



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETEFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PRİMER DİSMENORE HASTALARINDA KALSİYUM VE
D VİTAMİN EKSİKLİĞİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Derya Çolakerol

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2024



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PRİMER DİSMENORE HASTALARINDA KALSİYUM VE
D VİTAMİN EKSİKLİĞİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Derya Çolakerol

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cengiz Andan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	5
KISALTMALAR LİSTESİ.....	6
TABLolar DİZİNİ.....	7
FİGÜRLER DİZİNİ.....	8
ŞEKİLLER DİZİNİ	9
ÖZET	10
ABSTRACT	11
1. GİRİŞ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. KADIN ÜREME SİSTEMİ.....	14
2.1.1. KADIN ÜREME SİSTEMİNİN YAPISI	14
2.1.1.1 İÇ ÜREME ORGANLARI	15
2.1.1.1.1 OVARIUM	15
2.1.1.1.2 TUBA UTERİNA	16
2.1.1.1.3 UTERUS	17
2.1.1.1.4 VAGİNA	18
2.1.1.2 DIŞ ÜREME ORGANLARI	19
2.1.2 KADIN ÜREME SİSTEMİNİN FİZYOLOJİSİ	20
2.1.2.1 MENSTRUASYON VE MENSTRUAL SİKLUS	20
2.1.2.1.1 MENSTRUAL SİKLUS FİZYOLOJİSİ VE EVRELERİ	22
2.1.2.1.1.1 OVARIAN SİKLUS	23
2.1.2.1.1.1.1 FOLİKÜLER EVRE	23
2.1.2.1.1.1.2 OVULASYON EVRESİ	24
2.1.2.1.1.1.3 LUTEAL EVRE	25
2.1.2.1.1.2 ENDOMETRİAL SİKLUS	26
2.1.2.1.1.2.1 PROLİFERASYON EVRESİ	27
2.1.2.1.1.2.2 SEKRESYON EVRESİ	28
2.1.2.1.1.2.3 MENSTRUASYON EVRESİ	29

2.2.MENSTRUAL BOZUKLUKLAR	30
2.2.1 AMENORE	30
2.2.2 PREMENSTRUAL SENDROM	31
2.2.3 DİSFONKSİYONEL UTERUS KANAMASI	32
2.2.4 DİSMENORE	32
2.2.4.1 DİSMENORE TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİ	32
2.2.4.2 DİSMENORE SINIFLANDIRMASI	35
2.2.4.2.1 PRİMER DİSMENORE	35
2.2.4.2.1.1 PRİMER DİSMENORE RİSK FAKTÖRLERİ	36
2.2.4.2.1.2 PRİMER DİSMENORE PATOFİZYOLOJİSİ	37
2.2.4.2.1.3 PRİMER DİSMENORE TEDAVİSİ	42
2.2.4.2.2 SEKONDER DİSMENORE	56
3.MATERYAL VE METOD	57
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	58
3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	58
3.3 ÇALIŞMANIN ETİK YÖNÜ	59
3.4 İSTATİKSEL YÖNTEM	59
4. BULGULAR	59
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	72
7. KAYNAKÇA	73

TEŞEKKÜR

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, bilgisi ile hepimizi aydınlatan çok sayın Doç. Dr. Orhan Şahin hocama, sayın Doç. Dr. Hüseyin Kıyak'a, sevgili Op. Dr. Sibel Gülova hocama;

Eğitim hayatımıza katmış olduğu engin bilgi ve tecrübeleriyle çalışma şansı bulduğumuzdan dolayı bizleri şanslı hissettirdiği için ayrıca tezime vermiş olduğu destekten ötürü çok kıymetli Doç. Dr. Cengiz Andan'a;

Hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve daima tecrübeleri ile bizi aydınlatan ve eğitimime çok büyük katkılar sağlayan sevgili uzmanlarıma;

Bana mesleğe dair çok şey öğretmiş olan sevgili kıdemlilerime ve birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım doğumhane, servis, poliklinik, acil hemşirelerine, çalışkan tıbbi sekreterlerimize;

Her zaman ameliyathanede tüm mevcudiyeti ile yanımızda olan, yetenekli, çalışkan, özverili çok sevgili ameliyathane hemşire ve personel ekibine;

Ömrüm boyunca desteklerini, sevgilerini, şefkatlerini, iyiliklerini hissettiğim, hayatımın her anında arkamda dağ gibi duran, ilköğretimle başlayıp bugüne kadar devam eden tüm eğitim hayatım boyunca destekleriyle yanımda olup bu zamanlara gelmemdeki en büyük emek sahibi olan gizli kahramanlarım, bu gururun esas sahipleri, en büyük şanslarım olan sevgili babama ve canımın içi fedakâr anneme,

Her zaman desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim, aynı meslekte olmaktan onur ve gurur duyduğum çok sevgili eşim Aykut Çolakerol'a,

Ve tabiki en değerli varlıklarım, şükür sebeplerim, iyikilerim, sevginin sonsuz sahipleri, bir bakışlarıyla bir gülüşleriyle yolumu aydınlatan bana ışık olan iki güzel evladım canım kızım Asya Çolakerol ve canım oğlum Arel Çolakerol'a

Sonsuz teşekkürlerle.

KISALTMALAR LİSTESİ

GnRH: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

LH: Luteinizan Hormon

HCG: İnsan Koryonik Hormon

PMS: Premenstruel sendrom

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

PD: Primer Dismenore

PG: Prostoglandin

NSAİİ: Nonsteroidantiinflamatuvar İlaç

COX: Siklooksijenaz

LPN: Laparoskopik Presakral Nörektomi

LUNA: Laparoskopik Uterin Sinir Ablasyonu

SP6: Salyinjiao

TENS: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu

Vit D: D Vitamini

7-DHC: 7- dehidrokolesterol

D2 vitamini: Ergokalsiferol

D3 vitamini: Kolekalsiferol

DBP: D vitamini Bağlayıcı Protein

PTH: Parathormon

RANK: Reseptör activator nucleus factor

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1: DEMOGRAFİK VE DİĞER SAĞLIK PARAMETRELERİ

TABLO 2: BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

TABLO 3: SPEARMAN KORELASYON ANALİZİ

FİGÜRLER DİZİNİ

FİGÜR 1: KALSİYUM DÜZEYİ

FİGÜR 2: D VİTAMİNİ DÜZEYİ

FİGÜR 3: D VİTAMİNİ DAĞILIMI

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1.1.1: Kadın üreme sistemi

Şekil 2.1.1.1.2.1: Fallop tüpü bölümleri

Şekil 2.1.1.2.1: Dış genital organlar

Şekil 2.1.2.1.1: Uterus, Hipofiz ve Yumurtalık hormonlarında meydana gelen değişikliklerle birlikte adet döngüsünün farklı aşamalarının şematik gösterimi

Şekil 2.1.2.1.1.1: Menstruasyonun hormonal kontrolü

Şekil 2.1.2.1.1.2.1: Endometriyal siklusun evreleri

Şekil 2.1.2.1.1.2.3.1: Ovaryumdaki foliküler gelişimin, endometriyum tabakasının ve vücut sıcaklığının menstrual siklus sırasında değişimi

Şekil. 2.2.4.2.1.3.1: Akupunkturda Belirlenen Meridyenler Boyunca Deriye Özel İğneler Yerleştirilir

Şekil. 2.2.4.2.1.3.2: Akupresör Noktaları

Şekil. 2.2.4.2.1.3.3: Tens Uygulama Noktaları

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda, Primer Dismenore'si olan bireylerde dismenorenin kalsiyum ve D vitamini düzeyi ile ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 15.10.2020 - 15.10.2023 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğimize başvuran bireylerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 100 olgu (Primer Dismenoresi olan 50 olgu ve Primer Dismenoresi olmayan 50 olgu) alındı. Tüm bireylerin demografik özellikleri (yaş), gravida, parite, abortus, küretaj, boy, kilo, vücut kitle indeksi bilgileri ile birlikte kalsiyum ve D vitamini düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Primer dismenore tanısı alan hastaların yaş ortalaması $26,96 \pm 8,31$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $32,16 \pm 8,10$ idi. D vitamini düzeyi açısından, hasta grubunun ortalama D vitamini düzeyi $16,85 \pm 8,92$ ng/mL, kontrol grubunun ise $14,78 \pm 9,53$ ng/mL idi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,306$). Primer dismenore tanısı alan hastaların ortalama kalsiyum düzeyi $9,55 \pm 0,37$ mg/dL, kontrol grubunun ise $9,47 \pm 0,38$ mg/dL idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,256$).

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları, primer dismenore ile kalsiyum ve D vitamini düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki olmadığını ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Primer Dismenore, kalsiyum, 25-hidroksi Vitamin D, Vitamin D eksikliği

ABSTRACT

Aim: This study aimed to determine whether there is an association between calcium and vitamin D levels and dysmenorrhea in individuals with primary dysmenorrhea.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of individuals who presented to our Obstetrics and Gynecology Clinic between October 15, 2020, and October 15, 2023. A total of 100 cases were included in the study: 50 cases with primary dysmenorrhea and 50 cases without. We recorded all individuals' demographic characteristics, including age, gravida, parity, history of abortions and curettage, height, weight, body mass index (BMI), and calcium and vitamin D levels.

Results: The mean age of patients diagnosed with primary dysmenorrhea was 26.96 ± 8.31 , while the control group's mean age was 32.16 ± 8.10 . In terms of vitamin D levels, the mean vitamin D level was 16.85 ± 8.92 ng/mL in the patient group and 14.78 ± 9.53 ng/mL in the control group, with no statistically significant difference ($p = 0.306$). The mean calcium level in patients with primary dysmenorrhea was 9.55 ± 0.37 mg/dL compared to 9.47 ± 0.38 mg/dL in the control group, which was not statistically significant ($p = 0.256$).

Conclusion: The findings of this study reveal that there is no direct relationship between primary dysmenorrhea and calcium and vitamin D levels.

Keywords: Primary Dysmenorrhea, calcium, 25-hydroxy Vitamin D, Vitamin D deficiency

1.GİRİŞ

Dismenore, menstruasyon döneminin ağrılı olması olarak tanımlanır. Ağrı, kadınların günlük aktivitelerini engelleyebilecek kadar şiddetli olabilir ve genellikle bulantı, kusma, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi semptomlarla birlikte görülür. Bu nedenle dismenore, jinekolojik poliklinik başvurularının yaygın bir nedenidir.

Dismenore, menstruasyonu olan kadınların %60'ını etkileyen sık görülen bir jinekolojik sorundur (Burnett MA ve ark., 2005). Menopoz öncesi dönemde kadınlarda dismenorenin %52 ile %93 arasında görüldüğü belirtilmektedir (Nasir I. BET ve ark., 2004; Derman O KO ve ark., 2004). Chen Huei-Mein ve arkadaşları, Birleşik Devletler'de yaptıkları bir araştırmada, adölesanlarda dismenore ağrısının %42'sinde şiddetli, %33'ünde orta, %25'inde ise hafif düzeyde menstruel kramp olarak hissedildiğini gözlemlemişlerdir (Chen Huei-Mein CC-H ve ark., 2004).

Dismenore, menstruasyon öncesi ve sırasında tekrarlayan ağrılı kramplarla karakterize olup altta yatan herhangi bir pelvik patoloji bulunmazken varlığında primer dismenore ve altta yatan patolojik bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkabilir ve bu durumda sekonder dismenore olarak adlandırılır. Ağrı genellikle suprapubik bölgede keskin ve spazmodiktir, ancak bazen sırt veya bacaklara yayılabilir (Osayande ve ark., 2014).

Dismenore ağrısı ve eşlik eden semptomlar, duygudurum bozukluklarına, günlük aktivitelerde kısıtlamalara ve performans düşüklüğüne neden olabilir, bu da yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Kadınlar bu nedenle iş gücü kaybı yaşayabilir veya eğitim hayatlarında zorluklarla karşılaşabilirler.

Primer dismenore patogenezinde prostaglandinlerin rolü olduğu düşünölmektedir. Menstruasyon döneminde yüksek miktarda salgılanan prostaglandinler, uterus kas aktivitesini arttırarak myometrial hiperkontraktilite oluşturur ve uterusda hipoksi gelişmesine neden olur, bu da ağrıya yol açar.

Primer dismenore tedavisi, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), oral kontraseptifler, tokolitik ilaçlar ve farmakolojik, akupunktur, fiziksel egzersizler, transkutaneeal elektrik stimölasyonu (TENS), D vitamini, E vitamini, omega 3 yağ asitleri, zencefil gibi alternatif nonfarmakolojik ve cerrahi yöntemleri içerir.

Araştırmalar, menstrüel bozuklukların gelişimi ve tedavisinde vitamin ve minerallerin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Kalsiyum, sinir uyarılarına karşı kas hücrelerinin yanıtını düzenleyerek bir stabilizatör olarak işlev görür. Kalsiyumun normal kas tonusunu koruyarak dismenorede görölen menstrüel krampları önleyebileceği belirtilmektedir. Kalsiyum eksikliğinde kas spazmı ve kasılmaların artabileceği öne sürölmüştür (Balbi CMusone ve ark., 2000). Uterusta artan kas kasılmasına bağılı olarak uterin kan akışı azalabilir ve bu da ağrıya yol açabilir. Ayrıca, yetersiz kalsiyum alımı vücuttaki su tutulumunun artmasına ve menstrüel dönemdeki ağrının artmasına neden olabilir (Hudson T ve ark., 2007). Dismenorede kalsiyum kullanımının kesin dozuyla ilgili net kanıtlar henüz sunulmamıştır (Collins Sharp BA ve ark., 2002; Proctor M ve ark., 2009).

Vitamin D, uterus düz kas kasılmaları ve hücre çoğalması gibi etkileriyle uterus fonksiyonları için önemli bir role sahiptir (Sayem ASM, Giribabu N ve ark., 2018). Vitamin D'nin uterus düzeylerini düzenlemek için Vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla işlev gördüğü gösterilmiştir (Pawlowska E ve ark., 2016). Uterusta menstrüel siklusun foliküler ve luteal fazlarında VDR'nin ifade edildiği bulunmuştur (Sayem ASM, Giribabu N ve ark., 2018). Uterusta D vitamini

prostaglandin seviyelerini düzenleyebilir (Moreno ve ark., 2005). D vitamini, primer dismenorede ağrı kontrolünde endometriyumda prostaglandin sentezini engelleyerek siklo- oksijenaz 2 (COX2)'nin baskılanmasına neden olabilir ve 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenazın up-regülasyonu sonucu prostaglandin inaktivasyonunda artış sağlayabilir (Lerchbaum E ve ark., 2014; Colonese F ve ark., 2015). D vitamini düzeyinin yetersizliği, prostaglandin üretiminin artmasına veya bağırsak kalsiyum emiliminin azalmasına bağlı olarak primer dismenore şiddetinde artışa neden olabilir. D vitamini ve kalsiyum alımı, primer dismenore şiddetini ve sistemik semptomları azaltabilir ve bu da analjezik kullanımında azalmaya yol açabilir. Bu nedenle, D vitamini ve kalsiyum takviyelerinin kullanımı dismenoreyi hafifletebilir.

Bu çalışma, primer dismenorede kalsiyum ve D vitamini eksikliğinin rolünü belirlemeyi ve tedavi konusunda rasyonel bir yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır. Bununla birlikte, iş gücü kaybını azaltma ve yaşam kalitesini artırma gibi sosyal etkilerin de olabileceği düşünülmektedir

2. GENEL BİLGİLER

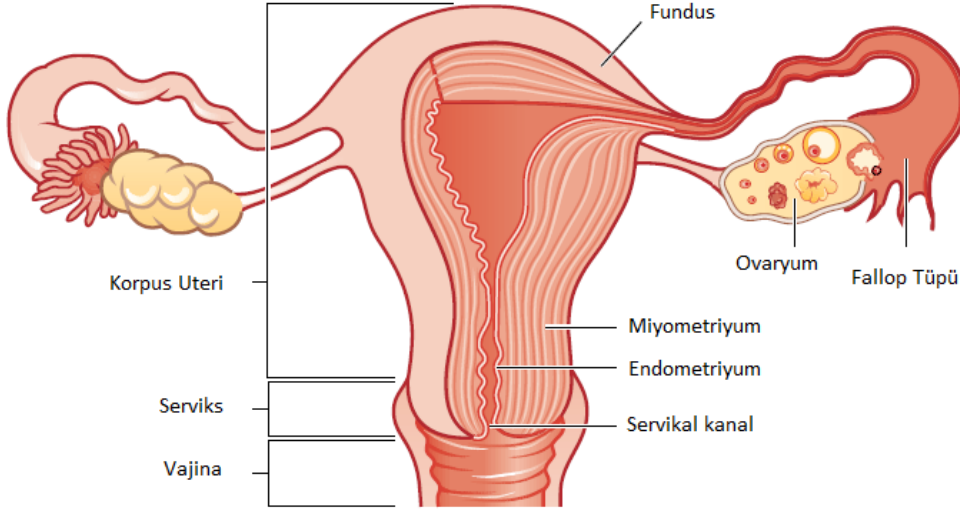
2.1.Kadın Üreme Sistemi

2.1.1.Kadın Üreme Sisteminin Yapısı

Kadın üreme sistemi; pelvis boşluğunda pelvik taban kasları tarafından desteklenmiş iç üreme organları ve perinede bulunan dış üreme organları olarak iki gruptan oluşmaktadır (Yıldırım M, 2003).

2.1.1.1 İç Üreme Organları

Kadın iç üreme organları içten dışa ovarium, tuba uterina, uterus ve vaginadan oluşmaktadır (Yıldırım M, 2003).



Şekil 2.1.1.1.1 Kadın üreme sistemi (Reece EA ve ark...2010).

2.1.1.1.1 Ovarium

Ovariumlar, pelvis içerisinde sağ ve solda olmak üzere iki adet bulunan, erkekteki testislerin homoloğu olan yapılar olarak bilinirler. Reprodüktif dönemdeki bir kadında, ovarium 2,5-5 cm uzunluğunda, 1,5-3 cm genişliğinde, 0,6-1,5 cm kalınlığında ve 3-5 gram ağırlığında grimsi pembe renktedir. Ergenlik öncesi dönemde yüzeyi daha homojen ve pürüzsüz olurken, yaş ilerledikçe düzensizleşmeye başlar; ayrıca menopoza ile birlikte hacmi azalır (Baran E ve ark., 2016; Klosterman L, 2010; Yıldırım M, 2003).

Ovariumlar, ligamentum ovaria proprium ile uterusu, ligamentum suspensorium ile pelvise bağlanır. Temel fonksiyonları, dişi üreme hücresi olan ovumu ve anterior hipofiz bezinin kontrolünde dişi cinsiyet hormonları olan östrojen ve progesteronu üretmektir (Haroun HS, 2016).

Overlerde folikül sayısı doğumda yaklaşık olarak 2 milyon kadarken, 7 yaşında sayı 300 bine düşmekte olup yaşam boyunca giderek azalır ve 40 yaşında birkaç yüze kadar iner (Baran E, 2016).

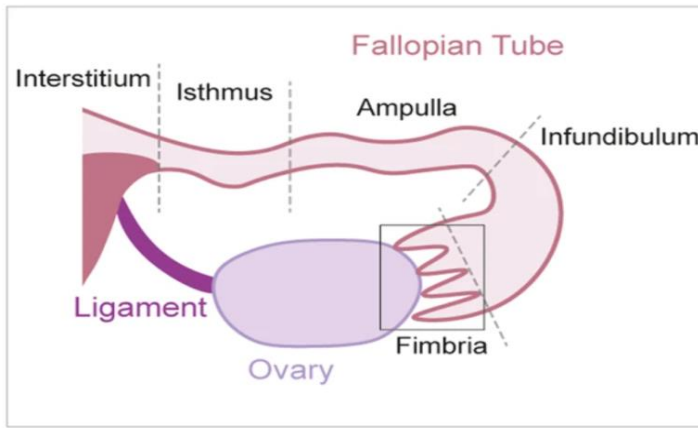
Pubertenin başlamasıyla üreme çağı boyunca her ay çok sayıda folikül gelişirken, bunlardan sadece bir tanesi döllenmeyi gerçekleştirebilecek tam olgunluğa ulaşabilir. Döllenme gerçekleşmez ise bu olgunlaşan ovum yaklaşık 10 gün sonra vücuttan dışarı atılır.

2.1.1.1.2 Tuba Uterina

Uterusun fundusundan ovariumlara doğru uzanarak overler ile uterus arasında bağlantı sağlayan yaklaşık 10-12 cm uzunluğundaki çift musküler yapıya fallop tüpü adı verilir. Fallop tüpleri medialde uterin kaviteye, lateralde ise periton boşluğuna açılmaktadır. Fallop tüpleri, lateralden mediale doğru infundibulum, ampulla, isthmus ve interstisyum olmak üzere 4 ana bölümden oluşmaktadır. Fallop tüplerinin lateral ucu olan infundibulum kısmı huni şeklinde olup fimbria adı verilen saçaklı yapıdadır. Fimbria ovulasyonda ovariumdan atılan ovumu yakalayarak tuba uterinanın içine yönlendirmek için hareketli bir yapıya sahiptir.

