

**T.C. ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**DİSMENOREDE SİKLUSUN FARKLI FAZLARINDA
PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ ENZİMLERİNİN
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN KAPASİTE VE AKTİVİTEYE
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GONCA TÜRKER ERGÜN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. AYŞE FİLİZ YAVUZ**

ANKARA, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimde bilgi, beceri, deneyimleriyle yetişmemde büyük katkı sunan, her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocam aynı zamanda tez danışmanım Sayın **Prof. Dr. Ayşe Filiz Yavuz**'a ,

Engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sakin ve güleryüzlü yaklaşımın önemini kavramamı sağlayan, desteklerini her zaman yüreğimde hissettiğim değerli hocalarım Sayın **Prof. Dr. Polat Dursun**'a ve Sayın **Doç. Dr. Oktay Kaymak**'a

Asistanlık sürecimde bilgi ve deneyimlerinden çok şey kazandığım, kibarlığın ve alçakgönüllülüğün insanlığın temel taşı olduğunu hatırlatan hocalarım Sayın **Prof. Dr. Mehmet Kılıç** ve **Op. Dr. Yusuf Ergün**'e,

Uzmanlık eğitimim süresince güleryüzü ve sevecenliği ile her türlü konuda yardımını esirgemeyen ve yol gösterici olan, tezimle ilgili yardımlarını esirgemeyen ablam Sayın **Yrd. Doç. Dr. Raziye Desdicioğlu**'na,

Uzmanlık eğitim sürecinde tüm içtenlikleri ile yardımlarını esirgemeyen ablalarım ve abilerim Sayın **Doç.Dr.H.Levent Keskin**, **Doç.Dr. Emre Erdem Taş**, **Op.Dr.Hilal Ağış**, **Op.Dr.Emine Çelen**, **Yrd. Doç.Dr. Batuhan Turgay**, **Op. Dr. Gülin Feykan Yeğin**, **Op.Dr.Ulaş Çalı**'ya

Asistanlığımın son dönemlerinde ayrı düşmüş olsak da bugünlere gelmemde büyük emekleri olan Sayın **Doç.Dr.Yetkin Karasu**, **Op.Dr.Burak Akselim**, **Yrd.Doç.Dr.Tufan Arslanca**, **Op.Dr.Ezgi Turgut**, **Op.Dr. Gülay Taktakoğlu**, **Op.Dr. Canan Dura Deveci**, **Op. Dr.Ashhan Dumlu**, **Doç.Dr. Burak Karadağ**, **Doç.Dr.Vakkas Korkmaz**'a

Çalışma süresince güleryüzlülüğü, çalışma disiplini ile desteğini her zaman hissettiğim başta çalışma arkadaşım **Arş. Gör. Gamze Avcıoğlu**'na ve tüm **Biyokimya A.B.D** çalışanlarına,

Asistanlık sürecinde her zaman her şekilde yanımda duran kader ortağım eş kıdemim **Arş. Gör. Dr.Seda Kılıçsoy Aslan**'a, asistanlığım zor süreçlerini keyifli hale getiren kısa sürede bana dost, kardeş arkadaş olan **Arş. Gör. Dr.Betül Erdemli**, **Arş. Gör. Dr.Aybüke Tayarar**, **Arş. Gör.Dr. Eyyüp Özgen**'e, tezimin uygulama aşamalarında desteklerini esirgemeyen ve her zaman ekip ruhunun güzelliğini bana yansıtan **Arş.Gör. Gizem Çetinkaya**, **Arş. Gör. Dr.Büşra Lekesiz**, **Arş. Gör. Dr.Ashhan Coşkun**, **Arş. Gör. Dr.Gülşah Daşdemir**, **Arş. Gör. Dr.Şeyma Dönmez**'e ,eğitimim süresince tanıdığım tanıştığım, tanıdığım kliniğimizin tüm **asistan**, **hemşire**, **personel** ve **sekreter**lerine, tezimin hazırlanmasında çalışmalarıyla bana ışık tutan **bilim insanlarına**,

Hayatım boyunca yanımda olan ve bana güvenen biricik **aileme**, beni her konuda destekleyen sevgili eşim **Op.Dr.Cihan Ergün**'e, bu sürecin hediyesi olarak aramıza katılan biricik yeğenim **Asya Tuvana**'ya

Sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Gonca Türker Ergün

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR	III
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	IV
1.GİRİŞ	9
2.GENEL BİLGİLER	11
2.1.Kadın Genital Sistem Anatomisi.....	11
2.1.1.Üreme Sisteminin Yapısı.....	11
2.1.2.Üreme sisteminin hormonal kontrol sistemi.....	12
2.2.Menstruel Siklus.....	13
2.2.1. Tarihçe.....	13
2.2.2.Siklus ve Menstruasyon Tanım.....	15
2.2.2.1.Ovarian Siklus.....	15
2.2.2.1.1.Foliküler Faz.....	15
2.2.2.1.2.Ovulasyon Fazı.....	15
2.2.2.1.3.Luteal Faz.....	15
2.2.2.2. Endometriyal Siklus.....	16
2.2.2.2.1.Proliferatif Faz.....	16
2.2.2.2.2.Sekretuar Faz.....	17
2.2.2.2.3.Menstrual Faz.....	17
2.3.Dismenore.....	18
2.3.1.Tarihçe, Epidemiyoloji.....	18
2.3.2. Dismenore Prevalansı.....	19
2.3.3.Dismenorede Risk Faktörleri.....	19
2.3.4. Dismenore Etiyopatogenezi.....	20
2.3.5. Dismenore Sınıflaması.....	21
2.3.5.1. Primer Dismenore.....	22

2.3.5.1.1.Primer Dismenorenin Oluşum Mekanizması.....	22
2.3.5.1.2. Primer Dismenorede Klinik ve Tanı.....	24
2.3.5.1.2.1.Primer Dismenoredeki Tanı Kriterleri.....	24
2.3.5.2.Sekonder Dismenore	24
2.3.5.2.1.Sekonder Dismenoreye Sebep Olan Faktörler.....	25
2.3.6. Dismenorenin Sosyoekonomik etkileri.....	26
2.3.7. Primer Dismenorede Tedavi.....	26
2.3.7.1. Konservatif Tedavi.....	26
2.3.7.2.Medikal Tedavi.....	27
2.3.7.2.1. Prostaglandin Sentez İnhibitörleri.....	27
2.3.7.2.2. Oral Kontraseptifler.....	27
2.3.7.2.3.Progestin Kullanımı / Levonorgestrel İntrauterine Sistem.....	27
2.3.7.2.4. Kalsiyum kanal blokörleri.....	28
2.3.7.2.5.Transdermal Nitrogliserin.....	28
2.3.7.3. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon.....	28
2.3.8.Sekonder Dismenore Tedavisi	28
2.4. Oksidatif Stres.....	29
2.4.1.Serbest Oksijen Radikalleri.....	30
2.4.1.1. Serbest Oksijen Radikallerinin Etki Mekanizması.....	31
2.4.1.2. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerinin Hedef Organları.....	32
2.4.1.3. Oksidatif Stresin Üreme Sistemindeki Yeri.....	32
2.4.2. Antioksidan Sistemler.....	34
2.4.2.1. Paraoksonaz/Aril Esteraz (PON-1).....	35
2.4.2.1.1. PON 1'in Sentezi ve Hücrelerden Salınımı.....	36
2.4.2.1.2. PON1'in Antioksidan Etki Mekanizması.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1.Hasta Seçimi Ve Değerlendirilmesi.....	39
3.2.Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri.....	39
3.3.Hasta Dışlama Kriterleri.....	39
3.4. Kan Örnekleri.....	39

3.5.Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	39
3.6.Arilesteraz Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	40
3.7. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA.....	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7. ÖZET.....	53
8. SUMMARY.....	55
9. DİSMENORE ÖLÇÜM ANKETİ.....	57
10. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	60
11.KAYNAKLAR.....	62
12.ÖZGEÇMİŞ.....	71
13. ETİK KURUL ONAYI.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

PGF2 alfa / PGF2 α : Prostaglandin F2 Alfa

PGE: Prostaglandin E

OS: Oksidatif Stres

SOR : Serbest Oksijen Radikalleri, Oksidan Moleküller

DNA : Deoksiribonükleik Asit

Na-K-ATPaz: Sodyum-Potasyum ATPaz

Ca-ATPaz : Kalsiyum ATPaz

ADMA: Asimetrik Dimetilarjinin

PON/ PON1 : Paraoksonaz

ARES : Arilesteraz

SPON : Stimulated Paraoksonaz

D3 : Siklusun 3. Günü

D21: Siklusun 21. Günü

FSH : Folikül stimüle edici hormon

LH: Luteinizan hormon

E1: Östron

E2: Östradiol

E3: Östriol

PG : Prostaglandin

NSAI : Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç

OKS : Oral Kontraseptifler

TENS : Transkutaneal elektrik stimülasyonu

H₂O₂ : Hidrojen Peroksit

O₂⁻ : Süperoksit

1/2O₂ : Singlet Oksijen

·OH : Hidroksi Radikali

ROO· : Peroksil
RO· : Alkoksil
O₂ : Superoksit
NO : Nitrik Oksit
NO₂ : Azot Dioksit
O₂↑↓ : Singlet Oksijen
O₃ : Ozon
HOCl : Hipoklorid
LOOH : Lipid Hidroperoksit
ONOO· : Peroksinitrit
CuZn-SOD : Bakır- Çinko Süperoksit Dismutaz
Mn-SOD : Mangan Süperoksit Dismutaz
17beta-E₂ : 17beta-estradiol
MDA : Malondialdehit
GST : Glutasyon transferaz
GPx : Glutasyon Peroksidaz
SOD: Süperoksit Dismutaz
CAT : Katalaz
HDL : High Density Lipoprotein
LDL : Low Density Lipoprotein
SR-B1 : Scavenger Reseptör B1
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
VAS : Vizüel Analog Skala
SAGEM : Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü
AM : Adrenomedullin

ŞEKİLLER

Şekil

2.1.1 :	Kadın üreme sistemi anatomisi.....	11
2.1.2.	Menstüral siklus hormon değişimleri.....	13
2.2.1. :	Menstruel siklus patofizyolojisi.....	18
2.3.1. :	Dismenore patofizyolojisi.....	21
2.4.1.:	SOR oluşumu ve antioksidan savunma arasındaki şiddetli bozulmadan kaynaklanan oksidatif stres.....	29
2.4.2.:	Paraoksonun kimyasal yapısı (O,O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat).....	36
2.4.3.:	İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı.....	38

TABLolar

Tablo

2.1 :	Weissman Skalası.....	21
2.2.:	Primer ve Sekonder Dismenore Karşılaştırılması.....	25
2.3 :	Oksijen Türevi Bileşikler.....	31
2.4 :	Antioksidan Maddeler	35
4.1.:	Hasta ve Kontrol Grubunda Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	41
4.2.:	Hasta ve kontrol gruplarındaki kadınların kişisel özelliklerine ilişkin karşılaştırmalar.....	42
4.3. :	Hasta ve kontrol gruplarındaki kadınların menstruel özelliklerinin karşılaştırılması.....	42
4.4. :	Hasta grubundaki kadınların dismenoreye eşlik eden semptomları.....	43
4.5. :	Hasta grubundaki kadınların ağrıyı yönetim modelleri.....	44
4.6. :	Adetin 3. Günü (D3) hasta ve kontrol grubunda antioksidan düzeyleri.....	44
4.7. :	Adetin 21. Günü (D21) hasta ve kontrol grubunda antioksidan düzeyleri.....	44
4.8. :	Hasta Grubunun D3 ve D21 Antioksidan Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	45
4.9. :	Kontrol Grubunun D3 ve D21 Antioksidan Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	45
4.10. :	Hasta grubunda antioksidan düzeyleri ve hastaların özelliklerinin korelasyonu.....	45
4.11. :	Kontrol grubunda yaş, VKİ ve mens süresi ile D3 ve D21 fazlarındaki ölçümlerin ilişkisi.....	46

1.GİRİŞ

Menarştan menopoza kadar olan sürede fertilizasyon ve gebelik için her ay siklik olarak tekrarlanan hormonal değişiklik ve kanama ile karakterize, başta genital sistem olmak üzere bütün organizmayı etkileyen değişikliğe menstrual siklus denir(1, 2). Menstruasyonun gerçekleşmesi için 5 şart vardır. Bunlar, hipotalamustan pulstatil GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) uyarısı olması, hipofiz bezinden, overleri stimüle edecek kadar gonadotropin salgılanması, overlerde folikül olması ve foliküllerde östradiol sentez ve sekresyonu için gerekli enzimatik mekanizmalar çalışması, endometriumun hormonal uyarılara cevap verebilmesi, menstrual kan akımı için genital sistemin normal anatomik yapıda olmasıdır(2).

Dismenore menstruasyon ile ortaya çıkan ağrılı kramp anlamına gelmektedir. Her yaşta ve ırktan kadında en sık rastlanan jinekolojik problemlerden ve pelvik ağrının en yaygın nedenlerinden biridir(3). Son yıllarda ülkemizde yapılan prevalans çalışmaları dismenore görülme oranının %60'larda olduğunu göstermektedir(4, 5). Menapoz öncesi dönemde %52 - %93 oranında görülmektedir (6-8). Birleşik Devletler'de Chen Huei-Mein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada adölesanların % 42'sinin şiddetli, % 33'ünün orta, % 25'inin ise hafif şiddette menstural kramplara sahip oldukları gözlenmiştir(9). Dismenore iki ana başlık altında incelenebilir: Primer dismenore (esansiyel, spazmotik, intrinsik, foksiyonel). Sekonder dismenore (konjestif) (10, 11). Etiyolojide psikolojik faktörler ve prostaglandinler olarak iki farklı teori söz konusudur. Primer prostaglandinler olan PGF2 alfa ve prostaglandin E (PGE) sentezlendikten sonra, endometriumdan difüzyonla myometriyum üzerine doğru hareket ederler. Endometrial prostaglandin düzeyinin özellikle PGF2 alfanın, siklusun luteal ve menstrüel fazı boyunca artması sonucu uterin kontraksiyonlar uyarılarak, kan akımında azalmaya, uterin hipoksi ve iskemiye yol açarak menstrüel ağrının ortaya çıkmasına neden olmaktadır(12-15).

Dismenore tedavisi konservatif tedavi, medikal tedavi, fizik tedavi ve rehabilitasyon gibi çeşitlilik gösterse de etkin tedavi yöntemi henüz tespit edilememiştir. Tedavinin etkinliği patofizyolojinin net olarak anlaşılmasından geçmektedir. Dismenorede oluşan iskemi ve hipoksi akla etyolojide oksidatif stresin rol oynadığını getirmektedir.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri ve diğer radikallerin antioksidanlarla dengesizliği sonucu meydana gelen bir olaydır. Hücrede oksidatif stres, oksidan üretiminin artması veya antioksidan mekanizmasının azalmasıyla meydana gelir(16).

Organizmada fizyolojik şartlarda oluşabilen ve yüksek derecede reaktif, stabil olmayan moleküller olan serbest radikallerin oluşması ve bunların antioksidan sistemler tarafından kaldırılma hızı denge içindedir. Bu denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Oksidatif stres (OS) bu dengenin serbest radikaller lehine bozulması olarak tanımlanır(17). Oksidatif metabolizma sürecinde oksijenin çoğu hidrojene bağlanarak su oluşturmaktadır. Ancak oksijenin yaklaşık %4-5'lik kısmı ise su oluşumuna katılmaz ve SOR oluşturur(18). SOR'un etkileri(19); membran ve serum lipidlerinde peroksidasyon, protein oksidasyonu, DNA oksidasyonu, enzimlerin inaktivasyonu, hücre yüzeyindeki reseptörlerde değişiklik oluşturma, Na-K-ATPaz, Ca-ATPaz gibi hücre iyon transport proteinlerinin tahrip olması, karbonhidrat oksidasyonu, bağ doku harabiyetidir. Yüzden fazla hastalık, serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Mutasyon ve onkojenik transformasyon hızını

artırıp DNA hasarına yol açarak tümör gelişimine de neden olmaktadır. Ayrıca birçok psikiyatrik hastalıkta da yükseldiği gösterilmiştir(19). Ayrıca insanlarda stresli olaylardan sonra birkaç hafta süresince SOR'un arttığı gösterilmiştir(18). SOR'lerinin ve antioksidanların kadın üreme sisteminde, folikülogenez, oosit maturasyonu, luteal regresyon, ovulasyon, fertilizasyon, yaşa bağlı fertilitede azalmada ve embriyo gelişimi gibi fizyolojik süreçlerde rolleri vardır(20).

Son çalışmalarda, hormonal veya vasküler endotelial değişiklikler göstermiştir ki; vazopressin ve serum ADMA düzeylerindeki artmış vazokonstriksiyon sonucu uterin kontraksiyon meydana gelir ve bu durum sonucu oluşan uterin iskemi ise primer dismenoredeki menstruel ağrı ile ilişkili bulunmuştur(21, 22).

Organizmada SOR oluşurken eş zamanlı olarak serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için antioksidan savunma mekanizması gelişmektedir. Vücut biyolojik fonksiyonlarını sürdürürebilmek için oksidan ve antioksidan iki sistemi dengelemeye çalışır. Ancak SOR uygunsuz zamanda, aşırı miktarda veya antioksidan savunmanın tam olarak fonksiyon görmediği durumlarda ortaya çıkarsa oksidatif stresin olumsuz etkileri ortaya çıkabilir (23).

İnsan serumundan saflaştırılan PON1, minimum 43000 dalton ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Paraoksonaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılanırsa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki insan serumunda tek gen ürünü olan paraoksonaz enzimi hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahiptir(24). Paraoksonaz (PON1) hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olarak bilinmektedir(24). PON1 sentezi karaciğerde gerçekleşir bu sebepten serumdaki PON1 seviyesini belirleyen başlıca faktör karaciğer fonksiyonlarıdır. Serumdaki PON seviyesi ve aktivitesi kişiden kişiye farklılık göstermektedir. PON1 sentezinde önemli noktalardan biri de; karaciğer hücrelerindeki kolesterol dengesidir. PON1'in karaciğerden sentezini kinin mevcut herhangi bir hastalık durumu da etkileyebilir(25-28). Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan yağda çözünür karsinojenik radikallerin, vücuttaki endojen serbest radikal temizleyici antioksidan sistemlerden biri olan paraoksonaz (PON1) tarafından elimine edildiği çalışmalarla gösterilmiştir(29-31). PON1 enziminin paraoksonu hidrolize etmesiyle kalmayıp aynı zamanda arilesteraz, laktonaz, düşük düzeyde peroksidaz ve fosfolipaz A2 enzimler gibi benzer aktiviteler gösterdiğide belirtilmiştir(32-35). PON1 grubu enzimlerin trombosit-aktive edici faktörün hidrolizinde fosfolipaz A2 enzimine benzer aktivite göstermesi ve diğer yandan aterosklerozda vasküler hastalık için risk faktörü sayılan homosistein tiyolakton inaktivasyonu gibi fizyolojik rolleri de olduğu belirtilmiştir (36).

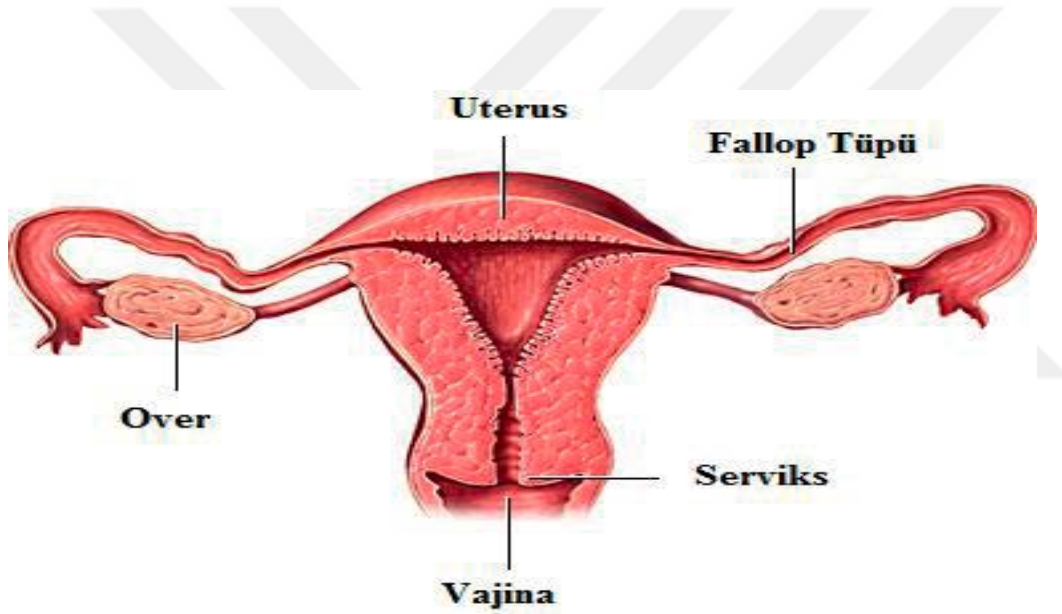
Çalışmamızda primer dismenore oluşumunda SOR/antioksidan sistemlerin etkisi; dismenore ile paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı ve bu durumun menstruel siklusun farklı fazlarında (D3/D21) değişkenlik gösterip göstermediğini kanıtlayıp dismenore etyopatogenezine katkı sağlamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KADIN GENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ

2.1.1. Üreme Sisteminin Yapısı

Kadın üreme sistemi pelvis boşluğunda bulunan ve pelvik taban tarafından desteklenen iç üreme organları ve dış üreme organlarından oluşur. Genital sistem içten dışa overler, fallop tüpü, uterus, serviks ve vajinadan meydana gelir. Overlerin görevi; oositleri barındırmak ve seks hormonlarını üretmektir. Overlerin genç bir kadında uzunluğu yaklaşık 3-4 cm, genişliği 1.5-2 cm ve kalınlığı 1-1.5 cm'dir. Ergenlik öncesinde, overlerin yüzeyi pürüzsüz ve homojenken, yaşla birlikte daha düzensiz bir hal alır. Fallopian tüpler overler ile uterus arasında bağlantı sağlar; görevi spermilerin yumurtaya iletilmesi ve sonrasında döllenmiş yumurtanın implantasyonu için uterusu gidişini sağlamaktır.(3, 37, 38).



Şekil 2.1.1. Kadın üreme sistemi anatomisi

Kadın üreme sisteminin primer organı uterusdur. Uterus mesanenin üzerinde, rektumun önünde yer alan armut şeklinde bir organdır. Nulliparlarda yaklaşık 9 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde ve 4 cm. kalınlığında, 50 gr. ağırlığında bir yapıdır. Kalın myometriyum ve oldukça fazla endometriyum ile çevrilidir. Endometriyum bazal ve fonksiyonel tabakalardan oluşur. Fonksiyonel tabaka endometriyumun yüzeyel üçte ikisini kapsarken, bazal tabaka daha derindedir ve miyometriyuma bitişiktir. Endometriyumun kalınlığı her menstrual siklusta farklıdır. Menstrual siklus sırasında overlerde gerçekleşen folikül gelişimiyle endometriyum epitelinde kalınlaşma gerçekleşir. Döllenme olmazsa kalınlaşan endometriyum hücreleri pıhtılaşmış kan ile birlikte vajinadan atılır (3, 37, 38).

Serviks; vajina ve uterusun birleştiği yerde, konnektif dokudan oluşan iğ şeklinde kanaldır. Seçici geçirgen yapısı ile uterusu zararlı mikroorganizmalardan korurken, sperm in uterusu girişini sağlar (1). Vajina ise dış genital bölgeleri uterusu bağlayan 8-12 cm uzunluğunda

fibromüskülerkılıf benzeri bir yapıdır. Mukoza, kas ve dış çeper yapılarından oluşmaktadır. En yüzeyel tabaka olan mukoza yassı hücrelerden oluşur. Bu epitel hücreler hormonlara karşı oldukça duyarlıdır, çocukluk ve menozda birkaç kat iken üreme çağında 30'a yakın hücre tabakasından meydana gelir. İç genital organları enfeksiyonlara karşı korumak primer göreviyken cinsel birleşme sırasında ve doğumda da görev almaktadır(3, 38).

