



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**DİSMENORE TANISI ALMIŞ HASTALARDA MEFV GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ANALİZİ**

Dr. Mehmet Can Nacar

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2014



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**DİSMENORE TANISI ALMIŞ HASTALARDA MEFV GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ANALİZİ**

Dr. Mehmet Can Nacar

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç. Dr. Asker Zeki Özsoy

TOKAT

2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince hem bilgi ve deneyimleri ile hem de hastaya insani ve mesleki açıdan yaklaşmayı bize öğreten değerli hocam Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Yrd.Doç. Dr. Asker Zeki Özsoy'a, tez konu seçiminde ve araştırmalarımın ilerlemesinde büyük emekleri olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Eski Başkanı değerli hocam Prof.Dr.Fazlı Demirtürk'e , ihtisasım süresince ve çalışmalarım esnasında yardımcı olan, eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Bülent Çakmak, Yrd. Doç. Dr. Elif Gözdemir , Yrd. Doç. Dr. Hatice Yılmaz Doğru'ya, tez çalışmalarım aşamasında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'ndan Yrd.Doç.Dr. Serbülenç Yiğit ve Doç.Dr. Nevin Karakuş'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu süre içerisinde beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve ayrıca kliniğimiz hemşirelerine,

Son olarak her şey için aileme teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Can Nacar

ÖZET

Bu çalışmanın amacı dismenore sorunu yaşayan hastalarda MEFV gen polimorfizmi olup olmadığının araştırılmasıdır. Çalışma Tokat ilinde Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne Temmuz 2012 - Mart 2013 tarihleri arasında dismenore tanısı konan 145 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 135 birey esas alınarak yapılmıştır. Polikliniğe başvuran hastalardan detaylı anamnez alınmış olup, ultrasonografi ve gereklilik halinde renkli dopler ultrasonografi uygulanarak primer dismenore hastaları kabul edilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna daha önceden hazırlanmış olan menarş yaşı, evli olup olmadığı, çocuk sahibi olup olmadığı, ailede dismenore öyküsü, fmf aile öyküsü vb. sorular yönlendirilmiştir. Hasta grubu 145 birey içermekte olup ortalama yaş 25.61 ± 4 ; kontrol grubu toplam 135 bireyden oluşmuş olup yaş ortalaması 25.75 ± 4.25 bulunmuştur. İki grup arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.786$). Menarş olma yaşı çalışma grubunda 12.27 ± 0.6 , sağlıklı grupta 12.26 ± 0.5 olup her iki grup arasından anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Çocuk sayısı olarak karşılaştırıldığında dismenore grubu 0.52 ± 0.8 , kontrol grubu 1.06 ± 1.06 tespit edilmiş olup istatistiksel olarak dismenore olmayan kişilerde çocuk sayısının dismenoreli bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Dismenoreli grupta dismenore aile öyküsü 62 kişi (%42.8) olup, kontrol grubunda bu düzey 24 kişi (%17.8) bulunmuştur ve istatistiksel olarak aile öyküsü dismenore etyolojisinde anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Medeni halin dismenore üzerinde etkisi olup olmamasına bakıldığında sağlıklı bireylerdeki evlilik oranı (%62.2), dismenoreli gruba göre (%42.1) yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). MEFV varyant örneklerinden olan M694V/WT, M680I/WT ve V726A/WT heterozigot mutasyonları istatistiksel olarak hastalar ve kontroller arasında anlamsız bulunmuştur (sırasıyla $p=0.273$, $p=0.618$, $P=0.793$).

Toplam mutasyon hastalarda 52 (%35.9) ve kontrollerde 29 (%21.5) olup p değeri 0.008 'dir. Hasta ve kontrol grubunda toplam mutasyon bakımından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Dismenore ve sağlıklı grup toplam allel sıklığı bakımından kıyaslandığında dismenorelerde beklendiği gibi bu oran yüksek çıkmıştır ($p=0.005$). Ancak alleller kendi aralarında ayrı ayrı değerlendirildiğinde sadece E148Q alleli çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0.039$).

Anahtar Kelimeler: Dismenore, MEFV geni, FMF hastalığı

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate MEFV gene polymorphisms in patients suffering from dysmenorrhea. The study has been made with dysmenorrhea diagnosed 145 patients and the control group healthy 135 individuals who have admitted to Gaziosmanpasa University Research and Training Hospital Obstetrics and Gynecology Department Polyclinic between July 2012 - March 2013. Detailed history was taken from patients who admitted to the clinic and ultrasonography and in case of necessity colour doppler ultrasonography was done to all applicants and primary dysmenorrhea patients was included for the study. Some previously prepared questions like menarche age, married or not, whether they have children, a family history of dysmenorrhea, FMF family history etc. were asked to patients and control group. Patient group comprises 145 individuals and the average age was 25.61 ± 4 ; the control group includes 135 individuals and the average age was 25.75 ± 4.25 . There was no significantly difference between patient and control group in terms of mean age ($p=0.786$). The age of menarche in the study group and control group were 12.27 ± 0.6 and 12.26 ± 0.5 respectively and there was no statistically difference between two groups ($p>0.05$). When the groups were compared according to children number, dysmenorrhea group and healthy group were 0.52 ± 0.8 and 1.06 ± 1.06 respectively and statistically the control group had more children than study group ($p<0.05$). Family history of dysmenorrhea were 62 (42.8%) in dysmenorrhea group and 24 in control group, and so dysmenorrhea family history was found statistically significant in the etiology of dysmenorrhea ($p<0.05$). When we paid attention for marital status effect on dysmenorrhea, marriage rate were 62.2% and 42.1% in healthy individuals and dysmenorrhea group respectively and this situation was found statistically significant ($p<0.05$). M694V/WT, M680I/WT ve V726A/WT heterozygous mutations are examples for MEFV variants and these mutations were found insignificant between patients and control individuals (respectively $p=0.273$, $p=0.618$, $P=0.793$). Total mutation number were 52 (35.9%) and 29 (21.5%) in dysmenorrhea and control group respectively (p value: 0.008). There is significantly

difference between patient and control group in terms of total mutation ($p < 0.05$). When the dysmenorrhea group and the control group were compared in terms of total allele frequency, the ratio was found higher in dysmenorrhea individuals as expected ($p = 0.005$). However when we evaluated alleles separately among themselves only E148Q allele was found statistically significant in the study group ($p = 0.039$).

Key words: Dysmenorrhea, MEFV gene, FMF disease

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Menstruasyon terimi	3
2.2. Menstruasyonun fizyolojik gerçekleşmesi	5
2.2.1. Üreme Sisteminin hormonal kontrol sistemi	6
2.2.2. Menstrual siklus	7
2.2.2.1. Ovarial siklus	7
2.2.2.2. Endometrial siklus	9
2.2.3. Normal menstrual siklusun özellikleri	11
2.3. Menstrual problemler	11
2.3.1. Premenstrual sendrom	13
2.3.2. Amenore	14
2.3.3. Disfonksiyonel uterin kanama	15
2.3.4. Dismenore	15
2.3.4.1. Primer dismenore	17
2.3.4.1.1. Primer dismenore tanısı	18
2.3.4.2. Sekonder dismenore	18
2.3.4.3. Primer dismenorenin mekanizması	19
2.8.3. Dismenore görülme sıklığı	22

2.3.4.5. Dismenore risk faktörleri	22
2.3.4.6. Dismenorenin sosyoekonomik etkileri	23
2.4. Dismenoreyi önleme ve tedaviye yönelik uygulamalar	24
2.4.1. Dismenore tedavisinde farmakolojik yöntemler	25
2.4.1.1. Prostoglandin sentez inhibitörleri	25
2.4.1.2. Kalsiyum kanal blokörleri	26
2.4.1.3. Oral kontraseptifler	26
2.4.1.4. Transdermal nitrogliserin	26
2.5. Dismenore tedavisinde nonfarmakolojik yöntemler	26
2.5.1. Gevşeme yöntemlerinin kullanılması	26
2.5.2. Masaj uygulaması	27
2.5.3. Akupunktur yöntemi	27
2.5.4. Akupressor yöntemi	27
2.5.5. TENS	28
2.5.6. Spinal manipülasyon tedavisi	29
2.5.7. Egzersiz	29
2.5.8. Diyet	29
2.5.9. B vitamini	30
2.5.10. E vitamini	30
2.5.11. Magnezyum	31
2.5.12. Kalsiyum	31
2.5.13. Balık yağı	31
2.5.14. Çinko	31
2.5.15. Rezene ve gül çayı	32
2.5.16. Kara yılan otu	32
2.5.17. Aromaterapi	33
2.6. Dismenorede ısı uygulaması	31
2.7. Ailevi Akdeniz Ateşi	33
2.7.1. Epidemiyoloji	34
2.7.2. Patogenez	34
2.7.3. Klinik bulgular	35
2.7.4. Kolşisin	36

2.7.5. Genetik	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma grubu	39
3.2. Çalışmada kullanılan araç ve gereçler	41
3.2.1. Aletler ve cihazlar	41
3.2.2. Kimyasal maddeler	41
3.2.3. Çözeltiler	42
3.3. Yöntem	44
3.3.1. Genomik DNA izolasyonu	44
3.3.2. DNA'nın kalitatif tayini	45
3.3.3. DNA'nın kantitatif tayini	46
3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyon tekniği	46
3.5. Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP)	46
3.6. Elektroforez tekniği	47
3.7. MEFV gen analizi	47
3.7.1. PCR/RFLP yöntemi	47
3.7.2. PCR ürünlerinin restriksiyon endonükleaz enzimleri ile kesimi	51
3.8. İstatistiksel yöntemler	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	59
6. KAYNAKLAR	66

KISALTMALAR

GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
LH	: Luteinize edici Hormon
PG	: Prostaglandin
PCR	: Polimeraz Chain Reaction
RFLP	: Restriction fragment length polimorfizm
MEFV	: Mediterranean Fever Gene
FMF	: Familial Mediterranean Fever

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin araştırmaya dâhil edilme ve edilmeme kriterleri	40
Tablo 2: Optimum çoğalmanın gerçekleştiği PCR reaksiyonu karışımı	50
Tablo 3: E148Q, R202Q, M680I, M694V ve V726A bölgeleri için uygun PCR programı	50
Tablo 4: E148Q, R202Q, M680I, M694V ve V726A mutasyonlarının RFLP reaksiyonu karışımları	51
Tablo 5: Hasta ve kontrollerin temel demografik özellikleri	53
Tablo 6: Dismenoreli hastaların temel klinik ve demografik özelliklerinin MEFV geni mutasyon taşıyıcılığına göre gruplandırılması	55
Tablo 7: Dismenore grubunda menstüasyon ile ilgili bazı veriler	56
Tablo 8: MEFV mutasyonlarının dismenoreli hastalar ve sağlıklı kontrollerdeki dağılımlarının karşılaştırılması	57
Tablo 9: MEFV geni R202Q polimorfizminin hasta ve kontrollerdeki genotip ve allel sıklıkları	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Menstrual Siklus	12
Şekil 2. Dismenore patofizyolojisi	17
Şekil 3. 16. kromozomda FMF geninin (MEFV) lokalizasyonu	37

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dismenore üreme çağındaki kadınlarda ve adolesan kızlarda en sık rastlanan jinekolojik şikayettir ve dys (Dis) zor, ağrılı ya da anormal, meno ay ve rhea (re) dökülme, akıntı Yunanca'dan türemiş bir kelimedir (1,2,3). Menstruasyonun kadının normal aktivitesine engel olacak ve ilaç kullanımını gerektirecek düzeyde ağrılı olmasıdır (4, 5). Uterustan kaynaklanan ağrılı menstrüel krampları içine alan bir terimdir (5, 6).

Ağrı sıklıkla, menstrüel kanama başlamadan kısa bir süre önce ya da kanama başladıktan sonra ortaya çıkar ve yoğun menstrüel kanamanın durması ile biter. İlk gün genellikle ağrı çok şiddetlidir. Menstrüel ağrı herhangi bir skala ile kategorize edilemeyen benzersiz bir ağrıdır. Çünkü çoğu kadın düzenli olarak ağrı yaşar ve bu yüzden akut olarak sınıflandırılması mümkün değildir. Diğer taraftan çoğu kadın için her ay düzenli olarak birkaç gün süren bir ağrı olarak yaşandığı için kronik olarak da tanımlanamamaktadır. Menstrüel ağrı ve kronik ağrı birbirine benzer gibi görünmesine rağmen, menstrüel ağrının süresi, yapısı ve yeri önceden bilinebildiği için kronik ağrı olarak genellendirilmesi mümkün olamamaktadır (7).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı otozomal resesif kalıtım gösteren tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır (8). FMF, Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefardik Yahudilerde sık olarak görülse de , Askenazi Yahudileri, İtalyanlar, Polonyalılar, Almanlar ve diğer etnik gruplarda da bildirilmiştir. Hastalık için marenostirin/pyrin kodlayan MEFV geni başlıca sorumludur (9). FMF hastalığının en sık semptomu karın ağrısıdır ve hastaların %90'unda görülür (8). Abdominal ağrının karakteristik özelliği değişkenlik gösterebilmektedir, hafiften şiddetliye, difüz yada lokalize, peritonit ya da ateş birlikteliği ile ya da olmaksızın akut abdomen benzeri tablo görülebilmektedir (10). FMF hastalığı, menstruasyon ve bu ciddi problemi tedaviye yönelik yaklaşım arasındaki ilişki henüz tam olarak bilinmemekte olup gizemini korumaktadır. FMF ataklarının oluşabilmesi için duygusal, fiziksel stres, soğuk maruziyeti, yağlı gıda tüketimi tetikleyici faktör olmakla birlikte menstruasyon görme de FMF için ciddi bir predispozan faktör olabilmektedir. FMF hastalarının %15'inde premenstrual ataklar mevcuttur (12). Bu ilişkiyi

aydınlatmaya yönelik son dönemlerde birçok genetik analiz yapılmaya başlanmıştır. MEFV geni polimorfizmi ya da varyantlarına yönelik yapılan gen analizleri ve çalışmalar incelendiği kadarıyla genellikle E148Q, M694V, F479L, V726A, P369S, A744S, M680I gibi varyantlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Biz bu çalışmamızda FMF tanısı almamış ama menstruasyon döneminde yada öncesinde abdominal ağrı atakları olan hastalarda ya da dismenore şikayetini sıklıkla yaşayıp MEFV gen mutasyon taşıyıcı olabilecek hastaları incelemeyi amaçladık. Bu nedenle primer dismenore tanısı almış olan hastalarda MEFV gen polimorfizmi analizi yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menstruasyon Terimi

Menstruasyon, belirli patolojilere sekonder oluşması haricinde neredeyse tüm kadınlar tarafından tecrübe edilmiş evrensel bir olgu olmasına rağmen, toplumsal dogmalar nedeniyle malesef üzerinde hala net olarak konuşulamamaktadır (13,14).

Menstruasyonun toplum tarafından değerlendirilme biçimi toplumsal kültürlere göre önemli değişiklikler arz etmektedir. Örnek olarak 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 (15,16).

Menstruasyon ile ilgili halk nezdinde diğer herhangi bir konudan çok daha fazla şey yazılmıştır ve yazılmaya da devam etmektedir. Menstruasyon kadınlara özgü fizyolojik bir olay olup gebelikte kaybolmakta, kadın yaşamının ortasına doğru genellikle kaybolmaktadır. İlkel çağlardaki insanlar dahi 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 ve menstruasyon kanamasının nasıl başladığına ya da neden olduğuna ilişkin 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 (17).

1793 yılında Kadınların Hastalıkları adlı yapıtında menstruasyonun nasıl başladığını anlatmış olan Mustitamus şu konuyu aktarmıştır. Havva'nın yasak meyveyi

yemesi nedeniyle Tanrı'nın ceza olarak cinsel arzusunu artırdığını, Adem'in de bu afrodizyakı 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 (17).

15.yüzyılda yaşayan İsviçreli ünlü Doktor Paracelcus, menstruasyonun bir rahatlama, arınma şekli olduğuna inanmıştır. Pliny ise menstruasyonun gerçekleşmesi sayesinde bebeklerin dünyaya gelebildiğini belirtmiştir. Erkek tohumlarının menstrual kanını mayaladığını , böylece 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 inanırken , Aristo bu sayede vücutta toplanan fazla ve eski kanın uzaklaştığını savunmuştur (17).

Doğum ve menstruasyonun gizemleri, insanlığın ilk dönemlerinden beri kadının sahip olduğuna inanılan gizli gücün doğal bir ifadesi olarak da ifade edilmiş ve kabul görmüştür. Bu dönemlerde kadının sahip olduğuna inanılan büyüsel güç ve mucizelerin insan için 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 bu sayede sahip olduğu bu güçten kurtulmak, onu denetlemek ve kullanmak olmuştur. Bu endişeyle kadınlar pek çok kültürde, genellikle çeşitli şekillerde aşağılanmakta ve dışlanmaktadır (17).

Menstruasyon ve ovulasyon arasındaki biyolojik ilişki ancak son yüzyıllarda bulunmuştur ve bu sayede kadın diğer memelilerden ayrılmıştır. Bir asır öncesine kadar menstruasyon olan kadın, cinsel istek (kızışma) dönemindeki hayvanlarla bir tutulmuştur. Kızışma dönemindeki hayvanlar yumurtlama kapasitesinin doruğundadır ve bu onların doğurgan oldukları periyoddur. Ancak bugün kadında menstruasyon döneminde değil, ovulasyonun cinsel istek döneminde olduğu bilinmektedir. 1920'lerin başında Doktor Edgar Allen ve Doktor Edward Daisey'in yaptıkları çalışmalar ve

Corner, Bartelmez, Hartmen ve Marke gibi öncü insanların yaptıkları çalışmalar, deneyler sonucunda menstrual siklus hakkında bir çok bilgi edinilebilmiştir (17).

2.2 Menstruasyonun fizyolojik gerçekleşmesi

Menarş başlamasından menopoz dönemine kadar üremeye yönelik her ay tekrarlanan hormonal değişiklik ve kanama ile karakterize, özellikle genital sistem olmak üzere tüm organizmanın fonksiyonlarını etkileyen siklik değişikliklere menstrual siklus denir (18,19).

Hipotalamustan salgılanan gonadotropin releasing hormon (GnRH) hipofizi pozitif yönde uyararak, bilateral overlere etki eden gonadotropin sekresyonuna neden olur. Uyarılan overlerde cevap olarak hem gamed gelişimi hem de steroid sekresyonu meydana gelir. Normalde bu durum otonom sinir sistemi hakimiyetindedir ancak çevresel faktörler dediğimiz emosyonel durum, ışık, koku ve ses gibi farklı uyarılar hipotalamusa gelebilir ve bu uyarılar hipotalamusta nöral sinyallere dönüşerek menstrual siklusu pozitif ya da negatif yönde etkileyebilir (18).

Bilateral overlerden salınan östrojen ve progesteron ise endometrial tabakayı düşünülmesi olası gebelik için hazırlarken , aynı zamanda hipotalamus ve hipofizi etkileyerek (feed-back etki) gonadotropin sekresyonunu kontrol eder. Eğer gebelik oluşmazsa gebelik endometriumu (desidua) bozularak dökülür (menstruasyon) ve yeni bir siklus başlar.

Menstruasyonun tam olarak oluşması için 5 temel etken gereklidir.

- a. Hipotalamustan pulsatil GnRH uyarısı sorunsuz olmalı,
- b. Hipofiz, overlerin stimülasyonunu sağlayabilecek kadar gonadotropin salgılayabilmeli,
- c. Overlerde folikül bulunmalı ve foliküllerde östradiol sentez ve sekresyonu için enzimatik mekanizmalar intakt olarak çalışmalı,
- d. Endometrial tabaka hormonal uyarılara cevap verebilmeli,
- e. Menstrual kan akımı drenajı için genital sistem anatomisi normal yapıda olmalıdır (18).