Fallop tüpleri düz kas tabakasından oluşmakta olup peristaltik hareketleri ve mukozasındaki siliaları sayesinde ovumu uterusu iletmektedir. Ampulla bölümü geniş ve ince duvarlı iken İsthmus kısmı dar ve kalın duvardan oluşmaktadır. İnterstisyum adı verilen median kısmı ise uterusun iç kısmında yer almaktadır (Rendi MH, 2012).

Fallop tüpünden salgılanan sekresyonlar, sperm ve ovumun döllenmesi için uygun koşulları oluşturacak bileşenleri içermektedir. Ovum, spermilerin iletilmesiyle tuba uterina içerisinde fertilize olmakta ve döllenmiş yumurta 5-7 gün içerisinde implantasyon için uterusu ulaşmaktadır.



Şekil 2.1.1.1.2.1 Fallop tüpü bölümleri (Alzamil L ve ark...2021)

2.1.1.1.3 Uterus

Pelviste, mesane ve rektum arasında bulunmaktadır. Uterus içi boş, önden arkaya basık, ters dönmüş armut şeklinde, kalın muskuler yapıda bir pelvik organdır. Muskuler yapısı üç katmandan oluşmaktadır. Dıştan içe periton ile kaplı olan perimetrium, rahmin kasılmasını sağlayan düz kas liflerinden zengin, kalın kas yapısına sahip myometriyum, bazal ve fonksiyonel olarak iki tabakadan oluşan, zengin vaskülarizasyona sahip endotel tabaka olan endometriyumdan oluşmaktadır. Endometriyumun bazal tabakası, derinde myometriyumun sınırındadır; fonksiyonel tabakası ise daha yüzeysel olup endometriyumun üçte ikisini oluşturmaktadır. Her menstrüel siklus döneminde endometriyum epitelinde

yaklaşık olarak 1.5 mm kalınlaşma meydana gelir. Gelişmekte olan embriyonun yerleştiği endometrium tabakası, ovumun membrana yerleşmesiyle desidua adını alır. Döllenmenin gerçekleşmediği durumda ise kalınlaşan endometrium tabakası vajinadan atılarak dökülür.

Uterus, fundus, korpus, isthmus ve serviks olmak üzere dört kısımdan oluşmaktadır (Mantle J ve ark., 2004). Uterusun tuba uterinaların bilateral açıldığı kubbe şeklindeki üst bölümü fundustur. Uterusun en fazla kısmını korpus bölümü oluşturur; gebelik durumunda daha genişlemektedir. İsthmus, uterusun korpus ve serviks bölümü arasında kalan dar kısmıdır. Serviks ise uterusun en alt kısmında, bağ doku ve düz kas yapısından oluşan vajinaya açılan kanal bölümüdür (Colvin CW ve ark., 2013). Serviksten östrojen etkisiyle endoservikal mukozadan mukozal sekresyonlar salgılanır. Serviks, zararlı mikroorganizmaların uterusu geçişini engelleyen; spermin ise uterusu geçişini sağlayan seçici geçirgen bir yapıya sahiptir. Uterus, doğum yapmamış bir kadında yaklaşık olarak genişliği 5-6 cm, uzunluğu 8-9 cm, ağırlığı ise 30-50 gr'dır (Yıldırım, 2003). Çocukluk ve postmenopozal dönemde ise daha küçük boyutlardadır.

2.1.1.1.4 Vagina

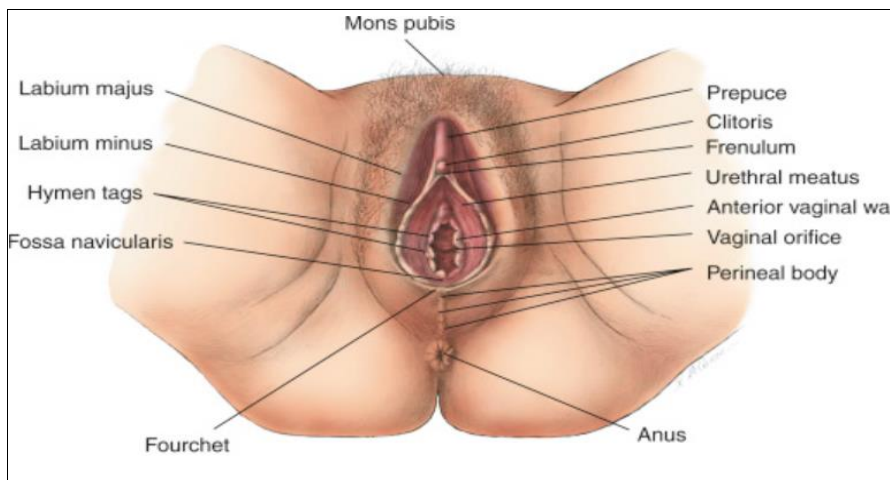
Uterus ile dış genital bölge arasında, ön duvarı 7,5 cm, arka duvarı 9 cm uzunluğunda mukoza, kas ve dış çeper yapılarından oluşan fibromuskuler yapıda bir kanaldır (Rendi MH ve ark., 2012). En yüzeyde olan mukoza tabakası, yassı hücrelerden oluşmaktadır. Hormonlara duyarlı olan bu epitel tabaka, çocukluk ve menopozal dönemde bir iki katdan oluşan ince bir yapıya sahipken reproduktif dönemde yaklaşık 30 kat hücre tabakasından oluşmaktadır (JJ. HW ve ark., 1985). Vajinanın rugae adı verilen dış üçte birlik kısmının katlanması ile oluşan çıkıntıları vardır. Rugaelar, cinsel ilişki ve doğum esnasında uzayarak

gerilme imkanı sağlamaktadır (Haroun HS ve ark., 2016). Vajinada salgı bezi bulunmamaktadır. Vajinal salgı, serviks ve endometrial sekresyonlardan kaynaklanmaktadır (Baran E ve ark., 2016). Vajinanın pH'ı 4-4,5 olup asidik bir yapıya sahiptir. Bu asidik yapı, patojen bakterilere karşı bariyer görevi üstlenmektedir (Yıldırım, 2003).

2.1.1.2 Dış Üreme Organları

Kadın dış genital organları mons pubis, labium majus, labium minus, klitoris, bulbus vestibuli, glandulae vestibularis ve perineden oluşmaktadır ve bu yapılar vulva olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.1.1.2.1) (Haroun HS ve ark., 2016).

Mons pubis, vulvanın anterior kısmında üçgen şeklinde, üzeri kıllı deri ile kaplı ve altı yağ dokusu ile örtülü bir bölgedir (Rendi MH ve ark., 2012). Labium majus, büyük miktarda yağ dokusu ve ince bir düz kas tabakasını örten deri katlarıdır. Labium minus ise yağ ve kıl hücresi içermeyen, kan damarları ve sinir uçlarından zengin olan, vaginal açıklığı örterek mikropların içeri girmesini engelleyen sürekli nemli bir yapıdır. Klitoris ise yoğun sinir uyarımına sahip olmasıyla cinsel ilişkide haz duygusunun oluşmasında rol oynayan, mons pubisin altında yer alan bir yapıdır (Klosterman L ve ark., 2010).



Şekil 2.1.1.2.1 Dış genital organlar (Comprehensive Gynecology- 7th Edition.Şubat 2021).

2.1.2.Kadın Üreme Sisteminin Fizyolojisi

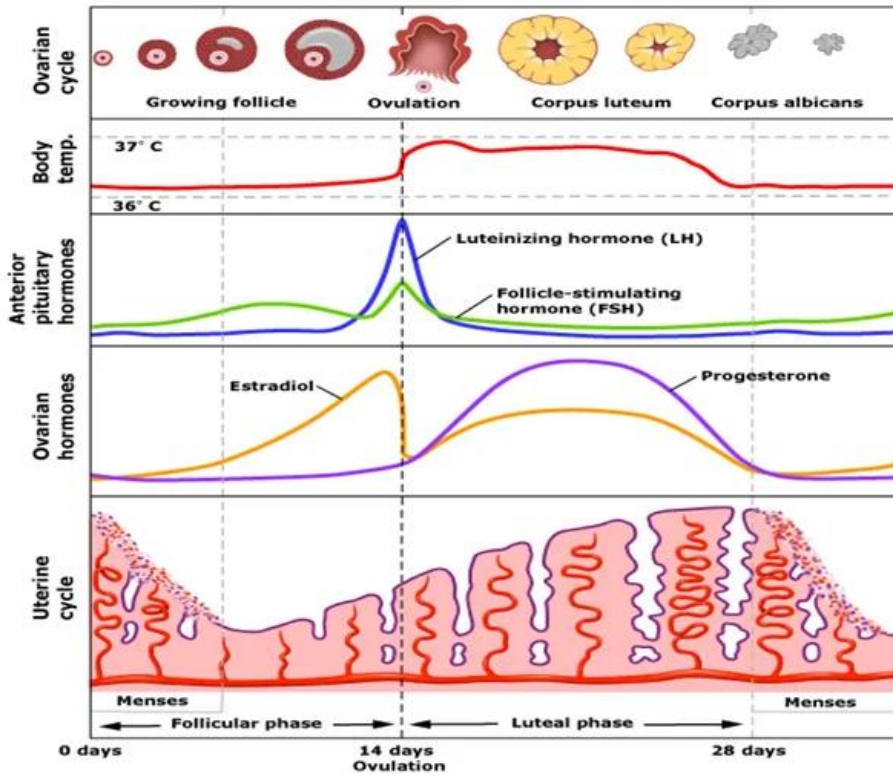
İnsan üreme sistemi, neslin devamlılığını sağlamakla görevlidir. Kadın ve erkek üreme sistemlerinde rol alan organlar ve yapılar farklıdır. Kadınların üreme dönemi, menstrual siklusun olduğu yaş aralığı ile sınırlıdır, ancak erkeklerde üreme dönemi daha uzun sürelidir (Coşkun A, 2016). Kadınların üreme çağı, ergenlik dönemi (11-14 yaş) ile başlayıp menopoza dönemine (40-45 yaş) kadar devam eder (Haroun HS, 2016).

2.1.2.1 Menstruasyon ve Menstrual Siklus

Menstruasyon, hipotalamus, hipofiz ve over tarafından salgılanan hormonların etkisiyle uterus endometrium tabakasının gelişmesi sonrasında gebelik gerçekleşmediği takdirde gelişen tabakanın dökülmesiyle sonuçlanan fizyolojik bir durumdur. Kadınlar için üreme göstergesi olan menstruasyon, önemli bir yere sahiptir. Menstruasyon süresi kadınlarda farklılık gösterebilir, ancak genellikle ortalama 5 gün sürer ve 30 ml kan kaybedilir (Abbott J ve ark., 2014). Menstruasyon kanamasının büyük miktarı arteriyel kaynaklıdır, ancak çok az miktarı venöz kandır. Menstruasyon kanama süresinin 3-7 gün ve kaybedilen kan miktarının 30-80 ml arasında olması normal kabul edilir. İlaçlar, kan hastalıkları, kan pıhtılaşma bozuklukları gibi birçok faktör menstruasyon kanamasını etkileyebilir (Thiyagarajan ve ark., 2023). Kadınlarda menstruasyon döneminin fizyolojik etkilerinin yanı sıra psikolojik etkileri de olabilir (Güngördü Y, 2019).

Menstrual siklus, menstruasyon kanamasının başladığı ilk gün başlayıp bir sonraki menstruasyon kanamasının ilk gününe kadar devam eden süreçtir. Menstrüel siklus, ovariumdan oosit atılımında ve uterusun gebelik için uygun şartlara gelmesinde etkilidir (Duman, 2019). Menstrual siklus genellikle yaklaşık 28 gün sürer. Menstrual siklusun 21-35 günde bir olması normal kabul

edilir (Widmaier EP ve ark., 2010). Menstrual siklus, ilk menstrual kanamanın başladığı menarş ile başlayıp menopoz döneminin başlangıcı olan son menstrual kanamaya kadar her ay siklik olarak tekrarlanır ve genital sistemle birlikte tüm sistemleri etkileyen hormonal değişiklikler ve kanama ile karakterizedir (Akayrak ve ark., 2016). Menstruel siklusun ilk dönemlerinde düzensiz olmasının nedeni anovulasyondur (Cakır M ve ark., 2007). Menstrual siklus boyunca fizyolojik, histolojik ve hormonal değişimler meydana gelir.



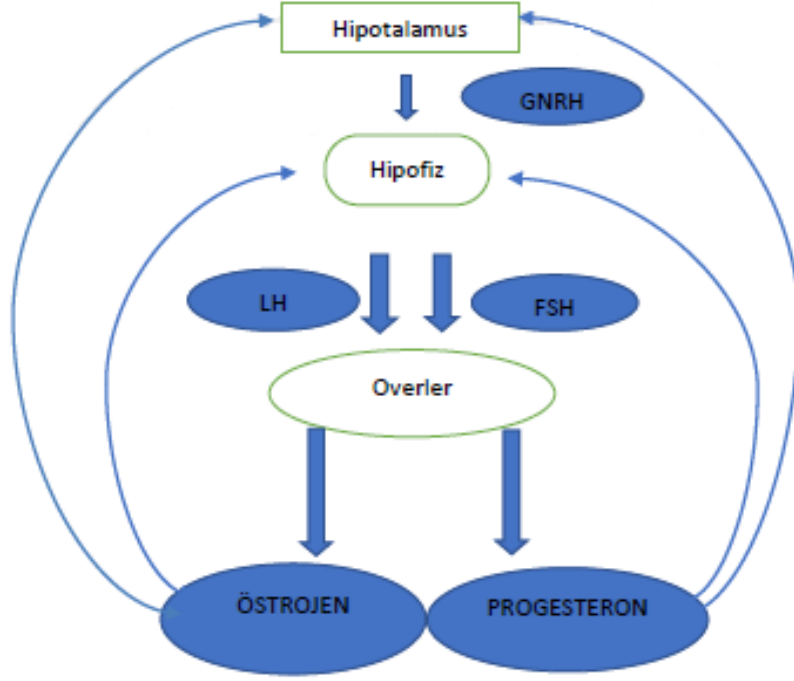
Şekil 2.1.2.1.1 Uterus, Hipofiz ve Yumurtalık hormonlarında meydana gelen değişikliklerle birlikte adet döngüsünün farklı aşamalarının şematik gösterimi

2.1.2.1.1 Menstrual Siklus Fizyolojisi ve Evreleri

Kadın üreme organları, menstrual siklus döneminde fertilizasyon ve gebelik için hazırlanır. Her menstrual siklusta oosit gelişir ve olgunlaşarak dölleme için hazırlanır. Endometrium ise fertilize ovumun yerleşebilmesi için kalınlaşır. Eğer oosit dölleme olmazsa, bu kalınlaşan endometrium tabakası dökülerek menstruasyon kanamasını oluşturur (Sevil ve ark., 2008).

Menstruel siklusun sağlıklı gelişebilmesi için 5 faktör gereklidir:

- Hipotalamustan gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) salgılanarak hipofiz bezinin uyarılması
- Hipofiz bezinden GnRH etkisi ile ovariumu uyarmaya yetecek kadar gonadotropin salgılanarak ovariumların uyarılması
- Ovariumlarda gonadotropinin uyarabileceği, östrojen sentez ve salgısı için gerekli enzim mekanizmalarının çalıştığı foliküllerin bulunması
- Uterusun endometrium tabakasının hormonal uyarılara karşı yeterli cevap oluşturabilecek kapasiteye sahip olması
- Menstruasyon kanama akışının gerçekleşebilmesi için genital sistem anatomik yapısının normal olması (Köylü, 2018)



Şekil 2.1.2.1.1.1 Menstruasyonun hormonal kontrolü

Menstrual siklus, hormonların etkisiyle over ve endometriumda meydana gelen menstruel değişimler nedeniyle ovarian siklus ve endometrial siklus olarak iki bölüme ayrılmaktadır (Sevil ve ark., 2008).

2.1.2.1.1.1 Ovarian Siklus

Ovarian siklus, hormonların etkisiyle overde folikülün olgunlaşarak atılması aşamasıdır. Ovarian siklus yaklaşık olarak her 28 günde bir döngüsel olarak tekrarlanmaktadır. Folikülün olgunlaşarak overden atılması olayına ovulasyon denilmektedir. Ovulasyon genellikle menstrual siklusun 12-14. günlerinde gerçekleşir. Ovarian siklus, foliküler evre, ovulasyon evresi ve luteal evre olmak üzere üç önemli evreden oluşmaktadır (Doğan H ve ark., 2020).

2.1.2.1.1.1.1 Foliküler Evre

Foliküler evre, menstrual siklusun ilk günü (menstruasyonun 1. günü) başlayıp ovulasyonun olduğu 10-14. güne kadar devam eden süreçtir (Koç Bebek A, 2018). Foliküler evrede ön hipofiz bezinden salgılanan folikül stimüle edici

hormon (FSH) etkisi baskındır. FSH hormonu overi uyarır ve folikül gelişimi başlar. Her siklus yaklaşık 6-12 folikül uyarıyla birlikte gelişme aşamasına girer. FSH ve luteinizan hormon (LH) uyarısı ile foliküllerin çevresi granüloza ve teka hücreleri tarafından sarılır. Bu uyarının etkisiyle folikül çevresini saran granüloza hücrelerinden östrojen salınmaya başlar. Östrojen salgısının artmasıyla folikül gelişimi de artar (Uğraş S, 2018). Menstrual siklusun 7. gününde diğer foliküllerden daha hızlı büyüyerek baskın olan folikül dominant foliküldür. Dominant folikül daha fazla östrojene sahip olup granüloza ve teka hücrelerinin çoğalması hızlanır ve bu hücrelerde bulunan FSH ve LH reseptörlerinin sayısı da artar. FSH ve LH reseptörlerinin sayısının artmasıyla pozitif feedback oluşarak dominant folikül gelişimi de hızlanır. Östrojen hormonunun artması ise negatif feedback etkisi oluşturarak FSH salgılanmasını baskılar. FSH salgılanmasının azalması başka bir folikülün gelişmesine engel olarak diğer foliküllerin atreziye uğramasını sağlar. Dominant folikülün çevresini ovarium dokusu kaynaklı iki hücre dizisi oluşturur. Bu tabakalardan dışta olan tabakaya teka eksterna, içte olan tabakaya ise teka interna denir. İçerisinde oosit bulunan ve ovariumdan ovulasyon döneminde atılacak olan bu folikül Graff folikül adını alır (Rendi MH ve ark...2012). Folikül içerisinde bulunan oosit I, foliküllerden salgılanan östrojen hormonunun uyarısıyla büyür ve birinci mayoz bölünmenin gerçekleşmesiyle oosit II oluşur (Atasü T...2001, Nair AR ve ark...2010, Jinekoloji BS 2004). Ovariumda folikülün gelişmesi ve uterusun gebelik için hazırlanması sürecinin en önemli hormonu östrojendir. Östrojen hormonu iki noktada en tepe noktasına ulaşır. İlk tepe noktası ovulasyon gerçekleşmesinden hemen önce ve ovulasyon sonrası luteal faz ortasıdır (Köylü, 2018).

2.1.2.1.1.1.2 Ovulasyon Evresi

Ovariumdan olgunlaşıp büyümüş olan folikülün karın boşluğuna atılması evresidir. Menstrual siklusun ortasında yaklaşık olarak 12-14. günlerde 17-beta-

estradiol seviyesi folikülün olgunlaşmasıyla birlikte salgılanan hormonda artış olmasına bağlı olarak en yüksek seviyededir. 17-beta-estradiol 200 pikogram/mililitre plazma düzeyine ulaştığında ön hipofiz bezinden salgılanan LH'nin hızlı yükselişi ile folikülün teka hücrelerinden progesteron salgılanmaya başlar (Thiyagarajan ve ark...2023). Hızla şişen folikülün dış duvarı dışarıya doğru kabarıyor ve kapsül merkezindeki küçük bir alan olan stigma denilen çıkıntıyı oluşturur (Köylü, 2018). Folikül kapsülünde lizozomlardan proteolitik bir enzimin de salgılanması kapsül duvarının zayıflayarak çözülmesine neden olur. Folikülün daha fazla şişmesiyle stigma dejenerer olur, folikül duvarında hızlıca yeni kan damarları oluşur ve folikül dokularından prostaglandin salgılanır. Stigma dejenerasyonu ile folikül yırtılarak oosit dışarı atılır (Hall, 2013). Oositin atılmasından sonra folikülde teka ve granuloza hücreleri kalır ve folikül korpus luteum adını alır (Duman M, 2019).