2.1.2.Üreme sisteminin hormonal kontrol sistemi

I.Hipotalamus

Üreme sisteminin eksiksiz çalışabilmesi için üst merkez olarak kabul edilen endokrin bezdir. Hipofiz bezi ile hipotalamus arasında zengin damar ve sinir bağlantısı bulunmaktadır. Hipotalamusta üretilen hormonlar portal kapiller tarafından hipofiz ön lob sinüslerine taşınmaktadır. Hipotalamusa spesifik nöronlar, hipotalamusa ait salıcı (releasing hormon- RH) ve engelleyici (inhibiting hormon-IH) hormon salgılamaktadır. Bu şekilde hipofiz ön lob hormonlarının sekresyonu düzenlenebilmektedir. Çevresel (ortam değişikliği, sınav) ve emosyonel (heyecan,üzülme) etkenler hipotalamusu etkileyerek, onun siklusu kontrol işlevinde değişiklikler yapabilmektedir(2, 39).

II.Hipofiz

Hipofiz, hipotalamustan gelen uyarılara bağımlıdır. Gonadotropinlerin verileri de hipotalamik uyarının frekans ve büyüklüğüne dayanır. Folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH); hipofizden salınan gonadotropinler olup başlıca hedefleri overlerdeki ovumları içeren foliküllerdir. Üreme olayında hipofizin esas görevi, FSH ve LH sentezi ve salgısını gerçekleştirmektir.

III.Gonadotrop Hormonlar

a.Folikül stimulan hormon (FSH) : Granüloza hücrelerini stimüle eder ve bu hücrelerin proliferasyonunu ve östrojen yapımını sağlar.

b. Luteinize edici hormon (LH) : Granüloza hücrelerinde yeterli LH reseptörü oluşunca, LH granüloza hücrelerini etkileyerek korpus luteum ve progesteron oluşumunu sağlar. Ayrıca folikülden ovumun atılmasında görevlidir(3, 40, 41).

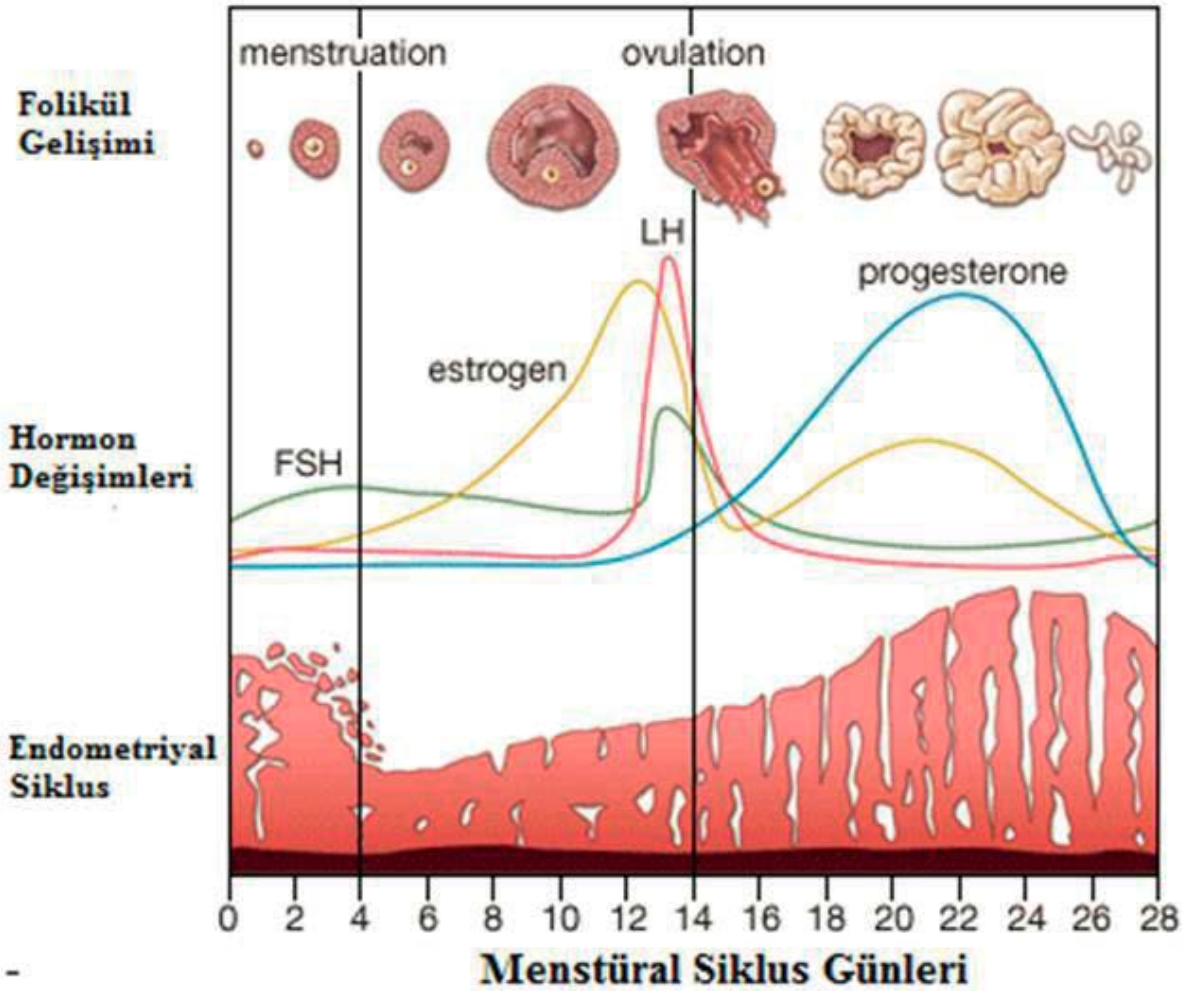
IV.Ovarian hormonlar

Seks steroidleri adı da verilen over hormonları, östrojen, progesteron ve androjendir.

a.Östrojenler: Over stroması ve olgunlaşan folikül tarafından sentezlenir. Östrojen hormonunun üç alt tipi vardır; östron (E1), östradiol (E2), östriol (E3). En etkin tipi östradioldür ve dolaşımda bulunan asıl östrojendir. Östron östradiole göre daha az etkiye sahiptir. Östriol; östradiol ve östronun metabolitidir(3).

b.Progesteron: Korpus luteum(ovulasyonda oluşur) ve plasenta(gebelik ürünlerinden biri) tarafından salgılanır. Endometriyal siklusun sekretuar fazında biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerden sorumludur. Bu değişiklikler ovulasyon sonrasında vücudu gebeliğe hazırlar. Gebelikte ise endometriyum yıkımını önleyerek gebeliğin devamını sağlar(3, 40).

c.Androjen: Overlerin androjen sentez yeri teka hücreleridir ve daha sonra androjen, granuloza hücrelerinde östrojenlere dönüştürülür(3).



Şekil 2.1.2. Menstüral siklus hormon değişimleri

2.2.MENSTRUEL SIKLUS

2.2.1. Tarihçe

Menstruasyon, belirli patolojilere sekonder oluşması haricinde neredeyse tüm kadınlar tarafından tecrübe edilmiş evrensel bir olgudur. Fakat tüm bunlara rağmen, toplumsal dogmalar nedeniyle maalesef üzerinde hala net olarak konuşulamamaktadır(42, 43).

Menstruasyonun toplum tarafından değerlendirilme biçimi toplumsal kültürlere göre önemli değişiklikler göstermektedir. Örneğin; bazı toplumlarda menstruasyon sırasında kadının kirli olarak kabul edilip toplumdan uzaklaştırılması, yüzmesinin yasaklanması, duş alma, diş tedavisi yaptırma, sporsal etkinliklere katılması gibi durumların zararlı sayılması,sık ped değiştirmesi durumunda kanama artışının daha fazla olacağı gibi batıl düşünceler bulunmaktadır(44, 45).

Menstruasyon ile ilgili halk arasında diğerk herhangi bir konudan çok daha fazla şey yazılmıştır, yazılmaya da devam etmektedir. Menstruasyon kadınlara özgü ve fizyolojik bir olay olup gebelikte kaybolmakta, kadın yaşamının ortasına doğru da genellikle kaybolmaktadır. İlkel çağlardaki insanlar bile menstruasyonun kadında olmasının nedenini, işlevini anlamaya çalışmışlardır ve adet dönemindeki kadınları yakından izlemişlerdir. Vücuttan kanın akması genellikle yaralanmaya sekonder oluşur, ancak yaralanma olmaksızın her ay siklik olarak vücuttan sızan kan, ilkel dönemdeki insanların dikkatini çekmiştir.

Menstruasyon kanamasının nasıl başladığına ya da neden olduğuna ilişkin de pek çok efsane bulunmaktadır. Örneğin; Menominec Kızılderililerine göre bu kanama, Manabush'un yaşadığı bir olay nedeniyle insanlara musallat olmuştur. Söylenceye göre Manabush, büyükannesini yatakta bir ayı ile yakalamış ve hemen oracıkta ayıyı öldürmüştür. Büyükanne, torununun öldürdüğü ayının kocası olduğunu belirterek etini yemeyi reddetmiş, Manabush da büyükannesinin karnına çarpan bir kan pıhtısı fırlatmıştır. Bu duruma çok kızan büyükanne, Manabush'u lanetlemiş ve teyzelerinin her ay sıkıntı çekeceğini ve böyle pıhtılar doğuracağını söylemiştir(46).

1793 yılında 'Kadınların Hastalıkları' adlı yapıtında menstruasyonun nasıl başladığını anlatan Mustitamus şu konuyu aktarmıştır. Havva'nın yasak meyveyi yemesi nedeniyle Tanrı'nın ceza olarak cinsel arzusunu artırdığını, Adem'in de bu afrodisyakı yemesi için aklını çelmesi ve böylece kayıtlardaki ilk cinsel ilişkinin yaşanmasından bahsetmektedir. Gelecek kuşaklar bu ilk günah nedeniyle lanetlendiği için ebedi bir gücün uyarı olarak Havva'nın başına her ay olacak şekilde, günahını sürekli hatırında tutsun diye bu menstrual akıntıyı bela ettiğinden bahsetmektedir(46).

15.yüzyılda yaşayan İsviçreli Doktor Paracelcus ise ; menstruasyonun bir rahatlama, arınma şekli olduğuna inanmıştır. Pliny ise menstruasyonun gerçekleşmesi sayesinde bebeklerin dünyaya gelebildiği düşüncesini vurgulamıştır. Erkek tohumlarının menstrual kanı mayaladığını , sonrasında kanın canlanarak bedene dönüştüğüne inanmıştır. Aristo da Pliny'ye benzer şekilde bebeğin oluşması için kan ve sperm sentezi gerekliliğine inanmıştır. Pythagoras, menstruasyon sayesinde kötülük ve hastalıkların atıldığına inanmış. Aristo bu sayede vücutta toplanan fazla ve eski kanın uzaklaştığını savunmuştur(46).

Doğum ve menstruasyonun gizemi, insanlığın ilk dönemlerinden beri kadının sahip olduğuna inanılan gizli gücün ifadesi olarak kabul görmüştür. Bu dönemlerde kadının sahip olduğuna inanılan mistik güç ve mucizelerin insanoğlu üzerinde yaşadığı kainat kadar şaşırtıcı olduğundan şüphe edilmemektedir. Bu durum kadının konum ve gücünü artırmakta ve erkekler için ciddi bir endişe kaynağı oluşturmaktadır. Erkeklerin en temel kaygısı, kadının sahip olduğu bu güçten kurtulmak, onu denetlemek ve kullanmak olmuştur. Bu tür endişeyle kadınlar pek çok kültürde, genellikle çeşitli şekillerde aşağılanmakta ve dışlanmaktadır(46).

Menstruasyon ve ovulasyon arasındaki biyolojik ilişki son yüzyıllarda bulunmuştur; bu sayede kadın diğerk memelilerden ayrılmıştır. Bir asır öncesine kadar menstruasyon olan kadın, cinsel istek (kızışma) dönemindeki hayvanlarla bir tutulmuştur. Bu dönemdeki hayvanlar yumurtlama kapasitesinin doruğundadır ve bu onların doğurgan oldukları periyoddur. Ancak günümüzde artık biliniyor ki; kadın menstruasyon döneminde değil, ovulasyonda cinsel istek dönemi mevcuttur. 1920'lerin başında Doktor Edgar Allen ve Doktor Edward Daisey'in yaptıkları çalışmalar ve Corner, Bartelmez, Hartmen ve Marke gibi öncü insanların yaptıkları

çalışmalar ve deneyler sonucunda menstrual siklus hakkında bir çok özgün bilgi edinilebilmiştir(46).

2.2.2.Siklus ve Menstruasyon Tanımı

Menarştan, menopoza kadar olan sürede fertilizasyon ve gebelik için her ay siklik olarak tekrarlanan hormonal değişiklik ve kanama ile karakterize, başta genital sistem olmak üzere bütün organizmayı etkileyen değişikliğe menstrual siklus denir(1, 2).

Menstrual siklus iki kısımda incelenir. Ovarian ve endometriyal siklulardan oluşur.

Ovarian siklus; her 28 günde bir ovaryumda meydana gelir. Fertilizasyon için oosit II, birinci mayoz bölünmeyi geçirmiş, 23 kromozomlu hücre üretme görevini yerine getirmektedir. Üç aşamadan oluşmaktadır; foliküler faz, ovulasyon ve luteal faz.

Endometriyal siklus; fertilize ovumun implantasyonu için endometriyumda meydana gelen değişikliklerdir. Ovarian siklus gibi endometrial siklus da üç fazdan oluşmaktadır. Bunlar; proliferatif faz, sekretuar faz ve menstrual fazdır.

2.2.2.1.Ovarian Siklus

2.2.2.1.1.Foliküler Faz

Folikül olgunlaşmasının gerçekleştiği faza denir. Yaklaşık 12-14 gün sürer. Etkin hormon FSH'dir. Endometriyal siklusun menstrual fazının sonuna doğru overlerde birçok yeni folikül FSH'in etkisi ile olgunlaşmaya başlar. Her folikül bir miktar östrojen salgılar. Foliküller arasında diğerlerinden daha hızlı gelişen, daha fazla östrojen salgılayan bir folikül vardır ve bu folikül graff folikülü adını alır. Bu folikülün salgıladığı östrojen hücre içine dolmaya başlar. Bu sırada folikül etrafında, over dokusundan farklı olan iki hücre tabakası gelişir. Dış tabaka teka eksterna, iç tabaka teka interna olarak adlandırılır. Foliküllerden salınan östrojenin etkisiyle folikül içindeki oosit I büyüyüp birinci mayoz bölünmesini gerçekleştirerek oosit II'yi oluşturur (1, 38, 41).

2.2.2.1.2.Ovulasyon Fazı:

Ovulasyon fazında seviyesi en yüksek hormon östrojendir. Bu nedenle de FSH baskılanmış, LH stimüle edilmiş düzeydedir. Graff folikülü maruz kaldığı iç ve dış basınç sonucunda çatlar. Oosit II hücresi, folikül hücreleri ve foliküler mayinin overlerden atılması gerçekleşir, bu olaya ovulasyon denir. Ovulasyonla hazırlanarak atılan oosit II, birinci mayoz bölünmeyi geçirmiş 23 kromozomlu dişi cins hücresidir. Ovulasyon bu dönemde gerçekleşen en önemli olaydır, menstrual siklusun başlangıcından itibaren yaklaşık 12-14. güne rastlar(1, 38, 41).

2.2.2.1.3.Luteal Faz:

Ovulasyondan sonraki 13-15. günde gerçekleşir. Bu fazda geride kalan folikülün içine kolesterol birikmesi ile korpus luteum oluşur. Korpus luteuma sarı cisim adı da verilir, sebebi içine biriken kolesterol sebebiyle aldığı renktir. Korpus luteumun oluşması ovulasyondan

sonraki ilk üç günde gerçekleşir. Korpus luteumdan progesteron ve az miktarda östrojen salgılanır. En olgun olduğu zaman (siklusun 21. günü), aynı zamanda fertilize ovumun implante olma günüdür. Eğer fertilizasyon gerçekleşmezse korpus luteum geriler. Östrojen, progesteron hormonlarının seviyeleri düşer. Bu gerilemenin sonucunda korpus luteumun rengi beyazlaşır, korpus albicans adını alır. Hormon salınımının tamamen bitmesi sonucunda da menstruasyon başlar(1, 38, 47).

2.2.2.2. Endometriyal Siklus

İkinci bir siklus olan endometrial siklus, ovarian siklus tarafından etkilenerek fertilize ovumun implantasyonu için hazırlanan endometrial tabakada görülür(38). Endometrium iki farklı tabakadan meydana gelmektedir:

a. Bazal tabaka:

Myometriuma en yakın tabakadır ve siklus değişikliklerine katılmaz. Her siklusun sonunda endometriumun tekrar yapılanmasında esas rol oynar. Hormonal değişikliklere cevabı çok azdır. Diğer adı zona basalis' tir.

b. Fonksiyonel tabaka:

Siklus değişikliklerine aktif katılan tabakadır. Zona spongiosa ve zona kompakta olmak üzere iki tabakadan oluşur. Zona spongiosa, endometrial glandları kapsayan yapıdır. Zona kompakta ise endometrial tabakanın 1/3'ünü yapar ve menstrual siklusun 14-28. günlerinde şekillenir. Zona kompakta ve zona spongiosa birlikte fonksiyonel tabakayı oluşturur. Aylık değişiklikler fonksiyonel tabakada olur ve menstrual kanama ile dökülür (41).

Ovarian siklus gibi endometrial siklus da fazlara bölünmüştür. Bunlar;

- Proliferatif faz
- Sekretuar faz
- Menstrual faz

2.2.2.2.1. Proliferatif Faz

Menstrual fazın başlangıcından yaklaşık 5 gün sonra başlar ve 14. güne kadar devam eder. Bu fazda, östrojen etkisi ile endometriumun fonksiyonel tabakası yeniden yapılır. Östrojen, endometriumun epitelini çoğaltır ve kalınlaşmasını sağlar ve ovulasyona kadar bu kalınlaşma devam eder. Ovulasyon döneminde endometriumun kalınlığı yaklaşık 3-4 mm'e ulaşır. Başka bir deyişle; endometriumun proliferatif fazı ovarian siklusun foliküler fazının kontrolü altındadır (41, 48).

2.2.2.2.2.Sekretuar Faz

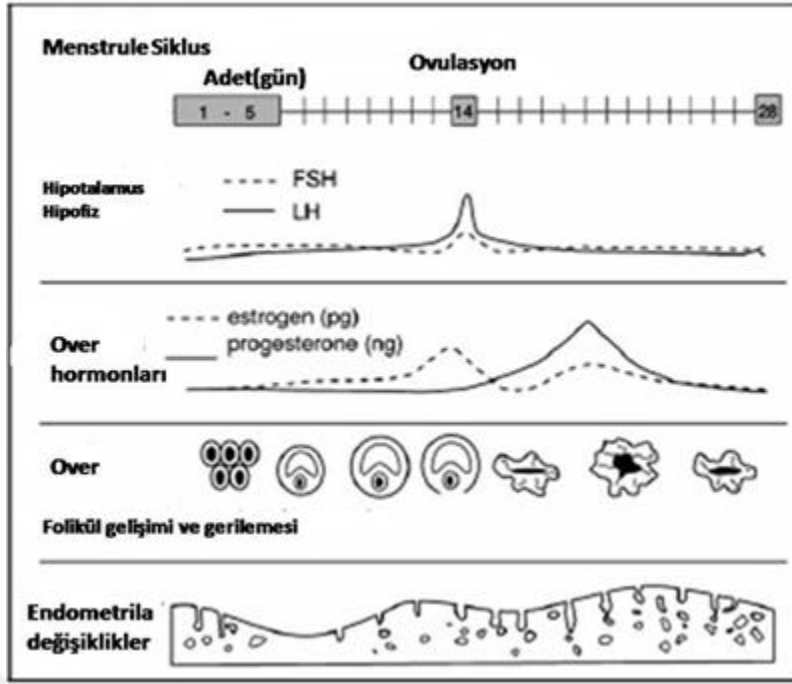
Sekretuar faz diğer adıyla premenstrual faz; menstrual siklusun 13-28.günleri arasındadır. Bu fazda, korpus luteumdan salgılanan progesteronun sayesinde endometriyum kalınlaşmaya başlar. Ovulasyonu takiben ilk haftanın sonunda endometriyum tamamen gelişmiştir. Endometriyumun biyokimyasal aktivitesi bu fazda pik yapar. Ovulasyondan bir hafta sonra endometriyum tamamen gelişir. Binlerce mikroskobik kan damarı spongios dokunun çevresini sarmıştır. Bu sırada (siklusun yaklaşık 20.günü)endometriumdaki biyokimyasal aktivite maksimum seviyeye çıkar. Uterusa oksijen ve besin sağlanması vaskülarizasyonla oluşur ve bu durum da hormonal kontrol altındadır. Bu esnada endometriyum fertilize ovumun yerleşmesi için hazır durumdadır. Ovulasyondan 24-48 saat içinde fertilizasyon meydana gelme ihtimali vardır. Eğer fertilizasyon olmaz ise, korpus luteum geriler ve kandaki östrojen progesteron düzeyleri düşer. Endometriyumun fonksiyonel tabakası geriler ve iskemi görülür(41, 48). Endometriyum menstruasyona artık hazırdır.Ovulasyondan sonra 14 gün süren bu faza aynı zaman da premenstrual faz da denir.Sekretuar faz, ovarian siklusunun luteal fazının kontrolü altındadır(41, 48).

2.2.2.2.3.Menstrual Faz:

Menstruasyon endometriyal siklusun son fazıdır. Korpus luteumun harabiyeti sonucunda kanda östrojen ve progesteron hormon düzeyleri düşer. Bu durum endometriyumun fonksiyonel tabakasını besleyen spiral arterlerde spazma sebep olur ve kan akımının azalması ile dokuda iskemi gerçekleşir. İskemi sonucu hücreler ölür, kan damarlarında nekroz ve kanama görülmeye başlar(38, 40, 47). Endometriyumun derin tabakalarına kan sızar , bu kanamanın artması üstte nekroze olan fonksiyonel tabakanın kalkmasına neden olur. Uterin kaviteye dökülen doku ve kan uterus kontraksiyonlarını başlatır . Böylece fertilize ovum için hazırlanan bu yatak vajinal yoldan atılır yani menstruasyon oluşur. Bu kanama sonunda tüm fonksiyonel tabaka dökülür ve sadece düz arteriollerin beslediği bazal tabaka kalır. Uterus içinde gerçekleşen kanama da uterusu kontraksiyonlara neden olur ve menstruasyon gerçekleşir (1, 38, 47).

Menstruasyonun gerçekleşmesi için 5 şart vardır. Bunlar;

- Hipotalamustan pulstatil GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) uyarısı olacak,
- Hipofiz bezinden, overleri stimüle edecek kadar gonadotropin salgılanacak,
- Overlerde folikül olmalı ve foliküllerde östradiol sentez ve sekresyonu için gerekli enzimatik mekanizmalar çalışmalı,
- Endometriyum hormonal uyarılara cevap verebilmeli,
- Menstrual kan akımı için genital sistem normal anatomik yapıda olmalıdır (1).



Şekil 2.2.1. : Menstruel Siklus Patofizyolojisi

Normal şartlarda menstruasyon 2-7 gün sürer. Bu dönemde kaybedilen kan miktarı yaklaşık 30-100 ml'dir. Menstruasyon sırasında atılan sıvının yaklaşık %50-60'ı kan iken diğer kısmını endometriyum epitel hücreleri ve gland salgısı oluşturur. Menstrual kanda pıhtılaşma olmaz; sebebi endometriyumun harabiyeti sonucunda serbest hale gelen protein yıkıcı enzimlerdir (2).

Menstrual fazın bazı fiziksel belirtileri vardır. Bunlar premenstrual gerilim, ödem ve dismenoredir. Premenstrual gerilim; menstruasyon günlerinde ortaya çıkan irritabilite, sinirlilik, amaçsız aktivite, aşırı hassasiyet ve iştah artışı gibi semptomların tamamını kapsayan bir terimdir (2).

2.3.DİSMENORE

2.3.1.Tarihçe, Epidemiyoloji

Dismenore reproduktif dönemdeki kadınlarda ve adolesan kızlarda en sık rastlanan jinekolojik şikayettir. Yunanca da 'dys' zor, ağrılı ya da anormal , 'meno' ay ve 'rrhea' dökülme, akıntı anlamına gelir(49-51).