2.2.1. Üreme sisteminin hormonal kontrol sistemi

Hipotalamus

Üreme sisteminin eksiksiz çalışabilmesi için üst merkez olarak kabul edilen endokrin bir bezdir. Hipofiz bezi ile hipotalamus arasında zengin damar ve sinir bağlantısı bulunmakta ve hipotalamusta üretilen hormonlar portal kapiller tarafından hipofiz ön lop sinüslerine taşınmaktadır. Hipotalamusa spesifik nöronlar, hipotalamusa ait salıcı hormon(releasing hormon- RH) ve engelleyici hormon (inhibiting hormon- IH) salgılamaktadır. Bu sayede hipofiz ön lop hormonlarının sekresyonu düzenlenebilmektedir. Çevresel (ortam değişikliği, sınav) ve emosyonel (heyecan, üzülmeye) etkenler hipotalamusu etkileyerek, onun siklusu kontrol işlevinde değişiklikler yapabilmektedir (19,20)

Hipofiz

Hipofiz, hipotalamustan gelen uyarılara bağımlıdır ve gonadotropinlerin verileri de hipotalamik uyarının frekans ve büyüklüğüne dayanır. Hipofizden salınan gonadotropinler olan folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH)'nin başlıca hedefleri overlerdeki ovumları içeren foliküllerdir. Üreme olayında hipofizin esas görevi, FSH ve LH sentezi ve salgısını gerçekleştirmektir.

Gonadotrop Hormonlar

a.Folikül stimulan hormon (FSH) : Overde bulunan foliküllerin erken maturasyonundan sorumludur, daha sonra foliküler maturasyon için FSH ve LH'nin folikülü birlikte etkilemesi gerekmektedir (20).

b. Luteinize edici hormon (LH) : FSH ile birlikte ovulasyonu sağlar ve korpus luteum oluşumunda rol oynar (20).

Ovarial hormonlar

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

a. Östrojenler: Overlerin teka hücrelerinde üretilir. Üç tip östrojen vardır. En kuvvetlisi östradiol (E2)'dür. Östron (E1) çok daha zayıf etkilidir. Östradiol ve östronun metaboliti estriol (E3)'dür (20).

b. Progesteron: Normal gerçekleşen bir siklusta progesteron korpus luteumdan salgılanır. Siklusun ikinci yarısında endometriumun sekretuar fazında biyokimyasal ve morfolojik değişiklikleri düzenler. Bu hazırlıkların amacı vücudu gebeliğe hazırlamaktadır. Progesteron gebelikte endometriumun yıkılmasını engellemeye çalışarak gebeliğin devam etmesini sağlamaktadır (20).

c. Androjen: Overlerin androjen sentez yeri teka hücreleridir ve daha sonra androjen, granuloza hücrelerinde östrojenlere dönüştürülür (20).

2.2.2. Menstrual Siklus

Menstrual siklusun birinci günü olarak menstruasyon kanamasının başlama günü kabul edilir. Menstrual siklus;

1. Ovarial ve
2. Endometrial siklus olarak iki kısımda incelenmektedir (17,19).

2.2.2.1. Ovarial siklus:

Puberte ile başlayarak cinsel olgunluk çağına kadar devam eden ve overlerde her ay tekrarlanan morfolojik ve fonksiyonel değişimlerin en önemlisi, ovulasyonla dışı üreme hücresi olan ovumun serbestleşmesidir. Ovarial siklusun görevi, fertilizasyon için oosit II, birinci mayoz bölünmeyi geçirmiş, 23 kromozumlu dışı cins hücresini üretmektir (19,21).

Overlerdeki siklus değişiklikleri 3 basamakta gerçekleşmektedir.

- Foliküler faz
- Ovulasyon
- Luteal faz

Yenidoğan kız çocuğunun overlerinde yaklaşık 300-500 bin primordial folikül mevcuttur. Puberte başlama döneminde bu sayı 300 bin dolaylarına inmektedir. Cinsel olgunluk çağında (ortalama 30-40 yıl) bu foliküllerin 400-450 tanesinin ovulasyon şansı vardır. Diğerleri gelişmeye başladıktan sonra değişik basamaklarda atrofiye uğrayarak elimine olurlar (19,20,21).

a. Foliküler faz : Bu fazda folikül olgunlaşması meydana gelir. Ortalama olarak 12-14 gün arası devam eder. Bu faz FSH etkisinin altındadır. Endometrial siklusun desquamasyon (menstruasyon-dökülme) safhasının sonuna doğru ovaryumlarda birçok yeni folikül, FSH'nın etkisi ile olgunlaşmaya başlar. Her bir folikül belirli miktarlarda östrojen salgılar. Bir folikül diğerlerinden daha hızlı gelişir ve daha fazla östrojen salgılamaya başlar. Gelişen folikül, graaf folikül adını alır. Folikülden salgılanan östrojen, folikül hücrelerinin içine dolmaya başlar. Bu sırada folikül etrafında, over dokusundan farklı olan iki hücre dizisi gelişir. (Dış tabaka teka eksterna, iç tabaka teka interna olarak adlandırılır.) Ovulasyonun gerçekleşmesine yakın zamanda, östrojenin etkisiyle folikül içindeki oosit I büyür ve I. Mayoz bölünmesini gerçekleştirerek oosit II adını alır (19).

b. Ovulasyon : Graaf folikülü içinde giderek artan foliküler mainin iç basıncı, teka internadaki damarların dış basıncı ile en ince yerinden çatlar ve oosit II beraberinde folikül hücreleri ve foliküler mai ile beraber overlerden atılır. Bu olaya ovulasyon denir. Ovulasyonla hazırlanarak atılan oosit II, birinci mayoz bölünmeyi geçirmiş 23 kromozumlu dişi cins hücresidir. Ovulasyon siklusun yaklaşık 12-14. (menstrual kanamanın ilk başlama gününden itibaren) günlerine rastlar. Bu sırada östrojen hormonu kanda en yüksek düzeydedir. Bu nedenle de FSH baskılanmış, LH ise stimüle edilmiş düzeydedir (19).

c. Luteal faz: Ovulasyondan sonra ilk 3 günde (14-17. günler) geride kalan folikül içine kolesterol yığılır ve sarı bir renk alır. Bu nedenle de bu oluşuma sarı cisim ya da korpus luteum adı verilir. Ovulasyon gerçekleşmesinden daha sonra korpus luteumdan daha çok progesteron daha az östrojen salgılanmaya başlar. Progesteron sadece ovulasyonun olduğu durumlarda kanda mevcuttur. Korpus luteumun en olgunlaştığı zaman ovulasyondan bir hafta sonraya yani siklusun 21. gününü denk gelir. Bu zaman fertilize ovumun implantasyon (endometriuma yerleşme) günüdür. Eğer ovum fertilize olmamış ise korpus luteum menstruasyondan bir hafta önce gerilemeye

başlar. Östrojen ve progesteron hormonlarının düzeyi birlikte gerileyip düşmeye başlar. Bu gerileme fazının sonunda korpus luteum beyaz bir renk alır. Bu oluşuma korpus albicans adı verilir. Hormon salınımı tamamen kesildikten sonra menstrual kanama başlar. Luteal faz ovulasyondan sonra 13-15 gün devam eder (19).

2.2.2.2. Endometrial siklus

İkinci bir siklus olan endometrial siklus, ovarial siklus tarafından etkilenecek fertilize ovumun implantasyonu için hazırlanan endometrial tabakada görülür (19).

- **Bazal tabaka:** Myometriuma en yakın tabaka olup, siklus değişikliklerine katılmaz. Her siklusun sonunda endometriyumun tekrar yapılanmasında temel rol oynar. Hormonal değişikliklere çok az cevap verir. Bu tabakanın diğer adı **zona basalis**' tir.

- **Fonksiyonel tabaka:** Siklus değişikliklerine aktif katılan tabaka olup, 2 tabakası vardır. Zona spongiosa ve zona kompakta. Zona spongiosa endometrial glandları kapsayan yapıdır. Zona kompakta 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 (19).

Ovarial siklus gibi endometrial siklus da fazlara bölünmüştür. Bunlar;

- Proliferatif faz
- Sekretuar faz
- Menstrual fazdır

- **Proliferatif faz :** Menstruasyonu takiben fonksiyonel tabaka, bazal tabakadan yeniden yapılanma aşamasına girer. Bu yapılanmayı sağlayan ana hormon östrojendir. Diğer bir tarifile endometriyumun proliferatif fazı ovarial siklusun foliküler fazının kontrolü altındadır. Östrojen endometriyumun epitelini çoğaltarak (proliferasyon) kalınlaşmasına neden olur. Ovulasyon süresine kadar da proliferasyon devam eder. Bu sırada zona spongiosadaki glandlar uzar ve damarlaşma artar. Ovulasyon zamanında

endometriumun kalınlığı 3-4 mm'ye ulaşır. Proliferatif faz menstrual fazın başlangıcından yaklaşık 5.günde başlar ve ovulasyona kadar yaklaşık 14.güne kadar devam eder (19,20).

- **Sekretuar faz:** Ovulasyondan menstruasyonun başlangıcına kadar geçen zaman dilimidir. Menstrual döngünün 13-28. günlerini kapsar. Ovulasyonu takiben korpus luteumdan salgılanan progesteronun etkisiyle endometrial tabaka kalınlaşmaya başlar. Sekretuar faz, ovarial siklusunun luteal fazının kontrolü altındadır. Ovulasyondan bir hafta sonra endometrium tamamen gelişmiştir. Binlerce mikroskopik kan damarı spongios dokusunun çevresini sarmıştır. Bu sırada (menstrual siklusun yaklaşık 20.günü) endometriumdaki biyokimyasal aktivite maksimum seviyesine çıkmıştır. Uterusa oksijen ve besin sağlanması vaskülarizasyonla oluşur ve bu durum da hormonal kontrol altındadır. Bu esnada endometrium fertilize ovumun yerleşmesi için hazır durumdadır. Ovulasyondan sonra 24-48 saat içinde fertilizasyon meydana gelme ihtimali vardır. Eğer fertilizasyon olmaz ise, korpus luteum geriler ve kandaki östrojen-progesteron düzeyleri düşer. Endometriumun fonksiyonel tabakası geriler ve iskemi görülür. Endometrium menstruasyona artık hazırdır. Ovulasyondan sonra 14 gün süren bu faza aynı zaman da premenstrual faz da denir (19,20).

- **Menstrual faz :** Korpus luteum dejenere olduğunda, ürettiği hormonlar da salgılanamaz ve seviyeleri geriler. Bunun sonucunda endometrium tabakasında gerileme başlar ve menstruasyon gelişir. Endometriumdaki spiral arterler menstruasyonun meydana gelmesinde anahtar rol üstlenirler. Bu arterler ovarial hormonlara karşı çok duyarlılardır. Östrojen ve progesteronun kandaki düzeyinin düşmesi ile bu arterlerde spazmotik aktivite görülür. Fonksiyonel tabakaya kan akımı azalır ve iskemi ortaya çıkar. İskemi sonucu hücreler ölür, kan damarlarında nekroz ve kanama görülmeye başlar. Endometriumun 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 (19,20).

2.2.3. Normal menstrüel siklusun özellikleri

Menarş: 11-15 yaşları arasında görülür, ortalama yaş 12-13'tür.

Süre : 5±3 gün

Sıklık : 28± 7 gün

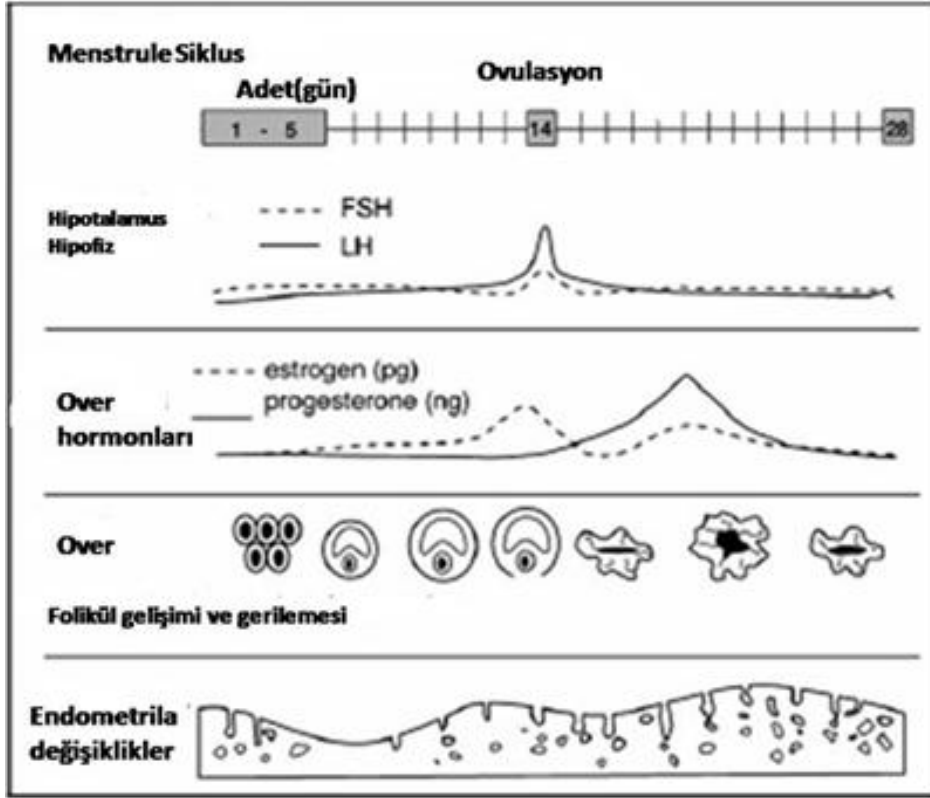
Miktar: Ortalama 30 ml (20-100 ml) (18,19)

Karakteri : Servikal mukus, vajen epitelyum hücreleri, endometriumun fonksiyonel tabakası ve kan içerir. Koyu kırmızı renkte ve pıhtısızdır.

2.3. Menstrüel Problemler

Menstrüel döngü problemleri, dünyanın her yerinde sağlık ve toplum üzerine etkileri olan, yaklaşık olarak adolesan kızların %75 gibi büyük bir çoğunluğunu etkileyen ve yaygın bir şekilde tıbbi tedavi aranmasına neden olan önemli bir problemdir (59).

Toplumda en çok karşılaşılan menstrüel sorunlar dismenore, premenstrüel sendrom, amenore ve disfonksiyonel uterin kanamadır (4,27). Hong Kong'da Çinli adolesan kızların menstrüel problemlerini belirlemek amacı ile yaptıkları çalışmada, dismenore %68.7 , menstrüel semptomlar %37.7 , menoraji %17.9 (22) ; Hindistan'da aynı amaçla yapılan çalışmada ; dismenore %67.2 , premenstruel sendrom %63.1 oranında yaşandığı belirlenmiştir (24). Türkiye'de üniversitede öğrenim gören öğrencilerin menstruasyon problemlerini ele alan bazı çalışmalarda ise dismenore %89.5 , menstrüel düzensizlik %31.2 , disfonksiyonel uterin kanama %5.3 oranındadır .



Şekil 1 : Menstrual Siklus (<http://www.antiaging.org.tr/> Erişim tarihi: 01.06.2014)

Yapılan çalışmalarda en çok yaşanan problemin dismenore olduğu görülmüştür (22,23,24).

2.3.1. Premenstrüel Sendrom

Yıllarca premenstrüel dönemde ortaya çıkan pek çok semptom ifade edilse de, çoğunlukla psikosomatik bir durum olarak algılanmıştır. İlk kez 1931 yılında Frank “premenstrüel gerilim” olarak isimlendirmiş olup 1953 yılında Grene ve Dalton bu durumu hem somatik hem de psikolojik öğeleri içeren “premenstrüel sendrom” adı altında tanımlamışlardır. Uzun yıllar geçmesine karşın halen bu sendromun epidemiyolojisi ve patolojisi çözümlenememiştir (25,26,27).

Yapılan bir kısım çalışmalar neticesinde kadınların %30-40'ının bu sendromdan etkilendiği belirlenmiştir. İnsanlar arası iletişimi ve normal günlük aktiviteyi engelleyecek dercede davranış bozuklukları ile karşımıza çıkan, fiziksel ve psikolojik bulguları kapsayan ve her luteal fazla siklik olarak görülen bir sendromdur (26). Kadınların %80-90'ında premenstrüel dönemde kişiye ileri derecede rahatsızlık verebilecek boyutta bir veya birden fazla semptom olabilir. Buna “premenstrüel molimine” denir. PMS'de görülebilen bir çok semptom organik ve psikolojik hastalıklarda görülebilir. Bu nedenle bu sendromda aşağıda belirtilen özellikler mutlaka aranmalıdır:

1. Organik bir neden olmamalıdır.
2. Semptomlar siklik olmalı ve siklusun ikinci yarısında ortaya çıkmalıdır. Her siklуста bu belirtiler aynı şiddette görülmeyebilir.
3. Foliküler fazda en az yedi gün tamamen asemptomatik olmalıdır.
4. Menstruasyonun başlaması ile semptomlar kaybolabilir.
5. Siklik ovaryan aktivite ile ilgili değildir. Prepubartal, postmenopozal ve gebelik dönemlerinde görülmez.
6. Menstruasyon şart değildir. Histerektomi olmuş ve overleri korunmuş kadınlarda da görülebilir.
7. Semptomlar hastanın yaşamı ve iş kalitesini etkileyecek düzeyde olmalıdır.

Bu sendrom başlığı altında incelenen 150 semptom ve bulgunun birinin ya da birkaçının görülmesi ve bu semptomların menstruasyondan sonra ortadan kalkması ile tanımlanmaktadır. Bu belirti ve bulgular PMS ile ilişkilendirilmiş ancak laboratuvar testleri ve PMS ile ilgileri doğrulanmamıştır. Bu sendromun en önemli özelliği semptomların siklik olarak ortaya çıkması ve semptomların başlama ve bitme sürelerinin menstrüel siklus ile paralellik göstermesidir (27,28).

Psikolojik olanlar	Fiziksel olanlar
İrriatabilite	Ekstremitte ödemi
Depresyon	Ağırlık artışı
Labil ruh hali	Konstipasyon
İştah açılması	Sıcak basmaları
Kızgınlık, öfke, hiddet	Memelerde hassasiyet
Letarji ve yorgunluk	Baş ağrısı
Unutkanlık	Akne
Konsantrasyon bozukluğu	Rhinitis
Uyku değişiklikleri	Nabız artışı (b13)

Premenstrual sendrom bazı psikolojik-fiziksel bulgular

Bu semptomlar hafif, orta, şiddetli şeklinde de değerlendirilmeye tabi tutulabilir. Üreme çağındaki kadınların %80-90'ında premenstrüel molimina (25,27) , %30-40'ında da premenstrüel sendrom vardır (25).

2.3.2 Amenore

Üreme fonksiyonunun devam ettiği yıllarda menstruasyon kanamasının olmamasıdır. Amenore aslında bir hastalık olmayıp, semptomdur. Primer, sekonder ve fizyolojik olmak üzere 3'e ayrılır (29).

Primer amenore: Adolesan çağıdaki bir kızın 16 yaşına kadar menarş olamamasıdır.

Sekonder amenore: Menstrüel siklusu olan bir kadında, menstruasyonun üç aydan daha uzun bir süre olamamasıdır.

Fizyolojik amenore: Kadın yaşamının belirli dönemlerinde görülen amenore tamamen fizyolojiktir. Bu dönemler; puberte öncesi, gebelik, laktasyon ve menopoş sonrası dönemi kapsar (29).

2.3.3 Disfonksiyonel Uterin Kanama

Sistemik veya lokal bir hastalığı olmamasına rağmen ortaya çıkan menstrüel düzensizlikleri tanımlamak için kullanılabilen bir terimdir.