2.1.2.1.1.3 Luteal Evre

Ovulasyondan sonraki menstrual siklus, yaklaşık olarak 14-28. günleri kapsayan bir evredir. Ovulasyonda oositin atılmasından sonra oluşan korpus luteumdan progesteron salgılanmaya devam etmektedir. LH salgısının artmasıyla korpus luteum gelişmeye devam eder ve hücreleri lutein hücrelerine dönüşür. Korpus luteumda oluşan bu hücrelerin çapı artar ve hücre içindeki lipit miktarının artmasıyla korpus luteum sarı rengini alır. Lipit birikimiyle sarı rengin oluşması nedeniyle korpus luteuma sarı cisim de denilmektedir. Korpus luteumdan lutein hücrelerinden progesteronla birlikte az miktarda östrojen de salgılanır. Bu hormonlar, fertilize ovumun endometriyuma implantasyonu ve uterusun gebeliğe hazırlanması için gereklidir. Menstrual siklusun yaklaşık 21. günü, korpus luteumun en olgun olduğu dönemdir ve bu dönem aynı zamanda fertilize olan ovumun implante olacağı gündür. Fertilizasyon gerçekleşirse, korpus luteuma gebelik korpus luteumu adı verilir ve plasenta dokusundan

salgılanan İnsan Koryonik Hormon'u (hCG), LH benzeri etki göstererek korpus luteumdan progesteron salgılanmasını sağlar. Ovumun fertilizasyonu gerçekleşmezse, menstruasyondan yaklaşık bir hafta önce korpus luteum küçülmeye başlar. Bu durumda da korpus luteuma menstruasyon korpus luteumu adı verilir. Menstruasyon korpus luteumu, luteoliz işlemi ile kendi kendine yıkılmaya başlayarak lutein hücreleri otolize uğramaktadır. Makrofajlar tarafından kalan hücre artıkları da yok edilmektedir. Bu dejenerasyon, FSH ve LH salgısının azalmasından kaynaklanmaktadır. Korpus luteumun dejenerasyonu olmasyla östrojen ve progesteron hormonu da azalmaya başlar. Menstrual siklusun yaklaşık 28. gününde, korpus luteumun rengi dejenerasyona bağlı olarak beyazlar ve soluk renkli skar dokusuna dönüşmesiyle korpus luteuma korpus albicans adı verilir. Hormon azalmasına bağlı olarak da menstruasyon kanaması başlar. Progesteron ve östrojenin azalması, FSH ve LH salgılanmasını uyarır ve yeni bir menstrual siklus döngüsü başlar (Köylü H, 2018, Nair AR ve ark...2010, Atasü T, 2001, PJA H, 2002).

2.1.2.1.1.2 Endometrial Siklus

Endometrial siklus ovaryan siklusla paralel olarak, hormonal değişimlerin etkisiyle uterus endometrium tabakasında meydana gelen değişimleri ifade eder (Doğan H ve ark 2020). Endometrium, fertilize olan ovumun implantasyonu için hazırlanır ve sağlıklı bir gebelik için gereklidir. Endometrium, bazal ve fonksiyonel tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır.

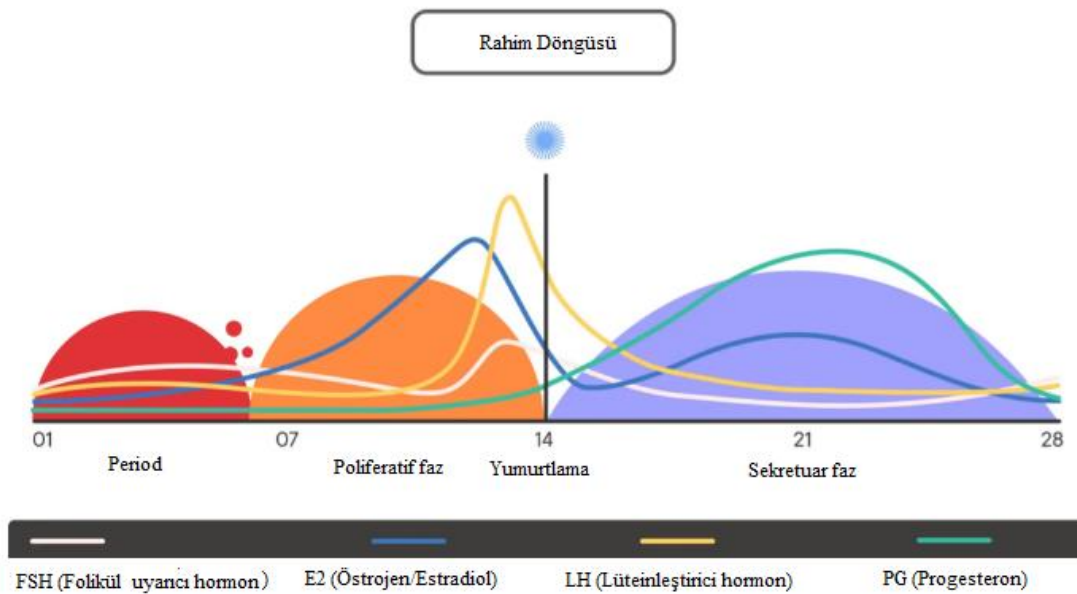
a. Fonksiyonel Tabaka

Fonksiyonel tabaka, gonadal hormonlara duyarlı olup siklus değişikliklerinde aktif olan bir katmandır. Bu tabaka, endometrial glandların bulunduğu zona spongiosa ile menstrual siklusun 14-28. günlerinde oluşan endometrial tabakanın yaklaşık üçte birini oluşturan zona kompakta tabakasından meydana gelir. Fonksiyonel tabaka, her siklus değişikliğinde aktif hale gelir ve menstruasyon kanamasında dökülen tabakadır (Jinekoloji BS, 2004).

b. Bazal Tabaka

Bazal tabaka, menstrual siklus değişikliklerine katılmayan ve myometrium sınırında bulunan bir tabakadır. Gonadal hormonlara duyarlı olmayan bu tabaka, menstruasyon kanamasında dökülen fonksiyonel tabakanın rejenerasyonunu sağlar (Şahin Ç ve ark., 2016). Bazal tabakaya ayrıca zona basalis de denir.

Endometrial siklus, üç evreden oluşur: proliferasyon evresi, sekresyon evresi ve menstruasyon evresi.



Şekil 2.1.2.1.1.2.1 Endometriyal siklusun evreleri

2.1.2.1.1.2.1 Proliferasyon Evresi

Proliferatif evre, ovarian siklusun foliküler evresine karşılık gelen menstrual siklusun 5-14. günlerindeki evresidir. Bu evrede, Graff folikülden salgılanan östrojen hormonunun etkisiyle menstruasyon kanamasıyla dökülmüş olan endometriyumun fonksiyonel tabakası stromadaki vasküler yapıların gelişmesi, glandlarının büyümesi ve sayısının artmasıyla yeniden yapılır (Ari M, 2018). Endometriyumun epiteli çoğalarak kalınlığı artar ve ovulasyona kadar artmaya devam ederek, fertilize olan ovumun implantasyonuna hazırlanır (Mtawali G ve

ark., 1997). Endometriumun kalınlığı yaklaşık olarak 5-6 mm olur (Taşkın L, 2011; Karanisoğlu H ve ark., 2012).

2.1.2.1.1.2.2 Sekresyon Evresi

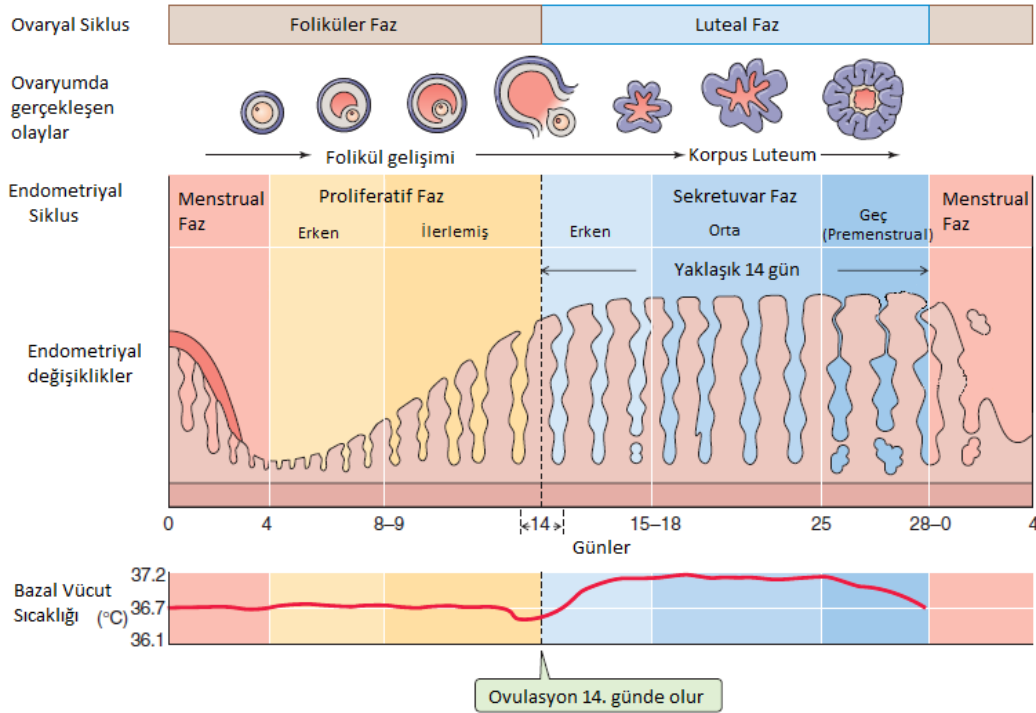
Sekresyon evresi, ovarian siklusun ovulasyondan sonraki evresi olan luteal evresine karşılık gelen menstrual siklusun 14-28. günlerindeki evredir. Bu evre aynı zamanda premenstrual evre olarak da adlandırılır çünkü menstruasyon kanamasından önce gerçekleşir. Sekresyon evresinde, korpus luteumdan salgılanan östrojen hormonuyla endometriumun fonksiyonel tabakası kalınlaşmaya devam ederken, progesteron hormonunun etkisiyle fertilize olmuş ovumun yerleşmesi ve gelişmesi için endometriumdaki glandlardan mukus salgısı artar. Bu nedenle bu evrenin adı sekresyon evresidir. Aynı zamanda endometrium tabakasının vaskülarizasyonu da artırılarak oksijen ve besin desteği sağlanır. Korpus luteum tarafından salgılanan progesteronun bir diğer etkisi de endometriumda prostaglandinlerin oluşması ve arteriyollerde vazokonstriksiyonun oluşmasıdır (Jacob A, 2012). Fertilizasyon gerçekleşmezse, korpus luteum dejenere olup küçülmeye başlar ve östrojen ve progesteron salgılanması azalır. Östrojen ve progesteron hormonunun azalmasıyla spiral arterlerde vazokonstriksiyon gelişir ve endometrium iç kısma doğru kıvrılmaya başlar (Hawkins SM ve ark., 2008). Endometriumun fonksiyonel tabakasında kan akımının azalmasına bağlı olarak hipoksi gelişir ve iskeminin gelişmesiyle endometrium menstruasyona hazır hale gelir.

Sekresyon evresi üç bölümden oluşur: erken, orta ve geç dönem. Sekresyon evresinde gland epitel bazalindeki vaküollerin oluşması erken dönemde görülür. Gland epitel bazalinde olan vaküollerin lümene açılıp kaybolması ve stromada ödemin oluşması aşaması orta bölümdür. Orta bölüm aynı zamanda fertilize olmuş ovumun endometriuma geldiği dönemdir. Sonraki son aşama ise

stromadaki ödemin kaybolduğu ve spiral arteriyollerin belirginleşmesinin izlendiği geç bölümdür (Ari M, 2018)

2.1.2.1.1.2.3 Menstruasyon Evresi

Menstruasyon evresi, menstrual siklusun 1-5. günlerinde olup menstruasyon kanamasının görüldüğü evredir. Ovumun fertilizasyonu gelişmezse, korpus luteum küçülmeye başlar ve korpus luteumdan salgılanan östrojen ve progesteron hormonlarının salgısı azalır (Taşkın L, 2011; Berkley KJ, 2013). Bu hormonların azalmasıyla endometriumun kalınlığı azalır ve arteriyollerin vazokonstriksiyona uğramasıyla vasküler yapılarda hasar oluşur. Buna bağlı olarak endometriumun fonksiyonel tabakanın kanlanması azalır, kanama alanları oluşur. Fonksiyonel tabakanın kanlanmasının bozulmasıyla iskemi gelişir ve nekroz olan dokular yaklaşık 48 saat sonra dökülmeye başlar. Dökülen nekrotik dokular, kan ve prostaglandinler uterusun kasılmasını sağlar ve menstruasyon içeriği vücuttan dışarı atılır. Menstruasyon kanamasının içeriği endometriumun fonksiyonel tabakasından oluşmakta olup ayrıca prostaglandinleri, fibrinolizini, servikal mukusu ve vajen epitel hücrelerini de içermektedir. Menstruasyon kanamasının içerisinde lökositin bulunması da menstruasyon döneminde enfeksiyon gelişmesini engellemektedir (Köylü H, 2018).



Şekil 2.1.2.1.1.2.3.1 Ovaryumdaki foliküler gelişimin, endometriyum tabakasının ve vücut sıcaklığının menstrual siklus sırasında değişimi (Abbott J ve ark.,2014.).

2.2. Menstrual Bozukluklar

Menstruasyon döneminde kadınlarda bazı psikolojik ve fiziksel sorunlar gözlenebilmektedir. (Lefebvre G ve ark.,2005). Menstrual siklus problemleri amenore, premenstrual sendrom, disfonksiyonel uterus kanaması ve dismenoredir.

2.2.1. Amenore

Amenore, menstruasyon kanamasının olmaması durumudur. Amenore iki türe ayrılır: primer ve sekonder. Primer amenore, seks karakterleri gelişmemiş

bireyde 14 yaşına kadar veya seks karakterleri gelişmiş bireyde 16 yaşına kadar menstruasyon kanamasının olmaması durumudur (Nasir L ve ark.,2004).

Sekonder amenore ise, normal menstrual siklusları olan bir kadının 3 ay veya daha fazla süreyle ardışık olarak menstruasyon kanamasının olmamasıdır (Tuğay N ve ark.,2016).

Fizyolojik amenore, puberte öncesi, gebelik dönemi, laktasyon ve menopoza sonrası dönemlerde menstruasyon kanamasının olmaması durumunu ifade eder (Can HÖ, 2008). Amenore, bir hastalık değil, genellikle bir semptomdur. Primer amenoreye yol açabilecek herhangi bir durum, sekonder amenoreyi de tetikleyebilir. Amenoreye neden olan faktörler arasında hipotalamus, hipofiz bezi, tiroid, adrenal bezler, uterus, ovarium ve vajina kaynaklı durumlar bulunabilir. Kronik hastalıklar, stres, aşırı egzersiz ve beslenme bozuklukları, özellikle hipotalamus kaynaklı amenoreye yol açabilir (Tuğay N ve ark.,2016, Jamieson MA, 2015).

2.2.2.Premenstrual sendrom

Premenstrual Sendrom (PMS), menstruasyon kanamasından yaklaşık 7-10 gün önce başlayan ve bilişsel, duygusal, somatik ve davranışsal fonksiyonlarda değişimleri içeren tekrarlayıcı ve sık görülen bir durumdur. PMS'nin semptomları arasında anksiyete, sinirlilik, depresif ruh hali, meme hassasiyeti ve şişkinlik, bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, yeme içme bozuklukları, yorgunluk ve ödem gibi birçok belirti bulunur. PMS, menstruasyon kanamasının başlamasından sonra yaklaşık 2 gün içinde sonlanır (Lefebvre G ve ark.,2005).

PMS genellikle 25-35 yaşlarındaki genç kadınlarda daha sık görülür. Bu sendrom kadınları olumsuz yönde etkileyebilir ve yaşam kalitesini bozabilir. Kadınların sosyal ilişkilerini, sosyal aktivitelerini ve iş hayatlarındaki verimliliklerini etkileyebilir, hatta bazen şiddetli olabilir. PMS olan kadınlarda dismenore görülme olasılığı ve aynı zamanda akrabalarında da PMS görülme

ihtimali daha yüksektir. Ayrıca, sigara içmek PMS semptomlarının görülme ihtimalini artırabilir. PMS tanısı için semptomlara sebep olabilecek fiziksel bir nedenin olmaması ve semptomların 3 ay veya daha fazla süreyle en az 3 menstruasyon döngüsünde gözlenmesi gerekmektedir.

2.2.3 Disfonksiyonel Uterus Kanaması

Disfonksiyonel uterus kanaması, kişide herhangi bir sistemik ya da lokal patoloji olmaksızın menstruasyonun süresinin, sıklığının, hacminin ve düzeninin anormal olduğu bir durumdur. Bu tür kanamalar genellikle anovulasyonun görüldüğü adölesan dönemin ilk yıllarında ve premenopozal dönemde izlenir. Anovulatuvar siklularda korpus luteum oluşmaz ve endometrium östrojen etkisiyle proliferasyon olarak kalınlaşır. Bu kalınlaşma sonucunda hiperplazik olan endometrium, östrojen kırılma kanamasıyla ara ara veya kesintisiz bir şekilde dökülebilir (Can HÖ, 2008).

2.2.4.Dismenore

2.2.4.1 Dismenore Tanımı ve Epidemiyoloji

Dysmenorrhea Yunanca kökenli olup Türkçe diline dismenore olarak geçmiştir. Yunanca ‘Dys’ ağrılı veya zorlu, ‘meno’ ay ve ‘rrhea’ ise akıntı veya döküntü anlamını taşıdığı için dysmenorrhea aylık ağrılı döküntü demektir (Raine, 2005).

Ağrı Türkçe kökenlidir; ilk Türkçe sözlük olan Divan-ı Lügat-it Türk'te (XI. Yüzyıl) ‘Ağrımak’ ve ‘Ağrı’ kelimeleri bulunmaktadır. Latince'deki ağrı

anlamına gelen "pain" sözcüğünün kökeni ise 'poena' olup ceza, intikam, işkence anlamlarını da taşımaktadır (S.E, 2007). Uluslararası Ağrı Araştırma Birliği (IASP, International Association for Study of Pain) Taksonomi Komitesi tarafından ağrı 'Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile ilişkili, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duyuşsal, efektif, hoş olmayan bir deneyim' olarak tanımlanmaktadır (Jensen TS, 2011).

Dismenore menstruasyon kanaması ile birlikte veya menstruasyon kanamasından bir gün önce başlayan pelvik bölgede hissedilen ağrılı kramplardır (O'Connell ve ark, 2006; Rezvani ve ark, 2013). Dismenorede ağrı ile birlikte bulantı, kusma, ishal, kabızlık benzeri gastrointestinal sistem semptomları, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik ve kas krampları da görülebilir (Dunselman ve ark, 2014). Dismenore şikayeti olan kadınların yaklaşık %50'sinden fazlasında ağrılı kramplara bu şikayetlerden bir veya birkaçı eşlik etmektedir (Dawood MY, 1988). Dismenorede pelvik bölgede hissedilen ağrının karakteri değişken vasıfta olup bel, bacak ve perine bölgesine doğru yayılım hissedilebilmektedir.

Dismenore reproduktif dönemde bulunan kadın ve adölesan kızlarda görülen jinekolojik problemler arasında en sık olanıdır. Aynı zamanda pelvik ağrının da en sık nedeni dismenoredir (Nasir L ve ark, 2004). Dismenore okul hayatını kesintiye uğratan ve kişinin aktivite katılımlarını azaltan önemli faktörlerden biridir (Sanfilippo ve ark, 2008). Adölesanların yaklaşık %20-40'ı dismenore sebebiyle eğitim hayatlarında devamsızlık yapmak zorunda kalmakta, %40'ı ise dismenoreden kaynaklı konsantrasyon eksikliği ve eğitim kalitesinde azalma yaşamaktadır (O'Connell ve ark, 2006). Dismenore genellikle adölesan yaş grubunda başladığı için özellikle eğitim hayatlarının etkilenmesiyle birlikte adölesanların sosyal hayat ve spor faaliyetleri de dismenoreden olumsuz etkilenmektedir (Banikarim ve ark, 2000). Dismenore kadınları psikolojik olarak da etkilemekte ve ruhsal sıkıntılar yaşamalarına neden olmaktadır. Kadınlar bu

dönemde kendilerini izole ederek sosyal hayattan geri kalmakta, spor gibi faaliyetlerini azaltmaktadır (Diaz ve ark, 2006).

Kadınların çoğunda menstrual siklusun farklı dönemlerinde ağrı veya eşlik eden semptomların bir kısmı görülebilmektedir. Bu şikayetlerin kadının günlük aktivitelerini engelleyecek ya da meslek ve okul hayatlarını kesintiye uğratabilecek olması halinde kadınlar daha çok tedavi arayışına girmektedir (Shaw Robert W ve ark, 1997; Atasü T ve ark, 2001). Kadınların bir kısmında ise menstrual dönemlerinde şikayetleri olmamaktadır. Menstrual dönemin kadınlarda bu şekilde farklı yaşanmasında kişisel ve psikolojik faktörlerin, hormonların ve metabolik durumun etkisinin olduğu düşünülmektedir (Nasir L ve ark, 2004). Ağrı nedeniyle jinekoloji polikliniğine başvuran kadınların bir kısmında bu ağrıya sebep olabilecek tümör gibi somatik bir durum mevcut iken bir kısmında ise altta yatan anksiyete, öfke, suçluluk gibi emosyonel bir durumun olduğu izlenmektedir (T. Ö, 2008).