Ağrı ise Türkçe bir kelimedir. Divan ü Lügat Türk adlı ilk sözlüğümüzde (XI. Yüzyıl), 'ağrımak' ve 'ağrı' kelimeleri mevcuttur. Latince'de 'poena' sözcüğünden gelen ağrı (pain) ceza, işkence, intikam anlamlarına da gelmektedir(52).

Uluslararası Ağrı Araştırma Birliği (IASP, International Association for Study of Pain) Taksonomi Komitesi ağrıyı "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 tanımlamaktadır(53).

Ağrı nahoş bir deneyim olmakla birlikte, kadınların kanama ve enfeksiyonla birlikte en sık yaşadıkları yakınmalardan birisi olup, jinekoloji polikliniğine başvuru sebepleri arasında öncelikli semptomlar arasında yer almaktadır(54, 55). Jinekolojik ağrılar somatik bir duruma (iyi ya da kötü huylu bir tümör gibi) bağlı oluşabildiği gibi öfke, suçluluk, anksiyete gibi emosyonel bir durumun yansması olarak da meydana gelebilmektedir(54). Ağrı içeren en önemli jinekolojik yakınmalardan biri de dismenoreidir.

Dismenore terimi menstruasyon ile ortaya çıkan ağrılı kramp anlamına gelmektedir. Her yaşta ve ırktan kadında en sık rastlanan jinekolojik problemdir ve pelvik ağrının en yaygın nedenlerinden biridir(3). Dismenore prevalansının tahminleri geniş bir aralıktadır (% 16.8 ila% 81.3) ve oranlar %90'a kadar yükselmektedir(5). Son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalar ise dismenore prevalansının %60'larda olduğunu göstermektedir(4). Dismenore reproduktif dönemdeki kadınların çoğunun günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan, hayatını olumsuz yönde etkileyen ve iş kaybına neden olan jinekolojik bir problemdir (56).

Son yıllarda ülkemizde yapılan prevalans çalışmaları dismenore görülme oranının %60'larda olduğunu göstermektedir(4, 5). Menapoz öncesi dönemde %52 - %93 oranında görülmektedir (6-8). Birleşik devletlerde Chen Huei-Mein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada adölesanların % 42'sinin şiddetli, % 33'ünün orta, % 25'inin ise hafif şiddette menstrual kramplara sahip oldukları gözlenmiştir (9).

2.3.2. Dismenore Prevalansı

Dismenore, reproduktif yaştaki kadınların yaygın sorunudur. Dismenore prevalansı ile ilgili çok fazla çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, prevalansın çok farklılık gösterdiği, büyük olasılıkla bu farklılıkların, veri toplanma yöntemi, ağrı, dismenorenin tanımı ve çalışma yapılan toplumla ilgili olduğu düşünülmektedir. Dismenore prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde en düşük oranın % 45.3, en yüksek oranın %90 olduğu bildirilmiştir(57). Bazı çalışmalar, dismenoreyi primer ve sekonder olarak ayırmışlar, bir kısmı da genel olarak sonuçları yansıtmıştır.

Dismenorenin yaygın bir şekilde yaşandığı ancak yaşanma oranlarının bir bölgeden başka bölgeye göre değişiklik gösterdiği ortaya konulmakla birlikte bu kadınların büyük çoğunluğu orta ya da ciddi semptomlar yaşadıklarını belirtmişlerdir(57). Ülkemizin değişik bölgelerinde ve değişik yıllarda yapılan çalışmalar da diğer literatür bilgilerini destekler nitelikte olup, dismenore prevalansı %45.3 - 89.5 olduğu anlaşılmaktadır.(58)

2.3.3.Dismenorede Risk Faktörleri

En sık görülen risk faktörleri; fazla kan kaybı, adet öncesi semptomlar, düzensiz menstrual siklus, 30 yaşın altında olmak, cinsel istismar, menarş yaşının 12'den küçük olması, düşük ya da yüksek beden kitle indeksi, sterilizasyondur.(4, 40).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 162 olgunun 32'sinin primer dismenore şikayeti olduğu belirtilmiştir(4). Dismenorede yaşanan şiddetli ağrının; erken menarş, menstrasyon esnasında kanamanın artması ve aile öyküsü ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Erken yaşta menarş olma, menturasyonun 7 günden fazla sürmesi, aşırı kilo, iki menstrüel siklus arasındaki sürenin artmasının dismenoreyi arttırdığı yapılan çalışmalarla saptanmıştır(59, 60).

Doğum yapan kadınların daha az ağrı yaşadığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (61). Gürel ve Gürel, dismenore ile yaş, parite, düşük yapma ve evlilik süresi arasında ilişki bulunmadığını ifade etmişlerdir (61, 62).

Sosyal destek yoksunluğu, yaşam tarzındaki değişiklikler, stres, sınırlı ilişkiler, dismenorenin artmasına neden olabildiği gibi düşük sosyo-ekonomik durumda dismenore üzerine etkili olduğu da düşünülmektedir. Ayrıca obezite, fiziksel aktivite ve alkol kullanımının dismenore üzerine etkisi hala tartışmalıdır(15, 59, 63-65). Harlow ve Park (1996), erken yaşta menarş olma, menturasyonun 7 günden fazla sürmesi, iki menstrüel siklus arasındaki süre, aşırı kilo, sigara kullanma ve alkol tüketiminin dismenoreyi arttırdığını belirtmişlerdir(66). Sigara içmenin primer dismenore ağrısını daha şiddetli yaptığına yönelik çalışma bulguları vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda çevre kirliliğinin ve pasif sigara içiciliğinin de dismenorede etkili olduğu belirlenmiştir(67). Özellikle günde 10-30 adet sigara içen kadınlarda dismenore yaşama oranı iki kat arttığını belirten çalışmalara rastlanmaktadır(68, 69). Messing ve ark.(70) yaptığı çalışmada, erken yaş, sigara, madde kullanımı ve kötü çalışma koşulları (örneğin; soğuk, rutubet gibi) dismenore yaşama riskinin arttırdığını belirtmektedirler. Ancak parite ve vücut ağırlığı ile ilişki bulunmamıştır(70).

Bu dönemde ayrıca gastrointestinal şikayetler (bulantı, kusma, sık defekasyon), baş ağrısı, emosyonel bozukluklar ve çarpıntı ile de beraber olabilmekte ve kadının günlük aktivitesini etkileyerek, tedavi arayışına itmekte, özellikle çalışan ve okuyan kesimde iş günü kaybı ve devamsızlık nedeni olmaktadır (11, 71). Belirgin şikayeti olmadan bu dönemi geçiren kadınlar da mevcuttur. Bu farklılığın temelinde hiç şüphesiz kişisel, metabolik, hormonal, psikojenik farklılıklar yer almaktadır (6).

2.3.4. Dismenore Etiyopatogenezi

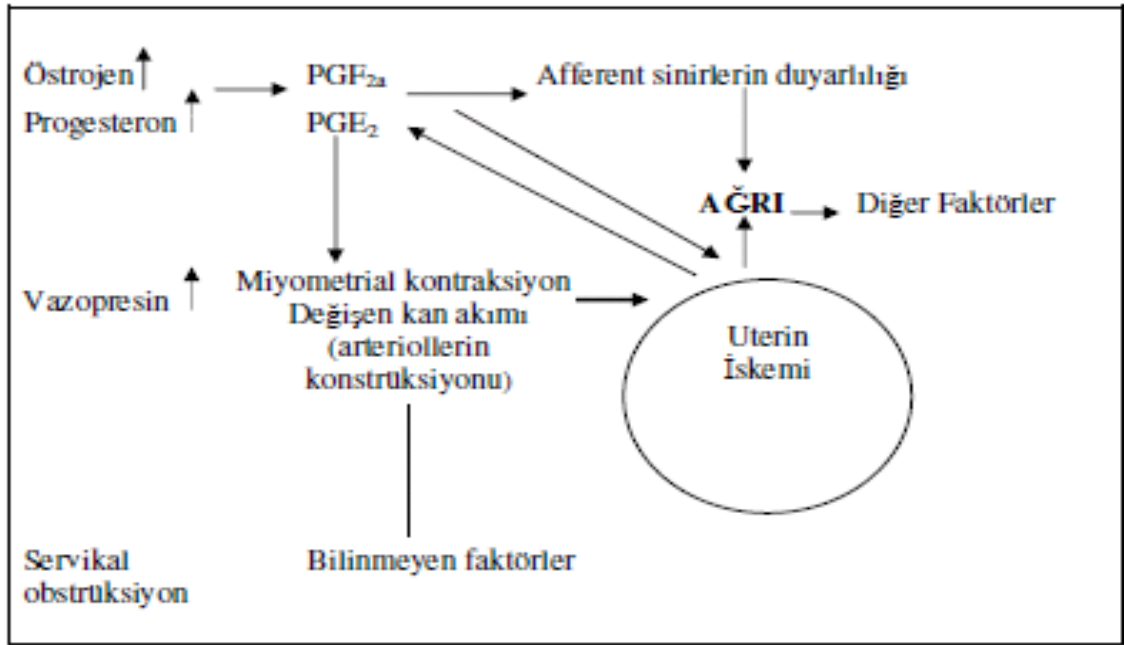
Etiyolojide iki teoriden söz edilmektedir. Bu teoriler psikolojik faktörler ve prostaglandinler olarak açıklanmaktadır.

a.Psikolojik Faktörler: Anne ve kız arkadaşlarının şikâyetlerinden etkilenecek onları taklit etme ve ağrının beklentisi içinde olma olarak düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda dismenore olan kadınların annesi veya kız kardeşinde dismenore olduğu bulunmuştur(72). Ailede dismenore şikayeti olan öğrencilerin daha fazla dismenore yaşadıkları belirlenmiştir(73). Dismenoresi olan bazı kadınların tutumlarında değişiklikler olduğu, menstruasyonu doğal bir süreç olarak görme konusunda problem yaşadıkları görülmektedir. Normal menstruasyon geçiren kadınlara oranla da daha fazla iştah kaybı, kramp, güçsüzlük gibi psikolojik kaynaklı belirtiler görülmektedir (74).

b.Prostaglandinler: Prostaglandin F2a, myometrium kasılmasına, vazokonstriksiyona ve iskemiye yol açar. Prostaglandin E2; vazodilastasyona ve myometriumdaki ağrı sinir uçlarının hipersensitivitesine yol açar. Prostaglandinler, endometriyal dokudan lokal olarak sentez edilirler. Progesteron ile üretimleri artmaktadır (2, 49, 75, 76).

Prostaglandinlerin dismenoredeki rolünü özetleyecek olursak;

- Ekzojen prostoglandin E2 ve F2a myometriumu kasar ve ağrıya neden olur.
- Anovulatuvar siklusta prostoglandin düşük seviyededir ve genellikle dismenore görülmez.
- Dismenoreli hastaların endometriumunda yüksek prostoglandin düzeyi tespit edilmiştir.
- Prostaglandin inhibitörleri dismenoreyi azaltır.
- Prostaglandinler fibroid, intrauterin alet kullanımı ve endometriozis nedenlerde lokal olarak yükselerek sekonder dismenoreye neden olurlar (2, 54).



Şekil 2.3.1. : Dismenore patofizyolojisi (33,41)

2.3.5. Dismenore Sınıflaması

Dismenore iki ana başlık altında incelenebilir

- Primer Dismenore
- Sekonder Dismenore (10, 11).

Dismenorenin değerlendirmesi ise Weissman ve ark. oluşturduğu skala ile dismenore şiddetine göre yapılmaktadır (77).

Tablo 2.1 : Weissman Skalası

0 Dismenore yok
1 Minimal (çalışabilir fakat rahatsızlık hisseder)
2 Orta (çalışabilir fakat oldukça rahatsızlık hisseder)
3 Şiddetli (iş gücü kaybı vardır, kişi yataktan çıkamaz)

2.3.5.1. Primer Dismenore

Herhangi bir pelvik patoloji olmaksızın, uterusun kendi içsel faktörlerine bağlı olarak oluşan menstrual ağrı primer dismenore olarak tanımlanır. Genellikle ağrı kanama ile başlar, birkaç saat sürer; bazı durumlarda birkaç güne kadar uzadığı gözlemlenmiştir.

Primer dismenore genellikle menarş ile 20- 25 yaş arası dönemde görülmektedir. Menarştan ortalama 6-12 ay sonra başlar. Bunun sebebi de ilk siklusların %60 oranında anovülatuar olması veya korpus luteum yetmezliğine bağlı gelişen progesteron salgısı yetersizliği olarak düşünülmektedir(2, 78). Normal fonksiyon başladığında dismenore semptomları da ortaya çıkar. Bu semptomlar genellikle yirmili yaşların ortalarına kadar gözlenir. İlerleyen yıllarda özellikle de ilk vajinal doğumdan sonra azalır. Sebebi, gebeliğin son trimesterinde uterin adrenerjik yolla ve noradrenalin konsantrasyonunda azalma olması ve bu azalmanın doğumdan sonra devam etmesi şeklinde açıklanmaktadır(2, 78, 79).

Primer dismenore iki alt grupta incelenmiştir;

a. Konjestif primer dismenore: Ağrının menstruasyon başlamadan birkaç gün içinde başlamasıdır. Premenstrüel dönemde semptomatik olarak alt abdomen de dolgunluk bazen memelerde, bileklerde şişlik ve diğer premenstrüel semptomları içeren laterji, depresyon, irritabilite görülebilir (14, 50, 80)

b. Spazmodik primer dismenore: Ağrının menstruasyonun birinci ya da ikinci gün görülmesidir. Ovarian ve uterin sinirler tarafından kontrol edildiği ifade edilmiştir. Spazmlar akut, aralıklı, alt abdomende, sırtta ya da uyluk kısmında görülebilir.(14, 50, 80).Çalışmalarda; konjestif dismenore yaşayan kadınların, ağrı yaşama durumlarının menstrüel fazda da devam ettiği, hatta spazmodik dismenoresi olan kadınlardan daha fazla ağrı yaşadıkları belirlenmiştir (14).

2.3.5.1.1. Primer Dismenorenin Oluşum Mekanizması

Primer dismenorenin etiyolojisi henüz net olarak açıklanamamıştır. Bir çok teori ortaya öne sürülmüştür. Milattan sonra 400'lü yıllarda Hipokrat servikal stenozu dismenore nedeni olarak düşünmüştür(4, 39). Geçmişte psikolojik ve davranışsal faktörler primer dismenore nedeni olarak görülmüştür. Ancak bu gün bu faktörlerin ağrı üzerin de etkili olduğu ancak oluşumunda etki göstermediği saptanmıştır. Günümüzde daha sıklıkla uterin kaynaklı, endokrin ve psikolojik nedenlerin birleşimi olarak karşımıza çıktığı görülmektedir(81).

Primer dismenorenin sadece ovulasyon yaşayan kişilerde meydana gelmesi bu durumun etyolojisinde endokrin faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Vasopresin uterus kontraksiyonlarını stimüle eden bir vazokonstriktör yapıda bir hormondur. Vasopresin seviyelerinin dismenoreli kadınlarda menstruasyonun birinci günü dismenoresi olmayan kadınlardan daha yüksek çıktığı saptanmıştır (53,54)(11, 81).

Primer dismenore de uterin kontraksiyonların artışı sonucu ağrı meydana gelir. Kontraksiyon artışının yanında, özellikle de künt ağrı patogenezinde uterustaki iskemi de rol almaktadır. Özellikle bazal metabolizma tonusu yükseldiğinde bu iskemi daha da artmaktadır. Anormal uterus aktivitesinin primer dismenorenin bir nedeni olduğu görüşü ilk defa 1930'lar ve 1940'larda intrauterin basınç değerlerine dayanılarak ileri sürülmüştür(82).

Yapılan çalışmalarda menstruasyon sırasında uterin kontraksiyonların 2-4 dakika arayla geldiği, 30-60 saniye sürdüğü ve uterus içi basıncın 100 mmHg olduğu belirlenmiştir. Dismenoreli olgularda uterus kontraksiyonlarında amplitüdündeki artışa nazaran bazal tonusun 50 mmHg üzerine çıktığı durumlarda ağrı şiddeti ileri derecede yüksektir (82). Uterusun istirahat halinde dahi tonusunun yüksek olması primer dismenorede etkindir. 200-300 mmHg'lık amplitüdlere de ağrı hissi duyulmaktadır. Uterus kontraksiyonlarında alfa adrenerjik reseptörler görev almaktadır. Bu reseptörlerin stimülasyonu hormonal ve psikojenik faktörlere bağlıdır.

Etiyolojide, faktör arayışları, dismenore ile birlikte görülen diğer semptomlar da düşünüldüğünde prostaglandinleri (PG) ön plana itmiştir . 1957 yılından beri prostoglandinler ile ilgili yapılan çalışmalarda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. (1, 82).

- Primer dismenoreli kadınların menstrüel kanlarında ve endometriyumlarında prostoglandin F2 α daha yüksektir dolayısıyla semptomların şiddeti PGF2a düzeyleri ile paralellik göstermektedir (50, 83-87).
- PGF2 α sekretuar fazda, proliferatif faza oranla 3 kat daha yüksektir (82).
- Normal kadınlara dışardan prostoglandin veya dismenoreli kadın plazması verilmesi ile oluşan semptomlar dismenore bulguları ile benzerlik göstermektedir (82).
- Prostoglandin sentez inhibitörü olan ilaçların kullanılması sonucu uterin aktivite azalırken eşlik eden semptomlar da gerilemektedir (82).
- PG'ler ayrıca uterustaki sensitif sinir uçlarını ya direkt olarak kimyasal yolla ya da indirekt olarak bradikinin türevi maddelerin etkilerini arttırmak yoluyla uyarırlar(40, 82).
- PGF2 α 'daki artışla birlikte, prostosiklindeki azalma ile güçlü uterin kontraksiyonlar ve vazokonstriksiyonlar olur. Bu da, uterin hipoksi ve ağrıya yol açar(13, 50, 72, 82, 87-89).

Menstrüel döngüde luteal fazın sonunda, korpus luteum gerileyerek progesteron düzeyinde azalma görülür. Bunun sonucunda; lizozimlerin stabilitesi bozulur ve hücre membranındaki fosfolipitler etkilenir. Menstruasyonun hemen öncesinde ya da başlangıcında fosfolipitler; lizozimal enzimler ve fosfolipaz A2 ile parçalanarak, prostaglandinlerin öncüsü araşidonik asit üretilir. Araşidonik asit daha sonra sikloosijenaz yoluyla prostaglandinlerin (PGF2, PGE2,PGF2 α , PGI2) ve trombaksanların ; lipooksijenaz yolu yoluyla da lökotrienlerin üretimine sebep olur. Prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve trombaksanların kapillerde vazokonstriksiyon yapmaları sonucunda dismenore görülmektedir (14, 60, 86, 90-93)

Primer prostaglandinler olan PGF2 alfa ve prostaglandin E (PGE) sentezlendikten sonra, endometrium duvarından difüzyonla myometriyum üzerine doğru hareket ederler. Endometrial prostaglandin düzeyinin özellikle PGF2 alfanın, siklusun luteal ve menstrüel fazı boyunca artması sonucu uterin kontraksiyonlar uyarılarak,kan akımında azalmaya, uterin hipoksi ve iskemiye yol açarak menstrüel ağrının ortaya çıkmasına neden olmaktadır(12-15). Menstrüel kanama miktarı ise, myometriyum ve kan damarlarında kontraksiyon yapan PGF2 α , PGE2 ve vazodilatasyon etkisine sahip PGI2'nin sentezine bağlı olarak değişmektedir(14). Prostoglandinler ve lökotrienler araşidonik asit katabolizması ürünleridir ve tromboksan ve lipoksinlerle birlikte eikozanoidler olarak adlandırılırlar. Birçok biyolojik molekülün aksine, eikozanoidler depolanmaz ve membran fosfolipitlerinden sentezlenirler. Lökotrienlerin dismenore patogenezindeki rolü tam olarak araştırılmamış olmakla birlikte; inflamasyonda

etkili olmaları, düz kas kontraksiyonu yapmaları ve uterusu akciğer dokusundaki kadar lökotrien reseptör bölgesi gösterilmesiyle dismenore patogenezinde de, özellikle antiprostoglandin tedaviye cevap vermeyen hastalar için önemli olabilecekleri düşünülmektedir (14). Harel lökotrienlerin reseptörü olan ve astım tedavisinde kullanılan antagonist montelukast menstruasyon başlamadan önce dismenorenin tedavisinde kullanılmasının yararlı olacağını ve yaşanan diğer semptomları azaltacağını belirtmişlerdir (94).

2.3.5.1.2. Primer Dismenorede Klinik ve Tanı

Primer dismenorede kolik tarzda ağrı genellikle alt abdomende hissedilir. Aşağı sırt bölgesine veya uyluklara yayılabilir. Nadiren 48-72 saatten daha uzun sürer. Ağrı, menstruasyondan 12- 24 saat önce başlar. Kramp tarzında ağrıya ek olarak kadınların %50'sinde bulantı, kusma, diyare, bayılma, baş ağrısı, terleme yorgunluk gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Tüm bunlara ek olarak; merkezi sinir sistemi etkileri olan baş ağrısı, baş dönmesi, senkop ve konsantrasyon bozukluğu görülebilir.

Muayenede hiçbir semptom veya bulgu göstermeyen normal bir pelvis bulunur(2, 49, 54). Erenel ve Şentürk(73) araştırması sonucunda, öğrencilerin dismenore ile ilgili şikayetleri sırasıyla karın ağrısı, bel ağrısı, halsizlik, sinirlilik, bacak ağrısı, baş ağrısı, bulantı- kusma, sık idrara çıkma, ishal, konsantrasyon bozukluğu olduğu belirlenmiştir.

Primer dismenorenin tanısını koymak için pelvik patolojiyi ekarte etmek ve ağrının siklus kaynaklı olduğunu doğrulamak gerekir, Muayenede uterusun boyutlarını, şeklini ve morbiditesini, adneksiyel yapıların boyutlarını ve hassasiyetini ve uterusakral bağların veya retro vajinal septumu değerlendirmek gerekir(95). Dikkatli alınan anamnez klasik belirti ve bulguların kronik özelliklerini doğruluyor ise pelvis muayenesi dışında bir muayene gereksizdir(49, 54, 95).

2.3.5.1.2.1.Primer Dismenoredeki Tanı Kriterleri;

- Dismenore menarstan kısa bir süre sonra (2 yıl içinde) başlar.
- Pelvik patoloji yoktur.
- Ağrı genellikle suprapubik bölgede olup kramp ve spazm seklindedir.
- Ağrı genellikle menstrüel kanama ile birlikte başlar ve 48-72 saat içinde sonlanır(2, 15, 92, 96).

2.3.5.2.Sekonder Dismenore

Menarstan sonra adet dönemlerinde herhangi bir semptom gözlemlenmemesine karşın ilerleyen yıllarda, genellikle de 25-30 yaş arası adetlerin ağrılı olmasıdır. Primer dismenoreden farklı olarak ağrının altında yatan sebep organik bir lezyondur. Ancak her ikisinde de altta yatan PGF2α düzeyleri yüksek bulunmuştur.

2.3.5.2.1.Sekonder Dismenoreye Sebep Olan Faktörler

- Myoma uteri
- Endometriozis
- Adenomyozis
- Endometrial polip
- İç genital organlarda venöz konjesyon
- Rahim içi araç kullanımı
- Geçirilmiş pelvik enfeksiyonlar
- Servikal stenoz
- Uterus pozisyon anomalileri: Hiperfleksiyon veya defleksiyon durumunda venöz ve lenfatik drenaj staza uğrayarak konjesyon artışına yol açar. Kavite içerisinde de akım zorluğuna bağlı pıhtı oluşumu ve birikimi distansiyona yol açarak ağrıya neden olabilir.
- Sağ ovaryan ven sendromu: Menstürasyon öncesi dönemde sağ vena ovaricanın dilate olup üretere bası yapıp staza bağlı pyelonefrit geliştirmesi sonucu sağ kostolomber ağrıya neden olmasıdır (1, 3).
- Konjenital uterus anomalileri (uterus bikornis, uterus septumu, transvers vaginal septum)(1, 3, 41). Ağrı adet kanamasından bir hafta kadar önce başlar, adet kanamasına 2-3 gün kala pik yapar ve kanama ile birlikte azalır. Ağrının tipi sekonder dismenoreye sebep olan patolojinin tipine göre farklılık gösterir(3).
- Sekonder dismenorenin tedavisi altta yatan sebebe yönelik yapılır.(23,44) Primer ve sekonder dismenoreyi ayırt etmek ve sekonder dismenore endikasyonunu saptamak için hastanın hikayesi alınırken özen gösterilmelidir. Primer ve sekonder dismenoreyi ayırımında anamnezde özellikle menarşın özelliği, siklusun özellikleri, üreme hikayesi ve emosyonel faktörler iyi araştırılmalıdır(2).

