



ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ
УНИВЕРЗИТЕТ "СВЕТИ КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**ПРИМАРНА ДИСМЕНОРЕЈА –
ЕПИДЕМИОЛОШКИ
И ДОПЛЕР УЛТРАЗВУЧНИ
КАРАКТЕРИСТИКИ
КАЈ СТУДЕНТСКА ПОПУЛАЦИЈА
ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА
МАКЕДОНИЈА**

· ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА ·

Докторанд
Д-р Даниела Иванова Панова

Ментор
Проф Д-р Бети Зафирова Ивановска

Скопје, 2020

Им БЛАГОДАРАМ на сите кои ми помогнаа да го изодам патот до крај.

На моите родители, кои цело време веруваат дека можам да постигнам максимум.

На сопругот Ангел, за логистичката поддршка и ветрот во грб во моментите кога потклекнував.

На мојата ќерка Марија, за сите моменти кога чувствува дека и недостасувам, а сепак не се пожалила.

На мојата менторка Проф Д-р Бети Зафирова Ивановска, која беше моторот кој постојано ме туркаше напред, дури и кога околностите беа против мене.

На колешките Александра Атанасова Бошку и Маја Цветановска за помошта и советите и логистиката при распределбата на прашалниците при изведувањето на првиот дел студијата.

На Сара за помошта при внесувањето на податоците и на Констанца за претприемачкиот дух и тријажирањето на нејзините другарки за учество во студијата.

На Проф.Д-р Бети Дејанова, Проф Д-р Елена Шукарова, Проф Д-р Дејан Трајков, Проф Д-р Горан Велинов и Проф Д-р Искра Малетиќ што ми овозможија пристап до студентките по завршување на предавањата.

На колегите од УГАК на чело со директорката Доц Д-р Викторија Јовановска на разбирањето.

На братучед ми Мац, стар борец во припрема на книги и публикации, за идеите, дизајнот и реализацијата на моите барања.

На мојата сестра Маја која сега од небесните широчини ме гледа и ликува.

... и на крај на овој тежок период на светска пандемија со КОВИД-19, кој ме затвори дома и овозможи да го финализирам сработеното на хартија од кое произлезе овој труд.

СОДРЖИНА

АВСТАСТ	I
РЕЗИМЕ	IV
1. ВОВЕД	11
1.1. Епидемиологија	12
1.2. Ризик фактори	13
1.3. Патофизиологија	16
1.3.1. Патофизиологија на примарната дисменореја	16
1.3.1.1 Простагландини	16
1.3.1.2 Утерусна контрактилност	17
1.3.2. Патофизиологија на секундарната дисменореја	20
1.3.2.1. Ендометриоза	20
1.3.2.2. Аденомиоза	20
1.3.2.3. Аномалии на репродуктивниот тракт и други причини за дисменореја	21
1.4. Симптоматологија	21
1.5. Евалуација	23
1.5.1. Квантификацијата на болката и градуирањето на дисменорејата	23
1.6. Дијагностички модалитети	26
1.6.1. Анамнеза	26
1.6.2. Ултразвучниот преглед	26
1.6.3. Улога на доплер ултразвукот во проценка на протокот на крв во утерините крвни садови	27
1.7. Третмански опции	27
1.7.1. Традиционален пристап	29
1.7.1.1. Медикаментозен	29
1.7.1.2. Хируршки пристап	31
1.7.2. Нетрадиционален (алтернативен, адјувантен, комплементарен) пристап	31
2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	33
3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	35
4. МЕТОДОЛОГИЈА	36
4.1. Дизајн на докторската студија	36
4.2. Популација на истражување	36
4.2.1. Големина на примерокот	36
4.3. Прв дел од студија	37
4.3.1. Инклузиони критериуми	37
4.3.2. Ексклузиони критериуми	39
4.3.3. Инструмент на истражувањето	39

4.4. Втор дел од студијата	39
4.4.1. Инструмент на истражување	39
4.4.2. Методологија за вториот дел од студијата	40
4.4.2.1. Динамика на прегледите	40
5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	42
6. РЕЗУЛТАТИ	43
6.1. Прв дел од студијата	43
6.1.1. Возраст	43
6.1.2. Ухранетост, индекс на телесна маса	45
6.1.3. Место на живеење	46
6.1.4. Пушење	46
6.1.5. Религиска припадност	47
6.1.6. Физичка активност	48
6.1.7. Прехранбени навики	47
6.1.8. Консумирање на вода	51
6.1.9. Кафе	52
6.1.10. Газирани пијалоци	53
6.1.11. Консумација на алкохол	54
6.2. Б Анамнеза	55
6.2.1. Сексуална активност	55
6.2.2. Употреба на контрацепција	55
6.3. В Прашања за циклуси	56
6.3.1. Возраст на менархата	56
6.3.2. Регуларност и редовност на циклусите	56
6.3.3. Времетраење на менструалното крварење	57
6.3.4. Обилност на крварењето	58
6.3.5. Време на појава на болката	58
6.3.6. Фамилијарна анамнеза за дисменореја	59
6.4. Квантифицирање на болката	60
6.4.1. Визуално аналогна скала	60
6.4.2. Скорирање според јачина на поединечните симптоми	31
6.4.3. Споредба помеѓу скалата и скоринг системот	64
6.4.4. Влијание на секојдневните активности	65
6.4.5. Информираност за проблемот	65
6.4.6. Начин на решавање на проблемот	66
6.5. Втор дел од студијата	69
6.5.1. Ултразвучна анализа	69
6.5.1.1. Позиција на утерус	69

6.5.1.2. Антеро-постериорен дијаметар АПД	70
6.5.1.3. Дебелина на ендометриумот	72
6.5.1.4. Утерини артерии	73
6.5.1.5. Аркуатни артерии	79
7. ДИСКУСИЈА	84
7.1. Демографски карактеристики	84
7.1.1. Возраст	84
7.1.2. Потеклото на испитаничките, од урбана или рурална средина	85
7.1.3. Религиската припадност	85
7.2. Општите ризик фактори од личната анамнеза	85
7.2.1. Индекс на телесна маса (BMI-body mass index)	85
7.2.2. Пушењето	86
7.2.3. Физичка активност	86
7.2.4. Исхраната	87
7.2.5. Навиката за пиење газирани кола пијалоци	89
7.2.6. Алкохол	89
7.2.7. Консумација на кафе	90
7.3. Ризик фактори од гинеколошката анамнеза	90
7.3.1. Менархата	90
7.3.2. Фамилијарна анамнеза	91
7.4. Циклусите	91
7.4.1. Регуларност	91
7.4.2. Траење	92
7.4.3. Обилност	92
7.4.4. Сексуална активност	92
7.4.5. Контрацепција	92
7.5. Болката	93
7.6. Попречување	94
7.7. Со кого се консултира	94
7.8. Како го решава проблемот (лекови и самопомош)	95
7.9. Дали би побарала помош?	95
7.10. ВТОР ДЕЛ ОД СТУДИЈАТА	95
7.11. Утерини артерии	97
7.12. Аркуатни артерии	100
7.13. Корелација на протоците со степенот на болка	100
8. ЗАКЛУЧОЦИ	102
РЕФЕРЕНЦИ	104
ТРУДОВИ	115

ABSTRACT

Primary dysmenorrhea-epidemiological and Doppler ultrasound characteristics among student population in Republic of North Macedonia

Introduction:

Primary dysmenorrhea, painful monthly bleeding without any sort of visible organ substrate represents a very common state in the adolescent female population. The etiology is explained through the synergy between the hypercontractility of the myometrium and the excessive production of prostaglandins. Recently, immune factors, as well as the production of some inflammatory mediators, have also been mentioned among the aforementioned factors. Risk factors have also been identified, factors which contribute to the appearance/creation of variety in the symptomatology for whose grading there is the existence of different scales and systems. Furthermore, the existence of variety in the uterine blood flow being in correlation with the menstrual phase of the uterus is concluded, however, the aforementioned differences are significantly heightened in patients with dysmenorrhea.

Aims:

The purposes of the study were the determination of the prevalence of primary dysmenorrhea within our population, the risk factors, the grading of the symptomatology, the observation of the handling of the situation, the measurement of the uterine flows during the cycle in girls with and without dysmenorrhea in order to conclude the existence of regularity.

Materials and Methodology:

This doctoral dissertation consists of two parts. The first part is a cross sectional study with the aid of a questionnaire received from 847 female students, in their first or second year of university, gathered from three state universities in the Republic of North Macedonia. The questionnaire consists of blocks of questions, consisting with questions surrounding demographical information, information concerning nutrition and diet, general habits, as well as information of personal, familial and gynecological anamnesis. Afterwards, the participants with dysmenorrhea receive the opportunity to rate the strength of the symptomatology with the aid of two tools: a Visual-Ana-

logue Scale and a system with individual symptoms. At the end, there is a block of questions which give insight into the impact of the situation on the participant's the everyday activities, as well as the way the participant deals with the condition. The second part of the dissertation consists of a longitudinal case-control study in which 96 girls (out of which 70 are with primary dysmenorrhea and 26 are without the condition, serving as the control group) were examined through ultrasound, and had the blood flow within the uterine blood vessels measured. The same participants were examined during the luteal phase and during first to second day of the menstrual flow with a transabdominal probe.

Results:

The prevalence of dysmenorrhea in our population is 72,4%. From the aforementioned risk factors, the consumption of cigarettes with p value $< 0,003$ displayed itself significantly more common with the students with dysmenorrhea. Almost 85% of the participants with dysmenorrhea possessed positive familial anamnesis ($p < 0,001$) Irregular cycles ($p < 0,002$) as well as abundant monthly flows ($p < 0,0038$) appeared to be significantly more common with the participants with dysmenorrhea. Through the quantification of the pain with the Visual-Analogue Scale, half of the participants rated the condition with a medium score $6,35 \pm 2,2$, one half of the participants possessed mild dysmenorrhea and rated the pain with a score between 4 and 7 on the same scale. The correlation between the Visual-Analogue Scale and the system of individual symptoms displayed distinct significance. Through the usage of the univariate logistic regression analysis for the testing of predictive factors, the participants with heavy flows are twice more likely to possess primary dysmenorrhea (OR=2,1, 95% CI 1,078–4,221). The multivariate logistic regression analysis displayed that positive familial anamnesis for dysmenorrhea enhanced the possibility for the presence of primary dysmenorrhea around 2,7 times (OR=2,68, 95% CI 1,082–1,93). The ultrasound examinations/measurements displayed significantly higher values on the Resistance Index (RI) of the uterine arteries bilaterally during the menstrual phase, however, as well as during the luteal phase in the participants with primary dysmenorrhea in comparison with the control group. The Pulsatility Index (PI) displayed significant difference between the groups only during the period of menstruation. These sorts of findings repeated themselves with the arcuate arteries as well. The correlation between the blood flow and the intensity of the pain measured with the Visual-Analogue Scale displayed the existence of a direct/positive correlation according to the Spearman

coefficient. During the menstrual phase, the intensity of the pain is significantly correlated with the Resistance Index and the Pulsatility Index of both the uterine arteries ($p=0,0068$, $p=0,00047$)

Conclusion:

The primary dysmenorrhea is a common condition within our population. The condition needs further addressing from both professionals as well as the system itself. The education of the youth, young women and girls especially, as well as the access to professional care is imperative for timely diagnoses of the condition, proper treatment as well as prevention from future reproductive problems.

Key terms:

Primary dysmenorrhea, risk factors, Resistance Index, Pulsatility Index.

РЕЗИМЕ

Примарна дисменореа-епидемиолошки и доплер ултразвучни карактеристики кај студентска популација во Република Северна Македонија

Вовед:

Примарна дисменореа, болно месечно крвавење без видлив органски супстрат е многу честа состојба во адолесцентната и младата женска популација. Етиологијата е објаснета со синергијата помеѓу хиперконтрактилноста на миометриумот и прекумерната продукција на простагландини. Во последно време се споменуваат и имунолошки фактори и продукција на некои инфламаторни медијатори. Идентификувани се и ризик фактори кои придонесуваат до појавата со варијации во симптоматологијата за чие градирање постојат различни скали и системи. Истовремено утврдено е дека нормално постојат разлики во крвниот проток во утерусот во зависност од фазата на менструалниот циклус, но и дека истите се значајно поголеми кај пациентки со дисменореа.

Цели:

на оваа студија беа за прв пат да се утврди зачестеноста на примарна дисменореа кај наша популација, ризик факторите, градирање на симптоматологијата, да се види начинот на справување со состојбата, да се измерат протоците во утерус во тек на циклусот кај девојки со и без дисменореа како и да се утврди дали постои закономерност.

Материјал и методи:

Овој докторски труд се состои од два дела. Првиот дел е пресечна студија (cross sectional) со помош на анкетен прашалник добиен од 847 студентки од прва и втора година на четири факултети од три државни универзитети во Република Северна Македонија. Прашалникот содржи блокови прашања и опфаќа општи демографски податоци, податоци за ухранетоста и начинот на исхрана, навиките, податоци од личната, фамилијарната и гинеколошката анамнеза. Потоа испитаничките со дисменореа имаат можност да ја оценат јачината на симптоматологијата со помош на две алатки: Визуално-аналогна скала и Систем

со поединечни симптоми. На крај постои блок на прашања кои даваат увид во влијанието на состојбата врз секојдневните активности и начинот на справување со истата. Вториот дел е лонгитудинална case-control студија во која 96 девојки (од кои 70 со примарна дисменореа и 26 без дисменореа, кои служеа како контролна група) беа ултразвучно иследувани и им беа мерени протоците во крвните садови на утерусот. Истите беа иследувани во лутеална фаза и на 1 – 2 ден од менструалното крвање со трансабдоминална сонда.

Резултати:

Преваленцата на дисменореа во нашата популација изнесува 72,4%. Од наброените ризик фактори пушењето цигари (со $p < 0,003$) се покажа сигнификантно зачестено кај студентките дисменореа. Дури 84,5% студентки со дисменореа имале позитивна фамилијарна анамнеза ($p < 0,001$). Ирегуларни циклуси ($p < 0,002$) и обилни месечни крварења ($p < 0,0038$) значајно почести се кај студентките со дисменореа. При квантифицирање на болката со Визуално-аналогната скала, испитаничките ја оцениле со средна оцена $6,35 \pm 2,2$, а половината од испитаничките имаат умерена дисменореа со оцена од 4–7 на истата скала. Корелацијата на оваа скала со системот со поединечни симптоми покажа сигнификантност. Со примена на униваријантната логистичка регресиона анализа за испитување на предиктивните фактори испитаничките со обилни менструални крварења имаат 2 пати повеќе шанса за примарна дисменореа ($OR=2,1$; 95% CI 1,078–4,221). Мултиваријантната логистичка регресиона анализа покажа дека Позитивната фамилијарна анамнеза за обилни крварења ја зголемува шансата за примарна дисменореа за околу 2.7 пати ($OR=2,68$, 95% CI 1,082–1,93). Ултразвучните мерења покажаа значајно повисоки вредности на Индексите на отпор (RI) на утерините артерии билатерално во фаза на менструација, но исто така и во лутеална фаза кај испитаничките со примарна дисменореа споредено со контролната група. Индексот на пулсатилност (PI) покажа сигнификантни разлики помеѓу групите само во време на менструација. Ваквите наоди се повторија и кај аркуатните артерии. Корелацијата помеѓу крвниот проток и јачината на болка измерена со Визуално-аналогната скала покажа дека постои директна или позитивна корелација според Spearman-овиот коефициент. Во менструална фаза јачината на болка сигнификантно корелираше со индексот на отпор и индексот на пулсатилност на двете утерини артерии ($p=0,015$, $p=0,0024$, $p=0,0068$, $p=0,00047$, консеквентно.

Заклучок:

Примарната дисменореа е честа состојба во нашата популација. Неопходна е поголема адресираност на проблемот како од професионалците така и од системот. Едукација на младите девојки и пристап до професионална грижа е императив за навремено дијагностицирање, правилен третман и спречување на идни репродуктивни проблеми.

Клучни зборови:

Примарна дисменореа, ризик фактори, Индекс на отпор, Индекс на пулсатилност.

ВОВЕД

Менструалното крвање (menses) претставува стартна и целна точка на месечниот циклус и настанува 14 дена по овулацијата, во отсуство на бременост.

Гледано од еволуциски аспект, менструацијата претставува релативно скорешен феномен и се јавува кај релативно малку видови меѓу живородните. Етички гледано, целта на секој ендометријален циклус е згрижување на зачетокот. Неуспехот е проследен со елиминација на неупотребеното ткиво и брза обнова за постигање на успешен циклус. (1)

Уште од античко време е забележана поврзаноста со лунарните (месечевите) фази и самото месечно крвање било сфатено како еден вид детоксикација на телото, а со текот на времето се поврзувало со многу митови и суеверија. Оттогаш потекнуваат и негативните ставови кон менструалното крвање како нешто нечисто, вештерско, па следствено жените биле издвојувани, изолирани и спречувани да работат со храна. Уште Аристотел (384–322 пр. н. е.) напишал дека ако жена со менструација погледне во огледало, може да го скрши, а оној што потоа ќе погледне во истото огледало, ќе биде маѓепсан! Плиниј по него (роден 23 н. е.) ја напишал *Historia naturalis* и во неа многу поопширно ги опишал, во негативна смисла, ефектите од менструалната крв, почнувајќи од 'рѓосување на железото и бронзата, па сè до уништување на жетвата! Неговото дело било користено во време на средновековието, па не е тешко да се разберат последователните негативни ставови кон менструацијата сè до новиот век. Дури и при крајот на 19. и почетокот на 20. век постоело мислење дека за време на менструација постои асоцијално однесување, па на тоа дури се засновани неколку судски одлуки и жените кои извршиле убиство се ослободени од вина! (1)

Некои од негативните ставови за менструалниот циклус и менструалното крвање продолжиле да постојат до ден-денес. Во борба со таквите ставови, главната улога треба да ја имаат здравствените работници преку ширење на знаење засновано на научни докази.

Нарушувањата на менструалниот циклус најчесто имаат своја патофизиологија, која може да биде објаснета и на таа основа да се базира соодветната терапија. Често проблемите се во врска со регуларноста, обемот на менструалното крвање, предменструалниот синдром и предменструалното дисфорично нарушување, како и болката која е најчестиот симптом.

Според дефиницијата на Американското здружение за гинекологија и

акушерство (ACOG), хроничната пелвична болка е дефинирана како циклична болка во изминатите 6 месеци или нециклична во траење од 3 месеци и има влијание врз нормалните активности во секојдневното живеење. Може да се манифестира како дизурија, диспареунија, дисхезија и како дисменореја.

Дисменорејата претставува болно месечно крвање. Самиот назив е кованица од грчки називи „dys“, со значење тешко, болно, „meno“, месечно и „rthoea“ истекување, крвање. Во зависност од тоа дали постои органски супстрат, дисменорејата може да биде примарна или секундарна. Така, примарната дисменореја претставува болно месечно крвање во отсуство на органски супстрат за тоа, за разлика од секундарната дисменореја која се дефинира како болна менструација поврзана со патолошка состојба на гениталиите.(2)

1.1. Епидемиологија

Дисменорејата е најчестиот гинеколошки проблем, а истовремено и јавно здравствен проблем кој е поврзан со значајна економска загуба поврзана со отсуство од работа во светски рамки. Таа е најчестата причина за краткотрајните боледувања и отсуства од училиште. Се проценува дека во САД се губат околу 600 милиони работни часови и околу 2 милијарди долари годишно како последица на дисменорејата!

Во САД со дисменореја се засегнати повеќе од 50 % од жените кои менструираат, а преваленцијата варира во голем степен во направените студии во зависност од примерокот на испитувани жени и се движи од 24 до 45 %, па сè до 90 %.(3) Максимумот на примарната дисменореја е во доцната адолесценција и раните дваесетти години. Инциденцата опаѓа со возраста и со паритетот. (4) (5) Не постои сигнификантна разлика во јачината на дисменорејата помеѓу нулигравиди и жени кои имале абортус, било спонтан било индуциран.

Во една епидемиолошка студија на адолесцентна популација (возраст од 12 до 17 години), Клајн и Лит известуваат за преваленција од 59,7 %. Од пациентките, 12 % ја опишале болката како многу јака, 37 % како умерена и 49 % како блага. Поради дисменореја, 14 % од пациентките често отсутувале од училиште. Иако немало разлика во инциденцата помеѓу расите, кај адолесцентките од црна раса се пријавувале повеќе отсутувања од училиште (23 % наспроти 12,3 % кај оние од бела раса). (6)

Ширум светот, преваленцијата на дисменореја се движи од 15,8 % до 89,5 %, а резултатите на одделни истражувања зависат од изборот на испитувана популација со строго дефинирани инклузиони и ексклузиони критериуми. Сепак, изгледа дека возраста има одлучувачка улога, па највисока застапеност е најдена кај адолесцентната популација. (7)

Студијата спроведена на 408 млади Италијанки, покажа преваленција на дисменореја од 84,1 % доколку се земе предвид само менструалната болка, 55,2 % кога болката изискувала медикаменти, 31,9 % кога болката била поврзана со апсентизам и 25,3 % кога менструалната болка била поврзана и со потреба од медикаменти и со апсентизам. (8)

Со проблемот на дисменореја се занимавале и научници од Универзитетот во Хонгконг, каде анализирале 128 студентки од медицински и немедицински студии. Известуваат за преваленција од 80 %. Кај 75 % од нив, дисменорејата имала влијание врз секојдневните активности и учењето, во смисла на намалена концентрација и неможност за учење. Сепак, само 6 % од нив побарале лекарска помош. Седумдесет проценти се самолекувале. Претходното знаење, во смисла на тоа што студирале, се покажало дека има влијание за поголема употреба на фармаколошки препарати кај групата испитанички во споредба со студентките на немедицински науки. (9)

Значењето на проблемот во светски рамки е дотолку поголемо бидејќи иако само околу 10 % од жените со дисменореја имаат многу силна болка која ја опишуваат како неиздржлива, кај две третини од нив влијае врз квалитетот на животот и секојдневното функционирање. (10) (11) (12)

Сепак, во светски рамки, проблемот со дисменорејата е недоволно адресиран. Причината за тоа делумно е кај самите жени, кои од социјално-културолошки причини научиле да живеат со болката, па не бараат стручна медицинска помош, а од друга страна, и здравствените лица недоволно ја подигаат свеста за овој проблем, за можностите за превенција, како и за правилните третмански опции.

1.2. Ризик фактори

Постојат бројни ризик фактори кои можат да се поделат на општи, гинеколошки и психолошки.

- Општи ризик фактори (возраст, раса, БМИ, пушење, социоекономски статус, физичка активност, консумација на алкохол, исхрана);

Во однос на возраста, примарната дисменореја е најчеста кај адолесцентки и од 90 % со време опаѓа на 25 % кај возрасни жени. (13)

Не постои расна разлика во инциденцата на примарна дисменореја. (14) (15) (16)

Индексот на телесна маса е анализиран во неколку студии и утврдено е дека потхранетоста претставува ризик фактор кој е асоциран со зголемена зачестеност на дисменореја, (17) (18) (19) но некои студии на голема популација утврдуваат „U shaped“ дистрибуција, што доведува до заклучок дека одржувањето на нормална телесна тежина има протективен ефект врз дисменорејата. (20)

Прехранбените навики за брза храна, која е богата со омега-6 масни киселини, водат до зачестена појава на дисменореја. (12) Наспроти, употребата на храна богата со омега-3 масни киселини се покажала протективна во однос на дисменорејата, исто како и исхраната богата со овошје и зеленчук, но и млечни производи. (21) Поновите испитувања покажуваат и дека нередовното конзумирање на оброците, на пример прескокнувањето на појадокот, претставува ризик фактор за дисменореја. (22) (23)

Во голем број студии, пушењето како лоша навика и голем јавноздравствен проблем се јавува и како ризик фактор за појава на дисменореја. Вазоконстриктивниот ефект на никотинот ја продлабочува исхемијата и деструкцијата на мембранските фосфолипиди, а со тоа предизвикува зголемена продукција на простагландини, кои од своја страна ја зголемуваат контрактилноста и базалниот тонус со што повторно предизвикуваат исхемија итн. (24) (25) (26)

Конзумирањето кафе и алкохолни пијалаци во неколку студии е асоцирано со зголемена појава на дисменореја (27) (28), но, од страна, во други студии тоа е исклучено.

Физичката активност предизвикува создавање на ендорфини кои ја намалуваат болката (29) (30) (31), но сепак, досегашните студии се недоволно обемни или имаат недоволно долги временски рамки за да дадат поконзистентни резултати.

• Гинеколошки ризик фактори (возраст при менарха, должина на циклусите, обилност на крвавењето, употреба на контрацептиви, фамилијарна анамнеза, бремености, породувања, абортуси).

Возраста на менархата како ризик фактор е анализирана од повеќе автори и сите се согласни дека раната менарха е силно асоциран ризик фактор со дисменорејата. (32) (33) (34)

Дисменорејата почесто се јавува кај ирегуларни циклуси, како и кај пообемни менструални крвавења. (34) (35)

Позитивната фамилијарната анамнеза се покажала силно асоцирана со појавата на дисменореја, а причините за тоа се анализирани од психосоциолошки аспекти, па до аспект на молекуларна генетика. (36) (37) (38)

Употребата на орални контрацептиви има протективен ефект врз дисменорејата, впрочем, тие претставуваат втората терапевтска линија. Ефектот се должи на намалената количина ендометриум како подлога за синтеза на еикосаноиди. (1) Истовремено, утврдено е дека породувањето има олеснувачки ефект на дисменорејата, т.е. оние кои родиле барем еднаш имаат намалување во степенот на дисменореја. (39)

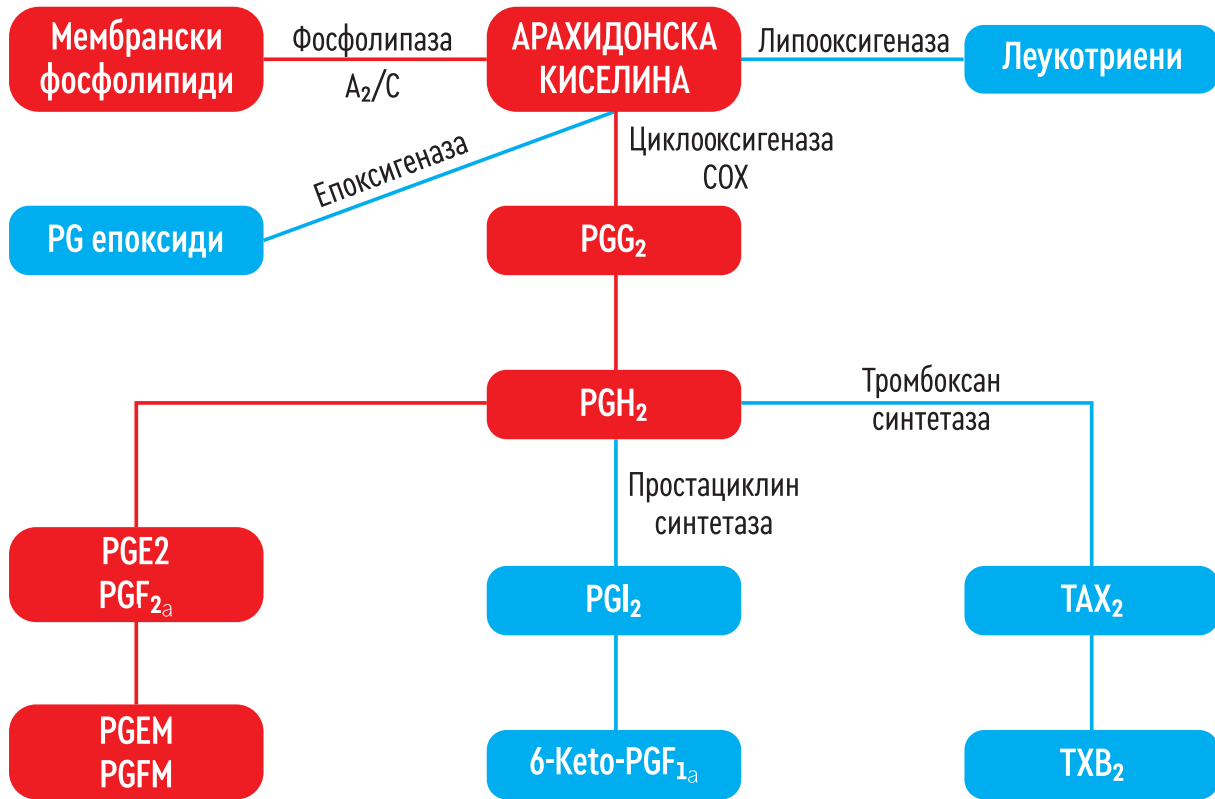
• **Во последните години сè повеќе се земаат предвид психолошките фактори**

Во последно време сè повеќе се обрнува внимание на психолошкиот профил на жените со дисменореја. Иако нема многу студии на оваа тема, сепак утврдено е дека жените со дисменореја повеќе се преокупирани со телесните сензации, имаат понегативно гледање на болестите воопшто и понегативно гледање на самата менструација во споредба со оние кои немаат дисменореја. Кај случаите на силна дисменореја, утврдено е дека се понезадоволни од телесниот изглед и има разлики во профилот на менталното здравје. (40) Утврдено е дека страдаат од невротизација, депресија, анксиозност, алекситимија (немање зборови да се опишат чувствата кои потекнуваат од телесните сензации). (41) Ова влијае и на нивната инкорпорација во општеството, имаат помалку блиски пријатели, почесто се јавуваат нарушени интерперсонални односи, преокупирани се со соматските проблеми и патат од депресија. (42)

1.3.Патофизиологија

1.3.1.Патофизиологија на примарната дисменореја

1.3.1.1. Простагландини



Слика 1 – Синтеза на простагландини

Простагландините претставуваат автокрини и паракрини фактори кои се создаваат речиси во сите клетки во човечкото тело. Најголема биолошка активност имаат оние простагландини кои потекнуваат од арахидонската киселина и се со две двојни врски. Арахидонската киселина е врзана во естерифицирана форма во фосфолипидите и холестеролот и учествува во градбата на клеточните мембрани. По ослободување на арахидонската киселина, таа може да тргне по два пата: патот на липооксигеназа, од чии продукти можат да произлезат активни супстанции, претежно инфламаторните медијатори (леукотриени и липоксини), и вториот пат на циклооксигеназата, од кои потекнуваат простагландините PG и тромбоксаните TX.

Производството на простагландините може да биде поттикнато од различни супстанции како адреналин, пептидни хормони и стероидни хормони, но и од механички стимули или ткивна траума.

Постојат 9 класи на простагландини и тие се означени по абецеден ред, од PGA до PGI. Сите тие имаат исклучително кратко време на полуживот, а за нас од значење се PGF2a и PGE2. Простагландинот E2 (PgE2) има афинитет врз миометриумот и може да предизвика или контракција или релаксација. Во моменталните сознанија за патогенезата на примарната дисменореја централна улога игра простагландинот F2a (PgF2a), моќен стимулант на миометриумот и вазоконстриктор, а постојат докази дека го намалува прагот на болка со тоа што ги сензитизира нервните завршетоци – малите Ц-неврони. Слика 1 го прикажува патот на синтезата на PgF2a.

Во отсуство на бременост, жолтото тело деградира и престанува да секретира прогестерон. Падот на нивото на прогестеронот претставува иницијален импулс за почеток на менструалното крвавење – деградација на секреторниот ендометриум и цитолиза. Пронајдени се покачени нивоа на простагландин F2a (PgF2a) во ендометријалната течност кај жени со дисменореја и тие добро корелирале со јачината на болката. На преодот од фоликуларна во лутеална фаза се случува триплирање на нивото на ендометријални простагландини, а тоа уште повеќе се зголемува за време на менструацијата. Овој пораст во доцната лутеална фаза резултира со зголемен тонус на миометриумот и зголемени утерини контракции. (43) (1)

1.3.1.2. Утерусна контрактилност

Утерусот, во состојба надвор од бременост, поседува сопствена контрактилност. Контракциите измерени со помош на прецизни ултразвучни сонди со висока резолуција покажале три различни типа на утерусна контрактилност со свој правец на ширење. Најпрво антеградни контракции (од фундус кон цервикс) во време на менсес и рана фоликуларна фаза. Ги опфаќа сите слоеви на миометриумот и има експулзивен правец со што обезбедува хемостаза и спречува ретроградна менструација. Овие контракции жената ги чувствува некогаш како сензации, некогаш како грчеви, па сè до силна и неиздржлива болка. За време на овулација контрактилноста го опфаќа само субендометријалниот слој од миометриумот и има ретрограден правец (од цервикс кон фундус) со цел да помогне во движењето на сперматозоидите кон дисталниот крај на јајцеводот. Конечно, по овулацијата а под дејство на прогестеронот, утерусот останува во состојба на мирување што ја карактеризира целата лутеална фаза. (44) Ова има

свое антропогенетско значење за да го одржи човековиот вид и да помогне во прокреацијата. Според гореспоменатата студија, во патофизиологијата на примарната дисменореја е утерусната хиперкинезија која се карактеризира со: зголемен интраутерин притисок – тонус во мирување, зголемената амплитуда, времетраење и фреквенција на контракциите. Научните докази говорат во прилог на тоа дека болката е предизвикана од исхемијата на ендометриумот, која пак настанува поради честите и пролонгирани утерусни контракции. Тие, заедно со бројните биохемиски процеси кои следат, резултираат со констрикција на крвните садови на утерусот, а сето тоа причинува болка.

Мазните мускулни влакна на миометриумот кај жени со примарна дисменореја почнуваат да се контрахираат од повисоко ниво на базален тонус (>10mmHg), постигнуваат повисоки нивоа на интраутерин притисок (над 150–180 mmHg и може да надмине 400 mmHg), со поголема фреквенција (>4-5/10мин) и го губат ритамот и координацијата (слика 2). Кога интраутериниот притисок ќе го надмине артерискиот притисок за одредено време, настанатата исхемија предизвикува создавање на анаеробни метаболити кои ги стимулираат малите тип Ц неврони, што придонесува за болката при дисменорејата. Уште повеќе PgF2a и PgE2 можат да ги стимулираат бронхиолите и цревата и да ги контрахираат мазните мускулни влакна на крвните садови и да предизвикаат бронхоконстрикција, наузеја, повраќање, дијареја и хипертензија. (1)



Слика 2 – Разлика помеѓу утерусната активност

Во патофизиологијата на болката кај примарната дисменореја се споменува и ендотелин-1 кој е силен вазоконстриктор, а се синтетизира во стромата и во жлездениот епител на ендометриумот. Доведува до намалено ниво на нитричен

оксид во ендотелот на крвните садови, што доведува до зголемена активност на 5-специфичната фосфодиестераза (5-PDE), која преку активирање на цикличниот гванозин монофосфат (сGMP) доведува до зголемена контрактилност на мазните мускулни влакна во крвните садови и предизвикува вазоконстрикција и исхемија. Истовремено се зголемува и контрактилноста на миометриумот. (45) Оттука потекнува идејата за вклучување на NO-донори како силденафил цитрат во терапија на дисменорејата, но сè уште нема доволно докази за безбедност за широка употреба, делумно и поради несакани ефекти како што е главоболката. (46)

Вазоконстрикцијата и исхемијата доведуваат до ткивно оштетување, па така се пронаоѓаат и маркери за ткивно оштетување, како што е малондиалдехид, кој е продукт на активноста на липооксигеназата. (47)

Исто така, мерени се и нивоата на хемоксигеназа 1, кои се зголемуваат во ситуации при оксидативен стрес како прееклампија и гестациски дијабетес мелитус и дисменореја. (48) (49)

Вазопресинот и окситоцинот и нивното покачено ниво во миометриумот за време на дисменореја играат своја улога во патофизиологијата, а за тоа е доказ примената на V1 рецептор антагонисти и окситоцин антагонисти во примена на намалување на контрактилноста на миометриумот. (50) (51) (52) Други студии не го потврдуваат тоа. (53)

Иако е сè уште во експериментална фаза – во моментот експериментите врз животни покажуваат ефекти на хронична суплементација со мелатонин за време на втор и трет триместар од гестацијата. Покажан е ефектот на зголемен крвен проток во утерината артерија, а со тоа и подобрена утероплацентарна циркулација. (54) Сè уште нема податоци дали подобрената циркулација во миометриумот може да биде од корист при тераписки пристап кон дисменорејата.

Во најновите публикации се спомнува и имунолошката основа на дисменорејата, преку неспецифичниот клеточен имунитет. Откриено е постоење на повеќе рецептори (TLR – Toll like receptors) на површината на макрофагите, глија клетките и астроцитите кои се наоѓаат во ЦНС и во 'рбетниот мозок. Тие се одговорни за прекумерно испуштање на интерлеукин 1 бета, силен медијатор на инфламација и е утврдена зголемена концентрација кај жени со силна дисменореја. (55) Оваа студија дава иницијална надеж за развој на нов терапевтски приод на проблемот со дисменореја.

1.3.2. Патофизиологија на секундарната дисменореја

1.3.2.1. Ендометриоза

Ендометриозата претставува присуство и раст на ендометријални жлезди и строма надвор од кавум утери. Во форма на импланти ја има низ целата мала карлица, но најчесто на овариумите. Иако е бенигна болест со прогресивно однесување во тек на репродуктивниот период, нејзината етиологија е предмет на повеќе теории. Во патофизиологијата на болката кај ендометриозата играат улога простагландините и локалната концентрација на естроген, кои стимулираат силни инфламаторни процеси и акумулација на цитокини, хемокини и простагландини кои ја модулираат инфламаторната реакција како и пролиферацијата на капилари и репаративните процеси со што доведуваат до пролиферација на имплантите и локална инвазија. Сето ова резултира со пелвична болка. Јачината на болката зависи од длабочината на инвазијата, проширеноста на лезиите како и од создавањето на репаративно сврзано ткиво. Се споменува и простагландинот PGI₂-простаглицин, со негова зголемена концентрација во ендометриозните жаришта. (56)

1.3.2.2. Аденомиоза

Аденомиозата е причина за секундарна дисменореја и претставува бенигна инвазија на ендометријално ткиво во миометриумот. Класичната хистолошка дефиниција за аденомиоза подразбира инвазија на ендометријални жлезди и/или строма во миометриумот и тоа подлабоко од 2,5 мм од ендометријално-миометриалната спојка, а во околината има хиперплазија на мазна мускулатура. Ултразвучната слика е карактеристична со приказ на саќести сенки во миометриумот. На ултразвук и на магнетна резонанца се прикажува пробив на интактоста во зоната на јункција (junctional zone), што всушност се потврдува патофизиолошкиот механизам на аденомиозата и се прикажуваат фокуси на аденомиоза или пак дифузни форми. (57) Клиничката слика се карактеризира со дисменореја, обилни месечни крвавења, зголемен утерус и намален репродуктивен потенцијал. Тоа е основа за новата класификација на аденомиозата. Поради селекциски биас, до скоро се сметало дека состојбата е поврзана со плурипаритет и зрела возраст, но благодарение на новите имиџинг технологии сè повеќе се поставува дијагнозата и кај адолесцентки. (58) (59)

1.3.2.3. Аномалии на репродуктивниот тракт и други причини за дисменореја

Присуството на некоја од аномалиите на Милеровите канали, заедно со опструкција на дисталните партии, може да создаде ретроградна колекција на менструалната крв и грчевити контракции таа да се исфрли, што клинички ќе се манифестира со циклична, но и неповрзана болка. Карактеристично за опструктивните аномалии е отсуство на менарха во услови на добро развиени секундарни сексуални карактеристики.

