riziku za dodatno povećanje telesne mase iznad onoga što je normalno u pubertetu, što se, delom, može objasniti insulinskog rezistencom, ali tačni mehanizmi koji mogu da dovedu do dodatnog povećanja težine nisu poznati (100). Cilj ove studije nije bilo izučavanje gojaznosti u adolescenciji, pa je inkluzija u studiju podrazumevala normalnu telesnu težinu, ali rezultati dobijeni u ovoj studiji ukazuju da kod devojaka sa iregularnim ciklusima u postmenarhalnom periodu dolazi do porasta telesne mase i to više na račun telesne masti, koji je značajniji u odnosu na očekivani, fiziološki dobitak težine. Moglo bi se očekivati da kod nekih od ovih pacijentkinja u kasnijem uzrastu dođe do daljeg povećanja težine i moguće pojave gojaznosti. Ovim pacijentkinjama bi nadzor ishrane i prirasta telesne težine bio od koristi.

Masno tkivo je metabolički izuzetno aktivno u pubertetu. U adipocitima se sekretuje leptin i brojni adipokini (102). Estrogen, insulin i leptin su deo mehanizma pozitivne sprege, pri čemu je veća telesna težina uzrok tome što adipociti produkuju veće količine leptina koji deluje permisivno na GnRH pulsni generator. To ima za posledicu veću proizvodnju estrogena koji, sa svoje strane, podstiče insulinskiju rezistenciju, povećava masno tkivo i perifernu aromatizaciju androgena u estrogene (102). Insulin moduliše uticaj kojeg vrši leptin na hipotalamus, i potencijalno može da dovede do dodatnog dobitka u težini i apetitu, što dodatno dovodi do povećanja formacije estrogena (100). Rezultati naše studije idu u pravcu potvrđivanja ovog mehanizma kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima, s obzirom na to da su ove devojke imale povećan BMI ($p<0.001$),

procenat masti ($p<0.001$), kao i povišene vrednosti LH ($p<0.001$), testosterona (0.001) i estradiola ($p<0.01$) u odnosu na RC grupu.

Poznata je činjenica da su ovarijalna disfunkcija i telesna težine povezane (91). U ovoj studiji je proučavana povezanost između antropometrijskih parametara i sonografskog nalaza ovarijuma. Rezultati naše studije ukazuju da zapremina jajnika korelira sa telesnom težinom, BMI i procentom masnog tkiva kod ispitanica što je u skladu sa publikovanim radovima (91).

Rezultati ove studije ukazuju da u postmenarhalnom periodu postoji rizik za povećanje telesne mase preko fiziološki očekivanog kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima. Ovi zaključci su u skladu sa nalazima publikovanih studija u kojima se ističe da je adolescentni uzrast period visokog rizika za razvoj gojaznosti (100, 102). Iako se najveći broj nepovoljnih zdravstvenih ishoda, vezanih za prekomernu telesnu težinu, može videti u uzrastu odrasle osobe, povezanost između indeksa telesne mase, procenta telesne masti, početka pubertetskog razvoja i menstrualne disfunkcije je dobro dokumentovan (40, 100, 102, 103).

Predmet ove studije nije bilo izučavanje regulacije apetita, sitosti, niti distribucija masnog tkiva. Rezultati naših ispitivanja pokazuju da, kod devojaka sa iregularnim ciklusima, postoje promene u hormonskim odnosima koje mogu da budu uzroci povećanog rizika za dodatno povećanje telesne težine (mimo onoga koje je neophodno za sticanje normalne reproduktivne funkcije). Time se može objasniti uočena povišena težina i procenat masnog tkiva devojaka IC grupe u poređenju sa devojkama koje imaju regularne cikluse. Ovaj zaključak je u skladu sa dostupnom literaturom (100).

Na osnovu izučavanja antropometrijskih parametara u ovoj studiji možemo da zaključimo da merenje antropometrijskih parametara kao što su telesna visina i telesna težina mogu da pomognu kliničaru u svakodnevnom radu, jer omogućavaju da se

devojke sa većom telesnom masom i iregularnim ciklusima svrstaju u grupu pacijentkinja kod kojih je moguć razvoj ovarijalne disfunkcije u kasnijem životu, kao i da je uvid u visinu i težinu devojke od značaja, jer je moguće informisati adolescentkinje i njihove roditelje o značaju pravilne ishrane, fizičke aktivnosti i zdravih stilova života, čime bi se moglo uticati na povoljnije reproduktivne ishode u adultnom uzrastu. Neophodno je sprovesti dodatne studije koje bi ispitale značaj higijensko-dijetetskog savetovanja u adolescenciji.

Već je rečeno da u posmenarhalnom periodu preovladavaju anovulatorni ciklusi (80, 84), a neki autori sugerisu da se optimalna folikularna funkcija ne dostiže do sredine dvadesetih godina života (104).

Da bi se bolje sagledale morfološke i funkcionalne promene jajnika u adolescenciji, sprovedeno je izučavanje ovarijuma u smislu anatomske (ultrazvučno procenjene) i funkcionalne (hormonske) aktivnosti.

U ovoj studiji, aktivnost ovarijuma u smislu anatomskog izgleda, izučavana je ultrazvučno procenjenim parametrima veličine jajnika i njegovim morfološkim karakteristikama.

Postoji nekoliko ograničenja u vezi ove studije, kada se govori o ultrazvučnim parametrima. Najpre, studija je dizajnirana kao studija preseka te je u ispitivanju nekih parametara teško komentarisati moguću kauzalnost. Zatim transabdominalni ultrazvučni pregled je manjeg kvaliteta u odnosu na transvaginalnu procenu morfologije i mera ovarijuma (105). Da bi se kompenzovao ovaj nedostatak, vršena su najmanje tri merenja za svaki ultrazvučni parametar i beležena je najveća izmerena vrednost.

Poznato je da se volumen i struktura ovarijuma u adolescentnom periodu izrazito menjaju. Promene u ovom periodu života otežavaju da se odredi normalnost ovarijalnih promena i da se diferencira fiziološko od patološkog stanja ovarijuma (106). U

adolescenciji jajnik može biti normalne veličine ili uvećan i sa različitim morfološkim izgledom (56). Raznolika slika ovarijuma se često uzima kao normalna, ali klinički govoreći, sumnja postoji kada je u pitanju evolucija pubertetskog ovarijuma i moguće implikacije po pitanju buduće reproduktivne funkcije, što se naročito odnosi na devojke sa iregularnim ciklusima (57).

Izučavanjem ultrazvučnih parametara veličine jajnika, utvrdili smo da se volumeni desnog i levog jajnika ne razlikuju u ispitivanoj grupi, dok se longitudinalni promer desnog i levog ovarijuma visoko statistički značajno smanjuje od prve do četvrte ginekološke godine ($p<0.001$). Nalaz je u skladu da studijama koje ukazuju da je veličina ovarijuma najveća u periodu od 1.25 do 3.8 postmenarhalne godine (106). Ovaj podatak je značajan u određivanju gornje granice normalnog volumena, a u cilju dijagnostikovanja ovarijalne disfukcije u smislu PCOS u adolescenciji.

Kada je urađeneno poređenje srednjih vrednosti volumena između grupe sa regularnim i iregularnim ciklusima, uočeno je da devojke sa iregularnim ciklusima imaju veoma visoko statistički značajno veće volumene ovarijuma (8.44 cm^3) u odnosu na devojke sa regularnim ciklusima (6.52 cm^3) ($p<0.001$). Linearne jednačine pokazuju da u celoj grupi ispitanih dolazi do lakog povećanja volumena jajnika sa uzrastom. Međutim, postoji visoko statistički značajna razlika ($p<0.001$) u volumenu jajnika kod devojaka sa RC i IC. Kod devojaka sa RC sa uzrastom dolazi do visoko statistički značajnog smanjenja volumena jajnika ($p<0.005$) dok kod devojaka sa IC, volumen jajnika se visoko statistički značajno povećava ($p<0.001$). Rezultati naše studije ukazuju da postmenarhalne devojke sa iregularnim ciklusima imaju statistički značajno veće ovarijume. Ovaj nalaz je u skladu sa studijom Porcu kao i sa studijom Venturolija i koautora, koji navode da devojke sa iregularnim ciklusima imaju signifikantno veću zapreminu jajnika u odnosu na devojke sa regularnim ovulatornim menstrualnim ciklusima (56, 57).

Sa napredovanjem uzrasta u grupi devojaka sa regularnim ciklusima veličina jajnika se smanjuje od trenutka menarhe nadalje, dok se, nasuprot ovome, kod devojaka sa

iregularnim ciklusima sa uzrastom, velična jajnika povećava. Ovaj nalaz je u skladu sa studijom Porcu koja ukazuje da se kod zdravih devojčica u premenarhalnom periodu jajnici uvećavaju i dostižu veličinu i izgled, na ultrazvučnom pregledu, koja je slična adultnim jajnicima. Tako, u trenutku nastupanja prve menstruacije, volumen jajnika je najveći i nakon menarhe smanjuje se do adultnog doba. Postmenarhalni period predstavlja, navodi Porcu, jedan vremenski okvir u kome postoji "plastičnost" ovarijuma, koji, ako u tom periodu "nauči" da ima redovne ovulacije, razviće se u pravcu normalnog adultnog ovarijuma i njegov inicijalno uvećani volumen će se smanjivati sa napredovanjem postmenarhalnog uzrasta. Nasuprot ovome, ako dominira anovulacija, dolazi do daljeg uvećanja jajnika i razvoja ovarijalne disfunkcije koja se može u adultnom uzrastu manifestovati kao PCOS (56).

Na ultrazvučnom pregledu morfološki izgled ovarijuma u adolescenciji značajno varira. U literaturi je opisano više klasifikacija izgleda jajnika (2, 54, 56, 57, 107). U ovoj studiji korišćena je klasifikacija morfološkog izgleda jajnika u odnosu na veličinu ultrazvučno viđenih folikula i njihovog broja (59), pa su ovarijumi opisivani kao homogeni, mikrocistični, multicistični i makrocistični.

Statistička analiza podataka pokazuje da u prvoj ginekološkoj godini nema statistički značajne razlike u morfologiji desnog i levog ovarijuma u odnosu na regularnost menstrualnog ciklusa ($p>0.05$). Homogeni ovarijum je nađen kod 12.8% pacijentkinja, dok je kod 87.2% devojaka ovarijum opisan kao nehomogen (mikrocističan, multicističan ili makrocističan). Ovi rezultati su u skladu sa nalazom Venturolija i koautora koji ističu da su nehomogeni ovarijumi « iznenađujuće čest » nalaz u postmenarhalnom periodu i da se mora imati na umu da se ovarijuma menja i da ne mora biti povezana sa drugim patološkim stanjima (57).

Najčešći morfološki nalaz u prvoj ginekološkoj godini je multicističan jajnik (levi ovarijum kod 52%, a desni ovarijum kod 56.6% pacijentkinja). Ovaj nalaz može da ukaže da

multicističan ovarijum odražava maturacione promene HPO ose u ranom postmenarhalnom periodu, bez obzira na regularnost ciklusa, što je u skladu sa nalazom Porcu. U svojoj studiji Porcu navodi da je postpubertalni ovarijum u razvoju najčešće uvećan i multifolikularan i da je njegov izgled odraz sekrecije gonadotropina i steroidogeneze. Promećaji gonadotropina ili folikularnog razvoja mogu da vode ka patološkim stanjima (56).