Tablo 2.2 : Primer ve Sekonder Dismenore Karşılaştırılması

Özellikler	Primer Dismenore	Sekonder Dismenore
Yaş	25 yaşın altında	25-30 yaş
Ağrının doğası	Kramp tarzında karın ağrısı alt abdomende, ağrı bele ve bacaklara yayılabilir.	Ağrı künt,tekrarlayıcı, abdomene yayılmıştır.
Ağrının başlangıcı	Menstruasyon başlamadan 1-2 gün önce başlayabilir ve başladıktan sonra 1-2 gün sürebilir.	Menstruasyon başlamadan birkaç gün önce başlayabilir ve menstruasyon başladıktan sonra birkaç gün daha devam edebilir.
Doğumla ilgisi	İlk çocuğun doğumundan önce	İlk çocuğun doğumundan Sonra
Vajinal akıntı	Akıntı yok	Akıntı var (Pelvik enfeksiyon göstergesi olabilir.)
İlgili diğer semptomlar	Bulantı, kusma, GİS rahatsızlıkları, konstipasyon, baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, baygınlık	Sırtağrısı, yorgunluk, menoraji, disparoni

2.3.6. Dismenorenin Sosyoekonomik etkileri

Çalışmalarda, dismenore nedeni ile kız öğrencilerin %10-52'sinin okula devam etmediğini, günlük, sosyal, akademik ve spor aktivitelerinin negatif etkilendiğini göstermiştir (85, 97, 98). Niğ ve ark. Singapur'da 15-54 yaş grubundaki 415 kadınla yaptıkları çalışmada öğrencilerin %52'si, çalışan kadınların %41'i, ev hanımlarının %30'u dismenore nedeni ile günlük işlerinin etkilendiğini belirtmişlerdir (99). Ayrıca bu durumun yıllık 600 milyon iş saatine ve 2 milyar dolarlık iş gücü kaybına neden olduğu bildirilmiştir (9, 68).

2.3.7. Primer Dismenorede Tedavi

2.3.7.1. Konservatif Tedavi

Dismenoredeki konservatif tedavi yöntemlerini psikoterapi, diyet, davranış ve egzersiz eğitimleri ve akupunktur başlıkları altında inceleyebiliriz.

Psikoterapi: Özellikle anneden kızına geçen davranış özelliklerinin irdelenmesi ve/veya kızların menarş öncesinde yeterli bilgiye sahip olmaması gibi özellikler göz önüne alınarak uygulanmalıdır. Aynı zamanda akademik ve sosyal sorunlara bağlı emosyonel anksiyetenin giderilmesi de göz önünde bulundurulması gereken temel hareket noktalarıdır(100).

Diyet: Dismenoresi olan kişilerin beslenme düzenlerinde kafein içeren yiyecek ve içecekleri bulundurmamaları önerilmektedir. Ayrıca işlenmiş gıdalar (hazır ürünler), şeker yada günlük ürünler yerine taze sebze ve meyve ile proteine yer vermeleri gerektiğine de yapılan çalışmalar vurgu yapmaktadır (101, 102). Bazı araştırmacılar aynı zamanda alkolün bayanlarda menstürel ağrıya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir(101, 102). Bunun nedeni olarak alkolün depolanmış besinleri tüketmesi ve kas spazmına neden olan karbonhidrat metabolizmasında değişikliğe neden olması olarak belirtilmektedir. Ayrıca alkol karaciğerin fonksiyonlarında bozukluğa sebep olabilir ve hormonlar metabolize olabilir, sonuç olarak östrojen seviyesi artabilir, dokuların sıvı ve tuz tutmasında artış gözlenebilir. Buna bağlı olarak menstruasyon daha ağır olabilir (101, 102).

Davranış eğitimi: Yapılan çalışmalar göstermiştir ki davranış değişiklikleri dismenorenin tedavisine etkili olabilmektedir (14).

Egzersiz eğitimi: Haftada 3 defadan fazla egzersiz yapan bayanlarda menstruasyonun fiziksel semptomlarının egzersiz rutini olmayan bayanlara oranla daha az olduğu saptanmıştır(2).

Akupunktur ve akupressure: Akupunktur ise hormonlar üzerine olan etkisiyle dismenore tedavisinde de etkili olmaktadır. Östradiol salınımını arttırarak dismenoreyi azaltmaktadır. Ayrıca analjezi sağlayabilmek için T5 - L4 seviyeleri arasında uygulama yapılmaktadır (103).

2.3.7.2. Medikal Tedavi

2.3.7.2.1. Prostaglandin Sentez İnhibitörleri

Primer dismenorenin tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubu prostaglandin sentez inhibitörleridir. Bu grupta İbuprofen, naproksen grubu non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI) yer almaktadır. Bu tür ilaçların etki mekanizması prostaglandin reseptörlerine bağlanarak prostoglandinlerin etkilerini önlemek üzerine kurulmuştur. Bu özelliklerinden dolayı OKS kullanmak istemeyen, uzun süreli ağrı yaşayan ve NSAI kullanımında kontrendikasyonu olmayan bireylerde ilk tercih edilecek ilaç grubu prostaglandin sentez inhibitörleridir. İlaç kullanımına ağrı başlar başlamaz veya menstruasyon başlangıcı ile birlikte başlanması ve 48-72 saat devam edilmesi önerilmektedir. Bu tür ilaçların kullanımında ağrıya cevap ortalama 30-60 dakika içinde başlamaktadır ve tedaviye yanıt ortalama %67-95 arasında değişebilmektedir(14, 83, 98).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara örnekler: Salisilatlar, Para-aminofenol türevleri, Pirazolon türevleri, Profenler, Fenilasetik asid türevleri, İndolasetik asid türevleri, Fenamikasid türevleri, Oksikamlar. Randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir Cochrane derlemesinde, primer dismenore için ilk basamak tedavi olarak NSAID'leri destekleyen güçlü kanıtlar gösterilmiştir. NSAID'in seçiminin, hastaya özel olarak etkinlik ve tolere edilebilirliğe dayanması gerektiği, çünkü NSAID türlerinden herhangi birinin diğerinden daha etkili olmadığı

Çalışmalarla desteklenmiştir. İlaçların, beklenen menstrual siklus başlangıcından birkaç gün önce alınması, iki veya üç gün boyunca düzenli şekilde kullanılması gerektiği vurgulanmıştır(94, 104).

2.3.7.2.2. Oral Kontraseptifler

OKS'ler ovulasyonu baskılayıp endometrial tabakanın kalınlaşmasını engeller. Menstruasyon esnasında kan miktarı ve prostoglandin sekresyon üretimini, intra uterin basıncı ve uterus kasılmalarını engeller(2, 14, 83, 91). Kombine oral kontraseptiflerle tedavi kontrasepsiyon da isteyen fakat dismenoreik kadınlarda etkin ve seçici tedavidir. Dolayısıyla dismenore tedavisinin ikinci aşaması oral kontraseptiflerdir. Davis ve arkadaşları çift kör bir çalışmada 28 günlük oral kontraseptif kullanan bir grupta plasebo grubunu karşılaştırmışlardır. Oral kontraseptif kullanan grupta dismenorede azalma saptanmıştır (58). 3 – 4 sikluluk bir kullanımdan sonra eğer semptomlar ortadan kalkmazsa PG sentez inhibitörlerine geçilir(1, 94, 105).

2.3.7.2.3. Progestin Kullanımı / Levonorgestrel İntrauterine Sistem

Progestinler ovulasyonu baskılamak için kullanılır ve endometrial atrofiyi engeller. Levonorgestrel intrauterine sistem ise intrauterin kaviteye cihaz yerleştirilmesi işlemidir. Bu yöntemle cihaz uterin kaviteye lokal olarak progestin salgılar. Bu şekildeki lokal etki ile ovulasyon baskılanmamasına rağmen atrofik ve inaktif olmuş endometrium üzerine lokal olarak etki eder (1).

2.3.7.2.4. Kalsiyum kanal blokörleri

Şiddetli dismenore semptomları olan kadınlarda kalsiyum kanal blokörleri, uterus düz kaslarını etkiler ve bu sayede PGF2 α ve vazopressini inhibe olur tüm bu mekanizma kullanılarak dismenore şiddeti azaltılmaya çalışılmaktadır(14).

2.3.7.2.5. Transdermal Nitrogliserin

Transdermal nitrogliserin, düz kaslarda vazodilatasyon yapar. Bu sayede kan dolaşımını arttırdığı ve myometriyum kontraksiyonları inhibe ettiği ispatlanmıştır(14, 58). Facchinetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transdermal nitrogliserin bandı ile diklofenak karşılaştırılmış ve iki tedavi de de ağrı şiddetinde yaklaşık 30 dakika sonra anlamlı ölçüde düşüş gözlemiştir (58). Moya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise transdermal nitrogliserin bandı plasebo bir bantla yapılan karşılaştırmasında ağrı yoğunluğu tedavi başlangıcından, altıncı saate transdermal nitrogliserin bandını kullananlarda ağrı yoğunluğu bakımından anlamlı düşüş gözlenmiştir (106).

2.3.7.3. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

- a) Transkutaneal elektrik stimülasyonu (TENS)
- b) Enterferansiyel akım
- c) Lokal sıcak tatbiki
- d) Mobilizasyon ve manipülasyon

2.3.8. Sekonder Dismenore Tedavisi

Tedavi etiyojiye yöneliktir ve cerrahi olarak uygulanan serviks dilatasyonu da hastayı rahatlatıcı yöntemlerden birisidir. Tedavi kararı; anormal pelvik muayenede, değerlendirmeler tamamlanana kadar beklenmelidir(1, 2).

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve oral kontraseptifler sekonder dismenorede primer dismenorede olduğu kadar etkin ağrı tedavisini oluşturmamaktadır.

Tüm konservatif önlemlere dirençli dismenore vakalarında, eğer hastanın fertilitte kaygısı yoksa histerektomi gerekebilir. Doğurganlığın korunması gerekiyorsa, şiddetli semptomlu kadınlara presakral nörektomi de uygulanabilen yöntemlerden biridir(49, 54, 95). Bu yöntem; ileri derece dismenoresi olan kadınlarda tercih edilen, majör cerrahi yöntemdir. İnteriliak üçgen sınırlarında presakral sinirin bir kısmı eksize edilerek uygulanır. Başarı şansı yüksek olmakla birlikte komplikasyonları fazladır (1, 2).

Kan akımında vazokonstrüksiyonun engellenmesi amacıyla pelvik pleksusa alkol enjekte edilmesi; overlerin denervasyonunu sağlamak amaçlı infundibulopelvik bağın proksimal ucunun kesilmesi; pelvik pleksusun periferik dallarının kesilmesi ile yapılan utero-sakral ligamentin kesilmesi de diğer cerrahi tedavi yaklaşımlarını oluşturmaktadır(1).

2.4.OKSİDATİF STRES

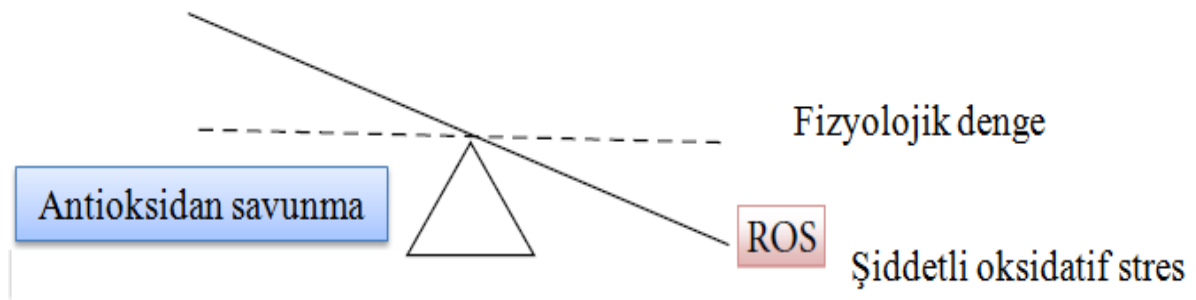
Oksidatif stres; reaktif oksijen türleri ve diğer radikallerin antioksidanlarla dengesizliği sonucu meydana gelen bir olaydır. Hücrede oksidatif stres, oksidan üretiminin artması veya antioksidan mekanizmasının azalmasıyla meydana gelir(16). Oksidatif stresi genel olarak tanımlayacak olursak; artmış serbest radikal oluşumunun ve/veya serbest radikallere karşı antioksidan savunmaların fizyolojik aktivitesinin azalmasının bir neticesidir(107).

Biyosferdeki en önemli elektron alıcısı, moleküler oksijendir. Moleküler oksijen ise eşleşmemiş elektronları kabul ederek serbest oksijen radikalleri (SOR) meydana getirirler. Oksijene bir elektronun aktarılmasıyla süperoksit, iki elektron aktarılmasıyla hidrojen peroksit, üç elektronun aktarılmasıyla hidroksil oluşur. Reaktif oksijen türevleri olan hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit (O_2^-), singlet oksijen ($1/2O_2$), hidroksil radikali ($\cdot OH$), peroksil ($ROO\cdot$) ve alkoksil ($RO\cdot$) radikalleri serbest radikal zincir reaksiyonlarının başlatılmasında rol oynamakta olup aynı zamanda hücrelere potansiyel olarak oldukça zarar verebilmektedirler (133). Diğer radikaller ki bunlara lipid radikalleri, karbon merkezli radikaller, hidroksil radikalleri ve hipoklorid radikali gibi radikaller dahil olmak üzere süperoksit ve hidrojen peroksitten türetilir(107).

Hücre içi oksijen tüketiminin (enerji üretmek için) ana alanı ve endojen SOR oluşumunun asıl kaynağı mitokondridir. Yani oksidanların diğer bir deyişle serbest radikallerin ana kaynağı da mitokondridir. Mitokondriyal SOR kaynakları ise elektron transport zinciri ve nitrik oksit sentaz reaksiyonudur.

Mitokondriyal olmayan serbest radikal kaynakları ise Fenton reaksiyonu, mikrozomal sitokrom P450 enzimleri, peroksizomal β -oksidasyon ve fagositik hücrelerin solunum patlamasıdır (108). SOR'ların eksojen nedenleri ise çevre kirliliği, yoğun egzersiz, sigara, alkol, iyonize ve ultraviyole, radyasyon, psikolojik ve duygusal streştir (109).

Organizmada fizyolojik şartlarda oluşabilen ve yüksek derecede reaktif, stabil olmayan moleküller olan serbest radikallerin oluşması ve bunların antioksidan sistemler tarafından kaldırılma hızı denge içindedir. Bu denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Oksidatif stres (OS) bu dengenin serbest radikaller lehine bozulması olarak tanımlanır(17).



Şekil 2.4.1. : SOR oluşumu ve antioksidan savunma arasındaki şiddetli bozulmadan kaynaklanan oksidatif stres

2.4.1.Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikaller dış yörüngelerinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda ortaklanmamış tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen radikalleri (SOR)" de denmektedir(110).

Reaktif oksijen radikalleri ya da serbest oksijen radikaller, sahip oldukları paylaşılmamış elektronlardan dolayı oldukça reaktif atom ve moleküller olarak bilinmektedir. Bu bileşenler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de meydana gelmektedir. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapıları olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (110).

Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemleri bulunmaktadır. Serbest radikal oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir (111).

SOR normal hücre metabolizması süresince devamlı olarak üretilmekte ve antioksidan savunma sistemi tarafından nötralize edilmektedir. Oksidatif stress ise SOR'un üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin SOR üretimi lehine artması ile meydana gelir (112).

Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada O₂ olarak bulunan kararsız bir elementtir (89, 90). Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde 'singlet oksijen' oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse oksijen radikali elde edilir. Oluşan radikal eşlenmemiş iki elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını başka bir moleküle verebilir (redüksiyon) ya da başka bir molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuç olarak nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler (9, 68).

Normal bir molekülde, elektron transferi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektronların oluşumu radikallerin oluşmasına neden olabilir. Vücutta üretilen radikaller her zaman tehlikeli kimyasal türler olarak düşünülmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlarına çevrilmesi zorunludur. Örneğin, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, steroid yapıdaki çok sayıda bileşiklerin ve eikozanoidler gibi biyolojik aktif moleküllerin sentezi, çok sayıda oksidaz ve hidroksilaz enzimleri ve sitotoksik etkilere sahip hücrelerin fonksiyonları için radikal yapıyı olmazsa olmaz bir koşuldur (113).

Tablo 2.3 : Oksijen Türevi Bileşikler

Radikaller	Radikal olmayanlar
Hidroksil (HO.)	Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO.)	Singlet Oksijen (O ₂ ↑↓)
Peroksil (ROO.)	Ozon (O ₃)
Superoksit (O ₂ .)	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO.)	Lipid Hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO ₂ .)	Peroksinitrit (ONOO.)

SOR hücrelerde endojen veya ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak tüm hücreler tarafından normal veya patolojik olarak aerobik metabolizma ile sürekli üretilmektedir. Oksijen türevi SOR dışında karbon ve kükürt merkezli radikallerde oluşmaktadır (111, 114). Kimyasal maddelere maruz kalma, karbon tetraklorür, parasetamol gibi ilaç toksisiteleri, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı gibi çevresel faktörler, çeşitli antineoplastik ajanlar SOR oluşumuna neden olan ekzojen kaynaklı etmenlerdir(114).

Oksidatif metabolizma sürecinde oksijenin çoğu hidrojene bağlanarak su oluşturmaktadır. Ancak oksijenin yaklaşık %4-5'lik kısmı ise su oluşumuna katılmaz ve SOR oluşturur(18).

2.4.1.1. Serbest Oksijen Radikallerinin Etki Mekanizması

Serbest radikaller başlıca 3 temel mekanizma ile oluşmaktadır:

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birinin kalarak homolitik bölünmesi (Kovalent bağların homolitik kırılması)
2. Normal bir molekülden bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi
3. Normal bir moleküle bir elektronun eklenmesi yoluyla

SOR'un mitokondrial oksidasyonu, hemoglobin tarafından oksijen transportu ve sitokrom P450 aktivitesi gibi birçok fizyolojik reaksiyonda rolleri olduğu gibi organizmaya zararlı etkileri de olmaktadır. SOR, lipid peroksidasyonu yolu ile karbonhidratları, proteinleri, sülfür içeren enzimleri ve DNA'yı etkileyerek hücre membranının hasarlanmasına neden olmaktadır. SOR'un etkileri kompleks olup lokal konsantrasyonlarına, mikro çevreye ve bireyin genetik yapısına göre değişik etkiler gösterebilir (115).

SOR'un etkileri aşağıda özetlenmiştir (19):

1. Membran ve serum lipidlerinde peroksidasyon
2. Protein oksidasyonu
3. DNA oksidasyonu
4. Enzimlerin inaktivasyonu
5. Hücre yüzeyindeki reseptörlerde değişiklik
6. Na-K-ATPaz, Ca-ATPaz gibi hücre iyon transport proteinlerinin tahrip olması
7. Karbonhidrat oksidasyonu
8. Ekstrasellüler etkiler: Kollajen süperoksit radikali etkisiyle harap olmakta, hiyalüronik asite depolarize olarak bağ dokusu harabiyeti meydana getirmektedir.

2.4.1.2. İnsan Vücutunda Serbest Radikallerinin Hedef Organları

Yüzden fazla hastalık, serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, sinir sisteminde intraventriküler hemoraji (beyin kanaması), periventriküler lökomalazi (beyinde beyaz cevher bölgede hücresel zedelenme) ve travmatik beyin hasarı ve beyin tümörleri etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Gözlerde ise katarakt, retinopati (ağ tabakası bozukluğu), maküler dejenerasyon (retinadaki sarı benek noktalarında hasar) oluşumuna neden olabilmektedir. Akciğer ve solunum sisteminde astım, amfizem (akciğerlerin esnekliğini kaybetmesiyle oluşan solunum yetmezliği), respiratuar distress sendromu (solunum yetmezliği), kronik obstrüktif akciğer hastalığına (kalıcı seyreden tıkanıklık yaratıcı akciğer hastalığı); böbreklerde ise glomerulonefrit ve renal yetmezlik sırasında doku hasarına neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit (bağırsağı örten hücre tabakasının ölüp döküldüğü hastalık) ve crohn hastalığı patogenezinde rol oynamakta; ayrıca hemoglobin ve immun sistem defektleri oluşturmaktadırlar (19).

Yetersiz beslenme (düşük antioksidan ve yağ alımı), hava kirliliği, sigara dumanı, radyasyon gibi çevresel faktörler ve psikolojik stres, sedanter yaşam, yaşlılık, doku hasarı, kronik hastalıklar gibi endojen faktörler SOR üretimini artırmaktadır. Ayrıca insanlarda stresli olaylardan sonra birkaç hafta süresince SOR'un arttığı gösterilmiştir (18).

SOR, diabetes mellitus, nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı) gibi patolojilere neden olmaktadır. Mutasyon ve onkojenik transformasyon hızını artırıp DNA hasarına yol açarak tümör gelişimine de neden olmaktadır. Ayrıca birçok psikiyatrik hastalıkta da yükseldiği gösterilmiştir (19).

Serbest oksijen radikalleri ayrıca, erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar ve enflamatuar hastalıkların etyopatogenezinde etkilidirler (18, 19).

2.4.1.3. Oksidatif Stresin Üreme Sistemindeki Yeri

SOR'lerinin ve antioksidanların kadın üreme sisteminde; folikülogenez, oosit maturasyonu, luteal regresyon, ovulasyon, fertilizasyon, yaşa bağlı fertilitede azalmada ve embriyo gelişimi gibi fizyolojik süreçlerde rolleri vardır (20).

Folikülogenezin basamaklarında meydana gelen ve her siklusta büyümeye başlayan yaklaşık 10-15 tane primordial folikülden sadece bir tanesi mayoz I'i tamamlayarak dominans kazanır ve folikül gelişimini tamamlar. Mayoz I'e ilerlemenin SOR'indeki artma ve antioksidanlardaki inhibisyonla ile başlatılması preovulatar SOR üretiminin düzenlenmesinin ovulatar süreçte önemli olduğunu gösterir (116-118).

Siklik SOR üretimi otoimmün prematür overyan yetmezlikle ilişkilendirilen ooforite katkıda bulunabilir (116). Fertilizasyon süreci ile mayoz II'ye ilerleme ise antioksidan sistemler tarafından başlatılır (116).

Büyüyen foliküllerde steroid üretiminde artma sitokrom p450 sisteminde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu mekanizma sonucu SOR oluşumu (özellikle H₂O₂) meydana gelir (119). Folikülde oluşan SOR'lar folikülde apoptozisin oluşumuna katkıda bulunurken; glutatyon ve FSH antiapoptotik aktivite gösterir. Transferrin, bilindiği üzere, demir bağlayan bir proteindir ve fenton reaksiyonunu engelleyerek OH⁻ oluşumunu azaltır. Briggs ve

arkadaşları; transferrin ve reseptörlerinin granuloza hücrelerinde olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda transferrinin matur foliküllerde daha fazla olduğunu saptamışlardır(120). Foliküler gelişim sırasında oluşan hipoksi, foliküler anjiogenezi stimulasyonunu indükler ve bu durum foliküler gelişim için önemlidir. SOR'lerin görevlerinden biri de; anjiogenetik cevapta sinyal iletici veya intraselüler mesajcılar olarak rol almalarıdır. Basini ve arkadaşlarının; hipoksinin granuloza hücrelerinde SOR üretimini module etmesini değerlendirmiş hipoksik ve anoksik ortamlarda SOR üretiminin azaldığını aksine SOD ve peroksidaz üretiminin arttığını bulmuşlardır. Katalaz da ise değişiklik saptamamışlardır (121).