Инфекциите на ендометриумот и аднексите, како и пелвичната инфламаторна болест имаат своја клиничка слика и еволуција која ѝ претходи на состојбата.

1.4. Симптоматологија

Доминантен симптом во клиничката слика на примарната дисменореја е болката. Според патофизиолошките механизми, болката е висцерална и постојат огромни варијации – од досадна „тежина“, стегање, контракции, па сè до коликозни болки. Болката обично се јавува во малата карлица, но може и да зрачи кон ингвинумите, бедрата или во крстот. Можни се и системски симптоми како главоболка, гадење, повраќање, дијареја, астенија, иритабилност, вртоглавица и миалгија. За време на болката постои онеспособеност за работа во различен степен и апсентизам од секојдневните обврски.

Невролошка основа на примарната дисменореја

Уште од средината на минатиот век е забележано дека постои зголемена осетливост на болка кај пациентките со дисменореја во текот на целиот циклус, во споредба со жени со безболни циклуси. Испитуван бил и прагот на осетливост кон експериментално предизвикана болка од различни типови и аплицирана на различни места, па изведениот заклучок е дека прагот е низок, т.е дека жените со дисменореја се хиперосетливи на експериментално предизвикана болка во споредба со контролната група. Таа хиперосетливост е изразена и за време на менструална болка, но и навор од менструација. Хипералгезијата е присутна во мускулите внатре и надвор од областа на менструалната болка. (60)

Последните години со развојот на невроимиџинг методите се фрла сосема нова светлина на примарната дисменореја како состојба која е поврзана со алтерации на структурата и функцијата на централниот нервен систем. (61) Имено, забележани се структурни промени на кортексот во правец на зголемување на волуменот на сивата маса во одредени региони како орбито-фронталниот

кортекс, инсулата, примарната/секундарната сензорна област, прекунеусот како и задниот кортекс на цингулата. Истовремено, забележано е сигнификантно намалување на волуменот на субкортикалните области како нуклеус каудатус, таламус и амигдалите кај пациентки со примарна дисменореја. Познато е дека тие се одговорни за процесирање на информациите за болка и нивно модулирање. (62)

Процесите на ендогена инхибиција и модулација на болка се во силна корелација со нивоата на половите хормони (63) (64) и постои разлика во перцепцијата на болка во различните фази од циклусот. Едно од објаснувањата за тоа е интеракцијата со серотонергичните и норадренергичните неврони во nucleus parve magnus и locus coeruleus кои се богати со естрогенски и прогестеронски рецептори. Оваа интеракција доведува до активирање на ендогените патишта за инхибиција на болка и, како последица на тоа, ослободување на ендогени опиоиди како што е енкефалин во медула спиналис. Резултатите на истите автори покажуваат дека модулацијата на болката е посилен за време на овулација, додека во рана фоликуларна фаза, т.е. менструација, таа е послаба. (65)

Исто така се забележани промени во микроструктурата и на белата маса. (66) Предмет на истражување е DMN (Default Mode Network) во конектот на болка, особено лоциран во цингулот. На магнетна резонанца со дифузија се прикажани модификации на белата маса кои се одговорни за зголемената перцепција на болка.

Функционалните алтерации кај пациентките со примарна дисменореја се во делот на функционална конективност во мирување, мозочните ритми во мирување и мозочната динамика во мирување. (67) (68)

Примарната дисменореја претставува оригинален модел на хронична рецидивирачка болка од цикличен тип со свои периоди „на болка“, која се јавува во месечни интервали, и „безболни состојби“, а сето тоа трае со години. Повторувањето на стресот може да го наруши автономниот баланс со зголемување на симпатичката активност или со намалување на парасимпатичката активност. На овој начин истовремено дисменорејата понатаму во животот отвора пат за појава на хронични болни состојби, како на пример: фибромиалгија, хронични главоболки, хронични болки во крстот, синдром на иритабилен колон (IBS), синдром на болна бешика итн. (69)

1.5. Евалуација

Анамнезата е основна за поставување на дијагноза на примарна дисменореја. Таа мора да вклучи темелна менструална историја, како и кога почнале симптомите, времетраењето, типот и јачината на болката. Комплетниот физикален и вагинален преглед кај сексуално активните или внимателно ректално туше и абдоминален преглед кај оние кои не биле сексуално активни, проследени со ултразвучен, абдоминален или трансвагинален преглед ќе ја постави дијагнозата. Дијагнозата на примарна дисменореја е поставена доколку не се пронајде органски супстрат. Дополнително во дијагностиката на патолошкиот процес кој е причина за секундарната дисменореја, можат да помогнат: лабораториски анализи, микробиолошки и цитолошки брисеви, хистеросалпингографија, интравенска урографија, хистероскопија или лапароскопија, нативна РТГ, компјутеризирана томографија и магнетна резонанца.

Табела 1 – Разлики помеѓу примарна и секундарна дисменореја

	Примарна	Секундарна
Возраст	Почнува 1-2 год од менархата	Почнува на која било возраст, обично по години безболни менструации. Интензитетот на болката се зголемува со возраста
Појава	Во тек на или непосредно пред менструалното крвање и трае 8-72 часа	Не е секогаш поврзана со крвањеето. Може да се влошува со текот на времето
Тип на болка	Слична е секој месец	Прогресивна; Може да е поврзана со дефекација и уринирање; Може да зрачи, може да е унилатарална
Придружни симптоми	Психолошки и емоционални симптоми; Наузеа, повраќање, дијареа, мигрена, надуеност	Менорагија, ирегуларни циклуси, неплодност, уринарна ретенција, циклична хематурија, дизурија, дијареја, диспареунија, вагинален исцедок
Физикален наод	Нормален	Осетливост, палпабилна маса, фиксирана ретроверзија, осетливост на цервикс. Може да биде сосема нормален наод.
Анамнеза	Ништо релевантно	Изложеност на СПБ, интраутерина влошка, употреба на тампони, сексуална дисфункција, претходна операција
Комбинирани орални контрацептиви	Обично ја смирува болката	Мало до минимално подобрување
НСАИЛ	Обично ја смирува болката	Мало до минимално подобрување

1.5.1. Квантификацијата на болката и градуирањето на дисменорејата

Проценката на болката претставува предизвик за истражувачите во смисла на објективност и квантификација. Постојат огромен број таканаречени саморепортирачки скали за перцепција на болка меѓу кои се:

- **Обична дескриптивна скала на болка (Simple descriptive pain scale);** (слика 3) Со оваа скала болката се опишува во 4 степени како блага, умерена, тешка и агонизиращка.



Слика 3

- **Визуално Аналогната Скала (Visual Analogue scale)** слика 4, бара од пациентот да означи, на линија во должина од 10 сантиметри, позиција која одговара на интензитетот на болката. На скалата со ознаката „0“ значи „нема болка“, а потоа градуално болката се зголемува сè до „10“ што значи „неиздржлива болка“



Слика 4

- **Нумеричка оценувачка скала (Numeric rating scale),** слика 5, е слична на претходната, но со оваа скала се бара од пациентот да даде оценка за интензитетот на болка со број на скалата кој одговара на интензитетот на болката.



Слика 5

- **Графички описни скали (Graphic rating scale)**, со впишување на интензитетот на болката на вертикална скала, отсечка во распон од „без болка“ до „максимална болка“. Сепак постојат три атрибути: блага, умерена и силна.
- Слични се и **вербални описни скали (Verbal Descriptor Scales)** и методи на споредба (**Matching methods**). Сите тие се засноваат на субјективното доживување на пациентот.
- Постојат и **опсервациски алатки** како таа на Abbey, во која врз база на вокализацијата, фацијалните гримаси, држењето на телото, однесувањето, физиолошките промени (крвен притисок, пулс, дишење) телесните промени (промени на кожата предивикани со притискање, гребаници...) се скорира симптоматологијата. Скорирањето го прави блиска личност, член од семејството. Оваа алатка се применува кога пациентот не може да ја вербализира болката.

Споменатите скали се практични за примена, но и инсуфициентни поради унидимензионалноста. Постојат и специјално создадени мултидимензионални скали, но и тие се подложни на критика.

За објективно прикажување и мерење на болката постојат алгометри кои го мерат интензитетот на болката во експериментални услови. Постојат студии кои ги споредуваат резултатите од саморепортирачките скали со резултатите од алгометрија со помош на инструменти и некои наоѓаат статистички сигнификантна корелација со умерена јачина. (70) (71) Други студии заклучуваат дека постои слаба корелација и тоа го објаснуваат со фактот иако предметот на мерењето е ист – болката, природата на инструментите за нејзино мерење се различни, па од таму неспоредливоста на резултатите. (72)

За квантифицирање на дисменорејата постојат обиди да се објективизира влијанието на дисменорејата со помош на скорирање на повеќе параметри, а со тоа и нејзината тежина, како што е системот на Charles Sultan и соработниците (73) прикажан на табела 2. Имено, овој скоринг систем ги зема предвид поединечните симптоми кои се појавуваат и бара градирање од страна на пациентката. Притоа, симптомите ги дели на умерени, тешки и многу тешки и ги оценува со 1, 2 и 3 или воопшто ги нема што е оценето со 0. Единствено доколку состојбата придонесува за отсуство од училиште, скорирањето оди со повисоки оценки. Со тоа во објективизирање на состојбата се внесува и влијанието кое го има оваа состојба на секојдневните активности.

Табела 2 – Скоринг систем со поединечни симптоми

Симптоми	Многу тешки	Тешки	Умерени	Без симптоми
Пелвична болка	3	2	1	0
Болка во крстот	3	2	1	0
Главоболка	3	2	1	0
Гадење, повраќање	3	2	1	0
Дијареа	3	2	1	0
Астенија	3	2	1	0
Иритабилност	3	2	1	0
Вртоглавица	3	2	1	0
Миалгија	3	2	1	0
Несвестица	3	2	1	0
Абсентизам	5	3	2	0
Вкупно				

Постојат и обиди да се измери влијанието на дисменорејата врз квалитетот на живот и севкупното задоволство со помош на стандардизирани прашалници. (74)

1.6. Дијагностички модалитети

Дијагнозата на примарната дисменореја се поставува на база на **анамнезата** и **отсуство на било каков наод**.

1.6.1. Анамнеза

Речиси секогаш анамнезата започнува со главните тегоби и времето на појавување. Менархата, а и периодот по неа, обично се безболни. Болните месечни циклуси се јавуваат со почеток на овулациите, а тоа е обично од минимум 6 месеци до 1-2 години од менархата. Болката се јавува непосредно пред или по самиот почеток на менструалното крвавење и трае обично 12-48, а некогаш и 72 часа. Може да биде со различен интензитет, од тежина во малата карлица, до спастична силна болка која зрачи во крстот или кон ингвинумот уни или билатерално. Може да зрачи и кон бедрата. Системските ефекти на простагландините се забележуваат во облик на морници, треска, препотување, наузеја, повраќање, метеоризам и дијареја. Се јавува целиот спектар на симптоми или само дел и неговиот интензитет варира што предизвикува дистрес кај пациентката до степен да влијае на секојдневното функционирање.

1.6.2. Ултразвучниот преглед

За да се постави дијагноза на примарна дисменореја, при ултразвучниот преглед не треба да има отстапување од нормалата.

Најчесто не се потребни пошироки дијагностички процедури, но предвид би можеле да дојдат и клинички преглед, микробиолошки брисови, магнетна резонанца (МРИ) на мала карлица, како и лапароскопија. Со спомнатите дијагностички методи би се утврдило постоење на супстрат кој би дал објаснување за болните месечни крвавења, а со тоа дисменорејата би се класифицирала како секундарна.

1.6.3. Улога на доплер ултразвукот во проценка на протокот на крв во утерините крвни садови

Пулсниот доплер (Pulse wave Doppler) го квантифицира протокот со тоа што ги прикажува индексите на отпор (resistance index-RI), пулсатилност (pulsatility index-PI), V_{max} или односот систола/дијастола (S/D ratio). Се користи за мерење на пулсните бранови на поединечни крвни садови, а не на цел ендометриум/миометриум. Лимитациите на ова мерење се однесуваат на тоа што од различни места на мерење се добиваат различни информации, па затоа е неопходно да се стандардизира мерењето (на средина од асцедентната гранка на утерината артерија, а за вредности на аркуатните артерии мерењето да биде на фундусот). (75)

Колор доплер (Color Doppler) го одредува протокот кон и од сондата со мапа на бои од сино до црвено. Ја прикажува васкулатурата како целост.

Пауер доплер (Power Doppler) се користи за претворање на движењето во кој било правец во видливо различни бои на дво или тридимензионална ултразвучна слика.

На посовремените ултразвучни апарати со 3Д функција, постои можност генерираните тридимензионални податоци софтверски да се анализираат и да пресметуваат и други индекси како: индекс на васкуларност (VI), индекс на проток (FI), нивниот однос (V/F), како и неваскуларниот индекс на ехогеност од црна до бела (MG-medium gray).

Сите васкуларни индекси во голема мера зависат од бројот и величината на крвните садови, како и од бројот и густината на еритроцитите кои го одбиваат бранот. (76)

Визуализацијата на крвните садови зависи од сензитивноста на опремата како и од пристапот – трансабминален или трансвагинален. Со употребата на колор доплер, утерините артерии можат да се прикажат кај секоја жена без разлика на пристапот, додека помалите крвни садови може некогаш да не бидат видливи. Карактеристика на пулсниот доплер бран на утерината артерија е со

умерена до голема брзина/висок отпор. На помалите крвни садови пулсниот бран го менува изгледот во смисла на намален отпор, а со цел подобра крвоснабденост на ткивото. Индексот на отпор (RI) кај жените во репродуктивна возраст варира во текот на менструалниот циклус. (77) (78) (79)

1.7. Третмански опции

Во ерата на медицина базирана на докази (Evidence-based-medicine) третманот на дисменореја може да се класифицира на традиционален пристап (медикаментозен или оперативен) и нетрадиционален (алтернативен, адјувантен, комплементарен).

1.7.1. Традиционален пристап

1.7.1.1. Медикаментозен

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)

Нестероидните антиинфламаторни лекови се голема група на лекови – аналгетици, кои својот ефект го постигнуваат преку инхибиција на синтезата на простагландини, и тоа преку инхибиција на ензимот циклооксигеназа (COX) така што прават иреверзибилна или реверзибилна ацетилација на активното место на ензимот. Најстариот претставник на оваа група е аспирирот, откриен уште во далечната 1899 година. Тој делува така што иреверзибилно се врзува за ензимот. Оттогаш се синтетизирани многу други лекови кои имаат реверзибилно дејство и се поделени во различни групи, но заедничко им е инхибирањето на ензимот циклооксигеназа (COX). Оваа голема група лекови делуваат како аналгетици, антипиретици и антиревматици. Ензимот циклооксигеназа постои во две форми: COX-1, кој е веднаш присутен, и COX-2, кој дополнително се синтетизира. Првиот има протективно дејство на гастричната мукоза, додека вториот учествува во инфламаторните реакции и медијацијата на болката. Постарите претставници на НСАИЛ делуваат неселективно на двете ензимски форми, на COX-1 и на COX-2. Оттука, освен ослободувањето од болка, најчестите несакани ефекти се гастроинтестиналните.

Направени се бројни студии за различните аспекти на терапијата со НСАИЛ. Различните лекови од оваа група имаат слична ефикасност. Ослободување од болка се постигнува кај 67 % од пациентките, додека кај 18 % постои резистентност на овие лекови. (80) Не постојат доволно информации кој е најефикасен, а истовремено и најбезбеден НСАИЛ. (81) Во последните години селективните

инхибитори на ензимот циклооксигеназа-2 (COX-2) се ефикасни во третман на дисменорејата. Најновите студии, за прв пат применети на луѓе, за испитување на ефектот на специфичен инхибитор на рецепторот за P_gF₂a се во тек. (82) Сепак, постојат студии за употребата на селективните COX-2 инхибитори кои се поврзуваат со зголемени кардиоваскуларни ризици и со тоа ги исклучуваат во третманот на хронична болка кај повозрасни лица, додека како краткотраен третман на дисменореја сепак се безбедни. (83)

Според Cochrane преглед на 73 рандомизирани контролирани студии, постојат силни докази да се поддржат нестероидните антиинфламаторни лекови како лекови на прв избор за третман на примарна дисменореја. Изборот на конкретниот лек ќе зависи од ефективноста и од толерабилноста на пациентката. Лекот треба да почне да се зема еден до два дена пред почетокот на крвавењето и да се прима уште 2–3 дена по почетокот и тоа по точно определен редослед на дозите. (83)

Табела 3 – Препорачан третман со НСАИЛ

Лек	Доза
Целекоксиб	400 mg иницијално, а потоа по 200 mg на 12 часа
Ибупрофен	200 до 600mg на секои 6 часа
Мефенамична киселина	500mg иницијално, а потоа по 250mg на 6 часа
Напроксен	440 до 550 mg иницијално, а потоа по 220 до 275mg на 12 часа

Орални хормонски контрацептиви (ОХК)

Оралните контрацептиви се втората линија за третман на дисменореја. Претставуваат лек на избор кај сексуално активни девојки и жени кои сакаат контрацепција, а се и логична алтернатива кај оние кои немаат доволен ефект или не ги поднесуваат НСАИЛ. Комбинирани орални контрацептиви составени од естрогена и гестагена компонента, прават замена за оваријалните хормони и со тоа ги ставаат јајчниците во мирување. Нивниот ефект се должи на сопирањето на овулацијата, намалувањето на ендометријалниот волумен, а со тоа и намалување на супстратот за синтеза на ендометријални простагландини. Ендометриумот по месеци употреба останува тенок, а месечните крвавења се намалени по количина и времетраење. Постојат два режими на употреба, стандарден (цикличен) и екстензивен. И обата се ефикасни. Иако оралните контрацептиви се применуваат одамна, сепак нема многу студии кои ја испитувале ефикасноста во однос на ослободување од болка, во споредба со НСАИЛ, или да е направена анализа на несакани ефекти. (84) (85) Тоа е можеби правецот во кој треба да се движи научната мисла.

Други медикаментозни опции:

Интраутерин систем кој испушта левоноргестрел

Како тераписки модалитет не е прв избор кај примарната дисменореја. Системот е дизајниран да испушта по 20 микрограми ЛНГ на ден и предизвикува атрофија на ендометриумот, а околу 50 % од корисничките за 6 месеци стануваат аменороеични. За разлика од него, нехормонската интраутерина влошка може да предизвика дисменореја по нејзиното инсертирање.

Депо Прогестеронски препарати

Депо-медрокси-прогестерон ацетат на мала група испитанички се покажал како ефикасен во намалување на дисменорејата кај две третини.

Имплантирантирачки прогестеронски препарат – импланон

Калциум антагонисти

Нивното дејство се должи на блокирање на невромускулниот пренос преку затворање на калциумските канали. Во акушерството се користат за токолиза и како антихипертензиви, а поретко во третман на дисменореја.

Антагонисти на вазопресин В1-рецептори и окситоцин-рецептори

Како за нов и прилично скап лек, за атосибан сè уште нема докази за неговата употребна вредност во третманот на дисменореја.

Донори на азотен оксид.

Со покачување на нивото на нитричен оксид, глицерол тринитратот и сиденафил цитратот предизвикуваат вазодилатација и консеквентно намалување на исхемијата и ослободување на простагландините, а во помал дел и миорелаксација. Но поради несаканите ефекти на хипотонија и главоболка, не се во рутинска употреба за дисменореја.

Бета-2 адренорецептор агонисти

Поаѓајќи од тоа дека овие лекови се врзуваат за соодветните рецептори и со тоа предизвикуваат пораст на интраклеточниот цикличен аденозин монофосфат (сАМР), што од своја страна повлекува други реакции, доведува до релаксација на мускулните влакна, со тоа се смирува болката. Забележани се обиди за примена на лекови од оваа група (како ритодрин, тербуталин и др.), но поради несаканите ефекти употребата на овие лекови за третман на дисменореја е исклучена.

1.7.1.2. Хируршки пристап

Хируршкиот пристап како третман за примарна дисменореја е исклучително редок и подразбира дека претходно сите други третмански опции не вродиле со плод. Тука спаѓаат пресакрална невректомија и утеро-сакрална аблација на нерв.

Лапароскопската аблација на утериниот нерв (ЛАУН) и пресакралната невректомија (ЛПСН) се методи кои се применуваат во последните години со напредокот на лапароскопските процедури. Се работи за хируршки прекин на сензорните нервни влакна, но нема доволно релевантни студии за да се формираат препораки.

1.7.2. Нетрадиционален (алтернативен, адјувантен, комплементарен) пристап

Кај 10–20 % од пациентките не дејствува стандардната терапија, или пак имаат контраиндикации на овие лекови. Затоа постојат алтернативни третмани. Во последно време се прават метаанализи на систематски прегледи на рандомизирани студии за ефективноста на различните физиотераписки мерки како локална апликација на топлина, транскутана електрична стимулација, јога, како и акупунктура и акупресура.

Диететски суплементи

Овие таканаречени лекови се многу популарни заради лесната достапност. Правени се рандомизирани контролирани студии и тие покажуваат дека тиаминот, пиридоксинот, токоферолот, магнезиумот, цинкот и рибиното масло можат да бидат корисни во намалување на болката. (86) (87) (88) (89)

Една спроведена студија во Иран го испитувала ефектот на пчелиниот прополис на дисменорејата и утврдила дека двомесечната употреба на овој производ ја намалила примарната дисменореја во споредба со групата која примала плацебо. (90)

Хербални производи

Во западната медицина се користат некои растенија како: црната детелина (*Cimicifuga racemosa*, Black cohosh), црвена урдика (cramp bark, *viburnum opulus*), куркума, *Vitex agnus castus*.

Од домашните билки се споменуваат: анисот, копарот, целерот, потоа народни чаеви од камилица, нане и мајчина душица, но и кинески препарати, ѓумбир, куркума и пчелин прополис.

Канабис

Во последно време постои тенденција на враќање кон природата и природните производи и во тој дух е и повторното откривање на лековитите својства на канабисот. Од бројните состојки кои ги има растението *Canabis sativa* најпознати се канабидиолот (ЦБД) и тетрахидроканабинол (ТХЦ), а тука се и терпени, лемонени, канабихромен (ЦБЦ), канабигерол (ЦБГ) и останати фитоканабиноиди. Заради психоактивното дејство на една од состојките – ТХЦ, за жал растението и неговите лековити својства се ставени во групата на забранети супстанции со закон. Сепак, во последните години повторно вниманието се врти кон канабидиолот (ЦБД) и неговите антиинфламаторни, аналгетски и релаксанти дејства. (91) Во студијата на Gulbransen и соработниците се опишуваат искуствата од првите 400 пациенти кај кои е медицински индициран третман со канабидиол. (92) Во студијата на Armour и соработниците во 2019 година се споменува употребата на канабис и маслото од коноп/ЦБД како едно од најпотребуваните стратегии за самопомош на кохортата испитанички со дисменореја. (93)

Физичка активност

Со физичката активност се подобрува крвоснабдувањето во малата карлица, а истовремено се создаваат бета-ендорфини кои од своја страна делуваат како неспецифични аналгетици, но истовремено се зголемува нивото на нитричен оксид во ендотелот на крвните садови. (29) (94) (95)

Транскутана електрична стимулација на нерв (TENS)

Вклучува употреба на струја со различен интензитет и фреквенција на површината на кожата. (96)

Акупунктура

Со помош на игли се стимулираат нервните завршетоци и преку комплицирана интеракција на ендорфините со серотонинот се блокираат нервните импулси. (97)

Моксибустија

Стар кинески традиционален терапевтски метод, познат уште како „зелена терапија“, ги користи исушените лисја од растението мокса (*Artemisia vulgaris*) кои горејќи ослободуваат топлина со која се стимулираат акупунктурните точки на телото. Топлотното зрачење на запалената мокса има четирипати поголема продорност од инфрацрвените зраци и го стимулира создавањето на активин со што се забрзува клеточниот раст и се подобрува имунолошкиот систем. (98)

Топична апликација на топлина

Топлите облози се традиционален домашен третман за болни циклуси. Некои студии покажуваат дека топлите облози на 39 степени Целзиусови, во траење од 12 часа на ден, имале ист ефект како и ибупрофен од 400 мг на 8 часа. (99)

Спинална манипулација

Како манипулативен метод спаѓа во комплементарни и алтернативни методи на лекување. При оваа интервенција, со манипулација на 'рбетот се очекува да се зголеми неговата мобилност, а со тоа да се подобри крвоснабдувањето во малата карлица и да се намали болката. Постојат неколку техники кои се разликуваат по брзината, амплитудата на движењата и притисокот кој се употребува. Систематичните пребарувања покажуваат дека не постојат доволен број квалитетни студии за да се формираат препораки. (100)

МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Проблемот на примарната дисменореја е многу присутен во популацијата, а сепак недоволно акцентиран и третиран.

Примарната дисменореја ја зафаќа младата популација, на почетокот на животот, на возраст која нуди максимални постигнувања. Затоа е навистина штета младата личност да биде онеспособена за нормален живот неколку дена во текот на секој месец.

Примарната дисменореја не претставува смртоносна болест, но сепак поради високата инциденца (50–90 %) и заслужува посебно внимание од стручната јавност.

Проблем е и што младите девојки тешко пристапуваат кај гинеколог и своите здравствени ставови ги градат врз основа на она што го читаат на интернет или во разговор со другарки. Полесно пристапуваат кон стихијно и само симптоматско лекување со ОТЦ препарати. Затоа и ефектот од самолекувањето е многу мал.

Со проблемот на дисменореја во Република Северна Македонија досега никој не се занимавал и не постојат никакви податоци за преваленцијата на овој проблем и ризик факторите присутни во популацијата. Дополнително, малкумина се занимавале со ултразвучни мерења на крвните протоци во утерусот кај пациентки со дисменореја. Всушност, и во светски рамки постојат мал број студии на таа тема. Оттаму потекнува мотивот да се изработи оваа докторска студија.

ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

- Да се утврди преваленцијата на примарна дисменореја кај студентска популација во Република Македонија;
- Да се изврши категоризација на примарната дисменореја на лесна, умерена и тешка форма, врз основа на јачината на симптомите;
- Да се детерминираат ризик факторите за примарна дисменореја;
- Да се утврдат доплер-индексите на утерините крвни садови во тек на различни фази од менструалниот циклус и за време на болката кај испитаничките со дисменореја;
- Во групата со примарна дисменореја да се утврди асоцијација меѓу намалениот крвен проток и степенот на дисменореја;
- Да се извлечат препораки за справување со дисменорејата во иднина и да се адресираат кај соодветните чинители во здравството и образованието.

МЕТОДОЛОГИЈА

4.1. Дизајн на докторската студија

Докторската теза содржи во себе два дела и за неа се доби одобрување од страна на Етичката комисија при Медицинскиот факултет – Скопје.

Првиот дел беше пресечна студија (cross-sectional), која се базираше на анкетен прашалник и даде податоци за преваленцијата на дисменореја кај нашата популација, ризик факторите, карактеристиките, симптоматологијата, начините за справување со болката, како и други демографски карактеристики. Испитаничките беа студентки кои посетуваа настава од прва и втора студиска година на Медицинскиот факултет во Скопје и Медицинскиот факултет во Штип, ФИНКИ и Факултетот за безбедност.

Вториот дел беше клиничка (case control) студија на 96 пациентки, од кои 70 беа со примарна дисменореја во која се анализираа ултразвучните доплер карактеристики како испитувана група пациентки со примарна дисменореја и група од 26 здрави девојки без дисменореја, кои беа контролна група. За учество во двете студии беа понудени документ за информирање и документ за согласност за учество во студијата.

4.2. Популација на истражување

Истражуваната популација во првиот дел ја сочинуваат студентки на возраст од 18 до 24 години кои студираа на државните универзитети „Свети Кирил и Методиј“ во Скопје, „Гоце Делчев“ во Штип и „Свети Климент Охридски“ во Битола, и тоа студентки од Медицинскиот факултет во Скопје, Медицинскиот факултет во Штип, ФИНКИ и Факултетот за безбедност.

Во вториот дел беа испитувани одделни испитанички од првиот дел, а останатите беа регрутирани преку амбулантите на ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство.

4.2.1. Големината на примерокот

Примерокот е пресметан на следниов начин – големината на примерокот кој треба да се испита зависи од голем број фактори: значајноста и целта на студијата, големината на популацијата, ризикот од избор на лош примерок, како и прифатливата/дозволената грешка на примерокот.

За потребите на ова истражување, големината на примерокот е усвоена

врз база на следниве два параметри: бараниот интервал на доверба (маргина на грешка) и бараното ниво на доверба.

Согласно статистичките податоци од Републичкиот завод за статистика на РМ, според кои женската популација на возраст од 18 до 24 години изнесува приближно 120.000, за усвоен интервал на доверба од 5 %, односно за усвоено ниво на доверба/сигурност на резултатите од 95 %, добиена е големина на примерок од ~400 испитанички. Во вака усвоениот примерок содржани се и одреден процент на тестни прашалници.

4.3. Прв дел од студија

Првиот дел од истражувањето претставува пресечна (Cross sectional) студија за дисменореја кај студентска популација (од медицински и немедицински студии). По одобрувањето од страна на Етичката комисија при Медицинскиот факултет – Скопје, во периодот од април-мај 2015 година беше изведен првиот дел од истражувањето. Специјално дизајнираниот прашалник за оваа намена беше понуден на сите студентки од прва и втора година. Беа опфатени студентки од трите државни универзитети: „Свети Кирил и Методиј“ во Скопје, „Свети Климент Охридски“ во Битола и „Гоце Делчев“ во Штип. Област на студии беше медицина, безбедност и информатички технологии.

Според процената/калкулацијата за големината на примерокот ни беа потребни околу 400 испитанички, но наидовме на голем интерес и добивме одговор од 860 студентки, што на студијата ѝ дава поголема тежина.

Прашалникот беше поделен за време на паузите помеѓу часови по претходно усно објаснување од страна на главниот истражувач. На првата страница на формуларот беше информацијата и листата за согласност, така што само оние кои се согласија да учествуваат продолжија со пополнување на прашалникот. На учесничките им беа потребни околу 10–15 минути за комплетирање на прашалникот.

Не беше понудена награда за учеството, ниту пак беа упатени закани за негативни консеквенци за оние кои одбија да го пополнат прашалникот.

4.3.1. Инклузиони критериуми

- Во студијата учествуваа сите студентки на возраст од 18 до 24 години кои студираа на спомнатите факултети и кои се согласија да учествуваат.

4.3.2. Ексклузивни критериуми

Во испитувањето не влегоа:

- Испитаничките кои имаа веќе дијагностицирано заболување/аномалија на гениталии;
- Испитаничките кои користеа орална контрацепција или интраутерина влошка;
- Бремени;
- Оние кои не се согласија да го пополнат прашалникот или пак да потпишат информирана согласност.

4.3.3. Инструмент на истражувањето

Инструмент на истражувањето беше посебно дизајниран анкетен прашалник во кој имаше неколку блокови прашања.

Првиот блок прашања се однесуваа на општи и демографски карактеристики, како возраст, телесна тежина и висина, потекло од урбана или рурална средина, религиска припадност, диететски навики, консумација на алкохол и цигари, физичка активност итн. Вториот блок прашања се однесуваа на гинеколошката анамнеза. Беа вклучени прашања за менархата, редовноста на циклусите, нивната должина и времетраење, количеството на крвозагуба, како и присуството на болка или други симптоми. Доколку одговорот на прашањата беше потврден, следувааше третиот блок прашања. Тука беа вклучени и прашања за гинеколошката и фамилијарната анамнеза, како и познавања и употреба на контрацепција. Доколку испитаничката даваше податок за постоење на некако генитално заболување, гинеколошка операција, интервенција или употребува орални контрацептиви, по проверката на пополнетиот прашалник и податоците, испитаничката се исклучуваше од испитувањето. Имаше 13 такви прашалници.

Во третиот блок прашања беше содржана визуелна аналогна скала за оценување на болката (VAS-Visual Analogue Scale). Скалата од 10 сантиметри беше поделена на 10 отсецоци, означени од 1 до 10, и од испитаничките беше побарано да ја означат јачината на нивната болка. При тоа 0 значи „нема болка“, а со 10 се означува „неиздржлива, многу силна болка“. Вредностите од 1 до 3 означуваат „блага болка“, од 4 до 7 „умерена“, а вредностите од 8 до 10 „многу силна болка“.

Следуваше и табела за скорирање на симптоматологијата од страна на самите испитанички, при што беа набројани сите најчести симптоми на дисменорејата со можност да ги градуираат со оценка според јачината и прашање колку таквата состојба им влијае на извршувањето на секојдневните активности.

Четвртиот дел од прашалникот содржеше прашања за справувањето со болката – како девојките се справуваат со болката, дали бараат помош од некого и од кого, дали некогаш побарале стручна помош, какви средства користат за самопомош, дали користат лекови и кои, како и кој метод го оценуваат за подобар со помош на бинарни скали. Со добиените одговори во овој дел од прашалникот се доби увид за длабочината на проблемот и неговото влијание во општеството. Од сознанијата може да се изведат нови заклучоци и стратегии за справување со проблемот.

На крајот од прашалникот беше наведена информацијата со која на испитаничките им се понуди учество во вториот дел од студијата на доброволна база.

4.4. Втор дел од студијата

Вториот дел од истражувањето беше клиничка проспективна, лонгитудинална, CASE CONTROL – контролирана студија. Во неа беа вклучени испитанички од првиот дел на студијата и пациентки кои заради болни циклуси се јавиле на консултација во амбулантата на Клиниката за гинекологија и акушерство. Второспоменатите, откако го добија прегледот заради кој беа закажани и доколку ги исполнуваа инклузионите критериуми, беа поканети да учествуваат во студијата. На сите учеснички им беше направен гинеколошки и ултразвучен преглед и беше утврдено дека немаат видлив патолошки супстрат, односно дека се работи за примарна дисменореја. Потоа на сите им беше објаснета студијата и од нив добивме согласност за учество.

Како контролна група беа вклучени пациентки во дефинираната возраст (18-24 години), кои беа без дисменореја, а беа дојдени во амбулантата на Клиниката за гинекологија и акушерство поради друга проблематика и се согласија да учествуваат во студијата. На секоја пациентка ѝ беше направен ултразвучен преглед пред да биде вклучена во студијата заради исклучување на органски супстрат и само оние кои немаа никаков наод се вклучија во студијата.

4.4.1. Инструмент на истражување

Инструмент на истражување во вториот дел од студијата беше ултразвучно и доплерско мерење на индексите на проток во утерините крвни садови со апарат Voluson E8, користејќи абдоминална сонда.

Во услови на полна бешика, со абдоминална сонда се прикажуваше утерусот во референтната лонгитудинална оска и се документираше неговата големина, форма и ориентација. При тоа се мереше антеро-постериорниот и дијаметарот на

ендометриумот. Се прикажуваа овариумите и тие беа мерени во две димензии. Потоа со поставување на сондата перпендикуларно истмикоцервикално лево и десно се прикажуваше утерината артерија на секоја страна. Аркуатните артерии се бараа на ниво на фундус на утерусот. Како помош при визуализацијата на крвните садови од корист беше приказот со функцијата Color Doppler. На тоа место се поставуваше портата (sampling gate) и се поставуваше паралелно со текот на крвниот сад за избегнување на грешка при мерењето. При добивање на записот на пулсниот бран, автоматски се калкулираа индексите на отпор и на пулсатилност. Како резултат беше земена средната вредност од три последователни записи. Машината беше сетирана на брзина на color Doppler velocity 30–40 cm/s; pulsed wave Doppler velocity 80–100 sm/s; low filter (50–100 Hz), sample volume 2 mm.

4.4.2. Методологија за вториот дел од студијата

Беше планирано да бидат опфатени околу 100 испитанички по случаен избор, од кои дел го имаа пополнето анкетниот прашалник од првиот дел од студијата, а останатите новорегрутирани пациентки беа од Клиниката за гинекологија и акушерство кои се јавиле на преглед во некоја од амбулантите заради дисменореја или друга проблематика.

Регрутирањето на испитаничките со дисменореја беше направено на доброволна основа по детално објаснување на студијата и личен договор со главниот истражувач. Не беше нудена награда за учество во студијата.

По добиената согласност да учествуваат во студијата, како и потпишување на информирана согласност на секоја пациентка ѝ беше направен ултразвучен преглед за да се исклучи патолошки супстрат. Во испитувана група влегоа оние кај кои на 2Д ултразвучен преглед немаше отстапување од нормалниот наод и одговорија дека имаат дисменореја.

Во контролната група се вклучија пациентки на идентична возраст како испитаничките од групата со дисменореја, кои немаа болни месечни крвавења, немаа никаков наод на ултразвук, а се јавуваа во амбуланта на УГАК со друга проблематика.

Сите податоци од пациентките од двете групи беа внесувани во формулар-тест листа (ТЛ).

4.4.2.1. Динамика на прегледите

- Првиот преглед – во лутеална фаза.
- Вториот преглед во момент на најјака болка, т.е. во првиот или вториот ден

од менструалниот циклус.

Првиот ултразвучен преглед беше изведен во лутеална фаза, т.е. според договор со главниот истражувач „пред менструација“. Тогаш беше правен преглед за исклучување на видлива патологија на гениталниот тракт преку прикажување на утерусот, неговата позиција во малата карлица, дебелината на ендометриумот, двата овариуми и нивните димензии, а потоа и мерење на доплер индексите (индекс на пулсатилност – pulsatility index PI, како и индексот на отпор – Resistance index RI) на утерините артерии од лева и од десна страна, како и на аркуатните артерии.

Утерините артерии се прикажуваа латерално од истмико-цервикалниот дел лево и десно со вклучување на функцијата Color Doppler. По прикажувањето на задоволителен сигнал, се поставуваше портата (sampling gate) и тоа во сосема паралелен правец со текот на крвниот сад, а по потреба фино се нагодуваше отклонот. Потоа се мереа протоци на аркуатна артерија со точка на мерење на ниво на фундусот на утерусот. Повторно се бараше задоволителен сигнал, се поставуваше портата и се извршуваше мерењето.

При тој преглед беше договорен следниот преглед на првиот ден од менструалниот циклус. Истовремено, беше постигнат договор да не прима лек за болка и да дојде со полна бешика за ултразвук. Мотивација беше тоа што би добиле докторски совет за терапија во иднина.

Сите мерења беа изведени на ист ултразвучен апарат Voluson E8-expert со помош на 5 MHz абдоминална сонда.

Сите мерења беа изведени во периодот од 8 до 14 часот.

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката обработка и анализата на податоците беа направени во статистичката програма SPSSfor Windows 23,0.

За тестирање на нормалноста во дистрибуцијата на податоците беше користен Kolmogorov-Smirnov тестот.

Квантитативните белези се прикажани со просечни и средни вредности (mean \pm SD, median), квалитативните белези се прикажани со апсолутни и релативни броеви.