Siklus genellikle ovulasyonsuzdur ve endometrium sürekli östrojen hormonu etkisiyle hiperplazik bir durumdadır. Hiperplazide, endometriyumun yıkımı uzun ve zor olduğu için sürekli ve şiddetli kanama görülür (29).

2.3.4 Dismenore

Üreme çağındaki kadınlarda ve adolesan kızlarda en çok rastlanan jinekolojik şikayet olan dismenore (23,30,31,32), dys (Dis) zor, ağrılı ya da anormal, meno ay ve rhea (re) dökülme, akıntı Yunanca'dan türemiş bir kelimedir (1,2,3).

Menstruasyonun kadının normal aktivitesine engel olacak ve ilaç kullanımını gerektirecek düzeyde ağrılı olmasıdır (4,5,34). Uterustan kaynaklanan ağrılı menstrüel krampları içine alan bir terimdir (5,6).

Ağrı sıklıkla, menstrüel kanama başlamadan kısa bir süre önce ya da kanama başladıktan sonra ortaya çıkar ve yoğun menstrüel kanamanın durması ile biter. İlk gün genellikle ağrı çok şiddetlidir.

Menstrüel ağrı herhangi bir skala ile kategorize edilemeyen benzersiz bir ağrıdır. Çünkü çoğu kadın düzenli olarak ağrı yaşar ve bu yüzden akut olarak sınıflandırılmaz. Diğer taraftan çoğu kadın için her ay düzenli olarak birkaç gün süren bir ağrı olarak yaşandığı için kronik olarak da tanımlanamaz. Menstrüel ağrı ve kronik ağrı birbirine benzer gibi görünmesine rağmen, menstrüel ağrının süresi, yapısı ve yeri

önceden bilinebildiği için kronik ağrı olarak genellendirilmesi mümkün olamamaktadır (7).

Dismenore daha çok özellikle alt abdominal kadranda lokalize, doğum ağrısına benzer şiddetli bir ağrıdır. Ağrı suprapubik bölge ya da alt abdomende olabileceği gibi bel, üst bacaklara yayılabilir. Yapısı pelvik bası kramp, şiddetli veya hep hissedilen (künt) bir ağrı şeklinde tanımlanabilir (1,6,35). Kadınların yarısına yakını menstruasyon döneminde orta derece ya da şiddetli semptomlar yaşadıklarını ifade etmekteledir. Bu semptomlar hayat kalitesini o kadar negatif yönde etkilemektedir ki bu semptomlar okula, işe gitmeyi ve sosyal aktivitelere katılmayı engellemektedir (6,36,37). Semptomlar (bulantı, kusma, baş ağrısı, diyare, yorgunluk, irritabilite ve daha düşük oranda baş dönmesi ve bayılma) sık ve şiddetli yaşanabilmesine rağmen birçok kadın tıbbi yardım için başvuruda bulunmamaktadır (36,37,38). Yaşanan ağrı ile beraber görülen bu semptomlar kadının fiziksel konforunda da belirgin düşüğe neden olmaktadır.

Weismann ve arkadaşları (2004) 404 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada dismenoreyi bir skala ile değerlendirmişlerdir. Bu skalaya göre kadınlar;

0= Dismenore yok

1= Hafif minimal (çalışabilir ancak rahatsızlık hissediyor.) %51-53 arasında

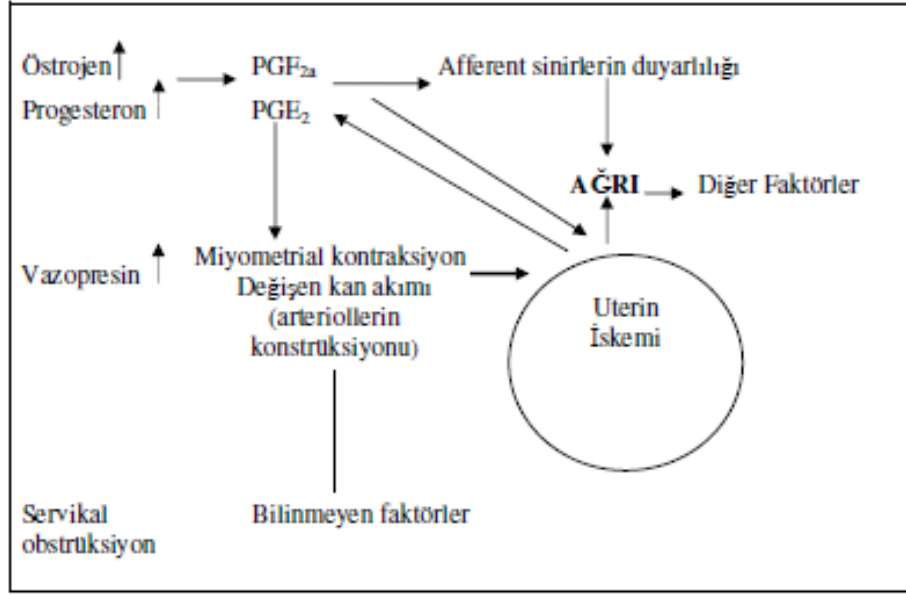
2= Orta (çalışabilir ancak oldukça rahatsızlık hissediyor.) %20-22 arasında

3= Şiddetli (iş kaybı vardır, kişi yataktan çıkamaz.) %2-4 arasında yaşadığını belirtmişlerdir (39).

Dismenore iki şekilde sınıflandırılmaktadır.

· Primer dismenore

· Sekonder dismenore (4,23,40)



Şekil 2 : Dismenore patofizyolojisi (33,41)

2.3.4.1. Primer dismenore

Adolesan dönemdeki en yaygın jinekolojik şikayet olan primer dismenore, pelvik anatomisi normal olan kadınlarda görülen ağrılı menstruasyon olarak tanımlanmaktadır(42,43). Primer dismenore genellikle menarştan 6-12 ay sonra ya da en fazla üç yıl içinde görülmeye başlar (3,23).

Primer dismenore iki grupta incelenmiştir.

- **Konjestif primer dismenore** : Menstrual ağrının menstruasyon başlamadan birkaç gün içinde başlamasıdır. Premenstrual dönemde alt abdomende dolgunluk, bazen memelerde ve bileklerde şişlik ve diğer premenstrual semptomları içeren letarji, depresyon, irritabilite görülebilir (2,4,45).

- **Spazmodik primer dismenore**: Menstrual ağrının menstruasyonun birinci ya da ikinci gün görülmesidir. Ovarian ve uterin sinirler tarafından kontrol edildiği ifade edilmektedir. Spazmlar akut, intermitan, alt abdomende, sırtta ya da uyluk kısmında görülebilir (2,4).

Yapılan çalışmalarda; konjestif dismenore yaşayan kadınların, ağrı yaşama durumlarının menstrual fazda da devam ettiği, hatta spazmodik dismenoresi olan kadınlardan daha fazla ağrı yaşadıkları belirlenmiştir (4).

2.3.4.1.1. Primer dismenore tanısı

Primer dismenore tanısında en önemli kriter anamnezdır. Adolesanlarda cinsel aktivite başlamadıysa pelvik muayene yapma gereği yoktur. Menstruasyona özgü dikkatle alınan anamnezle tanı koymak mümkündür (6,23). Primer dismenoredeki tanı kriterleri;

- Dismenore menarştan kısa bir süre sonra (2 yıl içinde) başlar
- Herhangi bir pelvik patoloji bulunmamaktadır
- Ağrı genellikle suprapubik bölgede olup kramp ve spazm şeklindedir
- Ağrı genellikle menstrual kanama ile birlikte başlar ve 48-72 saat içinde sonlanır (30,46).

2.3.4.2. Sekonder dismenore

Sekonder dismenore, primer dismenoreden daha geç ortaya çıkmaktadır. Menarştan yıllar sonra başlayan dismenore, genellikle sekonderdir ve ağrı çoğunlukla 2-3 günden daha uzun sürer ya da menstruasyon boyunca görülür. Sekonder dismenorenin anovulatuvar sikluslarla ilgili olabileceği düşünülmektedir (4,6).

Sekonder dismenorenin, genital yol obstruksiyonları, endometriozis, pelvik enflamatuvar hastalık (PID), menoraji, menstrual siklus düzensizlikleri, uterin fibroidleri ve polipler, servikal stenoz, ovarian neoplazmlar gibi pelvik patolojilere, rahim içi araca (RİA) bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi irritabl barsak sendromu gibi gastro intestinal sistem hastalıklarına bağlı olarak da gelişebildiği belirlenmiştir (3,4,6).

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	Sırt ağrısı,yorgunluk,menoraji, disparoni

2.3.4.3. Primer dismenorenin mekanizması

Primer dismenorenin etyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir (36,42,47). Ancak birçok teori mevcuttur. Milattan sonra 400'lü yıllarda Hipokrat servikal stenoza dismenore nedeni olarak düşünmüştür (20). Etiyolojik mekanizmalara baktığımızda psikolojik, endokrin ve uterustan kaynaklanan etkenler karşımıza çıkmaktadır (47).

Psikolojik ve davranışsal faktörler de geçmişte primer dismenorenin sebebi olarak düşünülmüştür. Ancak ilerleyen zamanlarda bu faktörlerin ağrı üzerinde etkili olduğu ancak oluşumunda etki göstermediği anlaşılmıştır (47).

Primer dismenorede ağrı uterus kontraksiyonlarının artışı sonucu ortaya çıkar. Bu kontraksiyon artışının yanında, uterustaki iskemi de özellikle künt ağrı patogeneğinde rol oynar. Özellikle bazal metabolizma tonus 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 (47).

Yapılan çalışmalarda menstruasyon sırasında uterus kontraksiyonlarının 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 (47,48). Uterus istirahat 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.

Etyoloji için faktör arayışları, birlikte görülen diğer semptomlar da göz önüne alındığında prostaglandinleri (PG) ön plana itmiştir (29,42,44). 1957 yılından bu yana başlatılan çalışmalar günümüze kadar aşağıdaki sonuçları ortaya çıkarmıştır (47,49).

- Primer dismenoreli kadınların menstrüel kanlarında ve endometriumlarında prostaglandin F2 α (PGF2 α) daha yüksektir. Semptomların şiddeti PGF2 α düzeyleri ile paralellik göstermektedir (36,42,50).

- PGF2 α düzeyi sekretuar fazfa proliferatif faza oranla üç kat daha yüksektir (47).

- Dismenore şikayeti bulunmayan normal kadınlara dışarıdan prostaglandin veya dismenoreli kadın plazması verilmesi ile oluşan belirtiler dismenore ile benzerlik göstermektedir (23,47).

- Prostaglandin sentez inhibitörü ilaçların kullanılması sonucu uterus tonus aktivitesi azalırken eşlik eden semptomlar da gerilemektedir (47).
- Prostaglandinler ayrıca uterustaki sensitif sinir uçlarını ya direkt kimyasal yolla ya da indirekt olarak bradikinin türevi maddelerin etkilerini artırması mekanizmasıyla uyarırlar (47,49).
- PGF2 α 'daki artışa sekonder prostosiklindeki azalma ile güçlü uterin kontraksiyonlar ve vazokonstriksiyonlar olur. Bu da uterin hipoksi ve ağrıya yol açar (23,42,48).

Menstruasyon öncesinde luteal fazın sonunda, korpus luteum gerileyerek progesteron düzeyinde azalma görülür. Bu azalma nedeniyle: lizozimlerin stabilitesi bozulur ve hücre membranındaki fosfolipitler etkilenir. Menstruasyonun hemen öncesinde ya da menstruasyonun başlangıcında fosfolipitler, lizozomal enzimler ve fosfolipaz A2 ile parçalanarak, prostaglandinlerin öncüsü araşidonik asit üretilir. Araşidonik asit daha sonra siklooksijenaz yoluyla prostaglandinlerin (PGF2, PGE2, PGF2 α , PGI2) ve trombaksanların lipooksijenaz yolu yoluyla da lökotrienlerin üretimine sebep olur. Prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve trombaksanların kapillerlerde vazokonstriksiyon yapmaları sonucunda da dismenore görülmektedir (4,36,44).

Primer prostaglandinler olan PGF2 alfa ve prostaglandin E (PGE) sentezlendikten sonra, endometriumdaki ven duvarlarından difüzyonla myometrium üzerine hareket ederler. Endometrial prostaglandin düzeyinin özellikle PGF2 α 'nın, siklusun luteal ve menstrual fazı boyunca artması, uterin kontraksiyonları uyararak, kan akımında azalmaya, uterin hipoksi ve iskemiye yol açarak menstrüel ağrının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (4,51) . Menstrüel kanama miktarı ise, myometrium ve kan damarları üzerinde kontraksiyon etkisini kontraksiyon yaparak gösteren PGF2, PGE2 ve vazodilatasyon etkisine sahip PGI2'nin sentezine bağlı olarak değişmektedir (4).

Dismenore patogenezinde lökotrienlerin rolü tam olarak araştırılmamış olmakla birlikte; inflamasyonda etkili olmaları, düz kas kontraksiyonu yapmaları ve uterusta akciğer dokusundaki kadar lökotrien reseptör bölgesi gösterilmesiyle dismenore

patogenezinde de, özellikle antiprostoglandin tedaviye cevap vermeyen hastalar için önemli olabilecekleri tahmin edilmektedir(4).

Harel ve ark.'ı (2004) lökotrienlerin reseptörü olan ve astım tedavisinde kullanılan lökotrien antagonisti montelukastın menstruasyon başlamadan önce dismenore tedavisinde kullanılmasının yararlı olacağını ve yaşanan diğer semptomları azaltacağını öne sürmüşlerdir (53).

2.3.4.4. Dismenore görülme sıklığı (prevalansı)

Dismenore, reproduktif yaştaki kadınların yaygın bir sorunudurç Dismenore prevalansı ile ilgili çok fazla çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, prevalansın çok farklılık gösterdiği, büyük olasılıkla bu farklılıkların, veri toplama 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. Bazı çalışmalar, dismenoreyi primer ve sekonder olarak ayırmışlar, bazıları 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 (5,33) Ülkemizin değişik bölgelerinde ve değişik yıllarda yapılan çalışmalar da diğer literatür bilgilerini destekler nitelikte olup, dismenore prevalansı %45.3 - 89.5 olduğu anlaşılmaktadır.

2.3.4.5. Dismenore risk faktörleri

Literatür incelendiğinde yaş faktörünün dismenore semptomlarının yaşanmasında belirleyici etken olduğu belirtilmektedir (56). Adolesanlar erişkin kadınlardan daha fazla ağrı ve semptom yaşarlar. Dismenorede yaşanan şiddetli ağrının erken menarş, menstruasyon esnasında kanamanın artması ve aile öyküsü ile ilgili

olabileceği düşünülmektedir. Doğum yapan kadınların daha az ağrı yaşadığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (56). Gürel ve arkç (1998), dismenore ile yaş, parite, düşük yapma ve evlilik süresi arasında ilişki bulunmadığını ifade etmişlerdir (57).

Harlow ve Park (1996), erken yaşta menarş olma, menstruasyonun 7 günden fazla sürmesi, iki menstrüel siklus arasındaki süre, aşırı kilo, sigara kullanma ve alkol tüketiminin dismenoreyi arttırdığı belirtmişlerdir (56).

Sigara kullanımının primer dismenore ağrısını daha şiddetli yaptığına yönelik çalışma bulguları vardır (31). Son yıllarda yapılan çalışmalarda çevre kirliliğinin ve pasif sigara içiciliğinin de dismenore oluşması üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (58). Özellikle günde 10-30 adet sigara içen kadınlarda dismenore yaşama oranının iki kat arttığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (59,60) . Messing ve ark. (1993) yaptığı çalışmada, erken yaş, sigara, RİA kullanımı ve kötü çalışma koşullarının (soğuk ve rutubetli ortam vb.) dismenore yaşama riskini arttırdığını belirtmişlerdir. Ancak parite ve vücut ağırlığı ile ilişki bulamamışlardır (61).

Sosyal destek yoksunluğu, stres, yaşam tarzındaki değişikliklerin dismenorenin artmasına neden olabildiği, düşük sosyo-ekonomik durumun da dismenore üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca obezite, fiziksel aktivite ve alkol kullanımının dismenore üzerine etkisi hala tartışmalıdır (52,62).

2.3.4.6. Dismenorenin sosyo ekonomik etkileri

Yapılan bir çok çalışma, dismenore nedeni ile kız öğrencilerin %10-52'sinin okula devam etmediğini, günlük, sosyal, akademik ve spor aktivitelerinin negatif etkilendiğini göstermiştir (42,50,54). Nig ve ark. (1992) 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 (63). Ayrıca bu durumun yıllık 600 milyon iş saatine ve 2 milyar dolarlık iş gücü kaybına neden olduğu bildirilmiştir (59,64).

2.4. Dismenoreyi Önleme ve Tedaviye Yönelik Uygulamalar

Dismenore kişinin sadece sağlığını değil aynı zamanda çalışma saatlerinin kaybı ile birlikte ülke ekonomisini doğrudan etkileyebilen bir hastalıktır. Araştırmacılar menstrüel problemlerin yaşam kalitesini, kişinin konforunu etkilediğini, tedavisinin önemli olduğunu fark etmişlerdir. Bundan dolayı dismenore tedavisi çok daha büyük bir önem arz etmektedir (5,65) .

Dismenore durumu önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak görülmektedir. Dismenoreyi engellemeye yönelik uygulamalar, myometrial tonusun düzenlenmesi, ovulasyonun inhibisyonu, prostaglandinlerin üretiminin azaltılması gibi hastalığın patofizyolojik basamaklarına yöneliktir. Tedavi biçiminin düzenlenmesi, menstrüel siklusun özelliği, kontrasepsiyon gereksinimi, bireyin yaşı ve semptomların şiddeti ile ilişkilidir (4). Brunett ve arkının yaptığı çalışmada (2005) dismenore nedeniyle doktora başvuranlardan %28'i orta şiddette ağrı yaşadıklarını, yarısından fazlası da ileri şiddetli ağrı yaşadıklarını belirttikleri saptanmıştır (55). Çıtak'ın yaptığı çalışmada, dismenore semptomlarını azaltmak için öğrencilerin çoğunluğunun yatarak dinlendikleri; %71.7'sinin analjezik kullandığı; %62.1'inin ağrı başladığında aldığı, %40.2'sinin ağrı kesici olarak non-steroid antiinflammatuar ilaçları kullandıkları ve doktor tavsiyesi ile ilaç kullananların oranının %32.6 olduğu belirlenmiştir (4). Campbell ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da dismenore yaşayan adolesanların %70'inin reçetesiz ilaç kullandığı saptanmıştır (66). Brunette ve arkç yaptıkları bir çalışmada da dismenore yaşayan kadınların %77'si, şiddetli dismenore yaşayanların %82'sinin reçetesiz ilaç kullandıkları, reçeteli analjezik kullanımının oranının %14 olduğu, %14'ünün oral kontraseptif kullandığı, %14'ünün bitki ve vitamin desteği aldığı, %40'ının sıcak su şişesi ya da ısı bandı, %14'ünün hiçbir şey kullanmadığını belirtmişlerdir (55). Buna karşın 706 Latin Amerikalı adolesan ile yapılan başka bir çalışmada da dismenore yönetiminde dinlenme (%58), ilaç kullanımı (%52), ısı uygulaması (%26), egzersiz (%15), bitki tedavisi (%7) gibi oranlarda kullanıldığı belirlenmiştir. Ayrıca doktora muayene olma (%14) ve semptomlarla baş etmek için okul hemşiresine başvurma (%49) oranlarının düşük olduğu bulunmuştur (54).

2.4.1. Dismenore tedavisinde farmakolojik yöntemler

2.4.1.1. Prostaglandin sentez inhibitörleri

Prostaglandin sentez inhibitörleri primer dismenorenin tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur. İbuprofen, naproksen grubu non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI) bu grupta yer almaktadır. Bu tür ilaçlar prostaglandin reseptörlerine bağlanarak prostoglandinlerin etkilerini önlemek mekanizmasını kullanmaktadırlar. Bu özelliklerinden dolayı oral kontraseptif kullanmak istemeyen, uzun süreli ağrı yaşayan ve NSAI kullanımında kontrendikasyonu olmayan bireylerde ilk tercih edilecek ilaç grubudur. İlaç kullanımına ağrı başlar başlamaz ya da menstruasyon başlangıcı ile birlikte başlanması ve 48-72 saat devam edilmesi önerilmektedir. Bu tür ilaçların kullanımında ağrıya cevap 30-60 dakika içinde başlamaktadır ve tedaviye yanıt ortalama %67-95 arasında değişebilmektedir (4,42,44,54).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara örnekler:

- 1) Salisilatlar
- 2) Para-aminofenol türevleri
- 3) Pirazolon türevleri
- 4) Profenler
- 5) Fenilasetik asid türevleri
- 6) İndolasetik asid türevleri
- 7) Fenamikasid türevleri
- 8) Oksikamlar

Literatürde non-steroid antiinflamatuar ilaçların en fazla oranda görülen yan etkilerinin; hazımsızlık, mide yanması, bulantı-kusma, karın ağrısı, kabızlık, diyare, iştahsızlık ve görme bozuklukları olduğu belirtilmektedir (4,33,67).

2.4.1.2. Kalsiyum kanal blokörleri

Şiddetli dismenore semptomları olan kadınlarda kalsiyum kanal blokörleri, uterus düz kaslarını etkileyerek, PGF2 α ve vazopressini inhibe etmekte ve dismenore şiddetini bu mekanizma ile azaltmaya çalışmaktadırlar (4,68).

2.4.1.3. Oral kontraseptifler

Oral kontraseptifler, prostaglandin inhibitör tedavisinin yeterli görülmediği durumlarda kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ovulasyonu baskılar, endometrial tabakanın kalınlaşmasını, böylece menstrual kan miktarını ve prostaglandin sekresyon üretimini, intrauterin basıncı ve uterus krampını azaltmaktadır (4,22,42).

2.4.1.4. Transdermal nitrogliserin

Transdermal nitrogliserinin, düz kaslarda vazodilatasyon yaparak, kan dolaşımını arttırdığı ve myometriumun kontraksiyonlarını bloke ettiği belirlenmiştir. Moya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada placebo bir bant ve transdermal nitrogliserin bandı karşılaştırılmış olup, ağrı yoğunluğu tedavi başlangıcından altıncı saate kadar tedavi bandının lehinde anlamlı düşüş olduğu bulunmuştur (69).

2.5. Dismenore Tedavisinde Non Farmakolojik (Tamamlayıcı / Alternatif) Yöntemler

2.5.1. Gevşeme yöntemlerinin kullanılması:

Derin nefes alma, meditasyon, güzel bir şeyi hayal etme tekniklerinin kullanılması dikkati ağrı dışında başka şeylere yönelterek, hastaların anksiyetelerini azaltmakta, ağrının daha az oranda yaşanmasını sağlamaktadır (70).

1.1.1. Taylor (1999) yaptığı çalışmada, premenstrüel dönemde günde 5-20 dakika gevşeme yöntemlerinden yaralanan kadınların birçoğunda semptomların azaldığını belirtmişlerdir (71).

2.5.2. Masaj uygulaması

Tüm kültürlerde masaj tedavisinin çeşitli şekilleri geniş bir semptom yelpazesini hafifletmek amacı ile kullanılmıştır. Çoğu ülkede masaj alternatif veya tamamlayıcı bir tedavi olarak görülür. Çin'de 5000 yıl öncesi masaj kullanımı ve masajın yararlarına ilişkin bilgiler mevcuttur (72).

Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (2005) abdominal meridyen masajının menstrüel kramplar ve dismenore üzerine oldukça etkili olduğunu belirtmişlerdir (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418559> erişim tarihi: 10.07.2014)

2.5.3. Akupunktur yöntemi:

Alternatif tıp terapilerinin en eski yöntemlerinden biridir. Çin'de 2000 yıldan uzun bir süredir kullanılmaktadır. Latince türemiş, İngilizce bir kelime olan akupunktur "acus" iğne "puncture" batırma anlamına gelmektedir. Yeri ve özelliği olan belirli noktalara, belirli bir süre akupunktur iğnesi batırılarak uyarılmasıdır. Ancak pratisyenler bu noktaları uyarmak için ısı, basınç, sürtünme (friksiyon) emme ve elektromanyetik enerji akımları da kullanabilir. Buna elektro akupunktur adı verilmektedir (73,74,75).

Akupunktur hormonlar üzerine etkisi ile dismenore tedavisinde de etkili olmaktadır. Östradiol salınımını arttırarak dismenoreyi azaltmaktadır (47). Linn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (2008), akupunktur ve masajın primer dismenore üzerine terapötik etkileri olduğunu belirtmişlerdir (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18672768> erişim tarihi: 10.07.2014).

2.5.4. Akupresör yöntemi

Akupresör dismenoreyide içeren akut ve kronik ağrının tedavisinde kullanılan diğer bir yöntemdir. 5000 yıl öncesine kadar mazisi olan bu masaj Çinliler tarafından

"iğnesiz akupunktur" olarak da isimlendirilir. Bu teknikte, enerji kanallarından oluşan görünmez bir sistemin belli noktalarına el, parmak ve avuç içi kullanılarak derin baskı uygulanır. Bu noktalar doğrudan vücudun belli organ ve bezlerine bağlı olduğundan enerji akımında sıkıntı olduğunda rahatsızlık hissedilir. Akupresör, bu noktaları uyararak sıkışmaları giderir ve enerji akımını artırarak stresi azaltır. Böylece vücudun uyum içinde çalışarak sağlıklı olması sağlanır. Shiatsu masajı Japonların 1000 yıldan bu yana kullandıkları bir akupresör tekniğidir (73,75,76).

Chen ve ark. (2004) Tayvan'da kız öğrencilerle yaptıkları çalışmada alt bacağın medialinde medial malleolün 3 parmak üstünde yer alan Sanyinjiao (SP6) noktasına uygulanan basının öğrencilerin %87'sinde dismenore ağrısının azaltılmasında etkili olduğunu saptamışlardır (64).

Jun ve arkadaşlarının (2007) Kore'de 58 primer dismenore yaşayan öğrenci ile yaptıkları bir çalışmada non invazif bir hemşirelik girişimi olan SP6 noktasına yapılan basının uygulamadan 2 saat sonra ağrıda azalma olduğunu belirtmişlerdir (77).

2.5.5. TENS (Transcutaneous Elektriksel Sinir Stimülasyonu)

TENS diğer tedavi yöntemlerinden yanıt alınmadığı, bireyin ilaç kullanmak istemediği ya da ilaca bağlı yan etkilerin görüldüğü durumlarda kullanılmaktadır. TENS sürekli elektriksel uyarılarla preganglionik sinir liflerini uyararak, dorsal kök sinir hücrelerini satüre etmekte ve böylece sinir liflerinde ağrı iletimi bloke etmektedir. Bunun yanında endorfin salınımını da uyararak ağrıyı azaltmaktadır (4,76).

Kaplan ve arkadaşları (1997) primer dismenore yaşayan 16 - 20 yaşları arasındaki 102 kadın ile yaptıkları çalışmada, katılımcıların %41.7'sinde dismenore şikayetlerinde ilaç tedavisine rağmen düzelme olmadığını saptamışlardır. Bu grup üzerinde TENS kullanımı sonucunda, hastaların %59'unda ağrının tamamıyla giderildiği, %30.4'ünde ise TENS'ten önce kullanılan ilaç dozunun, %50 oranında azaldığı belirlenmiştir (111).

2.5.6. Spinal manipulasyon tedavi (SMT)

SMT primer dismenorede lumbosakral alana (Lomber beş ile Sakral bir arası) uygulanarak uterin ve sakral ligamentler yolu ile sinir köklerini etkileyerek ağrının algılanmasının engelleyerek etkili olduğu belirtilmektedir (78).

Holtzman ve ark. (2008) SMT'nin primer dismenore üzerinde etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada, katılımcıların ağrı şiddetlerinin hafiflediğini belirtmişlerdir (78).

2.5.7. Egzersiz

Birçok araştırmada ve literatürde fiziksel egzersizin dismenore üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir (79). Düzenli egzersiz (Her gün, günde bir iki kez 30-120 dakika arasında egzersiz yapma) kaslardaki gerginlik hipoksiyi, hipoksi ise ağrıya karşı hassasiyeti artırır (4). Bu nedenle kas tonusunu güçlendirici egzersizler ve nefes egzersizleri dismenoreyi kontrol edebilir. Yüzme, menstrüel problemleri önlemek ve kas tonusunu arttırmak için en iyi egzersizdir (67).

Abbaspour ve arkadaşlarının üniversite öğrencileri ile yaptıkları çalışmada (2006), fiziksel egzersizin dismenore üzerinde pozitif etkileri olduğu, özellikle dismenore nedeni ile okula devam etmeme gibi durumların ortadan kalktığını vurgulamışlardır (50).

Menstruasyon süresince egzersiz yapanlarda, egzersiz yapmayanlara göre menstrüel semptomların önemli ölçüde düşük olduğu belirlenmiştir (6).

2.5.8. Diyet

Dismenore tedavisinde diyet yapılmasının da tedavi edici faktör olduğuna inanılmaktadır. Dismenore yaşayan kadınlara kafein içeren yiyecek ve içecek önerilmemektedir. Ayrıca hazır gıdalar, şeker ya da günlük ürünler yerine taze sebze ve meyve ile proteine yer vermeleri gerektiğine dikkat çekiliyor (47).

Bazı araştırmacılar alkolün dismenoreye neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Alkolün depolanmış besinleri tüketmesi ve kas spazmına neden olan karbonhidrat metabolizmasında değişikliğe neden olması gerekçe olarak belirtilmektedir. Ayrıca alkol karaciğerin fonksiyonlarında bozukluğa neden olabilir, östrojen seviyesi artabilir dokuların sıvı ve sodyum tutulumunda artış gözlenebilir. Buna bağlı olarak da menstrüel akıntı daha ağır olabilir (47).

Yağ azaltılmış vejateryan diyet, özellikle diyet döneminde menstrüel ağrıda azalma görölmektedir (6). Nagata ve ark'ı (2005) lifli gıda tüketimi ile menstrüel ağrı arasında anlamlı bir fark olduğunu saptamışlardır (80).

Bazı kaynaklarda, isoflavin gibi fitoöstrojenlerin prostaglandin üretimini ve siklooksijenaz aktivitesini inhibe ettiği de belirtilmektedir (80).

2.5.9. B vitamini

Randomize kontrollü bir çalışmaya göre günlük 100 mg B1 vitaminin kullanımı primer dismenorenin tedavisinde %90'dan fazla bir oranda ağrıda azalma olduğu vurgulanmaktadır (4,68,74).

B 3 vitaminin bir kompleksi olan niasinin, bir ay boyunca günde iki kez 100 mg alınması, menstrüel krampları azaltmada etkili olduğu saptanmıştır (3).

2.5.10. E vitamini

Vitamin E protein kinaz C'nin inhibitörüdür. Bu baskılama araşidonic asitin fosfolipitlerin hücre membranından sertleşmesini sağlar ve prostaglandin sentezini azaltır (18). Ziaei ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (2006) menstruasyondan iki gün önce ve sonraki üç gün boyunca günlük 500 mg E vitamini kullanımı primer dismenorenin tedavisinde etkili olduğu belirlenmiştir. Günlük E vitamini ile menstruasyon döneminde ibuprofen kullanımı arasında farklılık bulunmamış ayrıca kan kaybı miktarı bakımından plasebo grubuna göre daha az olduğu da vurgulanmıştır (68,81).

2.5.11. Magnezyum (Mg)

Fotanan ve arkadaşlarının (1990) yaptıkları çalışmada, primer dismenorenin tedavisinde magnezyumun oldukça etkili olduğu belirlenmiştir. Magnezyum, kas gevşetici ve vazodilatör etkisine ek olarak PGF2a sentezini de engellemektedir (68,74). Günlük 250 mg magnezyum alımının dismenore üzerine etkili olduğu belirtilmiştir.

2.5.12. Kalsiyum (Ca⁺⁺)

Kalsiyum normal kas tonüsünü koruyarak menstrüel krampların oluşmasını önleyebilir (47). Diyetle az miktarda kalsiyum alımı su retansiyonunu arttırarak menstrüel ağrının daha fazla hissedilmesine neden olur (3). Günlük 1200 mg kalsiyum alımının dismenore üzerine etkili olduğu belirtilmiştir.

2.5.13. Balık yağı (Omega -3 Yağ Asitleri)

Balık omega -3 yağ asidinin majör kaynağıdır. Omega-3 yağ asidi menstrüel kramplarla ilişkilendirilmiş ve menstrüel semptomlarda azalmaya neden olduğu saptanmıştır (47,74).

Deutch ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre (2000) balık yağı (omega-3 asitleri) ile ya da B12 vitamini zenginleştirilmiş besinlerle desteklendiklerinde menstrüel semptomlarında önemli ölçüde düşüş saptanmıştır (82).

2.5.14. Çinko (Zn)

Çinko, anti oksidan ve anti enflamatuar özelliği ile endometriyumun fonksiyonel tabakasındaki dolaşımı düzenleyerek ağrı ve uterin kasılmaları önler (83).

Eby'yaptığı çalışmada (2007), menstruasyon başlamadan üç gün önce günde 30 mg çinko kullanımının menstrüel kramplardan koruduğunu belirtmiştir (83).

2.5.15. Rezene ve Gül Çayı

Rezene uterus kontraksiyonlarını engelleyerek ağrının daha az hissedilmesini sağlar (84). Jahromi ve ark. (2003) plasebo grubu olmayan bir çalışmada prostaglandin inhibitörü olan mefenamik asit ve %2'lik rezene konsantrasyonunun primer dismenorede güvenle kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. (85). Khorshidi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (2002), rezene esansının dismenore semptomlarını ve ağrının şiddetini azalttığını saptamışlardır (84).

Çin geleneksel tıbbında menstruasyon, postpartum ve menopoz dönemlerinde kadın vücudunun soğuk ve daha duyarlı olduğu kabul edilir. Bu nedenle kadının bu döneminde bitki çayları ve kırmızı çay alımı önermişlerdir. Gül çayı, rosa gallica denilen bitkinin yapraklarından veya guncasında elde edilir. Yüksek konsantrasyonda A, B, C, E, K vitaminlerini içerir. Gül çayı hormon salımını düzenleyerek ve menopozal semptomlar kadar menstruasyon ağrısını da azalttığı belirtilmektedir. Gül çayının intra uterin kandaki stagnasyonu (durgunluğu) ve kan akımını düzenlemeye yardımcı olarak menstrüel distres ve dismenoreyi hafiflettiği bildirilmiştir (86).

Tseng ve ark. (2005) yaptığı çalışmada, gül çayı kullananlar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, gül çayı kullananların ağrıyı algılamaları, menstrüel sıkıntıları ve anksiyeteleri arasında anlamlı derecede düşük olduğu ve menstrüel dönemde kontrol grubuna göre kendilerini daha iyi hissettiklerini ortaya koymuslardır. Ayrıca çalışmalarında gül çayı içmenin güvenli, kolay kullanımı nedeni ile dismenore tedavisinde rahatlıkla kullanılabileceğini belirtmişlerdir (86).

2.5.16. Kara Yılan Otu (Black Cohosh)

Kuzey Amerika ormanlarında yetişen Black Cohosh bitkisi fitoöstrojen içermektedir. Uterusa kan akımını arttırarak ve kasılmaları azaltarak yardımcı olmaktadır (6).

2.5.17. Aromaterapi

Aromaterapi, tedavi edici özelliklerini kullanabilmek için bitkilerden damıtılan yüksek konsantrasyonlu öz yağların ve kokuların kullanımınıdır. Hoş bir koku solunarak gevşeme sağlanır. Gül yağı, lavanta ve tütsü en faydalı bulunan aromaterapi yöntemleri olduğu belirtilmiştir (75).

Han ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada geleneksel aromaterapi lavanta, adaçayı ve gül yağının abdominal bölgeye masajla uygulanmasının dismenore ağrısını azaltmada ciddi etkileri olduğunu ortaya koymuşlar ve bu yöntemin hemşirelik bakımında yer alması gerektiğini vurgulamışlardır (87).

2.6. Dismenorede Isı Uygulaması

Dismenore tedavisinde lokal ısı geleneksel bir yöntem gibi görülmesine rağmen bu konuda yapılmış bilimsel yayınlarla da etkinliği kanıtlanmıştır. Akın ve ark. (2001) ABD’nde yaptıkları çalışmada düşük doz lokal ısı bantlarının dismenorede ağrıyı ibuprofen kadar ya da daha iyi tedavi ettiğini saptamışlardır. Ayrıca düşük doz lokal ısı bantlarının diğer semptomlardan özellikle gerginlik, baş ağrısı ve ödemin giderilmesinde oldukça etkili olduğunu belirtmişlerdir. Lokal ısı uygulaması düz kaslarda relaksasyon başlatır ve ağrının algılanmasını azaltır (88,89,90). Yine Akın ve ark. (2004) ABD’nde lokal ısı uygulama bantları ve asetaminofen grubu ilaçların dismenoreyi azaltmada etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada lokal ısı bantlarının daha etkili olduğunu saptamışlardır (88).

2.7. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA,FMF)

Ailevi Akdeniz ateşi, genellikle Akdeniz kökenli toplumları etkileyen, otozomal resesif kalıtım gösteren kalıtsal bir hastalıktır. FMF, Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefardik Yahudilerde sık olarak görülse de, Askenazi Yahudileri, İtalyanlar, Polonyalılar, Almanlar ve diğer etnikgruplarda da bildirilmiştir (Sohar vd 1967, Eliakim vd 1981, Domingo vd 2000). FMF,tekrarlayan ateş ataklarıyla birlikte peritonit, plörezi, artrit veya erizipel benzeri eritem ile karakterizedir. Amiloidoz

hastalığın en önemli komplikasyonu olup, ilerlemesi takdirde böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (Livneh vd 1997).

Ateş ve serözit atakları 1-4 gün sürer ve kendiliğinden kaybolur. Ataklar arasında hastalargenellikle semptom tariflemeyebilir. Tekrarlayan ataklar, menstrüasyon, stres, ağır fiziksel aktiviteler ve infeksiyonlara bağlı olarak sık oluşmaya başlayabilir. Atakların sıklığı ve şiddeti hastalar arasında, hatta hayatlarının farklı periyotlarında dahi değişiklik gösterebilmektedir. Hastalığın şiddeti genellikle yaş ile azalma eğilimine girmektedir. (Majeed vd 1989, Pras 1998).

2.7.1. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), otozomal resesif kalıtım gösteren, dünya çapında 100,000'den fazla insanı etkileyen, kalıtsal periyodik ateş hastalıkları arasında en yaygın görülenidir (Drenth vd 2001). Ailevi Akdeniz ateşi genellikle doğu Akdeniz kökenli toplumlarda, Askenazi olmayan Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar arasında yaygındır (Sohar vd 1967). Hastalık diğer toplumlarda nadir görülmekle birlikte Yunanlılar, İtalyanlar, Almanlar, Polonyalılar, Avustralyalılar, Kübalılar, Belçikalılar, Brezilyalılar (Eliakim vd 1981) ve Mısırlılarda da (Öztürk vd 2009) tanımlanmıştır.

Taşıyıcı sıklığı Türklerde (Yılmaz vd 2001) ve Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/5 iken (Daniels vd 1995), Ermenilerde 1/7 (Rogers vd 1989) olarak bildirilmiştir. Askenazi Yahudilerinde taşıyıcı sıklığı 1/11'e düşmektedir (Daniels vd 1995).

2.7.2. Patogenez

FMF atakları süresince inflamasyon bölgesinde nötrofillerin yoğun şekilde birikimi söz konusudur. FMF hastaları ile sağlıklı bireylerin nötrofilleri arasında bazı fonksiyonel farklılıklar tespit edilmiştir. *In vitro* çalışmalar, FMF nötrofillerinin ışık ve elektron mikroskopunda normal fagositoz, kemotaksi, mikrotübüler fonksiyon ve morfolojide olduğunu göstermiştir (Territo vd 1976). Asemptomatik FMF hasta nötrofillerinin, sıcak ve hipotonik koşullara cevap olarak daha fazla lizozim salınımını

gerçekleştirdikleri ve artmış kemiluminessansa sahip oldukları saptanmıştır (Anton vd 1988).

FMF'den sorumlu *MEFV* geni tarafından kodlanan pyrin/marenostrin proteinin 92 aminoasitlik N-terminali, apoptoz ve inflamasyonda yer alan birçok proteinle homoloji göstermekle birlikte, 195 aminoasitten oluşan, amino ucunda pyrin domaini (PyD), karboksi ucunda CARD (caspase recruitment domain) içeren (Centola vd 2000) ve apoptotik hücrelerde “zerre (speck)” şeklinde ifade edilen agregatların oluşumuna sebep olan (Gumucio vd 2002) ASC (apoptosis-associated speck like protein with a CARD) proteiniyle ilişkili olduğu saptanmıştır. ASC, prokaspaz-1'e (IL-1 β converting enzim) bağlanarak onun agregasyonunu ve otoaktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif kaspaz-1, pro-IL-1 β 'yı IL-1 β 'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1, kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Pyrin proteininin fonksiyonel olduğu zaman, ASC'ye bağlanarak, ASC-prokaspaz1 ilişkisini engellediği ve bu sayede IL-1 işlenmesini baskıladığı düşünülmektedir. Pyrin proteini ve ASC arasındaki bağlantının önemi *in vivo* çalışmalarla da gösterilmiştir.

2.7.3. Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz ateşi, tekrarlayan ateş ataklarıyla birlikte peritonit, plörezi ve artrit ile karakterize bir hastalıktır (Livneh vd 1997). Nadiren perikardit, orşioepididimit, miyozit ve menenjit gibi ataklar da görülebilir (Bakkaloğlu 2003). Semptomlar, vakaların yaklaşık %50'sinde hayatın ilk on yılında ortaya çıkmakla birlikte, az sayıda 30 yaşından sonra da görülmeye başlayabilir ve genelde vakaların %80-90'ında hastalığın tanısı 20 yaşından önce konulur (Kastner 1998, Samuels vd 1998).

Atakları birden ortaya çıkar, kısa süre devam eder (6-96 saat) ve yavaş yavaş kendiliğinden geçer. Ataklar düzenli periyotlarda olmamakla birlikte her birkaç hafta veya ayda tekrarlayabilir. Ataklar arasında hastalar genellikle asemptomatiktir. Saatlerden günlere kadar sürebilen atakların başlangıcını, stres ve subklinik infeksiyonlar oluşturabilir. Atakların sıklığı ve şiddeti yaş ile azalır (Pras 1998).

2.7.4. Kolşisin

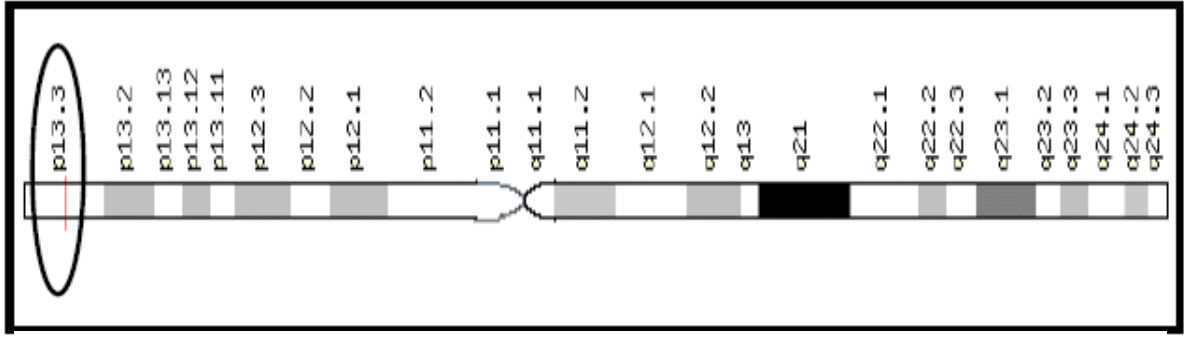
Kolşisin, 1972 yılından bu yana FMF tedavisinde kullanılmaktadır (Seidman vd 2003). FMF ataklarının sıklığı ve şiddetini azalttığı gibi çeşitli dokularda amiloid fiberlerinin düzenlenmesi ve birikimini engelleyerek amiloidoz gelişimini de önlediği gösterilmiştir (Zemer vd 1986). Kolşisin, renal fonksiyon gerilemesini hafifleterek, amiloidozdan kaynaklı böbrek yetmezliği olan hastalarda proteinüriyi azaltabilir (Hojberg vd 1995).

Kolşisinin etki mekanizmasına bakıldığında, kanda SAA düzeyini azaltmak suretiyle FMF ataklarının kontrolünde dolaylı, amiloid fiberlerinin organizasyonu ve birikimi üzerindeki direkt etki ile amiloidoz gelişimini önlediği ileri sürülmektedir (Ben-Chetrit 2003).

Lökosit kemotaksisini doğrudan inhibe eden kolşisin ayrıca beyaz kan hücreleri ve endotelial hücreler üzerinde adezyon moleküllerini azaltmak suretiyle, inflamasyon bölgesine lökosit transferini engeller (Centola vd 2000). Bunlara ek olarak, kolşisinin serozal hücrelerde C5a aktivitesini artırabildiği ve böylece akut FMF ataklarını ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Abedat vd 2002).

2.7.5. Genetik

1992 yılında FMF'den sorumlu gen (*MEFV*), 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) pozisyonel klonlama tekniği kullanılarak haritalanmıştır (Pras vd 1992) (Şekil 1.1). 1997 yılında da Uluslararası FMF Konsorsiyumu ve Fransız FMF Konsorsiyumu birbirlerinden bağımsız olarak geni klonlamıştır.



Şekil 3. 16. kromozomda FMF geninin (*MEFV*) lokalizasyonu

MEFV (**ME**diterranean **Fe**Ver); 10 ekzon içeren, 15 kilobazlık, 3505 nükleotidden oluşan bir gendir. Öncelikle 10. ekzonda hastalıkla ilgili üç yanlış anlamlı mutasyon (M694V, M680I, V726A) tanımlanmıştır (The French FMF Consortium 1997, The International FMF Consortium 1997).

M694V

MEFV geni 2080. nükleotidde, proteinde Metiyonin-Valin aminoasit değişikliğiyle sonlanan, A>G transisyonu tanımlanmıştır (The International FMF Consortium 1997). *MEFV* geni cDNA dizisinde 1170. nükleotidde A>G değişimi gösterilmiştir (The French FMF Consortium 1997). Askenazi olmayan Yahudilerde yaygın görülmekle birlikte, Türklerde %43.5 oranındadır (Akar vd 2000).

M680I

MEFV geni 2040. nükleotidde, G>C transisyonu, ilk olarak Ermeni bir FMF hastada tanımlanmıştır (The International FMF Consortium 1997). Proteinde Metiyonin-İzolösin aminoasit değişikliğiyle dizisinde nükleotid 1130'da G>C değişimini göstermiştir (The French FMF Consortium 1997). Ermenilerde yaygın olan M680I mutasyonunun, Türklerde görülme sıklığı %12 bulunmuştur (Akar vd 2000).

V726A

Proteinde Valin-Alanin aminoasit değişikliğine neden olan, *MEFV* geni nükleotid 2177'de saptanan C>T transisyonu, ilk olarak Dürzi bir ailede tanımlanmıştır

(The International FMF Consortium 1997). Genin cDNA dizisinin 1267. nükleotidinde Fransız FMF Konsorsiyumu tarafından T>C değişimi gösterilmiştir (The French FMF Consortium 1997). Türklerde %11.1 oranında görülen mutasyon daha çok Askenazi ve Irak Yahudilerinde yaygındır (Akar vd 2000).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğinde Temmuz 2012 - Mart 2013 tarihleri arasında dismenore tanısı konan 145 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 135 birey çalışma grubunu oluşturmuştur. Araştırma prospektif, randomize, kontrollü olarak tasarlandı. Pelvik ağrı semptomu ile polikliniğe başvuran hastanın semptomlarına yönelik ayrıntılı jinekolojik ve obstetrik anamnezleri alınarak sistemik ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Yardımcı tanısal yöntemlerle (ultrason ve doppler ultrason) pelvik herhangi bir patoloji olmadığı belirlendi.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden çalışmamıza dahil edildiklerine dair izinleri alındı. Dismenore hastaları ve kontrol grubundaki bireylerin çalışmaya dahil edilip edilmeme kriterleri Tablo 1'de verilmiştir. Bu çalışma için, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonun'dan 30.03.2012 tarihinde 03 nolu oturumda onay alınmış ve Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2012/30 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışmanın deneysel kısmının tamamı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarı'nda yapıldı.

Tablo 1. Hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin araştırmaya dâhil edilme ve edilmeme kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Araştırmanın hasta grubu için dahil etme ölçütleri; 1. Dismenore tanısı konmuş hastalar, 2.Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması.
	Araştırmanın kontrol grubu için dahil etme ölçütleri; 1. Dismenore tanısı almamış olmak 2.Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması.
Dahil Edilmeme Kriterleri	Araştırmanın hasta grubu için dahil etmeme ölçütleri; 1. Dismenore tanısı almamış olmak. 2.Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması
	Araştırmanın kontrol grubu için dahil etmeme ölçütleri; 1.Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER

3.2.1. Aletler ve Cihazlar

1. PZR Cihazı (Termal Cycler) (Techne, TC 4000, TC 412)
2. Elektroforez Tankı (Cleaver Scientific, MSCHOICE)
3. Elektroforez Güç Kaynağı (Thermo Scientific, EC 300 x L)
4. Jel Görüntüleme Sistemi (QUANTUM-ST4, 1000/20M- 09200806)
5. Bilgisayar (Exper, İntelcore2)
6. Manyetik Karıştırıcı (Velp Scientifica,F20520162)
7. Mikrodalga Fırın (Arçelik İntellowave, MD 554)
8. Hassas Terazî(Kern, ABJ 220-4M)
9. Mikrosantrifüj (Mikro120, Hettich Zentrifugen D- 78 532n)
10. Vorteks (Velp Scientifica; F20220176)
11. Mikropipet Seti (Thermo Scientific)
12. Etüv (Memmert, Beschickung-Loading 100- 800)
13. Otoklav (HMC Hirayama, HV-25L)
14. Buzdolabı (Vestel,BZP-L3302W)
15. pH metre (İHANNA, 507702)

3.2.2. Kimyasal Maddeler

1. Proteinaz K (Fermantas, lot:00084676)
2. Lizis solüsyon(Fermantas, lot:00084606)
3. Wash Buffer I (Fermantas, lot:00097676)

4. Wash Buffer II (Fermantas, lot:00084624)
5. Elution Buffer (Fermantas, lot:00084630)
6. Taq polimeraz (Fermantas, Lot:00099921)
7. Restriksiyon Enzimi (Fermantas, Lot: 00083925)
8. Primerler İnvitrogen (1205291909-1)
İnvitrogen (1205291909-2)
9. Agaroz (Biomax, Lo: 104514R)
10. Nusieve (Prona (Gamma Micropor) Lot: 12505PR)
11. pUC mix marker (Fermantas, Lot: 00151816)
12. Loading dye (Vivantis, Lot: 4011)
13. 100 mM dNTP set (Fermantas, Lot: 00070408)
14. Trisma Base (Amresco, Lot: 1621726)
15. Borik Asit (Amresco, Lot: 111110 625)
16. EDTA (Amresco, Lot: 3228B038)
17. Ethidium Bromide (Serva, 090107)
18. NaOH (Sodyum Hidroksit) (Riedel-de Haen, Lot:70440 UN 1823)

3.2.3. Çözeltiler

EDTA Solüsyonu (0,5 M) Hazırlanışı

18,16 Na₂EDTA·2H₂O 80 ml distile su içerisinde manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Çözülmenin oluşabilmesi için 2,0 g NaOH karışma eklendi (pH: 8,0 olacak). pH ayarlaması HCl ile yapıldı ve 100ml'ye tamamlandı. Hazırlanan EDTA solüsyonu, otoklavlanıp oda sıcaklığında + 24 derecede saklandı.

5XTBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu

54 g Trisma Base, 27,5 g Borik Asit ve 20 ml EDTA 500 ml distile su içerisinde manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Homojen olunca 1 litreye distile su ile tamamlanarak çözüldü. Çözelti oda ısısında saklandı.

Etidyum Bromid Solüsyonu (10mg/ml)

0,1 g Etidyum Bromid 10ml distile su içerisinde bir gece boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Kullanılacak tüpler alüminyum folyo ile kaplandı. Hazırlanan solüsyon +4°C’de saklandı.

Elektroforez Yürütme Tamponu

5X TBE tamponundan distile su ile seyreltilerek 1X TBE hazırlandı.

%2’lik Agaroz Jel (100ml)

2 g agaroz, 100 ml 1XTBE erlenmayer içerisinde karıştırılıp mikrodalga fırında 1,5 dakika ısıtıldı. Hafif soğuması beklenecek (yaklaşık 60-70°C) 3µl Etidyum bromid (10mg/ml) eklenip hızlı bir şekilde iyice karıştırıldı ve yükleme yapılacak tarakları hazırlanmış olan kasete döküldü.

3.3. YÖNTEM

3.3.1. Genomik DNA İzolasyonu

Gerekli Alet ve Kimyasallar Listesi

1. Genomic DNA Purification Kit (Fermantas) (ürün no:00098151)
2. Filtreli tüpler
3. Receiver tüpleri
4. Eppendorf tüpleri
5. Proteinaz K
6. Lysis solution
7. Ethanol (96-100%)
8. Wash buffer I
9. Wash buffer II
10. Elution buffer
11. Otomatik pipetler (10–100 µl ve 100–1000 µl)
12. Steril sarı ve beyaz pipet uçları
13. 1.5 ml'lik Eppendorf tüpleri
14. Vorteks (Heidolph Reaks Top)
15. Santrifüj (Sigma 1–15)
16. Su banyosu (Nüve BM 302)
17. Steril eldiven

EDTA'lı tüpe alınan periferik kan lenfositlerinden DNA izole edilmiştir. İzolasyon Fermentas Genomic DNA Purification Kit ile gerçekleştirildi. EDTA'lı tüplerden 200 µl kan eppendorf tüplere aktarıldı. Üzerine 20 µl proteinaz K ve 400 µl Lysis buffer A eklenerek 7-8 saniye vortekslendi. 56 °C su banyosunda 10 dakika inkübe edildi. Spin filtreler, Recevier tüplerine yerleştirildi. Daha sonra üzerine 200 µl ethanol (% 96-% 100) eklendi, 7-8 saniye vortekslendi ve filtrelili tüplere aktarıldı. Daha sonra üzerine 500 µl Wash Buffer I eklendi. Bu filtrelili tüpler 8000 rpm de 1 dakika santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Santrifüj işlemi bitiminde filtreler Recevier tüplerinden çıkarıldı ve recevier tüpleri boşaltıldı. Filtreler tekrar Recevier tüplerine yerleştirildi ve filtrelerin üzerine 500 µl Wash buffer II eklenerek tekrar santrifüje yerleştirildi. 12000 rpm de 3 dakika santrifüj işlemi uygulandı ve tekrar Recevier tüpleri boşaltıldı. Santrifüj işlemi bitiminde Recevier tüpleri boşaltılarak filtreler Eppendorf tüplerine alındı. Bu işlem bitimi sonucunda Elution buffer her örnek için 200 µl olmak üzere filtrelerin üzerine bırakılarak 8000 rpm de 1 dakika santrifüj yapılarak DNA izolasyon aşaması bitirildi.

3.3.2. DNA'nın Kalitatif Tayini

1,2 g agaroz, 60ml 1XTEB içerisinde kaynatılarak çözündürüldü, 60°C'ye kadar soğutulduktan sonra 1,8µl EtBr (10mg/ml) eklendi. Sıvı haldeki jel, tarakları yerleştirilmiş olan agaroz jel elektroforez kabına dökülerek donmaya bırakıldı. 1-2µl DNA, toplam hacim 4µl olacak şekilde 10X yükleme tamponu ile karıştırılarak jele yüklendi. Örnekler 1XTEB tamponu içerisinde, 120 voltta(v) 20 dakika yürütüldükten sonra jel, UV altında incelendi ve genomik DNA'nın kalitesi analiz edildi.

3.3.3. DNA'nın Kantitatif Tayini

Çift zincirli DNA preparasyonlarının yaklaşık saflığı 260/280 nm'deki absorbansların oranıyla (A_{260}/A_{280}) belirlemek mümkündür. Saf çift zincirli DNA için $A_{260}/A_{280} = 1,8$ 'dir. Saf RNA'nınki 2 civarında, proteininkide 1'den küçüktür. DNA'ların derişimleri, 260nm dalga boyunda okunan OD değerinin, sulandırma katsayısı ve DNA katsayısı ile çarpılması sonucu $\mu\text{g/ml}$ cinsinden belirlendi.

$$\text{DNA } (\mu\text{g/ml}) = A_{260} \times \text{Sulandırma oranı} \times 50 \text{ (katsayı)}$$

3.4. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PZR) TEKNİĞİ

PZR, DNA üzerindeki spesifik bölgeleri çoğaltmak amacı ile kullanılan ve çoğunlukla 10 kb'a kadar DNA parçalarının çoğaltılmasını sağlayan in vitro bir yöntemdir.

PZR, hedef DNA veya RNA dizisinin çoğaltılarak gösterilmesi esasına dayanır. Teknik olarak bir PCR döngüsü; denatürasyon (94°C 'de 30-90 sn.), primerin bağlanması (55°C 'de 30-60 sn) ve uzama (72°C 'de 60-120 sn) basamaklarının tekrar eden döngülerinden oluşur. Bu işlem ortalama 30 döngü devam eder. 30 siklus 200 kopya üretir. Böylece her PCR döngüsü DNA molekülü üzerinde istenilen bölgenin iki katına çıkması ile sonuçlanır.

PZR karışımı için kullanılan malzemeler şunlardır; Kalıp DNA, dH_2O , "buffer", MgCl_2 , dNTP'ler(serbest nükleotidler), primerler ve Taq polimeraz'dır. Kalıp DNA; PZR'da genomik DNA'lar, plazmid ve faj DNA'ları, çeşitli genler ve hatta herhangi bir DNA parçası kalıp olarak kullanılabilir.

3.5. RESTRİKSİYON PARÇA UZUNLUK POLİMORFİZMİ (RFLP) ANALİZİ:

Organizmadan alınan doku örneklerinin toplam DNA'larının izole edilip bu ürünün nükleik asit sıralanışını tanıyan restriksiyon enzimleri ile kesilmesi ve oluşan DNA parçacıklarının elektroforezde ayrıldıktan sonra yorumlanması, restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) olarak bilinir.

PZR bazlı olup olmamasına göre iki şekilde yapılır. Kromozomal DNA'nın direkt restriksiyon enzimi ile kesimi ancak temiz ve fazla miktarda DNA varlığında iyi sonuç verir. Yöntemin güvenilirliğini artırmak amacıyla eklenen yeni metotlarda zamanı ve maliyeti arttırmaktadır. Bu nedenle PZR bazlı RFLP çoğunlukla tercih edilmektedir.

PZR-RFLP moleküler biyolojide en çok analizi ile tür ve orijin belirlenmesi üzerine kullanılan metotlardan birisidir. RFLP metodu ayrıca ökaryot ve prokaryot hücre genomik DNA analizinde, bakteriyel ve viral suşlardaki mutasyonları tanımlamada, epidemiyolojik çalışmalarda, genetik kaynakların kontrol altında tutulması ve korunması ve daha pek çok genetik hastalıkların tanısında kullanılmıştır. RFLP yöntemi uygulaması kolay fazla zaman gerektirmeyen bir yöntemdir. Dezavantajı çok sayıdaki sık bantların seçimi bazen mümkün olmayabilir. Bu nedenle enzim seçimine dikkat etmek gerekir .

3.6. ELEKTROFOREZ TEKNİĞİ

Sulu bir çözelti içinde, suspansiyeye ya da çözünmüş küçük elektrik yüklü parçacıkların, uygulanan bir elektrik alanının etkisi ile göç etmesi sürecine elektroforez denir. Agaroz, kırmızı bir alg türünden izole edilen doğrusal bir polisakkarittir. Agaroz sıcak suda çözünür ve soğutulduğunda katı bir jel oluşturur. Agaroz konsantrasyonu % 0.5-1.5 arasında değiştirilerek jelin por çapı ayarlanabilir. Böylece küçük DNA fragmentleri için yüksek, büyük DNA fragmentleri için düşük agaroz konsantrasyonu kullanılarak DNA'nın jelde en uygun şekilde yürümesi sağlanabilir.

3.7. MEFV GEN ANALİZİ

3.7.1. PCR/RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) Yöntemi

PCR/ RFLP yöntemiyle mutasyonun araştırılacağı gen bölgesi, mutasyonu içine alacak şekilde çoğaltılır. Çoğaltılan önceden bilinen uzunluktaki genomik DNA parçası,

bakılacak mutasyona özgü olan restriksiyon endonükleaz enzimi yardımıyla kesilir, bu işlemden sonrada ortaya çıkan ürünler, DNA parçalarının büyüklüğüne göre agaroz ya da poliakrilamid jelde elektroforez işlemiyle yürütülür. Jel tercih edilen yöntemle bağlı olarak hazırlanmadan önce veya elektroforezden sonra etidyum bromür ile boyanıp ardından ultra viyole (UV) ışıkta görüntülenir. Kesim noktalarına göre uzunlukları önceden bilinen parçalar değerlendirilerek mutasyonların varlığı ya da yokluğuna karar verilir.

Değerlendirme şu şekilde yapılır: hedef gen bölgesindeki nokta mutasyon, çoğaltılan DNA'da seçilen restriksiyon enziminin tanıma bölgesine özgülse mutasyonlu üründe kesim gerçekleşirken normal üründe kesim gerçekleşmez. Böylece kesilen ürünlere sahip bireyler mutasyona sahip diğerleri normaldir. Tam tersine restriksiyon enziminin tanıma bölgesi mutasyona özgül değil de normal olan ürüne özgül ise kesim normallerde gerçekleşir, mutasyon olanlarda kesim gerçekleşmez. Değerlendirmede kesim olan ürünlere sahip bireyler normal, olmayanlarsa mutasyona sahip olduğu şeklinde yapılır.

M680I, M694V ve V726A mutasyonlarının PCR/RFLP tekniği ile saptanması için için Gersoni-Baruch ve ark.'nın, M680I ve V726A mutasyonlarının saptanması için ise Ben-Chetrit ve ark.'nın çalışmalarındaki primerler kullanılmıştır (Gersoni-Baruch ve ark., 1999; Ben-Chetrit ve ark., 2000). M680I, M694V ve V726A PCR/RFLP yöntemi için kullanılan primer dizileri aşağıdaki gibidir.

M680I ve V726A mutasyonlarını belirlemek için kullanılan primer çifti:

İleri primer: 5'-TGT ATC ATT GTT CTG GGC TCT-3'

Ters primer: 5'-AGG GCT GAA GAT AGG TTG AA-3'

M694V varyantını belirlemek için kullanılan primer çifti:

İleri primer: 5'-GAA TGG CTA CTG GGT GGA GAT-3'

Ters primer : 5'-TGT CAC ATT GTA AAA GGA G-3'

E148Q bölgesini belirlemek için primer çifti:

İleri primer: 5'-CCT GAA GAC TCC AGA CCA CCC CG-3'

Ters primer : 5'-GGC CCT CCG AGG CCT TCT CTC TG-3'

R202Q bölgesini belirlemek için primer çifti:

İleri (forward) primer: 5'-ATC TTG GGC CCT AAA CGT GG-3'

Ters (reverse) primer : 5'-TCC TTC AGG TCC GCA GAT GC-3'

M680I, M694V ve V726A varyantlarının PCR/RFLP yöntemi ile belirlenmesi için verilen primerler kullanılarak, bakılan 4 bölge için uygun reaksiyon karışımları ve konsantrasyonları Tablo2'de, reaksiyon şartları ise Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2. Optimum çoğalmanın gerçekleştiği PCR reaksiyonu karışımı

Reaksiyon Karışımı	Miktar (µl)	Final Konsantrasyon
PCR tamponu (10 X)	2.5	2.5X PCR tamponu
MgCl	2	2 mM
İleri primer (10 pmol/µl)	1	10 pmol
Ters prime (10 pmol/µl)	1	10 pmol
dNTP'ler	0.30	0.2 mM
Genomik DNA (100 ?? ng/µl)	2	100 ng
Taq DNA polimeraz (5U/µl)	0.2 (2µl 1XPCR ile)	1 U
Steril bidistile su	14.2µl	
Toplam Hacim	25 µl	

Tablo 3. E148Q, R202Q, M680I, M694V ve V726A bölgeleri için uygun PCR programı

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık °C	Süre	Döngü Sayısı
Başlangıç denatürasyonu	94	5 dk.	1
Denatürasyon	94	30 sn.	
Primer bağlanması	60-63	30 sn.	35
Zincir uzaması	72	1 dk.	
Son uzama	72	10 dk.	1

3.7.2. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz Enzimleri ile Kesimi

M680I mutasyonunun belirlenmesi için Hinf I, M694V mutasyonu için Hph I ve V726A mutasyonu için de Alu I restriksiyon enzimi kullanılmıştır. PCR sonucu elde edilen ürünlerin uygun tampon ve kesim enzimi ile karışım miktarları Tablo 9’da verilmektedir.

Tablo 4. E148Q, R202Q, M680I, M694V ve V726A mutasyonlarının RFLP reaksiyonu karışımları

Mutasyon Çeşidi	RFLP enzimi	Uygun tampon	PCR ürünü	Bidistile su	Toplam
E148Q mutasyonu	BstN I	Y/Tanço 1.5µl 10X Tampon	10 µl	5 µl	15 µl
R202Q mutasyonu	Pvu II	Y/Tanço 1.5µl 10X Tampon	10 µl	5 µl	15 µl
M680I mutasyonu	Hinf I 5 U	R tamponu 1.5 µl (10X Tampon)	10 µl	5 µl	15 µl
M694V mutasyonu	Hph I 5 U	B tamponu 1.5µl (10X Tampon)	10 µl	5 µl	15 µl
V726A mutasyonu	Alu I 5 U	Y/Tanço 1.5µl 10X Tampon	10 µl	5 µl	15 µl

Restriksiyon enzimi ile kesim işlemi için hazırlanan enzim ve PCR ürünü karışımı (toplam 15 µl) 37°C’de bir gece (12 saat) inkübasyona bırakılır. Görüntülemek için kesim ürünü üzerine 3 µl yükleme boyası (loading dye 6X) eklenerek daha önceden hazırlanmış olan % 2’lik agaroz jel veya % 2’lik nü mikropor jelde yürütülerek ortaya çıkan bantlar UV lambası ile görüntülenerek sonuçlar kaydedildi.

3.8. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin istatistiksel analizi, IBM SPSS 20.0 ve OpenEpi İno programları kullanılarak yapıldı. Sonuçlar standart sapma ortalamasına göre verildi. MEFV polimorfizmi ile klinik ve demografik özellikler arası ilişki ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Güven aralığı %95'e göre iki uluydu ve p değeri 0.005'ten düşük olanlar önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Temmuz 2012 - Mart 2013 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran, dismenore tanısı konan 145 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 135 birey mevcuttur.

Hasta ve kontrollerin temel demografik özellikleri Tablo 5’de belirtilmiştir

Tablo 5: Hasta ve kontrollerin temel demografik özellikleri

Özellikler	Hastalar n=145	Kontroller n=135	p
Yaş (yıl)	25.61±4.009	25.75±4.25	0
	1	.786	
Menarş yaşı (yıl)	12.27±0.615	12.26±0.58	0
	5	.893	
Çocuk sayısı	0.52±0.898	1.06±1.077	0
		.000	
Dismenore aile öyküsü, n (%)	62 (42.8)	24 (17.8)	0
		.000	
Evlilik, n (%)	61 (42.1)	84 (62.2)	0
		.001	
Artralji öyküsü, n (%)	2 (1.4)	2 (1.5)	1
		.000	
Bel ağrısı öyküsü, n (%)	9 (6.2)	6 (4.4)	0
		.601	
Sigara Kullanımı, n (%)	13 (9.0)	5 (3.7)	0
		.089	

Veriler, χ^2 test ve varyans analizi ile test edildi. Ortalama + standart sapma değerleri, yaş, menarş yaşı ve çocuk sayısı için verildi. İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar koyu renk ile gösterildi

Hasta grubunda toplam 145 birey bulunmakta olup ortalama yaş 25.61 ± 4 ; kontrol grubu toplam 135 bireyden oluşun olup yaş ortalaması 25.75 ± 4.25 bulunmuştur. İki grup arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.786$).

Menarş olma yaşı çalışma grubunda 12.27 ± 0.6 , sağlıklı grupta 12.26 ± 0.5 olup her iki grup arasından anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)

ocuk sayısı olarak karşılaştırıldığında dismenore grubu 0.52 ± 0.8 , kontrol grubu 1.06 ± 1.06 tespit edilmiş olup istatistiksel olarak dismenore olmayan kişilerde doğurganlık yuzdesinin dismenoreli bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Dismenoreli grupta dismenore aile öyküsü 62 kişi (%42.8) olup, kontrol grubunda bu düzey 24 kişi (%17.8) bulunmuştur ve istatistiksel olarak aile öyküsü dismenore etyolojisinde anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Medeni halin dismenore üzerinde etkisi olup olmamasına bakıldığında sağlıklı bireylerdeki evlilik oranı (%62.2), dismenoreli gruba göre (%42.1) yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Sigara kullanımı çalışma grubunda %9 , kontrol grubunda %3.7 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0.089$). Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda alkol kullanan kişi sayısı sadece 4 (%2.75) olup kontrol grubuna göre istatistiksel fark saptanmamıştır.

Dismenoreli hastaların temel klinik ve demografik zelliklerinin MEFV geni mutasyon taşıyıcılığına göre gruplandırılması Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6: Dismenoreli hastaların temel klinik ve demografik özelliklerinin MEFV geni mutasyon taşıyıcılığına göre gruplandırılması

Özellikler	Toplam n=145	Taşıyıcı n=52	Taşıyıcı değil n=93	p değeri
Yaş (yıl)	25.61±4.009	25.56±3.785	25.65±4.148	0.900
Menarş yaşı (yıl)	12.27±0.615	12.23±0.581	12.29±0.636	0.578
Çocuk sayısı	0.52±0.898	0.46±0.959	0.56±0.866	0.532
Ysm puan (1-10)	6.93±0.925	6.90±1.015	6.95±0.877	0.792
Dismenore aile öyküsü, n (%)				1.000
Var	62 (42.8)	22 (42.3)	40 (43.0)	
Yok	83 (57.2)	30 (57.7)	53 (57.0)	
Evlilik, n (%)				0.114
Var	61 (42.1)	17 (32.7)	44 (47.3)	
Yok	84 (57.9)	35 (67.3)	49 (52.7)	
Artralji öyküsü, n (%)				0.127
Var	2 (1.4)	2 (3.8)	0	
Yok	143 (98.6)	50 (96.2)	93 (100)	
Bel ağrısı öyküsü, n (%)				0.722
Var	9 (6.2)	4 (7.7)	5 (5.4)	
Yok	136 (93.8)	48 (92.3)	88 (94.6)	
İlaç Kullanımı, n (%)				0.538
Oral	133 (91.7)	49 (94.2)	84 (90.3)	
Intramüsküler	12 (8.3)	3 (5.8)	9 (9.7)	
Sigara Kullanımı, n (%)				0.136
Var	13 (9.0)	2 (3.8)	11 (11.8)	
Yok	132 (91.0)	50 (96.2)	82 (88.2)	

Veriler, χ^2 test ve varyans analizi ile test edildi. Ortalama + standart sapma değerleri, yaş, menarş yaşı, çocuk sayısı ve ysm puan için verildi.

145 dismenore hastası MEFV geni mutasyon taşıyıcılığına göre karşılaştırıldığında 52 taşıyıcı,93 taşıyıcı olmayan bulunmuştur. Taşıyıcı hastaların yaş ortalaması 25.56 ± 3.7 , olmayanların yaş ortalaması 25.65 ± 4.14 olup istatistiksel farklılık mevcut değildir ($p=0.9$)

Taşıyıcı dismenore grubunda menarş yaş ortalaması 12.2 , taşıyıcı olmayan dismenore grubunda 12.3 olup istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p= 0.578$).

Dismenore taşıyıcı grupta çocuk sayısı 0.46 ± 0.9 , olmayan grupta 0.56 ± 0.8 'dir ve istatistiksel fark yoktur ($p>0.05$).

10 puan üzerinden değerlendirmeye tabi tutulan yaşam puan skorlarına bakıldığında (1: günlük aktiviteleri minimal düzeyde etkileyen; 10: günlük aktiviteleri yapmayı engelleyecek kadar şiddetli) dismenore taşıyıcı grupta ortalama 6.90 ± 1.015 puan, taşıyıcı olmayan grupta 6.95 ± 0.877 bulunmuş olup $p=0.792$ 'dir, yani istatistiksel bir farklılık bulunmamaktadır.

Benzer şekilde dismenoreli olup MEFV taşıyıcı geni taşıyan grup ve taşımayan grup arasında dismenore aile öyküsü olup olmaması ($p=1.0$) , evli olup olunmaması ($p=0.114$), artraljinin eşlik edip etmemesi ($p=0.127$), lumbalji varlığının tespit edilip edilmemesi ($p=0.722$), ilaç kullanımı (oral ya da intramusküler) gerektirip gerektirmemesi ($p=0.538$), sigara kullanımı olup olmaması($p=0.136$) açısından her iki grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm p değerleri >0.05 olup istatistiksel hiçbir fark saptanmamıştır.

Tablo 7: Dismenore grubunda menstüasyon ile ilgili bazı veriler

Menstruasyon öncesi bilgi edinme (E/H)	135 E (%93.1)	10 H (%6.8)
--	---------------	-------------

Bilgi edinilen kişi (A:anne;KK:Kızkardeş;Ø:Yok)	125 A(%86.2), 10 KK (%6.89)	10 Ø (%6.89)
Ağrı başlangıcı 6ay-2yıl arası olan kişi sayısı	126 (%86.8)	
Ağrı başlangıcı <6ay- >2yıl olan kişi sayısı	19(%13.1)	

MEFV mutasyonlarının dismenoreli hastalar ve sağlıklı kontrollerdeki dağılımlarının karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: *MEFV* mutasyonlarının dismenoreli hastalar ve sağlıklı kontrollerdeki dağılımlarının karşılaştırılması

<i>MEFV</i> mutasyonları	Hastalar (n=145) (%)	Kontroller (n=135) (%)	P değeri	OR (95% CI)
Heterozigot				
E148Q/WT	23 (15.9)	13 (9.6)	0.119	1.77 (0.86-3.74)
M694V/WT	15 (10.3)	9 (6.7)	0.273	1.61 (0.68-3.98)
M680I/WT	6 (4.1)	4 (3.0)	0.618	1.41 (0.38-5.79)
V726A/WT	4 (2.8)	3 (2.2)	0.793	1.24 (0.25-6.79)
Bileşik heterozigot				
E148Q/M694V	2 (1.4)	-		
E148Q/M680I	1 (0.7)	-		
E148Q/V726A	1 (0.7)	-		
Toplam mutasyon (n)	52 (35.9)	29 (21.5)	0.008	2.04 (1.19-3.50)
Toplam allel sıklığı (n)	56/290	29/270	0.005	1.99 (1.23-3.25)
E148Q alleli	27/290	13/270	0.039	2.03 (1.03-4.13)
M694V alleli	16/290	9/270	0.211	1.69 (0.74-4.07)
M680I alleli	7/290	4/270	0.427	1.64 (0.47-6.47)
V726A alleli	5/290	3/270	0.569	1.56 (0.36-7.99)

Heterozigot *MEFV* mutasyonları ilk etapta kıyaslandığında E148Q/WT mutasyonu hastaların 23 (%15.9)’ünde, sağlıklı kontrollerin 13(%9.6)’ünde bulunmuştur ve iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur (p=0.119) (p>0.05).

M694V/WT, M680I/WT ve V726A/WT heterozigot mutasyonları istatistiksel olarak hastalar ve kontroller arasında anlamsız bulunmuştur (sırasıyla $p=0.273$, $p=0.618$, $P=0.793$).

Hastalar grubunda E148Q/M694V (%1.4), E148Q/M680I (%0.7) ve E148Q/V726A (%0.7) birleşik heterozigotları tespit edilmesine rağmen, kontrol hastalarının hiçbirinde bileşik heterozigot bulunmamaktadır.

Toplam mutasyon hastalarda 52 (%35.9) ve kontrollerde 29 (%21.5) olup p değeri 0.008 'dir. Hasta ve kontrol grubundan toplam mutasyon bakımından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Dismenore ve sağlıklı grup toplam allel sıklığı bakımından kıyaslandığında dismenorelerde beklendiği gibi yüksek çıkmıştır ($p=0.005$). Ancak alleller kendi aralarında ayrı ayrı değerlendirildiğinde sadece E148Q alleli çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0.039$). Tablo 9'da *MEFV* geni R202Q polimorfizminin hasta ve kontrollerdeki genotip ve allel sıklıkları belirtilmiştir.

Tablo 9: *MEFV* geni R202Q polimorfizminin hasta ve kontrollerdeki genotip ve allel sıklıkları

MEFV (R202Q) (c.605G>A)	Hastalar n (%)	Kontroller n (%)	p	OR (CI 95%)
Genotipler				
GG	75 (51.7)	80 (59.3)	0.057	
GA	54 (37.2)	50 (37.0)		
AA	16 (11.0)	5 (3.7)		
GG : GA+AA	75 (51.7): 70 (48.3)	80 (59.3) : 55 (40.7)	0.205	1.36 (0.84-2.18)
GG+GA : AA	129 (89.0): 16 (11.0)	130 (96.3) : 5 (3.7)	0.020	3.21 (1.18-10.06)
Alleller				
G	204 (70.3)	210 (77.8)	0.045	1.47 (1.01-2.17)
A	86 (29.7)	60 (22.2)		

MEFV R202Q polimorfizmi GG genotipinde hastalarda 75 (%51.7), kontrollerde 80 (%59.3) olup p değeri 0.057'dir ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Benzer şekilde GA ve AA genotiplerinde de $p>0.05$ olup anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Ancak her iki grup GG+GA : AA genotipi açısından kıyaslandığında

dismenoreli grupta daha yüksek oranda bulunmuştur (p=0.020). Allel bazında bakıldığında A alleli kontrol grubuna göre hastada istatistiksel anlamlı saptanmıştır (p=0.045).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüze kadar dismenore ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; prevalans (40,54,55), dismenoreyi etkileyen faktörler (36,40,58), baş etme yöntemleri (4,22,91,112) farmakolojik ve non farmakolojik yöntemlerin (43,82) etkinliğinin daha çok araştırıldığı tespit edilmiştir. Ancak son zamanlar dismenorenin en önemli semptomu olan pelvik ve karın ağrısının yine en sık görülen inflamatuvar otozomal resesif hastalık olan FMF ile ilişkili olabileceğine yönelik düşünceler nedeniyle, MEFV gen polimorfizmi üzerine çalışmalar da yoğunlaşmıştır. Dismenorenin kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyerek birey ve ülke ekonomisine olan sosyo-ekonomik etkileri ve eğer MEFV geni ile bağlantısı olabileceği düşüncesi, eğer iki hastalık arasında genetik patogeneze açısından herhangi bir ilişki olabilme ihtimali bizi bu çalışmaya yönelten nedenlerden olmuştur.

Araştırma kapsamındaki dismenore çalışma grubunun yaş ortalaması 25.61 ± 4.0 olarak hesaplanmıştır . Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında dismenore yaşamayı etkileyen faktör olarak yaş, menstrüel ağrı ve diğer semptomların yaşanmasında belirleyici olduğu, ayrıca adolesanların, erişkin kadınlardan daha fazla ağrı ve semptom yaşadıkları belirtilmiştir (56). Ülkemizde dismenore ile ilgili yapılan araştırmalarda, Polat ve ark. (2009) Elazığ'da 21.2 (29), Oskay ve ark. (2008) İstanbul'da 20.36 (93), Çakır ve ark. (2007) Trabzon'da 20.745 (23), Oskay ve Sahin (2004) İstanbul'da 18.4 (94), Kamacı ve ark. (1997) Ankara'da 18.9 (95), Vicdan ve ark. (1996) Ankara'da yaptıkları çalışmada 15.9 yıl (96) olarak belirlemişlerdir.

Olguların yaş ortalamaları ile ilgili elde ettiğimiz sonuç, genç insanlara (15- 24 yaş grubu) yakın bir yaş grubudur. Bizim çalışmamızda yaş ortalamasının biraz yüksek çıkma nedeni olarak çalışmanın tamamen poliklinikteki hasta grubundan seçilmiş olması olup, bazı diğer çalışmalarda olduğu gibi üniversite kampüsü ya da lise gibi bir ortamda çalışma grubunun oluşturulmamış olması olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda 13 (%9.0) kişinin, kontrol grubunda 5 (%3.7) bireyin sigara kullandığı belirlenmiştir. Sigara içenlerde, dismenore görülme oranının ve şiddetinin daha fazla olma nedeni kesin olarak açıklanamamıştır. Sigara içme vazokonstriksiyona neden olur, ancak uterin kan akımı üzerine etkisi bilinmemektedir (31,56,97,98). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda çevre kirliliğinin ve pasif sigara içiciliğinin de dismenore üzerine etkinliği olduğu belirlenmiştir (90). Özellikle günde 10-30 adet sigara içen kadınlarda dismenore yaşama oranının iki kat arttığını belirten çalışmalara rastlanmaktadır (48,60). Bizim çalışmamıza benzer şekilde dismenore ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda; Polat ve ark. (2009) %8.3 (107), Strinic ve ark. (2003) %12.8 (106), Chung ve ark. (2005) %17.9 (104), Akin ve ark. (2004) %15.5 (88), Oskay ve ark. (2008) %15.9 (93) oranlarında sigara kullanıldığını belirlemişlerdir.

Belirtilen çalışmalarda da sigara kullanım oranlarının az olduğu ve bu yönü ile benzer oldukları söylenebilir. Bu sonuçlar menstrüel ağrıyı arttıran bir faktör olan sigara kullanımının düşük olması, çalışma açısından olumlu bir durum olarak kabul edilebilir.

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda alkol kullanan kişi sayısı sadece 4 (%2.75) olup düşük bulunmuştur. Alkol tüketiminin, menstrüel ağrıya olan etkisine ilişkin farklı çalışmalar bulunmaktadır. Parazzini ve ark. (1994) alkol içmeyen kadınlarla, haftada 1-7 bardak alkol tüketen kadınları karşılaştırmış ve alkol kullananların hafif derecede dismenore yaşadıklarını saptamıştır. Haftada yedi bardaktan fazla şarap içenlerin, dismenore şiddetini daha az oranda yaşadığını da belirtmiştir. (60). Campbell ise, alkol tüketimi ile menstrüel semptomların şiddeti arasında bir ilişki olmadığını ifade etmiştir (66).

Yapılan diğer çalışmalarda da (Kaba (2007) %12, Polat ve ark. (2009) %13.7, Vicdan ve ark. (1996), %14.9,) alkol kullanım oranları düşüktür (47,96,99). Çalışma sonuçları ile birbirine paraleldir. Alkolün dismenore üzerindeki etkisini belirleyebilmek için alkol kullanan daha fazla sayıda olguların yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmaya alınan dismenoreli hastaların menarş yaş ortalamaları 12.27 ± 0.615 olarak belirlenmiştir. Adolesan dönemde, kadın yaşam döngüsünde bir kilometre taşı

olan menarş yaşaması doğaldır. Menarş kalıtsal özelliklerden etkilenir. Dünya genelinde yüzyıl öncesine göre menarş yaşı yaklaşık olarak dört yıl daha erken ortaya çıkmaktadır (99). Menarş ırk farklılıkları yanında iklim, kalıtım, beslenme, çevresel, sosyoekonomik, fizyolojik faktörler, vücut ağırlığı, ve genel sağlık durumu şartlarına bağlı olarak çeşitli yaşlarda başlayabilir (99,100). Menarş yaşınının, dismenore şikayetini etkilediği, ayrıca yapılan çalışmalarda, erken yaşta menarş olanlarda dismenore şiddetinin yüksek olduğu belirlenmiştir (56,101).

Menarş yaş ortalaması farklı ülkelerde incelendiğinde, Mısır'da 15.5 (102), Hong Kong'da 15.1 (22), Çin'de 14.8 (103), 14.1 (58), Kore'de 13 (77), Taylan'da 13 (101), İsrail'de 12.8 (51), Tayvan'da 12.5 (64), 13.4 (104), Nijerya'da 12.81 (105), İran'da 12.5 (85), Hırvatistan'da 12.3 (106), ABD'de 11.4 (91), 12 (54) olarak bildirilmiştir.

Türk toplumunda menarş yaşı ortalamasını Polat ve ark. (2009) 13.3 (107), Oskay ve ark. (2008) 13.46 (93), Çakır ve ark (2008) 12.8 (23), Kaba (2007) 13.35 (47), Taşçı (2006) 13.27 (108), Ersoy ve ark. (2004) 12.82 (100), Oskay ve Şahin (2004) 13.1 (94), Demir ve ark. (2000) 12.9 (109), Kamacı ve ark. (1997) 13.3 (95), Vicdan ve ark.'ı (1996) 13.24 (96) olarak bildirmişlerdir. Menarş yaşının normal sınırları global olarak 11-15, ülkemiz için 12-14 yaşları arasındır. Araştırmaya katılan bireylerin menarş yaş ortalamaları bu sınırlar içindedir.

Menarş yaş ortalaması diğer ülkelerin çalışma sonuçları ile kıyaslandığında Mısır, Hong Kong, ve Çin'de daha geç, ABD'de daha erken menarş oldukları görülmektedir. Sıcak iklimde yaşamanın, beslenme ve genel sağlık durumu ile ilgili olarak gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha erken yaşta menarş başladığı belirtilmektedir (99,100).

Dismenoreli bireylere menarş başlangıcı öncesi çevreden herhangi birisinden bu durumun nasıl başlayacağı, ağrı duyulup duyulmayacağı, ilk kanı görmeden ya da gördüğüm zaman nasıl tedbirler almalıyım, hiç uygun olmadığı bir ortamda bu olay gerçekleşirse ne yapmalıyım gibi merak ettikleri diğer tüm soruları menarş öncesi sorup bilgi aldıkları biri olup olmadığı soruldu ve katılımcıların 125 (%86.2) tanesi annesinden, 10 (%6.89) tanesi kızkardeşinden bilgi edindiğini belirtmiştir.

Menarştan önce edinilecek bilgi, adolesanların menstruasyona ilişkin dogmatik yanlış bilgi edinip buna sekonder korku ve endişe yaşamalarına engel olarak, menstruasyon sürecine uyumları ve olumlu tepki vermelerinde büyük faydası olacaktır (4). Çıtak (2001) üniversite öğrencileri ile yapılan çalışmada, %73.9'unun (4), Vicdan ve ark.'nın (1997) çalışmasında %85.3'ünün (96), Taşçı'nın (2006) %90.2'sinin menarştan önce bilgilendikleri anlaşılmıştır (108). Tüm çalışma sonuçları, araştırma sonuçları ile benzer olup, katılımcıların büyük bir çoğunluğu istendik bir durum olan bilgilenmeyi menarştan önce aldığı görülmektedir.

Genç kızların menarş karşısındaki tepkilerini menstruasyon dönemindeki sorunlarını, bunlarla baş etme yöntemlerini, konuyla ilgili bilgi düzeyleri, bilgi kaynaklarını bilmek menstrüel sorunların, gerçekle ilgisi olmayan inanç ve uygulamaların giderilmesinde büyük katkı sağlayacaktır. Doğru bilgi almada bilgi kaynağı da son derece önemlidir. Menarşla ilgili yapılan çalışmalarda, katılımcıların büyük çoğunluğunun bilgi kaynağının anneleri olduğu belirlenmiştir (4,100,107). Bizim araştırma bulguları, diğer çalışma bulguları ile benzerdir. Ancak Çıtak (2001) çalışmasında aile üyeleri ya da aile üyeleri dışındaki bireylerden bilgi almanın dismenoreye ilişkin bilgi puanlarını etkilemediğini belirlemiştir (4). Bu sonuç, aile içinde verilen bilginin istendik düzeyde olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle sağlık personelinin, adolesan dönemdeki genç kızların, menarş hakkında yeterince bilgilenmelerine ilişkin danışmanlık hizmetleri vermelerini gerektirmektedir. Ayrıca bu hizmetin menarşa gösterilecek tepkiyi belirlemede önemli bir faktör olarak görülmektedir.

Dismenore grubundaki 126 (%86.8) hastalar dismenore şikayetini, menarştan 6 ay – 2 yıl sonra yaşamaya başladıklarını, diğerleri ise menarşla birlikte hep ağrıların olduklarını belirtmişlerdir. Primer dismenore genellikle menarşdan 6 - 12 ay sonra ya da en fazla üç yıl içinde görülmeye başlar. Çalışma grubunun tamamı primer dismenore olarak seçilmesine rağmen zamanlaması sözel olarak sorulan hasta sayısı 145'e ulaşamamıştır.

Çalışmamızda katılımcıların büyük çoğunluğunun [62 (%42.8)] ailesinde dismenore sorunu yaşayanlar olduğu belirlenmiştir .

Dismenorenin genetik geçis özelliği bulunmamakla birlikte, menstrual Őikayetleri olan annelerin kızlarında da, menstrüel semptomların yaşandığı belirlenmiştir. Bu sonucun görsel öğrenme davranışı olduğu bildirilmektedir. ıtak (2001) %57.9'unun ailesinde dismenore yaşayanların olduğunu (4), Kaba (2007) alışmasında katılımcıların %10'unun annesinde, kızkardeşlerin ise %42.5'inde dismenore yaşadığını saptamışlardır (47). Diğer araştırma bulguları, çalışma verileri ile benzer niteliktedir.

Hasta grubundaki bireylerin hemen hepsinin oral ya da intramuskuler ilaç kullandığı belirlenmiştir. O'Connell ve ark.'ı (2006) olguların %93'ünün dismenore ile bař etmede analjezik kullandıklarını (91), Campbell ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada dismenore Őikayeti yaşayan adolesanların %70'inin reçetesiz ilaç kullandığı saptamışlardır (66). Sule ve Ukwenya (2007) katılımcıların %56.60'mın (105), Strinic ve ark.'ı (2003) %96'sının (106), El-Gilany ve ark'ı (2005) %34.7'sinin (102), analjezik aldıklarını belirlemişlerdir (54). Tangchai ve ark'ı (2004) alışmalarında katılımcıların menstrüel ağrı neden ile %7.1'inin doktora gittiğini, ilaç kullanma oranının ise %34 olduğunu, bu oranların dūřüklüđünü de dismenorenin bazı kadınlar tarafından normal bir durum olarak değerlendirildiği ile ilişkilendirmişlerdir (101). Evrensel bir deneyim olan ve yüzyıllardır insanoğlunun açıklamaya çalıştığı ağrı kavramını günümüzde en geçerli tanımını Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (UAT;IASP) yapmıştır. Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hořa gitmeyen duyuşal ve emosyonel bir deneyimdir. Bu tanıma göre ağrı bir durum ve hořa gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznedir Bu nedenledir ki ağrıyı değerlendirirken fiziksel boyutunun yanı sıra öznelliği (Kiřiye özgü olduğu; başkalarınca gözlenip izlenemediği, ancak kişinin bilincinde olduğu) de göz önüne alınmalıdır (110).

Birey ağrısının olduğunu söylüyorsa değerlendirilmelidir. Ağrı değerlendirilmesi, bireyin bu işlemin gerekliliğine inanılması ile başlanmalıdır (110).

1960 yılında Schwartz, bir FMF hastasının ataklarının menstruasyon ile ilişkili olmasından ilk olarak bahsetmiştir (113) Daha sonrasında Ben-Chetrit , FMF hastalarının %7'sinin ataklarının özellikle menstruasyon dönemlerine denk

gelmesinden ve bu dönemle kısıtlı olmasından bahsetmiştir (114). Bir başka vaka serisinde ise FMF hastalarının %15'inin perimenstrual atak yaşadığından bahsedilmiştir (12).

Duygusal ya da fiziksel stres, soğuk maruziyeti, yağlı yiyecekler, menstruasyon gibi bir çok predispozan faktör FMF atak gelişimini tetikleyebilmektedir. FMF ve menstruasyon arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarabilmek için birçok hipotez öne sürülmüştür. İlk olarak endometriozis abdominal ağrıya neden olabilir, ya da endometriozis kaynaklı karın ağrısı FMF atak oluşumunu presipite edebilir. Diğer bir hipotez de, menstruasyon esnasında oluşabilecek retrograd kanama peritonu irrite ederek FMF atak oluşumunu sağlayabilir. Menstruasyon esnasında gerçekleşen hormonal değişimler de FMF atak gelişimini presipite edebilir. Östrojen hormonu kolşisin benzeri etki göstererek FMF ataklarını baskılayabilir, menstruasyon sırasında östrojen düzeyinin azalmasına bağlı olarak, östrojenin etkilediği adhezyon molekül ekspresyonu değişiklik gösterir ve inflamasyon üzerindeki baskılayıcı etki ortadan kalkarak atak meydana gelebilir (114).

FMF hastalığı otozomal resesif bir hastalık olup pyrin kodlayan MEFV genindeki mutasyon nedeniyle ortaya çıkar (115). MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. Pyrin ya da marenostatin bu gen tarafından kodlanır ve inflamasyon üzerinde önemli bir rol oynar. MEFV geni için 50'den fazla mutasyon tanımlanmıştır ve en sık görülen 5 mutasyon; M694V, V726A, M694I, M680I ve E148Q'dur (116). MEFV varyasyonları inflamazom kompleksinde disfonksiyon meydana getirir ve bu durum da interlökin (IL-1) beta düzeyinde aktivasyon oluşturur (117).

FMF hastalığı tamamen resesif değildir, bazen heterozigot hastalar da göreceli olarak hafif düzeyde hastalığa sahip olabilirler (115). Heterozigot ya da birleşik heterozigot MEFV mutasyonu taşıyan hastalar FMF'in tipik semptomlarından farklı olarak da klinik bulgu gösterebilirler (118). MEFV gen mutasyonu taşıyan dismenoreli hastaların ilerleyen dönemler de FMF hastalığının başka semptomlarını gösterip gösteremeyecekleri henüz net olarak bilinmemektedir. Belki de dismenore şiddetli bir abdominal ağrı atağı gelmeden oluşan inkomplet bir ağrıdır ve FMF hastalığının çncü

bir bulgusudur. Bu nedenle FMF hastalığı yönünden yüksek riskli populasyonlarda klinisyenin bu konu açısından dikkatli olması gerekmektedir.

Erten ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada 84 primer dismenoreli hasta, 73 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. M694V, E148Q, V726A, F479L, P369S, A744S, M680I gibi MEFV varyantları çalışılmıştır ve total allelik varyantlar dismenoreli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin anlamlı bulunmuştur (35.7% vs 20.5%, P = 0.015). Varyantlar tek tek incelendiğinde de dismenoreli grup kontrol grubuna göre belirgin farklı bulunmuştur (p=0.036)(119).

Ocak ve ark.'ın İstanbul merkezli 1000 hasta katılımlı yapmış oldukları bir çalışmada dismenore şikayeti ile acil servise başvuran ve Non-steroid ilaçlara yeterli cevap vermeyen çalışma grubunda en sık görülen MEFV gen mutasyonlarına bakılmıştır. Çalışma grubunda büyük oranda M694V, M680I, E148Q, V726A, ve M694I mutasyonlarına rastlanılmıştır. 1000 hastanın 511'inde en azından bir allelinde mutasyona rastlanılmıştır. Bunun %21'i (n=109) homozigot mutasyona sahipken, %52'sinde (n=266) heterozigot mutasyon bulunmuştur (120). Akdeniz bölgesi kökenli FMF hastalarının %74'ünde M694V, V726A, M680I, M694I ve E148Q mutasyonları mevcuttur (121).

Sonuç olarak, FMF ve dismenore birkaç gün süren ağrı semptomlarını birbirine benzer şekilde göstermelerinden dolayı, genotip- fenotip ilişkisinin belirlenmesi gerçek hastalığın ortaya çıkarılması ve tedavi etkinliğinin artırılması açısından oldukça önemlidir.

6. KAYNAKLAR

1. Çepni İ. (2005) Dismenore. İçinde: Adolesan Sağlığı. Ed: Ercan O, Alikashifoğlu M, Ercan G. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi (43), s.151-157
2. Fenning NR. (2005). Dysmenorrhea. *Current Obstetrics & Gynaecology*, 15(6): 394-401
3. Hudson T. (2007). Using nutrition to relieve primary dysmenorrhea. *Alternative and Complementary Therapie*,13(3):125-128.
4. Çıtak N. (2001). Abant İzzet Baysal Üniversitesinde Öğrenim Gören Kız Öğrencilerin Dismenoreye İlişkin Bilgi ve Uygulamalarının Belirlenmesi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, (Danışman: Yard. Doç. Dr. F. Terzioğlu).
5. Johnson N. (2006). Management of dysmenorrhea. *Gynaecologic and Perinatal Practise*, 6(1-2): 57-62.
6. Durain D. (2004). Primary dysmenorrhea: Assesment and managment update *American College of Nurse-Midwives*, 49(6):520-8.
7. Walsh MT, LeBlanc L, McGrath PJ (2003). Menstrual pain intensty, coping, and disability: the role of pain catastrophizing. *Pain Medicine*, 4 (4):352-361.
8. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227-53.
9. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. 1998;351(9103):659-64..
10. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol Suppl*. 1992;35:1-9.

11. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879–85.
12. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(10): 916–9.
13. Kulakaç Ö, Öncel S, Fırat MZ, Akcan A. (2008). Menstruasyon tutum ölçeği: Geçerlilik güvenirlik çalışması. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*, 18(6):347-56
14. McPherson EM, Korfine L. (2004). Menstruation across time: Menarche menstrual attitudes, experience, and behaviours. *Women's Health Issues*, 14(6):193-200
15. Karadağ N, Dinç G, Özcan C. (1999). Bir Grup Üniversite Öğrencisinin Menstruasyon Hijyeni Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranış Düzeylerinin Saptanması. *Hemşire ve Ebeler İçin Hemşire Dergisi*, 49 (1-2-3):37-40.
16. Turan T, Ceylan SS. (2007). 11-14 yaş grubu ilköğretim öğrencilerinin menstruasyona yönelik bilgileri ve uygulamaları. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2(6):41-54
17. Özarlan AD. (2004). Kırmızı Kar. Toplumsal ve Kültürel Açından Ay Hali. *Bağlam Yayınları, İstanbul*, s.21-25
18. Atasü T., Sahmay S. (Ed), (2001). Menstrüel Siklus. İçinde: *Jinekoloji (Kadın Hastalıkları)*. Nobel Kitabevleri Ltd Sti Tayf Ofset, İstanbul, s. 153-168
19. Taskın L. (2003). Üreme Sisteminin Fizyolojisi. İçinden: *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği*. Ed: Taskın L, Sistem Ofset Matbbacılık VI. Baskı, Ankara, s. 31-50
20. Karanisoğlu H. (1998). Üreme Organları Fizyolojisi. İçinden: *Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği*. Anadolu Üniversitesi Web Ofset 3. Baskı, Eskişehir, s.40-57

21. Palter SF, Olive DL. (2002). Reproductive Physiology. İçinde: Novak's Gynecology Eds: Jonathan S. Berek, 13th Edition Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia USA, p.149-169
22. Chan SS, Yiu KW, Yuen PM, Sahota DS, Chung TK. (2009). Menstrual problems and health-seeking behaviour in Hong Kong Chinese girls. Hong Kong Med J., 15(1):18-23.
23. Çakır M, Mungan İ, Karakas T, Giriskan İ, Ökten A. (2007). Menstrual pattern and common menstrual disorders among university students in Turkey. Pediatr Int., 49(6):938-42.
24. Sharma P, Malthotra C, Taneja DK, Saha R. (2008). Problems related to menstruation amongst adolescent girls. Indian Journal of Pediatrics, 75(2):125-129.
25. Baysal B. (2004). Premenstrüel Sendrom ve Dismenore. İçinde: Jinekoloji İ.Ü. Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Edi: Berkman S, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Sti., İstanbul, s. 41-50.
26. Derman O, Kanbu NÖ, Tokur TE, Kutluk T. (2004) Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology., 116(2):201-6.
27. Gökçe G. (2006). Bir Grup Çalışan Kadında Premenstrual Semptom Görülme Sıklığı ve Etkileyen Faktörler. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi., Mersin, (Danışman: Yard. Doç. Dr. M. Yurdakul).
28. Günalp S., Tuncer SZ. (Eds), (2004). Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi. Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Ltd Sti, s.390-391.
29. Can HÖ. (2008). Menstruel Siklus Bozuklukları. İçinde: Kadın Sağlığı. .Eds.Sirin A, Kavlak O, Bedray Basın Yayıncılık Ltd Sti., İstanbul, s.148-174.
30. Join JA, Raplein A. (2002). Pelvic Pain and Dysmenorrhea. İçinde: Novak's Gynecology Ed: Jonathan S. Berek 13th Edition Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia USA, p.421-452.

31. Laszlo KD, Gyorffy Z, Adam S, Csoboth C, Kopp MS. (2008). Work-related stress factors and menstrual pain: a nation representative survey. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 29(2):133-138.
32. Zhu X, Bensoussan A, Zhu L, Qian J, et al. (2008). Primary dysmenorrhoea: A comparative study on Australian and Chinese women. *Complementary Therapies in Medicine*, 17:155-160.
33. Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, Lea R, Robert M. (2005). Primary dysmenorrhea consensus guideline. *JOGC.*, 27(12):1117-1146.
34. Karanisoglu H. (1998). Üreme Organlarının Anatomik ve Fonksiyonel Bozukluklarında Hemşirelik Yaklaşımı. İçinden: Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği. *Anadolu Üniversitesi Web Ofset 3. Baskı, Eskişehir*, s.530-32.
35. Fogel CI. (2004). Reproductive System Cocern. İçinde: *Maternity&Women's Health Care*. Eds: Lowdermilk DL, Perry SE, 8. Edition, Mosby Inc, USA, p.155-161.
36. Carlo Balbi MD, Musone R, Menditto A, Di Prisco L, Cassese E, D'Ajello M, Ambrosio D, Cardone A. (2002). Influence of menstrual factors and dietary habits on menstrual pain in adolescence age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 91(2):143-8.
37. Granot M, Yarnitsky D, Eldor-Itskovitz J, Granosky Y, Peer E, Zimmer EZ. (2001). Pain perception in women with dysmenorrhea. *Obstetrics & Gynecology* 98(3):407-411.
38. Davis A, Westhoff CL. (2001). Primary dysmenorrhea in adolescent girls and treatment with oral contraceptives. *J Pediatr Adolesc Gynecol.*, 14(1):3-8.
39. Weismann A, Johnson SR. (2004). The natural history of primary dysmenorrhoea: A longitudinal study. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111(4):345-352.

40. Aykut M, Günay O, Gün İ, Tuna R, Balcı E, Özdemir M, Öztürk Y. (2007). Biyolojik, sosyo- demografik ve nutrisyonel faktörlerin dismenore prevalansına etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 29(5):393-402.
41. Harel Z. (2006). Dysmenorrhea in adolescent and young adults etiology and management. *Journal Pediatrics Adolescent Gynecology*, 19(6):363-371.
42. Bitner M, Kattenhorn J, Hatfield C, Gao J, Kellstein D. (2004). Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of primary dysmenorrhoea. *International Clin Practise*, 58(4):340-5.
43. Chantler I, Duncan M., Fuller A. (2009). Actigraphy quantifies reduced voluntary physical activity in women with primary dysmenorrhea. *The Journal of Pain*, 10(1):38-46.
44. Chantler I, Duncan M., Fuller A. (2009). Diclofenac potassium attenuates dysmenorrhea and restores exercise performance in women with primary dysmenorrhea. *The Journal of Pain*, 10(2):191-200.
45. Nathan A. (2005). Primary dysmenorrhoea. *Practice Nurse*; 30 (6): 49.
46. Küçüksahin N. (2009). 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).
47. Kaba H. (2007). Enterferansiyel Akım ve Mobilizasyonun Primer Dismenore Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. H. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Danışman: Doç. Dr. T. Akbayrak).
48. Deb S, Fenning NR.(2008).Dysmenorrhea. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 18(11):294 - 298.
49. Atasü T, Sahmay S. (Eds), (2001). Dismenore ve Prementrüel Sendrom. İçinde: *Jinekoloji (Kadın Hastalıkları)*. Nobel Kitabevleri Ltd Sti Tayf Ofset, İstanbul, s.521-526.
50. Abbaspour Z, Rostami M, Najjar S. (2006). The effect of exercise on primary dysmenorrhea. *J Res Health Sci*, 6 (1): 26-31.

51. Goldstein-Ferber S., Granot M. (2006). The association between somatization and perceived ability: Roles in dysmenorrhea among Israeli Arab adolescents *Psychosomatic Medicine*, 68:136-142.
52. French L. (2005). Dysmenorrhea. *American Family Physician*, 71(2):285-291.
53. Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Harel D. (2004). The Use of the leukotriene receptor antagonist montelukast (Singulair ®) in the management of dysmenorrhea in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 17(3):183-86.
54. Banikarim C., Choacko MR., Kelder SH. (2000). Prevalence and impact of dysmenorrhea on hispanic female adolescents. *Arc Pediatr Adolescent Med*, 154(12):1226-9.
55. Burnett MA, Antoa V, Black A, Feldman K, Grenville A, Lea R, Lefebvre G, Pinsonneault O, Robert M. (2005). Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *Journal Obstetric Gynaecol Canada*, 27(8):765-770.
56. Harlow SD, Park M. (1996). 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.
57. Gürel H, Gürel SA. (1999). 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.
58. Chen C. Cho S. Damokosh A. Chean D. Li G. Wang X. (2000). Prospective study of exposure to environmental tobacco smoke and dysmenorrhoea *Environmental Health Perspectives*, 108(11): 1019-1022.
59. Dorn LD, Negriff S, Huang B, Pabst S, Hillman J, et all. (2009). Menstrual symptoms in adolescent girls: Association with smoking, depressive symptoms and anxiety. *Journal of Adolescent Health*, 44(3):237-43.
60. Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, Luchini L, Marchini M, Fedele L.(1994). Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology*, 5(4):469-472.

61. Messing K, Saurel-Cubizolles MJ, Bourguine M, Kaminski M. (1993). Factors associated with dysmenorrhea among workers in French poultry slaughterhouses and canneries. *J Occup Med.*, 5(5):493-500..
62. Juang CM, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Yu HC, Chen CY. (2006). Impact of pregnancy on primary dysmenorrhea. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 92(3): 221-227.
63. Nig TP, Tan NCK, Wansaicheong GK. (1992). A prevalence study of dysmenorrhoea in female residents aged 15-54 years in Clementi Town Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, 21(3):323-327.
64. Chen H-M., Chen C-H. (2004). Effects of acupressure at the sanyinjiao point on primary dysmenorrhoea. *Journal of Advanced Nursing*. 48(4):380-387.
65. Irono V, Burani R, Bianchini B, Minelli E, Martinelli F, Ciatto S. (2008). Acupuncture treatment of dysmenorrhea resistant to conventional medical treatment *eCAM*, 5(2):227-230.
66. Campbell MA, McGrath PJ. (1997). Use of medication by adolescent for the management of menstrual discomfort. *Arc. Pediatr. Adolesc. Med.*, 151(9):905-913.
67. Taskın L. (2003). Üreme siklusu anomalileri. Sisteminin fizyolojisi. İçinden: *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği*. Ed: Taskın L, Sistem Ofset Matbbacılık VI. Baskı, Ankara s. 493-506.
68. Dawood YM. (2006). Primary dysmenorrhea advances in pathogenesis and management. *Obstetrics@Gynecology*, 108(2):428-41.
69. Moya RA, Moisa CF, Morales F, Wynter H, Ali A, Narancio E. (2000) Transdermal glyceryl trinitrate in the management of primary dysmenorrhoea *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 69 (2): 113-118.
70. Taylor D, Miaskowski C, Kohn J. (2002). A randomized clinical trial of the effectiveness of an acupressure device (Relief Brief) for managing symptoms of

dysmenorrhea. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 8(3): 357–370.

71. Taylor D. (1999). Effectiveness of professional-peer group treatment: Symptom management for women with PMS. *Research in Nursing and Health*, 22(6): 496-511.
72. Yavuz M. (2005). Ağrıda kullanılan non farmakolojik yöntemler. İçinden: Ağrı Doğası ve Kontrolü. Ed: Fatma Eti Aslan. İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd Sti, İstanbul, s.136.
73. Beal MW. (1999). Acupuncture and acupressure. Applications to women's reproductive health care. *Journal of Nurse-Midwifery*, 44(3):217-230.
74. Doty E, Attaran M. (2006). Managing primary dysmenorrhea. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 19(5):341-4.
75. Ergin-Berkiten A. (2005). Doğumun I. Ve II. Evresinde Gebeye Uygulanılan Pozisyonların Doğum Sürecine Etkisi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamış Doktora Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. N. Kömürcü.
76. Sharp BAC, Taylor DL, Thomas KK, Killen MB, Dawood MY (2002). Cyclic perimenstrual pain and discomfort: the scientific basis for practice. *JOGNN*, 31(6): 637-49.
77. Jun EM, Chang S, Kang DH, Kim S. (2007). Effects of acupressure on dysmenorrhea and skin temperature changes in college students: a non-randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*, 44(6):973-981.
78. Holtzman DA, Ptrocchio-Napuli K, Burke JR. (2008). Prospective case series on the effects of lumbosacral manipulation on dysmenorrhea. *Journal of Manipulative Physiological Therapeutics*, 31(3):237-246.
79. Locke R, Warren P. (1999). Exercise and primary dysmenorrhoea. *British Journal of Sports Medicine*, 33 (4):227.

80. Nagata V, Hirokawa K, Shimizu N, Shimizu H. (2005). Associations of menstrual pain with intakes of soy, fat and dietary fiber in Japanese women European Journal of Clinical Nutrition, 59(1):88-92.
81. Ziaei S., Zakeri M., Kazemnejad A. (2005). A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. BJOG, 112 (4): 466-69.
82. Deutch B, Jorgensen EB, Hansen JC. (2000). Menstrual discomfort in Danish women reduced by dietary supplements of omega-3 PUFA and B12 (fish oil or seal oil capsules). Nutrition Research, 20(5):621–31.
83. Eby GA. (2007) Zinc treatment prevents dysmenorrhea. Medical Hypotheses, 69(2):297-301.
84. Khorshidi N, Ostad SN, Mosaddegh M, Soodi M. (2003). Clinical effects of fennel essential oil on primary dysmenorrhea. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 2 :89-93.
85. Jahromi NB, Tartifizadeh A, Khabnadideh S. (2003). Comparison of fennel and mefenamic acid for the treatment of primary dysmenorrhea. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 80(20):153-157.
86. Tseng YF, Chen CH, Yang Y. (2005). Rose tea for relief of primary dysmenorrhoea in adolescent: A randomized controlled trial in Taiwan. Journal of Midwifery & Women's Health, 50(5):51-57.
87. Han SH, Hur MH, Buckle J, Choi J, Lee MS. (2006) Effect of aromatherapy on symptoms of dysmenorrhea in college students: A randomized placebo-controlled clinical trial. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 12(6):535-541.
88. Akin MD, Price W., Rodriguez G., Erasala G., Hurley G., Smith RP. (2004). Continuous low-level topical heat wrap therapy as compared to acetaminophen for primary dysmenorrhea. Journal of Reproductive Medicine, 49(9):739-45.

89. Akin MD, Weingand KW., Hengehold DA., Goodale MB., Hinkle RT., Smith RP. (2001). Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrheal Osbstetric Gynecology, 97(3):343-9.
90. Chen C-H., Lin Y-H. Heitkemper MM. Wu K-M. (2006). The self-care strategies of girls with primary dysmenorrhea: a focus grup study in Taiwan. Health Care for Women International, 27(5):418-27.
91. O'Connell K, Davis AR, Westhoff C. (2006). Self treatment patterns among adolescent girls with dysmenorrhea. Journal Pediatrics Adolescent Gynecology, 19(4):285-289.
92. Aganoff J, Boyle GJ. (1994). Aerobic exercise, mood states andmenstrual cycle symptoms Humanities & Social Sciences, 38(3):183-192.
93. Oskay Ü, Can G, Tas D, Sezgin Ö. (2008). Hemsirelik yüksekulu öğrencilerinde görülen perimenstrual sorunlar. İ.Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekulu Dergisi, 16(63):157-64.
94. Oskay Ü, Sahin NH. (2004). Genç kızların perimenstrual sorunları. Sağlık ve Toplum Dergisi, 14(4):55-59.
95. Kamacı M, Önder Y, Akman N. (1997). Adolesanlardaki primer dismenorenin vücut kitle indeksi ile ilişkisi. Van Tıp Dergisi, 4 (3) :154-157.
96. Vicdan K, Kükner S, Dabakoğlu T, Ergin T, Keles G, Gökmen O. (1996). Demographic and epidemiologic features of female adolescents in Turkey. Journal of Adolescent Health, 18(1):54-58.
97. Kızılkaya N. (1994). Perimenstrual Şikayetlerin Hafifletilmesinde Hemşirelik Girişimlerinin Etkinliği. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul (Danışman: Yard. Doç. Dr. N. Tuncel).
98. Letzel H, Megard Y, Lamarca R, Raber A, Fortea J. (2006). 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.

99. Sevil Ü. (2008). Adolesan Dönemi. İçinden: Kadın Sağlığı. Eds: Ahsen Sirin, Oya Kavlak. Bedray Basın Yayıncılık Ltd Sti., İstanbul s.57-91.
100. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Onag A, Egemen A. (2004). Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Human Development*, 76(2):115-125.
101. Tangchai K, Titapant V, Boriboonthirunsarn D. (2004). Dysmenorrhea Thai adolescent: Prevalence, impact and knowledge of treatment. *Journal Medical Association Thai*, 87(3):69-73.
102. El-Gilany AH, Badawi K, El-Feawy S. (2005). Epidemiology of dysmenorrhoea among adolescent in Moansoura Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal* 11(1/2): 155-63.
103. Wang L, Zhao W, Yu J, Cardini F, Forcella E, Regalia AL, Wade C. (2004). Vitamin K acupuncture point injection for severe primary dysmenorrhea: An international pilot study. *Med Gen Med.*, 6(4):45.
104. Chung FF, Yao CC, Wan GH. (2005). The associations between menstrual function and life style/working conditions among nurses in Taiwan. *Journal of Occupational Health*, 47(2):149-56.
105. Sule ST, Ukwenya JE. (2007). Menstrual experiences of adolescent in a secondary school. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association* 8(1):7-13.
106. Strinic T, Bukovic D, Pavelic L, Fakdic J, Stipic I et al. (2003). Anthropological and clinical characteristics in adolescent women with dysmenorrhea. *Coll Antropol characteristics in adolescent women with dysmenorrhea. Coll Antropol.*
107. Polat A, Celik H, Gurates B, Kaya D, Nalbant M, Kavak E, Hanay F. (2009). Prevalence of primary dysmenorrhea in young adult female university students. *Arch Gynecol Obstet.*, 279(4):527-532.

108. Taşçı KD. (2006). Hemsirelik Öğrencilerinin Premenstrual Semptomlarının Değerlendirilmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin, 5(6):434-443.
109. Demir SC, Kadayıfçı O, Vardar MA, Yatay Y. (2000). Dysfunctional uterine bleeding and other menstrual problems of secondary school students in Adana, Turkey. J Pediatr Adolesc Gynecol., 13(4):171-5.
110. Aslan – Eti F. (2006). Ağrı değerlendirilmesi ve ölçümü. İçinde: Ağrının Doğası ve Kontrolü. Ed: Eti Aslan F, İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Sti., İstanbul, s.69-96.
111. Kaplan B, Rabinerson D, Lurie S, Peled Y, Royburt M, Neri A. (1997). Clinical evaluation of a new model of a transcutaneous electrical nerve stimulation device for the management of primary dysmenorrhea. Gynecol Obstet Invest., 44(4):255-9.
112. Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ. (1997). Self-administration of over the-counter medication for pain among adolescent. Arc. Pediatr. Adolesc. Med., 151(5):449-55.
113. Schwartz J. Periodic peritonitis, onset simultaneously with menstruation. Ann Intern Med. 1960;53: 407–11.
114. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. BJOG. 2001;108 (4):403–7.
115. Ozen S. Changing concepts in familial Mediterranean fever: is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation? Arthritis Rheum. 2009;60 (6):1575–7.
116. Onen F. Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2006;26(6): 489–96.
117. Cosan F, Ustek D, Oku B, Duymaz-Tozki J, Cakiris A, Abaci N, et al. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2010; 62(11):3232–6.

118. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations—is it familial Mediterranean fever only? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 (11):1455–9.
119. Erten S, Altunoglu A, Keskin HL et al. Increased frequency of MEFV gene mutations in patients with primary dysmenorrhea. *Mod Rheumatol* 2012 Oct 10.
120. Ocak Z, Ocak T, Duran A et al. Frequency of MEFV mutation and genotype–phenotype correlation in cases with dysmenorrhea. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013; 39(8): 1314-1318.
121. Caglayan AO, Demiryilmaz F, Ozyazgan I, Gumus H. MEFV gene compound heterozygous mutations in familial Mediterranean fever phenotype: A retrospective clinical and molecular study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2520–2523.