Corpus luteumda da SOR üretimi meydana gelir. Midluteal fazda corpus luteumda progesteron ve CuZn-SOD düzeylerinin arttığı tespit edilmiş olup aynı zamanda tüm bunlar regresyon fazında da azalmış olarak gözlenmiştir. Regresyon fazında SOR düzeyleri ve Mn-SOD düzeyleri artar(116). Bu dönemde eş zamanlı olarak CuZn-SOD düzeylerinin azalması; yükselen lipid peroksid düzeylerini açıklamaya yardımcı olur. CuZn-SOD düzeyinin düşüklüğü over kan akımında azalma ya da prostaglandin F2 α (PGF2 α) veya makrofaj düzeylerinde artma ile açıklanabilir(116). Çünkü PGF2 α , süperoksit anyon üretimini stimule eder ve azalmış over kan akımında SOR üretiminde artma meydana gelir. Regresyon fazında Mn-SOD konsantrasyonlarının artması SOR'ları temizlemek için olabilir. Corpus luteumun komplet yıkımı ile Mn-SOD düzeyleri düşer ve hücre hızla apoptozise gider. Bir başka deyişle Mn-SOD luteal hücreleri OS'den korur. Corpus luteumda yüksek düzeyde β -karoten, vitamin C ve vitamin E tespit edilmiştir(122).

Dismenore patogenezi bilindiği üzere hala belirsizliğini korumaktadır, ancak yapılan çalışmalarda prostaglandinler ve vazoaaktif mediatörler, endometriyum ve menstruel kanda artmış olarak bulunmuştur. Dismenorenin patofizyolojisinde aynı zamanda sekretuar endometriyumdan kaynaklanan prostaglandinler tarafından indüklenen miyometriyal kasılma olduğu düşünülmektedir. Sekretuar endometriyumda prostaglandin F2 α (PGF2 α), prostaglandin E2 (PGE2) ve lökotrienlere dönüştürülen önemli miktarda araşidonik asit depoları bulunur. Baş ağrısı, bulantı ve kusma, sırt ağrısı ve diyare gibi dismenore ile ilişkili diğer semptomlar da dolaşımdaki prostaglandinlerin (PGF2 α , PGE2) ve metabolitlerinin yükselmesi ile ilgilidir. Posterior hipofiz peptidleri, vazopressin ve oksitosin de etiyolojide rol oynamıştır(123).

Dismenoresi olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, hem vazopressin hem de PGF2 alfa daha yüksektir ve belirgin şekilde dalgalanan vazopressin düzeyleri gözlenmiştir(21, 124). Ayrıca, dismenoresi olan kadınların plazmasında bulunan oksitosin ve vazopresin, FSH ve 17beta-E2 konsantrasyonlarındaki farklılıklar, bu hormonların primer dismenore mekanizmalarına dahil olduğunu göstermektedir(125). MDA seviyelerinin ölçülmesi bazı durumlarda oksidatif stresin tespitinde sınırlıdır ve dismenorede oksidatif stres göstermek için yeterli olmayabilir(126, 127). Endojen veya eksojen olarak üretilen reaktif oksijen türleri (SOR) canlı hücrelerde aynı anda lipid, protein ve nükleik aside saldırabilir(128).

Son çalışmalarda; hormonal veya vasküler endotelial değişiklikler göstermiştir ki; vazopressin ve serum ADMA düzeylerindeki artmış vazokonstrüksiyon sonucu uterin kontraksiyon meydana gelir ve bu durum sonucu olan oluşan uterin iskemi ise primer dismenoredeki menstruel ağrı ile ilişkili bulunmuştur(21, 22).

2.4.2. ANTIOKSİDAN SİSTEMLER

Antioksidan sistemler etkilerini dört şekilde gösterirler(129):

1. Toplayıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir moleküle çevirme ya da tutma etkisi
2. Bastırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek inaktif hale getirme veya etkisini azaltma
3. Tamir Edici Etki: Bu etki ile okside proteinler proteolitik enzimler tarafından, membran lipidleri ise lipazlar, açıl transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılırlar.
4. Zincir Kırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak reaksiyon zincirini kırarlar.

Organizmada SOR oluşurken eş zamanlı olarak serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için antioksidan savunma mekanizması gelişmektedir. Vücut biyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmek için oksidan ve antioksidan iki sistemi dengelemeye çalışır. Ancak SOR uygunsuz zamanda, aşırı miktarda veya antioksidan savunmanın tam olarak fonksiyon görmediği durumlarda ortaya çıkarsa oksidatif stresin olumsuz etkileri ortaya çıkabilir (23).

Hücreler artan oksidan maddeleri etkisiz hale getirebilmek için antioksidan savunma mekanizmaları ile donatılmıştır. Bu antioksidanlar ekzojen ve endojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır(130, 131). Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar, SOD, GPx, CAT, Glutasyon transferaz (GST), glutasyon redüktaz ve mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, α -tokoferol, askorbik asit, serüloplazmin, transferrin, ferritin ve glutasyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar(130-132). Ekzojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetil sistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokörleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (130, 131).

Antioksidanlar ayrıca birincil, ikincil ve üçüncül olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlar birincil antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin, serüloplazmin, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler(133). İkincil antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, β -karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Lipid peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan α -tokoferol hücre zarında bulunmaktadır. Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini artırmaktadır. Ürik asit, ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır(134). Üçüncül antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler bu grupta yer almaktadır.

Antioksidan maddeler aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

Tablo 2.4 : Antioksidan Maddeler

<i>I: Endojen Antioksidanlar</i>	<i>II:Ekzojen Antioksidanlar</i>	<i>III:Gıda Antioksidanları</i>
<p>A: Enzim Olanlar</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz Sistemi2. SOD3. CAT4. GPx, GST5. Hidroperoksidaz <p>B: Enzim Olmayanlar</p> <ol style="list-style-type: none">1. Lipid Fazda Bulunanlar;α Tokoferol (E vitamini) β Karoten2. Sıvı Fazda (Sitozol veya kan plazmasında) Bulunanlar Askorbik asit, Ürat, Melatonin,Sistein,Seruloplazmin, Transferrin, Laktoferrin, Metionin, Myogloblin, Hemoglobin, Ferritin, Albumin, Bilirubin, Glutasyon.	<p>A. Ksantin Oksidaz İnhibitörleri: Tungsten, Allopurinol, Okspurinol, Folik Asit</p> <p>B.NADPH Oksidaz İnhibitörleri: Adenozin, Lokal Anestezikler Rekombinant Süperoksit Dismutaz</p> <p>C.Endojen Antioksidan Aktiviteyi Artıranlar: Ebselen, Asetilsistein</p> <p>D.Diğer Enzimatik Olmayan Serbest Radikal Toplayıcıları: Mannitol, Albumin,</p> <p>E.Sitokinler: Tümör Nekroz Faktör ve İnterLökin-1,Demir Şelatörleri</p>	<p>Butil Hidroksitoluen Butil Hidroksianizon Sodyum Benzoat Fe-Süperoksid Dismutaz</p>

2.4.2.1. Paraoksonaz/Aril Esteraz (PON-1)

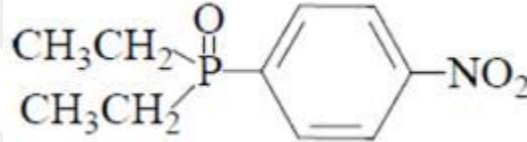
PON, ilk olarak 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütiratı hidroliz eden A-esteraz olarak tanımlanmıştır(135). 1965 yılında, Ooms A.J. ve Boter H.L. tarafından paration ve paraokson hidrolizindeki stereospesifliği ile tanımlanmıştır (136).

Paraoksonaz ve arilesteraz(ARES) her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılanırsa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki insan serumunda tek gen ürünü olan paraoksonaz enzimi hem arilesteraz, hem de paraoksonaz aktivitesine sahiptir(24). Paraoksonaz (PON1), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olarak bilinmektedir(24).

Paraoksonaz için ilgili insan geni HUMPONA'dır. İnsanda 7.kromozomun uzun kolunda bulunan paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi vardır. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; %60 sekans benzerliği gösterdiği

ispatlanmıştır. PON ailesi enzimleri substrata spesifik hidrolazlardır. PON1 bu ailenin ilk bulunan ve üstünde en çok çalışma yapılan grubudur. PON1’de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemez ve plazmada bulunmazlar PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2’nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir(137-139).

İnsan serumundan saflaştırılan PON1, minimum 43000 dalton ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15.8’ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur. PON1’in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, ‘kringle’ yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülmüştür. Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1’in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin sıklık yapıda olmasına neden olmaktadır(139).



Şekil 2.4.2.: Paraoksonun kimyasal yapısı (O,O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat)

2.4.2.1.1. PON 1’in Sentezi ve Hücrelerden Salınımı

PON1 sentezi karaciğerde gerçekleşir bu sebepten; serumdaki PON1 seviyesini belirleyen başlıca faktör karaciğer fonksiyonlarıdır. Serumdaki PON seviyesi ve aktivitesi kişiden kişiye farklılık göstermektedir. PON1 sentezinde önemli noktalardan biri de; karaciğer hücrelerindeki kolesterol dengesidir. PON1’in karaciğerden sentezini kinin mevcut herhangi bir hastalık durumu da etkileyebilir(25-28).

PON1 karaciğerde sentezinin ardından serumda HDL’ye veya karaciğerde mikrozomlara bağlanması gerekmektedir. Bu bağlanma işlemi için sentez sırasında N-terminal hidrofobik bölgesi olması gerekmektedir. Bu bölge bağlamada belirleyici olduğu kadar salgılanma prosedüründe de önemli basamaklardan biridir.

Yapılan çalışmalarda hamster over hücresi ve insan hepatosit hücresine transfekte edilen PON1 sentezlendikten sonra hücre zarının dış yüzeyine bağlandığı saptanmıştır. PON1 karaciğerde sentezlendikten sonra da önce mikrozomlara sonrada hücrenin dış yüzeyine bağlandığı düşünülmektedir. Tüm bu bileşenler PON1’in hücre zarının dış yüzeyinden salınması ve HDL’ye bağlanmasının tesadüf olmadığı birer göstergesidir. Bu bağlanmada aynı zamanda fosfolipit kompleksi de önemli rol almaktadır.

LDL’nin ; PON1’in hücreden salınması ve kendisine bağlanması için fosfolipit içeriği yeterli değildir(140-145). PON1’in, LDL’nin hücre kaynaklı oksidasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir(146). PON1’in bunu nasıl yaptığının mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen çalışmalarda PON1’in antioksidan kapasitesinde 284. pozisyondaki serbest sisteinin rol oynadığı bildirilmiştir. Aviram ve ark. yaptığı bir çalışmada sistein 284’de mutasyon olan PON1’in LDL’yi oksidasyona karşı koruyucu olmadığını göstermişlerdir (32).

HDL bağımlı PON1'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da engellediği gösterilmiştir. Bu etki PON1'in lipoprotein aracılı peroksitleri hidroliz edebilme özelliğine bağlıdır. PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağına hidroliz edebildiği gösterilmiştir (147).

PON1 hücre membranının dış yüzeyinde bulunur ve HDL yaklaşıncaya yardımcı marker olan lipoproteinler aracılığıyla HDL'ye geçiş yapar. HDL için bir reseptör olarak daha önceden tanımlanan scavenger reseptör B1 (SR-B1)'in HDL ile PON1 ilişkisini sağladığı hipotezi ortaya atılmıştır. SR-B1 HDL'yi hücre membranına bağlanmasını ve hücre ile lipoproteinler arasında materyal değişimini sağlar. SR-B1, yüksek afinite ile HDL 'ye bağlanır ama bağı gevşektir ve fosfolipid komplekse bağlanma kapasitesi vardır. Sonunda PON1'in karaciğerden bol miktarda salındığı belirtilmiştir(146).

Paraoksonazın fosfotidilkolinleri hidroliz etme kapasitesi, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu bildirilmiştir(148). LDL üzerine PON1'in antioksidan etkisi endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı bildirilmiştir(149). Yapılan çalışmalarda Paraoksonaz düzeyi ile oksidatif stres arasında karşılıklı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür(150).

2.4.2.1.2. PON1'in Antioksidan Etki Mekanizması

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan yağda çözünen karsinojenik radikallerin, vücuttaki endojen serbest radikal temizleyici antioksidan sistemlerden biri olan paraoksonaz (PON1) tarafından elimine edildiği çalışmalarla gösterilmiştir(29-31).

Serumdaki paraoksonaz (PON1) enzimi kalsiyum-bağımlı esteraz grubu enzimler grubundan olduğundan paraokson gibi bileşiklere benzer organofosfatlı substratlara reversible olarak bağlanır ve onları hidroliz eder. Bununla birlikte sinir sistemini, dolaşıma geçen organofosfatlı bileşiklerin nörotoksitesini engellemiş olur(151).

PON1 enziminin paraoksonu hidrolize etmesiyle kalmayıp aynı zamanda arilesteraz, laktonaz, düşük düzeyde peroksidaz ve fosfolipaz A2 enzimler gibi benzer aktiviteler gösterdiği de belirtilmiştir(32-35).

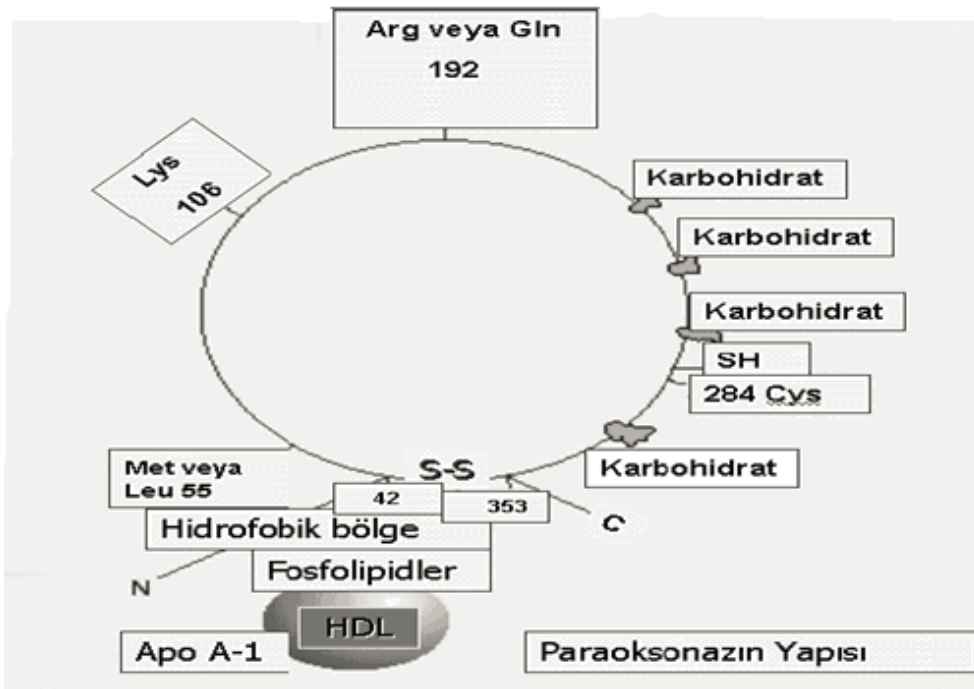
PON1 grubu enzimlerin trombosit-aktive edici faktörün hidrolizinde fosfolipaz A2 enzimine benzer aktivite göstermesi ve diğer yandan aterosklerozda vasküler hastalık için risk faktörü sayılan homosistein tiyolakton inaktivasyonu gibi fizyolojik rolleri de olduğu belirtilmiştir (36).

PON1enzimi makrofajlardaki kolesterol sentezini inhibe etmesiyle ve ATP-bağı protein A1 transporter aracılığıyla da makrofajlardan hücre dışına kolesterol akışını uyarır (152, 153). Ayrıca kolesterol esterlerinin peroksitlenmesini metabolize eder(32).

PON1'in, LDL'nin hücre kaynaklı oksidasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (137). PON1'in bunu nasıl yaptığının mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen çalışmalarda PON1'in antioksidan kapasitesinde 284. pozisyondaki serbest sisteminin rol aldığı bildirilmiştir(32).

PON1 gen polimorfizmi varyasyonun %25'ini oluşturur. %75 ise diğer faktörler tarafından sağlanır. HDL, PON1 için serum vektörüdür. Serum konsantrasyonunun önemli bir göstergesidir. HDL eksikliği olan durumlarda PON1 konsantrasyonu da düşmektedir. PON1 trigliseridden zengin HDL2 partiküllerinde gösterilmiştir. PON1'in büyük kısmı apoA1 içeren HDL ile birlikte. Aynı zamanda, HDL'nin apo j ve clusterin ile ilişkili PON1 içeren bir alt grubu daha vardır. PON1 'in büyük ebatları HDL'ye bağlanma eğilimi diabet gibi HDL'nin azaldığı hastalıklardaki değişimini açıklayabilir (138).

Serum PON1 aktivitesinin cinsiyete bağlı değişimleri ile ilgili çeşitli söylemler olmasına rağmen, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve lipid peroksid konsantrasyonlarının artışı ile oluşan ateroskleroz riskinin premenapozal dönemdeki kadınlarda aynı yaşta erkeklerden daha düşük olduğu saptanmıştır(154). Bu farklılıktaki en önemli etkenin ise; östrojen hormonunun antioksidan etkisinin PON1 aktivitesini artırması olabileceği düşünülmektedir(154). Östrojenin antioksidan özelliği yanında, plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine de olumlu etkisi mevcuttur ve bu etki erkeklerden farklı olarak kadınlarda HDL'yi artırırken total kolesterol ve LDL'yi azalttığı gözlemlenmiştir(155, 156).



Şekil 2.4.3.: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı (89)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 18-49 yaş aralığındaki reproduktif dönemde primer dismenore şikayeti bulunan hastaların siklusun farklı fazlarında (D3-D21) oksidatif stres enzimlerinin total oksidan ve antioksidan kapasitelerinin incelenmesi amacı ile yapılan prospektif tipte bir çalışmadır.

3.1.Hasta Seçimi Ve Değerlendirilmesi

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 24.10.2018 Tarihi 213 karar numarası ile kabul edilen bu araştırma, 01.11.2018 - 01.05.2019 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji polikliniklerinde yürütüldü. Çalışmamıza; 01.11.2018 - 01.05.2019 tarihleri arasında, jinekoloji polikliniği'ne başvuran primer dismenore şikayeti olan 38, dismenore şikayeti olmayan 21 kadın kontrol grubuna dahil edildi.

3.2.Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

Çalışmaya; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran yaşı 18-49 arasındaki, çalışmaya katılmaya gönüllü; primer dismenore şikayeti olan hasta grubu ve dismenore şikayeti olmayan kontrol grubu dahil edildi.

3.3.Hasta Dışlama Kriterleri

Çalışma kapsamına alınan kişiler; <18 ve >49 yaşında olması, hasta grubunun sekonder dismenoresi olması yani dismenorenin organik bir sebebe dayanması, kontrol grubu için herhangi bir siklusda dismenore şikayeti olması ve hem hasta hem de kontrol grubunun aynı siklusun hem D3 (adetin 3.günü) hemde D21 (adetin 21.günü)çalışma için örnek vermek için başvurmaması durumlarında çalışma dışında bırakıldı.

3.4. Kan Örnekleri

Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan ve kontrol grubu için gönüllü katılımcılardan sekiz saat açlık sonrası kan örnekleri alındı, bir saat içinde 3200 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hemoliz olan serum örnekleri çalışmaya dahil edilmedi. Kan örnekleri katkısız tüplere alındı. Alınan venöz kanlar; serumları ayrıştırılarak Ankara Yıldırım Beyazıt üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında PON1 ve Arilesteraz düzeyi çalışılmak amacıyla -80C'de depolanarak muhafaza edildi. Çalışma yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.5.Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

HDL-Kolesterole bağlı lipofilik, hidrofobik yapılı antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde paraoksonaz enzimi paraoxon (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate) substratını hidroliz ederek renkli *p*-nitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbansı 412 nanometre (nm) de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir (122).

3.6. Arilesteraz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Bu test, örneğin içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır(123). Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir.

3.7. İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile, varyanslarının homojenliği Levene testi ile incelenmiştir.

Normal dağılım gösteren verilerin deney ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasında T test, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanılmıştır.

Normal dağılım gösteren ve varyansları homojen olan verilerin D3 ve D21 değerlerinin iki gruptaki farklılığının incelenmesinde Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uymayan /varyansları homojen olmayan verilerin gruplarda ayrı ayrı D3 ve D21 değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Test, iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U Test kullanılmıştır.

Sürekli veriler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson ve Spearman's Korelasyon Katsayısından faydalanılmıştır.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 59 kadın (38 hasta grubu, 21 kontrol grubu) dahil edilmiştir. Hasta grubundaki kadınların yaş ortalaması 24.26 ± 4.91 , kontrol grubundaki kadınların ise 27.28 ± 4.89 olarak bulunmuştur. İki gruptaki kadınların yaş ortalamaları arasında fark vardır ($p < 0.05$). Kontrol grubundaki kadınların yaş ortalaması hasta grubuna göre anlamlı düzeyde büyüktür.

Hasta grubundaki kadınların kilo ortalaması 61.66 ± 11.29 , kontrol grubundaki kadınların 61.81 ± 8.04 olarak bulunmuştur. İki gruptaki kadınların kilo ortalamaları arasında fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki kadınların boy ortalaması 164.58 ± 6.19 , kontrol grubundaki kadınların 166.48 ± 6.34 olarak bulunmuştur. İki gruptaki kadınların boy ortalamaları arasında fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki kadınların VKİ ortalaması 22.72 ± 3.67 , kontrol grubundaki kadınların 22.28 ± 2.38 olarak bulunmuştur. İki gruptaki kadınların BMI ortalamaları arasında fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Hastaların demografik verileri tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1.: Hasta ve Kontrol Grubunda Demografik Verilerin Karşılaştırılması

	HASTA	KONTROL	P*
Yaş	24.26 ± 4.91	27.28 ± 4.89	0.027
Kilo	61.66 ± 11.29	61.81 ± 8.04	0.953
Boy	164.58 ± 6.19	166.48 ± 6.34	0.269
VKİ	22.72 ± 3.67	22.28 ± 2.38	0.620

*T test

Hasta grubundaki kadınların %2.6’sı ilkokul, %28.9’u lise, %57.9’u üniversite, %10.5’i yüksek lisans mezunu, kontrol grubundaki hastaların ise %33.3’ü üniversite, %66.7’si yüksek lisans mezunudur. Hasta ve kontrol grubundaki kadınların eğitim düzeyleri arasında fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Hasta grubundaki kadınların lise ve üniversite mezunu olma oranları daha fazla iken kontrol grubundaki kadınların lisans üstü mezunu olma oranları daha fazladır.

Hasta grubundaki kadınların %21’i evli %78.9’u bekar; kontrol grubundaki kadınların %23.8’i evli %76.2’si bekadır. Hasta ve kontrol grubundaki kadınların medeni durumları arasında fark yoktur ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki kadınların %7.9’u çocuk sahibi, kontrol grubundaki kadınların %19’u çocuk sahibidir. Hasta ve kontrol grubundaki kadınların çocuk sahibi olma oranları arasında fark yoktur ($p > 0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki kadınların korunma oranları, ek hastalık bulunma oranları, ilaç kullanma oranları, operasyon geçirme oranları arasında da fark yoktur ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki kadınların %28.9’unda, kontrol grubundaki kadınların %19’unda siklus düzensizliği bulunmaktadır. Hasta ve kontrol grubundaki kadınların düzensizlik oranları arasında fark yoktur ($p > 0.05$). Verilerin özeti tablo-4.2. dedir.

Tablo 4.2.: Hasta ve kontrol gruplarındaki kadınların kişisel özelliklerine ilişkin karşılaştırmalar

	HASTA		KONTROL		TOPLAM		Test istatistiği	p*
	n	%	n	%	n	%		
Eğitim durumu								
İlkokul	1	2.6	0	0	1	1.7	$\chi^2 = 22.124$	0.000
Lise	11	28.9	0	0	11	18.6		
Üniversite	22	57.9	7	33.3	29	49.2		
Lisans üstü	4	10.5	14	66.7	18	30.5		
Medeni durum								
Evli	8	21.1	5	23.8	13	22	$\chi^2 = 0.060$	0.807
Bekar	30	78.9	16	76.2	46	78		
Çocuk								
Var	3	7.9	4	19	7	11.9	$\chi^2 = 1.609$	0.233
Yok	35	92.1	17	81	52	88.1		
Siklus düzeni								
Düzenli	27	71.1	17	81	44	74.6	$\chi^2 = 0.699$	0.403
Düzensiz	11	28.9	4	19	15	25.4		

* Ki Kare Test / Fisher's Exact Test

Hasta grubundaki kadınların menarş yaşı ortancası 13(10-15), kontrol grubundaki kadınların 13 (11-15) dir. İki gruptaki kadınların menarş yaşları arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Hasta grubundaki kadınların menstruasyon süresi ortancası 6(3-10), kontrol grubundaki kadınların 6(5-10) gündür. İki gruptaki kadınların menstruasyon süreleri arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Hasta grubundaki kadınların adet sancısı VAS skoru ortancası 8(6-10), kontrol grubundaki kadınların 1(2-0) dir. İki gruptaki kadınların adet sancısı VAS skorları arasında fark vardır($p<0.001$). Hasta grubundaki kadınların adet sancısı VAS skorları kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı düzeyde büyüktür.