Биваријантна анализа е направена за споредување на анализираните групи (група со примарна дисменореја и група без примарна дисменореја). Pearson Chi-square тест и Fissher exact тест беа користени за компарирање на овие групи во однос на квалитативните белези, Student t-тест и Mann-Whitney тест беа користени за компарирање на овие групи во однос на квантитативните белези.

Беше спроведена биваријантна логистичка регресиона анализа со пресметување на однос на превага (OR) и 95 % интервал на доверба за да се утврди придонесот на одредени ризик фактори во настанување на примарна дисменореја.

Податоците од интерес се прикажани табеларно и графички.

За статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

6.1. ПРВ ДЕЛ ОД СТУДИЈАТА

Во овој дел од истражувањето се прикажани резултатите кои се добиени со обработка и анализа на анкетните прашалници од 847 испитанички, студентки на 4 државни факултети во нашата држава (454 студентки од Медицинскиот факултет во Скопје, 205 студентки од Медицинскиот факултет во Штип, 72 студентки од Факултетот за безбедност и 57 студентки од ФИНКИ). Испитаничките беа на возраст од 18 до 23 години.

Согласно добиените резултати од истражувањето, а според одговорите од испитаничките, кај 613 (од 847) студентки беше регистрирана дисменореја, односно преваленцијата на дисменореја кај студентската популација изнесуваше 72,4 %. (в. табела 4)

Табела 4 – Застапеност на дисменореа

Дисменореја	n (%)
да	613 (72,37)
не	234 (27,63)

6.1.1. Возраст

Највисока преваленција на дисменореја беше регистрирана кај студентките на возраст од 23 години (83,3 %), следеа студентките на возраст од 19 години (78,3 %), на 21 година (75,3 %), на 22 години (72,4 %), на 20 години (65,1 %), а најниска беше преваленцијата кај најмладите испитанички, бруцошките (58,1 %). (в. табела 5)

Опишаните разлики во зачестеноста на дисменореја кај студентките на возраст од 18, 19, 20, 21, 22 и 23 години и статистички беа потврдени како сигнификантни, односно значајни ($p = 0,002$).

Табела 5 – Дистрибуција по возраст – испитанички со и без дисменореја

Возраст	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
18	43	25 (58,14)	18 (41,86)	$\chi^2=19,19$ $p=0,0018$ sig
19	346	271 (78,32)	75 (21,68)	
20	275	179 (65,09)	96 (34,91)	
21	93	70 (75,27)	23 (24,73)	
22	29	21 (72,41)	8 (27,59)	
23	18	15 (83,33)	3 (18,75)	

χ^2 (Pearson chi-square test)



Слика 6 – Графички приказ на возрастната дистрибуција - испитанички со и без дисменореја

Табела 6 – Тестирана разлика во возрастна дистрибуција

Возраст	возраст				
	19	20	21	22	23
18	$\chi^2=8,56$ p=0,0034 sig	$\chi^2=0,78$ p=0,38 ns	$\chi^2=4,09$ p=0,043 sig	$\chi^2=1,53$ p=0,22 ns	$\chi^2=3,57$ p=0,059 ns
19		$\chi^2=12,97$ p=0,0003 sig	$\chi^2=0,39$ p=0,53 ns	$\chi^2=0,54$ p=0,46 ns	$\chi^2=0,25$ p=0,61 ns
20			$\chi^2=3,29$ p=0,07 ns	$\chi^2=0,62$ p=0,43 ns	$\chi^2=2,51$ p=0,11 ns
21				$\chi^2=0,095$ p=0,76 ns	$\chi^2=0,55$ p=0,46 ns
22					$\chi^2=0,74$ p=0,39 ns

χ^2 (Pearson chi-square test)

Во просек, студентките со и без дисменореја имаа слична возраст, $19,69 \pm 1,03$ и $19,70 \pm 1,01$, консеквентно ($p = 0,78$). (в. табела 7)

Табела 7 – Возраст на испитаничките со и без дисменореја

Дисменореја	Descriptive Statistics (возраст)			p-level
	n	mean ± SD	min-max	
да	581	19,69 ± 1,03	16 – 23	t = 0,28
не	223	19,70 ± 1,01	18 – 23	p = 0,78 ns

t(Student t-test)

6.1.2. Ухранетост, индекс на телесна маса

Не беше најдена сигнификантна разлика меѓу студентките со и без дисменореја во однос на индексот на телесна маса ($p = 0,12$). Неговата просечна вредност во групата со примарна дисменореја изнесуваше $21,59 \pm 2,98$, а во групата без $21,23 \pm 2,5$. (в. табела 8)

Табела 8 – Индекс на телесна маса – испитанички со и без дисменореја

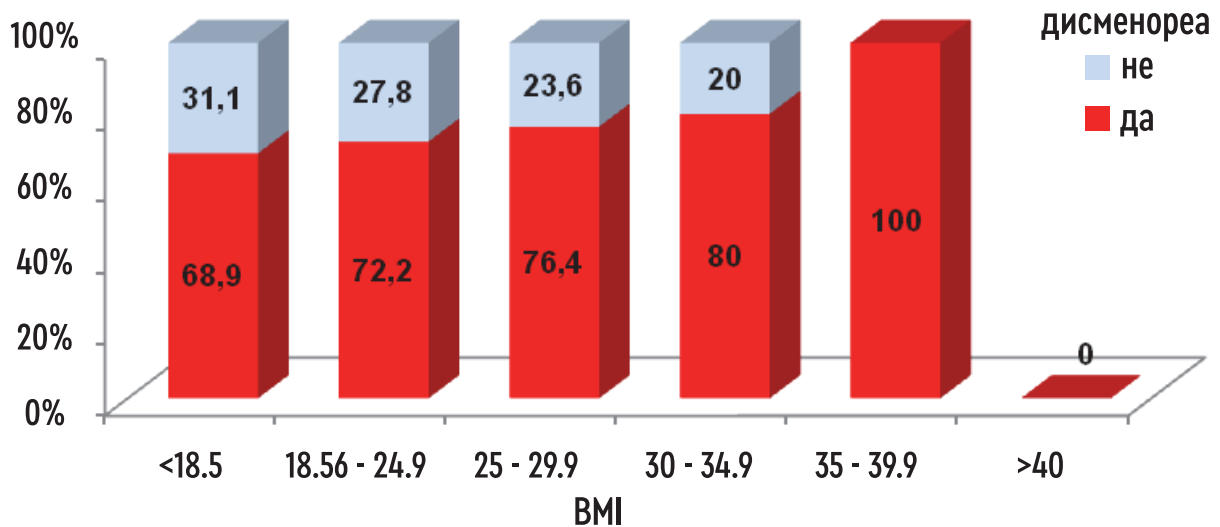
Дисменореја	Descriptive Statistics (BMI)			p-level
	n	mean ± SD	min-max	
да	579	21,59 ± 2,98	14,87 – 35,86	t = 1,57
не	222	21,23 ± 2,5	16,32 – 31,25	p = 0,12 ns

t(Student t-test)

Табела 9 – Дистрибуција на групи – Индекс на телесна маса на испитанички со и без дисменореја

BMI	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
<18.5	106	73 (68,9)	33 (31,1)	$\chi^2=3,91$ p=0,14 ns
18,6 – 24,9	611	441 (72,2)	170 (27,8)	
25 – 29,9	72	55 (76,4)	17 (23,6)	
30 – 34,9	10	8 (80,0)	2 (20,0)	
35 – 39,9	2	2 (100)	0 (0)	
> 40	0	0	0	

χ^2 (Pearson chi-square test)



Слика 7 – Дистрибуција на Индекс на телесна маса кај испитанички со и без дисменореја според СЗО

6.1.3. Место на живеење

Местото на живеење немаше сигнификантно влијание на зачестеноста на дисменореја ($p = 0,71$). Во групата студентки од град 71,8 % (519) имаа дисменореја, а во групата студентки со место на живеење во селска средина дисменорејата беше застапена кај 73,6 % (67). (в. табела 10)

Табела 10 – Дистрибуција според место на живеење - испитанички со и без дисменореја

Место на живеење	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
урбана средина	723	519 (71,78)	204 (28,22)	$\chi^2=0,14$ $p = 0,71ns$
рурална средина	91	67 (73,63)	24 (26,37)	

χ^2 (Pearson chi-square test)

6.1.4. Пушење

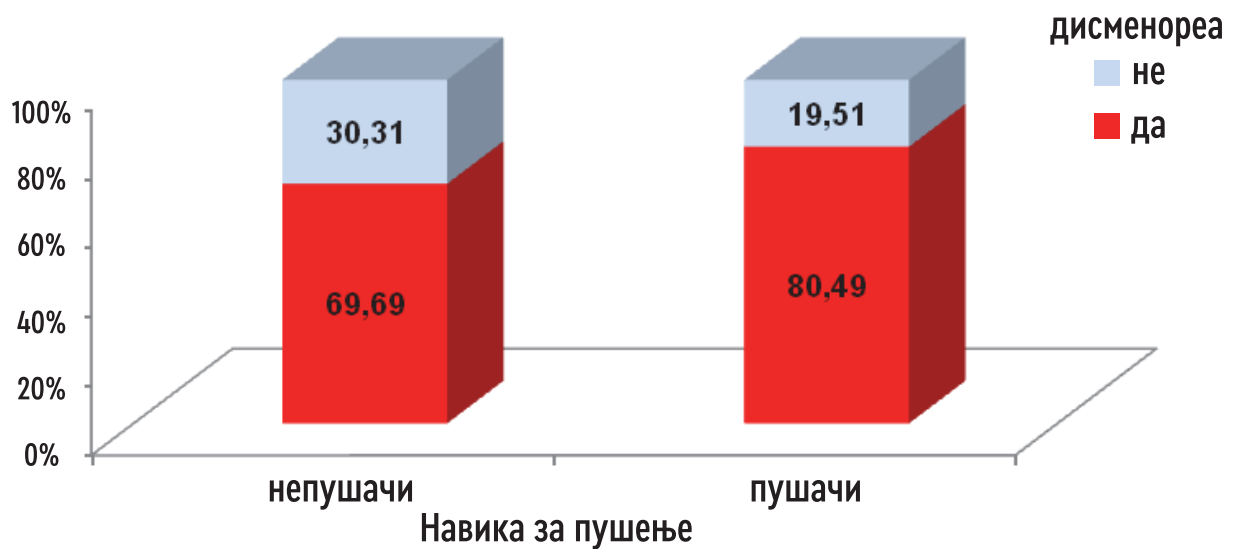
Според одговорите на испитаничките, како пушачи се декларираа 24,2 % (205) студентки, од кои 80,49 % (165) со дисменореја. За вредност на $p = 0,003$, се потврди статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста на дисменорејата меѓу студентките пушачи и непушачи, односно оваа состојба значајно почесто беше регистрирана кај студентките кои пушат цигари – 84,5 % наспроти 69,7 %.

Во табела 11 прикажана е застапеноста на дисменорејата кај испитаничките во однос на бројот на испушени цигари дневно.

Табела 11 – Дистрибуција според пушачки статус
- испитанички со и без дисменореја

Навика за пушење	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
непушачи	640	446 (69,69)	194 (30,31)	да / не $\chi^2=9$ p=0,0026 sig
пушачи	205	165 (80,49)	40 (19,51)	
< 5 цигари	63	53 (84,13)	10 (15,87)	
<10 цигари	72	62 (86,11)	10 (13,89)	
<20 цигари	66	49 (74,24)	17 (25,76)	
>20 цигари	4	1 (25)	3 (75)	

χ^2 (Pearson chi-square test)



Слика 8 – Графички приказ на пушачки статус
- испитанички со и без дисменореја

6.1.5. Религиска припадност

Испитаничките со различна религиска припадност не се разликуваа сигнификантно во однос на зачестеноста на дисменореја ($p = 0,41$). (в. табела 12)

Табела 12. Дистрибуција според вероисповест – испитанички со и без дисменореја

Религиска припадност	Дисменореја			p-level
	п	да п(%)	не п(%)	
христијанска	685	493 (71,97)	192 (28,03)	$\chi^2=1,78$ p=0,41 ns
исламска	112	79 (70,54)	33 (29,46)	
атеист	42	34 (80,95)	8 (19,05)	
останато	3	3 (100)	0	

χ^2 (Pearson chi-square test)

6.1.6. Физичка активност

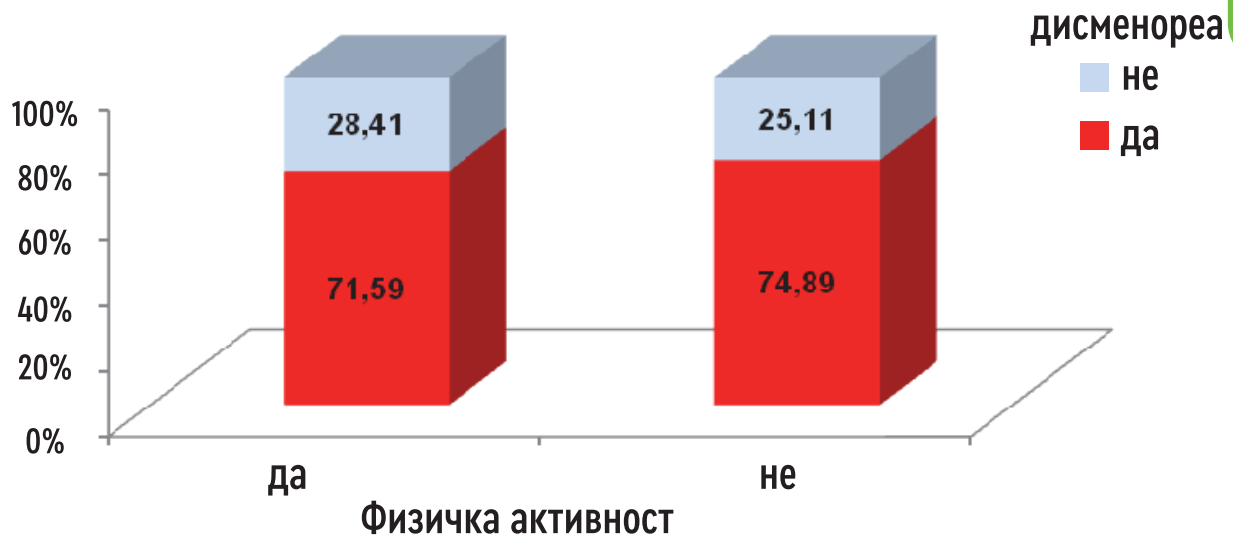
Во нашето истражување не се потврди сигнификантна разлика во зачестеноста на дисменорејата меѓу студентките кои се физички активни во однос на оние кои не се физички активни ($p = 0,35$). Студентките кои се физички неактивни незначајно почесто од физички активните имаа дисменореја – 74,9 % (164) наспроти 71,6 % (446).

Поголема разлика во зачестеноста на оваа состојба беше регистрирана во зависност од интензитетот на физичката активност; студентките кои се физички активни еднаш неделно имаа почесто дисменореја од студентките кои се физички активни двапати, три и повеќе пати неделно, или кои спортуваат професионално – 76,2 %, 67,4 %, 65,1 %, 65 % консеквентно. Но, и овие разлики не се потврдија како статистички сигнификантни, односно значајни ($p = 0,06$). (в. табела 13)

Табела 13 – Дистрибуција според физичка активност – испитанички со и без дисменореја

Физичка активност	Дисменореја			p-level
	п	да п(%)	не п(%)	
да	623	446 (71,59)	177 (28,41)	$\chi^2 = 0,9$ p = 0,35 ns
не	219	164 (74,89)	55 (25,11)	
1 во недела	324	247 (76,23)	77 (23,77)	$\chi^2 = 7,3$ p = 0,06 ns
2 во недела	193	130 (67,36)	63 (32,64)	
≥ 3 во недела	86	56 (65,12)	30 (34,88)	
професионално	20	13 (65)	7 (35)	

χ^2 (Pearson chi-square test)



Слика 9 – Графички приказ на застапеност на физичка активност – испитанички со и без дисменореја

6.1.7. Прехранбени навики

Резултатите од истражувањето покажаа дека студентките кои консумираат риба, млеко и млечни производи, јајца, месо, овошје и зеленчук поретко имаат дисменореја од студентките кои не ги користат овие производи во исхраната. Дисменореја имаат 71,1 % (479) студентки кои консумираат, а 77,9 % (106) кои не консумираат риба; 72,1 % (601) студентки кои консумираат, а 83,3 % (5) кои не консумираат млеко и млечни производи; 72,1 % (584) студентки кои консумираат, а 78,8 % (26) кои не консумираат јајца; 71,6 % (563) студентки кои консумираат, а 81,1 % (30) кои не консумираат месо; 72,1 % (522) студентки кои консумираат, а 83,3 % (55) кои не јадат овошје, и 71,9 % (552) студентки кои консумираат, а 74,7 % (56) кои не јадат зеленчук. Но, опишаните разлики меѓу испитаничките со и без дисменореја, во зависност од навиката за консумирање/неконсумирање на риба, млеко и млечни производи, јајца, месо, овошје и зеленчук не беа доволни за да се потврдат статистички како сигнификантни за ниту еден од овие анализирани прехранбени продукти ($p>0,05$). И интензитетот на консумирање на овие производи не се разликуваше сигнификантно кај студентките со и без дисменореја ($p>0,05$).

Слична застапеност на дисменореја беше регистрирана кај студентките кои консумираат и не консумираат брза храна – 72,2 % (535) наспроти 72,55 % (74), како и кај студентките кои консумираат и не консумираат слатки – 72,4 % (579) наспроти 72,5 % (29). (в. табела 14)

Табела 14 – Дистрибуција според начин на исхрана – испитанички со и без дисменореја

Варијабла	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
риба				
да	674	479 (71,07)	195 (28,93)	$\chi^2 = 2,7$
воопшто не	136	106 (77,94)	30 (22,06)	p = 0,1 ns
еднаш	513	375 (73,1)	138 (26,9)	$\chi^2 = 5,3$
двапати	87	59 (67,82)	28 (32,18)	p = 0,07 ns
почесто	74	45 (60,81)	29 (39,19)	
млеко и млечни производи				
да	834	601 (72,06)	233 (27,94)	Yates $\chi^2 = 0,02$
воопшто не	6	5 (83,33)	1 (16,67)	p = 0,87 ns
секој ден	535	397 (74,21)	138 (25,79)	$\chi^2 = 5,8$
2-3 пати неделно	230	162 (70,43)	68 (29,57)	p = 0,055 ns
поретко	69	42 (60,87)	27 (39,13)	
јајца				
да	810	584 (72,1)	226 (27,9)	$\chi^2 = 0,7$
воопшто не	33	26 (78,79)	7 (21,21)	p = 0,4 ns
секој ден	54	38 (70,37)	16 (29,63)	$\chi^2 = 0,04$
2-3 пати неделно	371	268 (72,24)	103 (27,76)	p = 0,96 ns
поретко	385	278 (72,21)	107 (27,79)	
месо				
да	786	563 (71,63)	223 (28,37)	$\chi^2 = 1,6$
воопшто не	37	30 (81,08)	7 (18,92)	p = 0,2 ns
секој ден	142	101 (71,13)	41 (28,87)	$\chi^2 = 0,36$
2-3 пати неделно	419	296 (70,64)	123 (29,36)	p = 0,7 ns
поретко	225	166 (73,78)	59 (26,22)	
Овошје (на ден)				
да	724	522 (72,1)	202 (27,91)	$\chi^2 = 0,07$
воопшто не	116	85 (73,28)	31 (26,72)	p = 0,8 ns
Зеленчук /свежа салата на ден				
да	768	552 (71,87)	216 (28,13)	$\chi^2 = 0,26$
воопшто не	75	56 (74,67)	19 (25,33)	p = 0,6 ns
Брза храна (неделно)				
да	741	535 (72,2)	206 (27,8)	$\chi^2 = 0,01$
воопшто не	102	74 (72,55)	28 (27,45)	p = 0,9 ns
еднаш	266	187 (70,3)	79 (29,7)	$\chi^2 = 0,48$
двапати	259	191 (73,75)	68 (26,25)	p = 0,7 ns
три и повеќе	169	125 (73,96)	44 (26,04)	
секој дневно	47	32 (68,09)	15 (31,91)	
Слатки и чоколади				
да	800	579 (72,38)	221 (27,62)	$\chi^2 = 0,0$
воопшто не	40	29 (72,5)	11 (27,5)	p = 0,98 ns
еднаш	77	55 (71,43)	22 (28,57)	$\chi^2 = 0,26$
двапати	111	84 (75,68)	27 (24,32)	p = 0,86 ns
три и повеќе	196	142 (72,45)	54 (27,55)	
секој дневно	416	298 (71,63)	118 (28,37)	

 χ^2 (Pearson chi-square test)

6.1.8. Консумирање на вода

Испитаничките со дисменореја во просек дневно пијат $6,4 \pm 3,3$ чаши вода, а испитаничките без примарна дисменореја во текот на денот пијат просечно $6,8 \pm 3,4$ чаши вода. Половина испитанички со и без дисменореја дневно пијат помалку од 6 чаши вода. Статистички несигнификантна беше разликата меѓу двете групи студентки во однос на бројот на дневно испиени чаши вода ($p = 0,09$). (в. табела 15 и табела 16)

Табела 15 – Број на дневно испиени чаши дневно
- испитанички со и без дисменореја

Дисменореја	Descriptive Statistics (вода, чаши дневно)				p-level
	n	mean \pm SD	min-max	median (IQR)	
да	591	$6,4 \pm 3,3$	1 – 30	6 (4 – 8)	Z = 1.7
не	224	$6,8 \pm 3,4$	1 – 20	6 (5 – 9)	p = 0,088 ns

Z (Mann-Whitney test)

Табела 16 – Дистрибуција според број на дневно испиени чаши вода –
испитанички со и без дисменореја

Вода чаши дневно	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
1	14	12 (85,71)	2 (14,29)	
2	36	27 (75)	9 (25)	
3	76	51 (67,11)	25 (32,89)	
4	86	67 (77,91)	19 (22,09)	
5	134	102 (76,12)	32 (23,88)	
6	144	109 (75,69)	35 (24,31)	
7	43	32 (74,42)	11 (25,58)	
8	108	74 (68,52)	34 (31,48)	
9	27	21 (77,78)	6 (22,22)	
10	76	44 (57,89)	32 (42,11)	
11	7	6 (85,71)	1 (14,29)	
12	30	21 (70)	9 (30)	
13	7	5 (71,43)	2 (28,57)	
14	2	2 (100)	0	
15	11	9 (81,82)	2 (18,18)	
16	1	1 (100)	0	
18	1	0	1 (100)	
20	9	5 (55,56)	4 (44,44)	
30	1	1 (100)	0	

6.1.9. Кафе

Согласно резултатите од истражувањето, конзумирањето кафе немаше сигнификантно влијание на појава на дисменореја кај оваа студентска популација ($p = 0,7$). Кај 72,45 % (476) студентки кои конзумираат кафе, а кај 70,9 % (112) студентки кои не пијат кафе беше регистрирана дисменореја. Две кафиња дневно пијат и студентките кои имаат и кои немаат дисменореја – median = 2. (в. табела 17)

Табела 17 – Дистрибуција според навика за конзумирање кафе - испитанички со и без дисменореја

Кафе дневно	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
да	657	476 (72,45)	181 (27,55)	$\chi^2 = 0,16$
не	158	112 (70,89)	46 (29,11)	$p = 0,7$ ns
1	185	134 (72,43)	51 (27,57)	$\chi^2 = 3,5$
2	215	157 (73,02)	58 (26,98)	$p = 0,6$ ns
3	179	130 (72,63)	49 (27,37)	
4	55	42 (76,36)	13 (23,64)	
5	19	11 (57,89)	8 (42,11)	
6	4	2 (50)	2 (50)	

χ^2 (Pearson chi-square test)

Во просек ,студентките со и без дисменореја пијат по $2,25 \pm 1,1$ и $2,3 \pm 1,15$ кафиња дневно.

Повеќе од две кафиња дневно пијат 50 % студентки од двете групи (median=2). (в. табела 18)

Табела 18 – Број на дневно испиени кафиња - испитанички со и без дисменореја

Дисменореја	Descriptive Statistics (кафе / дневно)				p-level
	n	mean \pm SD	min-max	median (IQR)	
да	476	$2,25 \pm 1,1$	1 – 6	2 (1 – 3)	$Z = 0,25$
не	181	$2,3 \pm 1,15$	1 – 6	2 (1 – 3)	$p = 0,8$ ns

Z (Mann-Whitney test)

6.1.10. Газирани пијалоци

Слична зачестеност на конзумирање газирани пијалаци беше регистрирана во групите студентки со и без дисменореја – 71,5 % (223) и 72,7 % (362) консеквентно. (в. табела 19)

Табела 19 – Дистрибуција според навика за конзумирање газирани пијалоци – испитанички со и без дисменореја

Газирани пијалоци дневно	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
да	312	223 (71,47)	89 (28,53)	$\chi^2 = 0,14$ p = 0,7 ns
не	498	362 (72,69)	136 (27,31)	
1	172	127 (73,84)	45 (26,16)	
2	89	57 (64,04)	32 (35,96)	
3	21	16 (76,19)	5 (23,81)	
4	17	12 (70,59)	5 (29,41)	
5	6	5 (83,33)	1 (16,67)	
6	5	4 (80)	1 (20)	
8	1	1 (100)	0	
10	1	1 (100)	0	

χ^2 (Pearson chi-square test)

Студентките со и без дисменореја не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот на испиени газирани пијалаци во текот на денот (p = 0,56). (в. табела 20)

Табела 20 – Број на дневно испиени газирани пијалоци – испитанички со и без дисменореја

Дисменореја	Descriptive Statistics (газирани пијалоци/дневно)				p-level
	n	mean ± SD	min-max	median (IQR)	
да	223	1,77 ± 1,2	1 – 8	1 (1 – 2)	Z = 0,57 p = 0,56 ns
не	90	1,74 ± 1,0	1 – 6	1,25 (1 – 2)	

Z (Mann-Whitney test)

6.1.11. Консумација на алкохол

Алкохолни пијалаци несигнификантно почесто земале студентките со дисменореја – 73,3 % (250) наспроти 71,7 % (327), ($p = 0,6$). (в. табела 21)

Табела 21 – Дистрибуција според навика за консумирање алкохол – испитанички со и без дисменореја

Алкохол неделно	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
да	341	250 (73,31)	91 (26,69)	$\chi^2 = 0,25$ $p = 0,6$ ns
не	456	327 (71,71)	129 (28,29)	
1	74	56 (75,68)	18 (24,32)	
2	109	84 (77,06)	25 (22,94)	
3	71	50 (70,42)	21 (29,58)	
4	26	18 (69,23)	8 (30,77)	
5	29	17 (58,62)	12 (41,38)	
6	17	16 (94,12)	1 (5,88)	
7	3	2 (66,67)	1 (33,33)	
8	2	1 (50)	1 (50)	
9	1	1 (100)	0	
10	6	3 (50)	3 (50)	
11	1	1 (100)	0	
13	1	1 (100)	0	
15	1	0	1 (100)	

χ^2 (Pearson chi-square test)

Студентките со и без дисменореја не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот на испиени чаши алкохол во тек на една недела ($p = 0,5$). (в. табела 22)

Табела 22 – Број на неделно испиени чаши алкохол – испитанички со и без дисменореја

Дисменореја	Descriptive Statistics (алкохол/неделно)				p-level
	n	mean \pm SD	min-max	median (IQR)	
да	250	2,7 \pm 1.8	1 – 13	2 (2 – 3)	$Z = 0,65$ $p = 0,5$ ns
не	91	2,9 \pm 2.0	1 – 15	2 (2 – 4)	

Z (Mann-Whitney test)

6.2. Б Анамнеза

6.2.1. Сексуална активност

Сексуално активните испитанички несигнификантно почесто имаат дисменореја од испитаничките кои одговориле дека се сексуално неактивни – 73,95 % (298) наспроти 70,6 % (302), $p = 0,28$. (в. табела 23)

Табела 23 – Дистрибуција според сексуална активност
- испитанички со и без дисменореја

Дали сте сексуално активни?	Дисменореја			p-level
	п	да п(%)	не п(%)	
да	403	298 (73,95)	105 (26,05)	$\chi^2 = 1,18$ $p = 0,28$ ns
не	428	302 (70,56)	126 (29,44)	

χ^2 (Pearson chi-square test)

6.2.2. Употреба на контрацепција

Беше регистрирана дисменореја кај 73,6 % (237) испитанички кои користат контрацепција и кај 75,6 % (78) кои не користат. Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на студентки со и без дисменореја, а во зависност од тоа дали користат или кои не користат контрацептивни средства ($p = 0,7$). (в. табела 24)

Табела 24 – Дистрибуција според зачестеност на користење контрацепција – испитанички со и без дисменореја

Дали користите контрацепција?	Дисменореја			p-level
	п	да п(%)	не п(%)	
не	78	59 (75,64)	19 (24,36)	$\chi^2 = 0,14$ $p = 0,7$ ns
да	322	237 (73,6)	85 (26,4)	
да, кондом	282	205 (72,7)	77 (27,3)	
да, контрацепција	2	1 (50)	1 (50)	
да, прекинат однос	15	11 (73,33)	4 (26,67)	
не, прекинат однос	5	5 (100)	0	
кондом, контрацепција	5	4 (80)	1 (20)	
кондом, прекинат однос	13	11 (84,62)	2 (15,38)	

χ^2 (Pearson chi-square test)

6.3. В Прашања за циклуси

6.3.1. Возраст на менархата

Студентките со дисменореја го добиле првото менструално крвање во просек на 12,8 години, а студентките без дисменореја на просечна возраст од 13 години. Разликата во просечната возраст на добивање прва менструација меѓу студентките со и без дисменореја беше статистички несигнификантна ($p = 0,07$). (в. табела 25)

Табела 25 – Возраст на прва менструација
- испитанички со и без дисменореја

Дисменореја	Descriptive Statistics (возраст / прва менструација)			p-level
	n	mean \pm SD	min-max	
да	578	12,8 \pm 1.3	9 – 18	t = 1,82
не	219	13,0 \pm 1.5	9 – 18	p = 0,07 ns

Student t-tests

6.3.2. Регуларност и редовност на циклусите

Испитаничките со нередовни менструални крваења – 84,2 % (48) најчесто имаа дисменореја, а најретко испитаничките кои имаат менструални крваења на помалку од 23 дена – 64,3 % (27); 67,6 % (389) пациентки со дисменореја имаат менструални крваења на 23 до 28 дена, 79,1 % (306) на 28 до 35 дена, а 75 % (33) испитанички со дисменореја имаат менструални крваења на повеќе од 35 дена.

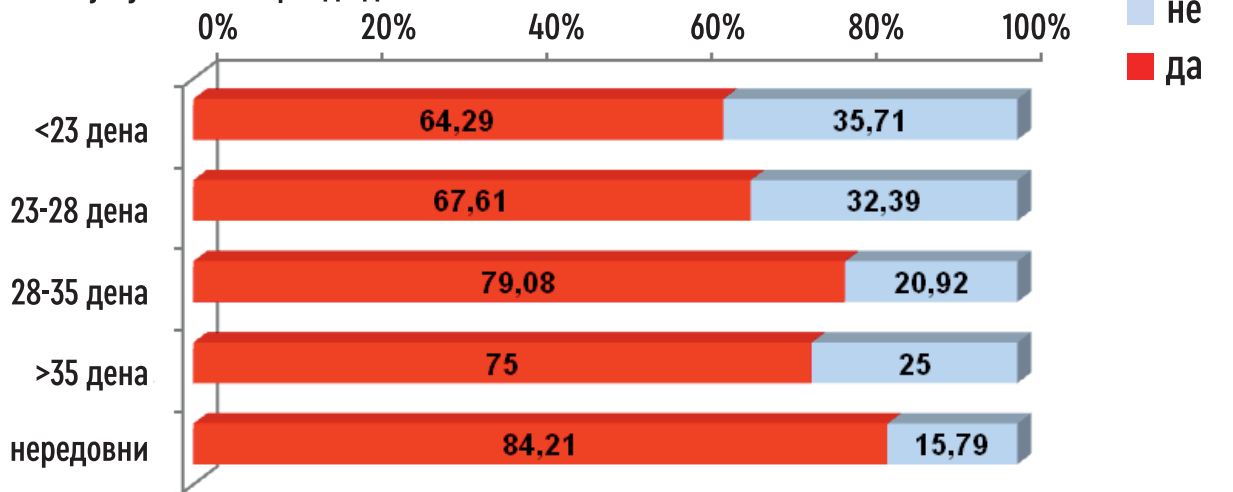
Различната зачестеност на дисменореја кај студентките, во зависност од периодот на менструално крвање, и статистички се потврди како сигнификантна ($p = 0,002$). Студентките со нередовни менструални крваења значајно почесто имаат дисменореја (в. табела 26, слика 10)

Табела 26 – Дистрибуција според регуларност на циклуси
- испитанички со и без дисменореја

Вашиите менструални крваења се јавуваат на период од:	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
< 23 дена	42	27 (64,29)	15 (35,71)	$\chi^2 = 16,9$ p = 0,002 sig
23 – 28 дена	389	263 (67,61)	126 (32,39)	
29 – 35 дена	306	242 (79,08)	64 (20,92)	
>35 дена	44	33 (75)	11 (25)	
нередовни	57	48 (84,21)	9 (15,79)	

Pearson Chi-square

Вашите менструални крварења се јавуваат на период од:



Слика 10 – Графички приказ на регуларност на циклусите - испитанички со и без дисменореја

6.3.3. Времетраење на менструалното крварење

Почесто беше регистрирана дисменореја кај испитаничките со траење на менструалното крварење подолго од 7 дена, во споредба со испитаничките со должина на крварење од 3 до 7 дена, и пократко од 3 дена – 85,45 % (47), 71,3 % (544), 69,2 % (18) консеквентно. Опишаните разлики во зачестеноста на дисменореја кај студентките со различно траење на менструалното крварење статистички не се потврдија како сигнификантни, односно значајни ($p = 0,07$). (в. табела 27)

Табела 27. Дистрибуција според траење на менструално крварење - испитанички со и без дисменореја

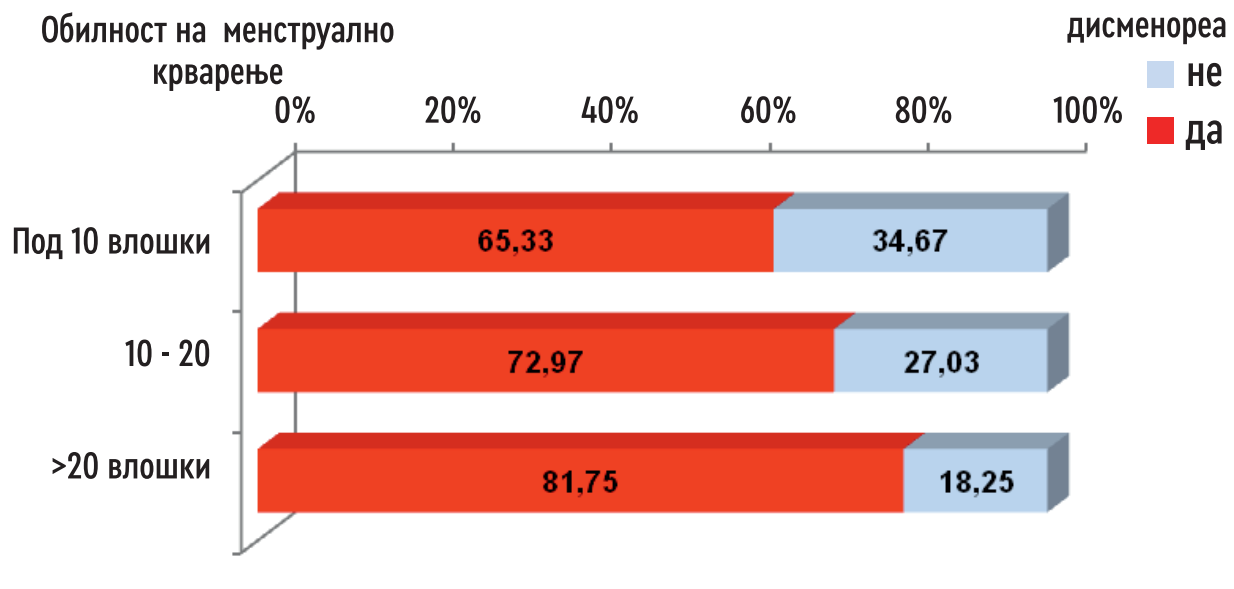
Траење на менструално крварење	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
< 3 дена	26	18 (69,23)	8 (30,77)	$\chi^2 = 5,2$
3 – 7 дена	763	544 (71,3)	219 (28,7)	$p = 0,07ns$
>7 дена	55	47 (85,45)	8 (14,55)	

6.3.4. Обилност на крварењето

Статистички сигнификантна разлика се потврди во зачестеноста на дисменорејата во зависност од обилноста на менструалното крвање (p = 0,0038). Оваа состојба значајно почесто беше регистрирана кај студентките со поинтензивно крвање. Во групата испитанички кои изјавиле дека користат повеќе од 20 влошки, дисменореја имаа 81,75 % (103), во групата испитанички кои користат од 10 до 20 влошки дисменореја имаат 73 % (351), додека 65,3 % (147) испитанички имаат дисменореја, а користат помалку од 10 влошки. (в. табела 28)

Табела 28 – Дистрибуција според обилност на менструално крварење - испитанички со и без дисменореја

Обилност на менструално крварење	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
Под 10 влошки	225	147 (65,33)	78 (34,67)	$\chi^2 = 11,2$ p = 0,0038 sig
10 - 20	481	351 (72,97)	130 (27,03)	
>20 влошки	126	103 (81,75)	23 (18,25)	



Слика 11. Графички приказ на обилност на менструално крварење – испитанички со и без дисменореја

6.3.5. Време на појава на болката

Испитаничките со дисменореја во текот на последната година најчесто имале болка првите два дена од менструалното крвање, или само првиот ден – 24,4 % (149) и 22,3 % (136) консеквентно. (в. табела 29)

Табела 29 – Време на појава на болката

Последните 12 месеци сте имале болни месеци крвавења	Дисменореја	
	n (%)	
1. Предменструална	38 (6,22)	
2. На самиот почеток	70 (11,46)	
3. Првиот ден	136 (22,26)	
4. Првиот и вториот ден	149 (24,39)	
5. Првите 3 дена	35 (5,73)	
6. Повеќе денови	33 (5,4)	
7. После завршетокот	2 (0,33)	
1 и 2	15 (2,45)	
1 и 3	19 (3,11)	
1 и 4	30 (4,91)	
1 и 5	16 (2,62)	
1 и 6	8 (1,31)	
2 и 3	16 (2,62)	
2 и 4	7 (1,15)	
1 и 2 и 3	12 (1,96)	
1 и 2 и 3 и 4	12 (1,96)	
друго	13 (2,13)	

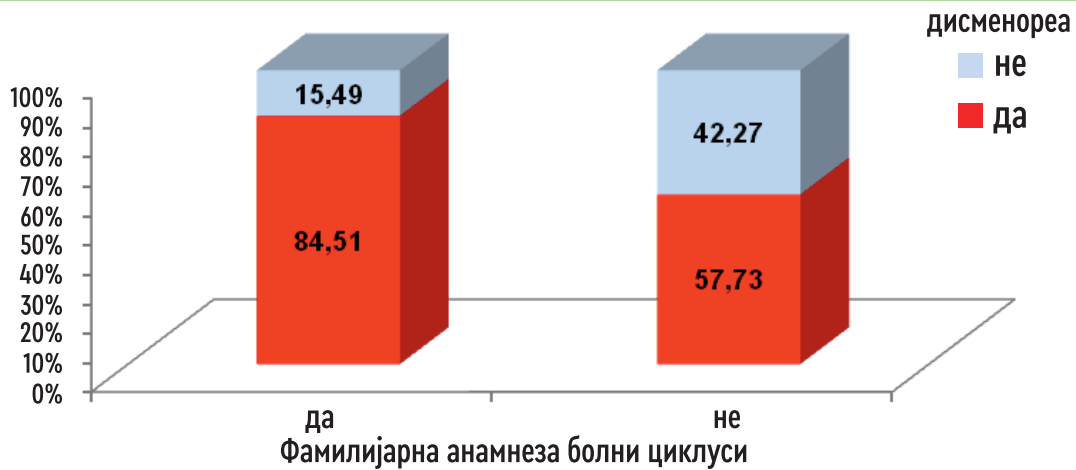
6.3.6. Фамилијарна анамнеза за дисменореја

Резултатите од истражувањето покажаа дека испитаничките кои дале податок дека во фамилијата имаат членови со обилни менструални крвавења почесто имаат дисменореја, во споредба со испитаничките со негативна фамилијарна анамнеза за дисменореја – 84,5 % (300) наспроти 57,7 % (168). За $p < 0,001$ се потврди статистички сигнификантна разлика во зачестеноста на дисменореја меѓу студентки со позитивна и негативна фамилијарна анамнеза за обилни менструални циклуси. (в. табела 30 и слика 12)

Табела 30 – Фамилијарна анамнеза за болни циклуси

- испитанички со и без дисменореја

Дали женските членови во Вашата фамилија имаат болни циклуси?	Дисменореја			p-level
	n	да n(%)	не n(%)	
да	355	300 (84,51)	55 (15,49)	да/не $\chi^2 = 57,4$ $p = 0,0000 \text{ sig}$
не	291	168 (57,73)	123 (42,27)	



Слика 12. Графички приказ на фамилијарната анамнеза за болни циклуси - испитанички со и без дисменореја

6.4. Квантифицирање на болката

6.4.1. Визуално аналогна скала – ВАС

На испитаничките им беше понудена визуално аналогна скала со оценки од 1 до 10, за да ја квантифицираат јачината на болка во последните 6 месеци, при што 1 означува „отсуство на болка“, а 10 означува „неиздржлива болка“. Резултатите од табела 31 покажуваат дека без болка биле само 1 % (6) испитанички, а со неиздржлива болка 7,5 % (44) испитанички. Испитаничките ја оцениле јачината на болка со просечна оцена од $6,35 \pm 2,2$.