Dismenore prevalansı geniş bir yelpazeye sahip olup dünya genelinde %28-%71,7 arasında, Türkiye’de ise %58,2-%89,5 arasında olduğu belirtilmektedir (Burnett ve ark, 2005; Nur ve ark, 2008; Pitts ve ark, 2008; Polat ve ark, 2009). İtalya’da 408 genç kadının katıldığı dismenore prevalansı üzerine bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada dismenore prevalansı farklı kategorilerde incelenmiş olup; prevalansın sadece ağrı baz alındığında %84,1, ilaç alınmasını gerektirecek kadar şiddetli ağrı olması baz alındığında %55,2, iş hayatında devamsızlık oluşturacak kadar şiddetli olması durumu baz alındığında %31,9, ağrının şiddetinin ilaç alınmasını gerektirmesiyle beraber aynı zamanda iş hayatında da devamsızlık oluşturacak kadar olması durumu baz alındığında ise %25,3 olduğu belirlenmiştir (Grandi G ve ark, 2012).

Adölesan dönem özellikle de 20 yaşlarda primer dismenorede artış izlenmektedir (Fraser IS, 1992). Kadının yaşı ve paritesi arttıkça dismenore

insidansı da düşmektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar göstermiş ki doğum yapan kadınlarda dismenore şiddeti azalmaktadır (Andersch B ve ark, 1982; Osuga Y ve ark, 2005; Latthe P ve ark, 2006). Daha önce hiç gebe kalmamış kadınlar ile gebeliği kendiliğinden veya müdahale edilerek düşük ile sonuçlanan kadınları karşılaştıran bir çalışmada ise dismenore prevalansı ve şiddeti açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (Andersch B ve ark, 1982).

Yaş ortalaması 12-17 olan adölesan gençlerin katıldığı epidemiyolojik bir çalışmada ise dismenore prevalansı %59,7 olarak bulunmuştur (Klein JR, 1981). Bu çalışmada ağrının şiddeti değerlendirildiğinde hastaların %12'si ciddi, %37'si orta ve %49 kadarı ise ağrılarının hafif olduğunu belirtmişlerdir. Bu hastaların %14'ü dismenore nedeniyle okula gidemedikleri dönemlerinin olduğunu belirtmiştir. Siyahi adölesanlarda beyaz olanlara göre ise bu durumun daha fazla yaşandığı, sosyoekonomik durumları belli bir seviye üzerinde olanlar kabul edilerek oranlar hesaplanmış olsa da bu oran yine de beyazlarda %12,3 iken siyahilerde %23,6 olarak raporlanmıştır. Dismenore oranları karşılaştırıldığında ise siyahi adölesanlarda beyazlara göre herhangi bir artış rapor edilmemiştir.

2.2.4.2 Dismenore Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü, dismenoreyi primer dismenore ve sekonder dismenore olarak iki sınıfa ayırmaktadır (Carroquino-Garcia ve ark., 2019; Lopez-Liria ve ark., 2021).

2.2.4.2.1 Primer Dismenore

Primer dismenore (PD), altta yatan herhangi bir pelvik patolojinin bulunmadığı, menstruasyon kanamasıyla ya da bir gün öncesinde başlayıp genellikle 24-48 saat içerisinde pik yapan ve birkaç gün süren pelvik bölgede hissedilen siklik

kramp tarzda ağrıdır (Gun ve ark., 2014; Golomb ve ark., 2018; Armour ve ark., 2019). Primer dismenore ortalama 20-25 yaş aralığında, çoğunlukla menarş izlendikten 6-12 ay sonra görülmekte olup en geç 3 yıl içerisinde izlenir. Dismenore, korpus luteumun ve progesteron hormonunun yetersiz olduğu anovulatuvar olan ilk menstrual sikluslarda nadiren görülür. Dismenore semptomları genellikle ovulatuvar sikluslarla başlar. Bu nedenle, dismenore 25 yaşından sonra görülüyorsa çoğu zaman dismenore pelvik patolojiden kaynaklanır (Arısan K, 1991).

Primer dismenore, konjestif ve spazmodik olarak iki gruba ayrılır:

- Konjestif primer dismenore: Ağrı menstruasyon kanamasından birkaç gün önce başlar. Ağrıyla birlikte memelerde hassasiyet ve şişlik, irritabilite, depresyon, ödem benzeri premenstrual sendrom semptomları görülür (Nathan A, 2005; Fenning NR, 2005; Çıtak N, 2001).
- Spazmodik primer dismenore: Ağrı menstruasyon kanamasının ilk günü ya da ikinci günü başlar. Ağrı akut başlangıçlı olup alt abdomen, sırt veya uyluk bölgesinde ara ara hissedilir (Nathan A, 2005; Fenning NR, 2005; Çıtak N, 2001).

Konjestif dismenorede spazmodik dismenoreye göre daha fazla ağrı hissedildiği ve menstrual faz boyunca da devam ettiği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (Çıtak N, 2001).

2.2.4.2.1.1. Primer Dismenore Risk Faktörleri

Dismenore ile ilgili yapılan çalışmalar, fizyolojik, psikolojik ve birçok sosyal faktörün primer dismenorede etkili olabileceğini göstermiştir. Kişilerin sosyal hayatındaki deneyimlerinden etkilenerek yaşadığı baskı ve anksiyete hissi, ayrıca bu konuda yetersiz bilgiye sahip olmaları da dismenore yaşamalarına sebep olmaktadır (Can HÖ, 2008; Taşkın L, 2011).

Dismenore risk faktörleri;

- Yaş: Adölesan dönemde daha sık görülmekte olup 30 yaş altında olmak.
- Menarş Yaşı: Menarş yaşının 12'den küçük olması (T.A, 2001; Yücel U ve ark., 2014).
- Siklus uzunluğu ve kanama süresi: Menstrual siklus uzunluğunun ve kanama süresinin fazla olması (L.F, 2005; Letzel HMY, 2006).
- Beden Kitle İndeksi: Vücut Kitle İndeksi'nin (VKİ) fazla olması (Singh K ve ark., 2015; Kızılırmak A ve ark., 2018).
- Gebelik ve Doğum: Nullipar olmak (Urel HGS, 1999).
- Sigara: Sigara kullanıyor olmak (özellikle 10 adet/gün'den fazla olması) (Arafa AE ve ark., 2018).
- Eğitim düzeyi: Düşük eğitim düzeyi (Tariq N, 2009).
- Aile öyküsü: Birinci derece yakınında dismenore öyküsü olması (Tomás-Rodríguez MI ve ark., 2017).
- Egzersiz: Egzersiz yapmamak (Kannan P ve ark., 2015).
- Stres ve anksiyete: Anksiyete ve stresli kişilik yapısı (Liu X ve ark., 2008; Kordi M ve ark., 2013).
- Beslenme: Çay, kahve, paketli gıda tüketimi ve dengesiz beslenme.

2.2.4.2.1.2 Primer Dismenore Patofizyolojisi

Primer dismenore nedeni tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen farklı teoriler öne sürülmüştür. Hipokrat, primer dismenorenin sebebini servikste oluşan tıkanıklığa bağlı olarak menstruasyon kanamasının durması ve böylece ağrının oluşması olarak düşünmüştür (E. Yosmaoğlu, 2014). Primer dismenore ile ilgili birçok psikolojik ve fizyolojik teori öne sürülmüştür, ancak tam mekanizması henüz aydınlatılamamıştır.

Primer dismenore ile ilgili öne sürülen bazı teoriler:

Psikolojik faktörler

Anne ve kız arkadaşlarında dismenore şikayeti olan kişilerin bu durumdan etkilendiği ve ağrı beklentisi olduğu için bu durumu taklit ettiği ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalar, primer dismenore tanısı almış kadınların anne ve kız arkadaşlarında da dismenore şikayetinin olduğunu ortaya koymuştur (Aykut M GO ve ark.,2007). Ayrıca dismenore şikayeti olan kadınların menstruasyonu doğal bir süreç olarak düşünmeleri ve bu durumu kabul etmeleri ile ilgili problemlerinin olduğu görülmüştür. Bu kişilerde primer dismenore ile birlikte iştahsızlık, halsizlik gibi psikolojik şikayetlerin daha fazla görüldüğü izlenmiştir (Sönmezer E YBH, 2014). Çalışmalar kişinin psikolojik duygu durumunun da ağrı hissetmesinde etkili olduğunu desteklemektedir (Hailemeskel S ve ark.,2016). Depresyon, anksiyete bozukluğu gibi psikolojik problemleri olan kişilerin, olmayanlara göre 14 kat daha fazla primer dismenore için risk taşıdığı belirtilmiştir (Hailemeskel S ve ark.,2016). Başka bir çalışmada kişinin anksiyete ve depresyon seviyesiyle primer dismenore arasında kuvvetli bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Gagua T ve ark.,2012).

Obstrüksiyon teorisi

Servikal bölgenin tıkanmasıyla oluşan obstrüksiyona bağlı olarak dışarıya atılan menstrual kan miktarının azalması ve bunun sonucunda da ağrı hissedildiği düşünülmektedir. Daha önce doğum yapmış kadınların, doğum yapmamış kadınlara göre daha az ağrı hissettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Deligeoroglou E, 2000).

Myometrial aktivite

Yapılan bazı araştırmalar primer dismenorenin myometriumun aktivitesindeki artışla ilişkili olabileceğini belirtmektedir. alışmalar, myometriumdaki aktivite artışıyla oluşan intrauterin yüksek basıncın etkisiyle kontraksiyonlar esnasında ağrı hissedilebileceğini bildirmiştir. Myometrium kontraksiyonları sırasında oluşan intrauterin yüksek basınç kan akımını azaltarak uterin iskemiye neden olmakta ve dismenore oluşmaktadır (Deligeoroglou E, 2000).

Primer dismenore tanısı alan kişilerde uterin aktivite ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçümlerde ağrının ritmik ve disritmik, tekli ve multifazik kasılmalar ile oluştuğu ayrıca en yoğun basınçta 400 mmHg'yı aşabildiği gösterilmiştir (Zeynep Duru, 2023). Kadınların çoğu dismenorede yaşadıkları ağrının doğum esnasında hissettikleri ağrıdan daha şiddetli olduğunu belirtmişlerdir (Smith RP, 2018).

Araştırmalara göre uterus aktivitesi ve kasılmaları arasında olan dinlenme kalitesi ile primer dismenore arasında ilişki bulunmaktadır. PD şikayeti bulunan kişilerde bazal istirahat tonusunun daha yüksek olduğu ve anormal kasılmaların bulunduğu belirtilmiştir. Kasılmanın sayısı, büyüklüğü, süresi ve basınç eğrisi altında olan kısım uterusun aktivitesini belirlemektedir. Kasılmalar ile taban çizgisi veya dinlenme basıncı arasındaki zaman uterus dinlenmesini gösterir. Uterus reperfüzyonunun oluşması, tekrar oksijenlenmenin gerçekleşmesi ve anaerobik atıkların yıkanabilmesi için buradaki düşük basınç fazına ihtiyaç vardır. Eğer uterusun basıncı arter basıncını geçerse uterusta iskemi gelişmekte ve anaerobik metabolitlerin birikmesiyle C tip ağrı nöronları uyarılmakta, ağrı oluşmaktadır. Yapılan doppler çalışmalarında primer dismenoresi bulunan kişilerde menstruasyon döneminde uterin arter doppler indeksinin arttığı ve uterin arterlerinin kan akışına karşı daha fazla direnç gösterdiği tespit edilmiştir. Bu araştırmalar uterusun aktivitesinde artış olduğunda anoksik sinyallerinin de

artacağı düşüncesini desteklemektedir (Wallace S ve ark.,2010; Smith RP, 2018).

Nöromusküler faktörler

Ağrının santral sinir sistemindeki mekanizmalar tarafından anormal bir şekilde artması santral sensitizasyon olarak tanımlanmaktadır. Santral sensitizasyonda normal periferik girdiye verilen yanıt çok fazla artmaktadır. Nosiseptif projeksiyon nöronlarının uyarılabilirliklerinin artmasıyla, hasarlanmış veya inflamasyonun geliştiği bölgeden gelen girdilere karşı duyarlılık artmakta olup bununla birlikte diğer yakın bölgede oluşan girdilere de duyarlılık artmaktadır (Iacovides S ve ark.,2015).

Santral sensitizasyon ile siklik menstrual ağrı ilişkilendirilmektedir. Santral sensitizasyon sendromları arasında gerilim tipi baş ağrısı, fibromiyalji, irritabl bağırsak sendromu ve bel ağrısı gibi birçok klinik durumla birlikte primer dismenorede sınıflandırılmıştır. Santral sensitizasyon sendromlarında doku hasarı, inflamasyon veya sinir sisteminde herhangi bir patoloji bulunmazken aşırı duyarlılık görülmektedir. Primer dismenorede de ağrı işleme mekanizması ile menstruasyon esnasında üreme organlarının ürettiği mesaj büyütülmektedir. Bu durum omurilikte somatovisseral yakınsak nöronların uyarılabilirliğinin artmasıyla birlikte ağrı algısında artışa neden olmaktadır. Uzamış afferent visseral set ve buna bağlı olarak artan nöronal girdi, santral sinir sisteminin fonksiyonel ve yapısal değişiklikleridir. Araştırmalar, dismenore şikayeti bulunmayan sağlıklı kadınlar ile orta veya şiddetli dismenore şikayeti bulunan sağlıklı kadınların beyinleri arasında farklılıkların olduğunu göstermiştir. Bu duruma örnek olarak zararlı cilt uyarısı ile stimüle edilen merkezi aktivite, serebral metabolizma ve serebral yapı değişiklikleri gösterilmiştir (Iacovides S, 2013; Iacovides S ve ark.,2015; Bernardi M ve ark.,2017; Ferries-Rowe E ve ark.,2020).

Hormonal etki

Primer dismenore'nin adölesanlarda menarştan sonraki ilk 6-12 ay içinde olmaması, ovulatuvar siklus gören kadınlarda görülmesi nedeniyle PD'de progesteron ve östrojen hormonlarının etkisinin olduğunu göstermektedir (Gün Ç ve ark.,2014). Luteal faz evresinde östrojen hormonu düzeyinin artmasıyla prostaglandin düzeyinde yükselme olmaktadır (Doğan H ve ark.,2020).

Prostaglandinler

Prostaglandinler (PG) uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşmaktadır ve hücre içinde birçok yerde bulunmaktadır. Prostaglandinler vücutta ağrı oluşumu, inflamasyon, vücut ısısı ve uyku metabolizması gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik mekanizmalarda rol oynamaktadır.

Prostaglandinlerin uterusu yüksek düzeyde üretimi primer dismenore patofizyolojisinin en çok sebebidir. PG'lerin endometrium tabakasının dökülmesi esnasında parçalanmış olan hücrelerden fazla miktarda salınmasıyla birlikte miyometrium aşırı kasılmakta, bu duruma bağlı olarak uterusu iskemi gelişmekte ve hipoksi oluşmasıyla ağrı görülmektedir (Iacovides S ve ark.,2015).

Prostaglandinler 9 grup olup, PGA ile başlayıp I'ye kadar sıralanmaktadır. Bu prostaglandinlerden PGF₂ α ve PGE₂ primer dismenore patogenezinde rol oynamaktadır. PD'de PGF₂ α daha fazla öneme sahiptir. PGF₂ α her zaman uterusu bulunan kan damarlarında vazokonstriksiyon oluşturmakta ve miyometrium tabakasında kontraksiyona neden olmaktadır. PGE₂ ise vazodilatasyon oluşturmakta ve myometriumda bulunan ağrı duyusunun taşınmasında rol alan sinirlerde duyarlılık artışına neden olmaktadır. Ayrıca PGF₂ α ağrı eşliğini düşürmektedir (Iacovides S ve ark.,2015; Smith RP, 2018).

Primer dismenoresi bulunan kadınlarda dismenore şikayeti bulunmayan kadınlara göre menstruasyon esnasında prostaglandin seviyelerinin daha fazla olduğu görülmüş olup PG düzeyi menstruasyonun ilk 48 saati ve semptomların en fazla olduğu dönemde de en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Primer dismenore şikayeti bulunan kadınlarda PGF2 α /PGE2 oranının yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca PG'lerin artışı ile birlikte bulantı, kusma, baş ağrısı ve diyare gibi semptomlar da görülmektedir (Iacovides S ve ark., 2015; Deligeoroglou E, 2000).

Vazopressin

Vazopressin uterusu kontraksiyonu artırarak ve kan damarlarında vazokonstriksiyon oluşturarak iskemiye bağlı ağrının gelişmesine neden olmaktadır. Primer dismenore şikayeti bulunan kadınlarda vazopressin düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda dismenoresi olan kadınların menstruasyon sırasında plazma vazopressin düzeylerinin daha fazla olduğu bulunmuş olup vazopressinin uterus aktivitesinde artışa neden olduğu ve primer dismenore semptomlarının gelişmesine sebep olduğu izlenmiştir (Deligeoroglou E, 2000; French L, 2005; Iacovides S ve ark.,2015). Vazopressin düzeyleri ile oksitosin hormonu arasında doğru orantı bulunmaktadır. Uterusta oksitosin hormonunun artmasıyla birlikte disritmik kontraksiyonların oluşmasıyla ağrı gelişmektedir (Gün Ç ve ark.,2014).

2.2.4.2.1.3 Primer Dismenore Tedavisi

Primer dismenorede tedavi seçenekleri 3 kısımdan oluşmaktadır:

- Farmakolojik yöntemler
- Cerrahi tedavi

- Nonfarmakolojik yöntemler

Farmakolojik yöntemler

a. Nonsteroidantiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'lerin endometrium tabakasında prostaglandin üretimini engelleyerek primer dismenorede ağrı düzeyini azalttığı düşünülmektedir. Aynı zamanda merkezi sinir sistemindeki ağrı mekanizmasında etkili olarak ağrının azalmasını sağladığı düşünülmektedir (Akduman AT ve ark., 2016).

NSAİİ'lar siklooksigenaz (COX) enziminin üzerine inhibe edici etki göstererek prostaglandin sentezini engellemektedir (Akduman AT ve ark., 2016).

b. Hormonal kontraseptifler

Primer dismenore tedavisinde hormonal kontraseptifler içerisinde bulunan progesteron ve östrojen hormonları ilk tercih olarak seçilmektedir (Akduman AT ve ark., 2016). Hormonal kontraseptifler içerisinde bulunan progesteron ve östrojen hormonu ovulasyonu baskılayarak endometrium tabakasının incelmesini sağlar ve prostaglandin salgılanmasını azaltır. Hormonal kontraseptifler, bu etkileriyle kramp ve kanama miktarında azalmaya neden olabilir (Akduman AT ve ark., 2016).

Yapılan randomize kontrollü bir çalışma, hormonal kontraseptif tedavisinin aylık verilmesi yerine uzun süre ve sürekli verilmesi halinde primer dismenore semptomlarının azaltılmasında daha etkili olduğunu göstermiştir (Smith RP, 2014).

c.Tokolitikler

Primer dismenorenin etyolojisinde uterustaki kasılmalar önemli bir role sahiptir. Tokolitik etkili ilaçlar olan nitrogliserin, nitrik oksit ve kalsiyum kanal blokörleri uterusun gevşemesini sağlayarak primer dismenorede ağrının azalmasında etkili olmaktadır (Akduman AT ve ark., 2016).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, medikal tedavilere cevap alınmadığı durumlarda primer dismenore tedavisinde en son aşamada kullanılabilir (Lefebvre G ve ark., 2005). Cerrahi tedaviler servikte oluşan tıkanıklıkların giderilmesi için uygulanan pesser yöntemi, presakral nevrektomi gibi uygulamalardır. Presakral nevrektomi, dismenore tedavisinde ağrının azaltılmasında etkili bir yöntem olmasına karşın yüksek komplikasyon oranına sahiptir; uygulanmakta olan yöntemlerin faydalı olduğuna dair kanıtlar sınırlıdır (Atasü T ve ark., 2001).

Presakral nörektomide (LPN), laparoskopi yöntemiyle hipogastrik bölge pleksusunun hasara uğratılmasıyla dismenoredeki pelvik ağrı tedavi edilmektedir. Uterosakral ligamentinin iki taraflı kesilip uterusun eferent sinir liflerinin bloke edilmesi olan yöntem ise laparoskopik uterin sinir ablasyonudur (LUNA) (Öktem M ve ark., 2005).

Nonfarmakolojik Yöntemler

a. Yaşam Stili Değişiklikleri

Primer dismenorede yaşam stili değişiklikleri alkol, sigara ve kafein tüketiminin azaltılması, uyğunun düzenli olması, günlük alınan tuz ve hayvansal

yağ miktarının azaltılması, yiyecek ve içeceklerin çok sıcak veya soğuk olmasından kaçınılması, beslenmenin daha çok bitkisel ağırlıklı olması gibi yöntemleri kapsamaktadır (Abadi Babil D ve ark., 2016; Chen CH ve ark., 2006). Ayrıca, gevşeme tekniklerinin uygulanması, ayak, karın alt bölgesi ve kasık bölgesine sıcak uygulamanın yapılması, cenin şeklinde veya yüzüstü uzanma gibi sempatik aktiviteyi, kas spazmlarını ve gerginliği azaltan davranışsal yöntemler de bulunmaktadır. Bu yöntemlerin myometriumdaki kan akışının azaltılmasıyla uterustaki kasılmaları azalttığı düşünülmektedir. Primer dismenorede yaşam değişiklikleri arasında uygulanan bir diğer yöntem de rahat ve pamuklu kıyafetlerin giyilerek kişinin gevşemesini sağlayıp semptomların azaltılmasıdır (Chen CH ve ark., 2006; McKenna JK, 1978). Yaşam değişiklikleriyle ilgili yapılan çalışmaların sayısının sınırlı olması ve sonuçlarının belirsiz olmasından dolayı etkileri net değildir (Wilson ML ve ark., 2001).

b. Akupunktur

Akupunktur kelimesinin kökeni acus (iğne) puncture (batırma) kelimelerinden gelmektedir. Akupunktur felsefi olarak doğada bulunan her şeyin bir uyumunun olduğunu ve canlı, cansız bütün nesnelere birbiriyle enerji akışı içinde olduğunu savunmaktadır. Nesnelere arasındaki enerji akışında engel oluşması durumunda vücuttaki denge bozulur ve hastalıklara sebep olabilir düşünülmektedir (Horasanlı ve ark., 2008). Akupunktur insan vücudunda serotonin ve endorfin hormonlarının artmasını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar, akupunktur tedavisinin dismenore hastalarında görülen ağrı şikayetini azalttığı ve dismenorede faydalı olduğu izlenmiştir (Liu ve ark., 2014).

Akupunkturun tedavide kullanıldığı yerler:

- Primer dismenore ağrısı

- Baş ağrısı
- Romatoid artritte eklem ağrıları
- Peptik ülser ve gastrit semptomları
- Bel ağrısı
- Diş ağrısı

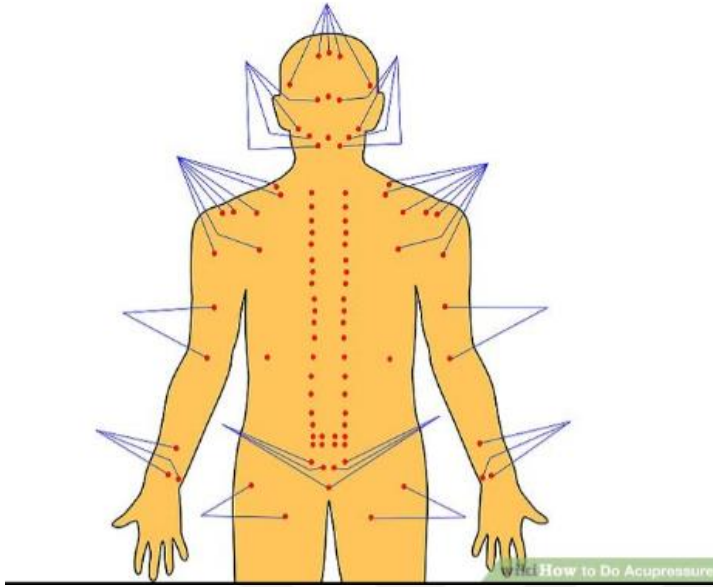


şekil. 2.2.4.2.1.3.1 Akupunkturda Belirlenen Meridyenler Boyunca Deriye Özel İğneler Yerleştirilir

c.Akupresör

İnsan vücudundaki enerji yüklü olan akupunktur noktalarına basınç uygulanarak enerji akışının sağlıklı bir şekilde ilerlemesinin sağlanmasına akupresör tedavisi denir (Gönenç ve ark., 2013). Basınç noktasına SP6 (Sanyinjiao) denilmektedir. Doğum ağrılarının azaltılması için SP6 noktası kullanılmaktadır (Çalık ve ark., 2014). Yapılan bir araştırma, dismenore

ağrısında da akupresör tedavisinin fayda sağladığı, ağrılarda azalma olduğu izlenmiştir (Mirbagher-Ajorpaz ve ark., 2010).



Şekil. 2.2.4.2.1.3.2 Akupresör Noktaları

d.Masaj

Masajın dismenore ağrısını azalttığı ile ilgili bazı hipotezler bulunmaktadır. Hipotezlerden birine göre masaj uygulamasıyla kasların gevşemesi sağlanır ve enkefalin salgısı artar, böylece ağrının azalması sağlanmaktadır. Başka bir hipoteze göre ise masaj uygulanarak yumuşak dokudaki kan akımının artması sağlanır, dokularda birikmiş olan laktik asit azalır ve bunun sonucunda ağrıda azalma sağlandığı belirlenmiştir (Yavuz M, 2014). Yapılan bir araştırmada dismenore şikayeti bulunan kişilere menstruasyon döneminde karın bölgesine masaj uygulanmasıyla ağrılarda azalma olduğu izlenmiştir (Kim ve ark., 2005).

e. Sıcak Uygulama

Sıcak uygulama ile bölgesel kan damarlarında vazodilatasyon oluşmasıyla ağrı azaltılmaktadır. Vazodilatasyon sonucunda dokuda kan akışının artması sağlanır

ve bunun sonucunda ağrıya neden olan uyarıcı metabolitler dokulardan uzaklaştırılmış olmaktadır. Bununla birlikte, ayrıca sıcak uygulama ile ısı artışının etkisiyle dokuda bulunan ısı reseptörleri aracılığıyla ağrıyı azaltan refleksler aktif hale gelir. Bu refleksler aktifleştince kaslar gevşer ve bunun sonucunda da dismenore ağrısı azalmaktadır (Onur Ö ve ark., 2012).

f. Fiziksel Egzersiz

Fiziksel egzersiz ile endorfin hormon salgısı artmakta, ayrıca pelvik bölgeye kan akışı daha fazla olmaktadır. Bu etkilerine bağlı olarak fiziksel egzersiz ile dismenore ağrısında azalma olduğu belirlenmiştir (Onur Ö ve ark., 2012).

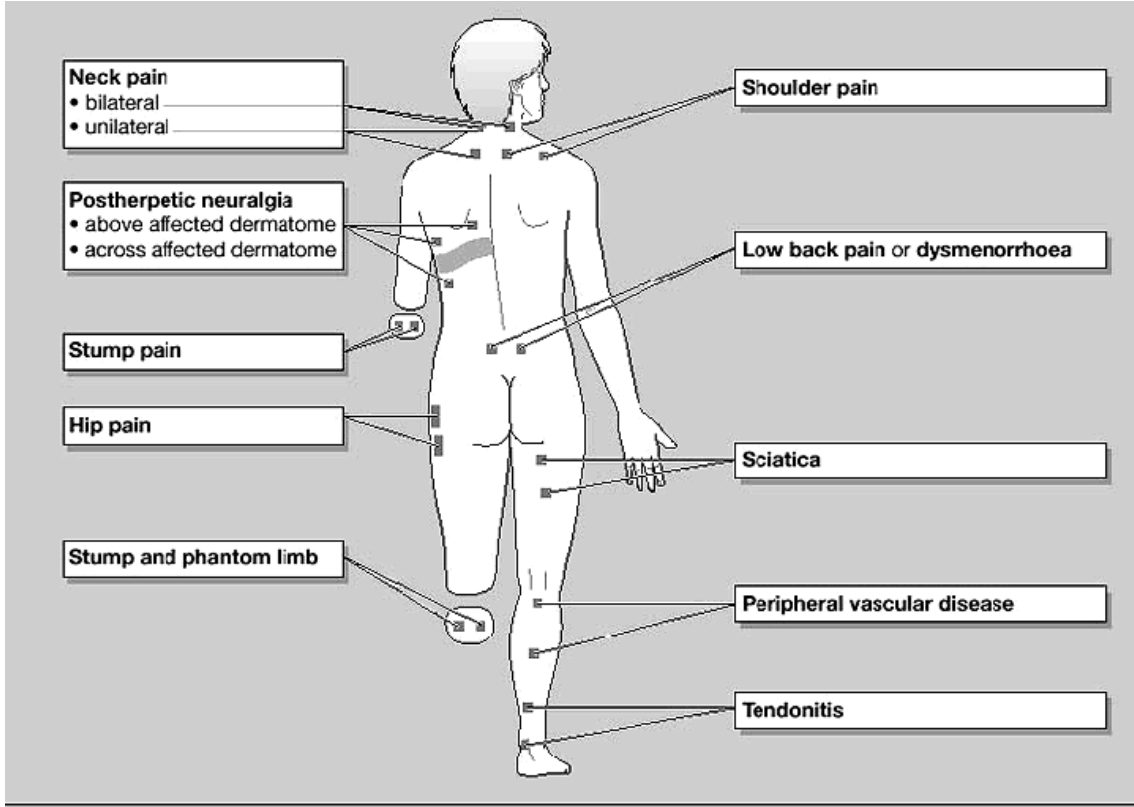
Yapılan bazı araştırmalar, primer dismenore şikayeti bulunan kişilerin üç ay boyunca düzenli egzersiz yapmalarıyla şikayetlerinde azalma olduğunu göstermiştir (Onur Ö ve ark., 2012; Arora A ve ark., 2014).

Üniversite öğrencilerinin katıldığı başka bir araştırmaya göre, öğrencilerin fiziksel egzersiz yapmalarıyla primer dismenore semptomlarında azalma olduğu; bununla birlikte, dismenoreye bağlı olarak okula gidememe şikayetlerinde de azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, menstrual siklus boyunca egzersiz yapan kişilerde yapmayanlara göre dismenore semptomlarının daha az görüldüğü izlenmiştir (Abbaspour Z ve ark., 2006).

g. Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

TENS uygulamasında elektrotlar cilde yerleştirilir ve uygun frekansta elektrik sinyalleriyle uterusu kasılmaya sebep olarak, primer dismenorede etkili olan sinyallerin eşik değeri artırılır.

TENS uygulaması ile endorfin hormon salgısının arttığı ve buna bağlı olarak dismenore ağrısında azalma olduğu saptanmıştır (Akduman A T ve ark., 2016).



Şekil. 2.2.4.2.1.3.3 Tens Uygulama Noktaları

h. Beslenme

Papatya

Papatya içerisinde bulunan maddelerin etkisiyle antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca, papatya anksiyeteyi azaltmakta, ağrı kesici ve sindirimi kolaylaştırma etkisi göstermektedir (Sharifi, S ve ark., 2014).

Zencefil

Zencefil, primer dismenore ağrısının azalmasını prostaglandin metabolizması üzerinde inhibe edici etki göstererek sağlamaktadır (Mirabi P ve ark., 2017).

Randomize kontrollü bir araştırmada, mafenemik asit ve zencefil kapsülünün dismenore ağrısındaki etkileri karşılaştırılmış, zencefilin etkinliğinin mafenemik aside yakın olduğu saptanmıştır (Shirvani M. A ve ark., 2015).

Çinko

Çinko, uterusun mikro dolaşımını hızlandırarak iskemiye azaltır ve serbest radikallerin oluşumunu önler. Ayrıca, nonsteroid antiinflatuar ilaçların etkisiyle benzer bir şekilde prostaglandin üzerinde inhibitör etki oluşturur ve enflatuar ve ağrı oluşum mekanizmasında rol alan siklooksigenaz-2 seviyesini düzenler.

Çinko ve mefenemik asitin karşılaştırıldığı bir araştırmada, çinkonun etkinliğinin mefenemik aside göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Teimoori B ve ark., 2016).

Omega-6 ve Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin prostaglandin ve lökotrien sentezini azalttığına inanılmaktadır, bu etki ile dismenore semptomlarının azalmasında fayda sağladıkları bilinmektedir (Doty E ve ark., 2006). Yapılan bir çalışmada, diyetle balık yağının tüketiminin dismenore semptomlarını azalttığı belirtilmiştir (Zafari M ve ark., 2011).

Omega-3 kaynağı besinler arasında balık, kabak çekirdeği, fasulye, susam gibi tahıllar bulunmaktadır. Ayrıca, yağ içeriği düşük olan besinlerin ve araşidonik asidin azalmasını sağlayan sebze ve meyvelerin tüketimi önerilmektedir (Morrow C ve ark., 2009).

Vitamin B1 ve Vitamin B6

Vitamin B1, ağrı eşliğini artırarak kaslarda oluşan kramp ve yorgunluğu azaltarak dismenore semptomlarına etki etmektedir (Doty E ve ark., 2006).

Diyette yetersiz vitamin B1 alımı, kaslarda kramp oluşumuna ve yorgunluğa neden olabilir. Bazı çalışmalarda, vitamin B1'in dismenore semptomlarını azalttığı gözlemlenmiştir (Zafari M ve ark., 2011).

Diyette günlük yaklaşık 200 mg vitamin B6 alımının dismenore semptomlarına etkili olduğu ve ağrının azalmasını sağladığı belirtilmektedir (Lefebvre G ve ark., 2005).

D Vitamini

İnsan vücudu için esansiyel yapıda olan vitaminlerin insan hayatında önemli bir yeri vardır. Vitaminler vücutta üretilmediği için insan vücudu için gerekli olan bu vitaminler besinlerle alınarak karşılanmaktadır. Klasik vitaminlerden farklı olarak D vitamini, vücutta sentezlenmekte ve hormonal işlevi bulunmaktadır. D vitamini üretilmesi için ise güneş ışınlarına ihtiyaç vardır. Vit D, güneş ışınlarının cilde temas etmesi ile insan vücudunda üretilmeye başlanmaktadır. İlk olarak ciltte üretilen bu Vit D, sonrasında karaciğer ve böbrekte dönüştürülerek biyolojik aktif forma dönüşecek olan ön maddedir. Aktif forma dönüştükten sonra D vitamini şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonlarının yapısı ile benzerlik gösterir.

D Vitamini yaklaşık 1919-1920 yılları arasında vitamin olarak kabul edilmiştir. Sir Edward Mellanby'in köpekler üzerinde yaptığı bir araştırmada diyetinde eksik vitamin alınmasından dolayı rikets hastalığının görüldüğü bulunmuştur (Hochberg Z, 2004). Hess ve arkadaşları sıçanlar üzerinde yaptıkları araştırmada güneş ışığının alınmasıyla rikets hastalığının gelişmediğini ortaya koymuştur (Hess AF ve ark., 1922). Windous ve arkadaşları ise 1930 yılında Almanya'da yaptıkları bir araştırmada güneş ışınlarının etkisiyle deride bulunan ergosterol ile birlikte 7-dehidrokolekalsiferol'ün vitamin D2 ve vitamin 1,25(OH)2D3'e dönüştürüldüğünü saptamıştır (Windaus A ve ark., 1932).

D vitamini kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezlerini fizyolojik olarak uyarmakta ve kalsiyum, fosfor metabolizmasının düzenlenmesini sağlamaktadır (Avila E ve ark., 2007). Vit D eksikliği çocuklarda rikets, yetişkinlerde ise osteoporoz ve osteomalaziye neden olur (Hollick MF, 2004). Yapılan araştırmalar Vit D hormonunun primer görevi sağlıklı kemik yapısının oluşturulmasını sağlamak olmasına rağmen bunun dışında çoğu malignite, otoimmün, kalp damar ve enfeksiyon hastalıklarının gelişmesini önleyici etkisinin olduğu belirlenmiştir (Hollick MF, 2004).

Vit D dört halkadan oluşmakta olup steroid yapısına benzer bir hormondur. Ergokalsiferol (D2 vitamini; 25(OH)D2) ve kolekalsiferol [D3 vitamini; 25(OH)D3] Vit D'nin en önemli yapılarıdır. Ergokalsiferol bitkisel kaynaklı olup beslenme ile dışarıdan alınmış olan ergosterolden üretilmekte, kolekalsiferol ise hayvansal kaynaklı olup ciltte kolesterolün oksitlenmesi ile oluşan 7- dehidrokolesterolden (7-DHC) üretilmektedir. Bitkisel gıdalardaki D2 vitamini ve hayvansal gıdalardaki D3 vitamini ince barsaklardaki safra asitleriyle emilmektedir (The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley, 2007). Vit D'nin üretiminin çoğu güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki ultraviöle ışınlarının vücuda teması ile deride olmaktadır. İnsan için gerekli olan tüm D vitamini güneş ışınlarının cilde teması ile üretilerek sağlanabilmektedir (DeLuca HF, 2004; Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews 3.baskı, 2007). Karaciğerde sentezlenmiş olan kolesterolden 7- dehidrokolesterole (7-DHC) üretilir sonrasında 7-dehidrokolesterole (7-DHC) kan dolaşımıyla ciltte bulunan malpighi tabakasına gelir. Güneşteki yüksek enerjili ultraviöle ışınlarının ciltteki epidermis tabakasını geçmesiyle 7-DHC de bulunan çift bağlarda emilim olmakta, böylece aktif olmayan pro D3 vitamini (7-DHC), pre D3 vitaminine dönüşmektedir. Pre D3 vitamini termal izomerizasyon ile 2-3 günde deride daha duragan bir forma dönüşmektedir. Deride sentezlenen D3 vitamini D vitamini Bağlayıcı Protein (DBP)'e bağlanır

ve karaciğere taşınır (DeLuca HF, 2004; Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews 3.baskı, 2007). Deride üretilmiş olan veya ince barsaktan emilen D vitamini karaciğerde aynı şekilde metabolize olur. D vitamini, hepatosit mitekondriyal ve/veya hepatosit mikrozomlarında bulunan D vitamin 25-hydroxylase enzimi (25-OHase; veya CYP27A1) ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüşmektedir. 25(OH)D vitamini değerleri insan vücudundaki tüm D vitaminini yansıtan en iyi parametredir. Plazmada yarılanma süresi 21 gündür. 25(OH)D vitamini normal serum değeri 8- 80 ng/ml (20-100 ug/L) aralığındadır (The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley, 2007).

D vitamini Bağlayıcı Protein (DBP)'e bağlanan kalsidiol kan yoluyla renal proksimal tubullere ulaşmakta ve renal tubul hücre zarında bulunan megaline tutunup intrastoplazmaya alınmaktadır. Daha sonra ise mitokondride 25-hydroxyvitamin D-1- α hydroxylase [1α -OHase veya CYP27B1) enzimiyle hidroksilasyona uğramakta ve 1,25(OH)₂D vitaminine dönüşmektedir.

1,25(OH)₂D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki Vit D'nin en aktif formu olup kalsidiol olarak isimlendirilmektedir (Hollick MF, 2004).

25(OH)D vitamini hidroksilasyonu çoğunlukla renal proksimal tubullerde gerçekleşmektedir. 1,25(OH)₂D vitamininin böbrek dışında en fazla üretildiği yer ise plasentadır (Goldblatt H ve ark., 1923; Heaney RP, 2003;). Prolaktin, östrojen ve büyüme hormonları da 1,25(OH)₂D vitamini sentezini artırmaktadır. Paratiroid hormonu ise 1- α hidroksilaz enzimini en fazla düzenleyen hormondur. İnsan vücudunda günde yaklaşık olarak 1 μ g/gün 1,25(OH)₂D vitamini üretilmektedir. 1,25(OH)₂D vitamininin normal serum değerleri 40-60 pg/ml (16-65 pmol/L) aralığındadır. 1,25(OH)₂D vitamininin plazmada yarılanma süresi ise ortalama 3- 6 saattir (DeLuca HF, 2004; Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews 3.baskı, 2007). D vitamininin en önemli metabolik ürünü böbrek ve plasenta tarafından sentezlenen 1,25(OH)₂D vitaminidir. D

vitamininin diğerk metabolik ürünlerinin etkileri ise henüz kanıtlanamamıştır. 1,25(OH)2D vitamini hedef organlara DBP'ye bağlanarak kan dolaşımı ile ulaşmaktadır. İnsan vücudundaki total 25(OH)D veya 1,25(OH)2D vitamininin yalnızca %1'i dolaşımda serbest bulunur ve bu sayede D vitamini intoksikasyonu önlenir (Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews 3.baskı, 2007).

Vit D kemik, bağırsak ve böbrekte etkisini göstererek kalsiyumu normal seviyelerde tutmaktadır. 1,25(OH)2D vitamini ince bağırsaktan kana kalsiyum ve fosfor geçişini artırmaktadır. Parathormone (PTH) ve 1,25(OH)2D vitamini kemik rezorpsiyonunu artırır, matür osteoklastlarda reseptörleri bulunmamaktadır. PTH ve 1,25(OH)2D vitamini reseptörleri stromal fibroblastlar ve osteoblastlarda bulunmaktadır. PTH ve 1,25(OH)2D vitamini buradaki spesifik reseptörlerine bağlanarak reseptör activator nucleus factor- K β (RANK) ligandın sentezini uyarmaktadır. Osteoklastların üzerinde ise RANK reseptörü bulunmaktadır. RANK ligandı uyarılınca osteoklastlardaki bu reseptörlerine bağlanır ve böylece immatür osteoklast prekürsörleri matür osteoklastlara dönüştürülür.

Yapılan araştırmalarda D vitamininin kemik metabolizması dışında etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda kemik metabolizması dışında inflamatuvar barsak hastalığı, multipl skleroz, immun sistem hastalıkları, romatoid artrit, bazı malignitelerde, diyabet, koroner arter hastalıkları, dismenore, enfeksiyon çeşitleri gibi çoğu hastalıklarda etkisi olduğu belirlenmiştir (Hollick MF, 2004; Deluca HF, 2004; Hollick MF, 2005).

D vitamini reseptörleri yumurtalık ve endometriyal dokuda, ayrıca fallop tüplerinin, desidua ve plasentanın epitelyal hücrelerinde mevcut olduğundan, kadın üreme sisteminde önemli bir rol oynar. D vitamini eksikliğinin şiddeti ile dismenore şiddeti arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (Abdul-Razzak ve ark.,

2014). Bu ilişki D vitamininin prostaglandin düzeylerini düzenleyerek antiinflamatuvar özelliklere sahip olmasıyla açıklanmaktadır. Ayrıca Vit D siklooksijenaz 2 ekspresyonunu baskılar, böylece endometriyumda prostaglandin üretimini azaltır ve sonuç olarak kalsiyum homeostazisini etkiler (DeLuca, 2004; Anagnostis ve ark., 2013; Zarei S ve ark., 2017). Kalsiyum kas sinir aktivitelerini kontrol ederek dismenore üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir (Abdul-Razzak ve ark., 2010).

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini güneş ışınlarının deriye temasıyla 7-DHC'den üretilmekte olup doğal gıdalardan (yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi) ise çok az miktarda alınmaktadır. Bu nedenle D vitamininin insan vücudunda üretilmesi için düzenli olarak güneş ışınından faydalanılması (haftada en az 2 saat ve uygun saatlerde yüz ve ellere güneş ışığının temas etmesi) gerekmektedir. Güneş ışığına ulaşmanın mümkün olmadığı durumlarda besin takviyesi ve destek tedavisi ile gereken desteğin alınması önerilmektedir (Grant WB ve ark., 2005; Lucas RM ve ark., 2006). ABD'de yenidoğan, çocuk ve 50 yaş altına 200 IU/gün, 51- 70 yaş arasına 400 IU /gün ve 70 yaş üstüne ise 600 IU/gün D vitamini takviyesi önerilmektedir (Raiten DJ ve ark., 2004). Kanada'da ise 50 yaş üstü kadın ve erkeklere günde 800 IU D vitamini desteği verilmesini önermektedir (Hollick MF, 2006). D vitamini desteği için önerilen bu dozlar kemik sağlığı ve raşitizm için uygulanması gereken tedavi dozlarıdır. Kemik metabolizması dışında diğer hastalıklardan korunmak için ise günlük önerilen D vitamini desteği ile ilgili tartışmalar devam etmekte ve genel olarak öneriler 200-4000 IU gibi geniş bir yelpazede olup en az yan etkinin görüldüğü dozda kullanılması daha çok kabul edilmektedir (Calvo MS ve ark., 2004).

Vit D eksikliği klinik bulgular ve biyokimyasal parametreler yoluyla saptanabilmektedir. Plazma 1,25(OH)₂D vitamini ve 25(OH)D vitamini düzeylerinin bakılması D vitamini plazma değerinin belirlenmesi için kullanılan

biyokimyasal iki testtir. Serum 25(OH)D vitamini düzeyleri aylar öncesindeki eksikliği yansıtabildiği için D vitamin eksikliğinin belirlenmesi için en uygun laboratuvar testtir. 25(OH)D vitamini düzeylerine bakılarak mor ötesi ışınlarına yetersiz maruziyet nedeni ile oluşan veya yetersiz gıda alımına bağlı olan D vitamini eksikliğinin ayırımı tespit edilememektedir. Güneş ışınlarının etkisiyle plazma 25(OH)D vitamini düzeylerinde artış görülmekte olup endokrin sistem ile kontrol edilen 1,25(OH)2D vitamin düzeylerinde ise herhangi bir değişim olmamaktadır (DeLuca HF, 2004). Plazma 25-(OH) D vitamini düzeyleri 20 ng/mL altında eksiklik, 20-100 ng/mL aralığında ise normal olarak değerlendirilir (DeLuca HF, 2004).

Kalsiyum

Kalsiyumun görevi, sinir uyarılarına karşı kas hücrelerinin yanıt oluşturabilmesini sağlamaktır (Abdul-Razzak ve ark., 2014; Balbi ve ark., 2000). Diyetle süt ve kalsiyum alımıyla, kas ve sinir fonksiyonları kontrol edilerek dismenore semptomları azalmaktadır. Vücuttaki düşük kalsiyum seviyesinde ise rahim kaslarının kasılmasında artış olmakta, böylece kas spazmları ve spastisite artmaktadır. Ayrıca düşük kalsiyum seviyelerinde rahim kan akışının azalmasından sonra ağrı gelişebilmektedir. Diyetle kalsiyum alımıyla dismenore semptomlarında azalma izlenmektedir (Abdul-Razzak ve ark., 2010).

2.2.4.2.2 Sekonder Dismenore

Sekonder dismenore, altta yatan patolojik bir durum sonucu menstruasyonun ağrılı olmasıdır. Sekonder dismenorede altta yatan nedenler arasında endometriozis, myom, endometrial polip, PID, over kisti gibi durumlar sayılabilir. Ayrıca dismenore şiddetinin fazla olduğu adolesanların yaklaşık %10'unda altta yatan uterin bir anomali veya endometriozisin olduğu tespit edilmiştir (Harel Z, 2008). Sekonder dismenore, PD'ye göre daha ileri yaşta

ortaya çıkmakta olup genç kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık olarak %10'dur (Agarwal A ve ark., 2009; Can H.Ö ve ark., 2016).

Sekonder dismenore, altta yatan patolojik bir durumdan kaynaklandığı için ağrıyı gidermek için altta yatan nedenin ortadan kaldırılması gerekmektedir (Harel Z, 2008).

Sekonder dismenorede ağrı ile birlikte metroraji, menoraji, postkoital kanama, dispareuni gibi diğer jinekolojik semptomlar da izlenmektedir (Kolhe S ve ark., 2011)

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 15.10.2020-15.10.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran bireylerin dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya 100 olgu (Primer Dismenoreesi olan 50 olgu ve Primer Dismenoreesi olmayan 50 olgu) alındı. Çalışmaya 18-45 yaş aralığında ve Primer Dismenore tanısı almış olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Çalışma grubumuz ; altta yatan herhangi bir pelvik patolojinin bulunmadığı, menstruasyon kanamasıyla ya da bir gün öncesinde başlayan ve birkaç gün süren pelvik bölgede hissedilen siklik kramp tarzda ağrısı olan primer dismenore tanısı almış hastalardan oluşmaktadır.

Tüm bireylerin demografik özellikleri (yaş), gravide, parite, abortus, küretaj, boy, kilo, vki bilgileri ile birlikte kalsiyum ve D vitamini düzeyleri kaydedildi.

Kalsiyum (Ca) değeri ve 25(OH)D vitamini değeri hastanemizin biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. Kalsiyum ve 25(OH)D vitamin değerleri menstrual siklusun herhangi bir gününde 8 saat açlıktan sonra sabah venöz kanları vakumlu jelli tüplere alındı. Numunelerdeki kalsiyum düzeyleri ROCHE COBAS 8000 markalı cihazda kemilüminesans emisyon tekniği ile lld. Referans aralığı 8.5-10.3 mg/dL olarak alındı. 25(OH)D vitamin düzeyleri ROCHE COBAS 8000 markalı cihazda kemilüminesans emisyon tekniği ile lld. Referans aralığı 20-100 ug/L olarak alındı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hastanemizde primer dismenore tanısı alan kadın hastalar ve kontrol grubu olarak da dismenore şikâyeti bulunmayan sağlıklı kadınlar:

- 18-45 yaş arası
- Takiplerinde ek medikal problemi olmayan
- Dosya tarama çalışmalarında bilgilerine net olarak ulaşılabilen.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Sekonder dismenore tanısı almış hastalar.
- Jinekolojik patolojiye sahip olan hastalar
- Kalsiyum ve D vitamini eksikliğine sebep olabilecek kronik hastalığı olan hastalar
- Hastane elektronik dosya sisteminden bilgilerine ulaşılamayan hastalar
- Sigara ve alkol kullanan hastalar

3.3. Çalışmanın Etik Yönü

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 16.01.2024, Karar No: 2546).

3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ve ortanca olarak verildi. Gruplardaki oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları, normal dağılım koşulu sağlanmadığından, bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal veriler arası ilişkiler, normal dağılım koşulu sağlanmadığından, Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 25(OH)D vitamini ve Ca açısından karşılaştırılmak üzere 50 primer dismenore tanısı alan kadın hasta ve 50 dismenore şikâyeti olmayan sağlıklı kadın dahil edildi. PD tanısı alan 50 hasta grubu ve PD şikâyeti olmayan sağlıklı 50 kontrol grubu olmak üzere toplam 100 olgu üzerinde yapılan karşılaştırmanın sonuçları gösterilmiştir. Bu çalışmada çeşitli demografik ve sağlıkla ilgili parametreler analiz edilmiştir.

Çalışmada Mann Whitney U testi ve Ki Kare Testi kullanılmıştır. Hasta grubun yaş, kilo, VKİ, gravida ve paritesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. ($p=0,001$; $p=0,032$; $p=0,001$; $p=0,002$; $p=0,006$; $p=0,001$).

Tablo 1.

	Hasta Grup	Kontrol Grup	P
Yaş Ort.±SD Min-Maks (Median)	26,96±8,31	32,16±8,10	0,001*
Yaş n (%)	18-45 (24,5)	18-45 (30)	
<20 yaş	11 (22,0)	2 (4,0)	
20-29 yaş	22 (44,0)	22 (44,0)	0,032#
30-39 yaş	12 (24,0)	15 (30,0)	
40-49 yaş	5 (10,0)	11 (22,0)	
Boy Ort.±SD Min-Maks (Median)	163,08±5,17	163,16±5,67	0,923*
	153-174 (163)	150-175 (163)	
Kilo Ort.±SD Min-Maks (Median)	58,52±9,53	66,28±12,08	0,001*
	43-95 (58)	41-94 (63,5)	
VKİ Ort.±SD Min-Maks (Median)	22,04±3,68	25,00±5,02	0,002*
	16,2-33,7 (21)	17,3-36,3 (24)	
KH n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Sigara n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Alkol n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Gravida Ort.±SD Min-Maks (Median)	0,70±1,27	1,48±1,68	0,006*
	0-5 (0)	0-6 (1)	
Parite Ort.±SD Min-Maks (Median)	0,36±0,80	1,04±1,21	0,001*
	0-3 (0)	0-5 (1)	
Abort Ort.±SD Min-Maks (Median)	0,22±0,62	0,26±0,56	0,467*
	0-3 (0)	0-2 (0)	

	0,12±0,39	0,18±0,48	
Küretaj Ort.±SD Min-Maks (Median)			0,529*
	0-2 (0)	0-2 (0)	

*Mann Whitney U testi #Ki Kare Testi

- ****Yaş Grubu:** ****** Hasta grubunun yaş ortalaması 26,96±8,31 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 32,16±8,10'dur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001).

- ****<20 Yaş:** ****** Hasta grubunda %22, kontrol grubunda %4.

- ****20-29 Yaş:** ****** Her iki grupta da %44.

- ****30-39 Yaş:** ****** Hasta grubunda %24, kontrol grubunda %30.

- ****40-49 Yaş:** ****** Hasta grubunda %10, kontrol grubunda %22.

- Yaş grupları dağılımında da istatistiksel olarak anlamlı farklıdır. (p=0,032).

Fiziksel Özellikler

- ****Boy:** ****** Her iki grup arasında boy ortalaması benzerdir.(p=0,923).

- Hasta grubu: 163,08±5,17 cm

- Kontrol grubu: 163,16±5,67 cm

- ****Kilo:** ****** Hasta grubunun kilo ortalaması 58,52±9,53 kg iken kontrol grubunun kilo ortalaması 66,28±12,08 kg' dır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,001).

- ****Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** ****** Hasta grubunun VKİ ortalaması 22,04±3,68 iken kontrol grubunun VKİ ortalaması 25,00±5,02'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,002).

Diğer Sağlık Parametreleri

- ****Gravida (Gebelik sayısı): **** Hasta grubunda gravida ortalaması $0,70\pm 1,27$ iken kontrol grubunda $1,48\pm 1,68$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,006$).

- ****Parite (Doğum sayısı): **** Hasta grubunda parite ortalaması $0,36\pm 0,80$ iken kontrol grubunda $1,04\pm 1,21$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,001$).

- ****Abort (Düşük sayısı): **** Her iki grup arasında abort sayısında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,467$).

- ****Küretaj: **** Küretaj ortalaması her iki grupta da anlamlı bir fark göstermemiştir. ($p=0,529$).

Bu sonuçlar hasta grubunun genel sağlık durumu ve demografik özellikleri hakkında bilgi vermekte ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklar göstermektedir.

Tablo 2. Biyokimyasal Parametreler

	Hasta Grup	Kontrol Grup	
Ca düzeyi Ort.±SD Min-Maks	9,55±0,37	9,47±0,38	0,256
(Median)	8,7-10,2	8,51-10,3 (9,4)	*
	(9,56)		
8,5-10,3 mg/dL n (%)	50 (100)	50 (100)	
D vit düzeyi Ort.±SD Min-Maks	16,85±9,82	14,78±9,53	0,306
(Median)	3,5-43,7	3,59-55,8	*
	(13,7)	(12,75)	
<20 ug/L n (%)	33 (66,0)	39 (78,0)	0,181
20-100 ug/L n (%)	17 (34,0)	11 (22,0)	#

*Mann Whitney U testi #Ki Kare Testi

- Grupların kalsiyum ve D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

1. **Kalsiyum Düzeyi: **

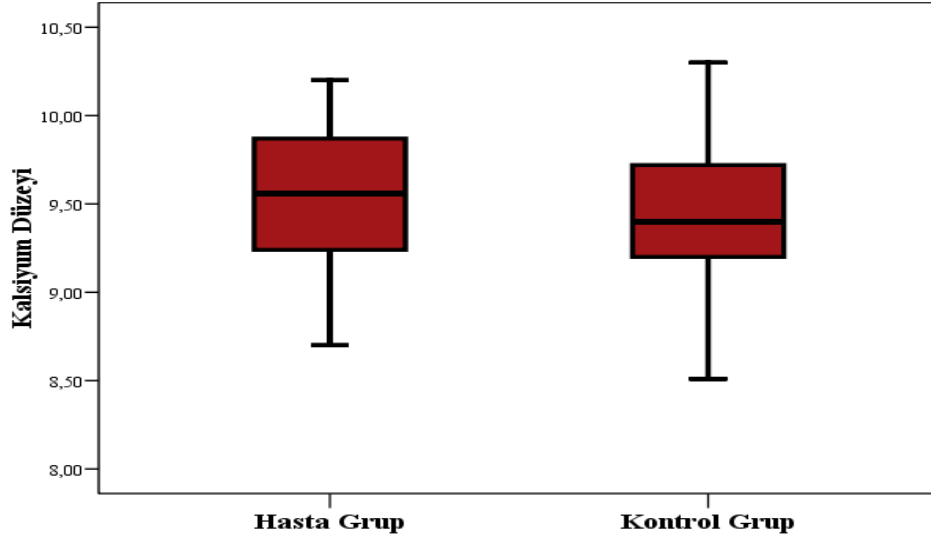
- Hasta grubunun kalsiyum düzeyi 9,55±0,37 mg/dL, kontrol grubunun ise 9,47±0,38 mg/dL'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,256).

2. **D Vitamini Düzeyi: **

- Hasta grubunun D vitamini düzeyi 16,85±8,92 ng/mL, kontrol grubunun ise 14,78±9,53 ng/mL'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,306).

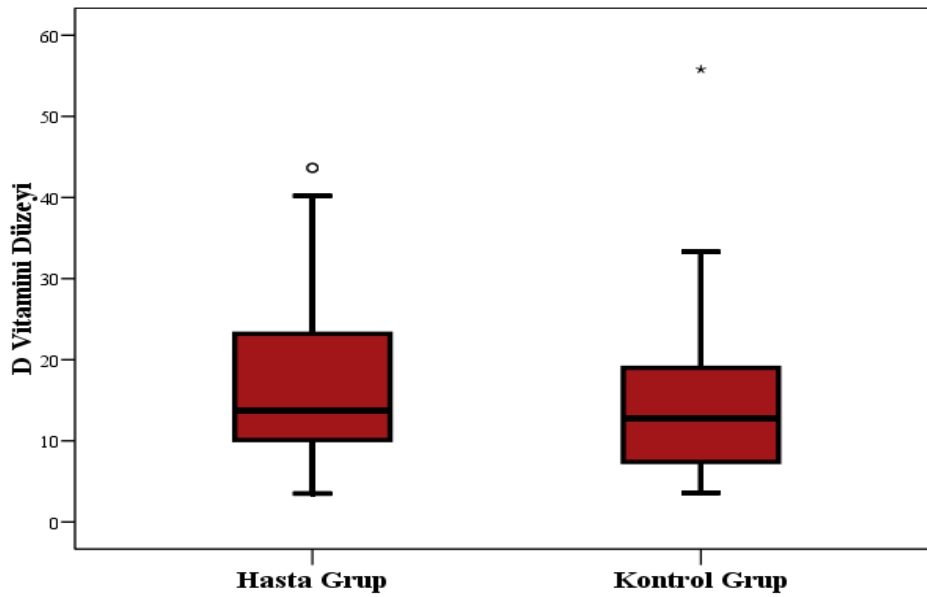
- D vitamini düzeyi açısından gruplar arasında dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,181$).

- ****Kalsiyum Düzeyi Box Plot: ****



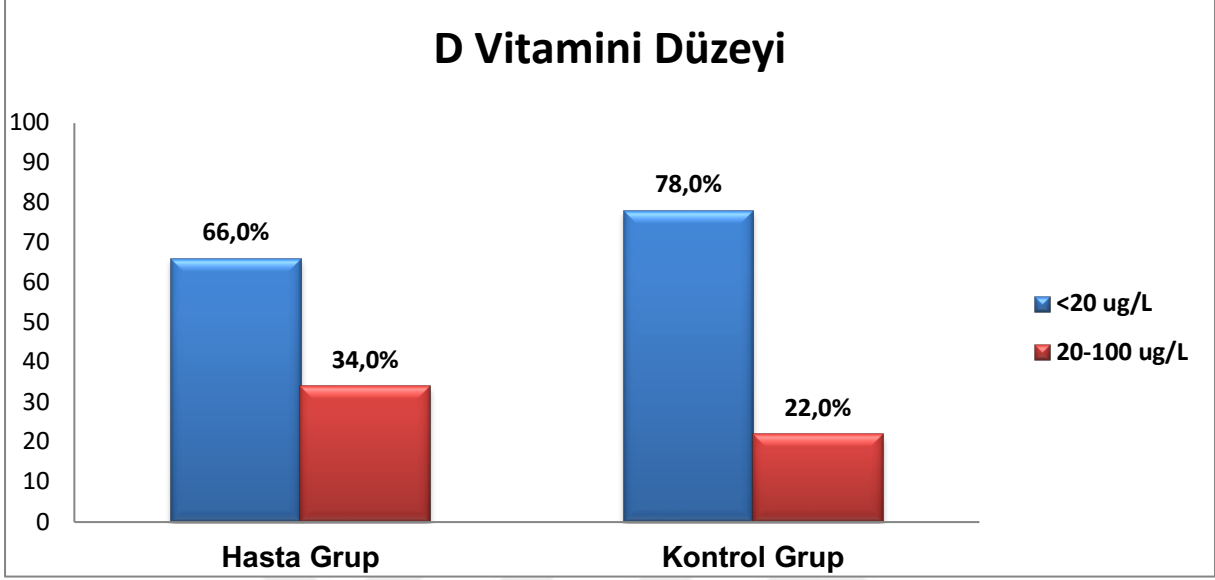
- Hasta ve kontrol grupları arasında kalsiyum düzeyi açısından büyük bir fark görülmemektedir.

- ****D Vitamini Düzeyi Box Plot: ****



- D vitamini düzeylerinde her iki grup arasında önemli bir fark yoktur.

- **D Vitamini Dağılımı:



- <20 ug/L ve 20-100 ug/L arasındaki dağılım oranları karşılaştırıldığında, hasta grubunda %66,0 oranında <20 ug/L, %34,0 oranında 20-100 ug/L düzeyindedir.

Kontrol grubunda ise %78,0 oranında <20 ug/L, %22,0 oranında 20-100 ug/L düzeyindedir.

Hasta grupta ca düzeyi yaş, kilo, VKİ, Gravida ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$ $p=0,013$ $p=0,018$ $p=0,001$).

TABLO 3:

		Ca düzeyi		D vit düzeyi	
		R	P	R	P
Hasta Grup	D vitamini düzeyi	0,012	0,933		
	Yaş	-0,443	0,001	0,194	0,177
	Kilo	-0,350	0,013	-0,003	0,986
	VKİ	-0,334	0,018	-0,039	0,788
	Gravida	-0,441	0,001	0,170	0,239
	Parite	-0,248	0,082	0,210	0,143
	Abort	-0,198	0,167	0,070	0,630
	Küretaj	-0,178	0,216	0,184	0,200
Kontrol Grup	D vitamini düzeyi	0,279	0,050	1,000	.
	Yaş	0,043	0,768	0,108	0,455
	Kilo	0,044	0,762	-0,158	0,274
	VKİ	0,046	0,749	-0,194	0,177
	Gravida	-0,088	0,544	-0,214	0,136
	Parite	-0,123	0,394	-0,263	0,065
	Abort	-0,116	0,423	0,078	0,589
	Küretaj	0,007	0,959	-0,146	0,313

Spearman Korlasyon Analizi

5.TARTIŞMA

Primer dismenorede ağrı şiddetini etkileyen birçok faktör vardır; besin eksikliği de bu faktörlerden biri olarak düşünülmektedir (Abdul-Razzak ve ark., 2010). Primer dismenoreli kadınlarda kalsiyum ve D vitamini seviyeleri arasındaki ilişki, çeşitli çalışmalarda ilgi çeken bir konu olmuştur (Obeidat ve ark., 2012). Bu çalışmamız, kalsiyum ve D vitamini ile primer dismenore arasındaki ilişkiyi açıklamaya, kalsiyum ve D vitaminin rolünün belirlenmesiyle tedavi konusunda rasyonel bir yaklaşım sunabilmeye odaklanmaktadır.

Fatameh Abdi ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları primer dismenore ile D vitamini ilişkisinin incelendiği 2828 hastanın değerlendirildiği bir derlemede hastaların yaş aralığı 12-30 iken bizim çalışmamızda bu aralık 18-45 olarak belirlenmiştir. Toplam 17 çalışmanın incelendiği bu derlemede hastaların daha genç yaşta değerlendirildiği ve sonuçlarla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hasta grubun VKİ'si kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Hasta grubunun VKİ ortalaması $22,04 \pm 3,68$ iken kontrol grubunun VKİ ortalaması $25,00 \pm 5,02$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,002$). Bizim çalışmamıza benzer şekilde birçok çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) ile dismeno arasında ilişki saptanırken (Harlow ve ark. 1996) Zeynali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ ile ilişkisi gösterilememiştir. Ancak aynı çalışmada bilek çevresi, kalça çevresi ve yağ oranı açısından ilişkili olduğu belirtilmiş (Zeynali ve ark. 2019)

Bizim çalışmamızda primer dismenore grubunun kalsiyum ve D vitamin seviyesinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. D vitamini düzeyi açısından gruplar arasında dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. <20 ug/L ve 20-100 ug/L arasındaki dağılım oranları karşılaştırıldığında, hasta grubunda %66,0 oranında <20 ug/L,

%34,0 oranında 20-100 ug/L düzeyindedir. Kontrol grubunda ise %78,0 oranında <20 ug/L, %22,0 oranında 20-100 ug/L düzeyindedir. Hasta ve kontrol grupları arasında kalsiyum düzeyi açısından büyük bir fark görülmemiştir.

Ülkemizde Karacin ve ark. tarafından 2018 yılında 18-25 yaş arası 184 primer dismenoresi olan ve 184 dismenore şikayeti olmayan kadın ile yapılan bir araştırmada; serum D vitamini düzeylerinin primer dismenoreli kadınlarda kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu ($p=0,001$), ağrı şiddeti değerlendirildiğinde görsel analog ölçeği (VAS) skorlarının ise yüksek ($p=0,001$) olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmaya göre Vit D düzeyleri ile VAS skorları arasında da istatistiksel açıdan anlamlı zıt yönlü bir ilişki ($r=-0,713$, $p=0,001$) olduğu belirtilmiştir (Karacin ve ark., 2018). Mevcut veriler ışığında vitamin D'nin özellikle ağrı kontrolü başta olmak üzere, yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmektedir. Çalışma sonuçları arasındaki bu farklılığın sebeplerinden biri olarak bizim çalışmamızda yaş aralığının 18-45 yaş olarak kabul edilmiş olup Karacin ve ark. nın çalışmasında yaş grubunun 18-25 yaş aralığında olması olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması $26,96\pm 8,31$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $32,16\pm 8,10$ olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,001$). Bu durum araştırmaya ve tartışmaya açık bir durum ortaya koymuştur.

Dismenore üzerindeki D vitamini rolü, klinik çalışmalarda daha fazla incelenmiştir. Bir çalışma, D vitamini takviyesinin primer dismenore semptomlarını hafifletebileceğini göstererek bu mikronutrientin potansiyel terapötik etkilerini vurgulamıştır (Amzajerdi ve ark., 2023). Benzer şekilde, araştırmalar D vitamini takviyesinin primer dismenorenin şiddetini azaltabileceğini ve ağrı kesici ilaçlara olan ihtiyacı azaltabileceğini bulmuştur (Manero ve ark., 2023). Bu bulgular, dismenore yönetiminde D vitamini seviyelerinin göz önünde bulundurulmasının önemini vurgular.

Lasco ve ark.'nın dismenoreli D vitamini düzeyleri <45 ng/ml altında olan 40 kadının randomize edildiği kontrollü çalışmasında, tedavi grubuna 300.000 IU'luk tek bir D Vitamini oral dozu verilirken, kontrol grubuna plasebo veriliyor. Bu çalışmaya göre çalışmanın iki aylık periyodu boyunca, D Vitamini grubunda plaseboya kıyasla ağrıda anlamlı azalma gözlemlendiği üstelik dismenore şiddetinin daha fazla olduğu kadınların ağrı skoru en çok düşenler olduğu, 25(OH)D düzeyleriyle ağrı skorları arasında ters orantılı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın sonunda hasta grubunda ağrı kesici ilaç kullanımını ihtiyacı kalmazken kontrol gurubunda ise ağrı kesici ilaç kullanımını yüzdesi % 40 olarak belirtilmiştir. Bu çalışma sonucunda Vit D'nin dismenore ağrısını azaltmada etkili olduğu ve ağrının kontrolünü sağlayarak ağrı kesici ilaç kullanımını ihtiyacını da azaltması yönüyle primer dismenorede önemli olabileceği belirtilmiştir (Lasco A ve ark., 2012). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Rahnemaie ve arkadaşlarının 143 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada primer dismenore skoru ile D vitamin düzeyleri arasında ilişki bulunmazken baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma arasında ilişki olduğu gösterilmiş (Rahnemiae ve ark.,2019)

Zeynali ve arkadaşlarının 372 hasta ile 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada hastalar ağrı seviyelerine göre hafif, orta ve ciddi dismenore gruplarına ayrılmış ve en fazla orta derecede ağrısı olan hasta grubu olduğu gösterilmiş. Yine D vitamini yetersizliğini de ciddi yetersizlik, orta derecede yetersizlik ve eksiklik olarak sınıflandırmışlardır. Hastaların % 26, 34' ünde ciddi derecede yetersizlik saptanırken orta ve ciddi ağrıları olan her iki hasta grubunda da bu oran %29 olarak izlenmiş. Bizim çalışmamızda vizüel ağrı skoru (VAS) değerlendirmesi yapılmadığı için ağrı derecesi ile ilgili herhangi bir değerlendirme yapılamamıştır.

Zangane ve ark. tarafından yürütülen başka bir çalışmaya göre D vitamininin bu faydalı etkilerinin orta şiddette ağrı vakalarında azalma sağladığı

belirtilmektedir (Zangene M ve ark., 2014). Klinik araştırmaların azlığına rağmen çalışmalar, vitaminlerin pelvik ağrı şiddetini azaltmadaki potansiyel etkilerini göstermektedir. Yapılan bu çalışmalar ışığında verilecek olan vitamin desteğinin pozitif etkilerinin görülebilmesi için vitamin takviyesi kullanımının iki aylık bir süreyi geçmesi gerektiği düşünülmektedir (SaeiGhare Naz ve ark., 2020). Dismenoredeki ağrı şiddetinin de vitamin kullanım süresi dışında vitamin takviyesinin faydalarını etkileyen bir diğer faktör olduğunun unutulmaması gerektiği vurgulanmaktadır (Zangene M ve ark., 2014).

Genel olarak çalışmaların sonuçları D Vitamini düzeylerinin primer dismenorenin ciddiyeti ile ters ilişkili olduğunu ve D Vitamini ve kalsiyum alımının primer dismenorenin şiddetini azaltabildiğini göstermekte. Düşük kalsiyum ve D vitamini alımı ve serum seviyeleri ile dismenore prevalansının veya şiddetinin artması arasında ilişki olduğunu belirten birçok gözlemsel çalışma bulunmaktadır (Asemi Z ve ark., 2017; Thys-Jacobs S ve ark., 1998). Bu bulgular, kalsiyum ve D vitamini takviyesinin dismenore semptomlarını hafifletmedeki etkinliğini gösteren deneysel çalışmalar tarafından da doğrulanmıştır (Omidvar S ve ark., 2019; Bertone-Johnson ER ve ark., 2010).

Düşük kalsiyum seviyeleri rahim kaslarının kasılmasında artışa neden olur ve rahim kan akışının azalmasından sonra ağrıya neden olabilir. Bozulmuş kalsiyum regülasyonunun dismenore görülme sıklılığının ve şiddetinin artmasında katkıda bulunan bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakta olup (Thys-Jacobs S; 2000) hatta premenstrual sendromu (PMS) olan kişilerde adet öncesi dönemde düşük plazma kalsiyum düzeyleri bile rapor edilmiştir.

Karacin ve arkadaşlarının yaşları 18-25 arasında değişen 683 hasta üzerinde 2018 yılında yaptığı bir çalışmada primer dismenosi olan hastaların kalsiyum seviyeleri düşük bulunmuş yine aynı hastaların %43 ünde hiperparatiroidi saptanmıştır (Karacin ve ark.2018). Bizim çalışmamıza benzer şekilde yapılan 2

çalışmada primer dismenore ile kalsiyum seviyeleri arasında ilişki gösterilememiştir (Moini ve ark. 2016) (Kucukceran ve ark. 2019)

Dismenore ve kalsiyum ile D vitamini seviyeleri arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar artmakta ancak literatür çeşitlilik göstermektedir ve çalışmalar arasında çelişkili bulgular gözlenmektedir (De-Regil LM ve ark., 2016; Moini A ve ark., 2016). Katılımcı özelliklerindeki farklılıklar, çalışma tasarımları, değerlendirme metodolojileri ve sonuç ölçütleri gibi metodolojik farklılıklar, mevcut kanıtların tutarsızlıklarına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, kalsiyum ve D vitamini durumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesinde karşılaşılan zorluklar, öznel olarak bildirilen beslenme alımına veya tek bir nokta serum ölçümlerine dayanmanın ölçüm hatasını ve çalışma sonuçlarını yanıltma riskini ortaya çıkarabilir. Ayrıca, beslenme faktörleri, hormonal dalgalanmalar, genetik yatkınlık, psikolojik faktörler ve yaşam tarzı etkileri arasındaki karmaşık etkileşim, dismenore etiolojisinin çok faktörlü doğasını vurgular (Asemi Z ve ark., 2017). Dolayısıyla, kalsiyum ve D vitamini katkılarının dismenore patofizyolojisine kesin katkılarını ayırt etmek, bu karmaşık etkileşimlerin ayrıntılı değerlendirilmesini gerektirir.

Literatürdeki yöntemsel zorluklar ve tutarsızlıklara rağmen, kalsiyum ve D vitamini hipotezinin dismenore yönetimindeki potansiyel klinik sonuçları önemlidir. Güçlü prospektif çalışmalar tarafından doğrulandığında, kalsiyum ve D vitamini durumunu optimize etmeyi amaçlayan müdahaleler, dismenore için mevcut terapötik modalitelerin umut vadeden bir tamamlayıcı yaklaşımı sunabilir. Ayrıca, kalsiyum/D vitamini seviyelerini dismenoreye bağlayan altta yatan mekanizmaları açığa çıkarmak, bireysel ihtiyaçlar ve tercihlere uygun yeni terapötik hedefleri ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini gün yüzüne çıkarabilir

6.SONUÇ

Bu çalışma, Primer Dismenore tanısı alan kadınların genel sağlık durumları ile kalsiyum ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamıştır. Sonuçlarımız, Primer Dismenore grubunun kontrol grubuna göre yaş, kilo, VKİ, gravida ve parite açısından anlamlı derecede daha düşük değerlere sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, kalsiyum ve D vitamini düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Bu çalışmanın bulguları, Primer Dismenore hastalarının genel sağlık durumları ile kalsiyum ve D vitamini düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki olmadığını göstermektedir. Kalsiyum ve D vitamini düzeylerinin Primer Dismenore hastalarında nasıl etkilendiğini belirlemek için daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki araştırmaların, bu ilişkiyi daha iyi anlamak ve primer dismenore yönetiminde beslenme faktörlerini daha etkili bir şekilde değerlendirmek için önemli bir yol haritası olabileceği düşünülmektedir

7.) KAYNAKÇA

Abadi Babil D, Dolatian M, Mahmoodi Z, Akbarzadeh Baghban A. Comparison of lifestyles of young women with and without primary dysmenorrhea. *Electron physician*. 2016; 8(3): 2107–14.

Abbott J, Bowyer L, Finn M. *Obstetrics and Gynaecology*. 2nd Editio. Elsevier Australia. 2014; 356-358

Abbaspour Z, Rostami M, Najjar S. The effect of exercise on primary dysmenorrhea. *J Res Health Sci* 2006;6(1); 26-31.

Abbott J, Bowyer L, Finn M. *Obstetrics and Gynaecology*. 2nd Editio. Elsevier Australia. 2014; 198-202

Abdi, F., Amjadi, M., Zaheri, F., & Rahnemaei, F. Role of vitamin d and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2021; 64(1); 13-26.

Abdul-Razzak, K.K.; Obeidat, B.A.; Al-Farras, M.I.; Dauod, A.S. Vitamin D and PTH Status among Adolescent and Young Females with Severe Dysmenorrhea. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol*. 2014; 27; 78–82.

Abdul-Razzak, K.K.; Ayoub, N.; Abu-Taleb, A.A.; Obeidat, B.A. Influence of dietary intake of dairy products on dysmenorrhea. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2010; 36; 377–383.

Agarwal A, Venkat A; Questionnaire Study on Menstrual Disorders in Adolescent Girls in Singapore; *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2009; 22(6); 365-371

Akbarak, Türkan, and Serap Kaya. "Kadın sağlığında fizyoterapi ve rehabilitasyon"Baskı, Ankara, Kalkan Matbaacılık. 2016;56-59

Akduman A T, Budur O Ç. Primer dismenorede tedavi yaklaşımları. *Anadolu Kliniği*. 2016; 21(3); 235-240

Åkerlund, M. Acta Commentary: Modern Treatment of Dysmenorrhea. Acta Obstet. Et Gynecol. Scand. 1990; 69; 563–564.

Alzamil L, Nikolakopoulou K, Turco MY. Organoid systems to study the human female reproductive tract and pregnancy. Cell Death Differ. 2021; 28(1); 35-51.

Amzajerdi, A., Keshavarz, M., Ghorbali, E., Pezaro, S., & Sarvi, F. The effect of vitamin d on the severity of dysmenorrhea and menstrual blood loss: a randomized clinical trial. BMC Women S Health. 2023; 23(1); 165-170

Anagnostis, P.; Karras, S.; Goulis, D.G. Vitamin D in human reproduction: A narrative review. Int. J. Clin. Pract. 2013; 67; 225–235.

Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. Am J Obstet Gynecol. 1982;144(6); 655-60

Arafa AE, Khamis Y, Hassan HE, Saber NM, Abbas AM. Epidemiology of dysmenorrhea among workers in Upper Egypt; A cross sectional study. Middle East Fertility Society Journal. 2018; 23(1); 44-47.

Arısan K. Kadın Hastalıkları. İstanbul. Çeltüt Matbaacılık Sanayi ve Ticaret A.Ş; 1991; 27-32

Ari, M. Normal ve şişman kadınlarda menstrüasyon döngüsünün iştah ve beslenme durumuna etkisinin değerlendirilmesi. Master Thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü]; 2018; 37-41

Armour M, Smith C. A, Steel K. A, & Macmillan F. The effectiveness of self-care and lifestyle interventions in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis, BMC Complementary and Alternative Medicine; 2019; 19(1); 1-16.

Asemi Z, Saneei P, Sabihi SS, Feizi A, Esmailzadeh A. Total, dietary, and supplemental calcium intake and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25(7); 623-634.

Asemi Z, Raygan F, Bahmani F, et al. The effects of vitamin D, K and calcium co-supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017; 125(5); 316-321.

Atasü T. SSE. Menstrüel Siklus. İçinde: Jinekoloji (Kadın Hastalıkları). Nobel Kitabevleri Ltd Sti Tayf Ofset. 2001; 153-168.

Avila E, Barrera D, Diaz L. Calcitropic actions of parathyroid hormone and vitamin- D endocrine system. *Rev Invest Clin* 2007; 59; 306-17.

Aykut M GO, Gün Đ, Tuna R, Balcı E, Özdemir M, Öztürk Y. Biyolojik, sosyo-demografik ve nutrisyonel faktörlerin dismenore prevalansına etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi.* 2007; 29(5);393-402

Bahrami, A., Avan, A., Sadeghnia, H., Esmaeili, H., Tayefi, M., Ghasemi, F., et al. High dose vitamin d supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecological Endocrinology.* 2018; 34(8); 659-663.

Balbi, C., Musone, R., Menditto, A. and Prisco, L.D. Cassese E. Influence of Menstrual Factors and Dietary Habits on Menstrual Pain in Adolescence Age. *European Journal of Obstetrics &Gynecology and Reproductive Biolog.* 2000; 221-225

Banikarim, C., Chacko, M.R., Kelder, S. H. Prevalence and Impact of Dysmenorrhea on Hispanic Female Adolescents. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2000; 154(12);1226–1229.

Baran E, Kaya S. Pelvis Anatomisi. In: Akbayrak T, Kaya S, editors. *Kadın Sağlığında Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*. Ankara: Pelikan Yayıncılık. 2016; 45-47

Berkley KJ. Primary dysmenorrhea: an urgent mandate. *Pain Clin Updates*, 2013; 21(3):1–8.

Bernardi M, Lazzeri L, Perelli F, Petraglia F, Reis FM. Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Research*. 2017;6(0);1–7.

Bertone-Johnson ER, Chocano-Bedoya PO, Zagarins SE, et al. Dietary vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D3 levels and premenstrual syndrome in a college-aged population. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2);434-437.

Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews 3.baskı, 2007; 384-387.

Burnett MA, Antao V, Black A, et al. Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2005;27(8);765-770.

Çakır M, Mungan I, Karakas T, Giriskan İ, Okten A. Menstrual Pattern and Common Menstrual Disorders Among University Students In Turkey. *Pediatr Int*. 2007; 49(6); 938–42.

Calvo MS, Whitting SJ. Overview of the proceeding from Experimental Biology2004 Symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr*. 2005; 135;301-3.

Can HÖ. Menstruel Siklus Bozuklukları. İçinden: Kadın Sağlığı. Bedray Basın Yayıncılık. 2008;148-174.

Can, H. Ö. Menstrüel Siklus Bozuklukları. Ahsen Şirin, Oya Kavlak (Ed.), Kadın Sağlığı içinde (Genişletilmiş 2. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp. 2016;94-108

Carroquino-Garcia P, Jimenez-Rejano, J. J., MEDRANO- SANCHEZ, E., DE LA CASA-ALMEIDA, M., DÍAZ-MOHEDO, E., et al. Therapeutic exercise in the treatment of primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis, Physical Therapy. 2019; 99(10); 1371-1380.

Chen CH, Lin YH, Heitkemper M, Wu KM. The self-care strategies of girls with primary dysmenorrhea: A focus group study in Taiwan. Health Care Women Int. 2006; 27(5); 418–2.

Chen Huei-Mein CC-H. Effects of acupressure at the Sanyinjiao point on primary dysmenorrhoea. Journal of Advanced Nursing. 2004;48(4);380-387

Collins Sharp BA, Taylor DEL, Thomas KK, Killeen MB, Dawood Y. Cyclic premenstrual pain and discomfort: the scientific basis for practice. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2002; 31; 637-649

Colonese F, Laganà AS, Colonese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. Biomed Res Int. 2015; 2015; 986281.

Colvin CW, Abdullatif H. Anatomy of female puberty: The clinical relevance of developmental changes in the reproductive system. Clinical Anatomy. 2013; 26(1); 57-60

Coşkun A. Üreme Sistem Yapı ve Fonksiyonu: Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği El Kitabı. Koç Üniversitesi Yayınları. 2016;111-113

Çalık, K. Y., Kömürcü, N. SP6 noktasına akupresör uygulanan gebelerin doğum eylemine ve akupresör uygulamasına ilişkin görüşleri. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi/Journal of Marmara University Institute of Health Sciens. 2014; 4(1); 29-37

Çıtak N. Abant İzzet Baysal Üniversitesinde Öğrenim Gören Kız Öğrencilerin Dismenoreye İlişkin Bilgi ve Uygulamalarının Belirlenmesi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, (Danışman: Yard. Doç. Dr. F. Terzioğlu).2001; 43-44

Dawood MY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. Am J Med. 1988; 84(5A); 23-9.

Deligeoroglou E. Dysmenorrhea. Ann NEW YORK Acad Sci. 2000; 900; 237-44.

DeLuca, H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 80; 1689-1696.

Derman O KO, Baltacı G, Akbayrak T, Toker T. The Pain Intensity Level in Adolescent with Primary Dysmenorhea. The Pain Clinic. 2004; 16(3); 349-352

De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 2016(1); CD008873.

Diaz, A., Laufer, M. R., Breech, L. L. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care. Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as A Vital Sign. Pediatrics. 2006; 118(5); 2245-2250

Doğan H, Eroğlu S, Akbayrak T. The effect of kinesio taping and lifestyle changes on pain, body awareness and quality of life in primary dysmenorrhea. *Complement Ther Clin Pract.* 2020; 39; 101120.

Doty, E., Attaran, M. Managing Primary Dysmenorrhea. *Journal of Pediatric Adolesc Gynecology.* 2006;19; 341-344

Duman, M. Over ve Uterus Fizyolojisi.Çocuk ve Ergenlerde Gonad Hastalıkları. 2019;35.

Dunselman, G. A., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D’Hooghe, T. et al. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Guideline: Management of Women with Endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29(3); 400–412.

E, Yosmaoğlu HB: Dismenoresi Olan Kadınlarda Menstruasyona Yönelik Tutum ve Stres Algısı Değiğiklikleri. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2014; 25(2); 56-62

Fenning NR. Dysmenorrhea. *Current Obstetrics & Gynaecology.* 2005 15(6); 394- 401

Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Obstet Gynecol.* 2020;136(5);1047–58

Fraser IS. Prostaglandins, prostaglandin inhibitors and their roles in gynaecological disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.*1992;6(4);829-57

French L. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician.* 2005; 71; 285–91.

Gagua T, Tkeshelashvili B, Gagua D; Primary Dysmenorrhea: Prevalence in Adolescent Population of Tbilisi, Georgia and Risk Factors; *Journal of the Turkish-German Gynecological Association.* 2012; 13(3); 162-168

Golomb, L. M., SOLİDUM, A. A., & WARREN, M. P. Primary dysmenorrhea and physical activity, *Medicine And Science in Sports and Exercise*. 1998;30(6), 906-909

Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J*. 1923; 17;294-7.

Gönenç, İ., Sezer, N. Y. Hemşirelikte yeni bir uygulama: maternal akupresör kullanımı. *Sağlıkla Hemşirelik Dergisi*. 2013; 1; 16-18

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.

Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J. The Association Between Calcium and Vitamin D and Menstrual Pain: A Narrative Review. *Women's Health*. 2020; 16; 1745506520929764.

Grandi G, Ferrari S, Xholli A, et al. Dietary intake of calcium and vitamin D and the prevalence of osteoporosis in populations—a systematic review. *Clin Nutr*. 2020;39(3);813-823.

Grant WB, Hollick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*. 2005; 10;94-111.

Gun, Ç., Demirci, N., & Otrar, M. Dismenore yönetiminde tamamlayıcı alternatif tedavileri kullanma durumu. *Spatula DD*. 2014; 4(4); 191-197.

Güngördü, Y. Menstrüasyon Semptomlarının Enerji ve Besin Ögesi Alımı Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi (Master's thesis, Eastern Mediterranean University (EMU)-Doğu Akdeniz Üniversitesi (DAÜ). 2019; 61-63

Gürel H GS. Dyspareunia, back pain, and chronic pelvic pain: The importance of this pain complex in gynecological practice and its relation with grandmultiparity and pelvic relaxation. *Gynecol Obstet Invest.* 1999; 48(2);119-122

Hailemeskel S, Demissie A, Assefa N; Primary dysmenorrhea magnitude, associated risk factors, and its effect on academic performance: evidence from female university students in Ethiopia; *International Journal of Women's Health.* 2002; 19(8); 489

Hall, J. E. *Guyton ve Hall Tibbi Fizyoloji.* 2013; 12 (81); 345-352

Harel Z; Dysmenorrhea in adolescents, *Annals of the New York Academy of Sciences;* 2008; 1135; 185-195

Harlow SD, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103;1134 - 1142

Haroun HS. *Reproductive Cycles in Females. MOJWH.* 2016;2(2); 75-82

Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2018; 33(4); 715-727.

Hawkins SM, Matzuk MM. The menstrual cycle: Basic biology. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1135; 10–8.

Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003; 78; 912-9.

Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922; 77-81.

Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. Highlights 2004; 12; 19-23.

Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004;80 (6); 1678-88.

Hollick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr. 2005; 135; 2739-48.

Hollick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets J Clin Invest 2006; 116; 2062-72.

Horasanlı, E., Usta, B., Yeşilay, A. Medikal Akupunktur. Yeni Tıp Dergisi. 2008;5; 70-75

Hudson T. Using nutrition to relieve primary dysmenorrhea. Alternative and Complementary Therapie. 2007; 13:125-128

Iacovides S. The Impact of Primary Dysmenorrhoea on Pain Perception, Quality of Life, and Sleep in Young Healthy Women (Doctor of Philosophy). University of the Witwatersrand. 2013; 91-103

Jacob A. A comprehensive Textbook of Midwifery & Gynecological Nursing, Edn 3, Jaypee, New Delhi. 2012; 676.

Jamieson MA. Disorders of Menstruation in Adolescent Girls. Pediatr Clin North Am. 2015;62(4); 943–61.

Jensen TS. Nöropatik ağrının yeni bir tanımı IASP. 2011; 254-256

Jinekoloji. BS. Jinekoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 48 102.

JJ. HW. Novak Kadın Hastalıkları. İstanbul, Menteş Kitabevi. Novak Kadın Hastalıkları. 1985; 8-1004.

Kannan P, Chapple CM, Miller D, Claydon LS, Baxter GD. Menstrual pain and quality of life in women with primary dysmenorrhea: Rationale, design, and interventions of a randomized controlled trial of effects of a treadmill-based exercise intervention. Contemporary Clinical Trials. 2015 ;42; 81-89.

Karacin O, Mutlu I, Kose M, Celik F, Kanat-Pektas M, Yilmazer M. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: a randomized controlled study. Taiwan J Obstet Gynecol. 2018; 57(1); 58-63.

Karanisoğlu H, Dinç H. Kadın Sağlığı ve Hastalıkları HemGireliği El Kitabı İçinde: Üreme Organı Yapı ve Fonksiyon Bozuklukları. I.Basım, İstanbul, Koç Üniversitesi Yayınları. 2012; 417-443.

Kim, J., Jo, Y., Hwang, S. The effects of abdominal meridian massage on menstrual cramps and dysmenorrhea in full-time employed women. Taehan Kanho Hakhoe Chi. 2005; 35(7); 325-1332

Kizilirmak A, Kartal B, Calpbinici P. Prevalence of dysmenorrhea in young women and their coping methods. Medicine Science International Medical Journal. 2018; 8(2); 291-295

Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. Pediatrics. 1981;68(5);661-4.

Klosterman L. The Parts of the Reproductive System. In: Ang K, editor. The Reproductive System. New York: Marshall Cavendish Benchmark. 2010; 433-436

Koç Bebek A. Menstrual Cycle Disorders And Polycystic Ovary Syndrome In Patients With Epilepsy. *Epilepsi*. 2018; 181-190

Kordi M, Mohamadirizi S, Shaker M.T. The relationship between occupational stress and dysmenorrhea in midwives employed at public and private hospitals and health care centers in Iran (Mashhad) in the years 2010 and 2011. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 2013; 18(4);316-322.

Kucukceran H, Ozdemir O, Kiral S, Berker DS, Kahveci R, Ozkara A, et al. The impact of circulating 25-hydroxyvitamin and oral cholecalciferol treatment on menstrual pain in dysmenorrheic patients. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35;53-57

Köylü, H. Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji. 2018; 2(17); 478-488.

Lasco, A., Catalano, A., Benvenga, S. Improvement of Primary Dysmenorrhea Caused by a Single Oral Dose of Vitamin D: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Arch. Intern. Med*. 2012; 172; 366–367.

Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ*. 2006; 332(7544); 749-55.

Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, vd. Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005; 27(12);1117-46.

Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(3); 145- 50

Letzel H MY, Lamarca R, Raber A, Fortea J. The efficacy safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary

dysmnorrhoea. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.2016; 129;162-168

Liu X, Guo SW. Dysmenorrhea: risk factors in women with endometriosis. *Women's Health*. 2008; 4(4); 399-411.

Liu, C. Z., Xie, J. P., Wang, L. P., Liu, Y. Q., Song, J. S., et al. A randomized controlled trial of point acupuncture in primary dysmenorrhea. *Pain Medicine*. 2014; 1; 910-920

López-Liria, R., Torres-Álamo, L., Vega-Ramírez, F. A., García- Luengo, A. V., Aguilar-Parra, J. M., et al. Efficacy of physiotherapy treatment in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta- analysis, *International Journal of Environmental Research and Public Health*.2021; 18(15); 7832

Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ*. 2006; 84; 485-91

L. F. Dysmenorrhea. *American Family Physician*. 2005; 71(2); 285-291.

Manero, M., Goyenecha, N., Alvarez, M., & Salinas, I. Improvement of primary dysmenorrhea with oral dose of vitamin d: a pilot study. *Acta Scientific Women S Health*. 2023; 5(3); 18-23.

Mantle J, Barton S, Haslam J. *Physiotherapy in Obstetrics and Gynaecology*. 2nd Editio. *Physiotherapy in Obstetrics and Gynaecology*. London: Elsevier; 2004; 235-247

McKenna JK. The Mitchell method of physiological relaxation. *Physiotherapy*. 1978; 64; 234–235

Mirabi, P., Namdari, M., Alamolhoda, S., Mojab, F. The effect of melissa officinalis extract on the severity of primary dysmenorrhea. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2017; 15; 171-177

Mirbagher-Ajorpaz, N., Adib-Hajbaghery, M., Mosaebi F. The effects of acupuncture on primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Complementary Therapies In Clinical Practice*. 2010; 17(1); 33-36

Morrow, C., Naumburg, E. H. Dysmenorrhea. *Primary Care Clinics in Office Practice*. 2009; 36(1); 19-32

Moini A, Ebrahimi T, Shirzad N, Hosseini R, Radfar M, Bandarian F. Calcium plus vitamin D supplementation influences biomarkers of inflammation and oxidative stress in overweight and vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 90(4); 509-515.

Mtawali G, Pina M, Angle M, Murphy C. The menstrual cycle and its relation to contraceptive methods: a reference for reproductive health trainers. *INTRAH*; 1997; 3-12

Nair AR, Taylor HS. The mechanism of menstruation. *Amenorrhea*: Springer. 2010; 21- 34.

Nasir L. BET. Management of Pelvic Pain from Dysmenorrhea and Endometriosis. *Journal of The American Board of Family Practice*. 2004; 17; 43-47.

Nathan A. Primary dysmenorrhoea. *Practice Nurse*. 2005; 30 (6); 49.

Naz, M., Kiani, Z., Fakari, F., Ghasemi, V., Abed, M., & Ozgoli, G. The effect of micronutrients on pain management of primary dysmenorrhea: a

systematic review and meta-analysis. *Journal of Caring Sciences*. 2020; 9(1); 47-56.

Nur, N., Sümer, H. Prevalence of Dysmenorrhea and Related Risk Factors in Adolescents. *Surekli Tip Egitimi Dergisi*. 2008; 7(7); 27-30.

Obeidat, B., Alchalabi, H., Abdul-Razzak, K., & Al-Farras, M. Premenstrual symptoms in dysmenorrheic college students: prevalence and relation to vitamin d and parathyroid hormone levels. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2012; 9(11); 4210-4222.

O'Connell, K., Davis, A. R., Westhoff, C. Self-treatment Patterns Among Adolescent Girls with Dysmenorrhea. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2006; 19(4); 285-289.

Omidvar S, Niroomand S, Amiri FN, Amooee S, Farimani M, Ghaemi SZ. Effect of vitamin D supplementation on symptoms and severity of dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019; 144(2);169-173.

Onur, Ö., Gümüş, İ., Derbent, A., Kaygusuz, İ., Simavlı, S., et al. Impact of home-based exercise on quality of woman with primary dysmenorrhoea. *South African Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012; 18(1); 15-18

Osayande, A. S., & Mehulic, S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *American Family Physician*. 2014; 89(5); 341-346.

Osuga Y, Hayashi K, Kobayashi Y, et al. Dysmenorrhea in Japanese women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005; 88(1); 82-3.

Öktem M, Zeyneloğlu HB. Endometriosis, infertility and pelvic pain. *J Turk J Soc Obstet Gynecol*. 2005; 2(5); 6-13.

Pawlowska E, Wysokinski D, Blasiak J. Nucleotide excision repair and vitamin D-relevance for skin cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2016; 17; 372

Pitts, M. K., Ferris, J. A., Smith, A. M., Shelley, J. M., Richters, J. Prevalence and Correlates of Three Types of Pelvic Pain in A Nationally Representative Sample of Australian Women. *Medical Journal of Australia.* 2008; 189; 138–43.

PJA. H. Menstruation in young girls: a clinical perspective. *Obstet Gynecol* 2002; 99(4); 655-62

Polat, A., Celik, H., Gurates, B., Kaya, D., Nalbant, M., et al. Prevalence of Primary Dysmenorrhea in Young Adult Female University Students. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2009; 279(4); 527-532.

Proctor M, Murphy AP. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 3; CD002124

Rahnemaei, F., Gholamrezaei, A., Afrakhteh, M., Zayeri, F., Vafa, M., et al. Vitamin d supplementation for primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Obstetrics & Gynecology Science.* 2001; 64(4); 353-363

Rahnemaei FS, Afrakhteh M, Nasiri M., Zayeri F., Vafa M., et al. Effects of complementary medicine on successful breastfeeding and its associated issues in the postpartum period. *Iran J Pediatr.* 2019; 29; 80180.

Raine Fenning N; Dysmenorrhoea, *Obstetrics Gynaecology and Reproductive Medicine.* 2005;15(6); 394-401

Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6); 1673-7

Reece EA, Barbieri RL. Obstetrics and Gynecology The Essentials of Clinical Care. Stuttgart, New York: Thieme; 2010; 57-63

Rendi MH, Muehlenbachs A, Garcia RL, Boyd KL. 17- Female Reproductive System. İçinde: k, editör. Comparative Anatomy and Histology. San Diego: Academic Press. 2012; 88-92

Rezvani, S., Taghian, F., Valiani, M. The Effect of Aquatic Exercises on Primary Dysmenorrhoea in Nonathlete Girls. Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research. 2013; 18(5); 378-83.

SaeiGhare Naz, M., Kiani, Z., Rashidi Fakari, F., Ghasemi, V., Abed, M., et al. The effect of micronutrients on pain management of primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. J. Caring Sci. 2020; 9; 47–56.

Sanfilippo, J., Erb, T. Evaluation and Management of Dysmenorrhea in Adolescents. Clinical Obstetrics and Gynecology.2008; 51(2); 257-267.

Sayem ASM, Giribabu N, Karim K, Si LK, Muniandy S, Salleh N. Differential expression of the receptors for thyroid hormone, thyroid stimulating hormone, vitamin D and retinoic acid and extracellular signal-regulated kinase in uterus of rats under influence of sex-steroids. Biomed Pharmacother 2018; 100; 132-141

Sevil Ü. “Adölesan Dönemi (Ergenlik – Gençlik Çağı)”, Kadın Sağlığı, Şirin A ve Kavlak O (Ed.), Bedray Basın Yayıncılık, İstanbul. 2008; 57–90

S. E. ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. İstanbul nobel tıp kitapevi. 2007; 133-149

Sharifi, S., Simbar, M., Mojab, F., Majd, H. A. Comparison of the effects of matricariachamomila (chamomile) extract and mefenamic acid on the intensity

of premenstrual syndrome. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2014; 20; 81- 88

Shaw Robert W., Soutter W. Patrick. *Gynaecology*. Churchill Livingstone, New York. 1997; 428-439

Shirvani, M. A., Motahari-Tabari, N., Alipour, A. The effect of mefenamic acid and ginger on pain relief in primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 291; 1277–1281

Singh K, Srivastava D, Misra R, Tyagi M. Relationship between primary dysmenorrhea and body composition parameters in young females. *Int J Nurs Res Pract*. 2015; 5(7); 150-155.

Smith RP. *Dysmenorrhea and Menorrhagia, A Clinician's Guide*. *Dysmenorrhea and Menorrhagia*. Cham, Switzerland: Springer. 2018; 60–62

Smith RP, Kaunitz AM. Treatment of primary dysmenorrhea in adult women. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-primary-dysmenorrhea-in-adult-women>. 2014; 8-13

Şahin, Ç., Akdemir, A., & Ulukuş, M. Endometriumun rejenerasyon kapasitesi: Endometrial kök hücreler. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*. 2016; 1(2); 97-103.

Tariq N, et al. Impact and healthcare-seeking behaviour of premenstrual symptoms and dysmenorrhoea. *Br J Med Pract*. 2009; 2(4); 40-43

Taşkın L. Üreme siklusu anomalileri. İçinde: Taşkın L. editör. *Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği*. X. baskı. Ankara: Sistem Ofset Matbaacılık. 2011; 623-625.

Teimoori, B., Marzieh, G., Amir Hoseini, Z. S., Razavi, M. The efficacy of zinc administration in the treatment of primary dysmenorrhea. *OMAN Medical Journal*. 2016; 31(2); 107-111

The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley. Medical post Toronto: Dec 4. 2007;43; 23.

Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. Updated 2023 Jan 24. In: StatPearls Internet. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023

Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(2);444-452.

Thys-Jacobs S. Micronutrients and the premenstrual syndrome: the case for calcium. *J Am Coll Nutr*. 2000; 19;220–7

Thys-Jacobs S, McMahon D, Bilezikian JP. Cyclical changes in calcium metabolism across the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92; 2952–9

Tomás-Rodríguez MI, Palazón-Bru A, Martínez-St John DR, Navarro-Cremades F, Toledo-Marhuenda JV, et al. Factors associated with increased pain in primary dysmenorrhea: analysis using a multivariate ordered logistic regression model. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2017; 30(2); 199-202.

Tuğay N, Kaya Mutlu E. Menstruasyon, Menstrual Bozukluklar ve Fizyoterapi. In: Akbayrak T, Kaya S, editors. Kadın Sağlığında Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. Ankara: Pelikan Yayıncılık. 2016; 373–87.

T. A. Jinekoloji (Kadin Hastalıkları). İstanbul, Üniversal Bilimsel Yayınları. 2001; 521-4.

T. Ö. Comparison of TD-fentanyl with Sustained-Release Morphine in the Pain Treatment of Patients with Lung Cancer. Journal of turkish society of algology. 2008; 121-131

Uğraş, S. Menstrual döngü, egzersiz ve stres yanıtı. 2018; 6-8

Wallace S, Keightley A, Gie C. Review Dysmenorrhoea. Obstet Gynaecol. 2010; 12; 149– 54.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander İnsan Fizyolojisi. 10. Editio. Demirgören S, editor. İzmir: Güven Bilimsel; 2010; 10; 224-230

Wilson ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. Nurs Times. 2001; 97(36); 44

Windaus A, L.O., Luttringhaus A, Weidlinch G, Über das krystallisierte Vitamin D2. LJ Ann Chem 1932; 492; 226.

Yavuz, M. Ağrının İlaç Dışı Yöntemlerle Kontrolü. Fatma Eti Aslan (Ed.), Ağrı Doğasıve Kontrolü içinde. 2014; 2; 67-162

Yıldırım M. İnsan Anatomisi. 2003; 6 (8); 216-221.

Yucel U OR Gİ, Ceber E, Eser S. İzmir ili Bornova ilçesinin üç kentsel mahallesinde dismenore sıklığı ve etkileyen faktörler: Toplum tabanlı bir calisma. Turkiye Klinikleri J Nurs Sci. 2014; 6(2); 87-93 2014

Zafari, M., Behmanesh, F., Agha Mohammadi, A. Comparison of the effect of oil and ibuprofen on treatment of severe pain in primary dysmenorrhea. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2011; 2(3); 279-282

Zangene, M.; Veisi, F.; Nankali, A.; Rezaei, M.; Ataee, M. Evaluation of the Effects of Oral Vitamin-D for Pelvic Pain Reduction in Primary Dysmenorrhea. *Iran J. Obstet. Gynecol. Infertil*. 2014; 7(3); 87-94

Zarei, S.; Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S.; Mirghafourvand, M.; Javadzadeh, Y.; Effati-Daryani, F. Effects of Calcium-Vitamin D and Calcium-Alone on Pain Intensity and Menstrual Blood Loss in Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Pain Med*. 2017; 18; 3–13.