Tablo 4.3.: Hasta ve kontrol gruplarındaki kadınların menstruel özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P*
Menarş yaşı (yıl)	12.95±1.31 13 (10-15)	12.86±1.11 13 (11-15)	0.683
Mens süresi (gün)	5.95±1.69 6 (3-10)	6.33±1.56 6 (5-10)	0.362
Adet sancısı VAS	8.38±1.38 8 (6-10)	2.00±0.00 1 (0-2)	0.000

* Mann Whitney U test

Hasta grubundaki kadınların %86,80 inde bel ağrısı, %55.30 ünde bulantı, %28.90' ünde kusma, %42.10'inde ishal, %2.60'sında bayılma, %76.30' ünde sinirlilik, %81.60'sında halsizlik, %47.40' ünde meme ağrısı, %47.40' ünde sık idrara çıkma, %23.70'sinde kabızlık,

%50'sinde baş ağrısı, %34.20'sinde konsantrasyon bozukluğu, %52.60'sında iştah kaybının dismenoreye eşlik ettiği tespit edilmiştir. Dismenoreesi olan kadınların %81.60'sı adet döneminde yukarıdaki semptomların herhangi birisiyle en az 1 kez hastaneye başvurmuştur.

Tablo 4.4: Hasta grubundaki kadınların dismenoreye eşlik eden semptomları

	SIKLIK	
	n	%
Bel ağrısı		
Yok	5	13.2
Var	33	86.8
Bulantı		
Yok	17	44.7
Var	21	55.3
Kusma		
Yok	27	71.1
Var	11	28.9
İshal		
Yok	22	57.9
Var	16	42.1
Bayılma		
Yok	37	97.4
Var	1	2.6
Sinirlilik		
Yok	9	23.7
Var	29	76.3
Halsizlik		
Yok	7	18.4
Var	31	81.6
Meme ağrısı		
Yok	20	52.6
Var	18	47.4
Sık idrar		
Yok	20	52.6
Var	18	47.4
Kabızlık		
Yok	29	76.3
Var	9	23.7
Baş ağrısı		
Yok	19	50
Var	19	50
Konsantrasyon bozukluğu		
Yok	25	65.8
Var	13	34.2
İştah kaybı		
Yok	18	47.4
Var	20	52.6

Hasta grubundaki kadınlarda adet sancısı için en çok kullanılan yöntem %86.80 ile ağrı kesici, en çok kullanılan ikinci yöntem %73.30 ile sıcak uygulamadır. Hastaların ağrıyla önleme veya giderme amacıyla başvurduğu yöntemler tablo 4.5.'de verilmiştir.

Tablo 4.5: Hasta grubundaki kadınların ağrıyı yönetim yolları

Adet sancısı için başvurulan yöntemler	HASTA	
	n	%
Ağrı kesici		
Kullanıyor	33	86.8
Kullanmıyor	5	13.2
Sıcak uygulama		
Kullanıyor	28	73.7
Kullanmıyor	10	26.3
Yürüyüş		
Yapıyor	5	13.2
Yapmıyor	33	86.8
Duş Alma		
Yapıyor	21	55.3
Yapmıyor	17	44.7
Bitkisel çaylar		
Kullanıyor	12	31.6
Kullanmıyor	26	68.4
Diğer		
Diğer yöntemleri kullanıyor	5	13.2
Kullanmıyor	33	86.8

Hasta ve kontrol grubundaki kadınların Ares, Pon ve Spon düzeyleri arasında D3 ve D21’de fark bulunamamıştır. (Tablo 4.6. ve 4.7.) Bu analizler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.6: Adetin 3. günü (D3) hasta ve kontrol grubunda antioksidan düzeyleri

	HASTA GRUBU D3	KONTROL GRUBU D3	p
ARES	177.47±34.13	175.58±25.86	0.827
PON	197.11±126.07	184.82±118.19	0.862
SPON	598.87±324.32	563.87±355.87	0.669

Tablo 4.7. Adetin 21. günü (D21) hasta ve kontrol grubunda antioksidan düzeyleri

	HASTA GRUBU D21	KONTROL GRUBU D21	p
ARES	184.93±41.09	180.39±45.03	0.697
PON	185.18±116.41	200.40±128.39	0.716
SPON	568.25±309.09	557.23±327.08	0.776

Hasta grubunda D3 ve D21 de ölçülen ARES, PON, SPON düzeyleri arasında fark yoktur (Tablo 4.8). Kontrol grubunda D3 ve D21 de ölçülen ARES, PON, SPON değerleri arasında fark yoktur (Tablo 4.9). Bu analizler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.8. Hasta Grubunun D3 ve D21 Antioksidan Düzeylerinin Karşılaştırılması

	HASTA GRUBU D3	HASTA GRUBU D21	p
ARES	177.47±34.13	184.93±41.09	0.299
PON	197.11±126.07	185.18±116.41	0.925
SPON	598.87±324.32	568.25±309.09	0.766

Tablo 4.9. Kontrol Grubunun D3 ve D21 Antioksidan Düzeylerinin Karşılaştırılması

	KONTROL GRUBU D3	KONTROL GRUBU D21	p
ARES	175.58±25.86	180.39±45.03	0.701
PON	184.82±118.19	200.40±128.39	0.339
SPON	563.87±355.87	557.23±327.08	0.848

Hasta grubundaki kadınların D3 ve D21 fazlarında yapılan ölçümleri ile hasta yaşı BMI ve menstruasyon süresi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.10: Hasta grubunda antioksidan düzeyleri ve hastaların özelliklerinin korelasyonu

	YAŞ		BMI		Mens. süresi	
	r*	p	r*	p	r*	p
D3 Ares	-0.060	0.722	-0.161	0.334	-0.301	0.066
D21 Ares	0.068	0.686	-0.157	0.345	-0.310	0.058
D3 Pon	-0.101	0.546	0.089	0.594	-0.045	0.787
D21 Pon	0.017	0.918	0.141	0.398	-0.053	0.750
D3 Spon	-0.183	0.272	0.048	0.777	-0.076	0.651
D21 Spon	0.018	0.917	0.112	0.502	-0.126	0.451

* Pearson / Spearman korelasyon katsayısı

Kontrol grubundaki kadınlarda D3 ve D21 fazlarında yapılan ölçümler ile hasta yaşı ve BMI arasında ilişki bulunamamıştır. Sadece D21 Pon düzeyi adet süresi ile %52 negatif korelasyon göstermektedir. Mens süresi arttıkça pon değeri azalmaktadır. Mens. süresi ile diğer ölçümler arasında ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.11: Kontrol grubunda yaş, VKİ ve mens. süresi ile D3 ve D21 fazlarındaki ölçümlerin ilişkisi

	YAŞ		VKİ		Mens süresi	
	r*	p	r*	p	r*	p
D3 Ares	0.121	0.600	-0.089	0.702	0.117	0.615
D21 Ares	0.182	0.431	0.147	0.526	0.148	0.523
D3 Pon	-0.237	0.301	0.089	0.594	-0.390	0.081
D21 Pon	-0.124	0.593	0.141	0.398	-0.525	0.015
D3 Spon	-0.236	0.304	0.048	0.777	0.354	0.116
D21 Spon	0.007	0.978	0.112	0.502	-0.385	0.085

*Pearson / Spearman korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Primer dismenore reproduktif çağda kadınların çoğunda gözlenmekte olup görülme sıklığı %45 ile %95 arasında değişmektedir(57). Dismenore sıklıkla ovulasyonun gerçekleşmiş olduğu, genellikle de pelvik patolojinin eşlik etmediği menstural sikluslarda gözlenmektedir. Sık görülmesine karşın etyopatogenezi net olarak bilinmemektedir. Bazı deneysel ve klinik çalışmalarda artmış uterin prostaglandin seviyelerinin myometriyumunda tonus artışına neden olması, bu nedenle uterin iskemi oluşması ağrının nedeni olarak gösterilmektedir(82). Bizler de etyopatogeneizde meydana gelen uterin iskemi nedeniyle ağrı oluştuğu teorisinden yola çıkarak iskemide rol oynayan oksidatif stres enzimlerine etki eden endojen antioksidan sistemlerden biri olan paraoksonaz ve aril esteraz enzimlerinin menstruel siklusun farklı fazlarındaki aktivitelerinin dismenoresi olan ve olmayan kadınlarda farklı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Primer dismenore prevalansının yaşla birlikte azalma gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Kaynaklar primer dismenorenin en sık 20-24 yaş aralığında görüldüğünü yazar(157). Kaplan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ileri yaşla birlikte primer dismenore sıklığında ve şikayetlerinde azalma saptamışlardır(158). Biz de çalışmamızda primer dismenoresi olan kadınların yaş ortalamasını 24 olarak saptadık. Kontrol grubu kadınların yaş ortalaması ise 27 olarak saptanmış olup iki grup arasındaki fark anlamlı idi. Harlow ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada dismenorenin yaş ile ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır(66). Bu durumun dismenorenin toplumsal baskı kaynaklı kökeninin olması; toplumlar arası kadının menstruel siklusuna bakışın farklı olduğundan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Primer dismenore risk faktörleri arasında düşük ya da yüksek VKİ de sayılmaktadır. Biz araştırmamızda dismenoresi olan ve olmayan kadınlar arasında VKİ bakımından anlamlı bir fark bulmadık. Erdoğan (159) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ düşük olanlarda dismenore daha fazla görülmüş olup; Yücel(4) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VKİ'nin anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Demirci(160) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da dismenore ve VKİ arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Obesite ile farklı araştırmalarda farklı sonuçların olması obesitenin dismenore ile direkt ilişkisinin yanında sosyoekonomik düzey, coğrafya gibi faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmüştür

Sosyal destek yoksunluğu, yaşam tarzındaki değişiklikler, stres, sınırlı ilişkiler, dismenorenin artmasına neden olabildiği, düşük sosyo-ekonomik durumunda dismenore üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Aykut ve arkadaşları(72) araştırmalarında meslek, öğrenim düzeyi ve evlilik durumu gibi faktörlerin dismenore şikayeti ile anlamlı ilişkisi olmadığını göstermişlerdir. Aynı şekilde Kanada'da yapılan bir çalışmada da öğrenim düzeyi ve evlilik durumunun dismenore prevalansına etkisi önemli bulunmamıştır(161). Çalışmamızda eğitim düzeyi arttıkça dismenore şikayetinin azaldığını saptadık. Bireylerin eğitim düzeyinin artması ile menstruasyon hakkında oluşan ve/veya oluşturulan tabuları yıkması, bedenini tanıma çabası sonucu meydana gelen bilinçlenme doğrultusunda dismenore yaşama sıklığının azaldığını düşünebiliriz. Doğum yapan kadınların daha az ağrı yaşadığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (25). Gürel ve arkadaşları (62), dismenore ile parite, düşük yapma arasında ilişki bulunmadığını ifade etmişlerdir (26). Kaplan ve arkadaşları da gebelik sonrası dismenore şikayetlerinde gerileme izlemişlerdir(158). Biz ise çalışmamızda dismenore yaşayan ve yaşamayan kadınlar arasında doğum oranları açısından anlamlı bir fark izlemedik. Bu durum

elimizdeki popülasyonun sınırlı olmasından yaş aralıklarının da benzer olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmadaki kadınların %74,6'sının adetlerinin düzenli olduğu görülmüştür. Bu konuda başka araştırmacılar da benzer sonuçlara ulaşmıştır(72,159). Sonuçlar kadınların büyük bir kısmının düzeni şekilde her ay menstruasyon olduklarını göstermektedir.

Çalışmaya katılan kadınların menarş yaş ortancası 13 ± 1.31 yıl olarak tespit edilmiştir. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü (SAGEM) 2014 verilerine göre menarş yaş ortalamasını 12-13 olarak açıklamıştır. Yapılan benzer araştırmalarda menarş yaşı 13,16 ile 13,44 arasında değişmektedir (4,44,75,159,162-165). Sonuçlara göre araştırmamızdaki menarş yaşı ile ülkemizdeki yapılan diğer çalışma sonuçlarındaki menarş yaşı benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda menstruasyon süresi ortancası 6 ± 1.56 gün (çalışma grubu 3-10gün, kontrol grubu 5-10 gün) olarak bulunmuştur. Ülkemizde üniversite öğrencileri ile yapılan bazı araştırmalarda menstruasyon süresinin 5,15-5,79 gün arasında olduğu saptanmıştır (72, 163, 164, 166). SAGEM (2014) yaptığı çalışmada da 3-7 gün ortalama 6 gün olarak bulmuştur. Bu sonuçlara göre hasta ve kontrol gruplarımızdaki menstrüasyon süresi literatür ile benzerlik göstermektedir.

Dismenorenin sosyoekonomik etkileri göz önüne alındığında ağrı kavramı ve bu ağrının şiddetini ölçmek oldukça önem kazanıyor. Ağrının ortaya konulmasında basit tanımlayıcı ölçek, görsel kıyaslama ölçeği ve sayısal ölçekler gibi subjektif olarak tanımlanan ve ağrıyı objektif hale getirerek etkili ağrı kontrolünü sağlamaya yönelik olarak uygulanan yöntemler bulunmaktadır. Bunlar içerisinde VAS sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. VAS olarak bilinen ölçeğin çeşitli ağrıların derecesini ortaya koymada kullanıldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir(181). Bununla ilişkili olarak Lmoy'nin toplam 1387 dismenoreli kadın hastada yaptığı çalışmada hem VAS hem de sayısal ağrı skalasının dismenore ağrısının tespitinde kullanışlı bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur(182). Toplam 200 olgunun incelendiği diğer bir ileriye dönük randomize çalışmada ise dismenoreli hastalardaki ağrı şiddeti VAS'a göre 5.78 ± 1.45 şiddetinde saptanmıştır. Erdoğan'ın çalışmasında (2013) VAS'a göre ağrı ortalaması $6,17 \pm 2,03$ (4-7) orta şiddette bulunmuştur. Sönmezler ve Yosmaoğlu (2014)' nun çalışmasında VAS'a göre ağrıları $6,8 \pm 2,4$ şeklindedir. Biz dismenoreli olan kadınlarda ortalama ağrı şiddetini VAS'a göre $8,38 \pm 1,38$ olarak saptadık. Bizim çalışmamızdaki hastalarda ağrı şiddetinin ortalamasının üstünde olmasının nedeni çalışma grubuna aldığımız hasta grubunun dismenore ile gelen hastaların aktif şikayeti döneminde sorgulanmış olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda dismenoreye eşlik eden semptomları da sorguladık. Kadınların %86.80'inde bel ağrısı, %81.60'sında halsizlik, %76.30'ünde sinirlilik, %55.30'ünde bulantı, %52.60'sında iştah kaybı, %50,00'sinde baş ağrısı, %47.40'ünde meme ağrısı, %47.40'ünde sık idrara çıkma %42.10'inde ishal, %34.20'sinde konsantrasyon bozukluğu, %28.90'ünde kusma, %23.70'sinde kabızlık %2.60'sında bayılma, dismenoreye eşlik ettiği tespit edilmiştir. Demirci (160) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da; dismenore yaşayan kadınların şikayetleri arasında ilk sırayı bel ağrısı (%83,60), daha sonra sinirlilik (%78,40), halsizlik (%73,20), yorgunluk (%69,20) ve bacak ağrısının (%52,80) olduğu bulunmuştur.(160). Oskay ve ark (163)'nin çalışmasında da en sık şikayetleri sırasıyla karında şişlik, kalça ve karında ağrı, memede şişlik, hassasiyet, kolay öfkelenme ve gerginliktir. Potur(75)'un çalışmasında da dismenore ile birlikte terleme, yorgunluk, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi yaşandığını

rapor etmiştir. Tüm bu sonuçlar bize dismenorenin kadının günlük aktivitesini etkilediği ve bu nedenle kişiyi tedavi arayışına ittiği, özellikle çalışan ve okul hayatı devam eden kadınlarda bu semptomların iş günü kaybına ve devamsızlığa neden olduğu gösterilmektedir.

Dismenoreni olan bireyler yaşadıkları ağrıyı azaltmak için çeşitli yöntemlere başvurmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların hepsinin adet sancısı için herhangi bir tedavi uyguladığını gözlemledik. En çok kullanılan yöntemin %86.8 ile ağrı kesici kullanma, en çok kullanılan ikinci yöntemin %73.3 ile sıcak uygulama olduğu saptadık. Hastaların %55'i duş almayı, %31'i bitki çaylarını ve %13'ü de yürüyüşü, dismenore semptomlarını gidermek amacıyla tercih etmekte idiler. Daha önce yapılan araştırmalarda kadınların dismenore nedeni ile %70,00 ve üzeri oranda analjezik kullandıkları gösterilmiştir(160). Bu sonuçlar doğrultusunda dismenore nedeniyle ağrı çeken kadınların ilk tercihinin ilaç olmasından dolayı hastaların bilinçli ilaç kullanımı ve seçimi anlamında hekim tarafından bilgilendirilmesi gerekmektedir. Demirci (160) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada dismenorede ilaç dışı kullanılan yöntemler incelendiğinde %78,8'nin diğer yöntemlere (sıcak uygulama, bitki çayları, banyo, yürüyüş gibi) başvurduğu gözlemlenmiştir(160). Tüm bu veriler ışığında hastalığın patogenezinin net aydınlatılması kullanılan ilaç sıklığını ve etkinliği net bilinmeyen alternatif metodların kullanımının düzenlenmesini sağlayacaktır.

Dismenorede patogenezinde psikolojik faktörler ve prostoglandinlerin rol oynadığı kabul edilen patogenetik mekanizmalardandır. Primer prostaglandinler olan PGF₂ alfa ve prostaglandin E (PGE) sentezlendikten sonra, endometriumda difüzyonla myometrium üzerine doğru hareket ederler. Endometrial prostaglandin düzeyinin özellikle PGF₂ alfanın, siklusun luteal ve menstrüel fazı boyunca artması sonucu uterin kontraksiyonlar uyarılarak, kan akımında azalmaya, uterin hipoksi ve iskemiye yol açarak menstrüel ağrının ortaya çıkmasına neden olmaktadır(12-15).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri ve diğer radikallerin antioksidanlarla dengesizliği sonucu meydana gelen bir olaydır. Hücrede oksidatif stres, oksidan üretiminin artması veya antioksidan mekanizmasının azalmasıyla meydana gelir(16). Genel olarak tanımlayacak olursak, artmış serbest radikal oluşumunun ve/veya serbest radikallere karşı antioksidan savunmaların fizyolojik aktivitesinin azalmasının bir neticesidir(107). SOR normal hücre metabolizması süresince devamlı olarak üretilmekte ve antioksidan savunma sistemi tarafından nötralize edilmektedir. Oksidatif stress ise SOR'un üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin SOR üretimi lehine artması ile meydana gelir(112). SOR'un intasellüler ve ekstrasellüler etkileri mevcuttur. İntrasellüler etkileri; membran ve serum lipidlerinde peroksidasyon, protein oksidasyonu, DNA oksidasyonu, enzimlerin inaktivasyonu, hücre yüzeyindeki reseptörlerde değişiklik, Na-K-ATPaz, Ca-ATPaz gibi hücre iyon transport proteinlerinin tahrip olması, karbonhidrat oksidasyonu olarak sıralanabilir. Ekstrasellüler etkileri ise kollajenin süperoksit radikali etkisiyle harap olması, hiyalüronik asitin depolarize olarak bağ dokusu harabiyetidir. Basini ve arkadaşları hipoksik durumun granuloza hücrelerinde SOR üretimini module etmesini değerlendirmiş ve bu durumda SOR üretiminin azaldığını; SOD ve peroksidaz üretiminin ise arttığını göstermişlerdir(121). Katalazda ise değişiklik saptamamışlardır (121). Corpus luteumda, PGF₂α, süperoksit anyon üretimini stimüle eder ve azalmış over kan akımında SOR üretiminde artma meydana gelir(122). Organizmada meydana gelen serbest oksijen radikallerine karşı savunma sistemi oluşturan moleküller antioksidanlardır; PON ve aril esteraz da antioksidan sisteme ait enzimlerdir ve antioksidan sistemler etkilerini dört şekilde gösterirler(129);

1. Toplayıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir moleküle çevirme ya da tutma etkisi
2. Bastırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek inaktif hale getirme veya etkisini azaltma
3. Tamir Edici Etki: Bu etki ile okside proteinler proteolitik enzimler tarafından, membran lipidleri ise lipazlar, açıl transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılırlar.
4. Zincir Kırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak reaksiyon zincirini kırarlar.

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan yağda çözünür karsinojenik radikallerin, vücuttaki endojen serbest radikal temizleyici antioksidan sistemlerden biri olan paraoksonaz (PON1) tarafından elimine edildiği çalışmalarla gösterilmiştir (29-31). PON1 enziminin paraoksonu hidrolize etmesiyle kalmayıp aynı zamanda arilesteraz, laktonaz, düşük düzeyde peroksidaz ve fosfolipaz A2 enzimler gibi benzer aktiviteler gösterdiği de belirtilmiştir(34-36, 150). Kadınlardaki östrojen hormonunun antioksidan etkisinin PON1 aktivitesini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (82). PON1'in aynı zamanda birçok hastalığın etyopatogenezinde rol oynadığı da gösterilmiştir.

Dismenore ve oksidatif stres ilişkisini araştırmak amaçlı çalışmalar son yıllarda ön plana çıkmıştır. Kalia ve ark. yaptığı çalışmada primer dismenorede oksidatif stres belirtileri olmasına rağmen hastalarda oksidatif strese bağlı hasara dair bir kanıt rastlanamamıştır(167). Bu çalışmanın aksine Kaplan ve arkadaşlarının çalışmasında ise primer dismenore oksidatif stres ile ilişkili bulunmuştur(158).

Paraoksonazın, paraokson gibi organofosfatlı bileşikler detoksifiye etme ve lipid peroksidleri hidrolize ederek LDL'nin oksidasyonunu önleme olmak üzere önemli iki fonksiyonu bulunmaktadır. Paraoksonazın peroksidaz benzeri aktiviteye de sahip olduğu, lipopolisakkarit inaktivasyonu yoluyla antioksidan ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği de bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu sonucunda karsinojenik yağda çözünen radikaller oluşur ve PON1, bu radikallerle bağlanır. PON1'in, yağda çözünen radikalleri metabolize etme özelliğine sahip olduğu düşünülmektedir ve PON1 aktivitesinin serumda ve makrofajlarda oksidatif stres ile ters orantılı olduğu öne sürülmektedir(154).

Çalışmamızın sonucunda hasta ve kontrol gruplarında siklusun farklı fazlarında(D3/D21) alınan örneklerde PON, ARES ve SPON değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Dismenore etyopatogenezini net olarak aydınlatılamasa da en büyük rolü Prostoglandinlerin aldığı düşünülmektedir. PGF2 α 'nın sekretuar fazda, proliferatif faza oranla 3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır(82). Çalışmamızdaki hastaların sekretuar yada proliferatif fazdaki PON değerlerinin anlamlı olmaması prostoglandinlerle Paraoksonaz enziminin ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda benzer şekilde hasta grubunda D3 ve D21 de ölçülen Ares, Pon ve Spon düzeyleri arasında, kontrol grubunda D3 ve D21 de ölçülen Ares, Pon, Spon değerleri arasında da anlamlı sonuç bulunamamıştır. Benzer şekilde Demirdöğen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pseudoeksfoliatif glokomda etyopatogenezde prostoglandinlerin rol oynamasından yola çıkarak PON aktivitesini değerlendirmiş ve anlamlı fark bulamamışlardır(168). Bu sonuçlar bizi prostoglandin salınımına bağlı oluşan hipoksi ya da iskemide ARES,PON,SPON gibi enzimlerin değil de başka antioksidan sistemlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Verit ve arkadaşları; endometrioziste hastalığın evresi ile PON düzeyleri arasında ilişki araştırmış olup; ileri derecede anlamlı bulmuştur(169). Endometriozisin en sık semptomlarından biri ağrıdır ve sekonder dismenorenin en sık

sebebidir. Endometriozisin etyopatogenezinde inflamatuvar sürecin rol alması, endometriotik lezyonların lokal östrojen sentezlemesi bu sonucun göstergelerinden biri olabilir. Çalışmalar arasındaki farklılığın nedeni; endometriozisin patogenezini açıklayan teoriler içerisinde sistemik teorilerin de olması ve pelvis dışı dokularda da endometriozis görülebilmesi; dismenoredeki sürecin ise endometriozise oranla daha lokal bir bölgede gerçekleşmesinden kaynaklanmış olabilir.