Согласно резултатите од табела 32, во која болката е анализирана квалитативно како лесна, умерена и силна, околу 50 % од испитаничките имаат болка со умерена јачина – 52,5 % (322), 32,95 % (202) имаа силна болка, 10,3 % (63) испитанички имаат лесна болка.

Табела 31 – Дистрибуција на интензитетот на болката според ВАС скалата кај испитаничките со дисменореја

Означете го степенот на болка	Дисменореја
1	6 (1,02)
2	20 (3,41)
3	37 (6,3)
4	56 (9,54)
5	95 (16,18)
6	86 (14,65)
7	85 (14,48)
8	103 (17,55)
9	55 (9,37)
10	44 (7,5)
нема податок	26 (4,24)

Табела 32 – Степен на болка кај испитаничките со дисменореја

Степен на болка	Дисменореја
лесна	63 (10,28)
умерена	322 (52,53)
силна	202 (32,95)
нема податок	26 (4,24)

6.4.2. Скорирање според јачина на поединечните симптоми

Табела 33 ги прикажува зачестеноста и интензитетот на генитална и екстрагенитална симптоматологија за време на менструалното крвање кај испитаничките со дисменореја.

Болка во stomachот беше доминантно застапена кај испитаничките – 98,6 % (579), при што многу силна болка имале 29 % (170) испитанички.

Болка во крстот имале 76,2 % (438) испитанички, и таа најчесто била умерена – 33,7 % (194).

За време на менструалното крвање, главоболката била присутна кај 57,9 % (338) испитанички, а најголем дел од нив главоболката ја опишале како умерена – 31,7 % (185).

Гастроинтестинална симптоматологија во вид на гадење, повраќање имале 40,9 % (234) испитанички, а помал дел имале пролив – 32,6 % (185). И овие симптоми биле најчесто умерени – 29,1 % (166), 22,9 % (130), следствено.

Општа слабост за време на менструалното крвање имале 76,2 % (435) испитанички, најчесто со умерен интензитет – 39,9 % (228).

Од 63 % (354) испитанички беше добиен податок за присутна иритабилност, умерена кај 28,5 % (160).

Вртоглавица се јавувала кај 41,6 % (236) испитанички, а несвестица кај 18 % (101).

Со болка во мускулите биле 56,5 % (327) испитанички, и таа кај најголем дел од нив била умерена – 32,3 % (187).

Табела 33 – Генитална и екстрагенитална симптоматологија

Други симптоми и степен на јачина	Дисменореја
Болка во стомак	
да	579 (98,64)
не	8 (1,36)
Умерени	162 (27,6)
Тешки	247 (42,08)
Многу тешки	170 (28,96)
Болка во крстот	
да	438 (76,17)
не	137 (23,83)
Умерени	194 (33,74)
Тешки	160 (27,83)
Многу тешки	84 (14,61)
Главоболка	
да	338 (57,88)
не	246 (42,12)
Умерени	185 (31,68)
Тешки	108 (18,49)
Многу тешки	45 (7,71)
Гадење, повраќање	
да	234 (40,98)
не	337 (59,02)
Умерени	166 (29,07)
Тешки	39 (6,83)
Многу тешки	29 (5,08)
Пролив	
да	185 (32,57)
не	383 (67,43)
Умерени	130 (22,89)
Тешки	42 (7,39)
Многу тешки	13 (2,29)
Општа слабост	
да	435 (76,18)
не	136 (23,82)
Умерени	228 (39,93)
Тешки	147 (25,74)
Многу тешки	60 (10,51)
Иритабилност	
да	354 (62,99)
не	208 (37,01)
Умерени	160 (28,47)
Тешки	105 (18,68)
Многу тешки	89 (15,84)

Вртоглавица	
да	236 (41,62)
не	331 (58,38)
Умерени	148 (26,1)
Тешки	69 (12,17)
Многу тешки	19 (3,35)
Мускулна болка	
да	327 (56,48)
не	252 (43,52)
Умерени	187 (32,3)
Тешки	99 (17,1)
Многу тешки	41 (7,08)
Несвестица	
да	93 (16,61)
не	467 (83,39)
Умерени	61 (10,89)
Тешки	24 (4,29)
Многу тешки	8 (1,43)
Отсуство од секојдневните активности	
никогаш	105 (23,39)
ретко	213 (47,44)
често	101 (22,49)
секогаш	30 (6,68)

Јачината на присутната симптоматологија за време на менструалното крвавење кај студентките со дисменореја најчесто ретко била причина за отсуство од секојдневните активности – 47,4 % (213).

6.4.3. Споредба помеѓу ВАС скалата и скоринг системот

Табела 34 – Корелација помеѓу ВАС скорот и скоринг системот

Корелација помеѓу ВАС скорот и скоринг системот	Дисменореја			p-level
	блага n (%)	умерена n (%)	тешка n (%)	
Болка во стомакот				
да	5 (93,22)	313 (99,37)	190 (98,96)	1vs2 p=0,0000 1vs3 p=0,0000
не	4 (6,78)	2 (0,63)	2 (1,04)	2vs3 p=0,62
Болка во крстот				
да	32 (57,14)	220 (71,66)	167 (87,89)	1vs2 p=0,03 1vs3 p=0,0000
не	24 (42,86)	87 (28,34)	23 (12,11)	2vs3 p=0,0000
Главоболка				
да	20 (36,36)	177 (56,55)	124 (63,92)	1vs2 p=0,0056 1vs3 p=0,0003
не	35 (63,64)	136 (43,45)	70 (36,08)	2vs3 p=0,11
Гадење, повраќање				
да	7 (13,21)	97 (31,7)	121 (63,35)	1vs2 p=0,0061 1vs3 p=0,0000
не	46 (86,79)	209 (68,3)	70 (36,65)	2vs3 p=0,0000
Дијареа				
да	11 (21,15)	90 (29,22)	81 (42,63)	1vs2 p=0,23 1vs3 p=0,0047
не	41 (78,85)	218 (70,78)	109 (57,37)	2vs3 p=0,0022
Слабост				
да	25 (46,3)	228 (74,27)	165 (86,84)	1vs2 p=0,0000 1vs3 p=0,0000
не	29 (53,7)	79 (25,73)	25 (13,16)	2vs3 p=0,0008
Иритабилност				
да	18 (33,96)	189 (62,17)	136 (73,51)	1vs2 p=0,0001 1vs3 p=0,0000
не	35 (66,04)	115 (37,83)	49 (26,49)	2vs3 p=0,01
Вртоглавица				
да	6 (11,11)	120 (39,09)	107 (56,61)	1vs2 p=0,0001 1vs3 p=0,0000
не	48 (88,89)	187 (60,91)	82 (43,39)	2vs3 p=0,0001
Болки во мускулите				
да	15 (27,27)	165 (53,57)	133 (68,91)	1vs2 p=0,0003 1vs3 p=0,0000
не	40 (72,73)	143 (46,43)	60 (31,09)	2vs3 p=0,0007
Несвестица				
да	2 (3,7)	36 (11,88)	53 (28,8)	1vs2 p=0,073 1vs3 p=0,0001
не	52 (96,3)	267 (88,12)	131 (71,2)	2vs3 p=0,0000

χ^2 (Pearson chi-square test)

6.4.4. Влијание на секојдневните активности

На прашањето „Дали состојбата ве попречува во дневните активности?“, испитаничките најчесто одговорија дека во тој период остануваат дома или одат на училиште, но имаат малку активности – 18,4 % (156), 17,8 % (151), консеквентно.

Поради ваквата состојба, 18,4 % (156) испитанички седат дома. (в. табела 35)

Табела 35 – Влијание на секојдневните активности

Дали состојбата ве попречува во дневните активности?	n (%)
Не одам на училиште и не можам да учам	95 (11,22)
Постојано спијам	111 (13,11)
Седам дома	156 (18,42)
Одам на училиште но со малку активности	151 (17,83)
Друго	24 (2,83)

6.4.5. Информираност за проблемот

За проблемот во врска со дисменорејата, 49,6 % (420) испитанички разговарале со домашните, 24,2 % (205) со другарка, помалку побарале стручна консултација – 14,8 % (125). (в. табела 36)

Табела 36 – Информираност за проблемот

Дали со некого сте дискутирале за проблемот?	n (%)
Родител	420 (49,59)
Другарка	205 (24,2)
Стручно лице	125 (14,76)
Друго	10 (1,18)

6.4.6. Начин на решавање на проблемот

Медикаментозна терапија за време на менструалното крвавење примаат 49 % (415) испитанички, најчесто ибупрофен лизинат. (в. табела 37)

Табела 37 – Начин на решавање на проблемот

Дали употребувате лекови за болка?	n (%)
да	415 (48,99)
не	158 (18,65)
Не дале одговор	274 (32,35)
Најчесто употребувани лекови:	
ibuprofen lizinat	297
ketoprofen	89
nimesulide	41
acetaminophen	23
metamizol	76
trospii chloridum	45
naproxen natrium	22
metamizol natrium+kofein+B1	10
ibuprofen + paracetamol	9
други	33

Методи за самопомош практикуваат 63,2 % (535) испитанички. Табела 38 дава опис на методите на самопомош кои ги употребиле нашите испитанички.

Табела 38 – Методи за самопомош

Дали практикувате методи за самопомош?	n (%)
да	535 (63,16)
не	54 (6,37)
Не дале одговор	258 (30,46)
Само мирување во кревет	346 (40,85)
Топли облози на стомак	242 (28,57)
Ладни облози на стомак	14 (1,65)
Топли напитки , чаеви	207 (24,44)
Ладни напитки	6 (0,71)
Народни лекови	12 (1,42)
Хомеопатија	3 (0,35)
Акупунктура	4 (0,47)
Масажа	108 (12,75)
Хипноза	1 (0,12)

Поставено беше прашање за успешноста на методот кој го употребуваат (в. табела 39). Половина од испитаничките одговориле потврдно, т.е. успешно го решаваат проблемот. Сепак, другата половина или не дале одговор или не успеваат да го решат проблемот.

Табела 39 – Самоперцепција за успешност

Дали сметате дека со методот кој го употребувате успешно го решавате проблемот на болка	n (%)
да	405 (49,1)
не	155 (18,29)
делумно	14 (1,65)
не одговориле	273 (32,23)

Прашалникот завршуваше со понуда кон испитаничките за бесплатен преглед од страна на специјалист гинеколог (в. табела 40). Позитивно одговориле 32,34 %, а не дале одговор 44,7 %.

Табела 40 – Желба за консултација со гинеколог

Доколку сакате да добиете бесплатен преглед од специјалист гинеколог, на кој начин да ви се обратиме	n (%)
да	279 (32,34)
не	189 (22,31)
не одговориле	379 (44,75)

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите од униваријантната и мултиваријантната логистичка регресиона анализа за испитување на предиктивните ризик фактори за примарна дисменореја.

Согласно резултатите прикажани во табела 41, обилните менструални крвавења и позитивната фамилијарна анамнеза за обилни циклуси се потврдија како сигнификантни предиктори за дисменореја.

Испитаничките кои користат од 10 до 20 влошки дневно имаа околу 1,9 пати поголема шанса за примарна дисменореја во споредба со испитаничките кои користат помалку од 10 влошки дневно (OR = 1,910, 95 % CI 1,007–3,626), додека шансата кај испитаничките кои користат повеќе од 20 влошки е за околу 2 пати поголема (OR = 2,1, 95 % CI 1,078–4,221).

Позитивната фамилијарна анамнеза за обилни крвавења ја зголемува шансата за примарна дисменореја за околу 2,7 пати (OR = 2,68, 95 % CI 1,082–1,93).

Табела 41 – Логистичка регресиона анализа за предикција на примарна дисменореја

Корелација помеѓу ВАС скорот и скоринг системот	Униваријантна		Мултиваријантна	
	OR(95%CI)	p value	R(95%CI)	p value
Возраст	1.022 (0,878 – 1,189)	0,781		
ВМI	0.956 (0,904 – 1,011)	0,117		
Место на живеење (реф.село)				
град	1,097 (0,670 – 1,798)	0,712		
Пушачки статус (реф.не пушачи)				
пушач	1,794 (1,222 – 2,635)	0,003		
Физичка активност (реф. да)				
не	1,177 (0,828 – 1,673)	0,365		
Возраст/прва менструација	1,112 (0,991 – 1,248)	0,070		
Траење на менс. крварење (реф.<3 дена)				
3 – 7 дена	2,667 (0,70 – 8,171)	0,086		
>7 дена	2,404 (1,119 – 5,166)	0,025		
Обилносна менс.крварење (реф.<10 влошки)				
10 – 20	1,659 (1,011 – 2,720)	0,045	1,910 (1,007 – 3,625)	0,048
> 20 влошки	2,376 (1,40 – 4,032)	0,001	2,133 (1,078 – 4,221)	0,030
Фамилијарна анам за обилни циклуси (реф.не)				
да	3,994 (2,759 – 5,780)	0,000	2,68 (1,082 – 1,93)	0,002

6.5. Втор дел од студијата

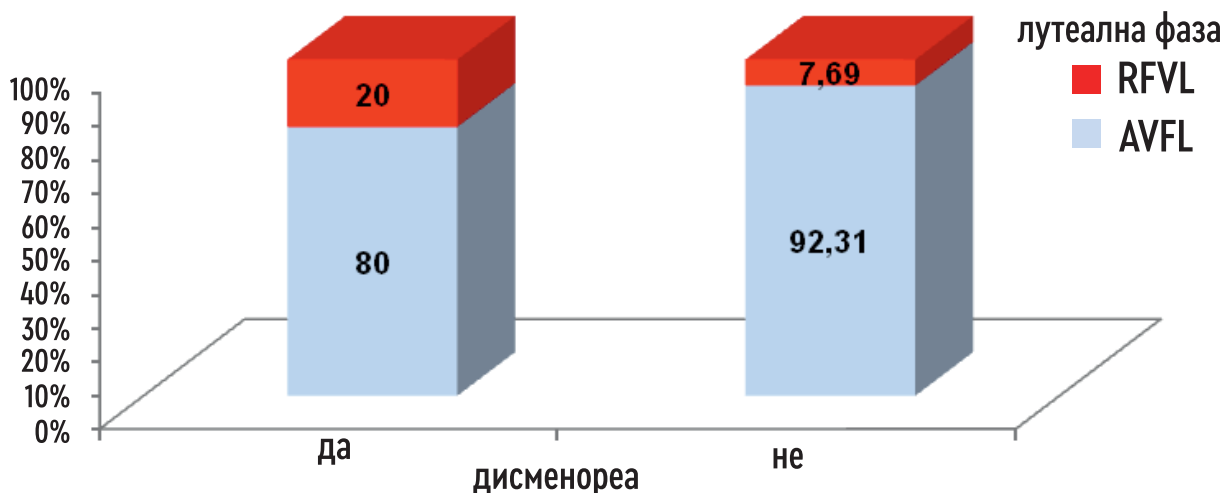
6.5.1. УЛТРАЗВУЧНА АНАЛИЗА

6.5.1.1. Позиција на утерус

Во лутеална фаза, 80 % (56) испитанички со примарна дисменореја и 92,3 % (24) без дисменореја имаа утерус во анте верзио флексио. Кај останатите 20 % (14) испитанички со и 7,7 % (2) без примарна дисменореја беше дијагностицирана позиција на утерус во ретро верзио флексио. Почестиот наод на утерус во RFVL кај испитаничките со примарна дисменореја не беше потврден и статистички како сигнификантен ($p = 0,26$). (в. табела 42)

Табела 42 – Дистрибуција според позиција на утерус во лутеална фаза – испитанички со и без дисменореја

Утерус во:	лутеална фаза			p-level
	Дисменореја			
	п	да п(%)	не п(%)	
AVFL	80	56 (80)	24 (92,31)	$\chi^2 = 1,28$
RFVL	16	14 (20)	2 (7,69)	$p = 0,28ns$



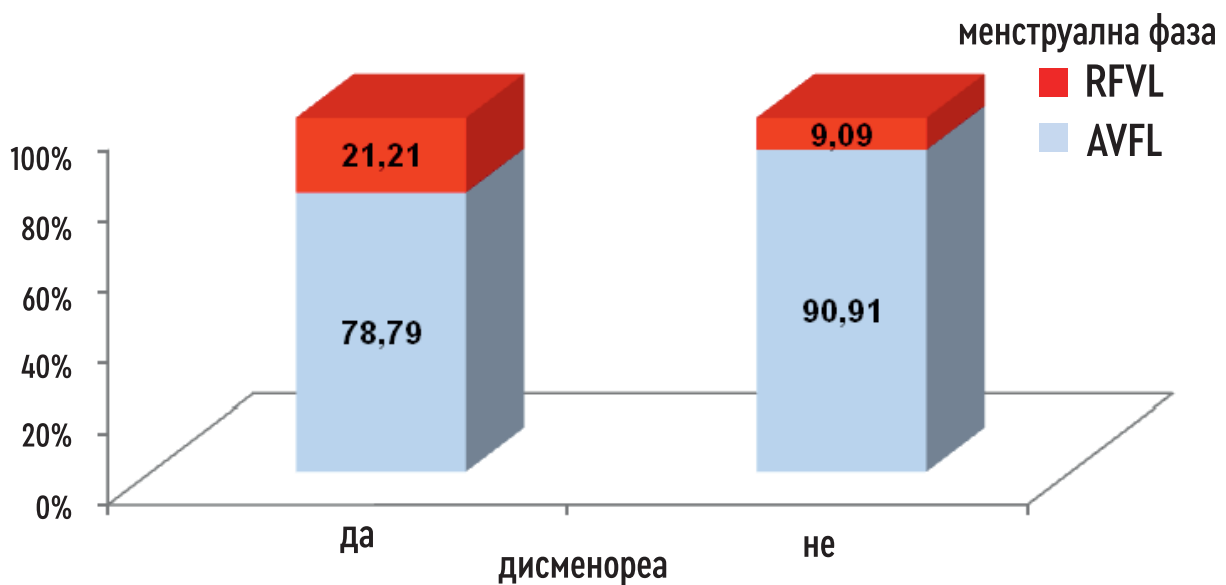
Слика 13 – Графички приказ на позиција на утерус во лутеална фаза – испитанички со и без дисменореја

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на испитанички со утерус во анте верзио и ретро верзио флексија на утерус и во менструална фаза ($p = 0,34$). Испитаничките со примарна дисменореја незначајно почесто од оние без ваква состојба имаа утерус во RFVL – 21,2 % (14) наспроти 9,1 % (2). (в. табела 43)

Табела 43 – Дистрибуција според позиција на утерус во менструална фаза - испитанички со и без дисменореја

менструална фаза				
Утерус во:	Дисменореја			p-level
	п	да п(%)	не п(%)	
AVFL	72	52 (78,79)	20 (90,91)	$\chi^2 = 0,92$
RFVL	16	14 (21,21)	2 (9,09)	p = 0,34 ns

p(Yates Chi-square)



Слика 14. Графички приказ на позиција на утерус во менструална фаза – испитанички со и без дисменореја

6.5.1.2. Антеро-постериорен дијаметар АПД

Испитаничките со и без примарна дисменореја не се разликуваа сигнификантно во однос на дијаметарот на утерус во двете мерења, во лутеална фаза ($p = 0,45$), и првиот-вториот ден од менструација ($p = 0,58$).

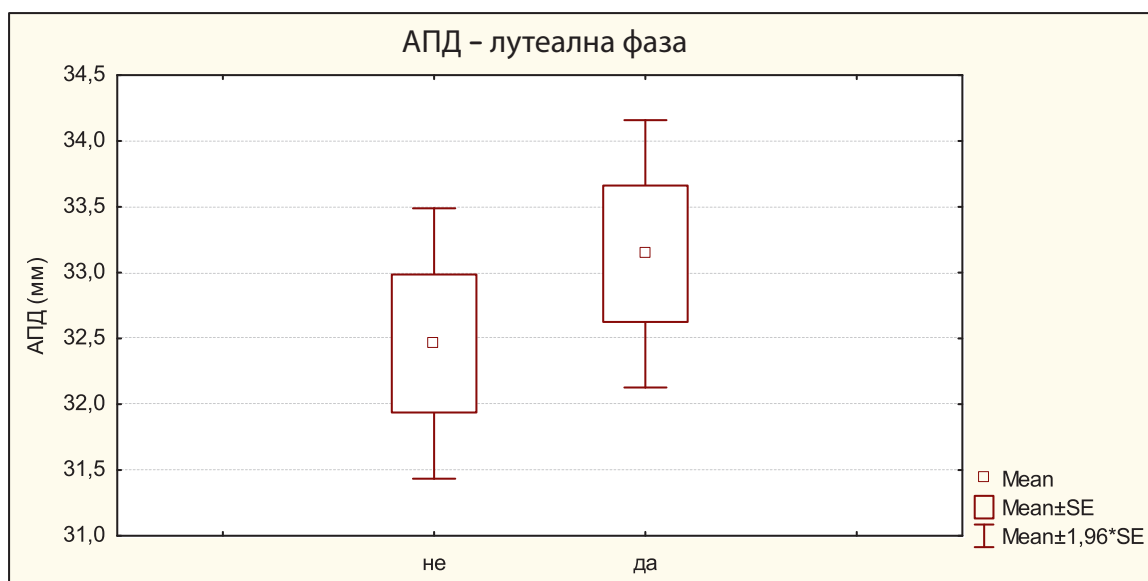
Просечниот дијаметар на утерус измерен во лутеална фаза изнесуваше $33,14 \pm 4,3$ кај пациентките со примарна дисменореја, а $32,46 \pm 2,7$ кај пациентките кај кои не беше дијагностицирана примарна дисменореја.

Во менструална фаза просечниот дијаметар на утерус имаше вредности од $31,82 \pm 3,3$ кај пациентките со примарна дисменореја, а $32,25 \pm 3,1$ кај пациентките без примарна дисменореја. (в. табела 44)

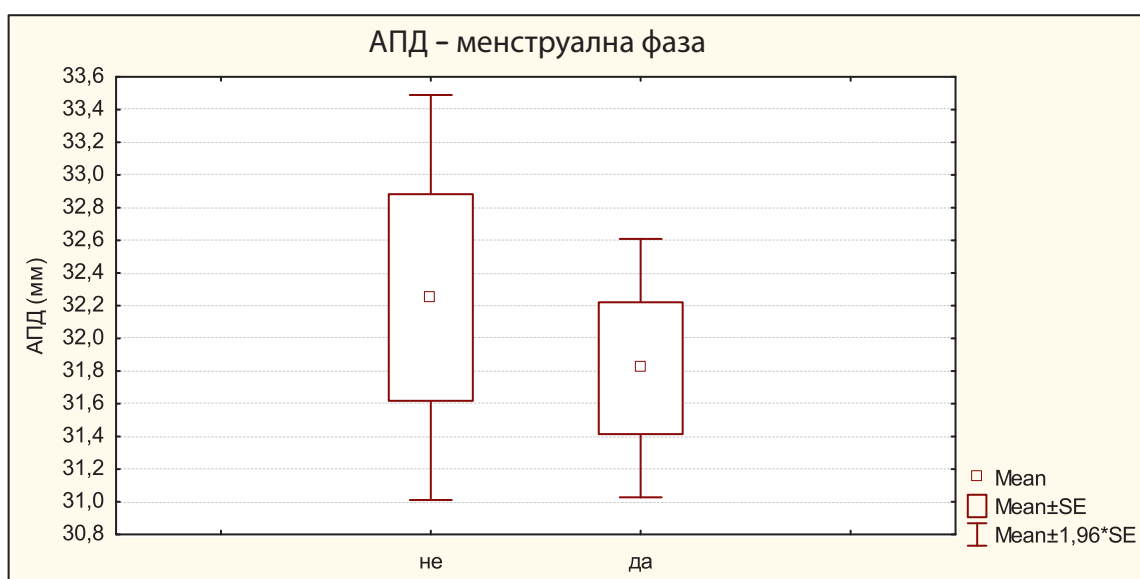
Табела 44 – Дијаметар на утерус во лутеална и менструална фаза – испитанички со и без дисменореја

лутеална фаза				
Дисменореја	Descriptive Statistics (АПД мм)			p-level
	n	mean ± SD	min-max	
да	70	33,14 ± 4,3	27 – 47	t=0,75
не	26	32,46 ± 2,7	29 – 36	p=0,45 ns
менструална фаза				
да	66	31,82 ± 3,3	26 – 38	t=0,56
не	24	32,25 ± 3,1	28 – 39	p=0,58 ns

t(Student t-tests)



Слика 15 – Вредности на АП дијаметарот во лутеална фаза – испитанички со и без дисменореја



Слика 16 – Вредности на АП дијаметарот во менструална фаза – испитанички со и без дисменореја

6.5.1.3. Дебелина на ендометриумот

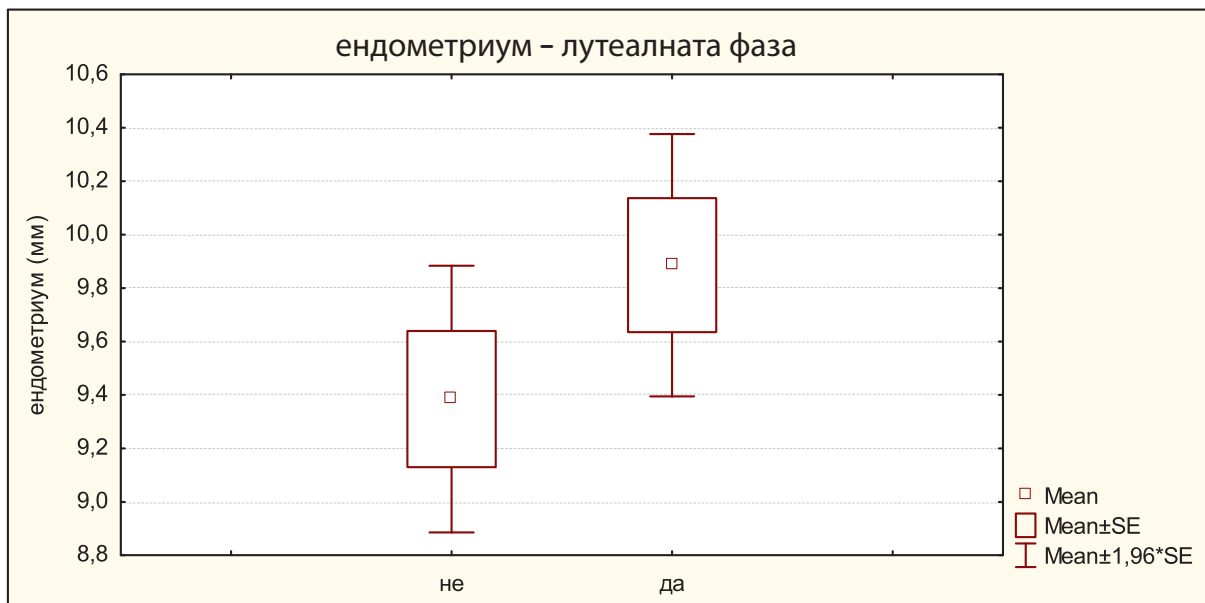
Кај испитаничките со и без примарна дисменореја во лутеална фаза беа измерени слични дебелени на ендометриум ($9,88 \pm 2,1$, $9,38 \pm 1,3$, консеквентно; $p = 0,26$).

Во менструална фаза, ендометриумот имаше поголема дебелина кај испитаничките со примарна дисменореја. Просечната дебелина изнесуваше $6,45 \pm 1,2$ во групата со примарна дисменореја, $5,92 \pm 0,9$ во контролната група. Разликата меѓу двете групи во просечната дебелина на ендометриум од $0,53$ мм се потврди како статистички сигнификантна за $p = 0,049$. (в. табела 45)

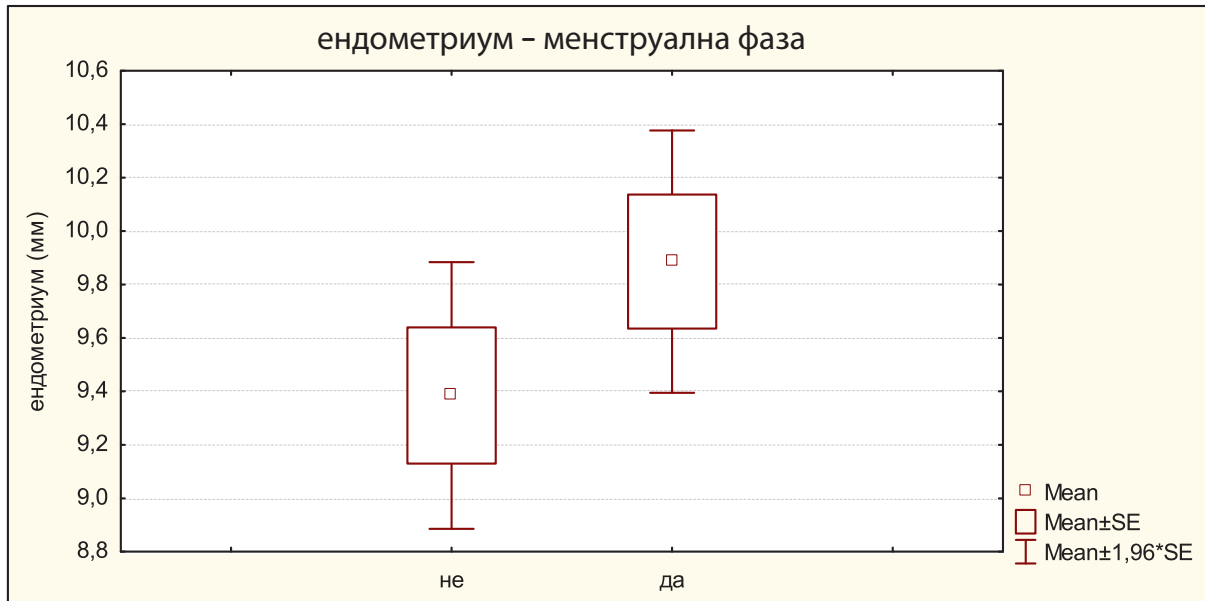
Табела 45 – Дебелина на ендометриум во лутеална и менструална фаза - испитанички со и без дисменореја

лутеална фаза				
Дисменореја	Descriptive Statistics (АПД мм)			p-level
	n	mean \pm SD	min-max	
да	70	$9,88 \pm 2,1$	6 – 16	t=1.14
не	26	$9,38 \pm 1,3$	7 – 12	$p^a=0,26$ ns
менструална фаза				
да	66	$6,45 \pm 1,2$	4 – 10	Z=1,96
не	24	$5,92 \pm 0,9$	5 – 8	$p^b=0,049$ sig

p^a (Student t-tests), p^b (Mann-Whitney test)



Слика 17 – Дебелина на ендометриум во лутеалната фаза – испитанички со и без дисменореја



Слика 18 – Дебелина на ендометриум во менструална фаза – испитанички со и без дисменореја

6.5.1.4. Утерини артерии

Индексот на отпор (RI)

Резултатите од мерењата на индексот на отпор (RI), покажаа дека испитаничките со примарна дисменореја и во лутеална и во менструална фаза имаа сигнификантно поголеми вредности на овој индекс и на десната и на левата утерина артерија ($p=0,0012$, $p=0,000011$, консеквентно; $p=0,000004$, $p<0,0001$, консеквентно). (в. табела 46 и 47)

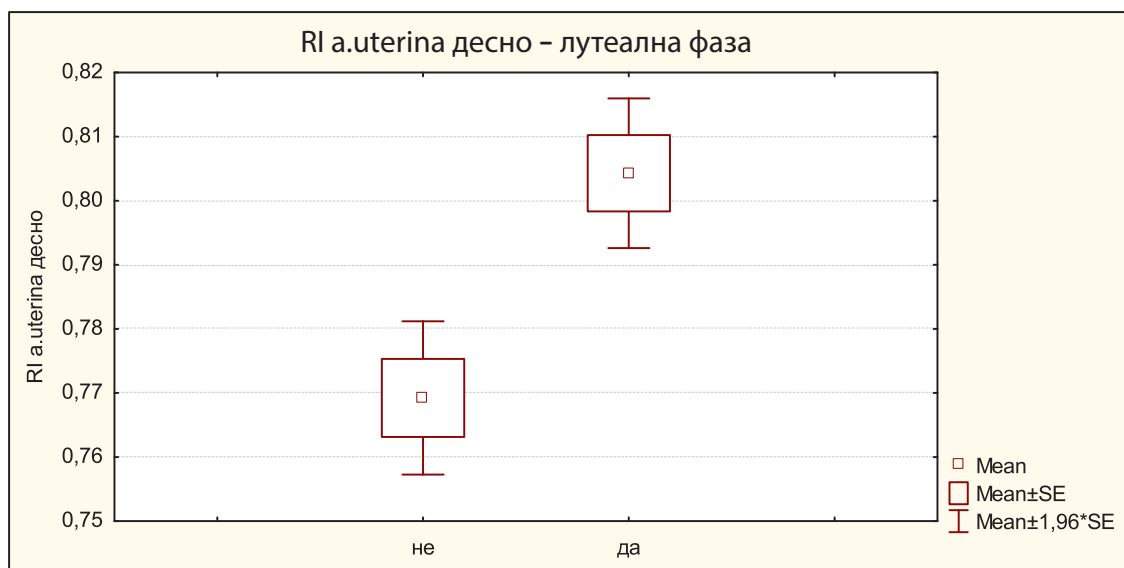
Просечната вредност на RI на десната утерина артерија во лутеална фаза изнесуваше $0,80 \pm 0,05$ кај испитаничките со примарна дисменореја, $0,77 \pm 0,03$ кај испитаничките без потврдена примарна дисменореја; во менструална фаза, на десната утерина артерија, индексот на отпор имаше просечна вредност од $0,91 \pm 0,05$ во групата со примарна дисменореја, $0,86 \pm 0,03$ во групата без дисменореја.

На левата утерина артерија, просечните вредности на RI во лутеална фаза кај испитаничките со и без примарна дисменореја изнесуваа $0,82 \pm 0,05$ и $0,77 \pm 0,03$, консеквентно. Во менструална фаза, на оваа артерија беа измерени средни вредности од $0,91$ кај испитаничките со примарна дисменореја, $0,85$ кај испитаничките без дисменореја.

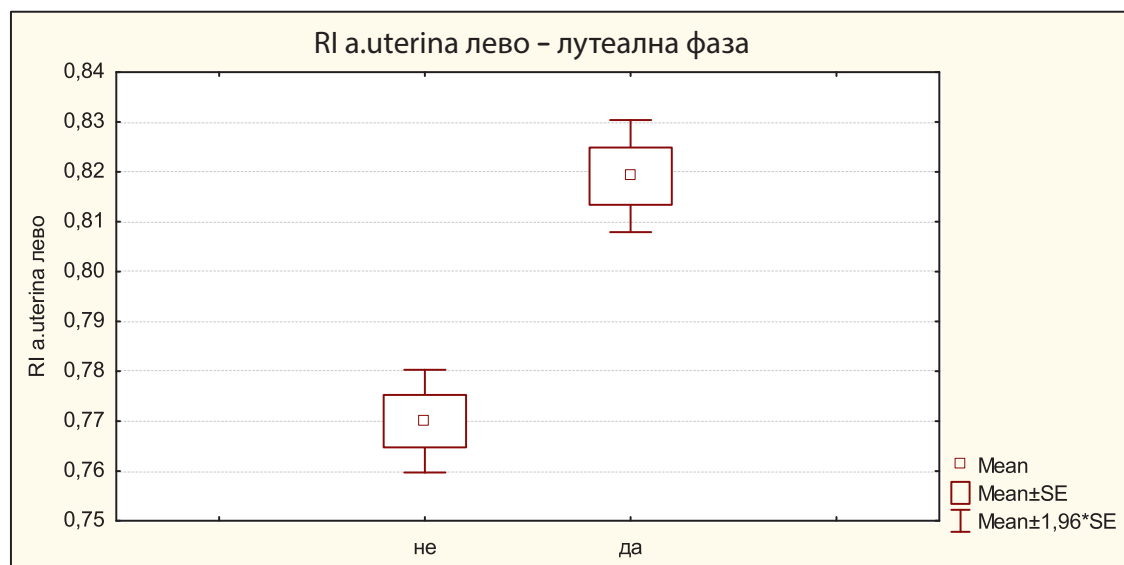
Табела 46 – Индекс на отпор во лутеална фаза – испитанички со и без дисменореја

лутеална фаза				
Дисменореја	Descriptive Statistics			p-level
	n	mean ± SD	min-max	
RI a.uterina десно				
да	70	0,80 ± 0,05	0.57 – 0,88	t=3,35
не	26	0,77 ± 0,03	0.69 – 0,83	p=0,0012 sig
RI a.uterina лево				
да	70	0,82 ± 0,05	0,65 – 0,9	t=4,93
не	26	0,77 ± 0,03	0,73 – 0,83	p=0,000004 sig

t(Student t-test)



Слика 19 – Вредности на индексот на отпор на десната утерина артерија во лутеална фаза кај испитаничките без и со дисменореја

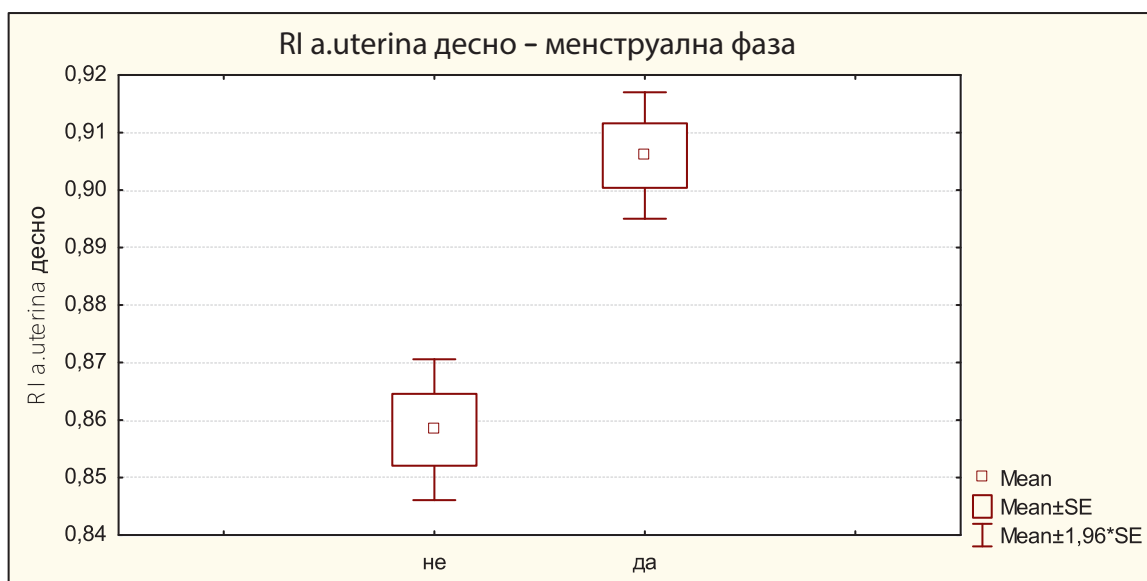


Слика 20 – Вредности на индексот на отпор на левата утерина артерија во лутеална фаза кај испитаничките без и со дисменореја

Табела 47 – Индекс на отпор во менструална фаза – испитанички со и без дисменореја

менструална фаза				
Дисменореја	Descriptive Statistics			p-level
	n	mean ± SD	min-max median (IQR)	
a.uterina десно				
да	70	0,91 ± 0,05	0,8 – 1,1	t=4,64
не	24	0,86 ± 0,03	0,8 – 0,89	p=0,000011 sig
a.uterina лево				
да	70	6,21 ± 21,6	0,91 (0,9 – 0,93)	Z=6,17
не	24	0,85 ± 0,03	0,85 (0,83 – 0,89)	p=0,000000 sig

p(Student t-test), p(Mann-Whitney test)



Слика 21 – Вредности на индексот на отпор на десната утерина артерија во менструална фаза кај испитаничките без и со дисменореја



Слика 22 – Вредности на индексот на отпор на левата утерина артерија во менструална фаза кај испитаничките без и со дисменореја

Индексот на пулсатилност (PI)

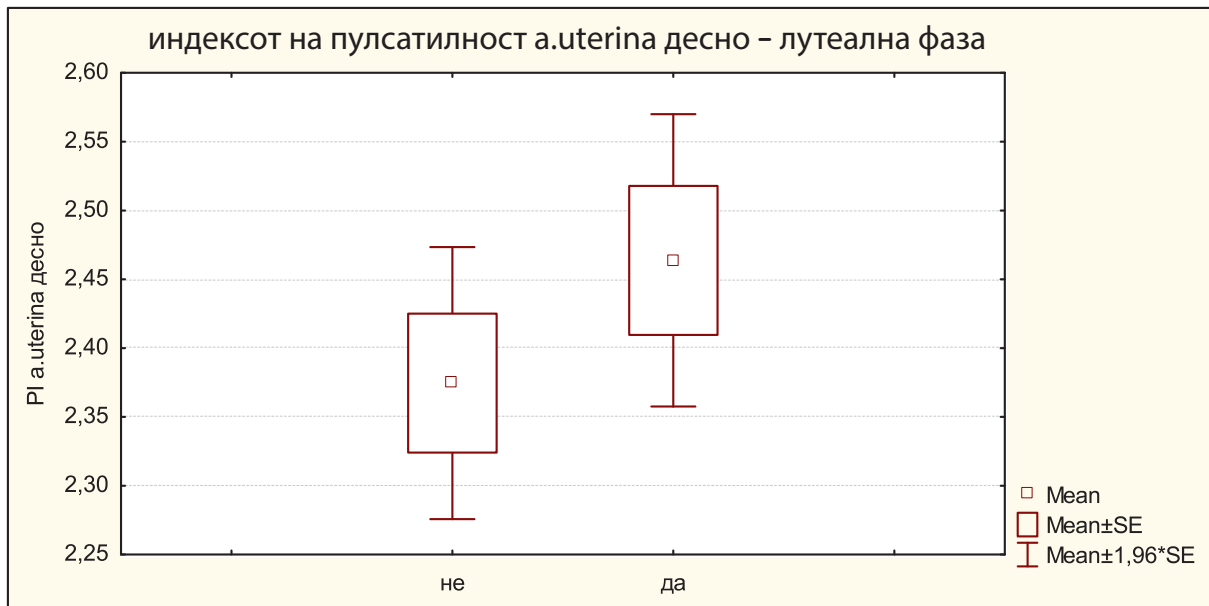
Согласно резултатите прикажани во табела 48 индексот на пулсатилност (PI) несигнификантно се разликуваше на десната утерина артерија во лутеална фаза ($p = 0,35$) (в. табела 48 и 49), а сигнификантно во менструална фаза ($p < 0,0001$) (в. табела 49). Просечната вредност на PI на десната утерина артерија во лутеална фаза изнесуваше $2,46 \pm 0,45$ кај испитаничките со примарна дисменореја, $2,37 \pm 0,3$ кај испитаничките без потврдена примарна дисменореја; во менструална фаза, на десната утерина артерија, индекс на пулсатилност имаше значајно поголем средна вредност кај испитаничките со примарна дисменореја ($3,68$ наспроти $2,73$).

И на левата утерина артерија, PI во лутеална фаза несигнификантно се разликуваше меѓу испитаничките со и без примарна дисменореја ($p = 0,064$), а сигнификантно во менструална фаза ($p < 0,0001$). Просечните вредности на индексот на пулсатилност измерени на левата утерина артерија во лутеална фаза изнесуваа $2,58 \pm 0,45$ и $2,41 \pm 0,3$, консеквентно, додека во менструална фаза средните вредности на индексот беа значајно повисоки кај пациентките со примарна дисменореја ($3,6$ и $2,68$, консеквентно).

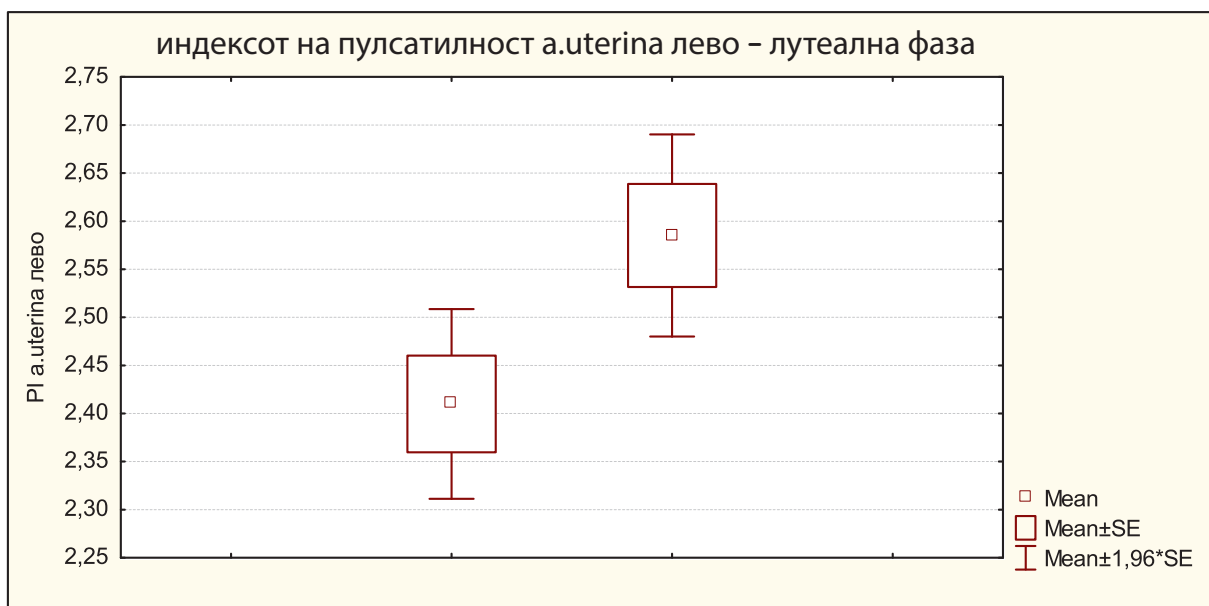
Табела 48 – Индекс на пулсатилност во лутеална фаза – испитанички со и без дисменореја

лутеална фаза				
Дисменореја	Descriptive Statistics			p-level
	n	mean \pm SD	min-max	
PI a.uterina десно				
да	70	$2,46 \pm 0,45$	1,07 – 3,45	t=0,94
не	26	$2,37 \pm 0,3$	1,9 – 2,8	p=0,35 ns
RI a.uterina лево				
да	70	$2,58 \pm 0,45$	1,2 – 3,56	t=1,88
не	26	$2,41 \pm 0,3$	1,9 – 2,74	p=0,064 ns

t (Student t-test)



Слика 23 – Вредности на индексот на пулсатилност на десната утерина артерија во лутеална фаза кај испитаничките без и со дисменореја

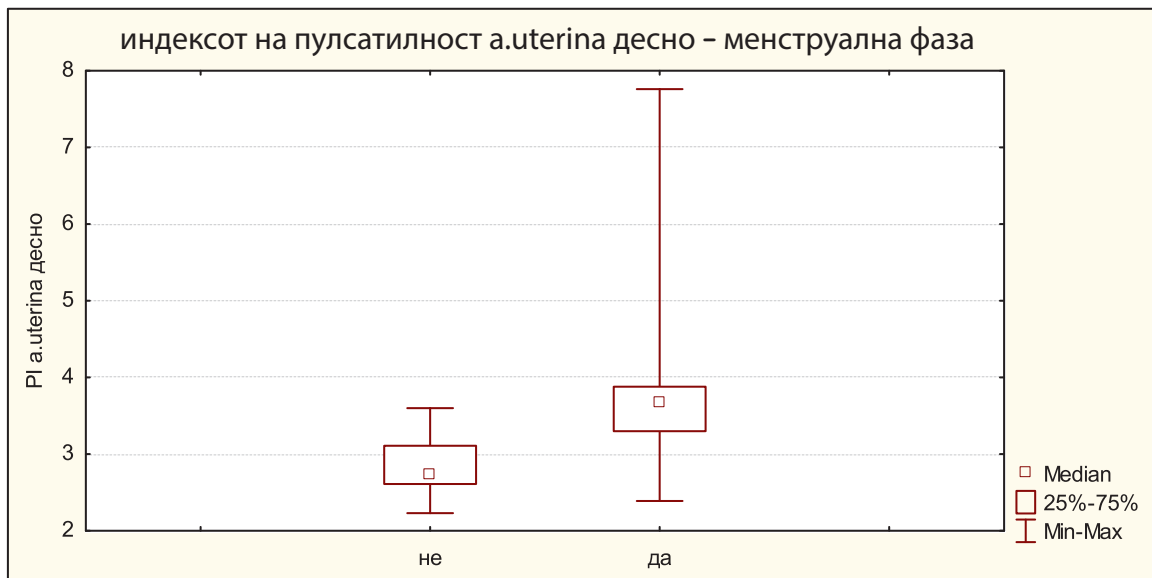


Слика 24 – Вредности на Индексот на пулсатилност на левата утерина артерија во лутеална фаза кај испитаничките без и со дисменореја

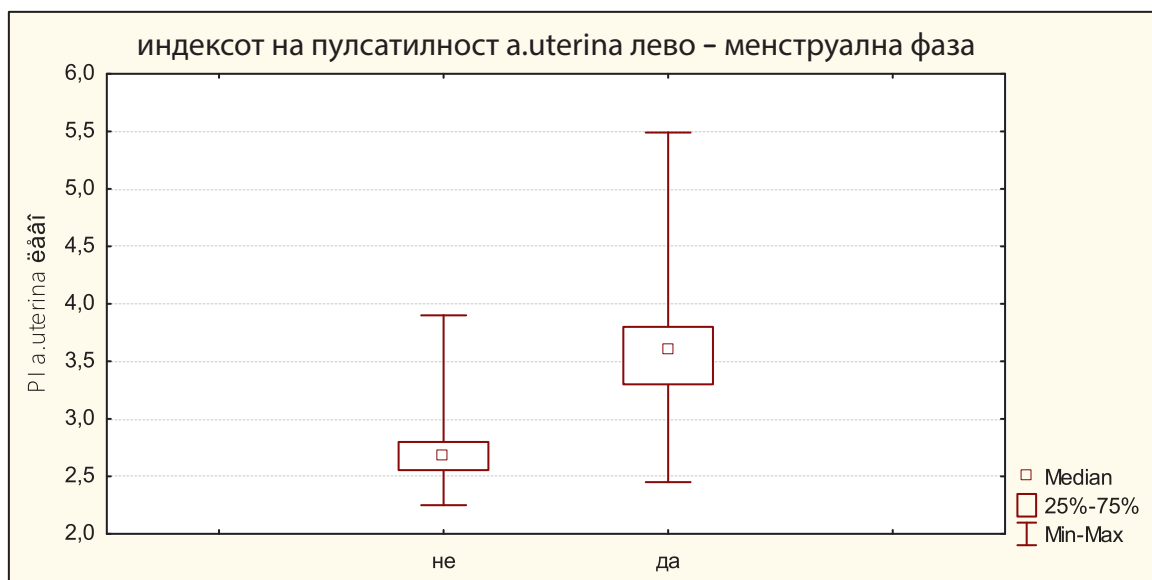
Табела 49 – Индекс на пулсатилност во менструална фаза - испитанички со и без дисменореја

менструална фаза				
Дисменореја	Descriptive Statistics			p-level
	n	mean ± SD	min-max median (IQR)	
PI a.uterina десно				
да	70	3,66 ± 8,86	3,68 (3,3 – 3,9)	Z=5,43
не	24	2,87 ± 0,4	2.73 (2,61 – 3,11)	p=0,000000 sig
PI a.uterina лево				
да	70	3,56 ± 0,52	3,6 (3,3 – 3,8)	Z=5,05
не	24	2,78 ± 0,47	2,68 (2,55 – 2,8)	p=0,000000 sig

Z (Mann-Whitney test)



Слика 25 – Вредности на Индексот на пулсатилност на десната утерина артерија во менструална фаза кај испитаничките без и со дисменореја



Слика 26 – Вредности на Индексот на отпор на левата утерина артерија во менструална фаза кај испитаничките без и со дисменореја

6.5.1.5. Аркуатни артерии

Испитаничките со и без примарна дисменореја имаа сигнификантно различен индекс на отпор на аркуатните артерии во лутеална ($p = 0,004$) и менструална фаза ($p = 0,000005$), која се должи на значајно повисок индекс кај испитаничките со примарна дисменореја и во двете фази (median 0,78 наспроти 0,72, 0,88 наспроти 0,79, консеквентно). (в. табели 50 и 51)

Испитаничките со примарна дисменореја имаа сигнификантно повисок индекс на пулсатилност во споредба со испитаничките без дисменореја во лутеална (median 2,55 наспроти 2,1; $p = 0,0014$) и во менструална фаза (median 3,6 наспроти 2,69; $p = 0,000008$).

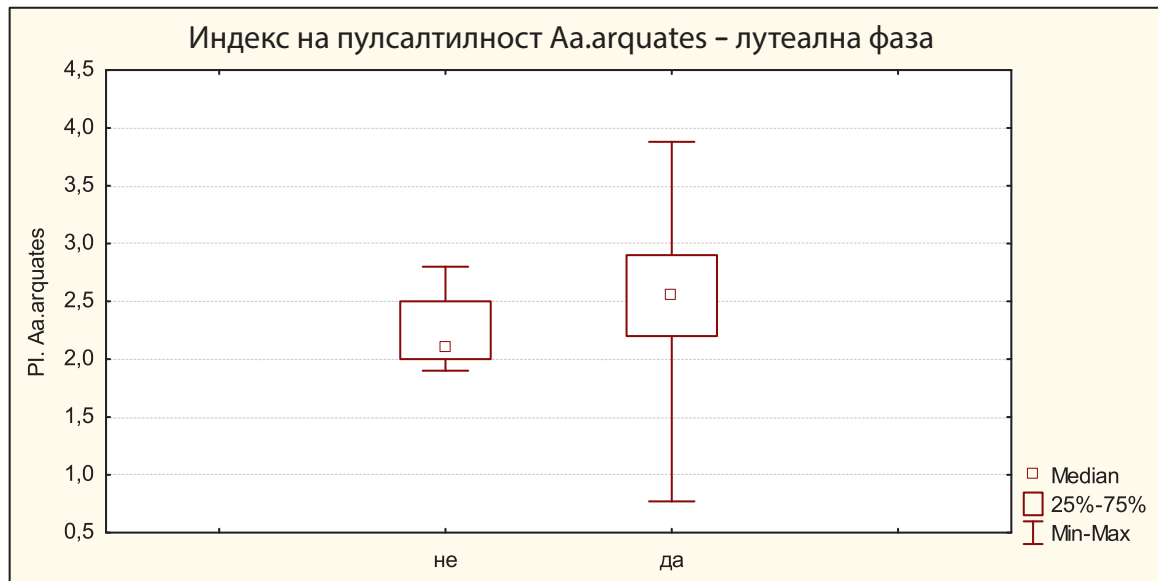
Табела 50 – Индекси на отпор и пулсативност на аркуатни артерии во лутеална фаза - испитанички со и без дисменореја

лутеална фаза				
Дисменореја	Descriptive Statistics			p-level
	n	mean \pm SD	median (IQR)	
RI. Aa.arquates				
да	58	3,48 \pm 14,4	0,78 (0,75 - 0,8)	Z=2,8
не	24	0,74 \pm 0,05	0,72 (0,705 - 0,79)	p=0,004 sig
PI. Aa.arquates				
да	56	2,54 \pm 0,6	2,55 (2,2 - 2,9)	Z=3,2
не	24	2,22 \pm 0,3	2,1 (2 - 2,5)	p=0,0014 sig

Z (Mann-Whitney)



Слика 27 – Вредности на индексот на отпор на аркуатните артерии во лутеална фаза кај испитаничките без и со дисменореја

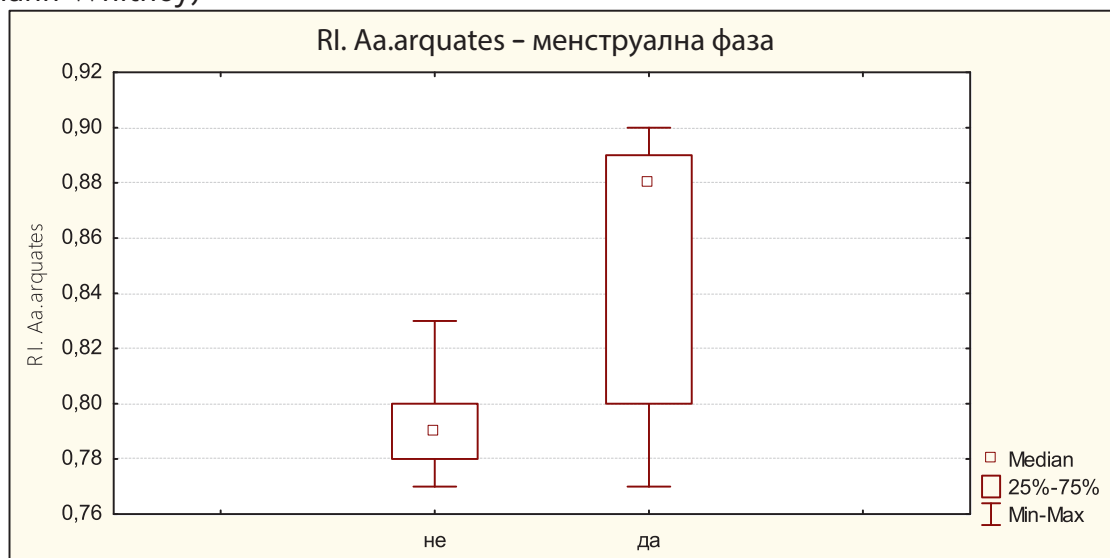


Слика 28 – Вредности на индексот на пулсалтилноста на аркуатните артерии во лутеална фаза кај испитаничките без и со дисменореја

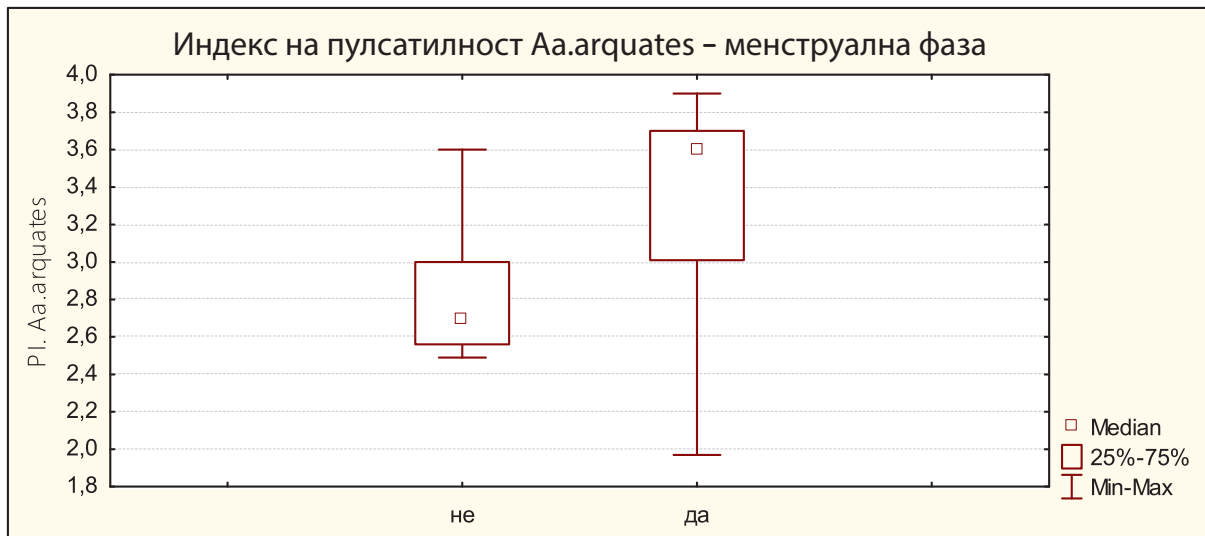
Табела 51 – Индекси на отпор и пулсативност на аркуатни артерии во менструална фаза – испитанички со и без дисменореја

менструална фаза				
Дисменореја	Descriptive Statistics			p-level
	n	mean ± SD	min-max median (IQR)	
RI. Aa.arquates				
да	56	0.85 ± 0.05	0.88(0.8 – 0.89)	Z=4.55
не	22	0.79 ± 0.02	0.79(0.78 – 0.8)	p=0.000005 sig
Pl. Aa.arquates				
да	56	3.36 ± 0.5	3.6(3.01 – 3.7)	Z=4.46
не	22	2.84 ± 0.3	2.69(2.56 – 3.0)	p=0.000008 sig

Z(Mann-Whitney)



Слика 29. Вредности на индексот на отпор на аркуатните артерии во менструална фаза кај испитаничките без и со дисменореја



Слика 30 – Вредности на индексот на пулсатилност на аркуатните артерии во менструална фаза кај испитаничките без и со дисменореја

На групата испитанички со примарна дисменореја ја испитувавме корелацијата меѓу крвниот проток и степенот на дисменореја, анализиран со ВАС скала. (в. табела 52) Во лутеална фаза, не беше најдена сигнификантна корелација, односно асоцијација на јачината на болка со индексот на отпор и индексот на пулсатилност на двете утерини артерии и аркуатните артерии.

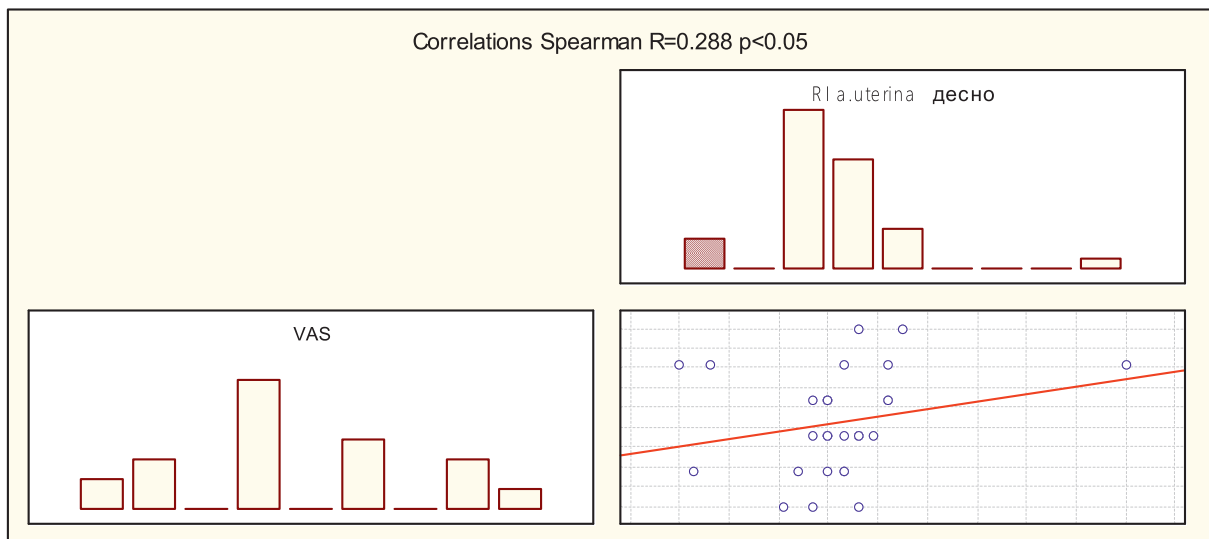
Табела 52

лутеална фаза		
Корелација	Spearman – R	p-level
VAS&RI a.uterina десно	- 0,0065	0,96 ns
VAS&RI a.uterina лево	0,136	0,26 ns
VAS&PI a.uterina десно	- 0,114	0,35 ns
VAS&PI a.uterina лево	0,078	0,52 ns
VAS&RI. Aa.arquates	0,255	0,054 ns
VAS&PI. Aa.arquates	- 0,019	0,89 ns

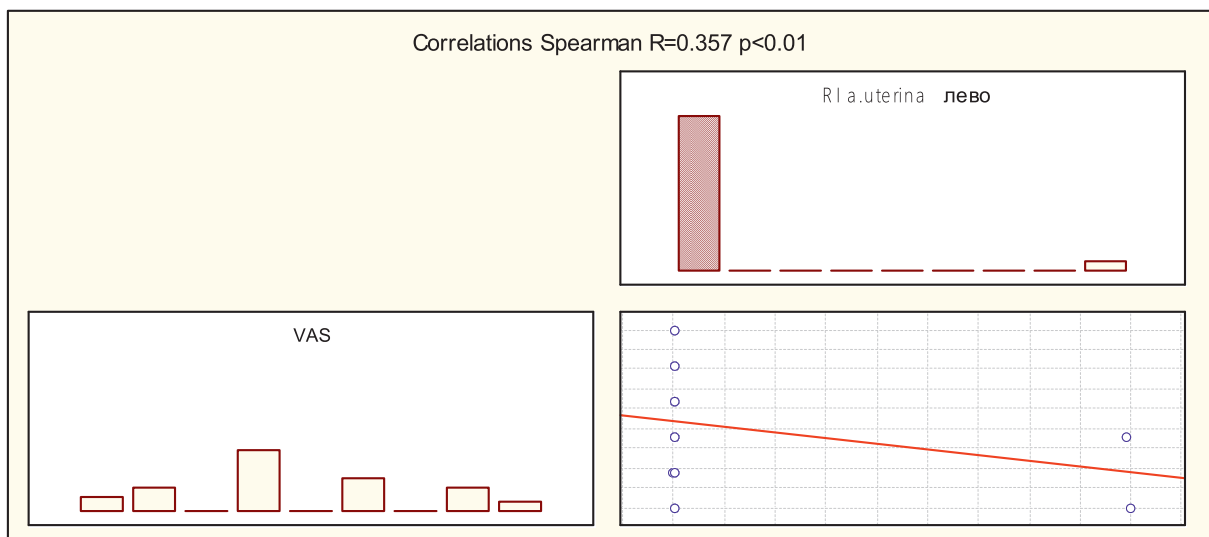
Во менструална фаза јачината на болка сигнификантно корелираше со индексот на отпор и индексот на пулсатилност на двете утерини артерии ($p = 0,015$, $p = 0,0024$, $p = 0,0068$, $p = 0,00047$, консеквентно). Според вредноста на Спермановиот коефициент, овие корелации се позитивни, односно директни, и сугерираат на заклучок дека интензитетот на болка се зголемува со зголемување на индексот на отпор и индексот на пулсатилност на двете утерини артерии ($R = 0,288$, $R = 0,357$, $R = 0,32$, $R = 0,407$, консеквентно, в. табела 53). Сликите 31, 32, 33 и 34 графички ги прикажуваат корелациите помеѓу скорот на болка и индексите на отпор и пулсатилност на утерините артерии.

Табела 53

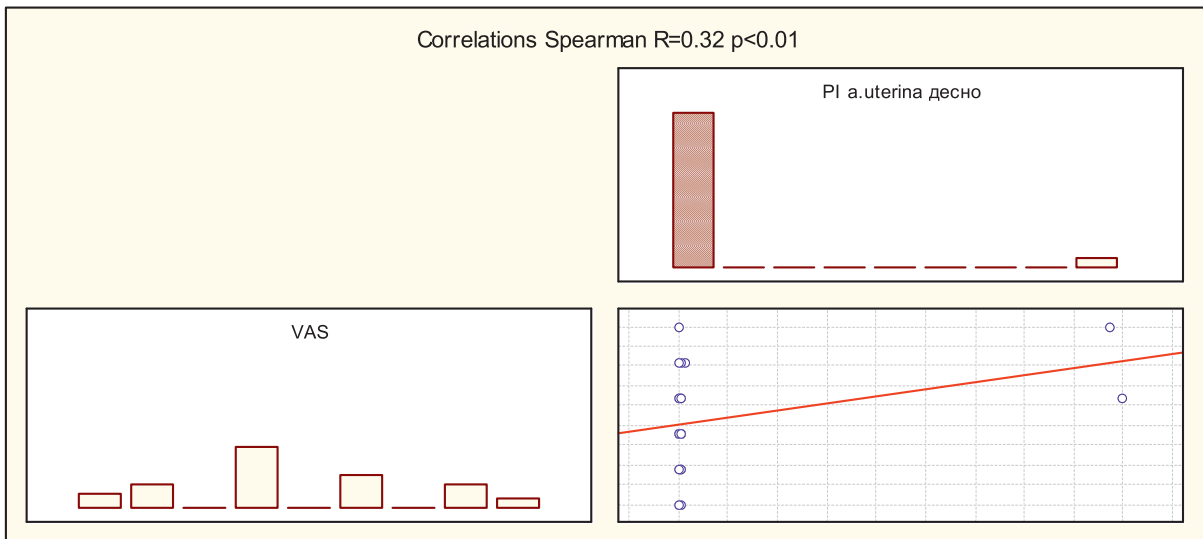
менструална фаза		
Корелација	Spearman - R	p-level
VAS&RI a.uterina десно	0,288	0,015 sig
VAS&RI a.uterina лево	0,357	0,0024 sig
VAS&PI a.uterina десно	0,32	0,0068 sig
VAS&PI a.uterina лево	0,407	0,00047 sig
VAS&RI. Aa.arquates	0,249	0,064 ns
VAS&PI. Aa.arquates	- 0,002	0,99 ns



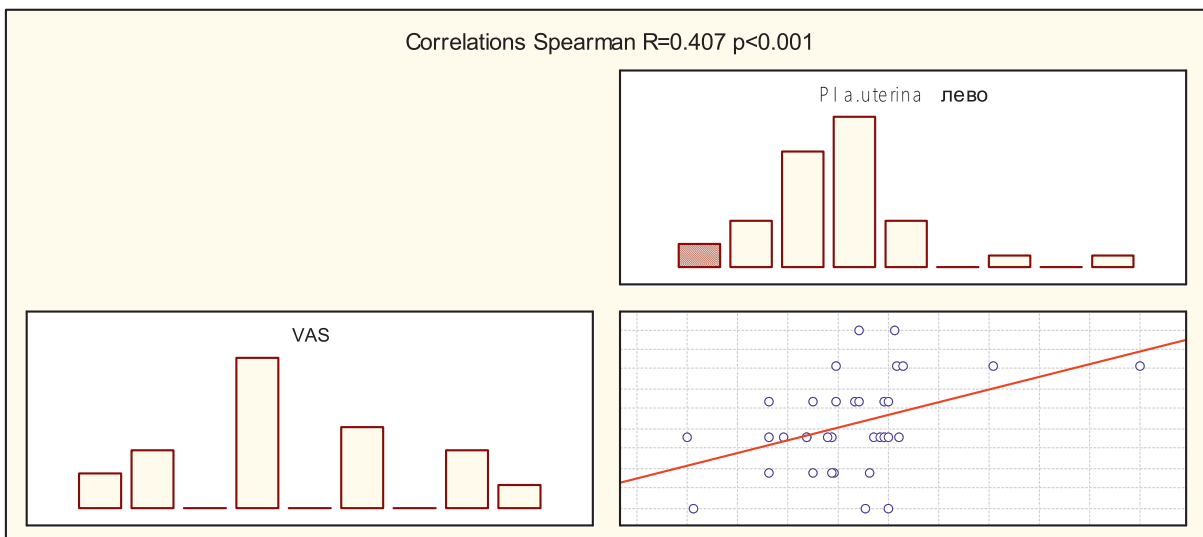
Слика 31



Слика 32



Слика 33



Слика 34

ДИСКУСИЈА

Ова претставува прво испитување во областа на дисменорејата во нашата земја и нашите резултати ги споредуваме со испитувањата кои ги правеле истражувачи во светот. Нашите испитанички беа студентки на 4 државни факултети од медицински и немедицински науки. Тоа беше направено заради добивање на хетерогеност на кохортата во смисла на претходни здравствени познавања.

Преваленцијата од 72,4 % претставува вредност која е во публикуваните европски рамки. Некои од досега реализирани студии објавуваат преваленција околу 90 %, додека пак некои околу 40 %. Разликата се должи на начинот на селекција на популацијата, униформноста на кохортата, културолошките гледишта на проблемот итн.

Според планот и пресметките кои ги публикувавме во поднесокот за да биде примерокот репрезентативен, планиравме да опфатиме околу 400 студентки, но во текот на испитувањето имавме голем интерес и анкетиравме 860 студентки. Од нив 13 беа исклучени поради постоење на дијагностицирана состојба од претходно (12 имаа цисти и една даде податок за извршена миомектомија). Со тоа добивме одговор од 847 студентки кои ги исполнија критериумите за учество, со што добивме поголема јачина на студијата.

Некои студии испитувале дисменореја исклучиво кај адолесцентки кај кои утврдиле пониска преваленција. Други студии вклучиле нехомогена кохорта со поголем распон на возраста и добиле поинакви резултати. Нашата кохорта на испитанички беше на возраст од 18 до 23 години и сите беа студентки.

7.1. Демографски карактеристики

7.1.1. Возраст

Дисменорејата се јавува по извесен број на циклуси/гинеколошки години од менархата. Постепено се засилува достигнувајќи максимум во доцната адолесценција. Во нашата група испитанички највисока преваленција беше забележана во возрасната група од 19 години, 78 %, а потоа процентот постепено опаѓаше, што е логично и кореспондира со податоците од литературата кои говорат за протективното дејство на возраста.

Опишаните разлики во зачестеноста на дисменореја кај студентките на возраст од 18, 19, 20, 21, 22 и 23 години и статистички беа потврдени како сигнификантни, односно значајни ($p = 0,002$).

7.1.2. Потеклото на испитаничките, од урбана или рурална средина

Меѓу некои популации, како што е онаа на Chauhan и соработниците во Индија, најдена е поголема зачестеност на дисменореја помеѓу ученичките од рурално потекло (101) и тие имале пониски вредности на индексите на телесна маса што веројатно се должи и на нискиот социоекономски статус во селата во Индија. Состојбата во нашата земја значително се разликува од таа на Индија, така што ние сакавме да го анализираме потеклото во смисла урбана или рурална средина заради влијанијата на околината (чист воздух, здрава храна...) и очекувавме протективно влијание на појавата на дисменореја, но сепак не најдовме значајна разлика помеѓу групите во нашата испитувана популација.

7.1.3. Религиската припадност

Најголем дел од нашите испитанички се изјаснија како христијани (80 %), муслимани (13 %), атеисти (2 %) и останати (5 %), кои не се изјаснија на ова прашање.

Испитаничките со различна религиска припадност не се разликуваа сигнификантно во однос на зачестеноста на дисменореја ($p = 0,41$).

7.2. Општите ризик фактори од личната анамнеза:

7.2.1. Индекс на телесна маса (BMI-body mass index)

Табелата ја прикажува класификацијата на Светската здравствена организација според индексот на телесна маса (BMI)

Под 18,5	неухранетост
Од 18,6 – 24,9	Нормална – идеална тежина
Од 25 – 29,9	Прекумерна тежина, pre-obesity
Од 30 – 34,9	Обезност – гојазност од 1.степен
Од 35 – 39,9	Обезност од 2. степен
Над 40	Обезност од 3. степен

Постојат студии кои потхранетоста ја вклучуваат во ризик фактор за појава на примарна дисменореја (101), други пак опишуваат „U-shaped“ параболична крива во облик на латинската буква У за дистрибуција на дисменорејата и носат заклучок дека освен потхранетоста, и прекумерната телесна тежина е ризик фактор за појава на дисменореја. (20). Истото го потврдиле и Rad и соработниците во анализата на антропометриските вредности и зачестеноста на дисменорејата

(102). Од тука и заклучокот дека одржувањето на нормална телесна тежина ќе влијае протективно во однос на примарната дисменореја.