Sa napredovanjem ginekološke godine dolazi do pojave statistički značajne razlike u morfološkom izgledu jajnika između RC i IC grupe pacijentkinja. Postoji visoko statistički značajna korelacijska povezanost morfologije ovarijuma i regularnosti ciklusa ($p<0.01$).

U drugoj ginekološkoj godini kod pacijentkinja RC grupe i dalje dominira nalaz multicističnog jajnika (multicistični levi ovarijum kod 63.3%, a desni ovarijum kod 65.9% pacijentkinja), da bi u četvrtoj ginekološkoj godini procenat zatupljenosti homogenog, mikrocističnog i multicističnog jajnika bio približno jednak u sva tri morfološka oblika, oko 32%. U šestoj ginekološkoj godini najčešće se notira homogeni izgled ovarijuma (homogeni levi ovarijum kod 50.8%, desni ovarijum kod 40% pacijentkinja).

Rezultati ove studije ukazuju da se morfološki izgled jajnika značajno razlikuje od prve do šeste ginekološke godine kod pacijentkinja sa regularnim menstrualnim ciklusima, tako što u ranom postmenarhalnom periodu dominira nalaz multicističnog ovarijuma, a u kasnom dominira nalaz homogenog ovarijuma. Nalaz je u skladu sa studijom Porcu koja zaključuje da razvoj ovarijuma u adolescenciji prolazi kroz različite ultrazvučne faze do dostizanja stadijuma normalnog adultnog ovarijuma. Ova evolucija, navodi Porcu, je posledica povećanog broja i povećane regularnosti ovulacija koja smanjuje broj ultrazvučno viđenih folikula (56). Venturoli i koautori takođe navode da multifolikularna morfologija ovarijuma može da pređe u normalu morfologiju, sa postizanjem ovulacija (57).

Ne treba zaboraviti da morfološki izgled ovarijuma predstavlja sliku folikularnog razvoja, bez obzira da li se radi o ovulatornom ili anovulatornom ciklusu, pa predhodno izneti rezultati ukazuju da postoji razlika u folikularnom razvoju, u zavisnosti od postmenarhalnog uzrasta.

Ovaj zaključak je u skladu sa studijom Anderson i koautora koji su prvi pokazali da se folikuli značajno razlikuju u zavisnosti od uzrasta i pubertetskog razvoja. Ovi autori navode da u pubertetskom uzrastu *in vitro* inicijacija folikularnog rasta je suboptimalna čak i pet godina nakon menarhe, kod devojčica sa regularnim menstrualnim ciklusima. Anderson i koautori zaključuju da su abnormalni primordijalni folikuli jasno histološki identifikovana populacija folikula čija prevalenca opada sa napredovanjem uzrasta i na kraju se ne može identifikovati u odrasloj populaciji, a njihov gubitak objašnjavaju dejstvom "nepoznatih" mehanizama kontrole kvaliteta folikula. Na kraju, Anderson i koautori zaključuju da postoje značajni maturacioni procesi u jajniku, u periodu adolescencije, koji rezultuju gubitkom abnormalnih folikula, da bi preostali folikuli stekli sposobnost rasta koji je karakteristika adultnog perioda (104).

Kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima, od druge do šeste ginekološke godine, dominira nalaz multicističnog i makrocističnog ovarijuma. Multicistični levi ovarijum je nađen kod 45.8%, a desni kod 44.3%, a makrocistični levi ovarijum kod 30.1%, desni kod 30.7% pacijentkinja u drugoj ginekološkoj godini. U šestoj ginekološkoj godini multicistični levi ovarijum je nađen kod 46.8%, desni kod 50.5%, a makrocistični levi ovarijum kod 33%, desni kod 29.3% pacijentkinja. Ovi nalazi je u skladu sa nalazom Venturolija i koautora koji navode da uvećani i policistični jajnici postaju predominantni kod adolescentkinja sa iregularnim ciklusima i da u postmenarhalnom periodu policistična struktura ovarijuma se povećava (57). Pri tumačenju nalaza Venturolija i koautora trebalo bi da se ima u vidu da metodološki ultrazvučni izgled jajnika, označen kao policističan u toj studiji, odgovara nalazu multicističnog i makrocističnog jajnika po metodologiji naše studije.

Urađena statistička analiza pokazuje da, kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima, češći je nalaz mikrocističnog i homogenog (desnog i levog) ovarijuma ($p<0.001$), dok je, kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima, češći nalaz multicističnog i makrocističnog (desnog i levog) ovarijuma ($p<0.001$). Dobijeni rezultati govore u prilog ranijih zaključaka kada su u pitanju pacijentkinje sa iregularnim menstrualnim ciklusima tj. da u ovoj grupi postoji ovarijalna disfunkcija.

Poznato je da promene u vrednostima gonadotropina i pulsatilnosti njihove sekrecije značajno utiču na regulaciju fiziološke i patološke ovarijalne funkcije, maturacije folikula i steroidogeneze (57).

Statistička analiza podataka u našoj studiji pokazuje da postoji značajna pozitivna korelacija između ginekoloških godina i srednje vrednosti LH ($r=0.169$; $p<0.001$), odnosa LH/LSH ($r=0.175$; $p<0.001$) i testosterona ($r=0.190$; $p<0.001$). Ovi rezultati mogu da oslikavaju maturacione procese HPO ose u postmenarhalnom periodu. Postojanje pozitivne korelacije između uzrasta i vrednosti LH i testosterona nađeno je i u studiji koja je ispitivala funkciju HPO ose i volumena hipotalamus i hipofize kod devojčica i dečaka uzrasta od 10-15 godina (108). U pomenutoj studiji, a ni na našem materijalu nije nađena korelacija vrednosti FSH i uzrasta, iako se na našem materijalu uočava trend porasta vrednosti FSH od prve do šeste ginekološke godine, ali bez statističke značajnosti.

Vrednost progesterona, u našoj studiji, takođe statistički značajno pozitivno koreliše sa ginekološkim godinama ($r=0.156$; $p<0.05$) što može da ukaže da je progesteron jedan od regulatornih mehanizama koji je odgovoran za uspostavljanje redovnosti menstrualnih ciklusa. Ovaj nalaz je u skladu sa zaključcima drugih autora koji navode da progesteron može da moduliše pulsatilnost gonadotropina u adolescenciji, koja je u postmenarhalnom uzrastu karakterisana visokom frekfencom GnRH pulseva, te dejstvo

progesterona u smislu smanjenja pulsatilnosti GnRH neurona, dovodi do uspostavljanja regularnosti menstruacija (109).

Dalja analiza urađena je u zavisnosti od regularnosti menstrualnog ciklusa i pokazuje da pacijentkinje sa IC imaju statistički značajno više vrednosti LH ($p<0.001$), odnosa LH/FSH ($p<0.001$) testosterona ($p<0.001$), estradiola ($p<0.01$) i 17 OH progesterona ($p<0.01$) u odnosu na pacijentkinje sa regularnim ciklusima. Naši rezultati ukazuju da kod adolescentkinja sa iregularnim ciklusima postoji hiperandrogenemija sa povišenim vrednostima LH u odnosu na pacijentkinje sa regularnim ciklusima. Povišene vrednosti LH, testosterona i odnosa LH/FSH kod adolescentkinja sa iregularnim ciklusima u odnosu na nalaze ovih hormona kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima opisali su i Avvad i koautori (110). Naši rezultati su u skladu sa nalazima Apterom koji navodi da kod adolescentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima postoje povišene vrednosti LH, testosterona i 17 OH progesterona, kao i da je kod ovih pacijentkinja hiperandrogenemija ovarijalnog porekla s obzirom na postojanje korelacije nalaza hormonskih ispitivanja i nalaza povećanog ovarijalnog volumena i multicističnog izgleda jajnika (Apter, 1998). Na našem materijalu je uočena statistički značajna korelacija između volumena ovarijuma i vrednosti LH ($p<0.001$), testosterona ($p<0.05$) i 17 OH progesterona ($p<0.01$), a multicistični izgled ovarijuma je najčešći nalaz kod IC pacijentkinja, što potvrđuje nalaz Apter (111).

Primećene razlike između RC i IC pacijentkinja mogu posredno biti objašnjene razlikom u GnRH pulzatilnoj aktivnosti koja se, kod IC pacijentkinja, verovatno karakteriše višom frekfencom GnRH pusleva (i višim vrednostima LH) i višim vrednostima androgena, što je u skladu sa podacima iz literature (57, 109). Tako Shayya i autori ističu da, nakon menarhe kod devojaka sa hiperandrogenemijom, postoji veća LH pulsna aktivnost, dok kod normalnih devojaka LH vrednosti su niže i notira se niža frekvencija LH pulseva (112). Ne treba izgubiti iz vida ni činjenicu da je upravo LH najznačajniji fiziološki stimulus za produkciju androgena u tekaćelijama (92), a da, sa druge strane, povišene

vrednosti testosterona stimulišu sekreciju LH (113). Testosteron vrši svoje dejstvo na sekreciju LH tako što dovodi do povećanja amplitude LH pulsa (113). Dakle, hiperandrogenemija povećava frekvenciju pulzatilne aktivnosti GnRH pulsog generatora, tako što povećava amplitudu LH pulsa i smanjuje dejstvo mehanizma negativne povratne sprege estrogena i progesterona na GnRH pulzatilnu sekreciju (92).

Povišene vrednosti testosterona su nađene kod 23.3% pacijentkinje bez obzira na regularnost ciklusa. U literaturi, učestalost hiperandrogenemije se kreće od 5-7%, u studijama koje su se bavile populacijom adolescentnata bez obzira na BMI (114), do 60-94% u studijama koje su izučavale adolescentkinje sa BMI većim od 95. percentila (92). Kada smo posmatrali pacijentkinje u odnosu na regularnost ciklusa, povišene vrednosti testosterona su bile prisutne kod 6% pacijentkinja sa RC i 39.4% pacijentkinje sa IC. Postoji trend porasta vrednosti testosterona kod RC i IC pacijentkinja od prve do šeste ginekološke godine, ali bez statističke značajnosti, što je u skladu sa podacima iz literature (91).

Kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima uočen je linearni trend porasta LH od prve do šeste ginekološke godine. Opisani trend LH nije se pokazao kao statistički značajan, ali može da ukaže da kod pacijentkinja sa IC postoji tendencija porasta vrednosti LH sa napredovanjem ginekološke godine, što može da bude faktor rizika za razvoj ovarijalne disfunkcije, PCOS-a, u adultnom uzrastu (109, 112).

Rezultati ove studije koji se odnose na LH i testosteron mogu da budu u skladu sa hipotezom koju su postavili Apter i Venturoli, u kojoj se ističe da povišene vrednosti LH i androgena kod adolescentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima predstavljaju funkcionalni korak maturacije ovulatornog sistema, ali kako navode pomenuti autori, visoke vrednosti ovih hormona kod oligomenoroičnih devojaka nisu tranzitornog karaktera i mogu biti rani znak PCOS-a (57, 115).

Pacijentkinje sa regularnim ciklusima (bez obzira da li su ciklusi ovulatorni ili ne), u našoj ispitivanoj grupi imaju značajno niže vrednosti gonadotropina i androgena. Linearni trend LH pokazuje pad, od prve do četvrte ginekološke godine, kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima. U šestoj ginekološkoj godini LH dostiže vrednost koja odgovara opsegu normalnih vrednosti opšte populacije pacijentinja adultnog uzrasta sa regularnim ciklusima. Linearni trend FSH pokazuje porast od prve do šeste ginekološke godine, u kojoj FSH ima vrednost koja odgovara vrednosti kod pacijentinja adultnog uzrasta sa regularnim ciklusima. Ovaj nalaz može da ukaže da se, kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima do šeste ginekološke godine, završava maturacija HPO ose, što je u skladu sa nalazima drugih studija u kojima se kao prosečan vremenski interval sazrevanja HPO ose uzima period od oko 5 godina (83, 88). Iako ova zapažanja nisu u analizi pokazala statističku značajnost, iznosimo ih jer smo mišljenja da imaju izvesni naučni dopirnos. Potrebno je ispitati proces postmenarhalnog sarzevanja HPO ose kroz studiju specifično dizajniranu da potvrdi ili opovrgne mogućnost da je proces maturacije HPO ose kompletiran u periodu od oko 5 godina nakon menarhe kod adolescentkinja sa regularnim menstrualnim ciklusima.

Rano postavljanje dijagnoze hiperandrogenizma u adolescenciji je neophodno kako bi se prevenirale ili minimizirale dobro poznate sekvele stanja povišenih androgena u organizmu žene. Inicijalne preporuke koje se mogu dati adolescentkinji sa povišenim vrednostima androgena ukjelučuju promovisanje zdravih životnih stilova uz nadzor ili redukciju telesne težine, pravilnu ishranu i povećanu fizičku aktivnost. Terapijski pristup kod ovih pacijentkinja, primenom oralnih kontraceptiva (kod onih devojaka kod kojih ne postoji kontraindikacija za primenu kombinovane estrogeno-progesteronske hormonske terapije) dovodi do normalizacije menstrualnih ciklusa i poboljšanja kliničkih znakova hiperandrogenemije (akne, pojačana maljavost). Primena metformina u lečenju hiperandrogenemije kod adolescenata je rezervisana za selektovane slučajeve (posebno u kategoriji gojaznih adolescentkinja sa poremećajima u metabolizmu insulina i/ili glukoze) (114).

Insulinska resistenca (IR) nalazi se u osnovi patofiziologije tipa II dijabetesa melitusa i ima značajne metaboličke kardiovaskularne i reproduktivne implikacije (76). Najpre, podsetimo da se insulinski odgovor (engl. insulin responsiveness) definiše kao maksimalni efekat koji data količina insulina vrši na organizam, dok se koncentracija insulina koja je neophodna za izazivanje polovine celokupnog insulinskog odgovora definije kao insulinska senzitivnost (engl. insulin sensitivity). Insulinska rezistencija, sa svoje strane, definisana je kao smanjen insulinski odgovor ili senzitivnost organizma na metabolička dejstva insulina (76). Kvantifikacija insulinske rezistence, primenom direktnih i indirektnih metoda procene IR, od značaja je u istraživačkom radu, ali i u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Oralni test tolerancije glukoze je indirektna metoda procena intolerancije glukoze i tipa II dijabetesa melitusa, koja daje korisne informacije o toleranciji glukoze, ali ne i o senzitivnosti/rezistenci na insulin. Iz ovog razloga, u svakodnevnoj kliničkoj praksi, koriste se izvedene mere insulinske rezistence kao što je HOMA indeks. Homeostatskim modelom procene (HOMA) vrši se procena IR na osnovu koncentracija jutarnje glikemije i insulina (76).

Studije ukazuju da se u adolescenciji intolerancija glukoze javlja od 15.2% (116) do 33% slučajeva (117), ali studije na adolescentima su rađene kod gojaznih pacijentkinja i pacijentkinja sa PCOS-om. U našoj studiji ispitivana populacija bila je, sa jedne strane, normalne težine za uzrast, i sa druge starne, nije bila ciljano selektovana u pravcu PCOS-a, što može da objasni niži procenat intolerancije glukoze koji je iznosio 8%. Povišene vrednosti glikemije u našoj studiji su nađene kod 7% ispitanica i to češće kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima (5%) nego kod RC pacijentkinja (2%). Dobijeni rezultati ukazuju na veći procenat pacijentkinja sa povišenom glikemijom u odnosu na druge studije u kojima je ovaj procenat bio oko 3% (116).

Insulin statistički značajno negativno koreliše sa ginekološkim godinama ($r=-0.367$; $p<0.001$), i postoji linearni trend opadanja (bez statističke značajnosti) sa napredovanjem ginekološke godine kod RC i IC pacijentkinja, što može da ukaže da u ranom

postmenarhalnom periodu postoji fiziološka insulinska rezistencija koja, sa napredovanjem uzrasta, nestaje. Ovaj nalaz je u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da vrednosti insulina rastu u pubertetu, što dovodi do normalnog fenomena adolescentne insulinske rezistence (2). Naši rezultati pokazuju da ne postoji značajna povezanost između BMI, procenta telesne masti i vrednosti insulina u postmenarhalnom periodu, što je u skladu sa publikovanim studijama (118). Nalaz može da ukaže da promene u telesnom sastavu nisu faktor koji utiče na pojavu insulinske rezistence i da potvrdi postojanje fiziološke insulinske rezistence u ranom postmenarhalnom periodu (118). Insulinska rezistenca u pubertetu oslikava anaboličke efekte insulina i odgovorna je za pojačan metabolizam proteina koji je neophodan za pubertetski rast i razvoj organizma (118). S druge strane, postoji inverzan odnos insulina sa IGF vezujućim proteinima i SHBG-om, pa smanjenje koncentracije ovih nosača dovodi do povećanja bioaktivnih polnih steroida i IGF-I, što je takođe značajno za normalan sled pubertetskih događaja (2).

Rezultati naše studije pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u vrednosti insulina kod pacijenkinja sa regularnim i iregularnim ciklusima. Neki autori nalaze povišene vrednosti insulina kod pacijentkinja sa IC (119), dok se u nekim studijama nisu nađene razlike u vrednosti insulina između adolescentkinja sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima (97, 110). Iako naši podaci nisu ukazali na povezanost hiperinsulinemije i iregularnih menstrualnih ciklusa, ne može se isključiti mogućnost postojanja te veze, s obzirom na nejednak broj pacijentkinja RC i IC grupe kod kojih je urađena analiza vrednosti insulina.

Postoje statistički značajno niže vrednosti testosterona kod pacijentkinja sa regularnim menstrualnim ciklusima koje nemaju insulinsku rezistenciju u odnosu na pacijentkinje IC grupe koje imaju vrednost HOMA indeksa jednaku ili veću od 2.5 ($p<0.05$). Ovaj nalaz pokazuje da postoji veza između hiperinsulinemije i hiperandrogenemije, koncept koji je dobro dokumentovan u adolescentnom uzrastu (2, 120, 121). U svom revijalnom

prikazu, 1992. godine, Nobels i Dewally su postavili hipotezu po kojoj hiperinsulinemija i povišene vrednosti IGF-I u adolescenciji dovode do hiperplazije tekaćelija i povećane sekrecije ovarijalnih androgena kod devojaka sa predispozicijom za razvoj PCOS-a. Androgeni su odgovorni za atreziju folikula, pojavu nižih vrednosti estradiola i viših vrednosti estrona (kroz proces periferne aromatizacije) i za pojačanu LH sekreciju nakon GnRH stimulacije (koja takođe dovodi do hiperplazije tekaćelija) (120).

Zatim smo analizirali ultrazvučne parametre, vezano za rast uterusa, nakon menarhe. Iako neki autori (71) smatraju da upotreba formule za elipsoidna tela nije najbolji način da bi se izračunao volumen uterusa, objašnjavajući ovo gledište činjenicom da uterus nije elipsoid, već više kruškast organ, čiji se izgled menja nakon menarhe, ipak se u sonografskim studijama najčešće koristi aproksimacija uterusa kao elipsoida (59, 122, 123, 124). Iz ovog razloga, u ovoj studiji je analiza rasta uterusa urađena na osnovu izračunavanja njegovog volumena upotrebom formule za elipsoidna tela.

U našoj studiji, rast uterusa se nastavlja u postmenarhalnom periodu, dostižući konzistentne vrednosti u uzrastu 16.7 godina. Ovaj nalaz je u skladu sa prethodno publikovanim studijama u kojima autori zaključuju da se proces rasta uterusa nastavlja nakon menarhe i smatra se da je završen oko 16 godine života (124, 125).

Nije pronađena razlika u rastu uterusa kod devojaka sa regularnim i kod devojaka sa iregularnim ciklusima, što ukazuje da regularnost i karakteristike menstrualnih ciklusa ne utiču na rast i razvoj materice. Ovi zaključci su u skladu sa prethodno objavljenim studijama u kojima je pokazano da regularnost menstrualnih ciklusa nije povezana sa veličinom materice, njenim rastom i razvojem (56).

Porcu smatra da visina i telesna težina devojke korelišu sa zapreminom uterusa u premenarhalnom periodu, ali ne i nakon menarhe i to objašnjava iscrpljenjem razvojnih promena u trenutku nastupanja menarhe (56). Nalazi naše studije se razlikuju u odnosu

na objavljene podatke, s obzirom da postoji korelacija između rasta uterusa, visine, težine i procenta telesne masti u postmenarhalnom periodu. Na osnovu naših nalaza zaključujemo da procesi rasta organizma devojčice u adolescentnom uzrastu, koji se ogledaju u prirastu visine i težine, pozitivno utiču na postmenarhalni razvoj uterusa.

U nama dostupnoj literaturi nismo naišli na podatke o položaju uterusa u postmenarhalnom periodu. Rezultati naše studije ukazuju da je kod najvećeg broja ispitanica (90.2%) položaj uterusa opisan kao AVF, dok je RVF nađena u 5.1% devojaka. U literaturi se navodi da je najčešća pozicija uterusa AVF, dok je RVF ređi nalaz (126). Rezultati naše studije potvrđuju ove nalaze. Kada je urađena analiza u odnosu na ginekološke godine, uočeno je da se AVF uterusa u prvoj ginekološkoj godini opisuje kod 77.2% a u četvrtoj kod 86% pacijentkinja, dok se RVF uterusa u istim ginekološkim godinama javlja u 3.3%, odnosno, u 6.9% pacijentkinja. Nismo našli statistički značajne razlike u položaju uterusa kod ispitanica u različitim ginekološkim godinama. Na osnovu ovog nalaza zaključujemo da u postmenarhalnom periodu uterus raste i zauzima topografski položaj u maloj karlici koji je najčešće AVF.

Debljina endometrijuma u adolescenciji je retko izučavana (123, 127) i postoje značajne razlike u metodologiji primenjivanoj u studijama koje su se bavile ovom problematikom (123, 127), što značajno otežava adekvatno poređenje podataka.

S obzirom da je endometrijum dinamično tkivo koje se menja u zavisnosti od faze menstrualnog ciklusa, da bi se izbegle značajne varijacije u izmerenim vrednostima, u našoj studiji, ultrazvučni pregled je vršen u ranoj folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima, ili bilo kog dana ciklusa kod amenoroičnih adolescentkinja.

Prosečna debljina endometrijuma u ispitivanoj grupi nezavisno od regularnosti menstrualnih ciklusa je 0.81 cm. Vrednosti endometrijuma su varirale od 0.3 cm do 2,2 cm. Bridges i koautori, kao srednju vrednost debljine endometrijuma u petom stadijumu

pubetetskog razvoja, po Tanner-u, navode 0,64 mm sa maksimalnom vrednošću do 1.5 cm (127) na uzorku od 27 devojčica, dok Shah i koautori nalaze da debljina endometrijuma u adolescenciji varira od 0.07 cm do 2.4 cm (123) u grupi od 51 ispitanice. Može se smatrati da su naši podaci u skladu sa publikovanim.

Poznato je da stanje anovulacije može da dovede do stanja endometrialne hiperplazije ili endometrialnog karcinoma u adultnom uzrastu (123, 128). Tako Cheung i koautori navode da je endometrijum deblji od 0.8 cm kod pacijentkinja adultnog životnog doba dobar prediktor endometrialne hiperplazije kod oligomenoroičnih pacijentkinja (129). Shah i autori predlažu da se u adolescentnom uzrastu kao zadebljan endometrijum smatra onaj koji je veći od 0.7 cm (123). U našoj studiji, kod 63% pacijentkinja cele grupe, endometrijum je deblji od 0.7 cm, nezavisno od regularnosti menstrualnog ciklusa i nismo uočili značajnu razliku u pojavi zadebljanog endometrijuma kod pacijentkinja IC (64%) i RC grupe (61%). Ovi rezultati se znajačno razlikuju u odnosu na nalaze studije Shah i koautora koji su u 31.4% slučajeva našli endometrijum deblji od 7 mm. Ova razlika se može donekle objasniti razlikom u broju ispitanica jer je ispitivana grupa u pomenutoj studiji obuhvatila daleko manji broj ispitanica u odnosu na naše istraživanje.

U našoj studiji, ultrazvučno je kod svih pacijentkinja endometrijum opisan kao homogen i nije bilo slučajeva sa nehomogenim endometrijumom, što je u skladu sa studijom Shah i koautora (123). Ovi autori u pomenutoj studiji zaključuju da homogen izgled endometrijuma u adolescenciji ne povećava rizik za pojavu endometrialne hiperplazije u adultnom dobu, ali savetuju primenu progesteronske terapije kod amenoroičnih adolescentkinja u cilju prevencije endometrialne hiperplazije i u cilju smanjenja rizika za pojavu endometrialnog karcinoma u kasnijem životnom dobu (123).

Razmatranje karakteristika endometrijuma u postmenarhalnom periodu postavlja pitanja: a) Da li u adolescentnom periodu mogu da se izdvoje pacijentkinje kod kojih

postoji povišen rizik za pojavu endometrijalne hiperplazije i endometrijalnog karcinoma u kasnjem životnom dobu? b) Da li bi ove pacijentkinje mogle da imaju korist od primene progesteronske terapije i intenzivnijeg ultrazvučnog praćenja? Odgovore na ova pitanja mogla bi da da longitudinalno dizajnirana prospektivna studija.

Odnos ovarijum/uterus inverzno korelira sa uzrastom pacijentkinja, ginekološkom godinom, visinom, telesnom težinom kod svih ispitanica u ovoj studiji. Odnos volumena ovarijuma i uterusa se statistički ne razlikuje kod devojaka sa iregularnim i regularnim ciklusima ($p>0.05$). Linearne jednačine pokazuju da kod svih pacijentkinja dolazi do statistički značajnog opadanja odnosa volumena ovarijuma i uterusa bez obzira na regularnost ili iregularnost ciklusa. Dalja, statistička analiza podataka pokazuje veoma visoko statistički značajno smanjenje odnosa volumena ovarijuma i uterusa ($r=0.47$; $p<0.001$) u odnosu na uzrast kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima. Kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima statistička analiza podataka pokazuje veoma visoko statistički značajno smanjenje odnosa volumena ovarijuma i uterusa ($r=0.30$; $p<0.001$) u odnosu na uzrast. Ovaj nalaz je u skladu sa nalazom da pacijentkinje sa iregularnim ciklusima imaju statistički značajno više vrednosti zapremine jajnika u odnosu na pacijentkinje sa regularnim ciklusima, što potvrđuju i drugi autori (56, 57).

Da podsetimo, u perimenarhalnom i postmenarhalnom periodu mogu se pojaviti znaci i simptomi koji odgovaraju sindromu policističnih jajnika (84, 85, 92).

Sindrom policističnog jajnika je najčešći uzrok hiperandrogenemije kod žena i devojaka i praćen je pojmom pojačane maljavosti, menstrualne iregularnosti, gojaznošću i policističnim jajnicima. Radi se o kompleksnom poremećaju u kome genetski faktori, zajedno sa faktorima spoljašnje sredine, doprinose patofiziološkom poremećaju folikularnog razvoja koji rezultuje hroničnom anovulacijom (130). PCOS je faktor rizika za infertilitet, endometrijalni karcinom, dijabetes, metabolički sindrom, dislipidemiju i hipertenziju (131).

Trenutno postoje različiti kriterijumi za postavljanje dijagnoze PCOS-a. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze PCOS-a koje predlaže Nacionalni institut za zdravlje (National Institutes of Health) su: postojanje hiperandrogenemije i menstrualne iregularnosti, bez osvrta na izgled ovarijuma (106). Roterdamski kriterijumi koje je predložilo Evropsko udruženje humane reprodukcije i embriologije, zajedno sa Američkim udruženjem za reproduktivnu medicinu podrazumevaju postojanje 2 od 3 sledeća nalaza: ultrazvučni nalaz policističnog ovarijuma sa volumenom ovarijuma većim od 10 cm^3 , hiperandrogenizam i menstrualne iregularnosti (132).

Adolescencija je period u kome se neki od pomenutih simtoma mogu javiti. Prevremeno postavljanje dijagnoze PCOS je problematično jer može dovesti do nepotrebnog lečenja adolescentkinja i nametanja psihološkog stresa, vezano za sliku o sopstvenom telu i o budućoj fertilnosti (106).

Kada se govori o postavljanju dijagnoze PCOS-a kod adolescentkinja, može se uočiti postojanje divergentnih mišljenja u medicinskoj zajednici (111, 133). Razlike u mišljenju su posledica teškoće u razlikovanju fizioloških od patoloških zbivanja u adolescenciji. Tako, na primer, hirzutizam i akne se smatraju kliničkim znacima hiperandrogenemije u populaciji adultnog uzrasta, ali u adolescenciji akne su čest nalaz, čak i kod devojaka koje nemaju PCOS. Da bi se razvio hirzutizam povezan sa PCOS-om, potrebno je da prođe neki vremenski period. Iregularni anovulatjni ciklusi su takođe nepouzdani znak PCOS-a kod adolescentkinja (133). Iz ovih razloga predloženo je da se dijagnoza PCOS-a postavlja na osnovu iregularnosti menstrualnih ciklusa, povišenih vrednosti androgena i volumena ovarijuma većeg od 10 cm^3 (106, 133).

Ne treba izgubiti iz vida činjenicu da se kod adolescentkinja kod kojih se kao uzrok hiperandrogenemije otkriju poremećaji, kao što su kongenitalna adrenalna hiperplazija, Kušingov sindrom, tiroidna disfunkcija, hiperprolaktinemija i sl. ne može govoriti o PCOS-u (106). Ekskluzivni kriterijumi naše studije podrazumevaju postojanje ovih poremećaja.

Od ukupnog broja pacijentkinja uključenih u ovu studiju, 10% njih je ispunjavalo kriterijume za postavljanje dijagnoze PCOS-a. Ovaj nalaz je u skladu sa podacima iz literature gde se navodi da se PCOS može otkriti u 5-10% ispitivane populacije (117, 133).

Hormonski poremećaji povezani sa PCOS-om najpre se ogledaju u postojanju povišenih vrednosti LH i povišenog odnosa LH/FSH (130). U našoj ispitivanoj PCOS grupi pacijentkinja nađene su statistički značajno više vrednosti LH ($p<0.001$) i odnosa LH/FSH ($p<0.001$), što je u skladu sa karakterističnim nalazima vrednosti tih hormona kod ovog poremećaja. Povećanje vrednosti LH nastaje zbog poremećaja u sekreciji LH zbog postojanja visokih vrednosti pulsa i amplitude LH pulsa i oslikava poremećaj GnRH pulsne aktivnosti (133). Insulinska rezistenca i kompenzatorna hiperinsulinemija su čest nalaz u ovom sindromu i javljaju se u 35% slučajeva, ali u našoj studiji samo je 3.5% pacijentkinja imalo povišene vrednosti insulina. Moguće objašnjenje za ovu razliku je inkluzija adolescenata sa normalnom telesnom težinom, što verovatno sprečava da se opservira jača direktna veza između sekrecije insulina i PCOS-a, iako se u našoj studiji notira statistički značajno viša telesna težina ($p<0.05$) i BMI ($p<0.05$) kod PCOS pacijentkinja u odnosu na sve ispitnice. Nalaz je u skladu sa podacima iz literature (134).

Povišena LH stimulacija dovodi do povećanja vrednosti androgena. Hiperandrogenemija je glavna karakteristika PCOS, pri čemu je ovarijum primarno mesto povećane sinteze androgena, a nadbubrežna žlezda, u manjoj meri, učestvuje u patofiziologiji ovog poremećaja (130). Srednja vrednost LH u ispitivanoj grupu adoelscentkinja je viša u odnosu na srednju vrednost LH cele ispitivane grupe ($p<0.001$). Srednja vrednost testosterona u našoj grupi pacijentkinja sa PCOS je 2.38 nmol/L i povišena je u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti i visoko statistički viša u odnosu na srednju vrednost cele ispitivane grupe ($p<0.001$). Srednja vrednost 17 OH progesterona ($p<0.05$)

je vrlo visoko statistički značajno veća u odnosu na vrednosti cele ispitivane grupe. Ovi nalazi su u skladu sa podacima iz literature (106, 112).

U literaturi postoji mali broj studija koje su izučavale morfologiju policističnog jajnika kod adolescentkinja, u odnosu na studije koje su ispitivale adultnu populaciju. Najverovatniji razlog je činjenica da se najveći broj ultrazvučnih pregleda u adolescenciji vrši transabdominalnim pristupom koji ima ograničenje vizuelizacije ovarijuma, naročito kod gojaznih devojaka (106, 112).

Klasičan opis policističnog jajnika podrazumeva opis uvećanog ovarijuma sa brojnim perifernim antralnim folikulima i izraženom stromom (112). Kao kriterijum za postavljanje ultrazvučne dijagnoze policističnog ovarijuma uzima se vizuelizacija najmanje 12 folikula promera od 2-9 mm po jajniku i/ili volumen ovarijujuma veći od 10 cm³ (132, 133) u adultnoj populaciji.

U našu PCOS grupu uključene su adolescentkinje sa volumenom ovarijuma većim od 10 cm³, a analiza morfološkog nalaza ovarijuma je pokazala da je zastupljenost makrocističnog jajnika vrlo visko statistički značajno češća u odnosu na učestalost makrocističnog jajnika u celoj grupi ispitanica ($p<0.001$), što je u skladu sa podacima iz literature (106, 112, 135). U našoj grupi pacijentkinja sa PCOS najčešći morfološki nalaz je bio nalaz makrocističnog ovarijuma i ovaj nalaz je stastistički značajno češći nego u celoj grupi ispitanica ($p<0.001$). Zastupljenost multicističnog ovarijuma nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na sve ispitanice, dok je mikrocistični ($p<0.01$) i homogeni ($p<0.001$) ovarijum značajno ređi nalaz. Rezultati naše studije ukazuju da je ultrazvučni nalaz makrocističnog ovarijuma najčešći nalaz, dok je nalaz multicističnog ovarijuma podjednako zastupljen i kod PCOS pacijentkinja i u celoj grupi ispitanica, pa volumen ovarijuma omogućava razlikovanje ove dve grupe adolescentkinja. U značajno manjem broju, u grupi pacijentkinja sa PCOS mogu se videti i mikrocistični i homogeni ovarijumi. Iz ovoga zaključujemo da, s obzirom da u adolescenciji postoji veoma raznolika

morfološka slika ovarijuma, postavljanje dijagnoze policističnog jajnika samo na osnovu njegovog morfološkog izgleda može da bude problematično. Ovaj nalaz je u skladu sa preporukama da se kod adolescentkinja za policističan jajnik smatra onaj koji ima volumen veći od 10 cm^3 , bez obzira na ultrazvučni izgled folikula (106).

Rezultati naše studije ukazuju da kod PCOS adolescentkinja postoje uvećani ovarijumi sa većim brojem folikula, i da postoji značajna povezanost između vrednosti testosterona i makrocističnog nalaza ovarijuma ($p<0.05$). Može se zaključiti da testosteron ima značajnu ulogu u pojavi makrocističnog izgleda ovarijuma, što je u skladu sa podacima u literaturi, koji potvrđuju ulogu hiperandrogenemije na rast folikula, iako mehanizmi koji su uključeni u morfogenezu PCO nisu u potpunosti istraženi (112).

Rezultati naše studije ukazuju da se PCOS javlja u adolescenciji. Ovaj nalaz je od značaja iz razloga što rano prepoznavanje i lečenje ovih pacijentkinja, koje se nalaze u povećanom riziku za smanjen fertilitet, za pojavu šećerne bolesti, metaboličkog sindroma i endometrijalnog karcinoma u adultnom uzrastu, omogućava da se preduzme rano lečenje simptoma ove bolesti, što direktno smanjuje rizik adultnog morbiditeta povezanog sa PCOS-om.

ZAKLJUČCI

Analiza antropometrijskih, hormonskih, metaboličkih i ultrazvučnih parametara kod adolescentkinja u postmenarhalnom periodu je pokazala da postoje značajne razvojne promene unutrašnjih genitalnih organa devojčice u prvih šest postmenarhalnih godina.

Menarha je značajno obeležje puberteta kod devojčica i odražava brojne endokrinološke i endometrijalne promene. Uzrast u kome se javlja menarha na našim prostorima, u periodu kada je rađena ova studija (2008/2013. godina), je 12.76 godina.

U prvim godinama nakon menarhe, menstrualni ciklusi pokazuju značajnu varijabilnost u učestalosti i dužini trajanja menstrualnog krvarenja.

Procena regularnosti, odnosno iregularnosti, menstrualnih ciklusa u adolescenciji može da omogući ranu identifikaciju potencijalnih zdravstvenih problema koji bi bili od značaja za buduće zdravlje u adultnom uzrastu.

Devojke sa regularnim ciklusima imaju duže menstrualne cikluse i dužinu trajanja menstruacije u odnosu na devojke sa regularnim ciklusima. Sa napredovanjem ginekološkog uzrasta, u toj grupi ispitanica, dužina menstrualnog ciklusa se dodatno, produžava, dok dužina trajanja menstruacije ne pokazuje značajne varijacije. Kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima, sa napredovanjem ginekološke godine, dolazi do skraćenja dužine menstrualnih ciklusa, što ukazuje da dolazi do uspostavljanja adekvatne folikularne faze ciklusa. Nema razlike u obilnosti menstruacija između grupe devojaka sa regularnim i iregularnim ciklusima.

Dismenoreja postaje učestalija sa napredovanjem ginekološkog uzrasta do četvrte ginekološke godine, kod pacijentkinja sa regularnim menstrualnim ciklusima, i može se objasniti pojavom ovulatornih ciklusa. Kod devojaka sa iregularnim ciklusima dismenoreja se ređe javlja i nije zapažena razlika u učestalosti u odnosu na ginekološku godinu. Najverovatniji uzrok ređe pojave dismenoreje kod IC pacijentkinja je ovulatorna disfunkcija.

Devojke sa regularnim ciklusima su više i vitkije od devojaka sa iregularnim ciklusima. Devojke sa iregularnim ciklusima imaju više vrednosti BMI i procenat telesne masti u odnosu na devojke sa regularnim ciklusima. U postmenarhalnom periodu, kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima, dolazi do porasta telesne mase i to više na račun telesne masti, koji je značajniji u odnosu na očekivani fiziološki dobitak težine. Kod ovih pacijentkinja postoji mogućnost pojave povećanja težine u daljem životu, s obzirom da je adolescentni uzrast period visokog rizika za razvoj gojaznosti. Ovim devojkama bi nadzor ishrane i prirasta težine bio od koristi.

Kod devojaka sa većom telesnom masom i iregularnim ciklusima uočene su promene u hormonskim odnosima pa one mogu biti svrstane u grupu pacijentkinja kod kojih je moguć razvoj ovarijalne disfunkcije u kasnijem životu.

Volumen i struktura ovarijuma se u adolescentnom periodu izrazito menjaju, što otežava da se diferencira fiziološko od patološkog stanja ovarijuma. Devojke sa iregularnim ciklusima imaju veću zapreminu jajnika u odnosu na devojke sa regularnim menstrualnim ciklusima. Sa napredovanjem uzrasta, u grupi devojaka sa regularnim ciklusima, veličina jajnika se smanjuje od trenutka menarhe nadalje, dok se, nasuprot ovome, kod devojaka sa iregularnim ciklusima sa uzrastom, velična jajnika povećava.

Na ultrazvučnom pregledu morfološki izgled ovarijuma u adolescenciji značajno varira. Najčešći morfološki nalaz u prvoj ginekološkoj godini je multicističan jajnik bez obzira na

regularnost menstrualnih ciklusa. Sa daljim napredovanjem ginekološke godine dolazi do pojave razlike u morfološkom izgledu jajnika između pacijentkinja sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima. Kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima češći je nalaz mikrocističnog i homogenog ovarijuma, dok je kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima češći nalaz multicističnog i makrocističnog ovarijuma. U ranom postmenarhalnom periodu, kod pacijentkinja sa regularnim menstrualnim ciklusima, dominira nalaz multicističnog ovarijuma, a u kasnom, dominira nalaz homogenog ovarijuma što ukazuje da postoji razlika u folikularnom razvoju, u zavisnosti od postmenarhalnog uzrasta. Kod pacijentkinja sa iregularnim ciklusima, od druge do šeste ginekološke godine dominira nalaz multicističnog i makrocističnog ovarijuma, što može da ukaže na postojanje ovarijalne disfunkcije.

Postoji korelacija između ginekoloških godina i srednje vrednosti LH, odnosa LH/LSH i testosterona, a ovi rezultati mogu da oslikavaju maturacione procese HPO ose u postmenarhalnom periodu. Progesteron je jedan od regulatornih mehanizama koji je odgovoran za uspostavljanje redovnosti menstrualnih ciklusa.

Kod adolescentkinja sa iregularnim ciklusima postoji hiperandrogenemija sa povišenim vrednostima LH, u odnosu na pacijentkinje sa regularnim ciklusima, što predstavlja funkcionalni korak maturacije ovulatornog sistema, ali visoke vrednosti ovih hormona verovatno nisu tranzitorne i mogu biti rani znak PCOS-a. U ovoj grupi adolescentkinja hiperandrogenemija je ovarijalnog porekla s obzirom na postojanje korelacije hormonskih nalaza i nalaza povećanog ovarijalnog volumena i multicističnog izgleda jajnika. Rano postavljanje dijagnoze hiperandrogenizma u adolescenciji je neophodno kako bi se prevenirale ili minimizirale dobro poznate sekvele stanja povišenih androgena u organizmu žene.

Pacijentkinje sa regularnim ciklusima imaju niže vrednosti gonadotropina i androgena. Linearni trend LH pokazuje pad od prve do četvrte ginekološke godine kod pacijentkinja

sa regularnim ciklusima. U šestoj ginekološkoj godini LH dostiže vrednosti koje odgovaraju opsegu normalnih vrednosti opšte populacije pacijentkinja adultnog uzrasta sa regularnim ciklusima. Linearni trend FSH pokazuje porast od prve do šeste ginekološke godine, u kojoj FSH ima vrednost koja odgovara vrednosti kod pacijentkinja adultnog uzrasta sa regularnim ciklusima. Ovaj nalaz može da ukaže da se, kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima, do šeste ginekološke godine završava maturacija HPO ose.

U ranom postmenarhalnom periodu postoji fiziološka insulinska rezistenca koja sa napredovanjem uzrasta nestaje. Kod adolescentkinja postoji povezanost između hiperandrohenemije i hiperinsulinemije. Iako naši podaci nisu ukazali na povezanost hiperinsulinemije i iregularnih menstrualnih ciklusa, ne može se isključiti mogućnost postojanja te veze.

U postmenarhalnom periodu uterus raste, dostižući konzistentne vrednosti u uzrastu 16.7 godina, i zauzima topografski položaj u maloj karlici koji je najčešće AVF. Regularnost i karakteristike menstrualnih ciklusa ne utiču na rast i razvoj materice, dok procesi rasta organizma devojčice u adolescentnom uzrastu, koji se ogledaju u prirastu visine i težine, pozitivno utiču na razvoj uterusa nakon menarhe. Odnos ovarijum/uterus inverzno korelira sa uzrastom pacijentkinja, ginekološkom godinom, njihovom visinom i težinom.

Ultrazvučno je kod svih pacijentkinja endometrijum opisan kao homogen i nije uočena razlika u učestalosti pojave zadebljanog endometrijuma u zavisnosti od regularnosti menstrualnog ciklusa.

Rezultati naše studije ukazuju da se PCOS javlja u adolescenciji. Od ukupnog broja pacijentkinja uključenih u ovu studiju, 10% njih je ispunjavalo kriterijume za postavljanje dijagnoze PCOS-a. Kod ovih pacijentkinja su nađene više vrednosti LH, odnosa LH/FSH i

androgena u odnosu na celu ispitivanu grupu. Volumen ovarijuma veći od 10 cm³ smatra se za policističan jajnik u adolescenciji, bez obzira na ultrazvučni izgled folikula, a najčešći morfološki nalaz ovarijuma kod PCOS adolescentkinja, u našoj studiji, je makrocističan jajnik.

Analiza antropometrijskih, hormonskih, metaboličkih i ultrazvučnih parametara kod adolescentkinja u postmenarhalnom periodu je pokazala da postoje značajne razvojne promene unutrašnjih genitalnih organa devojčice u prvih šest postmenarhalnih godina. Rezultati naše studije ukazuju da je u adolescenciji neophodno izvršiti procenu regularnosti, odnosno iregularnosti, menstrualnih ciklusa kako bi se identifikovale pacijentkije sa menstrualnim iregularnostima. Postoji jasna razlika u razvoju unutrašnjih genitalnih organa između devojaka sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima. Klinička, laboratorijska i ultrazvučna ispitivanja u postmenarhalnom periodu pokazuju da kod devojaka sa iregularnim ciklusima postoji poremećaj u razvoju i funkciji ovarijuma i da su u riziku za konstitucionalne, hormonske i metaboličke poremećaje, kao i za razvoj PCOS-a. Lečenje adolescentkinja sa menstrualnim iregularnostima uz adekvatan dijetetski nadzor i savetovanje o zdravim životnim stilovima može da smanji rizik adultnog morbiditeta i da doprinese očuvanju reproduktivnog zdravlja.

LITERATURA

1. DiVall SA, Radovick S. Pubertal development and menarche. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008; 1135: 19–28.
2. Sanfilippo J, Jamieson M. Physiology of Puberty. *Glob. libr. women's med.* 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10286
3. Ellis BJ. Timing of pubertal maturation in girls: an integrated life history approach. *Psychol Bull.* 2004;130(6):920-58.
4. Robert Y, Mestdagh P, Ziereisen F, Launay S, Avny F. Imagerie du pelvis feminin à l'adolescence. *J. Radiol.* 2001; 82: 1765–1780.
5. Fritz Marc A, Speroff, L. Normal and abnormal growth and pubertal development. U: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 8th ed. Fritz Marc A & L. Speroff (Eds.)2011; p. 311–390
6. Strickland J, Hornberger L. L. Female Pubertal Growth and Development. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2005; 18(5): 363–366
7. Davidović, V. *Fiziologija I* (ZUNS.). Beograd. 2003
8. Golden N. H, Carlson J. L. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008; 1135: 163–78.
9. Goldsmith P, Thind K, Song T, Kim E, Boggan J. Location of the neuroendocrine gonadotropin-releasing hormone neurons in the monkey hypothalamus by retrograde tracing and immunostaining. *J Neuroendocrinol.* 1990; 2: 157-165
10. Ehlers K, Halvorson L. Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) and the GnRH Receptor (GnRHR). *Glob. libr. women's med.* 2013.DOI:10.3843/GLOWM.10285
11. Knobil, E. Remembrance: the discovery of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator and of its physiological significance. *Endocrinol.* 1992; 131:1005 1006.
12. Vazquez-Martinez R, Shorte S. L, Boockfor F. R, Frawley L. S. Synchronized exocytotic bursts from gonadotropin-releasing hormone-expressing cells: dual control by intrinsic cellular pulsatility and gap junctional communication. *Endocrinol.* 2001; 142(5): 2095–2101.
13. Yen, SSC. (1999). Neuroendocrinology of reproduction. U *Reproductive Endocrinology 4 th Edition Part I* S. S. C. Yen, R. B. Jaffe, & R. Barbieri (Eds.), 1999; p. 30–80
14. Stojilkovic S, Krsmanovic L, Spergel D, Catt K. GnRH neurons: intrinsic pulsatility and receptor-mediated regulation. *Trends Endocrinol Metab.* 1994; 5: 201–209
15. Herbison A. Noradrenergic regulation of cyclic GnRH secretion. *Rev Reprod.* 1997; 2(1): 1–6
16. Evans JJ. (1999). Modulation of gonadotropin levels by peptides acting at the anterior pituitary gland. *Endocrin Rev.* 1999; 20(1): 46–67
17. Besecke L, Guendner M, Schneyer A, Bauer-Dantoin A, Jameson J, Weiss J. Gonadotropin-releasing hormone regulates follicle-stimulating hormone-b gene

- expression through an activin/ follistatin autocrine or paracrine loop. *Endocrinol.* 1996; 137: 3667–3673
18. Corrigan A, Bilezikjian L, Carroll R, Bald L, Schmelzer C, Fendly B, Vale W. Evidence for an autocrine role of activin B within rat anterior pituitary cultures. *Endocrinol.* 1991; 128: 1682–1684.
 19. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002; 57 (2): 2–14
 20. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O, Skakkebaek NE. (1998). Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(2): 675–681
 21. Apter D, Butzow T, Laughlin G, Yen S. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 940–949.
 22. Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2000; 85(3): 1074–1080.
 23. Wu F, Butler G, Kelnar C, Huhtaniemi I, Veldhuis JD. Ontogeny of pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from midchildhood, through puberty, to adulthood in the human male: a study using deconvolution analysis and an ultrasensitive immunofluorometric assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(5):1798-805
 24. Oerter K, Uriarte M, Rose S, Barnes K, Cutler G. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 1251–1258
 25. Sehested A, Juul A, Andersson A. M, Skakkebaek N. E, Rigshospitalet A. S. Serum inhibin a and inhibin b in healthy prepubertal , pubertal , and adolescent girls and adult women : relation to agestage of puberty , menstrual cycle, estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(4): 1634–1640.
 26. Keen KL, Burich AJ., Mitsushima D, Kasuya E, Terasawa E. Effects of pulsatile infusion of the GABA(A) receptor blocker bicuculline on the onset of puberty in female rhesus monkeys. *Endocrinol.* 1999; 140(11): 5257–66
 27. Mitsushima D, Hei, D, Terasawa E. gama Aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of luteinizing hormone-releasing hormone before the onset of puberty. *Proc. Natl. Acad.* 1994; 91: 395–399
 28. Kaynard AH, Pau KY, Hess DL, Spies HG.Third-ventricular infusion of neuropeptide Y suppresses luteinizing hormone secretion in ovariectomized rhesus macaques. *Endocrinol.* 1990; 127: 2437–2444
 29. Majdoubi M, Sahu A, Ramaswamy S, Plant TM. Neuropeptide Y: a hypothalamic brake restraining the onset of puberty in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000; 97: 6179–6184.

30. Pitangui ACR, Gomes MRD, Lima AS, Schwingel PA, Albuquerque APDS, de Araújo RC. Menstruation disturbances: prevalence, characteristics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26(3): 148–52
31. Gore AC, Mitusushima D, Terasawa E. A possible role of neuropeptide Y in the control of the onset of puberty in female rhesus monkeys. *Neuroendocrinol.* 1993; 58: 23–34.
32. Woller MJ, Terasawa E. Infusion of neuropeptide Y into the stalk-median eminence stimulates in vivo release of luteinizing hormone-release hormone in gonadectomized rhesus monkeys. *Endocrinol.* 1991; 128: 1144–1150.
33. Brann DW, Mahesh VB. Excitatory amino acids: evidence for a role in the control of reproduction and anterior pituitary hormone secretion. *Endocrin Rev.* 1997; 18(5): 678–700
34. Urbanski HF, Ojeda SR. Activation of luteinizing hormone-releasing hormone release advances the onset of female puberty. *Neuroendocrinol.* 1987; 46(3): 273–276.
35. Plant TM, Gay VL, Marshall GR, Arslan M. Puberty in monkeys is triggered by chemical stimulation of the hypothalamus. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA.* 1989; 86(7): 2506–10.
36. MacDonald MC, Wilkinson M. Peripubertal treatment with N-methyl-D-aspartic acid or neonatally with monosodium glutamate accelerates sexual maturation in female rats, an effect reversed by MK-801. *Neuroendocrinol.* 1990; 52(2): 143–149.
37. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocrin Rev.* 2001; 22(1): 111–151
38. Hiney JK, Srivastava V, Nyberg CL, Ojeda SR, Dees WL. Insulin-like growth factor I of peripheral origin acts centrally to accelerate the initiation of female puberty. *Endocrinol.* 1996; 137(9): 3717–3728
39. Pazos F, Sánchez-Franco F, Balsa J, López-Fernandez J, Escalada J, Cacicedo L. Regulation of gonadal and somatotropic axis by chronic intraventricular infusion of insulin-like growth factor 1 antibody at the initiation of puberty in male rats. *Neuroendocrinol.* 1999; 69(6): 408–416
40. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2006; 17(1): 7–12
41. Ibáñez L, de Zegher F. (2006). Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res.* 2006; 65 (3): 112–115
42. Frish R, McArthur J. Menstrual cycle: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance on onset. *Science.* 1974 ; 185 : 949–951
43. Bourguignon J. Physiologie de la puberte. U: *Gynecologie de l'adolescente.* E. Thibaud E. Drapier-Faure, Eds. 2005; p. 46–80
44. Stokic E, SrdicB, Barak O. Body mass index, body fat mass and the occurrence of amenorrhea in ballet dancers. *Gynecol Endocrinol.* 2005; 20(4): 195–199

45. Marshall WA, Tanner JM. (1969). Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44(235): 291–303
46. Banićević M. (1986). Pubertetski razvoj deteta. U: *Pedijatrija. Zavod za udžbenike i naučna sredstva, Beograd.* 1986; p 27–35
47. McKay HA, Bailey DA, Mirwald RL, Davison KS, Faulkner RA. Peak bone mineral accrual and age at menarche in adolescent girls: a 6-year longitudinal study. *J Pediatr.* 1998; 133(5): 682–687.
48. Maynard M, Wisemandle W, Roche A, Chumlea C, Guo S, Siervogel R. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics.* 2001; 107(2): 344–350.
49. Zdravković D, Banićević M, Petrović O. Novi standardi rasta i uhranjenosti dece i adolescenata. *Izdavač: Udruženje pedijatara Srbije.* 2009
50. National Center for Health Statistics (NCHS), National Health and Nutrition Survey (NHANES), 2000 CDC Growth Charts. Retrieved from National Center for Health Statistics (NCHS), National Health and Nutrition Survey (NHANES), 2000 CDC Growth Charts.
51. Tanner J, Whitehouse R. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity: British children. *Arch. Dis. Child.* 1976; 51: 170–179.
52. WHO Child Growth Standards 2006: Length/height for age, weight for age, weightfor length/weight for height and body mass index for age. Methods and development. (2006). <http://www.who.int/childrengrowth/en>
53. Arbel-DeRowe Y, Tepper R, Rosen D J, Beyth Y. The contribution of pelvic ultrasonography to the diagnostic process in pediatric and adolescent gynecology. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1997; 10(1): 3–12
54. Sanfilippo J, Lavery J. (1988). The spectrum of ultrasound: Antenatal to adolescent years. *Semin Reprod Endocrinol.* 1988; 6: 45–49
55. Peters H, Himelstein-Braw R, Byskov A, Fabe M. Follicular growth: The basic event in the mouse and human ovary. *J Reprod Fertil.* 1975; 45:559–566
56. Porcu E. Imaging in pediatric and adolescent gynecology. *Endocr Develop.* 2004; 7: 9–22
57. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Pluchinotta V, Ruggeri S, Macrelli S. et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res.* 1995; 38(6): 974–80
58. Venturoli S, Porcu E, Macrelli S, Cavallari C, Flamigni C. The ovary at puberty. *Contracept Fertil Sex.* 1992; 22(7–8): 469–473
59. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Becker E, Spritzer PM. (2002). Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. *AJR.* 2002; 178(6): 1531–1536.
60. Ziereisen F, Guissard G, Damry N, Avni EF. (2005). Sonographic imaging of the paediatric female pelvis. *Europ Radiol.* 2005; 15(7): 1296–309.
61. Gell JS, Carr BR, Sasano H, Atkins B, Margraf L, Mason JI, Rainey WE. Adrenarche results from development of a 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-deficient adrenal reticularis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(10): 3695–3701

62. Dorn LD, Chrousos GP. The neurobiology of stress: understanding regulation of affect during female biological transitions. *Semin Reprod Endocrinol.* 1997;15(1):19-35.
63. McClintock M, Herdt G. Rethinking puberty: The development of sexual attraction. *Curr.Direc. Psychol. Sci.* 1996; 5: 178–183
64. Gordon CM, Loriaux DL, Grumbach MM, Rogol AD, Nelson LM. Reflections on future research in adolescent reproductive health. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1135: 296–305.
65. Parent AS. (2003). The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003; 24(5): 668–693
66. Rakić R, Božić-Krstić V, Pavlica T. Godine pojave menarhe i karakteristike rasta premenarhalnih i postmenarhalnih devojčica. *Glasnik Antropološkog društva Srbije.* 2009; 44: 491–496.
67. Fritz Marc A, Speroff, L. Regulation of the menstrual cycle U: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 8th ed. Fritz Marc A & L. Speroff (Eds.)2011; p. 199–242
68. Deligeoroglou E, Tsimaris P. Menstrual disturbances in puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010; 24(2): 157–171
69. Bauman D. Diagnostic methods in pediatric and adolescent gynecology. *Endocrin Develop.* 2012; 22: 40–55.
70. Holm K, Laursen EM, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(3): 175–181.
71. Orbak Z, Sağsöz N, Alp H, Tan H, Yıldırım H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. *JPEM.* 2001; 11(4): 525–530
72. Güdücü N, Sidar G, İşçi H, Yiğiter AB, Dündür I. The utility of transrectal ultrasound in adolescents when transabdominal or transvaginal ultrasound is not feasible. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26(5): 265–8.
73. Radunović N. Atlas ginekološke sonografije. Beograd: Dečje novine. 1991.
74. Mihu D, Mihu CM. Ultrasonography of the uterus and ovaries. *Med Ultrason.* 2011; 13(3): 249–52.
75. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991; 65(2): 105–14.
76. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294(1):15–26
77. Cooper R, Blel M, Hardy R, Black S, Pollard TM, Wadsworth MEJ, Kuh D. (2006). Validity of age at menarche self-reported in adulthood. *J Epidemiol Community Health.* 2006; 60(11): 993–7.

78. Zegeye D, Megabiaw B, Mulu A. Age at menarche and the menstrual pattern of secondary school adolescents in northwest Ethiopia. *BMC women's health*. 2009; 9: 29-38
79. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssi  re C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. (2010). Age at onset of menarche: Results from the French Health Behaviour in School-aged Children study. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010; 38(6): 385-387
80. Rigon F, De Sanctis V, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data. *Ital J Pediatr*. 2012; 38: 38- 46
81. Whincup P, Gilg J, Odoki K, Taylor S, Cook DG. Age of menarche in contemporary British teenagers : survey of girls born between 1982 and 1986. *BMJ*. 2001; 322: 1095-1096.
82. Kolarov N,   ernov M, Jovi   B. Korelacija javljanja menarhe kod majki i   erki u Ba  koj Palanci. *Seminar za lekare u praksi. Biblid.0025-8105*: 2005;LVVIII:3-4:208-210
83. Metcalf M, Skidmore D, Lowry G, Mackenzie J. Incidence of ovulation in the years after the menarche. *J Endocrinol*. 1983; 97: 213-219
84. Popat VB, Prodanov T, Calis KA, Nelson LM. The menstrual cycle: a biological marker of general health in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1135: 43-51
85. Agarwal A, Venkat A. Questionnaire study on menstrual disorders in adolescent girls in Singapore. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009; 22(6): 365-71
86. Sokkary N, Dietrich JE. Management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012; 24(5): 275-80
87. Williams CE, Creighton SM. Menstrual disorders in adolescents: review of current practice. *Horm Res Pediatr*. 2012; 78(3): 135-43
88. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006; 19(6): 363-371
89. Parker MA, Sneddon AE, Arbon P. The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers. *BJOG*. 2010; 117(2): 185-192
90. Gardner J. Adolescent menstrual characteristics as predictors of gynaecological health. *Ann Hum Biol*. 1983; 10: 31-40
91. Van Hooff MHA. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod*.2004; 19(2): 383-392.
92. Burt Solorzano CM, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. (2010). Hyperandrogenaemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. *BJOG*. 2010; 117(2): 143-9.
93. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. (2003). Percent Body Fat at Age 5 Predicts Earlier Pubertal Development Among Girls at Age 9. *Pediatr*.2003; 111(4): 815-821

94. Kim JY, Oh IH, Lee EY, Oh CM, Choi KS, Choe BK, Yoon TY, Shin SH, Choi JM. The relation of menarcheal age to anthropometric profiles in Korean girls. *J Korean Med Sci.* 2010; 25(10): 1405–1410
95. Gonzales GF, Villena A. Critical anthropometry for menarche. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1996; 9(3): 139–143
96. Harlow SD, Campbell B, Lin X, Raz J. Ethnic differences in the length of the menstrual cycle during the postmenarcheal period. *Am J Epidemiol.* 1997; 146(7): 572–80.
97. Zukauskaite S, Seibokaite A, Lasas L, Lasiene D, Urbonaite B, Kiesylte J. Serum hormone levels and anthropometric characteristics in girls with hyperandrogenism. *Medicina (Kaunas).* 2005; 41(4): 305–312.
98. Hernández M, Benítez R, Medranda I, Pizarro C, Méndez M. Normal physiological variations of pubertal development: starting age of puberty, menarcheal age and size. *An Pediatr (Barc).* 2008; 69(2): 147–153
99. Davies, MJ. Evidence for effects of weight on reproduction in women. *Reprod Biomed Online.* 2006; 12(5):552-61.
100. Jasik CB, Lustig RH. (2008). Adolescent obesity and puberty: the “perfect storm”. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1135: 265–79
101. Roemmich J, Clark P, Lusk MA, Weltman A, Epstein L, Rogol A. Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance:relation to adiposity, body fat distribution and hormone release. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(5):701-9.
102. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP. Puberty in girls of the 21st century. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(5): 289–94
103. Sloboda DM, Hart R, Doherty D, Pennell CE, Hickey M. Age at menarche: Influences of prenatal and postnatal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1): 46–50
104. Anderson RA, McLaughlin M, Wallace WHB, Albertini DF, Telfer EE. (2014). The immature human ovary shows loss of abnormal follicles and increasing follicle developmental competence through childhood and adolescence. *Hum Reprod.* 2014;29(1): 97–106
105. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Up.* 2003; 9(6):505–514
106. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(3): 201.e1–5
107. Hassan NE, Mostafa S, Elkhayat H, Sewidan KH, El SA, Ali MM. Ovarian and Uterine Ultrasonographic Study in a Sample of Normal Egyptian Pubertal Girls : A Cross-Sectional Study. *Res. J. Medicine & Med. Sci.* 2012; 7(1): 56-61
108. Peper JS, Brouwer RM, van Leeuwen M, Schnack HG, Boomsma DI, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. HPG-axis hormones during puberty: a study on the association with hypothalamic and pituitary volumes. *Psychoneuroendocrinology.* 2010; 35(1): 133–40
109. Emans SJ, Laufer M, Goldstein D. The physiology of puberty. In *Pediatric and Adolescent Gynecology* (5th ed.). 2005; p. 120–153

110. Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC, Bordallo MA, Breitenbach MM. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15(3): 170–7
111. Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction. *Trends Endocrinol Metabol*. 1998; 9(2): 58–61
112. Shayya R, Chang RJ. (2010). Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2010; 117(2): 150–5
113. Rosenfield R, Bordini B. Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. *Brain Res*. 2010; 1364: 186–197
114. Huppert J, Chiodi M, Hillard PJ. Clinical and metabolic findings in adolescent females with hyperandrogenism. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004; 17(2): 103–8
115. Apter D. Serum steroids and pituitary hormones in female puberty: a partly longitudinal study. *Clin Endocrinol*. 1980; 12(2): 107–20
116. Flannery CA, Rackow B, Cong X, Duran E, Selen DJ, Burgert TS. Polycystic ovary syndrome in adolescence: impaired glucose tolerance occurs across the spectrum of BMI. *Pediatr Diabet*. 2013; 14(1): 42–9
117. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008; 21(3), 119–28
118. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazcoglu M, Kendirci M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Ped Endo* 2010;2(3):100-106
119. Fernandes AR, de Sá Rosa e Silva ACJ, Romão GS, Pata MC, dos Reis RM. Insulin resistance in adolescents with menstrual irregularities. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2005; 18(4): 269–74
120. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril*. 1992; 58(4): 655–66
121. Tfayli H, Arslanian S. Menstrual health and the metabolic syndrome in adolescents. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1135: 85–94
122. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. *Radiology*. 1984; 153(1): 113–116
123. Shah B, Parnell L, Milla S, Kessler M, David R. Endometrial thickness, uterine, and ovarian ultrasonographic features in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010; 23: 146–152
124. Ivarsson SA, Nilsson KO, Persson PH. (1983). Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Arch Dis Child*. 1983; 58(5): 352–4
125. Hart R, Sloboda DM, Doherty D, Norman RJ, Atkinson HC, Newnham JP, Dickinson JE, Hickey M. Prenatal determinants of uterine volume and ovarian reserve in adolescence. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2009; 94(12): 4931–7
126. Sokol, E. Clinical Anatomy of the Uterus, Fallopian Tubes, and Ovaries. *Glob. libr. women's med*. 2011; doi:DOI 10.3843/GLOWM.10001

127. Bridges N, Cooke A, Healy M, Hindmarsh PC, Brook C. Growth of the Uterus. *Arch Dis Child.* 1996; 75: 330–331
128. Omar H, Kives S. Opinions in Pediatric and Adolescent Gynecology. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2006; 19(3): 215
129. Cheung AP. (2001). Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstetr Gynecol.* 2001; 98(2): 325–331
130. Fritz Marc A, Speroff, L. Chronic anovulation and the polycystic ovary syndrome.U: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 8th ed. Fritz Marc A & L. Speroff (Eds.)2011; p. 495–531
131. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1135: 76–84.
132. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41–47
133. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012; 97(1): 28–38
134. Glueck CJ, Morrison JA, Friedman LA, Goldenberg N, Stroop DM, Wang P. (2006). Obesity, free testosterone, and cardiovascular risk factors in adolescents with polycystic ovary syndrome and regularly cycling adolescents. *Metabolism.* 2006; 55(4): 508–14
135. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year old adolescents. *Hum Reprod.* 1999;14(9):2223–2229

Spisak slika i grafikona

1. Slika 1: Šematski prikaz hipotalamo hipofizne regije i GnRH neurona (modifikovano prema MA Fritz,2011)
2. Slika 2: Stadijumi razvoja dojke po Tanneru (modifikovano prema S.J.Emmans, 1998)
3. Slika 3: Stadijumi razvoja pubične maljavosti po Tanneru (modifikovano prema S.J.Emmans, 1998)
4. Slika 4: Ultrazvučni prikaz uterusa i ovarijuma u adolescenciji: a.transferzalni prikaz uterusa i ovarijuma sa zrelim folikulom na levom jajniku; c.transferzalni prikaz ovarijuma i jajnika kod adolescentkinje sa anovulatornim cikusom; b. i d. longitudinalni prikaz uterusa
5. Slika 5: Ultrazvučni prikaz ovarijuma u adolescenciji: a. multicističan ovarijum sa rubnim folikulima i izraženom stromom; b. makrocističan ovarijum
6. Grafikon I.B.1: prikaz srednje vrednosti dužine trajanja menstrualnih ciklusa u percentilima, u grupi pacijentkinja sa iregularnim i regularnim ciklusima, kao i kod svih pacijentkinja
7. Grafikon II.A: BMI i procenat telesnih masti kod devojaka sa regularnim (RC) i iregularnim (IC) ciklusima
8. Grafikon III.A.1: Rast uterusa u odnosu na uzrast
9. Grafikon III.C.1 Porast volumena uterusa u odnosu na uzrast pacijentkinja
10. Grafikon III.C.2: Dijagram rasipanja koji pokazuje distribuciju volumena uterusa u zavisnosti od uzrasta. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil. Prikazan je i presek između srednjeg volumena uterusa i kubičnog modela.
11. Grafikon III.E.3: Prikaz vrednosti promera i volumena ovarijuma kod svih ispitanica
12. Grafikon III.F.1: Volumen desnog, levog i srednji ovarijalni volumen kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim menstrualnim ciklusima
13. Grafikon III.G.1: Dijagram rasipanja, srednja zapremina ovarijuma u odnosu na uzrast u ispitivanoj grupi. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil.
14. Grafikon III.G.2: Dijagram rasipanja, srednja zapremina jajnika u odnosu na uzrast kod devojaka sa regularnim ciklusima. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil.

15. Grafikon III.G.3: Dijagram rasipanja, srednja zapremina jajnika u odnosu na uzrast kod devojaka sa iregularnim ciklusima. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil.
16. Grafikon III.H.1: Dijagram rasipanja, odnos zapremina ovarijuma i uterusa u odnosu na uzrast kod svih pacijentkinja. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil. Prikazan je i presek između odnos zapremina ovarijuma i uterusa i linearog modela.
17. Grafikon III.H.2: Dijagram rasipanja, odnos zapremina ovarijuma i uterusa u odnosu na uzrast kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil. Prikazan je i presek između odnos zapremina ovarijuma i uterusa i linearog modela.
18. Grafikon III.H.3: Dijagram rasipanja, odnos zapremina ovarijuma i uterusa u odnosu na uzrast kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima. Krive predstavljaju 5., 50., i 95. percentil. Prikazan je i presek između odnos zapremina ovarijuma i uterusa i linearog modela.
19. Grafikon III.I. 1 : Morfološku strukturu desnog i levog ovarijuma kod svih ispitanica
20. Grafikon III.I.2 Morfološki homogen i mikrocističan levi i desni ovarijuma u odnosu na ginekološku godinu kod pacijentkinja sa regularnim ciklusima
21. Grafikon III.I.3 Multicistični i makrocistični izgled levog i desnog ovarijuma kod pacijentkinja sa regularnim menstrualnim ciklusima.
22. Grafikon III.I.4: Homogen i mikrocistični izgled desnog i levog jajnika kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima
23. Grafikon III.I.5: Multicističan i makrocistični izgled desnog i levog jajnika kod pacijentkinja sa iregularnim menstrualnim ciklusima
24. Grafikon VI.1: Morfološki nalaz levog ovarijuma kod pacijentkinja sa PCOS
25. Grafikon VI.2: Morfološki nalaz desnog ovarijuma kod pacijentkinja sa PCOS

Spisak tabela

1. Tabela 1. Hipotalamička regulacija sekrecije hormona prednjeg režnja hipofize žene
2. Tabela 2: Faktori koji moduliraju početak puberteta
3. Tabela 3 : Neophodni geni za pubertet i reprodukciju i fenotip koji se viđa u slučaju njihove mutacije
4. Tabela 4: Stadijumi razvoja dojke- klinički opis
5. Tabela 5: Stadijumi razvoja pubične maljavosti- klinički opis
6. Tabela 6: Stadijumi razvoja aksilarne maljavosti- klinički opis
7. Tabela 7 : Tumačenje procenta telesne masti za devojke između 13 i 17 godine života
8. Tabela I.A.1: Uzrast, uzrast u trenutku pojave menarhe i ginekološka godina kod pacijentkinja
9. Tabela I.B.1: Srednja vrednost dužine menstrualnih ciklusa, percentilni prikaz
10. Tabela I.C.1: Osnovne karakteristike menstrualnih ciklusa kod ispitanih pacijentkinja
11. Tabela I.C.2: Dužina menstrualnih ciklusa u odnosu na ginekološku godinu
12. Tabela I.D.1: Obilnost menstrualnog krvarenja u zavisnosti od regularnosti menstrualnih ciklusa i ginekološke godine
13. Tabela I.E.1: Dismenoreja i obilnost menstrualnog krvarenja u zavisnosti od regularnosti menstrualnih ciklusa i ginekološke godine
14. Tabela II.A: Osnovne antropometrijske karakteristike
15. Tabela III.A.1: Ultrazvučne i karakteristike uterusa kod svih i u odnosu na ginekološku godinu
16. Tabela III.A.2: Položaj uterusa kod svih ispitanica i u odnosu na ginekološku godinu
17. Tabela III.B: Osnovne ultrazvučne karakteristike veličine uterusa devojaka sa regularnim i iregularnim ciklusima
18. Tabela III.D.1 Debljina endometrijuma u ispitanoj grupi
19. Tabela III.E.1: Rast desnog jajnika kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu
20. Tabela III.E.2: Rast levog jajnika kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu
21. Tabela III.F.1: Volumen ovarijuma devojaka sa regularnim i iregularnim ciklusima i odnos volumena ovarijuma i uterusa
22. Tabela III.I.1: Procenat nalaza homogenih, mikrocistični, multicističnih i makrocističnih ovarijuma kod svih pacijentkinja i u odnosu na ginekološku godinu

23. Tabela III.J.1: Korelacije između uzrasta i ginekološke godine sa ultrazvučnim i antropometrijskim parametrima
24. Tabela IV.A.1: Srednje vrednosti FSH,LH, LH/FSH i prolaktina kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu
25. Tabela IV.A.2: Srednje vrednosti estradiola, testosterona progesterona, 17 OH progesterona i insulina kod svih ispitanica u odnosu na ginekološku godinu
26. Tabela IV.B.1: Ispitivani hormoni kod kod pacijentkinja sa regularnim i iregularnim ciklusima
27. Tabela IV.B.2: Srednje vrednosti FSH, LH, odnos LH/FSH, estradiola, testosterona insulina kod RC i IC pacijentkinja u odnosu na ginekološku godinu
28. Tabela IV.C.1: Korelacije hormonskih parametara u odnosu na srednju vrednost volumena ovarijuma
29. Tabela V.1. Procenat pacijentkinja sa povišenim vrednostima glikemije i insulinemije
30. Tabela V.2. Testosteron kod pacijentkinja sa i bez insulinske rezistence u zavisnosti regularnosti menstrualnog ciklusa
31. Tabela VI.1 Hormonski, metabolički i antropometrijski parametri kod PCOS pacijentkinja

SPISAK SKRAĆENICA

Skraćenica	Značenje
1. HPO osa	hipotalamo hipofizno ovarijalna osa
2. GnRH	gonadotropin rilizing hormon
3. LH	luteinizirajući hormon
4. FSH	folikulostimulirajući hormon
5. E	estradiol
6. Pg	progesteron
7. CNS	centralni nervni sistem
8. GABA	gama amminobuterna kiselina
9. NPY	neuropeptid Y
10. NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartatna kiselina
11. TGF-α	transformišući faktor rasta alfa
12. TGF-β	transformišući faktor rasta beta
13. FGF	fibroblasti faktor rasta
14. EGF	epidermalni faktor rasta
15. IGF I	insulinu sličan faktor rasta I
16. GH	hormon rasta
17. IGFBP	insulinu sličan faktor rasta vezujući protein
18. SHBG	vezujući protein polnih hormona
19. BMI	indeks telesne mase
20. PBF	procenat telesne masnoće
21. PCO	policistični ovarijumi
22. PCOS	sindrom policističnih ovarijuma
23. DHEA	dehidroepiandrostenendion
24. DHEAS	dehidroepiandrostenendion sulfat
25. 3 β HSD	3 β hidroskisteroid dehydrogenaza
26. Prl	prolaktin

27. TSH	tireostimulirajući hormon
28. fT4	slobodni tiroksin
29. 17 OH Pg	17 hidroksi progesteron
30. OGTT	test oralnog opterećenja glukozom
31. L	longitudinalni dijametar
32. T	transferzalni dijametar
33. AP	anteroposteriorni dijametar
34. Vol Ut	zapremina uterusa
35. Vol Ov	zapremina ovarijuma
36. SV	srednja vrednost
37. SD	standardna devijacija
38. RC	pacijentkinje sa regularnim menstrualnim ciklusima
39. IC	pacijentkinje sa iregularnim menstrualnim ciklusima
40. NS	nije statistički značajno
41. AVF	anterevrzija fleksija
42. RVF	retroverzija fleksija
43. dex	dekstrpozicija
44. sin	sinistropozicija

BIOGRAFIJA

Radivojević dr Ubavka je rođena 20.12.1968. godine u Parizu, Francuska. Medicinski fakultet u Beogradu je upisala 1988. godine i diplomirala je 1994. godine sa prosečnom ocenom 8.58. Post diplomske studije iz oblasti humane reprodukcije je upisala na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1994. godine. Magistarsku tezu pod nazivom «Etiološki faktori juvenilnih krvarenja», je odbranila 2001. godine. Specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva je upisala 1995. godine, a specijalistički ispit je položila 2001. godine sa odličnim uspehom. Od 1994. godine je zaposlena u Službi za humanu reprodukciju, Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, a od 2009. godine, raspoređena je na poslove šefa odeljenja. Tokom 2002-2004. godine, provela je više meseci na odeljenju pedijatrije, endokrinologije i ginekologije, u bolnici Necker Enfants Malades, Pariz, Francuska, na stručnom usavršavanju iz oblasti dečje i adolescentne ginekologije. Na Univerzitetu Rene Descartes, Medicinskog Fakulteta Necker, Pariz, je upisala 2002. godine, studije iz oblasti endokrinologije humane reprodukcije, a ispit je položila 2004. godine. Zvanje istraživač saradnik je stekla 2006. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Odlukom Ministarstva zdravlja Srbije, 2008. godine je stekla zvanje primarius. Diplomu uže specijalizacije iz oblasti fertiliteta i steriliteta je stekla 2010. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Autor je i koautor u 77 stručnih radova i publikacija od kojih je 7 objavljeno u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka. 2000. godine je osvojila nagradu «Akademik Berislav Berić» Srpskog Lekarskog Društva, za najbolji naučni rad autora ispod 35 godina života.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana Ubavka Radivojević
broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„ANALIZA RAZVOJA UNUTRAŠNJIH GENITALNIH ORGANA NAKON MENARHE“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 17.3.2014.

Ubavka Radivojević

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Ubavka Radivojević

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada: "Analiza razvoja unutrašnjih genitalnih organa nakon menarhe"

Mentor: Prof. dr Gordana Lazović

Potpisani Ubavka Radivojević

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavlјivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 17.3.2014.

Ubavka Radivojević

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:
„ANALIZA RAZVOJA UNUTRAŠNJIH GENTALNIH ORGANA NAKON MENARHE“
koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilozima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo -nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

Potpis doktoranda

U Beogradu, 17.3.2014.

Svetozar Marković