Dismenoreli hastalarda lipid peroksidasyonu kaynaklı oksidatif stres markırları da çalışılmıştır(126).Turhan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dismenoresi olanlarda plazmada MDA(malondialdehit) düzeylerini yüksek olarak saptamışlardır(170). Benzer şekilde Dikensoy ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada primer dismenoreli hastalarda plazma MDA, NO(nitrik oksit) ve AM (adrenomedullin) seviyelerini yüksek olarak saptamışlardır(127). MDA, lipid peroksidasyonunda rol oynayan peroksidasyonun derecesi ile korelasyon gösteren bir enzimdir. Oksidasyon sonrasında lipid peroksidasyonu ürünlerinin artış derecesi, oksidasyona yatkınlık ile doğru orantılıdır. Oksidasyona yatkınlık ise antioksidan defans sisteminin indirekt bir göstergesi olarak düşünülebilir. MDA'in PON ile bu farklılığı bize MDA'in oksidatif dengenin bozulduğu tüm olaylardan etkilendiği ancak PON'un etkilenmesi için daha kompleks yapıda (örn; obezite, DM , ateroskleroz gibi) oksidatif hasar oluşması gerekliliğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların siklusun yirmi birinci günündeki PON düzeyi ile menstruasyon süresi negatif korelasyon göstermektedir; menstrasyon süresi arttıkça PON düzeyi azalmaktadır. Bu durumu menstruasyon süresi uzadıkça iskemi ve hipoksinin artması dolayısıyla oksidatif dengenin serbest oksijen radikallerinin artması lehine değişmesinden kaynaklı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamız primer dismenore hastalarında siklusun farklı fazlarında Paraoksonaz ve Arilesteraz enzimlerinin aktivitesinin ölçüldüğü ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır. Primer dismenorede etyopatogenezde rol olan hipoksi ve iskeminin antioksidan sistem üzerine olan dengesini sekretuar ve luteal fazlarda ayrı ayrı inceledik. Parametrelerin hasta ve kontrol grupları arasında, siklusun farklı fazlarında değerlendirme sonucunda herhangi bir anlamlı sonuca ulaşamadık. Primer dismenoredeki etyopatogenezde rol oynadığı düşünülen oksidan/antioksidan dengenin daha fazla araştırılması ve bu gizemin çözülmesi dismenore etyolojisine katkı sağlayacaktır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Dismenore grubunda kontrol grubuna göre yaş, kilo, boy, VKİ, medeni halleri, parite, evli/bekar olmaları gibi demografik veriler arasında istatistiksel anlamda bir farklılık gözlenmedi. Bu durum çalışmamızdaki kişi sayısının kısıtlılığı ve kişilerin sosyokültürel özelliklerinin benzerlik göstermesinden kaynaklanmış olabilir.

Kontrol grubunun eğitim düzeyi dismenore grubundan daha yüksek olarak saptanmıştır. Her iki grubun da büyük çoğunluğunun menstruel sikluslarının düzenli olduğu gözlemlenmiştir. Her iki grubun da menstruasyon süreleri ve menarş yaşı literatürle uyumlu olarak saptanmıştır. Dismenore grubunda saptanan semptomlar literatür ile benzerlik göstermekte ve kişinin sosyal ve iş hayatını ciddi derecede etkilemektedir. Dismenore ile baş etmede en sık kullanılan yöntem ilaç kullanımı olarak saptanmış olup literatür ile benzerlik göstermektedir.

Dismenore grubunda menstruel siklusun 3. ve 21. Günlerinde ölçülen antioksidan enzim (PON,ARES,SPON) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuca rastlanmamıştır; benzer sonuç kontrol grubu için de geçerlidir. Dismenore ve kontrol grubunun menstruel siklusun 3. günlerinde ölçülen enzim düzeyleri arasında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir; benzer veriler 21. günde bakılan düzeyler için de geçerlidir.

Çalışmadaki katılımcıların, benzer demografik özelliklere sahip bireylerden oluşması, katılımcıların bir ay içerisinde iki kez kan vermek amaçlı başvuru yapmasından kaynaklı uyumsuzluğu, dismenore şikayeti nedeniyle başvuran kişilerin bir kısmının sekonder dismenoresi olması nedeniyle çalışmaya katılamaması dolayısı ile toplam katılımcı sayımız 59 kişi ile sınırlanmıştır.

Dismenorenin görülme sıklığının yaklaşık %45 olduğunu, toplumda kişinin kendisine ve ülkesine oluşturduğu iş gücü ve zaman kaybını da göz önüne alacak olursak; dismenore etyopatogenezinin aydınlatılması önemlidir. Dismenore de meydana gelen hipoksi ve iskeminin mekanizmasının açıklığa kavuşması ve oksidan /antioksidan sistemlerin bu sistem üzerindeki etkilerinin aydınlatılmasına yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışma sınırlayıcı bazı faktörlerin varlığına rağmen dismenorenin siklus bağımlı oksidan /antioksidan dengesinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Verilerimiz sonucunda elde ettiğimizi düşündüğümüz antioksidan enzimlerin (PON,ARES,SPON) siklus bağımsız etki ettiği ve dismenoredeki iskemi ile ilişkisiz olduğu sonuçları bu alanda ortaya konulacak hipotezlerin daha farklı olması gerektiğini düşündürmektedir. Dismenore ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin net gösterilebilmesi için sistemin başka komponentlerinin de araştırıldığı geniş kapsamlı çalışmalar planlanabilir.

7. ÖZET

Dismenorede Siklusun Farklı Fazlarında Paraoksonaz ve Arilesteraz Enzimlerinin Oksidan/ Antioksidan Kapasite ve Aktiviteye Etkisi

Amaç: Dismenore reproduktif dönemde oldukça sık görülen, kişide iş gücü ve zaman kaybına yol açabilen semptomatik bir hastalıktır. Dismenore etyopatogenezi hala net olarak aydınlatılamamıştır. Oksidatif stresin, patogenezde rol alabileceğini düşünerek serum PON, SPON, ARES düzeylerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.11.2018 - 01.05.2019 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran yaşı 18-49 arasında olan, çalışmaya katılmaya gönüllü 38 hasta, 21 kontrol grubu toplam 59 katılımcı dahil edildi. Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan ve kontrol grubu için gönüllü katılımcılardan sekiz saat açlık sonrası kan örnekleri alındı, bir saat içinde 3200 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hemoliz olan serum örnekleri çalışmaya dahil edilmedi. Kan örnekleri katkısız tüplere alındı. Alınan venöz kanlar; serumları ayrıştırılarak Ankara Yıldırım Beyazıt üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuarında PON ve Arilesteraz düzeyi çalışılmak amacıyla -80C'de depolanarak muhafaza edildi. Çalışma yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra biyokimya laboratuarında çalışıldı. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun demografik özellikler (BMI, parite, medeni hal) açısından herhangi bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan daha küçük olarak bulundu ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grubu kadınların eğitim düzeyleri arasında fark bulundu ($p < 0.001$). Lise ve üniversite mezunu olma oranları daha fazla iken kontrol grubundaki kadınların lisans üstü mezunu olma oranları daha fazlaydı. İki grup arasında menarş ve menstruasyon süreleri açısından fark bulunamadı ($p > 0.05$). Hasta grubundaki kadınların en sık semptomu %86,80 ile bel ağrısı olarak belirlendi. Adet sancısını tedavi için en sık başvurulan yöntem %86,80 ile ilaç kullanımı olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubundaki kadınların Ares, Pon ve Spon düzeyleri arasında D3 ve D21'de fark bulunamadı ($p > 0.05$). Hasta grubunda D3 ve D21 de ölçülen ARES, PON ve SPON düzeyleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubunda D3 ve D21 de ölçülen ARES, PON, SPON değerleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubundaki kadınların D3 ve D21 fazlarında yapılan ölçümleri ile hasta yaşı BMI ve menstruasyon süresi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p > 0.05$). Kontrol grubundaki kadınlarda D3 ve D21 fazlarında yapılan ölçümler ile hasta yaşı ve BMI arasında ilişki bulunamadı ($p > 0.05$). D21 Pon düzeyi ile adet süresi arasında %52 negatif korelasyon gözlemlendi ($p = 0.015$). Menstruasyon süresi arttıkça PON değeri azalmaktaydı.

Sonuç: Çalışmamızda hasta grubunda menstruel siklusun 3. ve 21. günlerinde ölçülen antioksidan enzim (PON, ARES, SPON) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuca rastlanmadı; benzer sonuç kontrol grubu için de geçerli çıktı. Hasta ve kontrol grubunun menstruel siklusun 3. günlerinde ölçülen enzim düzeyleri arasında anlamlı bir sonuç elde edilemedi; benzer veriler 21. günde bakılan düzeyler için de geçerliydi. Bu çalışma sınırlayıcı

bazı faktörlerin varlığına rağmen dismenorenin siklus bağımlı oksidan /antioksidan dengesinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Verilerimiz sonucunda elde ettiğimizi düşündüğümüz antioksidan enzimlerin (PON,ARES,SPON) siklus bağımsız etki ettiği ve dismenoredeki iskemi ile ilişkisiz olduğu sonuçları bu alanda ortaya konulacak hipotezlerin daha farklı olması gerektiğini düşündürmektedir. Dismenore ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin net gösterilebilmesi için sistemin başka komponentlerinin de araştırıldığı geniş kapsamlı çalışmalar planlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Dismenore, Menstruel Siklus, Oksidatif Stres, Paraoksonaz, Arilesteraz



8. SUMMARY

The Impact of Paraoxonase and Arylesterase Enzymes on Differential Phase of Discenored Cyclus on Oxidant / Antioxidant Capacity and Activity

Objective: Dysmenorrhea is a symptomatic disease that is very common in the reproductive period and can cause loss of labor and time. The etiopathogenesis of dysmenorrhea is still unclear. We tried to investigate serum PON, SPON, ARES levels considering oxidative stress may play a role in pathogenesis.

Materials and Methods: 38 patients between the ages of 18-49, who voluntarily applied for Ankara Yıldırım Beyazıt University Atatürk Training and Research Hospital between 01.11.2018-01.05.2019, participated in the study. A total of 59 participants with 21 control groups were included in the study. Blood samples were taken from the patients included in the study group and volunteer participants for the control group after eight hours of fasting. Serum was separated by centrifugation at 3200 rpm for 10 minutes in one hour. Serum samples with hemolysis were not included in the study. Blood samples were taken into pure tubes. Venous blood samples were collected and stored in Ankara Yıldırım Beyazıt University Atatürk Training and Research Hospital Biochemistry Laboratory for storage of PON and Arylesterase levels at -80C. At the time of the study, all serum samples were brought to room temperature and then studied in the biochemistry laboratory. IBM SPSS Statistics 20 program was used for the estimation of the data, and $p < 0.05$ was accepted as the statistical significance limit.

Results: There was no difference in demographic characteristics (BMI, parity, marital status) of the patient and control groups ($p > 0.05$). The mean age of the patient group was smaller than the control group ($p < 0.05$). There was a difference between the education levels of the patient and control group women ($p < 0.001$). While high school and university graduation rates are higher; women in the control group had higher graduate degrees. There was no difference between the two groups in terms of menarche and menstruation time ($p > 0.05$). The most common symptom of the women in the patient group was low back pain with 86.80%. The most commonly used method for the treatment of menstrual pain was drug use with 86.80%. Ares, Pon and Spon levels of the patients in the patient and control groups were not different in D3 and D21 ($p > 0.05$). There was no difference between ARES, PON and SPON levels measured in patients D3 and D21 ($p > 0.05$). There was no difference between ARES, PON and SPON values measured in D3 and D21 in the control group ($p > 0.05$). No significant correlation was found between the measurements in the D3 and D21 phases of the women in the patient group and patient age BMI and mens duration ($p > 0.05$). No correlation was found between patient age and BMI in the D3 and D21 phases in the control group ($p > 0.05$). There was a 52% negative correlation between D21 Pon level and menstrual period ($p = 0.015$). As mens time increases, pon value decreases.

Conclusion: In our study, no statistically significant result was found between the antioxidant enzyme (PON, ARES, SPON) levels measured on the 3rd and 21st days of the menstrual cycle in the patient group. A similar result is valid for the control group. There was no significant difference between the enzyme levels of the patient and control groups on the third days of the menstrual cycle. Similar data are valid for the levels measured on the twenty-first day. This is the first study to investigate the cyclic-dependent oxidant / antioxidant balance of dysmenorrhea despite the presence of some limiting factors. The results of our data suggest that the antioxidant enzymes (PON, ARES, SPON) that we think were obtained independently from the cycle and

not related to ischemia in dysmenorrhea suggest that the hypotheses to be put forward in this field should be different. In order to clearly demonstrate the relationship between dysmenorrhea and oxidative stress, extensive studies can be planned to investigate other components of the system.

Keywords: Dysmenorrhea, Menstrual Cycle, Oxidative Stress, Paraoxonase, Arylesterase



9. DİSMENORE ANKET ÖLÇEĞİ

1)AD:

2)SOYAD:

3)YAŞ:

4)TARİH:

5)BOY:

6)KİLO:

7)TC KİMLİK NUMARASI:

8)TEL:

9)E-MAIL:

10)EĞİTİM DÜZEYİ:

İLKOKUL

ORTAOKUL

LİSE

ÜNİVERSİTE

LİSANS ÜSTÜ VE ÜSTÜ

11)MESLEK:

12)SON ADET TARİHİ:/...../.....

13)MEDENİ HALİ:

14)KAÇ ÇOCUGUNUZ VAR?

15)KORUNMA YÖNTEMİ:

16)EK HASTALIK:

17)KULLANILAN İLAÇ:

18)GEÇİRİLMİŞ OPERASYON:

19)İLK ADETİNİZİ KAÇ YAŞINDA GÖRDÜNÜZ?

20)ADETLERİNİZ DÜZENLİ Mİ?

21)ADETLERİNİZ KAÇ GÜN SÜRER?

22)ADET SANCILARINIZ NE ZAMAN BAŞLAR VE NE KADAR DEVAM EDER?

ADETTEN 1-2 GÜN ÖNCE BASLAR 1-2 GÜN DEVAM EDER

- ADETTEN 1 HAFTA ÖNCE BASLAR 1 HAFTA DEVAM EDER
- ADET SANCISI ÇEKMEM
- DİĞER
(AÇIKLAYINIZ.....)

23)ADET SANCISI İLE BİRLİKTE EŞLİK EDEN BULGULARI İŞARETLEYİNİZ :

- BEL AĞRISI
- BULANTI
- KUSMA
- İSHAL
- BAYILMA
- SİNİRLİLİK
- HALSİZLİK
- MEME AĞRISI
- SIK İDRARA ÇIKMA
- KABIZLIK
- BAŞ AĞRISI
- KONSANTRASYON BOZUKLUĞU
- BACAĞ AĞRISI
- İŞTAH KAYBI
- DİĞER
(AÇIKLAYINIZ.....)

24)ADET SANCINIZIN ŞİDDETİNDEN DOLAYI HASTANEYE BAŞVURDUNUZ MU? (YANITINIZ EVET İSE HANGİ SIKLIKTA BAŞVURUYORSUNUZ)

- EVET(HANGİ SIKLIKTA BAŞVURUYORSUNUZ.....)
- HAYIR

25)ADET SANCINIZIN ŞİDDETİ (VAS SKORLAMA)

- AĞRI YOK

- HAFİF
- ORTA
- ŞİDDETLİ
- DAYANILMAZ

26) ADET SANCINIZ İÇİN HANGİ YÖNTEMLERE BAŞVURUYORSUNUZ ?

- HİÇBİR TEDAVİ ALMIYOR YADA UYGULAMIYOR
- AĞRI KESİCİLER
(İSİMLERİ.....)
- SICAK UYGULAMA
- YÜRÜYÜŞ
- BANYO
- BİTKİSEL ÇAYLAR
- DİĞER
(AÇIKLAYINIZ.....)

27) ADET SANCINIZ İÇİN UYGULADIĞINIZ YÖNTEMLERDEN MEMNUN MUSUNUZ ?

- ÇOK MEMNUNUM
- ORTA DERECEDE MEMNUN
- AZ MEMNUN
- HİÇ ETKİSİ YOK
- FİKRİM YOK

10. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Dismenorede Siklusun Farklı Fazlarında Paraoksonaz ve Arilesteraz Enzimlerinin Oksidan/ Antioksidan Kapasite ve Aktiviteye Etkisi”dir.

Bu araştırmanın amacı dismenorede siklusun farklı fazlarında oksidatif stres enzimlerinin oksidan ve antioksidan kapasitelerini değerlendirip dismenore etyopatogenezini açıklığa kavuşturmak ve buna yönelik tedavi planlamaktır. Bu araştırma prospektif, vaka kontrol yöntemi kullanılarak uygulanacaktır. Çalışmamıza primer dismenoresi olan 18-48 yaş aralığındaki 25 kadın hasta ve dismenoresi olmayan aynı yaş aralığındaki 25 kadın hasta alınacaktır. Olguların demografik, klinik, sonuçları kaydedilecek ve bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak incelenecektir.

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırmaya alınanların bir sorumluluğu yoktur ve araştırma kaynaklı olabilecek risk ve rahatsızlık da yoktur

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında araştırmaya alınanları ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum kendilerine veya yasal temsilcilerine derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05545395757 no.lu telefondan Dr.GONCA TÜRKER ERGÜN 'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer alanlara hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma hiç bir kurum ve kuruluş tarafından desteklenmemektedir.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan araştırmacı tarafından çıkarılanlarla ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Tüm tıbbi ve kimlik bilgiler gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileri verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilere ulaşabilir.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası araştırmacıya verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işleme başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

11. KAYNAKLAR

1. Atasü T. SSE. Menstrüel Siklus. İçinde: Jinekoloji (Kadın Hastalıkları). Nobel Kitabevleri Ltd Sti Tayf Ofset, İstanbul, s 153-168. (2001).
2. L. T. Üreme Sisteminin Fizyolojisi. İçinden: Doğum ve Kadın Sağlığı Hemsireliği. . Ed: Taskın L, Sistem Ofset Matbbacılık VI Baskı, Ankara,. (2003):,s. 31-50.
3. JJ. HW. Novak Kadın Hastalıkları. İstanbul, Menteş Kitabevi. Novak Kadın Hastalıkları. 1985:8-1004.
4. Yucel U OR Gİ, Ceber E, Eser S. . İzmir ili Bornova ilçesinin üç kentsel mahallesinde dismenore sıklığı ve etkileyen faktörler: Toplum tabanlı bir çalışma. Türkiye Klinikleri J Nurs Sci 2014; 6(2): 87-93 2014.
5. Sahin S KS AH, Akalin A, Demirhan I, Pinar G. . Üniversite öğrencilerinde dismenore yaşama sıklığı ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. . Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi 2015: 25-43. 2015.
6. Nasir I. BET. Management of Pelvic Pain from Dysmenorrhea and Endometriosis. Journal of The American Board of Family Practice 17:43-47. 2004. .
7. Şahin İ. SF, Kurban Y., Türkkan B. . Dysmenorrhea treatment with single daily dose of rofecoxib. International Journal of Gynecology and Obstetrics 83: 283-291. 2003.
8. Derman O KO, Baltacı G, Akbayrak T, Toker T. 2004. . The Pain Intensity Level in Adolescent with Primary Dysmenorrhea. The Pain Clinic 16(3):349-352. 2004.
9. Chen Huei-Mein CC-H. Effects of acupressure at the Sanyinjiao point on primary dysmenorrhoea. . Journal of Advanced Nursing 48(4):380-387. 2004.
10. A.Ş. AKKHİÇMSvT.
11. Shaw Robert W. SWP. Gynaecology. . Churchill Livingstone, New York 428-439. 1997.
12. Goldstein-Ferber S. GM. The association between somatization and perceived ability: Roles in dysmenorrhea among Israeli Arab adolescents. Psychosomatic Medicine, 68:136-142 (2006).
13. Nagata V HK, Shimizu N, Shimizu H. . Associations of menstrual pain with intakes of soy, fat and dietary fiber in Japanese women. . European Journal of Clinical Nutrition, 59(1):88-92. (2005).
14. Çıtak N. (2001). Abant İzzet Baysal Üniversitesinde Öğrenim Gören Kız Öğrencilerin Dismenoreye İlişkin Bilgi ve Uygulamalarının Belirlenmesi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü BUT, Ankara, (Danışman: Yard. Doç. Dr. F. Terzioğlu). 2001.
15. 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, 129:162- 168 (2006).
16. PA. R. Free radicals in biology: Oxidative stress and the effects of ionizing radiation. . Int J Radiat Biol 1994;65(1):27-33 1994.
17. Gubory KH FP, Garrel C. . The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. Int J Biochem Cell Biol 2010; 42: 1634-1650 2010.
18. DJ. B. What is oxidative stres? Metabolism 2000; 49:3-8
19. G. K. Serbest radikaller organizma üzerine etkileri. Türkiye Klinikleri Fizyoloji 1989; 9:1-8. 1989.
20. Agarwal A GS, Sikka S. . The role of free radicals and antioxidants in reproduction. . Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18: 325-32. 2006.
21. Akerlund M SP, Forsling ML. Primary dysmenorrhoea and vasopressin. . Br J Obstet Gynaecol 1979; 86: 484-7 1979.
22. Akdemir N CF, Bostancı MS, Cinemre H, Ünal O, Ozden S, Cevrioglu AS, Kacal Z, Akdemir R The correlation of serum asymmetric dimethylarginine and anti-Müllerian hormone in primary dysmenorrhea. Kaohsiung J Med Sci 2016;32(8):414-9 PMID: 27523455 2016.

23. Allen RG TM. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:463-499 2000.
24. Durrington P.N. BM, M.I. Mackness Paraoxonase and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-480
25. Blatter Garin M-C, Abbot, C., Messmer, S., Mackness, M. I., Durrington, P., Pometta, D., James, R. W. "Quantification of Human Serum Paraoxonase by Enzyme Linked Immunoassay: Population Differences in Protein Concentrations". *Biochem J*, 1994: 304, 549–54 1994.
26. Feingold KR, Memon, R. A., Moser, A. H., Grunfeld, C., "Paraoxonase Activity in The Serum and Hepatic mRNA Levels Decrease During The Acute Phase Response". *Atherosclerosis*, 1998: 139: 307-15 1998.
27. Van Lenten BJ, Wagner, A. C., Nayak, D. P., Hama, S, Navab, M., Fogelman, A. M., . "High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection". *Circulation*, 2001: 103: 2283-88 2001.
28. Cabana VG, Reardon, C. A., Feng, N., Neath, S., Lukens, J., Getz, G. S., "Serum Paraoxonase: Effect of The Apolipoprotein Composition of HDL and The Acute Phase Response". *J Lipid Res*, 2003: 44: 780-92 2003.
29. Kafadar A.M EA. Paraoxonase 192 gene polymorphism and serum paraoxonase activity in high grade gliomas and meningiomas. *Cell biochemistry and function*. 2005.
30. ALTAN N, SEPICI DINÇEL, A., KOCA, C. . Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. . *Türk Biyokimya Dergisi* 2006; 31(2): 51-6
31. MANOHARAN S, BASKAR, A.A., MANIVASAGAM, T., SUBRAMANIAN, P. Circadian rhythmicity of plasma lipid peroxidation and antioxidants in oral squamous cell carcinoma. *Singapore Med J*, 46(4): 184-8 2005.
32. Aviram M. BS, Sorenson R., Bisgaier C., Newton R., Rosenblat M., Eroglu J., Hsu C., Dunlop C., Paraoxonase Active Site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998: 18: 1617-24 1998.
33. TEIBER JF, DRAGANOV, D.I., LA DU, B.N., . Lactonase and Lactonizing of Human Serum Paraoxonase (PON1) and Rabbit Serum PON3, *Biochemical Pharmacology*, 66, 887 2003.
34. WATSON AD BJ, HAMA SY, LA DU BN., FAULL KF., FOGELMAN AM, NAVAB M. . Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase: inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. . *J Clin Invest*, 96:2882–2891 1995.
35. ROZENBERG O, SHIH, D.M., AVIRAM, M. . Human serum paraoxonase 1 decreases macrophage cholesterol biosynthesis: possible role for its phospholipase-A2-like activity and lysophosphatidylcholine formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23:461–467 2003.
36. Rodrigo L HF. Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. implications for its physiological role. *Chemico-Biological Interactions*. 2001.
37. Ramírez-González JA, Vaamonde-Lemos R, Cunha-Filho JS, Varghese AC, Swanson RJ. Overview of the female reproductive system. *Exercise and Human Reproduction: Springer*; 2016. p. 19-46.
38. Nair AR, Taylor HS. The mechanism of menstruation. *Amenorrhea: Springer*; 2010. p. 21-34.
39. H. K. Üreme Organları Fizyolojisi. İçinden: Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği. . Anadolu Üniversitesi Web Ofset 3 Baskı, Eskişehir, (1998):s.40-57.
40. T. A. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları). . İstanbul, Ünlü Bilimsel Yayınları. 2001:521-4.