Во нашата студија не беше најдена сигнификантна разлика меѓу студентките со и без дисменореја во однос на индексот на телесна маса ($p = 0.12$). Неговата просечна вредност во групата со примарна дисменореја беше $21,59 \pm 2,98$, а во групата без $21,23 \pm 2,5$, што ги класира нашите студентки во нормален ранг и ги исклучува потхранетоста и прекумерната тежина како ризик фактори во нашата популација.

7.2.2. Пушењето

Пушењето како фактор е анализиран од многу автори. Најголемиот дел од нив се согласни дека пушењето претставува ризик фактор за појава на дисменореја. Тоа е лоша навика која ги пушта своите корени токму кај младата популација. Никотинот предизвикува вазоконстрикција и со тоа ги потенцира механизмите на примарната дисменореја. Во одговорите на испитаничките, како пушачи се декларираа $24,2\%$ (205) студентки, од кои $80,49\%$ (165) со дисменореја. За вредност на $p = 0,003$, се потврди статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста на дисменореја меѓу студентките пушачи и непушачи, односно, оваа состојба значајно почесто беше регистрирана кај студентките кои пушат цигари – $84,5\%$ наспроти $69,7\%$.

Слични резултати добиле и Рејќиќ и Јанковиќ (103) кои наоѓаат дури и една цигара на ден значително го зголемува ризикот од дисменореја. Од друга страна, две други студии, најверојатно заради непрецизности во поставување на прашањето за бројот на испушени цигари како и должината на пушачкиот стаж, не успеале да докажат поврзаност со дисменорејата. (104) (105) Сепак, заради сите други здравствени ризици на долг рок, потребно е да се охрабрат девојките да престанат со пушење.

7.2.3. Физичка активност

Во литературата постојат студии кои го анализирале влијанието на физичката активност врз многу состојби и при тоа таа се покажала како благопријатна. Механизмите на дејството се различни преку ослободување на ендогени опијати, ендорфини. Редовно вежбање доведува до редукција на стресот и подобрување на расположението, а влијае и на намалување на масните наслаги на телото консеквентно и на индексот на телесната маса, за кој во претходно анализираните студии видовме дека има поврзаност со честотата на дисменорејата. (102)

Аеробна активност 3 дена непосредно пред и во тек на менструалното крвавење ја зголемува крвоснабденоста и со тоа го намалува натрупувањето на простагландини во утерусот и на тој начин ја намалува болката. (106) Утврдено е и дека вежбањето ја намалува активноста на симпатичкиот, а истовремено ја зголемува активноста на парасимпатичкиот нервен систем во време на одмор, го намалува стресот и со тоа и дисменорејата. (107) (108) Секако одржувањето на физичката кондиција и имањето на здрави навики е од голема полза. Во нашата студија резултатите покажаа дека нашите студентки слабо практикуваат физичка активност. Дури 64 % од нив се изјасниле дека не вежбаат воопшто или еднаш неделно. Тоа може да се должи на обемните наставни содржини кои мораат да ги совладаат и недостатокот на време да се постигне сè, или пак на системски недостаток од организиран пристап кон физичката активност! Без разлика на причината, потребно е ревидирање на состојбата и планирање на поинтензивно воведување на физичката активност во курикулумите на образованието.

И покрај тоа што поголема разлика во зачестеноста на оваа сосостојба беше регистрирана во зависност од интензитетот на физичка активност; студентките кои еднаш неделно се физички активни имаа почесто дисменореја од студентките кои се физички активни двапати неделно, три и повеќе пати, или кои професионално спортуваат – 76,2 %, 67,4 %, 65,1 %, 65 % консеквентно. Сепак, овие разлики не се потврдија како статистички сигнификантни, односно значајни ($p = 0,06$).

7.2.4. Исхраната

Во однос на исхраната и прехранбените навики постојат бројни студии за влијанието на ритмот и квалитетот на исхраната врз појавата на дисменореја. Забележано е дека неуредниот начин на исхрана – прескокнувањето на појадокот влијае значително на појавата и интензитетот на дисменореја. (109) (110) (23) (111) Истите автори наоѓаат и нарушување во репродуктивната функција кај група на експериментални глувци кај кои го промениле циркадијалниот ритам на внес на храна. (23)

Внесот на одредени намирници во исхраната зависи од географскиот регион на кој му припаѓа популацијата. Нашата исхрана е слична на медитеранската со голем внес на овошје и зеленчук, жита, месо, млечни производи, но со помал внес на риба и морски плодови.

Правени се бројни студии на различни популации во однос на нивниот внес на одредени намирници и честотата на дисменорејата. Valbi и соработниците утврдиле дека дисменореја имаат повеќе оние кои не консумираат доволно риба, јајца и овошје и зеленчук. (112)

Во патофизиологијата на дисменорејата клучна улога играат простагландините, а за нивната синтеза неопходна е арахидонската киселина која е присутна во прехранбените производи од животинско потекло, како месо и млечни производи. Од друга страна, храна која е сиромашна со масти, а богата со диететски влакна, слична на вегетаријанската диета, довела до пораст на sex-hormon-binding-globuline (SHBG) во крвта на испитаничките, проследено со пад во телесната тежина и индексот на телесна маса и истовремено довело до намалување на интензитетот на менструалната болка и нејзиното времетраење. (113) Објаснувањето за ова лежи во фактот што покаченото ниво на SHBG го врзува за себе слободниот естроген, што значи помала стимулација за пролиферација на ендометриумот. Од друга страна, конјугираниот естроген, кој се екскретира преку жолчката во тенкото црево, е попречен од страна на диететските влакна за да биде ресорбиран преку цревните ресички. (114)

Помеѓу липидните медијатори на болката не спаѓаат само простагландините туку и леукотриените и интересот за нив е зголемен во последните десетина години. (115)

Во систематичниот преглед на Bajalan и соработниците по прочистување прегледани се и анализирани 136 написи во врска со исхраната и дисменореја. (116) Од анализираниите главни намирници најдено е дека консумацијата на јаглени хидрати како леб и жита, месо, мешунки и јаткасти плодови нема поврзаност со појавата на дисменореја. Консумирањето на риба и јајца како алтернатива за месо, се покажало со протективен ефект во однос на дисменорејата. Рибата и рибиното масло како извор на омега-3 масни киселини влијаат на синтезата на простагландините на тој начин што компетитивно со омега-6 масните киселини влегуваат во градбата на клеточните мембрани. Простагландините продуцирани од омега-3 масни киселини се помалку потентни и послабо ги контрахираат мускулните влакна и крвните садови. Исто така, намалена е и продукцијата на леукотриени и намалени се системските ефекти.

Храната богата со калциум и магнезиум, како што се јајцата и млечните производи, има протективно дејство на дисменорејата со стабилизирање на невромускулните синапси.

Во нашата студија анализираме кои намирници и во колкава честота се консумираат со намера да се добие увид во прехранбените навики на нашата млада популација. Потврден е протективниот ефект на храната богата со омега-3, квалитетни протеини како и диететски влакна во однос на дисменорејата.

Резултатите од истражувањето покажаа дека студентките кои конзумираат риба, млеко и млечни производи, јајца, месо, овошје и зеленчук, поретко имаат дисменореја од студентките кои не ги користат овие производи во исхраната. Но, опишаните разлики меѓу испитаничките со и без дисменореја, а во зависност од навиката за конзумирање/неконзумирање на риба, млеко и млечни производи, јајца, месо, овошје и зеленчук, не беа доволни за да се потврдат статистички како сигнификантни за ниту еден од овие анализирани прехранбени продукти ($p > 0,05$). И интензитетот на конзумирање на овие производи не се разликуваше сигнификантно кај студентките со и без дисменореја ($p > 0,05$).

Слична застапеност на дисменореја беше регистрирана кај студентките кои конзумираат и не конзумираат брза храна – 72,2 % (535) наспроти 72,55 % (74), како и кај студентките кои конзумираат и не конзумираат слатки – 72,4 % (579) наспроти 72,5 % (29).

Сепак, гледано во апсолутни бројки, нашата млада популација во најголем дел конзумира брза и процесирана храна што е поразителен податок со оглед на далекусежните последици од неправилната исхрана.

7.2.5. Навиката за пиење газирани пијалоци

Навиката за пиење газирани пијалаци во студијата на Ozerdogan се покажала како штетна со тоа што за 1,8 пати го зголемила појавувањето на дисменореја во испитуваната популација. (117) Сепак, во нашата студија – хидрирањето, консумацијата на вода и безалкохолни газирани пијалаци се покажа дека нема разлика во зачестеноста на дисменореја спрема количеството испиени течности во текот на денот.

7.2.6. Алкохол

Консумацијата на алкохол во некои студии се јавува како фактор кој ја зголемува појавата на дисменореја, додека во други, иако земено со резерва, сепак има протективно дејство. (24)

Од нашите испитанички 57 % (456) се изјасниле дека не конзумираат алкохол воопшто, а од оние кои одговориле потврдно, најголем дел се лимитирале на до 2 чаши неделно, 109 (32 %).

Во нашата популација алкохолни пијалаци несигнификантно почесто земале студентките со дисменореја – 73,3 % (250) наспроти 71,7 % (327), ($p = 0,6$).

Со Mann-Whitney-тест се прикажа дека студентките со и без дисменореја не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот на испиени чаши алкохол во тек на една недела ($p = 0,5$).

Наш впечаток е дека популацијата која ја испитувавме е млада и, за среќа, сè уште „наивна“ за пороците на современото општество.

7.2.7. Консумација на кафе

Кофеинот, член на метилксантинската група на лекови, е главната состојка во кафето и широко се користи како стимуланс и за подобрување на будноста. Позната е потребата од будност за време на интензивно учење и спремање на испити. Нашите испитанички пијат во просек 2,2 до 2,3 кафиња на ден. Дури 50 % од испитаничките пијат повеќе од 3 кафиња на ден. Во некои од анализираните студии најдовме дека кафето ја зголемува појавата на дисменореја. Сепак, во нашата студија не можевме да го потврдиме тоа. И покрај сето тоа не најдовме сигнификантна разлика помеѓу групите. Овие наши резултати се поклопуваат со резултатите на други студии. (27) (24)

7.3. Ризик фактори од гинеколошката анамнеза

7.3.1. Менархата

Возраста на менархата вообичаено се движи од 10 до 16 години со најчесто појавување на возраста од 12,5 до 12,7 години во развиените земји. На неа влијаат генетски и социоекономски влијанија и во последните педесетина години има тенденција на опаѓање на возраста на која се јавува првата менструација.

Раната менарха претставува ризик фактор за појава на дисменореја според некои автори кои објаснувањето го даваат со постигање на овулаторни циклуси порано, па од таму и порана појава на дисменореја. Сепак, нашите резултати не го потврдија наведеното.

Ние не најдовме сигнификантна разлика ($p = 0,07$) помеѓу групата со дисменореја и онаа без дисменореја во однос на возраста на менархата. Студентките со дисменореја го добиле првото менструално крвавење во просек на 12,8 години, а студентките без дисменореја на просечна возраст од 13 години.

Податоците за возраста кај нашата популација на првата менструација ги добивме преку прашалникот во кој тие по сеќавање одговараа со апроксимативни бројки, податоци на кои може да има влијание и поминатото време од настанот, што може да носи и процент на грешка.

7.3.2. Фамилијарна анамнеза

Во многу студии постоењето на дисменореја во фамилијарната анамнеза силно корелира со нејзиното појавување. Објаснувањето може да биде бихејвиорално, во смисла на научено однесување спрема моделот на мајка, сестра итн. Во тој правец одат толкувањата на Ozerdogan и соработниците (36) и на Faramarzi и соработниците (41).

Сепак, во последно време истражувањата во молекуларната генетика откриваат навистина и генетска предиспозиција за дисменорејата. Најдени се генетски полиморфизми на одредени позиции, но точниот механизам на настанување треба допрва да биде предмет на иследување. Во студијата спроведена во Кина на Wu и соработниците најдени се полиморфизми на CYP2D6 и на GSTM1 и тие биле силно асоцирани со појава на дисменореја. (37) Во кореанската група на Woo и соработниците, пак, е најден полиморфизам на генот за естрогенски рецептор-1 (ESR1) и тој силно корелирал со дисменореја. (38)

Во нашата студија, фамилијарната анамнеза се покажа како статистички значајна за појавата на дисменореја. Резултатите покажаа дека почесто имаат дисменореја испитаничките кои дале податок дека во фамилијата имаа членови со болни менструални крвавења, во споредба со испитаничките со негативна фамилијарна анамнеза за дисменореја – 84,5 % (300) наспроти 57,7 % (168). За $p < 0,001$ се потврди статистички сигнификантна разлика во зачестеноста на дисменореја меѓу студентки со позитивна и негативна фамилијарна анамнеза за болни менструални циклуси.

7.4. Циклусите

7.4.1. Регуларност

Најголемиот дел од нашите испитанички имале регуларни циклуси помеѓу 23–35 дена, 695 (83 %). Но, во групата со ирегуларни циклуси има зголемена зачестеност на дисменореја и тоа се покажа статистички значајно ($p = 0,002$).

Објаснување за оваа појава нема логично особено ако се земе предвид патофизиолошкиот механизам на појавата на дисменорејата, т.е. неопходноста да постои овулација, последично жолто тело и потоа негова деградација и на крај деградација на ендометриумот и ослободување на простагландините. Ирегуларните циклуси почесто се ановулаторни или пак имаат овулација на неочекуван ден. Нашите резултати фрлаат нова светлина во патофизиологијата на дисменорејата и бараат повеќе истражување во иднина.

7.4.2. Траење

Најголем број од нашите испитанички имаа времетраење на менструалното крвање од 3–7 дена, 763 (90 %). Се забележува поголема зачестеност на дисменореја во групата со продолжени менструални крвавења, над 7 дена во споредба со другите, но истата разлика потоа статистички не се покажа за значајна. ($p = 0,07$).

7.4.3. Обилност

За да ја процениме обилноста на менструалните крвавења, беше поставено прашањето за бројот на употребени влошки за време на претходните циклуси. За нормално количество на крвозагуба беше земен податокот помеѓу 10 и 20 влошки. Притоа, вредностите под 10 влошки беа сметани за оскудно крвање, а вредностите над 20 потрошени влошки за обилно крвање.

Резултатите кои ги добивме зборуваат дека постои статистички сигнификантна разлика во зачестеноста на дисменорејата во зависност од обилноста на менструалното крвање ($p = 0,0038$). Оваа состојба значајно почесто беше регистрирана кај студентките со поинтензивно крвање. Објаснувањето за оваа појава може да лежи во продолжената утерусна контрактилност да ги исфрли деградираните ендометријални фрагменти, кои од своја страна се извор на медијаторите на дисменорејата.

7.4.4. Сексуална активност

На прашањето дали се сексуално активни речиси половината одговориле потврдно, а не постоеше сигнификантна разлика за интересот за посета на гинеколог во групата со и групата без дисменореја. Овие податоци треба да се земат предвид при планирање на идни стратегии за адресирање не само на проблемот на дисменорејата туку и на приближување на гинеколошките услуги на адолесцентната и младата женска популација.

7.4.5. Контрацепција

Процентот на употреба на оралните контрацептиви во нашата популација изнесува 0,5 %.

Проблемот со контрацепцијата е со постар датум во нашето поднебје. Од претходно е познато присуството на митови и заблуди во однос на користење на таблетите за контрацепција (дебелење, влакнатост, рак,...). Речиси 30 % не користат никаков метод на контрацепција. Поразително е што нашите студентки

речиси да не знаат ништо за контрацепцијата и што прекинатиот однос сè уште се смета за контрацептивен метод!!!

Најголемиот дел од нашите студентки користат кондоми како контрацептивно средство, што од своја страна е добро заради заштита од полово преносливи болести.

7.5. Болката

Болката е водечкиот симптом на дисменорејата. Таа е висцерална по потекло. Нервните импулси се пренесуваат билатерално до 'рбетниот мозок, а заради слабата миелинизација можат да интерферираат со соматските сензоријални влакна, па да дадат болно чувство на соодветниот дерматом. Висцералните аферентни влакна имаат сегментна дистрибуција, а локализацијата на висцералната болка ја прави сензоријалниот кортекс на мозокот, кој пак дава апроксимативна процена на некое ниво на 'рбетниот мозок.

Болката кај дисменорејата е инфламаторна. Со деградацијата на ендометриумот и ослободувањето на медијаторите на инфламацијата се случува периферна сензитизација на ноцицепторите и снижување на прагот на болка. Истовремено во 'рбетниот мозок невроните покажуваат зголемена ексцитабилност и со тоа настанува централна сензитизација.

Болката кај дисменорејата има и елементи на невропатска болка. Перзистентната централна сензитизација и губитокот на невронална инхибиција води до дополнителен пад на прагот на болка, кој останува низок и покрај тоа што причинителот можеби веќе не е присутен.

Болката може да варира од „досадна тежина“ во долниот абдомен, па сè до силна неиздржлива коликозна болка која изискува парентерална терапија. Во студијата се обидовме да ги стратифицираме симптомите по тежина. Најпрво, кај испитаничките кои дадоа потврден одговор на прашањето дали имаат болни месечни крвавења, побаравме да се изјаснат за времето кога се јавуваат болките. Очекувано, добивме одговори дека непосредно и воедно со почетокот на крвавењето, а потоа во првите два дена. Сосема мал број испитанички одговорија дека чувствуваат болка повеќе денови или пак во текот на целиот циклус. Можеби во оваа група спаѓаат и недијагностицирани случаи на секундарна дисменореја кои треба што поитно да се јават на гинеколошки преглед.

За квантификација на болката употребивме две алатки со желба да ја споредиме нивната вредност.

Првата алатка беше визуално аналогната скала. На понудената визуално аналогна скала, најголем број испитанички ја означиле својата болка како умерена со средна оценка од $6,35 \pm 2,2$.

Имавме предвид дека можеби при оценувањето испитаничките не можеле објективно да го оценат доживувањето на болката, па за споредба, а и како втора квантификациска алатка, употребивме скоринг систем кој први го вовеле Charles Sultan и соработниците, во кој поединечно се наброени освен болката, и другите симптоми кои се во придружба. (118)

За секој од симптомите како: болка во стомакот, болка во крстот, главоболка, гадење, повраќање, општа слабост, дијареја, вртоглавица, несвестица, иритабилност, предвидовме градуирање помеѓу лесна, умерена и тешка. Дополнително предвидовме и оцена на попреченоста што ја предизвикува проблемот на дисменореја кај испитаничките. Во овој подетален скоринг систем дојдовме до заклучок дека по болката во стомакот, најчесто следи болка во крстот и главоболка кај повеќе од половината од испитаничките. И во овој систем распределбата по степен на јачина беше слична како при визуално аналогната скала. Затоа дојдовме до заклучок дека визуално аналогната скала е солиден инструмент во опишувањето на болката при дисменореја.

7.6. Попречување

За ова прашање, добиените резултати само го потврдуваат нашето убедување дека се работи за дебилитирачка состојба која влијае на секојдневните активности во животот на младата женска индивидуа. Исто како репетирачка состојба која се јавува на месечно ниво и предизвикува психолошки ефекти на фрустрација во антиципирањето на „неизбежното“. Освен тоа, присутна е намалена продуктивност во образовниот или работниот процес. Тука се јавува потребата да се акцентира правилниот тераписки пристап и да се намалат или сосема да се надминат проблемите на дисменорејата.

7.7. Со кого се консултира

Половина од испитаничките за дисменорејата се консултирале со близок член од семејството (мајка, сестра). Истовремено, и научениот бихејвиорален модел го презеле од нив. Проблемот го доживуваат како нормална состојба што треба да се издржи. Катастрофално низок процент од испитаничките за се консултирале проблемот со стручно лице – само 14 %!

7.8. Како го решава проблемот (лекови и самопомош)

Сепак, половина од испитаничките користат медикаментозна терапија. Модерното општество нуди пристап до препарати за кои не е потребен лекарски рецепт, а употребата и дозата која треба да се употреби се оставени на совет од фармацевт или консултација на интернет. Така овие т.н. ОTC препарати девојките со дисменореја ги земаат на своја рака и најчесто во несоодветна доза. Премалата доза води до неефективност и губење на довербата во препаратот, додека земањето на преголема доза води до несакани ефекти на соодветниот лек. Во текот на изработката на студијата се сретнавме со двете крајности. Во иднина, се укажува потреба од персонализирани решенија/интервенции кои го таргетираат целиот спектар на симптоми во правец на фармаколошки, но и нефармаколошки решенија.

7.9. Дали би побарала помош?

Нашите испитанички за време на анкетата сè уште не беа уверени дека имаат потреба од подобра едукација за проблемот, како и можноста за негово решавање. Тука се отвораат задачите кои треба да ги спроведе здравствениот систем во иднина за создавање на цврст партнерски однос со младата популација и отворена дискусија за актуелните здравствени проблеми.

7.10. ВТОР ДЕЛ ОД СТУДИЈАТА

Од достапната литература, користејќи го Pubmed, може да се заклучи дека нема многу студии на тема која ги поврзува доплер ултразвукот со примарна дисменореја. Меѓу првите студии е онаа на Dmitrović со соработниците од 2000 година, објавена во Acta Obstet Gynecol Scandinavica 79, 2000. Тие се меѓу првите кои со трансвагинален колор доплер ги споредувале протоците низ крвните садови на утерусот и тоа од утерината артерија преку аркуатните, радијалните и спиралните артериоли кај пациентки со примарна дисменореја и кај здрави пациентки како контролна група. Утврдиле дека кај пациентки со примарна дисменореја има зголемен отпор (покачен RI) во крвните садови на 1. ден од менструалниот циклус, но исто така индексите на отпор во оваа група биле покачени во текот на целиот циклус. Оттаму, поставиле хипотеза дека примарната дисменореја не е болест на месечното крвавење, туку состојба на целиот циклус. (119)

Од истата авторка постои уште еден труд објавен во 2003 година во *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 107, 2003. Во него се анализирани наодите на доплер кај пациентки со примарна дисменореја кои биле поделени во групи според тежината на симптомите. Со вагинална сонда биле мерени индексите на отпор на 4 различни места кои одговарале за утерина артерија, аркуатна артерија, радијална артерија и спирална артерија соодветно. Првите две, бидејќи се крвни садови со поголем лумен, биле визуализирани во 100 % од пациентките, додека радијалните и спиралните артерии не биле секогаш видливи, а тоа корелирало правопрпорционално со степенот на дисменореја, а исто и со фазата од менструалниот циклус. Најмала видливост имало на 1. ден од менструалниот циклус, што сугерирало за поголема вазоконстрикција и интраутерин притисок. Биле анализирани индексите на отпор на 1. ден од менструалниот циклус, во фоликуларна и во лутеална фаза, и била најдена сигнификантна разлика меѓу вредностите меѓу групите. (120)

Друга проспективна, лонгитудинална, опсервациска студија била изведена од тим од Турција, а е публикувана во *The Journal of Reproductive Medicine*, vol. 50, Number 4, од април 2005, која ги анализирала вредностите на индексите на пулсатилност (PI) и на отпор (RI) со трансабдоминална сонда на утерините и аркуатните артерии кај пациентки со примарна дисменореја и кај контролна група без дисменореја. Заклучокот бил дека постои значаен отпор на протокот кај пациентките со примарна дисменореја на првиот ден од менструалниот циклус, што може да биде знак на вазоконстрикцијата, последично исхемијата која потоа ја генерира болката. (121) Тие уште заклучиле дека вишокот на простаглендини и вазоконстрикцијата се виновни за тешката форма на дисменореја, додека за умерената и лесната форма претпоставиле дека има друг патофизиолошки механизам.

Со развојот на техниката се воведува и пауер доплер со 3Д ангиографија (3D Power Doppler angiography – 3D-PDA) како пообјективен метод во процена на утерусната васкуларизација кај жени со примарна дисменореја. На ова поле работи тим од Шпанија, кој го публикува трудот во *J Ultrasound Med*, 27, 2008 година. Студијата била пресечна и опфаќала 70 доброволки, жени на возраст од 18 до 46 години возраст, на првиот ден од менструалниот циклус или во момент на најголема болка. Тие потоа биле поделени во групи според јачината на симптомите според визуално аналогна скала (VAS-Visual Analogue Scale) во дадениот момент. Проценката била направена врз база на 3Д васкуларните индекси: индекс на васкуларизација (VI), индекс на проток (FI), индекс на васкуларизација – проток (VFI). Резултатите на почетокот биле изненадувачки бидејќи пронашле значајно

зголемени индекси VI и VFI, што е сосема обратно од очекуваната состојба на вазоконстрикција кај пациентки со дисменореја! Обратни биле наодите кај контролната група. Овие наоди всушност ја рефлектираат ектазијата на протокот и тоа веројатно во венскиот дел од васкулатурата на утерусот. Практично пауер доплерот не може да разграничи меѓу венска и артериска циркулација! Резултатите на оваа студија фрлаат нова светлина на патофизиологијата на дисменорејата и го актуализираат венскиот застој како виновник. (122)

Од аспект на ултразвучната дијагностика постои основа да се изврши квантификација на болката со помош на доплер индексите на крвните садови на утерусот. Во тек на менструалниот циклус протокот во крвните садови на утерусот варира, а особено во време на менструалното крвавење кога е присутна вазоконстрикција. Кај пациентки со дисменореја вазоконстрикцијата е поизразена. Имено, присутната вазоконстрикција дава мерливи параметри како индексите на пулсатилност и индексите на отпор.

На ова поле нема направено многу истражувања и од таму потекнува интересот за изработка на докторската дисертација.

Со оглед на временската дистанца помеѓу првиот и вториот дел од студијата, пристапот кон испитаничките и нивното регрутирање одеше бавно и во наврати. Учество зедеа дел од регрутираните испитанички со анкетниот прашалник, а останатиот дел беа пациентки кои дојдоа на Клиниката за гинекологија и акушерство. Кај сите беше направен ултразвучен преглед и доколку отсутствувааше наод, тие беа замолени да учествуваат во студијата. На сите им беа земани податоци за телесна тежина и висина, и им беше понудена визуална аналогна скала за да го означат степенот на дисменореја во претходен циклус. Учество зедеа вкупно 96 девојки, од кои 70 со примарна дисменореја и 26 без дисменореја како контролна група.

Базичниот ултразвучен преглед беше во лутеална фаза, или по претходен договор „пред менструација“. Кај ниту една од учесничките не беше најден патолошки супстрат, т.е. наодот беше во граници на нормала. Со трансабдоминална сонда се прикажа утерус и се измерија антеропостериорниот дијаметар и дебелината на ендометриумот. Се прикажаа овариумите и се измерија во 2 дијаметри.

Притоа, во лутеална фаза, 80 % (56) испитанички со примарна дисменореја и 92,3 % (24) без дисменореја имаа утерус во анте верзио флексио. Кај останатите 20 % (14) испитанички со и 7,7 % (2) без примарна дисменореја, беше дијагностицирана позиција на утерус воретои верзио флексио. Почестиот наод

на утерус во RFVL кај испитаничките со примарна дисменореја не беше потврден и статистички како сигнификантен ($p = 0,26$).

Иако постојат публикации дека утероцервикалниот агол игра улога во патофизиолошките механизми, нашите резултати не го потврдија тоа. (123)

Споредбата на дијаметрите на утерус не покажа статистичка значајност помеѓу групите со и без дисменореја, иако антеропостериорниот дијаметар во групата со дисменореја во првиот ден од менструалното крвавење во просек беше помал во лутеална фаза за околу 2 мм.

Дебелината на ендометриумот во лутеалната фаза не се разликуваше помеѓу групите со и без дисменореја. Разлика се покажа во првиот ден од менструалниот циклус. Во менструална фаза, ендометриумот имаше поголема дебелина кај испитаничките со примарна дисменореја. Просечната дебелина изнесуваше $6,45 \pm 1,2$ во групата со примарна дисменореја, и $5,92 \pm 0,9$ во контролната група. Разликата меѓу двете групи со просечната дебелина на ендометриум од 0,53 мм се потврди како статистички сигнификантна за $p = 0,049$.

Наодот на подебел ендометриум во групата со дисменореја е во насока на потврда на патофизиолошкиот механизам и прикажува поголем супстрат за синтеза на простагландини кои потоа ја потенцираат каскадата на миооконтракција и вазоконстрикција, предизвикувајќи исхемија и нова деструкција и продукција на сè поголеми количини арахидонска киселина, а од неа повторно простагландини. Но, од друга страна, можеби подебелиот ендометриум се должи на вклучени крвавења во него кои го дистендираат дијаметарот?!!!! Техничките карактеристики на ултразвучниот апарат (сите испитувања беа направени на ист апарат GE-Voluson E8- expert), како и субјективноста на испитувачот (сите ултразвучни прегледи беа направени од страна на ист испитувач – Д.И.П.) се исклучени како извор на биас.

Протоколот во крвните садови на утерус се мереше преку индексите на отпор (RI) и пулсатилност (PI) на утерините артерии лево и десно и на одредена точка на аркуатните артерии

7.11. Утерини артерии

Индексот на отпор (RI)

Анализата на резултатите покажа дека резултатите од мерењата на индексот на отпор (RI), покажаа дека и во лутеална и во менструална фаза испитаничките со примарна дисменореја имаа сигнификантно поголеми вредности на овој индекс и на десната и на левата утерина артерија ($p = 0,0012$, $p = 0,000011$, консеквентно;

$p = 0,000004$, $p < 0,0001$, консеквентно), во споредба со контролната група без дисменореја.

Сигнификантната разлика во вредностите укажува дека кај примарната дисменореја постои зголемен отпор во текот на целиот циклус. Во втората фаза од циклусот, кога овие вредности треба да се пониски под дејство на прогестеронот и контрактилноста на миометриумот да е намалена, нашите испитанички имаа зголемен отпор во крвните садови на утерусот. Ова фрла нова светлина на проблемот. Зголемениот отпор во континуитет води до инсуфициентна перфузија и последично инсуфициенција на ендометриумот кој зависи од таа крвоснабденост.

Постојат студии кај инфертилни пациентки кои се подложувале на ИВФ постапка и кај кои биле мерени протоците, па било утврдено дека доколку индексот на отпор во лутеалната фаза е поголем од 3,0, тие имаат за 30 % помали шанси да забременат во тој конкретен циклус. (124) Претпоставиле намалена рецептивност на ендометриумот. Поради тоа, ним им било советувано криопрезервација на ембрионите за циклус кога ендометриумот би бил порецептивен. (125)

Нарушена утерина перфузија е констатирана и кај пациентки со повторувачки абортуси. Објаснувањето е дека тоа се должи на супклиничка васкулопатија, а од тука и логиката за употреба на васоактивни донори на азотен оксид, силденафил како и аспирин во ниски дози како поддршка на лутеалната фаза кај овие пациентки. (126) (127) (128)

Толкувањето на овој феномен може да даде нови сознанија поврзани со дисменорејата кај нашите млади испитанички, кои сè уште немаат изразено желба за концепција.

Индексот на пулсатилност (PI)

Согласно резултатите прикажани во табела, индексот на пулсатилност (PI) несигнификантно се разликуваше на десната утерина артерија во лутеална фаза ($p = 0,35$), а сигнификантно во менструална фаза ($p < 0,0001$). Просечната вредност на PI на десната утерина артерија во лутеална фаза изнесуваше $2,46 \pm 0,45$ кај испитаничките со примарна дисменореја, $2,37 \pm 0,3$ кај испитаничките без потврдена примарна дисменореја; во менструална фаза, на десната утерина артерија, индексот на пулсатилност имаше значајно поголема средна вредност кај испитаничките со примарна дисменореја (3,68 наспроти 2,73).

И на левата утерина артерија, PI во лутеална фаза несигнификантно се разликуваше меѓу испитаничките со и без примарна дисменореја ($p = 0,064$), а сигнификантно во менструална фаза ($p < 0,0001$). Просечните вредности на

индексот на пулсатилност измерени на левата утерина артерија во лутеална фаза изнесуваа $2,58 \pm 0,45$ и $2,41 \pm 0,3$, консеквентно, додека во менструална фаза средните вредности на индексот беа значајно повисоки кај пациентките со примарна дисменореја (3,6 и 2,68, консеквентно).

Просечните вредности на индексот на пулсатилност на утерината артерија на секоја страна споредени меѓу себе, покажуваа разлика но таа не се покажа статистички значајна. Вредностите кои ги добивме во лутеалната фаза се разликуваа од оние кои ги добивме на првиот ден од менструалниот циклус кога сите имаа зголемени вредности. На првиот ден од менструација, индексот на пулсатилност се зголемуваше во двете групи со и без дисменореја и таа разлика се прикажа статистички значајна.

Овие резултати се во согласност со резултатите кои ги најдовме во литературата.

7.12. Аркуатни артерии

Како референтна точка за мерење на проток беше земена точка на фундусот на утерусот на која се прикажуваше проток на колор доплер. При ова мерење имавме потешкотии со визуализацијата кај учесничките кај кои утерусот беше во ретро-верзија-флексија и кои немаа доволно исполнета бешика, а заради трансабдоминалниот пристап.

Испитаничките со и без примарна дисменореја имаа сигнификантно различен индекс на отпор на аркуатните артерии во лутеална ($p = 0,004$) и менструална фаза ($p = 0,000005$), која се должи на значајно повисок индекс кај испитаничките со примарна дисменореја и во двете фази (median 0,78 наспроти 0,72, 0,88 наспроти 0,79, консеквентно).

Испитаничките со примарна дисменореја имаа сигнификантно повисок индекс на пулсатилност во споредба со испитаничките без дисменореја во лутеална (median 2,55 наспроти 2,1; $p = 0,0014$) и во менструална фаза (median 3,6 наспроти 2,69; $p = 0,000008$).

7.13. Корелација на протоците со степенот на болка

Во групата на испитанички со дисменореја направивме корелација помеѓу јачината на дисменорејата (оценета со визуално-аналогна скала) и вредностите на индексите на отпор и пулсатилност на сите референтни места.

Во менструална фаза, јачината на болка сигнификантно корелираше со индексот на отпор и индексот на пулсатилност на двете утерини артерии ($p = 0,015$, $p = 0,0024$, $p = 0,0068$, $p = 0,00047$, консеквентно). Според вредноста на Спермановиот коефициент, овие корелации се позитивни, односно директни, и сугерираат на заклучок дека интензитетот на болка се зголемува со зголемување на индексот на отпор и индексот на пулсатилност на двете утерини артерии ($R = 0,288$, $R = 0,357$, $R = 0,32$, $R = 0,407$, консеквентно).

За ова прашање не постојат многу публикувани трудови, освен претходно споменатите на Dmitrović и соработниците.

Резултатите кои ги добивме логично корелираат и кореспондираат со нашите очекувања и повторно го потенцираат значењето на утериниот крвен проток во патогенезата на дисменорејата.

ЗАКЛУЧОЦИ И ПРЕПОРАКИ ЗА ИДНИНА

Дисменорејата е чест проблем на младата женска популација во Република Северна Македонија, но сепак е недоволно адресиран и третиран како од пациентките така и од страна на професионалците.

Дел од пациентките го следат примерот на женските членови во рамки на фамилијата и сметаат дека треба да се справат со него „стоички“ и покрај дистресот на кој се изложени. Другиот дел се консултира со несоодветен советодавач и полесно посегнува по лек на своја рака, што последично има несоодветен лек, несоодветно дозирање и на крај несоодветен исход на лекувањето.

Од друга страна, пак, професионалците не треба да го тривијализираат проблемот на дисменорејата, туку треба да обрнат поголемо внимание на оваа популација, која инаку е здрава и може да влече последици понатаму во репродуктивниот живот.

При одредување на третман треба да се имаат предвид разликите помеѓу девојките, конкурентните тегоби, преференците за третман, претходното искуство итн.

Од јавно здравствен аспект потребно е креирање на политики за промоција на здрави животни стилови, кампања против пушењето цигари и здравствено информирање на оваа популација, заради тоа што дел од ризик факторите за појава на дисменореја ги алоциравме токму тука. Неопходно е системско организирање на физичката активност, едукација за создавање на здрави прехранбени навики и како и здрав животен стил почнувајќи од најмала возраст. Тоа може да се постигне со имплементација во образованието, почнувајќи од основните училишта.

Брзата и процесирани храна која се користи во големи количини токму од најмладата популација, треба да се контролира на пример со видливо означување на хранливиот состав на продуктите.

Примарната дисменореја може да биде дебилитирачка состојба во различен степен и оттука е и нејзиното неадекватно адресирање.

Треба да се има на ум дека во однос на дијагностиката на ендометриоза, просечното време од појавата на симптомите како дисменореја или хронична пелвична болка до дијагноза на ендометриоза е 7, а некаде и 11 години. Затоа, во сите случаи на дисменореја, треба да се има предвид ова дијагностичко доцнење и со активен пристап да се третира болниот синдром: нестероидни антиинфламаторни лекови, орални контрацептиви, а во случај на неуспех на



терапијата да се препорача лапароскопија.

Постојат разлики во крвниот проток на утерусот помеѓу контролната група и групата со примарна дисменореја и тоа не само на првиот ден туку и во лутеалната фаза. Оттука произлегува заклучокот дека дисменорејата претставува состојба на супклиничка васкулопатија, а нарушените протоци предизвикуваат нерецептивност на ендометриумот и основа за инфертилитет.

Треба да се обрне особено внимание на девојките со силно изразена симптоматологија. Во оваа група можеби треба да се бараат идните пациенти со инфертилитет.

Во иднина се потребни дополнителни следења на оваа популација за да се добијат повеќе одговори.

За попрецизно квантифицирање на болката можеби во иднина треба да се следи нивото на интерлеукин 1 во крвта и така да се добие увид во инфламаторниот одговор на организмот.

Претпоставка е дека оние пациентки со умерена дисменореја имаат понизок праг на болка. Оваа состојба во понатамошниот живот ги отвора вратите за појава на различни болни синдроми како фибромијалгија, синдром на иритабилен колон, интерстицијален циститис, итн. Затоа е добро да се советуваат пациентките со дисменореја за хигиено-диететски режим и активен пристап во третманот на проблемот.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Marc A. Fritz, MD, Leon Speroff, MD. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Eight Edition. Lippincot Williams& Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2011. 1439 p.
2. Berek J, Novak M. Gynecology. 14th ed. Vol. 4. Skopje: Tabernakul; 2011. 516–519 p.
3. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol.* 1996 Jan;87(1):55–8.
4. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Nov 15;144(6):655–60.
5. Ohde S, Tokuda Y, Takahashi O, Yanai H, Hinohara S, Fukui T. Dysmenorrhea among Japanese women. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2008 Jan;100(1):13–7.
6. Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics.* 1981 Nov;68(5):661–4.
7. Ju H, Jones M, Mishra G. The Prevalence and Risk Factors of Dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 2014 Jan 1;36(1):104–13.
8. Grandi G, Ferrari S, Xholli A, Cannoletta M, Palma F, Romani C, et al. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? *J Pain Res.* 2012;5:169–74.
9. Chia C, Lai JH, Cheung P, Kwong L, Lau FP, Leung K, et al. Dysmenorrhoea among Hong Kong university students: prevalence, impact, and management. *Hong Kong Med J [Internet].* 2013 [cited 2014 Sep 17]; Available from: <http://www.hkmj.org/abstracts/v19n3/222.htm>
10. Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ.* 2006 Apr 1;332(7544):749–55.
11. Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Feb;93(2):213–7.
12. Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Jul;97(7):588–94.
13. Juang CM, Yen MS, Horng HC, Cheng Cy, Yuan CC, Chang CM. Natural progression of menstrual pain in nulliparous women at reproductive age: an

- observational study. *J Chin Med Assoc.* 2006 Oct;69 (10):484–8.
14. Ortiz MI. Primary dysmenorrhea among Mexican university students: prevalence, impact and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Sep;152(1):73–7.
 15. Begum K, Omidvar S. Menstrual pattern among unmarried women from south India. *J Nat Sci Biol Med.* 2011;2(2):174.
 16. Gagua T, Tkeshelashvili B, Gagua D. Primary dysmenorrhea: prevalence in adolescent population of Tbilisi, Georgia and risk factors. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012 Sep 1;13(3):162–8.
 17. Rafique N, Al-Sheikh MH. Prevalence of primary dysmenorrhea and its relationship with body mass index. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(9):1773–8.
 18. Mohapatra D, Mishra T, Behera M, Panda P. A Study of Relation between Body Mass Index and Dysmenorrhea and its Impact on Daily Activitied of Medical Students. *Asian J Pharmceutical Clin Res.* 2016;9:297–299.
 19. Chauhan M, Kala J. Relation Between Dysmenorrhea and Body Mass Index in Adolescents with Rural Versus Urban Variation. *J Obstet Gynecol India.* 2012 Aug;62(4):442–5.
 20. Ju H, Jones M, Mishra GD. A U-Shaped Relationship between Body Mass Index and Dysmenorrhea: A Longitudinal Study. *PloS One.* 2015;10(7):e0134187.
 21. Bajalan Z, Alimoradi Z, Moafi F. Nutrition as a Potential Factor of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Observational Studies. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(3):209–24.
 22. Fujiwara T, Nakata R. Skipping breakfast is associated with reproductive dysfunction in post-adolescent female college students. *Appetite.* 2010 Dec;55(3):714–7.
 23. Fujiwara T, Nakata R, Ono M, Mieda M, Ando H, Daikoku T, et al. Time Restriction of Food Intake During the Circadian Cycle Is a Possible Regulator of Reproductive Function in Postadolescent Female Rats. *Curr Dev Nutr.* 2019 Apr;3(4):nzy093.
 24. Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, Luchini L, Marchini M, Fedele L. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiol Camb Mass.* 1994 Jul;5(4):469–72.
 25. Jenabi E, Khazaei S, Veisani Y. The relationship between smoking and dysmenorrhea: A meta-analysis. *Women Health.* 2019 Jun;59(5):524–33.
 26. Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H. [Effects of cigarette smoking on female reproduction: from oocyte to embryo (Part I)]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011 Oct;39(10):559–66.

27. Pejčić A, Janković S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(1):98–103.
28. Faramarzi M, Salmalian H. Association of Psychologic and Nonpsychologic Factors With Primary Dysmenorrhea. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2014 Aug [cited 2019 Oct 2];16(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4222008/>
29. Abadi Babil D, Dolatian M, Mahmoodi Z, Akbarzadeh Baghban A. A comparison of physical activity and nutrition in young women with and without primary dysmenorrhea. *F1000Research*. 2018;7:59.
30. Matthewman G, Lee A, Kaur JG, Daley AJ. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Sep;219(3):255.e1–255.e20.
31. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Apr 24 [cited 2020 Mar 24];2017(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461882/>
32. Al-Matouq S, Al-Mutairi H, Al-Mutairi O, Abdulaziz F, Al-Basri D, Al-Enzi M, et al. Dysmenorrhea among high-school students and its associated factors in Kuwait. *BMC Pediatr*. 2019 Mar 18;19(1):80.
33. Al-Jefout M, Seham A-F, Jameel H, Randa A-Q, Ola A-M, Oday A-M, et al. Dysmenorrhea: Prevalence and Impact on Quality of Life among Young Adult Jordanian Females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Jun;28(3):173–85.
34. Ansong E, Arhin SK, Cai Y, Xu X, Wu X. Menstrual characteristics, disorders and associated risk factors among female international students in Zhejiang Province, China: a cross-sectional survey. *BMC Womens Health* [Internet]. 2019 Feb 18 [cited 2019 Sep 22];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380055/>
35. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Soliman NA, Soliman R, El Kholly M. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different country. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2017 16;87(3):233–46.
36. Ozerdogan N, Sayiner D, Ayranci U, Unsal A, Giray S. Prevalence and predictors of dysmenorrhea among students at a university in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2009 Oct;107(1):39–43.
37. Wu D, Wang X, Chen D, Niu T, Ni J, Liu X, et al. Metabolic gene polymorphisms and risk of dysmenorrhea. *Epidemiol Camb Mass*. 2000 Nov;11(6):648–53.

38. Woo H-Y, Kim K-H, Lim S-W. Estrogen receptor 1, glutathione S-transferase P1, glutathione S-transferase M1, and glutathione S-transferase T1 genes with dysmenorrhea in Korean female adolescents. *Korean J Lab Med.* 2010 Feb;30(1):76–83.
39. Vilšinskaitė DS, Vaidokaitė G, Mačys Ž, Bumbulienė Ž. The risk factors of dysmenorrhea in young women. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960. 2019;72(6):1170–4.
40. Ambresin A-E, Belanger RE, Chamay C, Berchtold A, Narring F. Body Dissatisfaction on Top of Depressive Mood among Adolescents with Severe Dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012 Feb;25(1):19–22.
41. Faramarzi M, Salmalian H. Association of psychologic and nonpsychologic factors with primary dysmenorrhea. *Iran Red Crescent Med J.* 2014 Aug;16(8):e16307.
42. Kojima M, Senda Y, Nagaya T, Tokudome S, Furukawa TA. Alexithymia, Depression and Social Support among Japanese Workers. *Psychother Psychosom.* 2003;72(6):307–14.
43. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol.* 2006 Aug;108(2):428–41.
44. de Ziegler D, Bulletti C, Fanchin R, Epiney M, Brioschi PA. Contractility of the nonpregnant uterus: the follicular phase. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Sep;943:172–84.
45. Cameron I. Nitric oxide in the endometrium. *Hum Reprod Update.* 1998 Sep 1;4(5):565–9.
46. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Sildenafil citrate in the treatment of pain in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2013 Nov 1;28(11):2958–65.
47. Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. [Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker]. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960. 2004;57(9–10):453–5.
48. XIN G, DU J, WANG Y-T, LIANG T-T. Effect of oxidative stress on heme oxygenase-1 expression in patients with gestational diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 2014 Feb;7(2):478–82.
49. Aksoy AN, Laloglu E, Ozkaya AL, Yilmaz EPT. Serum heme oxygenase-1 levels in patients with primary dysmenorrhea. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Apr;295(4):929–34.
50. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *The Lancet.* 2008 May;371(9624):1624–32.

51. Lemmens-Gruber R, Kamyar M. Vasopressin antagonists. *Cell Mol Life Sci.* 2006 Aug;63(15):1766–79.
52. Liedman R, Grant L, Igidbashian S, James I, Mcleod A, Skillern L, et al. Intrauterine pressure, ischemia markers, and experienced pain during administration of a vasopressin V 1a receptor antagonist in spontaneous and vasopressin-induced dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006 Jan;85(2):207–11.
53. Effects of a vasopressin antagonist in women with dysmenorrhea. – PubMed – NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014949>
54. McCarty KJ, Owen MPT, Hart CG, Thompson RC, Burnett DD, King EH, et al. Effect of chronic melatonin supplementation during mid to late gestation on maternal uterine artery blood flow and subsequent development of male offspring in beef cattle. *J Anim Sci.* 2018 Dec 3;96(12):5100–11.
55. Evans SF, Kwok YH, Solterbeck A, Liu J, Hutchinson MR, Hull ML, et al. Toll-Like Receptor Responsiveness of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Young Women with Dysmenorrhea. *J Pain Res.* 2020 Mar 9;13:503–16.
56. Chapter 24-Endometriosis. In: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Patophysiology, and Clinical Management, 6th Edition.
57. Exacoustos C, Morosetti G, Conway F, Camilli S, Martire FG, Lazzeri L, et al. New sonographic classification of adenomyosis: do type and degree of adenomyosis correlate to severity of symptoms? *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Oct 7;
58. Adenomyosis: a life-cycle approach. – PubMed – NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599903>
59. Exploring the challenges for a new classification of adenomyosis. – PubMed – NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32173239>
60. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update.* 2015 Dec;21(6):762–78.
61. Low I, Wei S-Y, Lee P-S, Li W-C, Lee L-C, Hsieh J-C, et al. Neuroimaging Studies of Primary Dysmenorrhea. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1099:179–99.
62. Liu P, Yang J, Wang G, Liu Y, Liu X, Jin L, et al. Altered regional cortical thickness and subcortical volume in women with primary dysmenorrhoea. *Eur J Pain.* 2016 Apr;20(4):512–20.
63. Rezaii T, Hirschberg AL, Carlström K, Ernberg M. The Influence of Menstrual Phases on Pain Modulation in Healthy Women. *J Pain.* 2012 Jul;13(7):646–55.

64. Tommaso M. Pain Perception during Menstrual Cycle. *Curr Pain Headache Rep.* 2011 Oct;15(5):400–6.
65. Sherman JJ, LeResche L. Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2006 Aug 1;291(2):R245–56.
66. Liu J, Liu H, Mu J, Xu Q, Chen T, Dun W, et al. Altered white matter microarchitecture in the cingulum bundle in women with primary dysmenorrhea: A tract-based analysis study. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(9):4430–43.
67. Berkley KJ, McAllister SL. Don't dismiss dysmenorrhea!: *Pain.* 2011 Sep;152(9):1940–1.
68. Wu T-H, Tu C-H, Chao H-T, Li W-C, Low I, Chuang C-Y, et al. Dynamic Changes of Functional Pain Connectome in Women with Primary Dysmenorrhea. *Sci Rep [Internet].* 2016 Apr 19 [cited 2019 Nov 24];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835697/>
69. Modulation of pain and hyperalgesia from the urinary tract by algogenic conditions of the reproductive organs in women. – PubMed – NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=modulation+of+pain+and+hyperalgesiafrom+the+urinary+tract+to+algogenic+conditions>
70. Alfonsin MM, Chapon R, de Souza CAB, Genro VK, Mattia MMC, Cunha-Filho JS. Correlations among algometry, the visual analogue scale, and the numeric rating scale to assess chronic pelvic pain in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019 Jul;3:100037.
71. Bajaj P. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain.* 2003 Sep;4(7):372–80.
72. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, et al. Pain Measurement Tools and Methods in Clinical Research in Palliative Care: Recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 2002 Mar 1;23(3):239–55.
73. Sultan C, Gaspari L, Paris F. Adolescent Dysmenorrhea. In: Sultan C, editor. *Endocrine Development [Internet].* Basel: S. KARGER AG; 2012 [cited 2014 Aug 31]. p. 171–80. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000331775>
74. Endicott J, Nee J, Blumenthal R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: A New Measure. *Psychopharmacol Bull.* 1993;29:321–6.
75. Hsieh YY, Chang FC, Tsai HD. Doppler evaluation of the uterine and spiral arteries from different sampling sites and phases of the menstrual cycle during

- controlled ovarian hyperstimulation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Aug;16(2):192–6.
76. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Endometrial and subendometrial perfusion are impaired in women with unexplained subfertility. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2004 Nov;19(11):2605–14.
 77. Kurjak A, Zalud I. *Transvaginal color doppler*. Park Ridge, NJ: Parthenon; 1991.
 78. Altunyurt S, Göl M, Altunyurt S, Sezer O, Demir N. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *J Reprod Med*. 2005 Apr;50(4):251–5.
 79. Alcázar JL. Three-dimensional power Doppler derived vascular indices: what are we measuring and how are we doing it? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Sep;32(4):485–7.
 80. OLADOSU FA, TU FF, HELLMAN KM. NSAID resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Apr;218(4):390–400.
 81. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001751.
 82. Bottcher B, Laterza RM, Wildt L, Seufert RJ, Buhling KJ, Singer CF, et al. A first-in-human study of PDC31 (prostaglandin F2 receptor inhibitor) in primary dysmenorrhea. *Hum Reprod*. 2014 Nov 1;29(11):2465–73.
 83. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2015 Jul 30 [cited 2020 Mar 30];2015(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953236/>
 84. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD002120.
 85. The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cited 2014 Sep 6]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858>
 86. Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD002124.
 87. Ghodsi Z, Asltoghiri M. The Effect of Fennel on Pain Quality, Symptoms, and Menstrual Duration in Primary Dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014 Oct;27(5):283–6.
 88. Aksoy AN, Gözükarı I, Kabil Kucur S. Evaluation of the efficacy of Fructus agnicasti in women with severe primary dysmenorrhea: A prospective compar-

- tive Doppler study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Nov 18;
89. Moghadamnia AA, Mirhosseini N, Abadi MH, Omranirad A, Omidvar S. Effect of *Clupeonella grimmi* (anchovy/kilka) fish oil on dysmenorrhoea. *East Mediterr Health J Rev Santé Méditerranée Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* 2010 Apr;16(4):408–13.
 90. Jenabi E, Fereidooni B, Karami M, Masoumi SZ, Safari M, Khazaei S. The effect of bee prepolis on primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol Sci.* 2019 Sep;62(5):352–6.
 91. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc.* 2019 Sep 1;94(9):1840–51.
 92. Gulbransen G, Xu W, Arroll B. Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open [Internet].* 2020 Feb 5 [cited 2020 Apr 20]; Available from: <https://bjgpopen.org/content/early/2020/02/03/bjgpopen20X101010>
 93. Armour M, Sinclair J, Chalmers KJ, Smith CA. Self-management strategies amongst Australian women with endometriosis: a national online survey. *BMC Complement Altern Med [Internet].* 2019 Jan 15 [cited 2020 Apr 20];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6332532/>
 94. Brown J, Brown S. Exercise for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD004142.
 95. Chien L-W, Chang H-C, Liu C-F. Effect of Yoga on Serum Homocysteine and Nitric Oxide Levels in Adolescent Women With and Without Dysmenorrhea. *J Altern Complement Med.* 2013 Jan;19(1):20–3.
 96. Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002123.
 97. Smith CA, Zhu X, He L, Song J. Acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD007854.
 98. Yang M, Chen X, Bo L, Lao L, Chen J, Yu S, et al. Moxibustion for pain relief in patients with primary dysmenorrhea: A randomized controlled trial. *PLoS ONE [Internet].* 2017 Feb 7 [cited 2020 Apr 3];12(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295763/>
 99. BET 1: Is heat application as good as pain killers in dysmenorrhoea? *Emerg Med J.* 2012 Oct 1;29(10):853–4.
 100. Proctor ML, Hing W, Johnson TC, Murphy PA. Spinal manipulation for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.*

- 2006;(3):CD002119.
101. Chauhan M, Kala J. Relation between dysmenorrhea and body mass index in adolescents with rural versus urban variation. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Aug;62(4):442–5.
 102. Rad M, Sabzevari MT, Rastaghi S, Dehnavi ZM. The relationship between anthropometric index and primary dysmenorehea in female high school students. *J Educ Health Promot*. 2018;7:34.
 103. Pejčić A, Janković S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(1):98–103.
 104. Yamamoto K, Okazaki A, Sakamoto Y, Funatsu M. The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *J Physiol Anthropol*. 2009;28(3):129–36.
 105. Unsal A, Ayranci U, Tozun M, Arslan G, Calik E. Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. *Ups J Med Sci*. 2010 May;115(2):138–45.
 106. Marefati H, Mehrabian H, Sharifi H, ح نای بارهم, ح ی ت فرعم, ف ی ح ل اص, et al. Effect of pilates exercise on primary dysmenorrhea. 2012 Nov 6;1.
 107. Gannon L. The Potential Role of Exercise in the Alleviation of Menstrual Disorders and Menopausal Symptoms: A Theoretical Synthesis of Recent Research. *Women Health*. 1988 Dec 29;14(2):105–27.
 108. Armour M, Ee CC, Naidoo D, Ayati Z, Chalmers KJ, Steel KA, et al. Exercise for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 20;9:CD004142.
 109. Fujiwara T, Sato N, Awaji H, Sakamoto H, Nakata R. Skipping breakfast adversely affects menstrual disorders in young college students. *Int J Food Sci Nutr*. 2009 Jan 1;60(sup6):23–31.
 110. Fujiwara T, Nakata R. Skipping breakfast is associated with reproductive dysfunction in post-adolescent female college students. *Appetite*. 2010 Dec;55(3):714–7.
 111. Fujiwara T, Nakata R. Young Japanese college students with dysmenorrhea have high frequency of irregular menstruation and premenstrual symptoms. *Open Med Inform J*. 2007;1:8–11.
 112. Balbi C, Musone R, Menditto A, Di Prisco L, Cassese E, D'Ajello M, et al. Influence of menstrual factors and dietary habits on menstrual pain in adolescence age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Aug;91(2):143–8.
 113. Barnard ND, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea, and premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000

- Feb;95(2):245–50.
114. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Investig Suppl.* 1990;201:3–23.
 115. Kawabata A. Lipid mediators and pain signaling. Foreword. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(8):1153.
 116. Bajalan Z, Alimoradi Z, Moafi F. Nutrition as a Potential Factor of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Observational Studies. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(3):209–24.
 117. Ozerdogan N, Sayiner D, Ayranci U, Unsal A, Giray S. Prevalence and predictors of dysmenorrhea among students at a university in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2009 Oct;107(1):39–43.
 118. Sultan C, Gaspari L, Paris F. Adolescent dysmenorrhea. *Endocr Dev.* 2012;22:171–80.
 119. Dmitrović R. Transvaginal color Doppler study of uterine blood flow in primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Dec;79(12):1112–6.
 120. Dmitrovic R, Peter B, Cvitkovic-Kuzmic A, Strelec M, Kereshi T. Severity of symptoms in primary dysmenorrhea—a Doppler study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Apr 25;107(2):191–4.
 121. Altunyurt S, Göl M, Altunyurt S, Sezer O, Demir N. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *J Reprod Med.* 2005 Apr;50(4):251–5.
 122. Pedro Royo, Juan Luis Alcazar. Three-dimensional power Doppler assessment of uterine vascularization in women with primary dysmenorrhea. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2008;27:1003–10.
 123. Sahin ME, Sahin E, Madendag Y, Madendag IC, Tayyar AT, Özdemir F, et al. The Effect of Anterior Uterocervical Angle on Primary Dysmenorrhea and Disease Severity. *Pain Res Manag.* 2018;2018:9819402.
 124. Steer CV, Tan SL, Mason BA, Campbell S. Midluteal-phase vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance in a subfertile population. *Fertil Steril.* 1994 Jan;61(1):53–8.
 125. Steer CV, Lin Tan S, Dillon D, Mason BA, Campbell S. Vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance correlates with immunohistochemical markers of endometrial receptivity required for the implantation of an embryo. *Fertil Steril.* 1995 Jan;63(1):101–8.
 126. Zackrisson U, Brännström M, Granberg S, Janson PO, Collins WP, Bourne TH. Acute effects of a transdermal nitric oxide donor on perifollicular and

- intrauterine blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998 Jul;12(1):50–5.
127. Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril*. 2002 Nov;78(5):1073–6.
128. Lazzarin N, Vaquero E, Exacoustos C, Bertonotti E, Romanini ME, Arduini D. Low-dose aspirin and omega-3 fatty acids improve uterine artery blood flow velocity in women with recurrent miscarriage due to impaired uterine perfusion. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):296–300.



СПИСАНИЕ НА МАКЕДОНСКОТО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО

Мак. мед. преглед, 2019; 73(2)

JOURNAL OF THE MACEDONIAN MEDICAL ASSOCIATION

Mac. Med. Preview, 2019; 73(2)

UDK: 61+061.231=866=20

CODEN: MKMPA3

ISSN: 0025-1097

**МАКЕДОНСКИ
МЕДИЦИНСКИ
ПРЕГЛЕД**

**MACEDONIAN
MEDICAL
REVIEW**

Основано 1946
Founded 1946

www.mld.mk

2/19

MMP

Мак Мед Преглед

Spisane na Makedonskoto lekarsko dru{tvo

Journal of the Macedonian Medical
Association

Glaven i odgovoren urednik
Editor in Chief

Sowa Genadieva Stavri}

Zamenik urednici
Deputy editors

Dijana Pla{eska Karanfilska
Andreja Arsovski

Redakciski odbor / Editorial board i / and Editori po oblasti / Subject editors

Nenad Joksimovi}, Goran Dimitrov, Ko~o ^akalarovski, Sne`ana Stojkovska, Milena
Perrovska, Spase Jovkovski, Marina Dav~eva ^akar, Marija Raleva, Goran Kondov

Технички уредник / Technical editor

Julija @ivadinovi} Bogdanovska

Internacionalen redakciski odbor / International Editorial board

Bernardus Ganter - UK, Daniel Rukavina - Croatia, Dusko Vasic - Republika Srpska
Frank A. Chervenak - USA, Franz Porzsolt - Germany, Isuf Kalo - Albania, Idris T. Ocal -
Arizona, USA, Jovan Hadzi-Djokic - Serbia, Ljubisa Markovic - UK, Lako Christiaan -
Danmark, Marina Kos - Croatia, Pavel Poredos - Slovenia, Vladimir Ovcharov -
Bulgaria, Stefan Tofovic - USA

Izdava~ki sovet / Editorial Council

Pretsedatel / President

Stojmir Petrov

Biljana Janevska, Vilma Lazarova, Gligor Dimitrov, Goce Spasovski, Gordana Petru{evska, Dragoslav Mladenovi}, \or|e \oki}, \or|
Deriban, Magdalena Genadieva Dimitrova, Sowa Genadieva Stavri},

Sekretar na Redakcijata / Secretary of the Editorial Office

V. Mitrevska

Jazi-en redaktor na makedonski jazik / Proof-reader for Macedonian

J. Martinovska D. Aleksoska

Lektor za angliski jazik / Proof-reader for English

L. Danevska

Obrabotka na tekstot / Text editing

S. Stambolieva

Naslov na Redakcijata i izdava~ot / Address of the Editorial Office and Administration:

1000 Skopje, Dame Gruev 3, Gradski yid blok 2

tel. 02/3162 577

www.mld.org.mk / mld@unet.com.mk

@iro smetka / Bank Account

30000000211884 - Komercijalna banka Skopje

Pe~ati: Бранко Гапо графичко производство - Skopje

Makedonski medicinski pregled se pe~ati tri pati godi {no. Pretplatata za spisanieto iznesuva 10 evra za lekari, 50 evra za ustanova, stranstvo 80 evra.

Osnovano 1946

Founded 1946

Содржина/Contents

I. Originalni trudovi/ Original Articles

Original article

ДИСМЕНОРЕА, РИЗИК ФАКТОРИ КАЈ УНИВЕРЗИТЕТСКА СТУДЕНТСКА ПОПУЛАЦИЈА ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА

DYSMENORRHEA, RISK FACTORS AMONG UNIVERSITY STUDENTS IN REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA

Daniela Ivanova Panova and Aleksandra Atanasova Boshku

University Clinic for Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Skopje

Abstract

Aim. To find the prevalence of dysmenorrhea and to evaluate the risk factors and evaluation of its characteristics.

Methods. A cross-sectional observational study conducted in 853 young university students. The age ranged between 19 to 22 years. A questionnaire specially designed for the purpose of this study was used.

Results. Prevalence of dysmenorrhea was 72%. Our study results showed that significant risk factors associated with dysmenorrhea were: smoking cigarettes, low or no physical activity, diet without meat, milk and dairy products.

Conclusions. Dysmenorrhea is a very frequent condition which is seldom treated properly both by patients and professionals.

Keywords: dysmenorrhea, risk factors, university students

Апстракт

Цел. Да се утврди преваленцата на дисменореа и да се опишат ризик факторите за нејзино појавување.

Методи. Пресечна студија на 853 студентки на возраст од 18-22 години. Алатка за испитувањето беше прашалник специјално дизајниран за потребите на студијата.

Резултати. Преваленцата на дисменореа е 72%. Како резултат на оваа студија, сигнификантни ризик фактори за појава на дисменореа се појавија: пушење цигари, немање или многу ретка физичка активност, исхрана сиромашна со месо, млеко и млечни производи.

Заклучок. Дисменореата е состојба која се јавува многу често, а сепак ретко е соодветно третирана како од страна на пациентите, така и од страна на професионалците.

Клучни зборови: дисменореа, ризик фактори,

универзитетски студентки

Introduction

The menstrual bleeding-menses is a benchmark of the menstrual cycle. The peeling of the endometrium results from decay of corpus luteum in absence of pregnancy. A cascade of reactions happen during this process such as prostaglandin production, vessel constriction and myometrial contractions [1]. This is a physiological process. During dysmenorrhea there is an overproduction of prostaglandins, especially Pgf2 α , which results in myometrial hypercontractility, excessive vasoconstriction, further ischaemia that triggers release of more prostaglandins, hypersensitisation of nerve endings, which all result in pain. The pain is crampy, sometimes compared with a renal colic; it may present as a lower back pain, may irradiate to the legs or thighs or may be dull aching sensation in lower abdomen. It is commonly accompanied with general symptomatology like nausea, vomiting, sweating, bloating, diarrhea, constipation, urgency to void frequently etc. The symptomatology may vary in its intensity.

The pain is occurring before and/or simultaneously with the onset of the menstrual bleeding and slowly declines in intensity with days of menstruation. It is often associated with positive familial anamnesis and therefore often considered "normal" following the familial pattern [2].

Depending on the cause, dysmenorrhea may be primary (essential) or secondary (acquired) due to pelvic pathology such as fibroids, endometriosis or pelvic inflammatory disease [3]. Primary dysmenorrhea is a condition without underlying gynecological physical finding. Dysmenorrhea is most common of all gynecological symptoms in young adult females and causes inconvenience and disturbances in everyday life, but due to the perception that it is part of a "normal" process it is underestimated by patients and undertreated by professionals. In some developed countries studies have calculated the economic burden of dysmenorrhea. They report that only in USA there is a loss of 2 billion US dollars due to dysmenorrhea.

Correspondence to: Daniela Ivanova Panova; University Clinic for Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Skopje, R. N. Macedonia; E-mail: dipanova@gmail.com

There are studies about risk factors for dysmenorrhea in many populations, but there is no such study conducted among the population of RNM. Thus, this is the first study aimed at investigating the prevalence of dysmenorrhea as well as the risk factors that may lead to it in the Republic of North Macedonia.

Material and methods

The study was conducted after the approval of the Ethics Committee at the Medical Faculty in Skopje.

This is a cross-sectional observational study performed during the period of April and May 2015. A self-designed questionnaire was offered to all female students of first and second year of their study at three of the State Universities: Ss. Cyril and Methodius in Skopje, St. Kliment Ohridski in Bitola and Goce Delcev in Shtip. They were studying medicine, computer engineering and security.

The sample size was calculated by having into account several factors: significance and aim of the study, population size, the risk of choosing bad sample as well as acceptable mistake of the sample. For this study the sample size was accepted based on the following two parameters: the confidence interval (margin of error) and confidence level. According to the data from the State Statistical Office of the Republic of North Macedonia, female population aged between 18 and 24 years is around 120.000, for accepted confidence interval of 5% as well as accepted confidence level/ security of the results of 95%, the calculated sample size is around 400 participants. We performed testing of the questionnaire on the targeted population before the final publishing.

The questionnaire included demographic data, anthropometric data-weight, height, BMI, nutritional habits, lifestyle, smoking, menstrual history, presence of pain, its intensity and management. The perception of pain was self-measured by VAS (Visual Analogue Scale). The participants were asked to mark the intensity of pain on a 10 cm scale where 0 means "no pain" and 10 means "maximal-unbearable pain". There were questions about management of the pain as well as the need of professional help.

The questionnaire was disseminated during breaks between classes after the researchers explained to the students the essence of completing the questionnaire. Every questionnaire included an informed consent, and only the students who signed it could proceed to answer the questions. The time needed for completing the forms was about 10-15 minutes, and during that period the researchers were available for consultation. This survey was on voluntary basis and only the students who agreed to participate completed the questionnaire. There was neither reward nor negative con-

sequences for those who refused to participate.

The statistical analyses were performed using Microsoft Excel, Statistica, release 7.

Results

The total number of participants was 847. The age of the participants ranged between 18 and 22 years (mean age=19.8).

The number of students that reported painful menses over the past 12 months was 613, indicating dysmenorrhea in 72%. Regarding the intensity of the pain 11% described it as mild, with VAS score below 4, 55% answered with score between 4 and 7 which means moderate dysmenorrhea and the rest 34% reported severe dysmenorrhea.

Next we compared the attributes of those with dysmenorrhea to those without dysmenorrhea.

The majority, 65.8%, had normal BMI (between 19 and 24.5), 18.7% were underweight with BMI below 19 and 14% were overweight between 24 and 30. Only 1.5% were reported to be obese. The percentage of dysmenorrhea was lowest between normal BMI 70.6%, and highest in the obese students -83.3%.

Among smokers 80.5% reported dysmenorrhea and 69% of non-smokers had dysmenorrhea. According to their background, almost 72% of students from urban settings had dysmenorrhea against 58.3% of those who came from rural settings and reported having painful menses.

There was no difference in presentation of dysmenorrhea associated with religious beliefs (72% vs. 70%) (Orthodox vs. Islam).

Practicing physical activity showed a significant effect on dysmenorrhea incidence.

Dietary habits as well as consumption of coffee, alcohol and soda beverages were also analyzed.

Age of menarche did not show to be important for occurrence of dysmenorrhea (mean age for both groups was 13 years). However, the menstrual pattern showed no differences.

Eighty-three (83%) of dysmenorrhoeic girls had regular cycles on 23-35 days versus 82% without dysmenorrhea. Most of the girls with dysmenorrhea (89%) had 3-7 day duration of their bleeding days. 58% of dysmenorrhoeic girls had normal bleeding pattern (10-20 sanitary pads per cycle). Twenty-four (24%) needed less than 10 sanitary pads per cycle. Only 17% needed more than 20 pads. Regarding the question about familial anamnesis of dysmenorrhea, 49% answered positively, 27% did not have dysmenorrhea in their families and 23% did not know if someone of the female members had dysmenorrhea.

Table 1. Risk factors for dysmenorrhea in Republic of North Macedonia

		Dysmenorrhea			
		Yes, N=613 (72.4%)	No, N=234 (27.6%)	All, N=847	
		BMI			
		Yes, N=579 (72.3%)	No, N=222 (27.7%)	All, N=801	p-value
Underweight		109 (72.7%)	41 (27.3%)	150 (18.7%)	0.03
Normal		372 (70.6%)	155 (29.4%)	527 (65.8%)	
Overweight		88 (78.6%)	24 (21.4%)	112 (14.0%)	
Obesity		10 (83.3%)	2 (16.7%)	12 (1.5%)	
		Smoking			
		Yes, N=611 (72.3%)	No, N=234 (27.7%)	All, N=845	p-value
Smokers		165 (80.5%)	40 (19.5%)	205 (24.3%)	0.02
Non smokers		446 (69.7%)	194 (30.3%)	640 (75.7%)	
		Place of living			
		Yes, N=589 (69.9%)	No, N=252 (30.1%)	All, N=383	p-value
Urban		519 (71.8%)	204 (28.2%)	723 (86.3%)	0.35
Rural		67 (58.3%)	48 (41.7%)	115 (3.7%)	
		Religious beliefs			
		Yes, N=609 (72.3%)	No, N=233 (27.7%)	All, N=842	p-value
Orthodox		493 (72.0%)	192 (28.0%)	685 (81.4%)	0.44
Islam		79 (70.5%)	33 (29.5%)	122 (13.3%)	
Atheist		34 (81.0%)	8 (19.0)	42 (5.0%)	
Other		3 (100%)	0 (0%)	3 (0.4%)	
		Physical activities			
		Yes, N=610 (72.4%)	No, N=232 (27.6%)	All, N=842	p-value
No or once a week		411 (75.7%)	132 (24.3%)	543 (64.5%)	0.02
Twice a week		130 (67.4%)	63 (32.6%)	193 (22.9%)	
3 times and more		69 (65.1%)	37 (34.9%)	106 (12.6%)	
		Dysmenorrhea in family members			
		Yes, N=609 (74.0%)	No, N=214 (26.0%)	All, N=823	p-value
Yes		300 (84.5%)	55 (15.5%)	355 (43.1%)	0.00
No		168 (57.7%)	123 (42.3%)	291 (35.4%)	
Don't know		141 (79.7%)	36 (20.3%)	177 (21.5%)	

Of all girls with dysmenorrhea only 50% visited a gynecologist.

71.5% of the students answered that dysmenorrhea limited their everyday activities.

The 90% of the students with dysmenorrhoea self-medicated and 72% of them used NSAID.

Regarding the alternative methods, 34% of girls used antalgic position and bed rest, 24% used hot pads on the abdomen, 20% drank hot beverages-tea, 11% used massage to relieve pain.

Discussion

The prevalence of dysmenorrhea in our study was 72%. The reported prevalence in the literature varies largely, between 16% to 90%. This is so, because the studies were performed on various populations with vast differences in age, parity, culture etc. The study of Andersch and Milsom from Sweden performed on a cohort of 19-year-olds showed prevalence of dysmenorrhea of 72.4%, which is agreement with the results obtained for our population with age ranging from 19 to 22 years [4]. According to literature probably ageing and parity have beneficial effect on primary dysmenorrhea. Our study results showed that significant risk factors associated with dysmenorrhea were: smoking cigare-

ttes, low or no physical activity, diet without meat, milk and dairy products.

The BMI and its association with dysmenorrhea has been a subject of many studies and most of them oppose each other. For example, the Indian study including 400 girls from urban and rural origin showed a higher incidence of dysmenorrhea in the rural population and in the group of underweight girls. This led to the conclusion that improvement of nutritional status should lead to pain reduction [5,6]. Similar to this is the study of Rafique and Al-Sheikh comprising 370 female students in Saudi Arabia [7]. A longitudinal study of Ju H. *et al.* which followed-up a total of 9688 females aged between 20 and 27 years in a 13-year-period, found an U-shaped association between dysmenorrhea and BMI, revealing a higher risk of dysmenorrhea for both underweight and obese women. They concluded that maintaining a healthy weight over time may be important for women to have pain-free periods [8]. Our results have confirmed this theory and have shown that the incidence of dysmenorrhea was higher if the BMI was higher than normal (≥ 24.5). The BMI showed to be a significant factor for dysmenorrhea ($p=0.03$).

Tobacco smoking is a frequent risk behavior in modern society. A single cigarette contains over 400 chemical compounds, some of which are toxic and carcinogenic

for the female reproductive system[9].Nicotine has a vasoconstrictive effect, which leads to decreased amount of blood flow in the endometrium and its hypoxia that results in tissue degradation and production of prostaglandins causing pain [10]. A meta-analysis about the relationship between smoking and dysmenorrhea concluded that there was a significant association between smoking and dysmenorrhea, thus providing a new approach for prevention of dysmenorrhea for the policy-makers [11]. Our results have confirmed that between smokers there were more cases of dysmenorrhea and concluded that it was a significant risk factor ($p=0.03$). According to the origin, rural *versus* urban setting, our subjects from rural places had less dysmenorrhea compared to those from urban setting (58.3% versus 72%). This might be due to environmental, nutritional or other factors, which has to be subject to some further studies. Nevertheless, there was no statistically significant difference ($p=0.35$).

Our students seldom practiced physical activity! Sixty-four (64%) of them declared they did not visit gym or recreate, or they did that once a week. This might be a result of their time spent at lectures and taking exams, but not having healthy habits as well [12]. Hence, not practicing physical activity proved to be a significant risk factor for dysmenorrhea ($p=0.05$). This finding is very important from public health point of view. It can be recommended to plan the classes at the universities by inclusion of physical activities and sport.

The nutritional habits of our population showed that consumption of milk and dairy products and meat had an impact on dysmenorrhea prevalence (p -value less than 0.05).Consumption of calcium, magnesium and protein have beneficial effect on dysmenorrhea [13]. Unlike other studies we found no significance in consumption of fish and omega-3 reach products. This leads to conclusion that nutrition is very important in association with dysmenorrhea. Several studies have shown that even rhythmicity of feeding plays a role in occurrence of dysmenorrhea [14].

Analyzing the habits of drinking coffee and soda beverages did not lead to the expected conclusion as a significant risk factor for dysmenorrhea unlike the studies in Serbia and Iran [15,16]. We also did not find an association between drinking alcohol and fast food consumption with prevalence of dysmenorrhea.

Age of menarche was not connected to higher incidence of dysmenorrhea in our study, unlike the studies in Hong Kong, Nigeria, Japan and Serbia [14,17,18].

Familial history of dysmenorrhea appeared to be a very significant factor in our population ($p=0.00$). This is in agreement with the results of other studies. The reason may be a “learned” behavior from the female family members [19], but a genetic predisposition through metabolic gene polymorphisms as well [20].

Conclusion

Dysmenorrhea is the most common complaint in adolescent and young adult age. It causes repetitive health issues which interfere with the lives of girls, their responsibilities and obligations at school causing absence from activities. By pointing out the problem and making it more visible the gynecologists and the public health policy makers should fight for health education of this vulnerable population. Building healthy lifestyle habits should make benefit for the health in general.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Marc A Fritz, and Leon Speroff. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Eight Edition. Lippincott Williams& Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011.
2. lentz, Lobo, Gerhenson, Katz, in *Comprehensive gynecology*, 6th edition., Elsevier Mosby pp. 791–796.
3. Harel Z. “Dysmenorrhea in adolescents and young adults: from pathophysiology to pharmacological treatments and management strategies,” *Expert Opin. Pharmacother* 2008; 9(15): 2661-2672.
4. Andersch B, and Milsom I. “An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea,” *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144(6): 655-660.
5. Mohapatra D, Mishra T, Behera M, and Panda P. “A Study of Relation between Body Mass Index and Dysmenorrhea and its Impact on Daily Activitied of Medical Students,” *Asian J Pharmceutical Clin Res* 2016; (9): 297-299.
6. Chauhan M, and Kala J. “Relation between dysmenorrhea and body mass index in adolescents with rural versus urban variation”. *J Obstet Gynaecol India* 2012; 62(4): 442-445.
7. Rafique N, and Al- Sheikh MH. “Prevalence of primary dysmenorrhea and its relationship with body mass index”. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44(9): 1773-1778.
8. Ju H, Jones M, and Mishra GD. “A U-Shaped Relationship between Body Mass Index and Dysmenorrhea: A Longitudinal Study”. *PloS One* 2015; 10(7): e0134187.
9. Dechanet C, Brunet C, Anahory T, et al. “[Effects of cigarette smoking on female reproduction: from oocyte to embryo (Part I)],” *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39(10): 559-566.
10. Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, et al. “Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea,” *Epidemiol Camb Mass* 1994; 5(4): 469-472.
11. Jenabi E, Khazaei S, and Veisani Y. “The relationship between smoking and dysmenorrhea: A meta-analysis,” *Women Health* 2019; 59(5): 524-533.
12. Abadi Babil D, Dolatian M, Mahmoodi Z, and Akbarzadeh Baghban A. “A comparison of physical activity and nutrition in young women with and without primary dysmenorrhea”. *F1000 Research* 2018; 7: 59.
13. Fujiwara T. “Diet during adolescence is a trigger for subsequent development of dysmenorrhea in young women”. *Int J Food Sci Nutr* 2007; 58(6): 437-444.
14. Fujiwara T, and Nakata R. “Skipping breakfast is associated with reproductive dysfunction in post-adolescent female college students”. *Appetite* 2010; 55(3): 714-717.
15. Pejčić A, and Janković S. “Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students”. *Ann Ist Super Sanita* 2016; 52(1): 98-103.

16. Faramarzi M, and Salmalian H. "Association of psychologic and nonpsychologic factors with primary dysmenorrhea". *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(8): e16307.
17. Chia C, *et al.* "Dysmenorrhoea among Hong Kong university students: prevalence, impact, and management". *Hong Kong Med J* 2013.
18. Ozerdogan N, Sayiner D, Ayranci U, *et al.* "Prevalence and predictors of dysmenorrhea among students at a university in Turkey". *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2009; 107(1): 39-43.
19. Wu D, *et al.* "Metabolic gene polymorphisms and risk of dysmenorrhea". *Epidemiol Camb Mass* 2000 11(6): 648-653.
20. Woo HY, Kim KH, and Lim SW. "Estrogen receptor 1, glutathione S-transferase P1, glutathione S-transferase M1, and glutathione S-transferase T1 genes with dysmenorrhea in Korean female adolescents". *Korean J Lab Med* 2010; 30(1): 76-83.

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 25 (1) · 2020

Original scientific paper

- 7** AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA (PRP) INTRACORTICAL OVARIAN INJECTION RESTORED OVARIAN FUNCTION AND FOLLICULOGENESIS IN POOR RESPONDERS AFTER ONE MONTH: A CONTROLLED PILOT STUDY
Snezhana Stojkovska, Gligor Dimitrov, Stefan Saltirovski, Konstantinos Pantos, Makuli Hadzi Lega
- 11** INFLUENCE OF BMI ON RESISTIN IN GDM AND NORMOGLYCEMIC WOMEN
Slagjana Simeonova Krstevska, Marjan Stojovski, Viktorija Jovanovska, Milco Bogoev, Ksenija Bogoeva
- 17** CORRELATION BETWEEN IL-6 (INTERLEUKIN 6) AND LABORATORY PARAMETERS (CRP, TOTAL PROTEINS AND LDH) FOR VERIFICATION OF THE INFLAMMATORY ORIGIN IN PREECLAMPSIA
Maja Pejkovska Ilieva, Vesna Antovska, Mirjana Kaeva Pejkovskac
- 24** ENDOSCOPIC FINDINGS IN THE STOMACH AS A RESULT OF TREATMENT WITH NSAID
Avni Kryeziu, Ali Lahu, Fadil Sherifi, Ismet Bajraktari, Shend Kryeziu
- 29** „КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕГУ ДЕРМОСКОПСКИТЕ ТИПОВИ НА АКВИРИРАНИ НЕВУСИ И ВОЗРАСТА
Асс. Др. Силвија Дума, Проф. Др. Горге Цокчи, Асс. Др. Христина Брешковска
- 39** PERIOPERATIVE CHARACTERISTICS IN DIABETIC VS. NON DIABETIC PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY
Vasil Papestiev, Sasko Jovev, Marija Gjerakoska-Radovikj, Valentina Andova, Ljubica Georgievska-Ismael
- 45** DIAGNOSTIKIMI PRENATAL I KEQFORMIMEVE TË LINDURA TË ZEMRËS NË KOSOVË – PËRVOJË E SHKURTË NË KOSOVË
Rinor Bejiqi, Ramush Bejiqi, Ragip Retkoceri, Arlinda Maloku, Aferdita Mustafa, Nevzat Elezi

Professional paper

- 51** EDUCATION OF FAMILY DOCTORS AND ADHERENCE TO GUIDELINES ON ANTIBIOTIC PRESCRIBING FOR ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS
Valentina Risteska Nejjashnikj, Bekim Ismaili, Milka Zdravkovska, Katharina Stavrikj
- 59** КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ХИСТОМОРФОЛОШКИ ОДЛИКИ НА АНГИОГЕНЕЗАТА КАЈ РЕЦИДИВАНТНИТЕ ПИТЕРИГИУМИ
Весна Марковска Челева, Лилјана Спасевска
- 65** ПОВРЗАНОСТ НА ПОЛИМОРФИЗМОТ C677T ВО ГЕНОТ MTHFR СО БЕЛОДРОБНАТА ЕМБОЛИЈА
Marjan Baloski, Daniela Buklioska Ilievska, Taner Hasan, Natasa Nedeska Minova, Natasha Petkovikj
- 70** ANXIETY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION SURVIVORS
Aneta Spasovska Trajanovska, Jorgo Kostov, Sevime Sallahi Pasholli
- 76** DYSMENORRHEA SYMPTOMS, INTENSITY OF PAIN AND COPING STRATEGIES AMONG STUDENT POPULATION IN REPUBLIC NORTH MACEDONIA
Daniela Ivanova Panova, Beti Zafirova Ivanovska, Aleksandra Atanasova Boshku, Viktorija Jovanovska
- 82** ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF SCHOOLCHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE TETOVO REGION
Veton Ademi, Sadi Bexheti, Ibrahim Behluli, Lutfi Zylbeari, Muhamed Tairi

Review

- 89** ТЕРАПИ МЕ PRP (PLATELETS RICH PLASMA / PRP)
Ilber BESIMI, Bekim Ismaili, Nevzat Elezi, Bujar Osmani
- 91** „УЛОГАТА НА ГЕНИТЕ ТОВ1, HMGAI, COX-2 И FLNA ВО КОЛОРЕКТАЛНАТА КАРЦИНОГЕНЕЗА “ – РЕВИЈАЛЕН ТРУД
д-р Бужар Османи
- 96** НЕЗАДОВОЛЕНИ МЕДИЦИНСКИ ПОТРЕБИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА
Ivan Barbov, Goce Kalcev, Aleksandar Smokovski

Case report

- 100** SPONTANEOUS PASSAGE OF A GIANT URETERAL STONE IN A 58 YEAR OLD WOMEN
Ilbert Ademi, Adnan Vrajnko, Majlinda Ademi, Nevzat Elezi, Bekim Ismaili, Nikola Gjorgievski, Dr. Igor Nikolov, Dr. Shqelkim Muaremi
- 104** CYSTADENOFIBROMA LIGAMENTI UTERI LATI LATERIS SINISTRI; CYSTIS PARATUBARIS MESONEPHRICUS LATERIS SINISTRI; THEIR INCIDENCE, DIAGNOSTIC CHALLENGE AND TREATMENT
Vesna S. Antovska PhD. MD, Drage Dabeski Doc. MD, Irena Aleksioska Doc. MD, Zlateska Sofija MD, Komina MD
- 108** MALE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, AND CHALLENGE IN MALE LUPUS NEPHRITIS TREATMENT
Dr Zoran Janevski, Prof. Dr. Vesna Ristovska, Doc. Dr. Irena Rambambova Busletic, Dr.
- 113** A RARE CASE OF ERYTHROMELALGIA – CASE PRESENTATION
Kotori. M. Kocinaj A
- 117** REVERSE PIA FLAP IN HAND TRAUMA DEFECTS RECONSTRUCTION
Dr Nardi Kola, Dr Sokol Isaraj, Dr Albana Aleksj
- 121** SURGICAL TREATMENT OF GANGRENE OF THE URINE BLADDER, REVIEW OF THREE CASES
Ivchev J, Ivchev Lj.



Original scientific paper

- 7** AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA (PRP) INTRACORTICAL OVARIAN INJECTION RESTORED OVARIAN FUNCTION AND FOLLICULOGENESIS IN POOR RESPONDERS AFTER ONE MONTH: A CONTROLLED PILOT STUDY
Snezhana Stojkovska, Gligor Dimitrov, Stefan Saltirovski, Konstantinos Pantos, Makuli Hadzi Lega
- 11** INFLUENCE OF BMI ON RESISTIN IN GDM AND NORMOGLYCEMIC WOMEN
Slagjana Simeonova Krstevska, Marjan Stojovski, Viktorija Jovanovska, Milco Bogoev, Ksenija Bogoeva
- 17** CORRELATION BETWEEN IL-6 (INTERLEUKIN 6) AND LABORATORY PARAMETERS (CRP, TOTAL PROTEINS AND LDH) FOR VERIFICATION OF THE INFLAMMATORY ORIGIN IN PREECLAMPSIA
Maja Pejkovska Ilieva, Vesna Antovska, Mirjana Kaeva Pejkovskac
- 24** ENDOSCOPIC FINDINGS IN THE STOMACH AS A RESULT OF TREATMENT WITH NSAID
Avni Kryeziu, Ali Lahu, Fadil Sherifi, Ismet Bajraktari, Shend Kryeziu
- 29** КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ ДЕРМОСКОПСКИТЕ ТИПОВИ НА АКВИРИРАНИ НЕВУСИ И ВОЗРАСТА
Асс.Др.Силвија Дума, Проф.Др.Горге Цокич, Асс.Др.Христина Брешковска
- 39** PERIOPERATIVE CHARACTERISTICS IN DIABETIC VS. NON DIABETIC PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY
Vasil Papestiev, Sasko Jovev, Marija Gjerakaroska-Radovikj, Valentina Andova, Ljubica Georgievska-Ismail
- 45** DIAGNOSTIKIMI PRENATAL I KEQFORMIMEVE TË LINDURA TË ZEMRËS NË KOSOVË – PËRVOJË E SHKURTË NË KOSOVË
Rinor Bejiqi, Ramush Bejiqi, Ragip Retkoceri, Arlinda Maloku, Afërdita Mustafa, Nevzat Elezi

Profesional paper

- 51** EDUCATION OF FAMILY DOCTORS AND ADHERENCE TO GUIDELINES ON ANTIBIOTIC PRESCRIBING FOR ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS
Valentina Risteska Nejashnikj, Bekim Ismaili, Milka Zdravkovska, Katharina Stavrikj
- 59** КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ХИСТОМОРФОЛОШКИ ОДЛИКИ НА АНГИОГЕНЕЗАТА КАЈ РЕЦИДИВАНТНИТЕ ПТЕРИГИУМИ
Весна Марковска Челева, Лилјана Спасевска
- 65** ПОВРЗАНОСТ НА ПОЛИМОРФИЗМОТ C677T ВО ГЕНОТ MTHFR СО БЕЛОДРОБНАТА ЕМБОЛИЈА
Marjan Baloski, Daniela Buklioska Ilievska, Taner Hasan, Natasa Nedeska Minova, Natasha Petkovikj
- 70** ANXIETY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION SURVIVORS
Aneta Spasovska Trajanovska, Jorgo Kostov, Sevime Sallahi Pasholli
- 76** DYSMENORRHEA SYMPTOMS, INTENSITY OF PAIN AND COPING STRATEGIES AMONG STUDENT POPULATION IN REPUBLIC NORTH MACEDONIA
Daniela Ivanova Panova, Beti Zafirova Ivanovska, Aleksandra Atanasova Boshku, Viktorija Jovanovska
- 82** ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF SCHOOLCHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE TETOVO REGION
Veton Ademi, Sadi Bexheti, Ibrahim Behluli, Lutfi Zylbeari, Muhamed Tairi

Review

- 89** ТЕРАПИ МЕ PRP (PLATELETS RICH PLASMA / PRP)
Ilber BESIMI, Bekim Ismaili, Nevzat Elezi, Bujar Osmani
- 91** „УЛОГАТА НА ГЕНИТЕ TGF- β 1, HMG1, COX-2 И FLNA ВО КОЛОРЕКТАЛНАТА КАРЦИНОГЕНЕЗА “ – РЕВИЈАЛЕН ТРУД
д-р Бугар Османи
- 96** НЕЗАДОВОЛЕНИ МЕДИЦИНСКИ ПОТРЕБИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЈА
Ivan Barbov, Goce Kalcev, Aleksandar Smokovski

Case report

- 100** SPONTANEOUS PASSAGE OF A GIANT URETERAL STONE IN A 58 YEAR OLD WOMEN
Ilbert Ademi, Adnan Vrajnko, Majlinda Ademi, Nevzat Elezi, Bekim Ismaili,
- 104** CYSTADENOFIBROMA LIGAMENTI UTERI LATI LATERIS SINISTRI; CYSTITIS PARATUBARIS MESONEPHRICUS LATERIS SINISTRI; THEIR INCIDENCE, DIAGNOSTIC CHALLENGE AND TREATMENT
Vesna S. Antovska PhD. MD, Drage Dabeski Doc. MD, Irena Aleksioska Doc. MD, Zlateska Sofija MD, Komina MD
- 108** MALE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, AND CHALLENGE IN MALE LUPUS NEPHRITIS TREATMENT
- Dr Zoran Janevski, Prof. Dr. Vesna Ristovska, Doc. Dr. Irena Rambamova Busletic, Dr. Nikola Gjorgjievski, Dr. Igor Nikolov, Dr. Shqelkim Muaremi
- 113** A RARE CASE OF ERYTHROMELALGIA – CASE PRESENTATION
Kotori.M, Kocinaj A
- 117** REVERSE PIA FLAP IN HAND TRAUMA DEFECTS RECONSTRUCTION
Dr Nardi Kola, Dr Sokol Isaraj, Dr Albana Aleksii
- 121** SURGICAL TREATMENT OF GANGRENE OF THE URINE BLADDER, REVIEW OF THREE CASES
Ivchev J., Ivchev Lj.

Betimi i Hipokratit

Në çastin kur po hy në radhët e anëtarëve të profesionit mjekësor premtoj solemnisht se jetën time do ta vë në shërbim të humanitetit. Ndaj mësuesve do ta ruaj mirënjohjen dhe respektin e duhur. Profesionin tim do ta ushtroj me ndërgjegje e me dinjitet. Shëndeti i pacientit tim do të jetë brenga ime më e madhe. Do t'i respektoj e do t'i ruaj fshehtësitë e atij që do të më rrëfëhet. Do ta ruaj me të gjitha forcat e mia nderin e traditës fisnike të profesionit të mjekësisë.

Kolegët e mi do t'i konsideroj si vëllezër të mi.

Në ushtrimin e profesionit ndaj të sëmurit tek unë nuk do të ndikojë përkatësia e besimit, e nacionalitetit, e racës, e politikës, apo përkatësia klasore. Që nga fillimi do ta ruaj jetën e njeriut në mënyrë absolute. As në kushtet e kërcënimit nuk do të lejoj të keqpërdoren njohuritë e mia mjekësore që do të ishin në kundërshtim me ligjet e humanitetit. Këtë premtim po e jap në mënyrë solemne e të lirë, duke u mbështetur në nderin tim personal.

The Oath of Hippocrates

Upon having conferred on me the high calling of physician and entering medical practice, I do solemnly pledge myself to consecrate my life to the service of humanity. I will give my teachers the respect and gratitude which is their due. I will practice my profession with conscience and dignity. The health of my patient will be my first consideration. I will respect the secrets which are confided in me, even after the patient has died. I will maintain by all the means in my power, the honor and the noble traditions of the medical profession.

My colleagues will be my brothers.

I will not permit considerations of religion, nationality, race, party politics or social standing to intervene between my duty and my patient. I will maintain the utmost respect for human life from its beginning even under threat and I will not use my medical knowledge contrary to the laws of humanity. I make these promises solemnly, freely and upon my honor

Editorial Board

Medical Journal

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 25 (1) · 2020

Revistë Shkencore Nderkombëtare e Shoqatës së Mjekëve Shqiptarë të Maqedonisë
International Journal of Medical Sciences of the Association of the Albanian Doctors from Macedonia

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

Tel. i Kryeredaktorit / Contact: **+389 (0) 71 240 927**

Zhiro llogaria / drawing account: **200-000031528193**

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

Adresa e Redaksisë-Editorial Board Address: **Mehmed Pashë Deralla nr. 16, Tetovë**
e-mail: **shmshm@live.com**

Kryeredaktori

Prof. Dr. Nevzat Elezi

Editor-in-Chief

Nevzat Elezi, MD, PhD

Redaktorët

Dr. Sci. Besnik Bajrami, Boston, SHBA

Prof. Dr. Atilla Rexhepi, Tetovë, Maqedoni

Prof. Dr. Lul Raka, Prishtinë, Kosovë

Prof. Dr. Kastriot Haxhirexha, Tetovë Maqedoni - Dekan i

Fakultetit të Shkencave Mjekësore - Tetovë

Doc. Dr Rexhep Selmani, Shkup, Maqedoni

Editors

Besnik Bajrami, MD, PhD, Boston, USA

Atilla Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia

Lul Raka, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Kastriot Haxhirexha, MD, PhD, Tetovo, Macedonia - Dean of

Faculty of Medical Sciences - Tetovo

Rexhep Selmani, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Këshilli Redaktues

Nobelisti Prof. Dr. Ferid Murad, Hjuston, SHBA

Prof. Dr. Rifat Latifi, Arizona, SHBA

Prof. Dr. Alex Leventa, Jerusalem, Izrael

Prof. Dr. Sedat Üstündağ, Edirne, Turqi

Prof. asoc. dr. Avdyl Krasniqi, Prishtinë, Kosovë

Prof. dr. sci. Kirk Milhoan, Texas, SHBA

Dr. sci. Minir Hasani, Gjermani

Prof. dr. sci. Alfred Priftanji, Tiranë, Shqipëri

Prof. dr. sci. Naser Ramadani, Prishtinë, Kosovë

Prof. dr. Yovcho Yovchev, Stara Zagora, Bullgari

Doc. Dr. Skender Saiti, Shkup, Maqedoni

Prof. Dr. Milka Zdravkovska, Shkup, Maqedoni

Prof. dr. Gentian Vyshka, Tiranë, Shqipëri

Prim. dr. Gani Karamanaga, Ulqin, Mali Zi

Prof. dr. Ramush Bejiqi, Prishtinë, Kosovë

Dr. Sc. Spec. Meral Rexhepi, Tetovë, Maqedoni

Dr. Sc. Irfan Ahmeti Shkup Maqedoni

Editorial Board

Nobel Laureate Ferid Murad, MD, PhD, Houston, USA

Rifat Latifi, MD, PhD, Arizona, USA

Alex Leventa, MD, PhD Jerusalem, Israel

Sedat Ustundag, Edirne, Turkiye

Avdyl Krasniqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Kirk Milhoan, MD, PhD, Texas, USA

Minir Hasani, MD, PhD, Germany

Alfred Priftanji, MD, PhD, Tirana, Albania

Naser Ramadani, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Yovcho Yovchev, MD, PhD, Stara Zagora, Bulgaria

Skender Saiti, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Milka Zdravkovska, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Gentian Vyshka, MD, PhD, Tirana, Albania

Gani Karamanaga, MD, Ulcinj, Montenegro

Ramush Bejiqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova

Meral Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia

Irfan Ahmeti MD PhD Skopje Macedonia

DYSMENORRHEA SYMPTOMS, INTENSITY OF PAIN AND COPING STRATEGIES AMONG STUDENT POPULATION IN REPUBLIC NORTH MACEDONIA

Daniela Ivanova Panova MD¹, Beti Zafirova Ivanovska², Aleksandra Atanasova Boshku MD PhD¹, Viktorija Jovanovska MD PhD¹

¹Clinic for Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty Skopje

²Institute for Biostatistics, Medical Faculty Skopje

* Corresponding author.

e-mail address: dipanova@gmail.com

Medicus 2020, Vol. 25 (1): 76-81

ABSTRACT

Aim of this study is to present the symptomatology, intensity of pain as well as the coping practices among population of young university students in Republic of North Macedonia

A cross sectional study was conducted among 847 university students aged 19-23 years old. An instrument of the study was a specially designed Questionnaire which included the questions about the intensity of the pain measured by Visual Analogue Scale as well as the presence of specific symptoms marked on separately in a table.

Prevalence of dysmenorrhea is 72%. Our study showed that 52.5% of participants with dysmenorrhea had moderate pain with average pain score of 6.35 ± 2.2 according the Visual Analogue Scale (VAS). 33% had severe pain with scores ≥ 8 on the VAS.

Most prevalent symptoms were: pain in lower abdomen (98%), lower back pain and malaise (76%), irritability 63%, headache 58%, myalgia 56%, vertigo 42%, nausea and vomiting 41%, diarrhea 32%, faintness 16%.

The VAS score severity of symptoms correlated significantly with the intensity of the each of the symptoms.

Most of the dysmenorrhea participants consulted a family member or a friend about the condition and only 14% of them visited a doctor.

Half of them took over-the-counter medications on their own opinion and bed-resting with warm compressions on lower abdomen were their choice for self-care management.

Dysmenorrhea is a frequent condition but seldom addressed adequately both by the patients and the professionals.

Keywords: primary dysmenorrhea; pain intensity; Visual Analogue Scale; self-care strategies

INTRODUCTION

The normal menstrual cycle starts and ends with the menses in absence of pregnancy. The decay of the endometrium triggers a chain of processes where prostaglandins play key role in the shedding of the endometrium and control the amount of flow during the

menstruation. This is physiological process. Nevertheless, very often the balance is turned towards higher basal uterine tone, the contractions are more frequent and last longer, which results in ischemia and pain i.e. dysmenorrhea. Moreover the excess of prostaglandins synthesized could stimulate bronchioles, intestines and could cause contraction of smooth muscles of vessels and provoke bronchoconstriction, nausea, vomiting, diarrhea and hypertension (1). The symptomatology



can be of different extent and sometimes of debilitating nature and pose a need for medication, and can restrict the girls from everyday activities and school (2). The prevalence varies between 28% and 89.5%, depending on the author and the population studied (3). The perception of pain is individual and there are many ways to quantify the intensity of the symptoms. In the literature, there are self-reported pain perception scales such as the Visual Analogue Scale, Numeric Rating scale, Verbal descriptor Scale and others and algometry to measure the intensity of induced pain. (4) (5) (6) (7) (8) There are some researchers that even made a scoring system by scoring the intensity of each of the symptoms other than pain alone (7). On the other side, the impact of the condition on everyday life is very strong (9) (10). The aim of our study was to investigate the implications of this condition in our population.

MATERIAL AND METHODOLOGY

This study was designed as a cross-sectional observational study. An instrument was a specially designed Questionnaire which after the approval by the Ethics Committee of the Medical Faculty in Skopje, was disseminated among the female students in their first and second year of study. The students of medicine, informatics and security were addressed. The fulfillment of the questionnaire was during breaks between classes and the main investigator was on spot and available for clarifying. The participation was on a voluntary basis and no reward was offered.

The Questionnaire had several blocks of questions: beside demographic and epidemiological questions suggesting presence of risk factors for dysmenorrhea, there were questions about personal and gynecologic history as well as menstrual symptomatology. Those who answered positively for presence of dysmenorrhea, continued with the questions about the degree of pain, time of occurrence and duration, presence of other symptoms, the degree of impact on their everyday life and the coping strategies.

The pain was quantified with Visual Analogue Scale (VAS), a 10-centimeter long scale divided into 10 sections-1cm each, with mark 0 meant "NO PAIN" and 10 meant "STRONGEST, UNBEARABLE PAIN".

Second tool for quantification of the dysmenorrhea was a table in which the participants could express the presence of 10 other parameters except for the lower abdomen pain. At the same time, they could grade each of the symptoms as moderate, severe and very severe. These

parameters were: lower abdominal pain, lower back pain, headache, nausea/vomiting, diarrhea, asthenia, irritability, vertigo, myalgia, collapse. Special attention was put on the influence of the symptoms on everyday activities. For the purpose of this survey we analyzed the correlation of the VAS score with the intensity of each of the symptoms.

At the end, a voluntary-basis consultation with a gynecologist was offered to each participant.

RESULTS

The results of the study of a cohort of 847 students, studying on 3 State universities in our country (medicine, security and informatics sciences) are presented below. The participants were aged 18-23 years. Dysmenorrhea is a common problem in our population with prevalence of 72.4%, meaning 613 out of 874 answered positively on the question about dysmenorrhea.

Nearly half of the students with dysmenorrhea (47%), had pain during the first or the first and the second day of menses. Dysmenorrhea is more frequent between the students who answered that they have a member in the family with dysmenorrhea, meaning almost 84.5% had positive family history for dysmenorrhea (p<0.001).

The participants were offered a VAS, 0 to 10 scale on which they could quantify the severity of the pain during last 6 months. The zero mark meant no dysmenorrhea and 10 meant unbearable severe pain. The mean score of pain was 6.35 ± 2.2. Results from the Visual Analogue Scale for all participants in this study are presented in Table 1.

Table 1: severity of pain according Visual Analogue Scale

Severity of pain	Dysmenorrhea (%)
Mild (0-3)	63 (10.28%)
Moderate (4-7)	322 (52.53%)
Severe (8-10)	202 (32.95%)
No data	26 (4.24%)

Beside VAS, a table of symptoms was offered to the participants. Pain in lower abdomen was dominant in 98.6% (579) cases and out of them 29% (170) declared the pain as severe. The lower back pain was present in 76.2% (438) with mostly moderate intensity- 33.7% (194) of them.

General malaise was present in 76.2% (435) of dysmenorrhea participants and it was of moderate intensity in 39.9% (228).

Irritability was noted by 63% (354) participants and it was moderate in 28.5% (160).

During the menses 57.9% (338) participants had headache and 31.7% (185) described it as moderate

More than half, 56.5% (327) of the dysmenorrhea participants had myalgia declaring it as moderate in 32.3% (187).

Gastrointestinal symptomatology in the name of nausea and vomiting was reported by 40.9% (234), while fewer reported diarrhea -32.6% (185). These symptoms were mostly moderate intensity- 29.1% (166), 22.9% (130), accordingly.

Eighteen percent 18% (101) had faintness, while 12% (73) had vertigo.

The intensity of the symptomatology had been observed for normal everyday functioning in- 47.4% (213).

Table 2: Correlation between VAS score and separate symptoms

	Dysmenorrhea			p-level
	mild n (%)	moderate n (%)	severe n (%)	
Pain in lower abdomen				
yes	5 (93.22)	313 (99.37)	190 (98.96)	1vs2 p=0.0000 1vs3 p=0.0000 2vs3 p=0.62
no	4 (6.78)	2 (0.63)	2 (1.04)	
Lower back pain				
Yes	32 (57.14)	220 (71.66)	167 (87.89)	1vs2 p=0.03 1vs3 p=0.0000 2vs3 p=0.0000
No	24 (42.86)	87 (28.34)	23 (12.11)	
Headache				
Yes	20 (36.36)	177 (56.55)	124 (63.92)	1vs2 p=0.0056 1vs3 p=0.0003 2vs3 p=0.1006
No	35 (63.64)	136 (43.45)	70 (36.08)	
Nausea; vomiting				
Yes	7 (13.21)	97 (31.7)	121 (63.35)	1vs2 p=0.0061 1vs3 p=0.0000 2vs3 p=0.0000
No	46 (86.79)	209 (68.3)	70 (36.65)	
Diarrhea				
Yes	11 (21.15)	90 (29.22)	81 (42.63)	1vs2 p=0.23 1vs3 p=0.0047 2vs3 p=0.0022
No	41 (78.85)	218 (70.78)	109 (57.37)	
Malaise				
Yes	25 (46.3)	228 (74.27)	165 (86.84)	1vs2 p=0.0000 1vs3 p=0.0000 2vs3 p=0.0008
No	29 (53.7)	79 (25.73)	25 (13.16)	
Irritability				
Yes	18 (33.96)	189 (62.17)	136 (73.51)	1vs2 p=0.0001 1vs3 p=0.0000 2vs3 p=0.01
No	35 (66.04)	115 (37.83)	49 (26.49)	
Vertigo				
Yes	6 (11.11)	120 (39.09)	107 (56.61)	1vs2 p=0.0001 1vs3 p=0.0000 2vs3 p=0.0001
No	48 (88.89)	187 (60.91)	82 (43.39)	
Myalgia				
yes	15 (27.27)	165 (53.57)	133 (68.91)	1vs2 p=0.0003 1vs3 p=0.0000 2vs3 p=0.0007
No	40 (72.73)	143 (46.43)	60 (31.09)	
Faintness				
Yes	2 (3.7)	36 (11.88)	53 (28.8)	1vs2 p=0.073 1vs3 p=0.0001 2vs3 p=0.0000
No	52 (96.3)	267 (88.12)	131 (71.2)	

The table 2 shows the frequency and intensity of the symptoms accompanying menses, among different degrees of severity of dysmenorrhea.

The table shows the positive correlation of the VAS pain score with the severity of separate symptoms between mild, moderate and severe dysmenorrhea.

There was a separate question about the debilitating nature of the condition and we received answers that 18.4% (156) of them stay at home during the condition, 11.22% miss school, 13.11% sleep all the time, which all together gives us a score of 42.75% of the participants which are disabled for everyday activities. A small part of the participants -17.8% still go to school but with limited activities.

About the problem of dysmenorrhea 49.6% (420) of our participants have discussed with a family member (mother or sister), 24.2% (205) with a friend and the least of them, only 14.8% (125) consulted a professional.

Almost the half of the participants 49% (415) take an OTC medication mostly from NSAID group.,

Self-care strategies are employed by 63.2% (535) of the participants.

The tables that follow show the medication list and the self-care strategies employed.

Table 3: Medications

Do you use pain killers?	n (%)
yes	415 (48.99)
No	158 (18.65)
Missing	274 (32.35)
most used medications:	
ibuprofen lizinat	297
ketoprofen	89
nimesulide	41)
acetaminophen	23
metamizol	76
tropsii chloridum	45
naproxen natrium	22
metamizol natrium+kofein+B1	10
ibuprofen + paracetamol	9
other	33

Table 4: Self-care strategies

Do you practice self-care?	n (%)
Yes	535 (63.16)
No	54 (6.37)
missing	258 (30.46)
Antalgic position and bed rest	346 (40.85)
Warm compressions on the abdomen	242 (28.57)
Cold compressions on the abdomen	14 (1.65)
Hot beverages tee	207 (24.44)
Cold beverages	6 (0.71)
Folk medicine	12 (1.42)
Homeopathy	3 (0.35)
Acupuncture	4 (0.47)
Massage	108 (12.75)
Hypnosis	1 (0.12)

DISCUSSION

Dysmenorrhea is a frequent condition in adolescent and young adult population. The prevalence in our study is 72.4% which is in harmony with the most of the literature(11) (12) (13) (14)1.05-2.13 (15)

According the pathophysiology the excessive prostaglandin synthesis is culprit of the intensity and accompanying symptoms(1)

According the Visual Analogue Scale, more than half of our participants (52.5%) gave mean pain score of 6.35±2.2, which means moderate pain, while 32.95% of our participants with dysmenorrhea had severe pain mean VAS score =8.3.

The table 2 shows high association of the intensity of each of the symptoms with the severity of pain scored on VAS. This can be a proof that VAS score of pain is an excellent tool to describe the intensity of the condition and should be routinely used, while the description of each of the symptoms should be used in further evaluation and addressing each one of them.

In the literature there is evidence of difference in uterine blood flow indices in the group of patients with primary dysmenorrhea compared to healthy controls. Further there were differences not only on the first day of cycle but throughout whole cycle. Therefore the conclusion that primary dysmenorrhea is a disease of the whole cycle. (16) (17) The evident vasoconstriction was a promotor of excess prostaglandin synthesis in circulation which lead to the extra genital symptoms like nausea, vomiting,

diarrhea, faintness.

The timeframe of the symptom occurrence is set at the onset of the menstrual bleeding and last mostly the first and the second day which corresponds to the data in the published literature(18)

The extent of restriction in the everyday activities as a result to dysmenorrhea gives us the impact of this condition- Almost half of the participants have restriction in their activities and miss school/classes, a small number still attend school but with limited activities(19) . This fact alone as well as the repetitive nature of the condition brings the young person in emotional distress and lower the quality of life.

The positive familial history of dysmenorrhea showed to be very significant. There can be a pattern of learned and empirical behavior in the management of pain. It is the root cause of the “minimizing” the severity of the condition by the patients and thus it’s underreporting.

About the problem of dysmenorrhea half of our participants talked to a family member and 24.2% to a friend. Only 14.7% consulted a professional!! This is a proof of the low level of gynecology visits by this age group which may be due to stigma, shame and low level of trust. Similar results have been published by several international studies (20) (21) (19)

Half of our participants consume medication, on their own and mostly OTC medications of the NSAID group. This is at least incorrect use and leads to inadequate therapeutic effect, but sometimes may lead to side effects.

However, 42.17% of our participants consider that they either don’t or at least partially address the problem with success.

The self-care strategies depend on the cultural and sometimes social background (22) (23) (24). Among our students the most used self-care methods were antalgic position, bed rest and warm compressions on lower abdomen, as well as hot beverages- tee and more seldom massage. There were only 3 using homeopathy and 4 students using acupuncture to alleviate symptoms which means allopathic medicine is strongly established or there is no information about other kinds of treatments provided to our population.

The importance of addressing the issue of primary dysmenorrhea is forthcoming according latest research (25) They researched a large number of pregnancies and the newborns with a long term follow up till age of 12 and

concluded that the women with primary dysmenorrhea pre-conception had higher risk of developing psychological distress during third trimester and puerperium severity of the dysmenorrhea correlated to the severity of the distress.

CONCLUSIONS

Dysmenorrhea is very common problem of the young adult and adolescent population, still insufficiently addressed by the patients and the professionals.

Visual Analogue Scale is an excellent tool to measure intensity and severity of the symptoms.

Part of the patients follow the pattern of the family members of the family and consider that they should cope with stoicism beside the distress they suffer. The part takes advices from unfit counselor and considering taking pain medication is appropriate. This may have consequence inadequate medication, unproperly used and unwanted treatment effects.

On the other hand the professionals should pay attention to this otherwise healthy population, to their needs and to disseminate health knowledge to prevent further implications to their future reproductive life.

From public health point of view it is necessary to evaluate the policies for promotion of healthy life-styles and health information for this population.

REFERENCES

1. Marc A. Fritz, MD, Leon Speroff, MD. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Eight Edition Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Health Company; 2011. 1439 p.
2. Grandi G, Ferrari S, Xholli A, Cannoletta M, Palombari C, et al. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? J Pain Res. 2012; 74.
3. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. Hum Reprod Update. 2015 Dec;21(6):762-78.
4. Sung Y-T, Wu J-S. The Visual Analogue Scale for Pain Rating, Ranking and Paired-Comparison (VAS-RRP): a new technique for psychological measurement. Behav Assess Rev. 2018 Aug;50(4):1694-715.
5. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze

- Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scandinavian Journal of Pain*. 2016 Oct 1;13(1):67–75.
6. Voutilainen A, Pitkääho T, Kvist T, Vehviläinen-Julkunen K. How to ask about patient satisfaction? The visual analogue scale is less vulnerable to confounding factors and ceiling effect than a symmetric Likert scale. *J Adv Nurs*. 2016 Apr;72(4):946–57.
 7. Sultan C, Gaspari L, Paris F. Adolescent dysmenorrhea. *Endocr Dev*. 2012;22:171–80.
 8. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2011 Jun 1;41(6):1073–93.
 9. Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Oct 17;
 10. Houston AM, Abraham A, Huang Z, D'Angelo LJ. Knowledge, attitudes, and consequences of menstrual health in urban adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006 Aug;19(4):271–5.
 11. Al-Matouq S, Al-Mutairi H, Al-Mutairi O, Abdulaziz F, Al-Basri D, Al-Enzi M, et al. Dysmenorrhea among high-school students and its associated factors in Kuwait. *BMC Pediatr*. 2019 Mar 18;19(1):80.
 12. Loto OM, Adewumi TA, Adewuya AO. Prevalence and correlates of dysmenorrhea among Nigerian college women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;48(4):442–4.
 13. Monday I, Anthony P, Olunu E, Otohinoyi D, Abiodun S, Owolabi A, et al. Prevalence and Correlation between Diet and Dysmenorrhea among High School and College Students in Saint Vincent and Grenadines. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Mar 28;7(6):920–4.
 14. Ozerdogan N, Sayiner D, Ayranci U, Unsal A, Giray S. Prevalence and predictors of dysmenorrhea among students at a university in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Oct;107(1):39–43.
 15. Hu Z, Tang L, Chen L, Kaminga AC, Xu H. Prevalence and risk factors associated with primary dysmenorrhea among Chinese female university students: A cross-sectional study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019 Sep 17;
 16. Dmitrovic R, Peter B, Cvitkovic-Kuzmic A, Strelec M, Kereshi T. Severity of symptoms in primary dysmenorrhea—a doppler study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003 Apr;107(2):191–4.
 17. Dmitrović R. Transvaginal color Doppler study of uterine blood flow in primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Dec;79(12):1112–6.
 18. Ortiz MI, Rangel-Flores E, Carrillo-Alarcón LC, Veras-Godoy HA. Prevalence and impact of primary dysmenorrhea among Mexican high school students. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Dec;107(3):240–3.
 19. Wong CL. Health-related quality of life among Chinese adolescent girls with Dysmenorrhoea. *Reprod Health [Internet]*. 2018 May 16 [cited 2019 Nov 24];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5956793/>
 20. Menstrual problems and health-seeking behaviour in Hong Kong Chinese girls | HKMJ [Internet]. [cited 2020 Jan 26]. Available from: <https://www.hkmj.org/abstracts/v15n1/18.htm>
 21. Chia C, Lai JH, Cheung P, Kwong L, Lau FP, Leung K, et al. Dysmenorrhoea among Hong Kong university students: prevalence, impact, and management. *Hong Kong Med J [Internet]*. 2013 [cited 2020 Jan 27]; Available from: <http://www.hkmj.org/abstracts/v19n3/222.htm>
 22. Potur DC, Bilgin NC, Komurcu N. Prevalence of dysmenorrhea in university students in Turkey: effect on daily activities and evaluation of different pain management methods. *Pain Manag Nurs*. 2014 Dec;15(4):768–77.
 23. Ghaderi F, Asghari Jafarabadi M, Mohseni Bandpei MA. Dysmenorrhea and self-care strategies in Iranian female students: a regression modeling of pain severity and underlying factors. *Int J Adolesc Med Health*. 2016 Jul 18;29(6).
 24. Chen L, Tang L, Guo S, Kaminga AC, Xu H. Primary dysmenorrhea and self-care strategies among Chinese college girls: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019 Sep 18;9(9):e026813.
 25. Watanabe Z, Nishigori H, Tanoue K, Tanaka K, Iwama N, Satoh M, et al. Preconception dysmenorrhea as a risk factor for psychological distress in pregnancy: The Japan Environment and Children's Study. *J Affect Disord*. 2019 15;245:475–83.