41. Jinekoloji. BS. Jinekoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2004: 48-102.
42. Kulakaç Ö ÖS, Fırat MZ, Akcan A. . Menstruasyon tutum ölçeği: Geçerlilik-güvenirlilik çalışması. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst, 18(6):347-56. (2008).
43. McPherson EM KL. Menstruation across time: Menarche, menstrual attitudes, experience, and behaviours. . Women's Health Issues, 14(6):193-200. (2004).
44. Turan T CS. 11-14 yaş grubu ilköğretim öğrencilerinin menstruasyona yönelik bilgileri ve uygulamaları. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2(6):41-54. (2007). .
45. Karadağ N DG, Özcan C. . Bir Grup Üniversite Öğrencisinin Menstruasyon Hijyeni Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranış Düzeylerinin Saptanması. Hemsire ve Ebeler İçin Hemşire Dergisi, 49 (1-2-3):37-40. 1999.
46. AD. Ö. Kırmızı Kar. Toplumsal ve Kültürel Açından Ay Hali. Bağlam Yayınları, İstanbul, s21-25. (2004).
47. PJA. H. Menstruation in young girls: a clinical perspective. . Obstet Gynecol 2002; 99(4): 655-62. 2002; 99(4): 655-62.
48. G. C. Obstetrik ve Jinekoloji Ders Notları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 359-72. 2005.
49. İ. Ç. Dismenore. İçinde: Adolesan Sağlığı. Ed: Ercan O, Alikashifoğlu M, Ercan G. . ÜCerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi (43), s151-157. (2005).
50. NR. F. Dysmenorrhea. Current Obstetrics & Gynaecology, 15(6): 394-401. (2005).
51. T. H. Using nutrition to relieve primary dysmenorrhea. Alternative and Complementary Therapies, 13(3):125-128. 2007.
52. S. E. ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 133-149. 2007.
53. Jensen TS. nöropatik ağrının yeni bir tanımı IASP. 2011.
54. 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.
55. T TFS. The impact of pre-procedural waiting period and anxiety level on pain perception in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Turkish Society Of Radiology. 2012.
56. Kwon JS RRDJS-.
57. N. J. Management of dysmenorrhea. . Gynaecologic and Perinatal Practise, 6(1-2): 57-62. (2006). .
58. Lefebvre G PO, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, Lea R., M. R. Primary dysmenorrhea consensus guideline. . JOGC, 27(12):1117-1146. (2005).
59. L. F. Dysmenorrhea. . American Family Physician, 71(2):285-291. (2005). .
60. Letzel H MY, Lamarca R, Raber A, Fortea J. . The efficacy safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhoea. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 129:162-168 (2006). .
61. 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, 48(2):119-122. 1999.
62. Gürel E GS. dyspareunia, back pain and chronic pelvic pain: the importance of this pain in gynecological practice and its relation with grandmultiparity and pelvic relaxation. Gynecologic and Obstetric Investigation. 1999.
63. Laszlo KD GZ, Adam S, Csoboth C, Kopp MS. Work-related stress factors and menstrual pain: a nation representative survey. . Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology, 29(2):133-138. (2008). .

64. Juang CM YM, Twu NF, Horng HC, Yu HC, Chen CY. . Impact of pregnancy on primary dysmenorrhea. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 92(3): 221-227. (2006). .
65. Kamacı M ÖY, Akman N. . Adölesanlardaki primer dismenorenin vücut kitle indeksi ile ilişkisi. . *Van Tıp Dergisi*, 4 (3) :154-157. (1997).
66. Harlow SD PM. 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*, 103(11):1134-1142(1996).
67. X. CCCSDACDLGW. Prospective study of exposure to environmental tobacco smoke and dysmenorrhoea. . *Environmental Health Perspectives*, 108(11): 1019-1022. (2000).
68. Dorn LD NS, Huang B, Pabst S, Hillman J, et all. . Menstrual symptoms in adolescent girls: Association with smoking, depressive symptoms and anxiety. *Journal of Adolescent Health*, 44(3):237-43 (2009).
69. Parazzini F TL, Mezzopane R, Luchini L, Marchini M, Fedele L.X. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology*, 5(4):469-472(1994).
70. Messing K S-CM, Bourguine M, Kaminski M. . Factors associated with dysmenorrhea among workers in French poultry slaughterhouses and canneries. *J Occup Med*, 5(5):493-500. (1993).
71. Sahin S KS AH, Akalin A, Demirhan I, Pinar G. . Üniversite öğrencilerinde dismenore yaşama sıklığı ve etkileyen faktorlerin değerlendirilmesi. . *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi* 2015: 25-43 2015.
72. 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*, 29(5):393-402 (2007).
73. Erenel A. Şİ. Sağlık Meslek Lisesi Öğrencilerinin Dismenore Yaşama Durumları ve Dismenore ile Baş Etmeye Yönelik Uygulamaları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2007.
74. Sönmezer E YBH. Dismenoresi Olan Kadınlarda Menstruasyona Yönelik Tutum ve Stres Algısı Değişiklikleri, *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi* 2014, 25(2) 2014.
75. Potur DC BN, Kömürcü N. . Prevalence of dysmenorrhea in university students in Turkey: effect on daily activities and evaluation of different pain management methods. *Pain Management Nursing* 2013,11, 1-10 2013.
76. Potur DC BN, Kömürcü N. The Effects of Local Low-Dose Heat Application on Dysmenorrhea. *journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2014.
77. Weissman AM HA, Hansen MD, Johnson SR. . The natural history of primary dysmenorrhoea: a longitudinal study. . *BJOG* 2004; 111(4): 345-52. 2004.
78. Iglesias E CS. Menstrual cycle abnormalities: diagnosis and management. *Adolescent Med Clin* 1999; 10(2): 255-73
79. De Sanctis V SA, Elsedfy H, Soliman NA, Soliman R, El Kholy M. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different country. . *Acta Biomed* 2017; 87(3): 233-46
80. A. N. Primary dysmenorrhoea. . *Practice Nurse*; 30 (6): 49. (2005). .
81. N. B. Primer Dismenorede Transkutaneal Elektriksel Sinir Stimülasyonunun (TENS) Etkisi. *Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı Bilim Uzmanlığı Tezi Ankara*. 1995. .
82. H. K. Enterferansiyel Akım ve Mobilizasyonun Primer Dismenore Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. . *H Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Danışman: Doç Dr T Akbayrak)* (2007).
83. Bitner M KJ, Hatfield C, Gao J, Kellstein D. . Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of primary dysmenorrhoea. . *International Clin Practise*, 58(4):340-5. (2004). .
84. D. D. Primary dysmenorrhea: Assesment and managment update. *American College of Nurse-Midwives*, 49(6):520-8 (2004).

85. Abbaspour Z RM, Najjar S. . The effect of exercise on primary dysmenorrhea. *J Res Health Sci*, 6 (1): 26-31. (2006).
86. Carlo Balbi MD MR, Menditto A, Di Prisco L, Cassese E, D'Ajello M., Ambrosio D CA. Influence of menstrual factors and dietary habits on menstrual pain in adolescence age. . *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 91(2):143-8. (2002).
87. Doty E AM. Managing primary dysmenorrhea. . *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 19(5):341-4. (2006).
88. Khorshidi N OS, Mosaddegh M, Soodi M. . Clinical effects of fennel essential oil on primary dysmenorrhea. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2:89-93. (2003). .
89. Houston MA AA, Huang Z, D'Angelo LJ. . Knowledge, attitudes, and consequences of menstrual health in urban adolescent females. . *J Pediatr Gynecol*, 19(4):271-5. (2006).
90. Chantler I. DM, Fuller A. . Diclofenac potassium attenuates dysmenorrhea and restores exercise performance in women with primary dysmenorrhea. . *The Journal of Pain*, 10(2):191-200. 2009.
91. Davis A WC. Primary dysmenorrhea in adolescent girls and treatment with oral contraceptives. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 14(1):3-8. (2001).
92. Join JA RA. Pelvic Pain and Dysmenorrhea. . İçinde: Novak's Gynecology Ed: Jonathan S Berek 13th Edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, p421-452. (2002).
93. Lolita G SB Anrom, chiropractic, and, dysmenorrhea. ahpittop. A narrative review of medical, chiropractic, and alternative health practices in the treatment of primary dysmenorrhea. *Journal of Chiropractic Medicine*, 4(2):76-88. (2005). .
94. Z. H. Dysmenorrhea in adolescent and young adults etiology and management. . *Journal Pediatrics Adolescent Gynecology*, 19(6):363-371. (2006).
95. A.M. C. Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği El Kitabı. Koç Üniversitesi Yayınları, 2012, 435-439
96. N. K. Kırsal Bölgedeki 15-24 Yaş Grubu Kızlarda Üreme Sağlığı, Sorunları ve Gereksinimleri. M Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Yard Doç Dr H Y Eryılmaz). 2009.
97. Bitner M KJ, Hatfield C, Gao J, Kellstein D. . Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of primary dysmenorrhoea. *International Clin Practise*, 58(4):340-5. 2004.
98. Banikarim C. CM, Kelder SH. Prevalence and impact of dysmenorrhea on hispanic female adolescents. . *Arc Pediatr Adolescent Med*, 154(12):1226-9. 2000.
99. Nig TP TN, Wansaicheong GK. A prevalence study of dysmenorrhoea in female residents aged 15-54 years in Clementi Town Singapore. . *Ann Acad Med Singapore*, 21(3):323-327. 1992.
100. Derman O KO, Baltacı G, Akbayrak T, Toker T. The Pain Intensity Level in Adolescent with Primary Dysmenorrhea. *The Pain Clinic* 16(3):349-352. 2004.
101. GA. E. Zinc treatment prevents dysmenorrhea. *Medical Hypotheses*, 69(2):297-301. 2007.
102. Davis AR OL, O'Connell KJ, Westhoff CL. . Challenges of conducting a placebo-controlled trial for dysmenorrhea in adolescents. . *Journal of Adolescent Health*, 39:607-609
103. Akin MD WK, Hengehold DA., Goodale MB., Hinkle RT., Smith RP. Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea. *Obstetric Gynecology*, 97(3):343-9 2001.
104. Marjoribanks J PM, Farquhar C, Derks RS. . Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
105. Kayihan H. DN. Isı, Işık, Su. Ankara Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu Yayınları. 1992.
106. Moya RA MC, Morales F, Wynter H, Ali A, Narancio E. . Transdermal glyceryl trinitrate in the management of primary dysmenorrhoea. *International Journal of Obstetrics & Gynecology*, 69 (2): 113-118 2000.

107. David Harrison M, Kathy K. Griendling, PhD, Ulf Landmesser, MD, Burkhard, Horning M, Helmut Drexler, MD,. Role of Oxidative stress in Atherosclerosis, *Am J Cardiol*, 7A-11A, 2003
108. Poljsak B ŠD, Milisav I. . Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants. . *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2013.
109. Poljsak B JP, Raspor P, . Oxidation-antioxidation-reduction processes in the cell : impacts of environmental pollution. . *Pesti M Encycl Environ Heal* 2011;(December):300–6. 2011.
110. CV. KJS. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of human Diseases. . *Natural Antioxidants in Human and Disease*, 1994: 25-62 1994.
111. B. H. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free radicals Res*, 1996; 25: 57-74. *Free radicals Res*, 1996; 25: 57-74 1996.
112. Brenneisen P SH, Sies H. . Selenium, Oxidative stress, and health aspects. . *Mol Aspects Med* 2005; 26:256-267. 2005.
113. S. B. Short-term outcomes of switching anti-VEGF agents in eyes with treatment-resistant wet AMD. *BMC ophthalmology*. 2015.
114. Nakazawa H GC, Fujishima M. . Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol* 1996;46:15-32 1996.
115. Sander CS CH, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. . Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol* 2004; 43:326-335 2004.
116. Behrman HR KP, Preston SL, Gao S. Oxidative stress and the ovary. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 40-42 2001.
117. Takami M PS, Behrman HR. . Eicosatetraenoic and eicosatrienoic acids, lipoxygenase inhibitors, block meiosis via antioxidant action. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278: 646-650 2000.
118. Takami M PS, Toyloy VA, Behrman HR. . Antioxidants reversibly inhibit the spontaneous resumption of meiosis. . *Am J Physiol* 1999; 276: 684-688. 1999.
119. Ortega-Camarillo C G-GA, Hicks JJ. . Oxidation of gonadotrophin (PMSG) by oxygen free radicals alters its structure and hormonal activity. *Mol Reprod Dev* 1999; 52: 264-268. 1999.
120. Briggs DA SD, Miller D, Gosden RG. . Transferrin in the developing ovarian follicle: evidence for de-novo expression by granulosa cells. *Mol Hum Reprod*. 1999; 5: 1107-1114. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 1107-1114
121. Basini G GF, Bianco F, Tirelli M, Tamanini C. Effect of reduced oxygen tension on reactive oxygen species production and activity of antioxidant enzymes in swine granulosa cells. *Biofactors* 2004; 20: 61-69
122. Rodgers RJ LT, Rodgers HF, Young FM, Vella CA. . The physiology of the ovary: maturation of ovarian granulosa cells and a novel role for antioxidants in the corpus luteum. . *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 241-246 1995.
123. Adeyemi AS AD. Management of dysmenorrhoea among medical students. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 7: 1528-39 2007.
124. Strömberg P AM, Forsling ML, Granström E, Kindahl H. . Vasopressin and prostaglandins in premenstrual pain and primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 533-8 1984.
125. Liedman R HS, Howe D, Igidbashian S, McLeod A, Russell RJ, et al. . Reproductive hormones in plasma over the menstrual cycle in primary dysmenorrhea compared with healthy subjects. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 508-13. 2008.
126. Guliaeva NV LN, Levshina IP, Kryzhanovskii GN. . The inhibition stage of lipid peroxidation during stress *Biull Eksp Biol Med* 1988; 106: 660-3 1988.

127. Dikensoy E BO, Peñçe S, Balat A, Cekmen M, Yurekli M. . Malondialdehyde, nitric oxide and adrenomedullin levels in patients with primary dysmenorrhea. . *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 1049-53. 2008.
128. Yeh ML CH, So EC, Liu CF A study of serum malondialdehyde and interleukin-6 levels in young women with dysmenorrhea in Taiwan. *Life Sciences* 75: 669-73. 2004.
129. Marzatico M CC. Oxygen radicals and other toxic metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Funt Neurol*, 1993; 8:51-66 1993.
130. I. A. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, . edI Konya: Mimoza Yayınları 1995 1995.
131. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends in Biochemical Sciences*, 2002; 27: 483-486
132. Gupta PM NB, Banerjee D. ve ark. . Oxidative stres in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: a case control study. . *BMC Pediatr*, 2004; 4:1-14 2004.
133. Halliwell B GJ. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*, 1990; 280:1-8 1990.
134. Tomaro ML BA. Bilirubin: its role in cytoprotection against oxidative stres. . *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2002; 34:216-236 2002.
135. N. AW. An enzyme hydrolyzing diethyl p-nitro phenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53: 117-124. 1953.
136. Ooms A J BHL. Sterospecificity of hydrolytic enzymes in their reaction with optically active organophosphorus compounds. The reaction of cholinesterases and paraoxonase with S-alkyl p-nitrophenyl methyl phosphono thiolates. . *Biochem Pharmacol* 1965; 12:1839-1845 1965.
137. Mackness MI AS, Durrington PN. . Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-4. 1991.
138. Deakin S JRW. Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I. *Clinical Science* (2004) 107, 435-447 2004.
139. Başkol G KG. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. *Erciyes Tıp Dergisi* 26 (2) 75-80, 2004. 2004.
140. Sinan MST. İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin (PON1) Expressiyonu, Saflastırılması ve Bazı İlaçların Enzim Uzerine Etkilerinin Araştırılması. Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, (2005) 2005.
141. Martoglio BD, B., . Signal sequences: more than just greasy peptides *Trends Cell Biol* 1998; 8: 41041-5 1998.
142. Hassett C, Richter, R. J., Humbert, R., Chapline, C., Crabb, J. J., Omiecinski, C. J., Furlong, C., . "Characterisation of cDNA Clones Encoding Rabbit and Human Serum Paraoxonase: The Mature Protein Retains Its Signal Sequence". *Biochemistry*, 1991: 30: 10141-9 1991.
143. Deakin S, Leviev, I., Gomaraschi, M., Calabresi, L., Franceschini, G., James, R. W.,. "Enzymatically Active Paraoxonase- 1 Is Located at The External Membrane of Producing Cells and Released by A High Affinity, Saturable, Desorption Mechanism". *J Biol Chem*, 2002: 277: 4301-8 2002.
144. Sorenson RCB, C. L.; Aviram, M.; Hsu, C.; Billecke, S.; La Du, B. N., . "Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity". *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999: 19: 2214- 25 1999.
145. Oda MNB, J. K.; Berger, T.; Forte, T. M., . "Cysteine substitutions in apolipoprotein A-I primary structure modulate paraoxonase activity". *Biochemistry*, 2001: 40: 1710-8 2001.
146. Mackness MI AS, Durrington PN. . Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991: 286: 152-4 1991.

- 147.Navab M H-LS, Van Lenten BJ, et al. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest* 1997; 99: 2005–19 2005.
- 148.Shih DM XY-R, Wang Y-P, et al. . Combined serum paraoxonase knockout/ apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem* 2000; 275: 17527–35 2000.
- 149.Berliner JA NMea. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488–96. 1995.
- 150.Aviram M RMea. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 892–904 1999.
- 151.LA DU BN. Human serum paraoxonase/arylesterase. In: Kalow W, editor. *Genetic Factors Influencing the Metabolism of Foreign Compounds:International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics* New York: Pergamon Press, 51–91 1992.
- 152.GAIDUKOV L, ROSENBLAT, M., AVIRAM, M., DAN, S. . The 192R/Q polymorphs of serum paraoxonase PON1 differ in HDL binding, lipolactonase stimulation, and cholesterol efflux. *J Lipid Res*, 47;2492–502 2006.
- 153.ROSENBERG O, SHIH, S.D., AVIRAM, M. . Paraoxonase 1 (PON1) attenuates macrophage oxidative status: studies in PON1 transfected cells and in PON1 transgenic mice. *Atherosclerosis* 181(1);9-18 2005.
- 154.Subbiah MTR KB, Agrawal M, et al. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. . *J Clin Endoc Metab*, 77: 1095-1097 1993.
- 155.Manus Mc MEJ, Thompson W, Young IS. . The effect of hormone replacement therapy on the oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women. . *Atherosclerosis*, 135 (1): 73-81. 1997.
- 156.Perrella J BM, Cecutti A, Gerulath A, Bhavnani BR. . Potential role of the interaction between equine estrogens, low-density lipoprotein and highdensity lipoprotein in the prevention of coronary heart and neurodegenerative disease in postmenopausal women. *Lipids in Health and Disease*, 2: 4 2003.
- 157.MY. D. Dysmenorrhea. *Infertil Reprod Med Clin N Am* 1995;6:363–77 1995.
- 158.Ö. K. Primer dismenoreli hastalarda nötrofillerde kalsiyum sinyali ve oksidatif stres üzerine nsai etkisinin araştırılması Yök tez merkezi 44-60. 2013
- 159.M. E. Genç Kızlarda Primer Dismenore ve Vücut Kitle İndeksi, Yüksek Lisans Tezi, . Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 2013. 2013.
- 160.D. D. Dismenore ile baş etmede kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri 2017; . Yök tez merkezi 60-99 2017.
- 161.Burnett MA AV, Black A. . Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2005, 27(8),765-770 2005.
162. Bilgin Z ÖAH, Dal Y. . Kız Öğrenci Yurdunda Yaşayan Öğrencilerin Dismenore Yaşama Durumu ve Başetmeye Yönelik Uygulamaları,. II Uluslararası Katılımlı Kadın& Sağlık Kongresi s,127-128, 13-16 Mayıs 2013, Sakarya 2013.
- 163.Oskay Ü CG, Taş D, Sezgin Ö. . Hemşirelik Yüksekokulu Öğrencilerinde Görülen Perimenstrual Sorunlar. . *İÜFlorence Nightingale Hemşirelik Yükseokulu Dergisi*, 2008, 16(63),157-64 2008.
- 164.Unsal A AU, Tozun M, Arslan G, Calik E. . Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. *Ups J Med Sci* 2010, 115(2), 138-45. *Ups J Med Sci* 2010, 115(2), 138- 45
- 165.Gün Ç DN, Otrar M. Dismenore Yönetiminde Tamamlayıcı Alternatif Tedavileri Kullanma Durumu. *Spatula DD*, 2014, 4(4), 191-197 2014.
- 166.D. TK. Hemşirelik öğrencilerinin premenstural semptomlarının değerlendirilmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2006, 5(6), 434-43 2006.

- 167.Kalia G SS, Rao A Antioxidant status and lipid peroxidation in premenstrual syndrome: a preliminary study. Clin Chim Acta 309:97–99 2001.
- 168.B. D. Evaluation of Oxidative Stress and Paraoxonase Phenotypes in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. Yök tez merkezi 2014.
- 169.F. V. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease Yök tez merkezi 2007.
- 170.N. T. Investigation of oxidative balance in patients with dysmenorrhea by multiple serum markers Yök tez merkezi 2012.



ÖZGEÇMİŞ

BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Gonca Türker Ergün

Doğum Yeri ve Tarihi: Altındağ / Ankara 26/04/1988

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi: Alacaatlı mahallesi Küme evleri mevki Horizon life sitesi A blok no:77 Çayyolu / Ankara

E-posta Adresi: drgoncaturker@gmail.com

Telefonu: 05545395757

Yabancı Dili: İngilizce

EĞİTİMİ

2006-2013 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

2002-2006 Kalaba Anadolu Lisesi

1994-2002 Nuh Eskiyan İlköğretim Okulu

UNVANLARI

2013 – Pratisyen Hekim

2015 – Asistan Hekim

MESLEKİ DENEYİM

2013—Sinop Gerze Devlet Hastanesi Acil Servis 1 Ay Pratisyen Hekimlik

2015-2017 SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği 29 ay Asistan Hekimlik

2017-2019 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği 21 ay Asistan Hekimlik

ETİK KURUL ONAYI



T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996 / 247

24.10.2018

KONU :24.10.2018 Tarih ve 213 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: Prof. Dr. AYŞE FİLİZ YAVUZ


Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Sorumlu Araştırmacılığını yapmış olduğunuz “Dismenorede Siklusun Farklı Fazlarında Paroksonaz Ve Aril Esteraz Enzimlerinin Total Oksidan Ve Antioksidan Kapasitelerinin Ve Aktivitelerinin Araştırılması” isimli Dr.Gonca TÜRKER ERGÜN’ün tez çalışması Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 24.10.2018 tarih ve 213 sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur

(13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan “İlaç Ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” gereği klinik araştırmaların etik kurul onayı alındıktan sonra yılda en az bir ara raporunun, araştırma sonlandırdıktan sonra bir yıl içerisinde sonuç raporunun Etik Kurula geri bildirimini gerekmektedir. Gerekli bildirim yapımayanların sonraki Etik Kurul başvuruları kabul edilmeyecektir.)

Bilgilerinize rica ederim


Yrd. Doç. Dr. Halil KARA
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı