T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu: Prof. Dr. Adem ÖZKARA

PRİMER DİSMENORELİ HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE D VİTAMİNİ REPLASMANININ TEDAVİDEKİ YERİ

Dr. Hatice KÜÇÜKCERAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2015

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu:

Prof. Dr. Adem ÖZKARA

PRİMER DİSMENORELİ HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE D VİTAMİNİ REPLASMANININ TEDAVİDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice KÜÇÜKCERAN

Tez Danışmanı

Uzm. Dr. Özhan ÖZDEMİR

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Başasistanı

ANKARA-2015

TEŞEKKÜR

Aile hekimliği uzmanlık eğitimimde her türlü konuda kol kanat geren, hekimlik becerisi ve klinik bilgisi ile öğrenmeye en aç olduğum, hayatımın olgunlaşma anlamında en verimli dönemimde iyi bir hekim olmanın yollarını gösteren, saygıdeğer hocam, Kliniğimiz Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof. Dr. Adem ÖZKARA' ya;

Donanımlı bir hekim olma yolunda kendisini örnek aldığım, eğitimin sadece tıp alanında olmadığının farkına varmamı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan asla çekinmeyen Aile Hekimliği Kliniği Eğitim Görevlisi Doç. Dr. Rabia KAHVECİ' ye;

Eğitimimiz süresince katkılarını bizden esirgemeyen Başasistanlarımız Uzm. Dr. İrfan ŞENCAN ve Uzm. Dr. İsmail KASIM' a;

Kendi kliniğinin asistanı olmadığım halde her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen ve tez danışmanlığımı içtenlikle kabul eden, özellikle tez hazırlama döneminde gösterdiği büyük özveri ve fedakarlıkları için tez danışmanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Başasistanı Uzm. Dr. Özhan ÖZDEMİR' e;

Tez döneminde yardımlarını esirgemeyen Dr. Ertuğrul ŞEN, Dr. İrem KALIPCI ve tüm Kadın Doğum asistanlarına;

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm kliniklerdeki değerli hocalarıma ve hastane personeline;

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili anneme, babama;

Her zaman yanımda olup beni destekleyen, her türlü fedakarlığı ve anlayışı gösteren eşim Dr. Hidayet KÜÇÜKCERAN'a ve hayatımızın anlamı kızımız Feyza'ya;

En derin minnetlerimi sunarım.

Dr. Hatice KÜÇÜKCERAN

ÖZET

GİRİŞ: Vitamin D seviyesi aşırı eksik olan (25-OH-D vitamin:0-10ng/ml) primer dismenoreli hastalarda D vitamini replasmanı yapmak Vitamin D seviyesi eksik ve yetersiz olana göre (25-OH-D vitamini:10-30ng/ml) göre ağrı şiddetini azaltmakta daha etkili olduğu araştırıldı.

METOT: Araştırmamız prospektif deneysel bir çalışma olup; Kadın Doğum Polikliniklerine başvuran, primer dismenore tanısı olan cerrahi ve dahili hastalık anamnezi olmayan, Pelvik ultrasonografi ile jinekolojik patoloji ekarte edilen ve D vitamini düzeyi 25(OH)D<30 ng/ml olan 18-30 yaş grubu 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara sosyodemografik ve fiziksel özelliklerini, alışkanlıklarını, menstrüel siklusları hakkındaki bilgileri, menstrüel ağrının karakteri, süresi ve bu ağrının günlük yaşantılarını etkileyip etkilemediği, ağrılarına eşlik eden semptomlar ve VAS ağrı şiddetinin belirlenmesi amacıyla anket uygulandı. Hastalara 2 ay boyunca D-Vit3 damla verilerek günlük replasman tedavileri planlandı. Son bir ay hastalara idame tedavi (günde 6 damla D-Vit3) uygulandı.

BULGULAR: Vitamin D düzeyi hastaların %23'ünde yetersiz, %45'inde eksik ve %32'sinde aşırı eksik olarak saptandı. Vitamin D düzeyi azaldıkça VAS skorunun ve PTH düzeyinin arttığı saptandı (sırasıyla; r = -0,320; p=0,002; r = -0,295; p=0,003). Hastaların replasman öncesi ortalama Vitamin D düzeyi 13,9±6,1 ng/ml, VAS skoru 7±2; Parathormon düzeyi 42,2±17,4 pg/mL olarak ölçüldü, replasman sonrası ise ortalama Vitamin D düzeyi 31,1±3,8 ng/ml düzeyine yükseldi, ortalama VAS skoru 4,0±1,5 seviyesine azaldı ve ortalama Parathormon düzeyi 28,6±8,6 pg/mL düşüş gösterdi. Değişkenlerin replasman sonrası-öncesi farklılıkları Delta(Δ) ile gösterildi. Buna göre; Δ Vitamin D düzeyi ile ΔVAS skoru ve ΔPTH düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla; r= -0,421; p<0,001; r= -0,380; p=0,024). Replasman öncesi vitamin d düzeyi aşırı eksik olan hastalarda replasman sonrası VAS ve PTH düzeylerindeki değişim miktarı (Δ) Vitamin D düzeyi yetersiz ve eksik olan hastalara kıyasla daha yüksekti.

SONUÇ: D vitamini organizmayı etkileyen önemli hormonlardan biri olup ilk defa bu kadar kapsamlısı bizim tarafımızdan yapılan çalışmada vitamin D replasmanı dismenore ağrı şiddetinde etkili bir faktör olarak saptanmıştır.

Anahtar sözcük: Primer dismonere, Vitamin D, PTH, ağrı şiddeti, VAS skoru

ABSTRACT

INTRODUCTION: It was investigated whether Vitamin D replacement in primary dissmenorrheic patients with severe Vitamin D deficiency (25-OH-D vitamin:0-10ng/ml) decreases the severity of pain more compared to patients with moderate or mild Vitamin D (25-OH-D vitamin:10-30ng/ml) deficiency.

METHODS: In this prospective study, 100 patients between the age of 18 and 30 years, diagnosed with primary dismenorrhea without a history of other disease, with 25(OH)D levels lower than 30 ng/mg were included. Pelvic ultrasonography was done to exclude any gynecological pathology in order to include the patients to the study. All the patients were questioned for their sociodemographical and physical characteristics, habits, information about menstrual cyclus, character and duration of menstrual pain, whether menstrual pain affects daily life, accompanying symptoms and VAS severity of pain score was determined. All the patients were planned for daily replacement therapy and given D-Vit3 drops for 2 months. In the last month patients were given maintaining dose(6 drops of D-Vit3 per day).

RESULT: Of the patients, 23% had mild, 45% had moderate, and 32% had severe vitamin D deficiency. VAS score and PTH levels were found to be increased by increased Vitamin D levels. ($r = -0,320$; $p=0,002$; $r = -0,295$; $p=0,003$; respectively). Before the replacement patients' mean Vitamin D level was 13,9±6,1 ng/ml, VAS skore was 7±2, and parathormone level was 42,2±17,4 pg/mL.While mean Vitamin D level was increased to 31,1±3,8 ng/ml after the replacement therapy, mean VAS score decreased to 4,0±1,5 and mean parathormone level decreased to 28,6±8,6 pg/mL.

Change in the levels of the parameters before and after the treatment was shown by Delta(Δ). Accordingly, ΔVitamin D level was found to be negatively correlated with ΔVAS score and ΔPTH level ($r= -0,421$; $p<0,001$; $r= -0,380$; $p=0,024$; respectively). Change in VAS score and PTH levels after the replacement (Δ) was higher in patients with severe Vitamin D deficiency, compared to patients with mild and moderate Vitamin D deficiencies.

CONCLUSIONS: Vitamin D is an important hormone that affects organism and this comprehensive study is the first to demonstrate Vitamin D replacement as an important factor for severity of dismenorrhea pain.

Keyword: Primary dysmenorrhea, Vitamin D, PTH, paint intensity, VAS score

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv
İÇİNDEKİLER vii
SİMGELER ve KISALTMALAR ix
TABLOLAR x
ŞEKİLLER xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. ÜREME SİSTEMİ 3
2.1. Üreme Sisteminin Yapısı 3
2.2. Üreme Hormonları 3
2.3. Mensturasyonun Fizyolojisi 5
2.4.Menstürel Problemler 7
2.4.1. Promenstrüel Sendrom (PMS) 7
2.4.2. Amenore 8
2.4.3. Disfonksiyonel Üterin Kanama 8
2.4.4. Dismonere 9
2.5. Dismonereyi Önleme ve Tedaviye Yönelik Uygulamalar 14
2.5.1. Farmakolojik Yöntemler 15
2.5.2. Dismenore Tedavisinde Non Farmakolojik Yöntemler 16
2.6. D Vitamini 20
2.6.1. D Vitamini Metabolizması ve Mekanizması 23
2.6.2. D Vitamininin Rolü ve Yetersizliği 25
2.6.3. D Vitamininin Replasmanı 26
3. MATERYAL ve METOT 29
3.1. Araştırmanın Türü 29

3.2. Araştırmanın Hipotezi 29
3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer Ve Zaman 29
3.4. Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri 30
3.5. Araştırmaya Almama Kriterleri 30
3.6. Araştırmanın Yöntemi 30
3.7. D Vitamin Tedavisi Veriliş Şekli 32
3.8. NSAII Tedavisi Veriliş Şekli 32
3.9. İstatistiksel Yöntem 33
4. BULGULAR 34
4.1. Tüm Popülasyonda Hastaların Bulguları 34
4.2. Vücut Kitle İndeksi Sınıflamasına Göre Hastaların Bulguları 38
4.3. D Vitamini Yeterliliğine Göre Hastaların Bulguları 42
4.4. VAS Ciddiyetine Göre Hastaların Bulguları 48
4.5. Tedavi Sonrası Değişimler 52
5. TARTIŞMA 60
6. SONUÇLAR 65
7. ÖNERİLER 69
8. KAYNAKÇA 71
EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birlesik Devletleri
AS	:	Ankilozan Spondilit
E1	:	Östron
E2	:	Östradiol
E3	:	Estriol
FSH	:	Folikülü Stimüle Hormon
IH	:	Nhibiting Hormon
IOM	:	Institute Of Medicine
LH	:	Luteinizan Hormon
MM	:	Multiple Myelom
NSAI	:	Non-Steroid Antienflamtuar İlaçlar
PG	:	Prostaglandin
PGF2	:	Prostaglandin F2a
PMS	:	Promenstrüel Sendrom
PMR	:	Polimyaljika Romatika
PTH	:	Paratiroid Hormon
RA	:	Romatoid Artrit
RH	:	Releasing Hormon
SMT	:	Spinal Manipulasyon Tedavisi
UV	:	Ultraviyole
VAS	:	Visual Analog Skalası
VDBP	:	Vitamin D Bağlayıcı Protein
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR

Tablo 2.1. Normal menstrüel siklus 6
Tablo 2.2. Ağrı hissetme durumlarına göre dismenore sınıflandırması 9
Tablo 2.3. Primer ve sekonder dismenore arasındaki farklar 14
Tablo 2.4. 1,25 (OH)2 D3'ün sentezini etkileyen faktörler 21
Tablo 2.5. D vitamini etkisinin yetersiz olma nedenleri 26
Tablo 4.1. Tüm popülasyonun demografik özellikleri ve hastalık öyküsü 35
Tablo 4.2. Hastaların ilaç kullanım oranları ve klinik bulguları 37
Tablo 4.3. VKİ sınıflamasına göre demografik özellikler ve hastalık öyküsü 39
Tablo 4.4. VKİ sınıflamasına göre hastaların ilaç kullanım oranları ve klinik bulguları 41
Tablo 4.5. Vitamin D sınıflamasına göre hastalarda demografik özellikler ve hastalık öyküsü 44
Tablo 4.6. Vitamin D sınıflamasına göre hastaların ilaç kullanım oranları ve klinik bulguları 47
Tablo 4.7. VAS sınıflamasına göre hastalarda demografik özellikler ve hastalık öyküsü 49
Tablo 4.8. VAS skoru sınıflamasına göre hastaların ilaç kullanım oranları ve klinik bulguları 51
Tablo 4.9. Tedavi sonrası laboratuar bulgularındaki değişim 53
Tablo 4.10. Vücut kitle indeksine göre tedavi sonrası laboratuar bulgularındaki değişimler 53
Tablo 4.11. Vitamin D sınıflarına göre replasman sonrası laboratuar bulgularındaki değişimler 57
Tablo 4.12. VAS skoruna göre replasman sonrası laboratuar bulgularındaki değişimler 57
Tablo 4.13. Replasman sonrası vitamin D sınıflaması 58
Tablo 4.14. Replasman sonrası VAS ağrı sınıflaması 59

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Kadın üreme ekseni 5
Şekil 2.2. Primer dismenorenin oluşum mekanizması ve prostaglandin sentezi 11
Şekil 2.3.Primer dismenorenin patofizyolojisi 12
Şekil 2.4. Vitamin D metabolizması 24
Şekil 4.1. Dismonere şikayetinden dolayı günlük aktivitesi etkilenen hastaların dağılımı 34
Şekil 4.2. Hastaların vitamin D yeterliliği 36
Şekil 4.3. VKİ Sınıflarına Göre Ortalama Vitamin D Düzeyi 40
Şekil 4.4. Vitamin D sınıflamasına göre VKİ sınıflarının dağılımı 42
Şekil 4.5. D Vitamini sınıflarına göre dismonere şikâyetinden günlük aktivitesi etkilenen hastaların dağılımı 43
Şekil 4.6. Vitamin D sınıflamasına göre VAS skorunun dağılımı 46
Şekil 4.7. Vitamin D sınıflamasına göre parathormon düzeyinin dağılımı 46
Şekil 4.8. VAS skoruna göre günlük aktivitesi etkilenen hastaların oranı 48
Şekil 4.9. VAS skoru sınıflarına göre D vitamini sınıflaması 50
Şekil 4.10. Tedavi sonrası laboratuar bulgularındaki değişimler 52
Şekil 4.11. Vitamin D sınıflarına göre replasman sonrası VAS skorundaki azalış miktar 54
Şekil 4.12. Vitamin D sınıflarına göre replasman sonrası vitamin D düzeyindeki artış miktarı 55
Şekil 4.13. Vitamin D sınıflarına göre replasman sonrası PTH düzeyindeki azalma miktarı 56

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periyodik ve ağrılı menstrual kramplar olarak tanımlanan dismenore sık görülen jinekolojik sorunlardan birisidir[1-3]. Dismenore sıklığını belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte %90'a kadar yüksek prevalans hızları rapor edilmektedir[4-7]. Bu farklılık toplumlar arasındaki farklılıklara ya da araştırma yöntemlerine bağlı olabilir.

Primer Dismonerenin özelliği herhangi bir pelvik patolojiye bağımlı olmaksızın oluşmasıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte primer dismenorenin risk faktörleri arasında; menarş yaşının 12'den küçük olması, 30 yaşından küçük olma, uzun ve ağır menstrual akış, doğurmamış olma, bekar olma, vücut kitle indeksinin (VKİ) 20'den küçük olması[8] ve bazı besinlerin dengesiz tüketimi olarak saptanmıştır[2, 6, 8-13]. Ayrıca D vitamini düzeyininde dismenore ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. "Top Paper" olarak değerlendirilen Lasco ve ark. tarafından yapılan çalışmada D vitamini düzeyinin dismenore ile ilişkili olabileceği ve replasman tedavisinin prostoglandin seviyesinde azalmaya neden olduğunu belirlenmiştir[14, 15].

Vitamin D reseptörlerinin uterin ve vajinal dokuların tüm katmanlarında yer aldığı ve progesteron östrojen gibi menstrüel siklusta önemli rol oynayan hormonlarla yakın ilişkili olabileceği saptanmıştır[16]. Östrojen, mesane ve üretra epitelinin devamında önemli bir rol oynamakta ve eksikliğinde, bu organlarda atrofiye neden olabilmektedir. Bu durum, üriner urgency, inkontinans, piyüri veya disüri olmadan pollaküri ile karakterize atrofik sistite yol açabilir. Meatusun sarkması ve epitelin incelmesi ile üretral tonusun kaybı, dizüri, üretral meatusda hassasiyet ve bazen hematüriye neden olan üretral karünkül (ektropion; kadında, üretra ağzındaki mukoza zarında koyu kırmızı, polipoid kitle) oluşumunu kolaylaştırır[17]. PTH'ın resepsiyon aktivitesine karşı etkili olan östrojenin azalması durumunda, kemiği, PTH etkilerine karşı daha duyarlı hale getirir. Serum kalsiyumundaki artış, PTH salgısını bastırır ve sonuçta alfa 1-25-dihidroksivitamin D'yi azaltır, kalsiyum emilimini düşürür[18]. Vitamin D düzeyinin azalması prostoglandin seviyesinde artışa neden olabilir. Vitamin D replasmanının IL-1β, IL6,

IL13, TNFα, connexin-43, prostaglandin reseptörü, oxytocin reseptörü, estrogen reseptörü, progesterone reseptörü, p-IκBα ve NFκB-p65'nın mRNA/protein ekspresyonunu artırdığı ve böylelikle uterin ortamda inflamasyon ve kontraktil işlevleri azaltmaktadır. Vitamin D inflamasyon aracılı kontraktil işlevleri NFκB yolağı aracılığı ile düzenlemektedir [19]. Bu bulgular ışığında D vitamini replasmanı dismenore tedavisinde etkin bir oynayabilir.

Araştırmamız prospektif deneysel bir çalışma olup; dismenore sorunu yaşayan ve D vitamini düzeyi düşük olan hastaların ağrılarını gidermede D Vitamini replasmanının etkisini göstermek amacıyla planlanmıştır.

2. ÜREME SİSTEMİ

2.1. Üreme Sisteminin Yapısı

Üreme sisteminin primer organı uterus'tur. Uterus armut şeklinde kaslardan oluşmuş bir organdır. Gövde ve serviks olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bir kadın hiç gebe kalmamışsa, uterusun gövdesi ilk pozisyonundadır, duvarları sönük ve birbirine yapışıktır. Gebelik sırasında bu duvarlar fetusun yerleşebileceği şekilde açılır. Serviks uterusun alt parçasıdır ve vajinaya açılan bir kanalı mevcuttur. Bu kanal menstrüel kanın uterustan vajinaya akışını sağlar. Uterus gövdesinin her iki yanında *fallopian tube* adı verilen iki tüp vardır. Bu iki tüpün bittiği noktada yumurtalıklar oluşmuştur. Uterusun iç kısmına endometrium adı verilmektedir. Gebelik sırasında bu yapı kan damarlarından zengin bir hal alır, kalınlaşır. Böylece hem fetüsü destekler hem de uygun bir ortam oluşturur. Eğer gebelik oluşmazsa endometrium parçalanır ve menstruasyonla dışarı atılır. Menstruasyon sırasında serviks ve vajinadan kopan mukus ile kan da dışarı atılır[20].

2.2. Üreme Hormonları

Üreme hormonları Hipofiz, Hipotolamus, Gonadotrop ve Overial hormonlar olarak ayrılmaktadır. Hipofiz hipotalamik verilere bağımlıdır ve gonadotropinlerin verileri de hipotalamik uyarının frekans ve büyüklüğüne dayanır. Hipofizin iki gonadotropini folikülü stimüle hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH)'nın başlıca etkisi, overdeki ovumları içeren foliküllerdir. Üreme olayında hipofizin görevi, FSH ve LH sentezi ve salgısını gerçekleştirmektir[21].

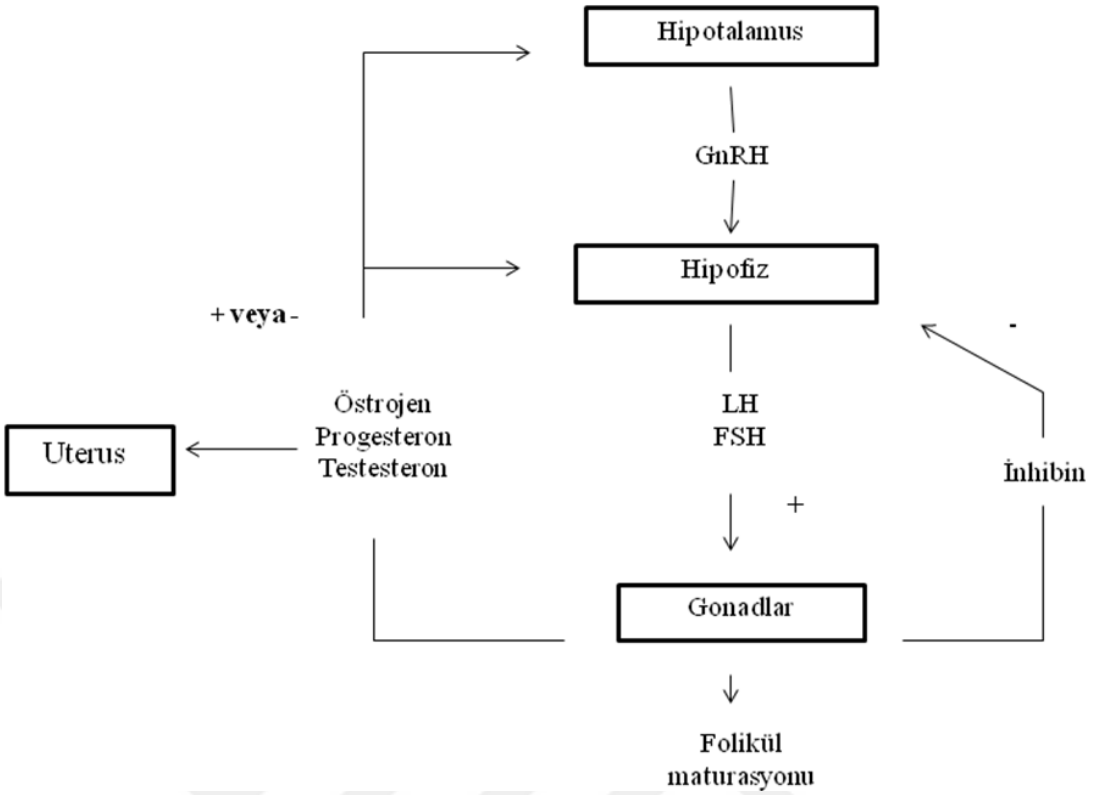
Hipotalamus üreme sisteminin üst merkezi kabul edilen bir organdır. Hipofiz bezi ile hipotalamus arasında zengin damar ve sinir bağlantısı bulunmakta ve hipotalamusta üretilen hormonlar portal kapiller yolla hipofiz ön lop sinuslarına tasınmaktadır. Hipotalamusda bulunan özel nöronlar, hipotalamusa ait serbest

bırakıcı (releasing hormon – RH) ve engelleyici (inhibiting hormon IH) hormonlar salgılanmaktadır. Bu maddeler hipofiz ön lop hormonlarının salgılanmasını düzenlemektedir. Çevresel(yeni bir ise başlama, evden ayrılma vb) ve emosyonel (aşırı üzüntü, heyecan vb.) etkenler hipotalamusu etkileyerek, onun siklusu kontrol işlevinde değişiklikler yapabilmektedir[21, 22].

Gonadotrop hormonlardan Folikül stimülan hormon (FSH), Overian foliküllerin erken maturasyonundan sorumludur, daha sonra son foliküler maturasyon için FSH ve LH'ın folikülü birlikte etkilemesi gerekmektedir, Luteinize edici hormon (LH): FSH ile birlikte ovulasyonu sağlar ve korpusluteum oluşumunda rol oynar[21].

Seks steroidleri adı da verilen over hormonları, östrojen, progesteron ve androjendir. Östrojenler overlerin teka hücrelerinde üretilir. Tek bir maddeden oluşmaz, üç türü vardır. Östrojenlerin en kuvvetlisi östradiol (E2)'dür. Östron (E1) daha zayıf etkilidir. Östradiol ve östronun metaboliti estriol (E3)'dür. Progesteron normal siklusta korpus luteumdan salgılanır. Siklusun ikinci yarısında endometriumun sekretuar fazında biyokimyasal ve morfolojik değişiklileri düzenler. Bu değişiklikler vücudu gebeliğe hazırlamak içindir. Progesteron gebelikte endometriumun yıkılmasını önleyerek gebeliğin devamını sağlar. Androjen, overlerin teka hücreleri androjen sentezi yapar, granülosa hücreleri androjenleri östrojenlere dönüştürür[21].

Menstruasyon ve üreme fonksiyonlarının normal devam edebilmesi için hipotalamus, hipofiz ön lobu ve ovaryumlar arasında dengeli bir iletişimin kurulması gerekmektedir[23].



Şekil 2.1. Kadın üreme ekseni[1]

2.3. Mensturasyonun Fizyolojisi

Menarşdan, menopoza kadar üremeye yönelik her ay tekrarlanan hormonal değişiklik ve kanama ile karakterize, özellikle genital sistem olmak üzere tüm organizmayı etkileyen siklik değişikliklere menstrüel siklus denir[12, 22].

Normal menstrüal siklus, vajinal kanamanın ilk günü olarak kabul edildiğinde, 28±7 günde bir gerçekleşen, 4±2 gün süren menstrüal akım olarak tanımlanır. Menstruasyon sırasında yaklaşık 20 ila 60 ml kan, endometrial doku, mukus vb. atılır. Menstrual siklusun süresi kadınlar arasında ve kadının üreme yaşamının farklı zamanlarında değişiklik gösterir. Menstrual siklus, 20 ve 40 yaşları

[1] Schorge JO ve ark. Üreme endokrinolojisi, williams jinekoloji, Hadımköy-İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010.p. 330–361

arasında çok az değişir. Özellikle, erken menopozal geçiş döneminde daha kısa sürelere doğru bir eğilim yaygındır, fakat geç geçiş döneminde sürede uzama meydana gelir [2].

Tablo 2.1. Normal menstrüel siklus[2]

Menstrüel Fazlar	Günler	Hormonal Olaylar
Foliküler (proliferatif) Faz	1-6: Menstruasyonla beraber başlar ve bitene kadar devam eder.	Östrojen ve progeseron en alt düzeye inerler.
	7-13: Endometrium yumurtanın yerleşimi için hazırlanmaya ve kalınlaşmaya başlar.	
Ovulasyon	14	LH seviyesi yükselir. Genişlemiş folikül patlar ve yumurta fallop tüpüne girer.
Luteal (sekresyon) Fazı Premenstrüel Faz	15-28	Yırtık follikülden progesteron üreten korpus luteum gelişir. Progesteron ve östrojen uterusun kan damarlarının gelişimini sağlayarak, uterusu fetus için hazırlar.
	Döllenme olursa	Döllenmiş yumurta kan damarlarına tutunur ve plesenta yardımıyla buradan beslenmeye başlar. Korpus luteum östrojen ve progesteron salgılamaya devam eder.
	Döllenme olmazsa	Korpus luteum bozulur. Östrojen ve progesteron seviyesi düşer. Kan damarları parçalanarak menstruasyon yeniden başlamış olur

Menstruasyonun olabilmesi için 5 temel koşul gereklidir. Bunlar: Hipotalamustan pulsatil GnRH uyarısı olmalı, hipofizden overleri uyaracak kadar gonadotropin salgılanmalı, overlerde folikül bulunmalı ve gonadotropinlere cevap verebilmeli, endometriyum hormonal uyarılara cevap verebilmeli, menstrual kan akımı için genital yollar normal anatomik yapıda olmalıdır[12, 24].

[2]Menstrual Disorders, Erişim: 10 Mayıs 2015. http://www.acog. com., http://www.women–health.com.

2.4.Menstürel Problemler

Menstrüel problemler adolesan kızların %75 gibi büyük bir çoğunluğunu etkileyen ve yaygın bir şekilde tıbbi tedavi aranmasına neden olan durumdur [25, 26].

Çakır ve arkadaşları (2007) üniversitede okuyan öğrencilerin en çok yasadığı menstrüel problemleri dismenore (%89,5) menstrüel düzensizlik (%31,2), disfonksiyonel uterin kanama (%5,3) olarak belirlenmiştir[27]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) menstrüel bozukluklar nedeni ile ülke ekonomisi yaklaşık günde 94 -308 milyon dolar kayıp yasamaktadır[28].

Yapılan çalışmalarda en çok yaşanan problemin dismenore olduğu görülmüştür[27, 29, 30].

2.4.1. Premenstrüel Sendrom (PMS)

İnsanlar arası iletişimi ve normal günlük aktiviteyi engelleyecek derecede davranış bozuklukları ile karsımıza çıkan, fiziksel ve psikolojik bulguları kapsayan ve her luteal fazda sıklık olarak görülen bir sendromdur[31]. Kadınların %80-90'ında premenstrüel dönemde kişiye rahatsızlık verecek boyutta bir veya birden fazla semptom olabilir. Buna "premenstrüel molimine" denir. PMS'de görülen birçok semptom organik ve psikolojik hastalıklarda görülebilir. Bu nedenle bazı özellikler aranmalıdır. Bu özellikler şöyle sıralanabilir: organik bir neden olmamalıdır, semptomlar siklik olmalı ve siklusun ikinci yarısında ortaya çıkmalıdır. Her siklusta bu belirtiler aynı şiddette görülmeyebilir. Foliküler fazda en az yedi gün tamamen asemptomatik olmalıdır. Menstruasyonun başlaması ile semptomlar kaybolabilir. Siklik overyan aktivite ile ilgili değildir. Prepubertal, postmenopozal ve gebelik dönemlerinde görülmez. Menstruasyon şart değildir. Histerektomi olmuş fakat overleri korunmuş kadınlarda da görülebilir. Semptomlar hastanın yasamı ve is kalitesini etkileyecek düzeyde olmalıdır[32, 33].

PMS'de sık görülen semptomlar psikolojik ve fiziksel olarak ikiye ayrılabilir. Psikolojik semptomlar: İrritabilite, depresyon, labil ruh hali, iştah açılması, kızgınlık, öfke, hiddet, laterji ve yorgunluk, unutkanlık, konsantrasyon bozukluğu, uyku değişiklikleridir. Bununla birlikte fizyolojik olanlar: Ekstremite ödemi, ağırlık artısı, konstipasyon, sıcak basmaları, memelerde hassasiyet, baş ağrısı, akne ve nabız artısıdır[34]. Bu semptomlar, hafif, orta, şiddetli seklinde de değerlendirilebilir. Üreme çağındaki kadınların %30-40'ında da PMS izlenirken %80-90'ında premenstrüel moliminaya rastlanmaktadır [32, 34].

2.4.2. Amenore

Üreme fonksiyonunun devam ettiği yıllarda menstruasyon kanamasının olmamasıdır. Bir hastalık değil semptomdur. Primer, sekonder ve fizyolojik olmak üzere 3'e ayrılır

- ***Primer amenore*:** Adolesan çağdaki bir kızın 16 yasına kadar menars olmamasıdır.
- ***Sekonder amenore*:** Menstrüel siklusu olan bir kadında, menstruasyonun üç aydan daha uzun bir süre olamamasıdır.
- ***Fizyolojik amenore*:** Kadın yaşamının bazı dönemlerinde görülen amenore fizyolojiktir. Bu dönemler puberte öncesi, gebelik, laktasyon ve menapoz sonrası dönemi kapsar[35].

2.4.3. Disfonksiyonel Üterin Kanama

Lokal veya sistemik bir hastalık olmadığı durumlarda ortaya çıkan menstrüel düzensizlikleri tanımlamak için kullanılabilir. Siklus genellikle ovulasyonsuzdur ve endometrium sürekli östrojen hormonu etkisiyle hiperplazik bir durumdadır. Hiperplazide, endometriumun yıkımı uzun ve zor olduğu için sürekli ve şiddetli kanama görülür[35].

2.4.4. Dismonere

Yunanca da, “dys” zor, ağrılı ya da anormal, “meno” ay ve “rrhea” dökülme, akıntı anlamına gelir[36]. Bu kelimeden türetilen dismenore (dysmenorrhea), ağrılı adet görme anlamındadır[3, 12, 35, 37, 38]

Dismenore özellikle alt abdominal kadranda lokalize, doğum ağrısına benzer şiddetli bir ağrıdır. Ağrı supra pubik bölge ya da alt abdomende olabildiği gibi bel, üst bacaklara yayılabilmektedir. Ağrının yapısı pelvik bası hissi veren, kramp tarzında, şiddetli veya hep hissedilen künt bir ağrı seklinde tanımlanabilir[13, 39].

Dismenore kadınların yaşamını, yaşam kalitesini, günlük aktivitesini ve performansını olumsuz olarak etkileyerek, çalışan ve okuyan kadınlarda iş günü kaybı ve devamsızlığa neden olabilmektedir[3, 38, 40-42]

Tablo 2.2. Ağrı hissetme durumlarına göre dismenore sınıflandırması[3]

Derece	Çalışma	Sistemik Semptomlar	Analjezikler
Derece 0: Menstruasyon ağrısız ve günlük aktiviteleri etkilemiyor	Etkilenmez.	Yoktur.	Gereksizdir.
Derece 1: Menstruasyon ağrısızdır Nadiren günlük aktiviteleri etkileyebilir. Hafif derecede ağrı olabilir. Nadiren de analjezik gerektirir.	Nadiren etkilenir.	Yoktur.	Nadiren gereklidir.
Derece 2: Günlük aktiviteler etkilenebilir. Ağrı orta derecelidir. Okula devamı etkileyebilir bu nedenle yardım gereklidir ve analjezik kullanılmalıdır.	Orta dereceli etkilenir.	Az vardır.	Gereklidir.
Derece 3: Günlük aktivite net bir şekilde durmuştur. Şiddetli ağrı vardır. Ağrının yanında bulantı, kusma ve diyare gibi etkilerde görülebilir. Analjezikler bile zayıf etkili kalır.	Aktiviteler tamamen durur.	Belirgin olarak vardır	Zayıf etkilidir.

[3]Andersch B, Milsom I, An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea, Am J Obstet Gynecol 1982;144: 655–60.

Literatürde dismenore insidansı için %3 ile %90 arasında oranlar verilmiştir. Oran farklılıkları, hekimlerin hastaların şikayetlerini patolojik ya da fizyolojik olarak değerlendirmede esas aldıkları kriterlerin ya da yargılarının farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Ortalama olarak % 50 kadında farklı derecelerde dismenoreye rastlanmaktadır[43-52].

Dismenore, primer ve sekonder dismenore olarak iki şekilde sınıflandırılır. Primer dismenorede altta yatan herhangi bir patoloji belirlenemezken, sekonder dismenore organik bir patolojiye bağlı gelişebilir [1, 3, 38, 53, 54].

İstanbul üniversitesi, Cerrahpaşa tıp fakültesi, kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde yapılan bir çalışmada ülkemizde genç kızlar arasında % 28,5 oranında primer dismenore ve bunların % 72 ‘sinde de okula ayda ortalama 2 gün devamsızlık saptanmıştır[12].

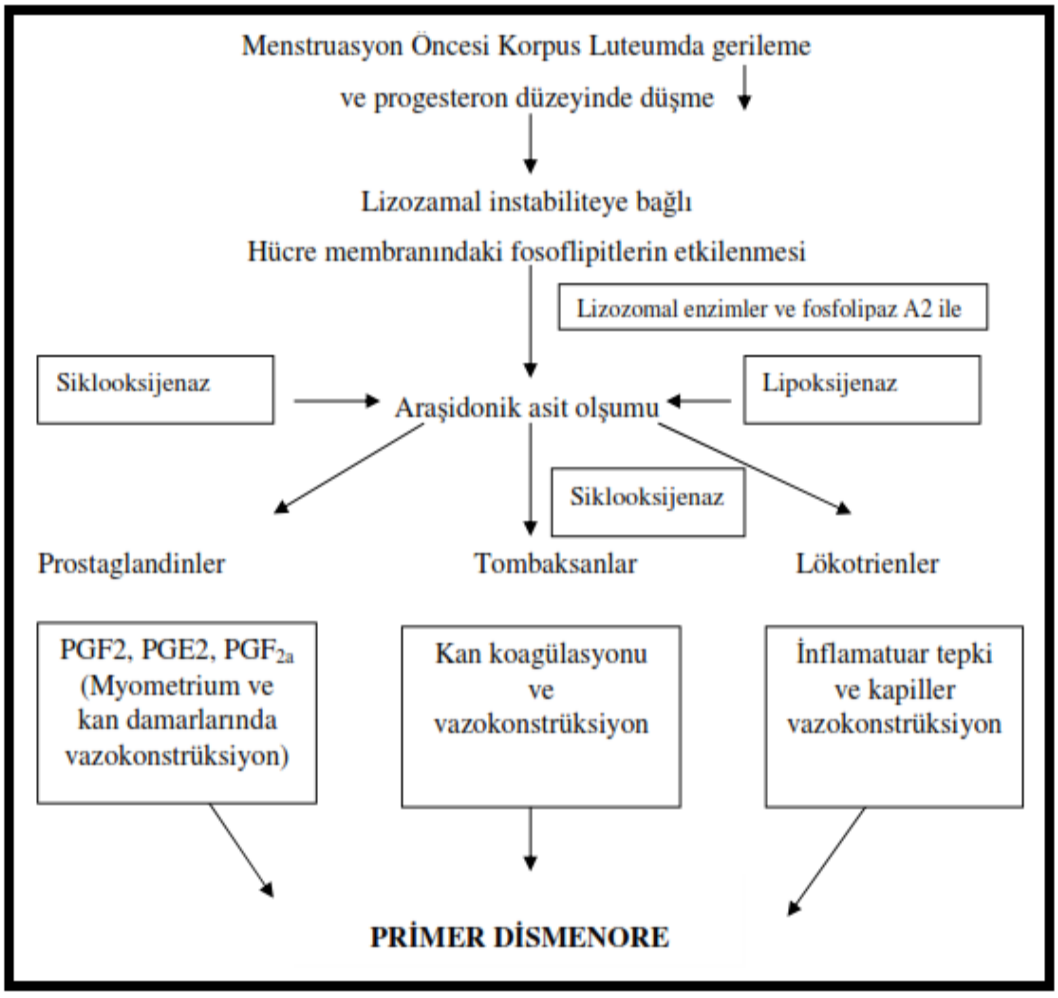
2.4.4.1. Primer Dismonere

Primer Dismonerenin özelliği herhangi bir pelvik patolojiye bağımlı olmaksızın oluşmasıdır. Çoğunlukla ovulasyonlu sikluslarda gözlenir. Genellikle menarş ile 20 – 25 yaş arasındaki dönemde ve menarştan ortalama 6 – 12 ay sonra, en geç 3 sene içinde görülür. Ağrı kasıklarda, karın alt kısmında, sürekli künt bir tazyik hissi olarak tarif edilir. Zaman zaman kramp ve kolikler halinde şiddetlenir. Ağrı kanamadan birkaç saat önce ya da sonra başlar ve iki üç gün sürer. İlk siklüslerin % 60‘ı anovulatuardır veya korpus luteum yetmezliğine bağlı progesteron salgısı yetersizdir. Bu nedenle ovülasyon ve normal korpus luteum fonksiyonu başladığında dismenore semptomları başlamaktadır. Bundan dolayı 25 yaşın üzerinde başlayan dismenorede pelvik patoloji düşünülmelidir[55].

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte primer dismenorenin risk faktörleri arasında; menarş yaşının 12’den küçük olması, 30 yaşından küçük olma,

uzun ve ağır menstrual akış, doğurmamış olma, bekar olma, vücut kitle indeksinin (VKİ) 20'den küçük olması[8] ve bazı besinlerin dengesiz tüketimi olarak saptanmıştır[2, 6, 8-13]. Bununla birlikte prostaglandin üretiminin artması son yıllarda en çok kabul gören teoridir[56].

Primer dismenorenin tanı kriterlerini şu şekilde saymak mümkündür; Dismenore menarştan 1–2 yıl sonra başlar, pelvik patoloji yoktur. ağrı genellikle suprapubik bölgede lokalize olup kramp veya spazm şeklindedir. Ağrı genellikle adet kanamasından 12–24 saat önce başlar ve adet kanamasıyla birlikte 48–72 saat sürer[12, 35, 38].

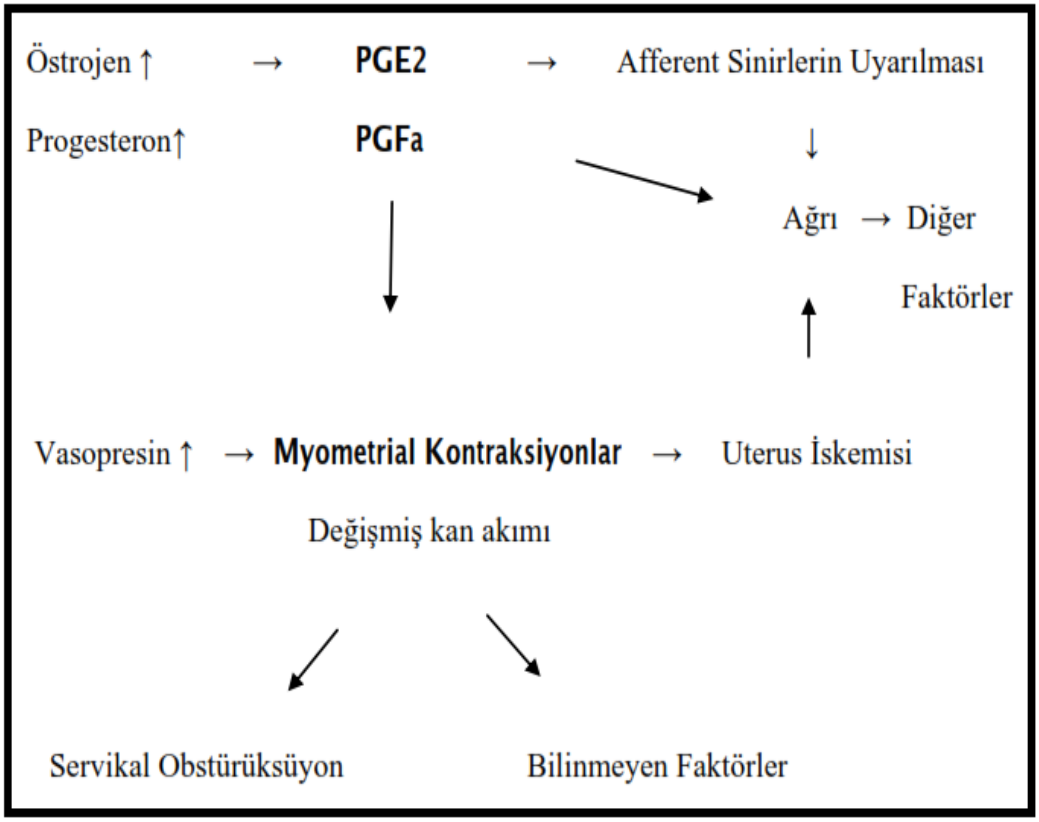


Şekil 2.2. Primer dismenorenin oluşum mekanizması ve prostaglandin sentezi[4,5]

[4]French L. (2005). Dysmenorrhea. American Family Physician, 71(2):285-291

Primer Dismenori iki şekilde incelenebilir:

1. ***Konjestif primer dismenore:*** Menstrüel ağrının menstruasyon başlamadan birkaç gün içinde başlamasıdır. Premenstrüel dönemde alt abdomen de dolgunluk bazen memelerde, bileklerde şişlik ve diğer premenstrüel semptomları içeren laterji, depresyon, irritabilite görülebilir[57-59].
2. ***Spazmodik primer dismenore:*** Menstrüel ağrının menstruasyonun birinci ya da ikinci gün görülmesidir. Ovarian ve uterin sinirler tarafından kontrol edildiği ifade edilmektedir. Spazmlar akut, aralıklı, alt abdomende, sırtta ya da uyluk kısmında görülebilir[57, 59] .



Şekil 2.3.Primer dismenorenin patofizyolojisi[6]

[5]Kaba H. (2007). Enterferansiyel Akım ve Mobilizasyonun Primer Dismenore Üzerine Etkilerinin karsılastırılması. H. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara

[6]Lefebvre G. Pinsonneault O, Primary dysmenorrhea consensus guideline, Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2005;169: 1117–1130

2.4.4.2. Sekonder Dismonere

Menstrüel dönemlerinin ağrısız olmasına karşın daha sonraki yıllarda genellikle 25 – 30 yaş arası reprodüktif dönemde ağrılı olmasını ifade eder. Sekonder dismenorede primer dismenorenin aksine ağrı nedeni organik bir lezyondur. Fakat sonuçta yine de bu hastalarda prostaglandin F2a (PGF2) alfa düzeyleri yüksek bulunmuştur[12, 55, 60]. Sekonder dismenore pelvik patoloji ile ilgilidir. Künt, derin pelviste hissedilen ve genellikle bir miktar sırta yayılan ağrı vardır[35]. Altta yatan organik nedenleri incelediğimizde geniş spektrumla karşılaşırız[55, 60].

Sekonder dismenorenin organik nedenleri arasında; Endometriozis ve adenomiyozis, myoma uteri, endometrial polip, geçirilmiş pelvik infeksiyonlar, rahim içi araç kullanımı, iç genital organlarda konjesyon, uterus pozisyon anomalileri, servikal stenoz, sağ vena ovarika sendromu, travmalar, jinekolojik operasyonlar sonucu oluşan yumuşak doku yırtıkları, konjenital uterus anomalileri yer alır[12].

Sekonder dismenorede ağrı genellikle mensturasyondan bir hafta kadar önce başlar, adet kanamasından 2 – 3 gün önce şiddetlenir ve adetle birlikte azalmaya başlar. Ağrı pelvik patolojinin tipine göre farklılık gösterir ve zaman içinde ağrı şiddeti artma eğilimi gösterir. Ağrı endometriozis ve pelvik inflamtuar hastalıklarda künt karakter gösterirken, rahim içi aracı, endometrial polip varlığında kolik vasıfta görülür. Ağrı alt karına lokalize olup, sırt, bel ve uyluklara yayılma eğilimindedir[12, 55, 60]. Bazen dilate olmamış serviksten intakt endometriyal tabakanın parçalar halinde arıtışı sırasında kramp tarzı ağrılar görülür. Bu ağrılar klasik kitaplarda membranöz dismenore olarak adlandırılmaktadır[12].

Tablo 2.3. Primer ve sekonder dismenore arasındaki farklar[7]

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, GĐS rahatsızlıkları, konstipasyon, baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, baygınlık	Sırt ağrısı, yorgunluk, menoraji, disparoni

2.5. Dismonereyi Önleme ve Tedaviye Yönelik Uygulamalar

Dismenore sadece kişinin sağlığını değil aynı zamanda çalışma saatlerinin kaybı ile birlikte ülke ekonomisini doğrudan etkileyebilir. Son zamanlarda araştırmacılar bütün menstrüel problemlerin yasam kalitesini, konforunu etkilediğini, tedavisinin önemli olduğunu fark etmişlerdir[61, 62]. Kadınların dismenore ile baş etmek için yaptıkları girişimleri belirleyen çalışmalar incelendiğinde; genelde bu sorunu kendi başlarına çözümleyebilecekleri bir durum olarak görmektedirler, doktora ya da sağlık kurulusuna başvurmanın oranı oldukça düşüktür (%8.9-32.6)[59, 63-65].

Dismenore önlenebilir ve tedavi edilir bir durum olarak görülmektedir. Dismenoreyi önlemeye yönelik uygulamalar, myometrial tonüsün düzenlenmesi, ovulasyonun inhibasyonu, prostaglandinlerin üretimin azaltılması gibi hastalığın

[7]Nathan A. (2005). Primary dysmenorrhoea. Practice Nurse; 30 (6): 49).

fizyopatolojine yöneliktir. Tedavi şeklinin seçimi, menstrüel siklusun özelliği, kontrasepsiyon gereksinimi, bireyin yaşı ve semptomların şiddeti ile ilişkilidir [59]. Günümüze kadar dismenoreli hastaların tedavisi için çeşitli yaklaşımlar ortaya atılmıştır. Bu yöntemler:

a) Medikal Tedavi
b) Konservatif Tedavi
c) Fizik Tedavi ve Rehebilitasyon'dur [56, 66]

Dismenore mensturasyondan hemen önce veya mensturasyon esnasında başlayan ağrı ile karakterize durumdur. Ağrı spazmodik karakterde olup, karın alt kadranda en yoğun şekilde başlar. Bel, sırt ve uyluk kısmına yayılır. Hastaların yarısında bulantı, kusma, diyare, çarpıntı, ateş basması, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, sinirlilik, iştah bozukluğu, senkop ve kollaps gibi sistemik semptomlar eşlik eder [12, 55, 60].

2.5.1. Farmakolojik Yöntemler

Prostaglandin sentez inhibitörleri: Primer dismenore tedavisinde kullanılan en yaygın ilaç grubudur. Bu grupta non-steroid antienflamtuar ilaçlar (NSAI), ibuprofen yer almaktadır. Bu ilaç grubu prostaglandin reseptörlerine bağlanarak prostaglandinlerin etkilerini önlemektedirler. Bu nedenle oral kontraseptif kullanmak istemeyen, uzun süreli ağrı yasayan 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. Prostaglandin sentez inhibitörleri kullanımında, ağrıya cevap 30 – 60 dakika içinde başlamaktadır ve tedaviye yanıt ortalama %67-95 arasında değişmektedir[59, 65-70]

Literatürde non-steroid antienflamutar ilaçların en fazla oranda görülen yan etkilerinin; mide yanması, hazımsızlık, bulantı-kusma, karın ağrısı, kabızlık, diyare, iştahsızlık ve görme bozuklukları olduğu belirtilmektedir[13, 56, 59]

Oral Kontraseptifler: Antiprostaglandin tedavisinin yeterli görülmediği durumlarda, oral kontraseptifler kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ovulasyonu baskılar, endometrial tabakanın kalınlaşmasını, böylelikle menstrüel kan miktarını ve prostaglandin sekresyon üretimini, intrauterin basıncı ve uterus krampını azaltmaktadır[59, 67, 71, 72].

Kalsiyum kanal blokörleri: Kalsiyum kanal blokörleri uterus düz kaslarını etkileyerek, PGF2a ve vasopresini inhibe ederek dismenore şiddetini azaltmaktadır[59, 73].

Transdermal Nitrogliserin: Transdermal nitrogliserinin, düz kaslarda vazodilatasyon yaparak, kan dolaşımını arttırdığı ve myometriyum kontraksiyonları inhibe ettiği belirlenmiştir [56, 59, 73]

Facchinetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transdermal nitrogliserin bandı ile diklofenak karşılaştırılmış ve iki tedavi de de ağrı şiddeti 30 dakika sonra anlamlı ölçüde düşüş saptamışlardır[74]. Moya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transdermal nitrogliserin bandı placebo bir bantla yapılan karşılaştırmasında ağrı yoğunluğu tedavi başlangıcından, altıncı saate tedavi bandının lehinde anlamlı düşüş gözlemişlerdir[75].

2.5.2. Dismenore Tedavisinde Non Farmakolojik Yöntemler

Modern ve bilimsel tedaviler dışındaki tedavilerin birçoğu genel olarak tamamlayıcı tedavi olarak ifade edilir.[76]. Gelişmiş ülkelerde yetişkin nüfusun %30-50'si sağlık sorunlarını önlemek ya da tedavi etmek amacı ile tamamlayıcı tedavi yöntemlerini kullanmayı tercih etmektedirler.[77].

Kadınların dismenore ile baş etmek için yaptıkları girişimleri belirleyen çalışmalar incelendiğinde; genelde bu sorunu kendi başlarına çözümleyebilecekleri bir durum olarak gördükleri, doktora ya da sağlık kurulusuna başvurmanın oranın oldukça düşük (%8.9-32.6)[59, 63-65], reçetesiz ya da doktor önerisi olmadan ilaç kullanımının ise yüksek olduğu (%70-82)görülmektedir[63, 78].

Sıklıkla başvurulan Non-farmakolojik yöntemler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

Lokal Isı Uygulaması (Termoterapi): Termoterapi olarak da adlandırılan ısı uygulamaları (sıcak/soğuk) ağrının giderilmesinde tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Dismenorede ağrının giderilmesi için uygulanan ısı uygulaması sıcak uygulamadır. Birçok kadın bu dönemde batın alt bölümüne sıcak uygulama yapar. Potur (2009)'un yaptığı deneysel bir çalışmada, alt karın bölgesine düşük ısı uygulayan kızlarda dismenorenin, uygulama yapmayan kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir. Sıcağın ağrıyı azaltıcı özelliği yaygın olarak kullanılmaktadır. Sıcağın en önemli etkilerinden olan analjezi su faktörlere bağlıdır: Isı uyaranları ile kapı kontrol teorisine göre ağrı duyumu kontrol edilebilir, Endorfinleri arttırarak ağrı üzerine etkili olabilir, Sıcağın uygulandığı bölgede ağrı eşiği yükselir, Kas spazmının giderilmesi ve dokuların viskoelastik özelliklerindeki değimse sonucu sinir uçlarındaki baskı, gerilme ve hipoksi gibi etkilerin azalması analjezi sağlar, Vazodilatasyon ile dolasımın artması, ağrıyı uyaran metabolik artıkların bölgeden uzaklaştırılmasını ayrıca iskemi sonucu gelişen gerilim tipi ağrıyan bölgenin kanlanmasını sağlayarak analjezi etkisi sağlamaktadır, Genel sedasyon yapması ve bireyde oluşan rahatlama ile ağrıyı azaltır[79-84].

Psikoterapi: Özelikle anneden kızına geçen davranış özelliklerinin irdelenmesi, kızların menarş öncesinde yeterli bilgiye sahip olmaması, akademik ve sosyal sorunlara bağlı emosyonel anksiyetenin giderilmesi göz önünde bulundurulması gereken temel hareket noktalarıdır[1]

Beslenme, Vitamin ve Mineral Desteği: Vücudun büyümesi, yenilenmesi ve çalışması için gerekli olan enerji ve besin öğelerinin her birinin yeterli miktarlarda alınması ve vücutta uygun şekilde kullanılması durumu "yeterli ve dengeli beslenme" deyimi ile açıklanır. Sağlığın korunması ve hastalıkların önlenmesinde yeterli ve dengeli beslenme temel koşuldur (Sağlık Bakanlığı 2004). Buna bağlı olarak dismonerede vitamin ve mineral desteğinin ağrının azaltılmasında etkili olduğu belirlenmiştir. Dismenore şikâyeti olan bayanların diyetlerinde kafein içeren yiyecek ve içecekleri bulundurmamaları önerilmektedir. Ayrıca işlenmiş yiyecek (hazır ürünler), şeker ya da günlük ürünler yerine taze sebze ve meyve ile proteine yer vermeleri gerektiğine dikkat çekiliyor[85, 86]. Bazı araştırmacılar alkolün

bayanlarda menstrüel ağrıya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bunun nedeni olarak alkolün depolanmış besinleri tüketmesi ve kas spazmına neden olan karbonhidrat metabolizmasında değişikliğe neden olması olarak belirtilmektedir. Ayrıca alkol karaciğerin fonksiyonlarında bozukluğa neden olabilir ve hormonlar metabolize olabilir, sonuç olarak östrojen seviyesi artabilir, dokuların sıvı ve tuz tutmasında artış gözlenebilir. Buna bağlı olarak menstruel akıntı daha ağır olabilir[85, 87].

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[39, 56, 59, 68, 73]. Yapılan diğer bir çalışmada, B3 vitaminin bir kompleksi olan niacinin, bir ay boyunca günde iki kez 100mg alınmasının, menstrüel krampları azalttığı bulunmuştur[88].

E Vitamini: Vitamin E protein kinaz C'nin inhibitörüdür. Bu baskılama arasidonik asitin fosfolipitlerin hücre membranından sertleşmesini sağlar ve prostaglandin sentezini azaltır[12]. Ziaei ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, menstruasyondan iki gün önce ve sonraki üç gün boyunca günlük 500mg E vitamini kullanımının primer dismenorenin tedavisinde etkili olduğu belirlenmiştir[89].

Kalsiyum: Kalsiyum normal kas tonusunu koruyarak mentrüel krampların oluşmasını önleyebilir. Kalsiyum desteğinin menstrüasyon sırasında ve premenstrüel kramplarda ağrıyı azaltmada etkili olduğu gözlenmiştir[68, 86].

Magnezyum: Kalsiyum gibi magnezyum da kas tonusu üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Böylece yine menstrüel krampların önlenmesinde etkili olabilmektedir[68, 86].

Çinko: Çinko, antioksidan ve anti enflamatuar özelliği ile uterusun fonksiyonel tabakasındaki dolaşımı düzenleyerek ağrı ve uterin kasılmaları önlemektedir. Eby, yaptığı çalışmada, menstruasyon başlamadan üç gün önce günde 30 mg çinko kullanımının kadınları menstrüel kramplardan koruduğunu belirtmiştir[90].

Balık Yağı: Balık omega-3 yağ asidinin kaynağıdır. Omega-3 yağ asidi menstrüel ağrıyı azaltır. Omega-3 yağ asidi menstrüel kramplarla ilişkilendirilmiş ve menstrüel semptomlarda azalmaya neden olduğu saptanmıştır[86].

Çaylar: Bitkisel çaylar da dismenore semptomlarının azaltılmasında bazı bayanlarda etkili olmaktadır[66]. 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 goncasında elde edilir. Yüksek konsantrasyonda A, B, C, E, K vitaminlerini içerir. Gül çayı hormon salınımını düzenleyerek ve menopozal semptomlar kadar menstruasyon ağrısını da azalttığı iddia edilir. Tayvan'da ciddi dismenore sorunu yaşayan kadınlara mensturasyonları başlamadan önce gül çayı içmeleri tavsiye edilir. Gül çayının intra uterin kandaki stagnasyonu (durgunluğu) ve kan akımını düzenlemeye yardımcı olarak menstrüel distres ve dismenoreyi hafiflettiği bildirilmiştir[91]. Bununla birlikte Jahromi ve arkadaşları (2003) plasebo grubu olmayan bir çalışmada prostaglandin inhibitörü olan mefenamik asit ve %2'lik rezene konsantrasyonun primer dismenore de güvenle kullanılabileceğini ifade etmişlerdir[92]. Kuzey Amerika ormanlarında yetişen karayılan otu östrojen içermektedir. Uterusa kan akımını artırarak ve kasılmaları azaltarak dismenorenin önlenmesine yardımcı olmaktadır[39].

Davranış Eğitimi: Dismenore tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bunun için biofeedback, hipnoterapi ve gevşeme eğitiminden yararlanılmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki davranış değişiklikleri dismenorenin tedavisine etkili olabilmektedir[56]. Taylor (1999) yaptığı çalışmada, premenstrüel dönemde günde 5-20 dakika gevşeme tekniklerinden yaralanan kadınların çoğu semptomların azaldığını belirtmişlerdir[93].

Akupressure ve Akupuktur: Akupressure geleneksel bir Çin tedavi yöntemidir. Doğunun anatomik ve fizyolojik bilgisinin Japon teknikleriyle kombine edilmesinden meydana gelmektedir. El, parmak ve avuç içi kullanılarak bazı noktalara basınç uygulanarak yapılmaktadır. Sanyinjiao noktası ağrının azaltılması için kullanılan bir basınç noktası olduğundan dismenorede kullanılmıştır. Bu nokta

alt bacağın medialinde medial malleolün 3 parmak üstünde yer alır[94]. Tayvan'da üniversitede okuyan kız öğrencilerle yapılan çalışmada, akupresörün, öğrencilerin %87'sinde dismenore ağrısını azaltmada etkili olduğu belirlenmiştir[95].

Alternatif tıp terapilerinin en eski biçimlerinden biri olan akupunktur hormonlar üzerine etkisi ile dismenore tedavisinde de etkili olmaktadır. Östradiol salınımını artırarak dismenoreyi azaltmaktadır[68, 96]. Helms (1987) akupunktur, plasebo akupunktur, doktor ziyareti ve kontrol olmak üzere dört gruplu yaptığı çalışmada akupunktur grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı derecede farklılıklar olduğunu, akupunktur grubunun ağrı skorunun oldukça düşük olduğunu belirtmişlerdir[97].

Spinal Manipulasyon Tedavisi (SMT) (Chiropraktik): Spinal manüplasyon terapisinde, primer dismenorede lumbosakral alana (lomber beş ile sakral bir arası) bası uygulanır. Bu işlemin, uterin ve sakral ligamentler yolu ile sinir köklerini etkilediği ve ağrının algılanmasını engellediği bildirilmektedir. Holtzman ve arkadaşlarının primer dismenore yasayan kadınlarla yaptığı çalışmada, spinal manüplasyon terapisinin ağrı şiddetini hafiflettiği bulunmuştur[98].

2.6. D Vitamini

D vitamini tam olarak bir vitamin olarak kabul edilmemektedir, çünkü diğer vitaminlerden farklı olarak ciltte güneş ışığı aracılığıyla sentezlenebilmektedir. D vitamininin esas kaynağı ultraviyole ışınlardır, çünkü çok az besin D vitamini içermektedir. Başlıca D vitamini içeren besinler uskumru ve somon gibi yağlı balıklar, balık yağları, yumurta ve mantardır[99, 100]. D vitamini insan vücudunda sentezlenebilen tek vitamindir. D vitamini eksikliği ilk olarak 1960'larda Whistler ve Glisson tarafından tanımlanmıştır[101].

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce pre vitamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür [102]. Daha sonra "Vitamin D Bağlayıcı Protein" (VDBP)'e bağlanarak taşınır. Oral

yoldan alınan D vitamini şilomikronların yapısında kana geçerken, deride sentezlenen D vitamini, VDBP'ye bağlanarak taşınır. 25(OH)D_3 inaktif olup [1.25$(OH)_2$ D_3'ün 500-1000'de bir etkinliğine sahiptir], daha çok D vitamini deposu gibi davranır. Alfa globülin yapısında olan VDBP karaciğerde yapılır. Östrojen kullanımı ve gebelikte VDBP düzeyi artış göstermektedir[103].

Karaciğerde 25-hidroksilaz ve böbrekte 1-alfahidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek aktif form olan 1,25$(OH)_2$ D_3'e dönüşür. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde (CYP27A1, CYP2C11), %10'u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda (CYPA1) gerçekleşir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz (CYP27B1) enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25(OH) D_3'nin, 1.25$(OH)_2$ D_3'e dönüşebildiği gösterilmiştir[104]. 1-alfahidroksilaz aktivitesi paratiroid hormon ve prolaktin tarafından artırılır. Bu enzimler p450 enzim ailesine aittir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. 1,25 $(OH)_2$ D_3'ün sentezini etkileyen faktörler

Olumlu etkileyen faktörler	Olumsuz etkileyen faktörler
PTH	Kan Ca yüksekliği
Kalsitonin	Kan P yüksekliği
Büyüme hormonu	Kan 1,25 $(OH)_2$ D_3 yüksekliği
Östrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kurşun
Proksimal tübülde Ca ve P düşüklüğü	Kadmiyum

Yapılan hayvan çalışmalarında Vitamin D reseptörlerinin uterin ve vajinal dokuların tüm katmanlarında yer aldığı ve progesteron östrojen gibi menstrüel siklusta önemli rol oynayan hormonlarla yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir [16]. Östrojen, mesane ve üretra epitelinin devamında önemli bir rol oynar. Belirgin östrojen eksikliği, bu organlarda atrofiye neden olabilir. Bu durum, üriner urgency, inkontinans, piyüri veya disüri olmadan pollaküri ile karakterize atrofik sistite yol açabilir. Meatusun sarkması ve epitelin incelmesi ile üretral tonusun kaybı, dizüri,

üretral meatusda hassasiyet ve bazen hematüriye neden olan üretral karünkül (ektropion; kadında, üretra ağzındaki mukoza zarında koyu kırmızı, polipoid kitle) oluşumunu kolaylaştırır[17]. PTH'ın resepsiyon aktivitesine karşı etkili olan östrojenin azalması durumunda, kemiği, PTH etkilerine karşı daha duyarlı hale getirir. Serum kalsiyumundaki artış, PTH salgısını bastırır ve sonuçta alfa 1-25-dihidroksivitamin D'yi azaltır, kalsiyum emilimini düşürür[18].

Vitamin D replasmanının IL-1β, IL6, IL13, TNFα, connexin-43, prostaglandin reseptörü, oxytocin reseptörü, estrogen reseptörü, progesterone reseptörü, p-IκBα ve NFκB-p65'nın mRNA/protein ekspresyonunu artırdığı ve böylelikle uterin ortamda inflamasyon ve kontraktil işlevleri azaltmaktadır. Vitamin D inflamasyon aracılı kontraktil işlevleri NFκB yolağı aracılığı ile düzenlemektedir [19].

Yapılan bazı çalışmalarda prostoglandin seviyesi ile vitamin D düzeyi arasında ters ilişki bulunmuştur [105]. Rahim tarafından aşırı üretilen prostaglandin dismonereyi patojenik olarak tetiklemektedir[73]. Vitamin D düzeyinin uterus patofizyolojisinde yararlı rol oynayabileceğini düşündürten temel faktörler şunlardır[106, 107];

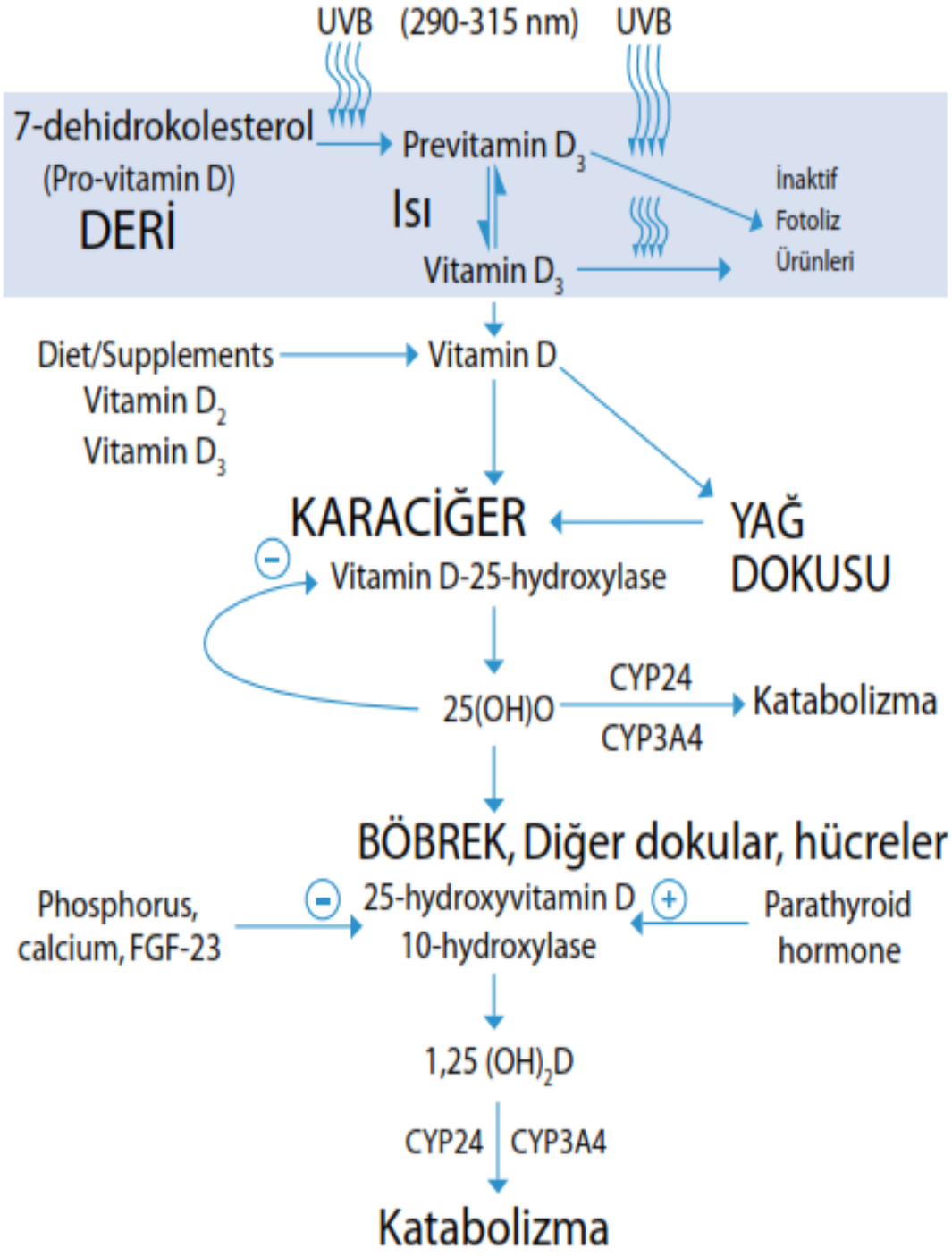
- Vitamin D reseptörünün tüm vücutta yaygın olması
- 25 hidroksivitamin D_3'ten (pasif vitamin D_3) 1α,25-hidroksivitamin D_3 (aktif vitamin D_3) sentezleyen mitokondrial bir enzim olan 1-α-hidroksilazın uterusta ve immun sistem hücrelerinde yer alması
- Vitamin D3'ün prostoglandin üretimini azaltması

Lasco ve arkadaşları 'da bu faktörleri dikkate alarak gözleme dayalı olarak dismoneri hastalarında yaptıkları bir çalışmada D vitamini takviyesinin prostoglandin seviyesinde azalmaya neden olduğunu saptamışlardır[14] "Top Paper" olarak görülen bu yayın rahimde prostloglandin sentezinin ve dismonere kramplarının hafifletilmesinde D vitamini rolüne yeni bir kapı açmıştır[15].

2.6.1. D Vitamini Metabolizması ve Mekanizması

Deride bulunan provitamin-D_3'den (7-dehidrokolesterol) previtamin-D_3 (prekolekalsiferol) ultraviyole (UV) ışınları tarafından katalize edilen bir reaksiyonla sentez edilir. Alternatif olarak diyetteki D-vitamini (kolekalsiferol) proksimal ince bağırsaktan kana geçer. Hayvansal D-vitamini kolekalsiferol veya D_3, bitkisel kaynaklı D-vitamini ise ergokalsiferol veya D_2 olarak adlandırılmaktadır. Ancak kolekalsiferol (D_3) ve ergokalsiferol (D_2) arasında metabolik fark yoktur. Kanda D-vitamini metabolitleri "Vitamin D-Binding Protein" ile taşınır. D-vitamini metabolizmasında daha sonra karaciger önemli bir rol oynamaktadır. 25-karbon atomunun hidroksilasyonu ile 25 hidroksikolekalsiferol (Calcidiol = 25-0H-vitamin D_3 = 25-0H-D_3) oluşturulmaktadır. Bu basamağın (25-C atomunun hidroksilasyonu) çok sıkı bir metabolik regülasyonla gerçekleştiği için kanda 25-0H D_3 düzeyi D-vitamininin en doğru göstergesidir[108].

Ultraviyole ışınlarla ciltte 7-dehidrokolesterolden sentezlenen ya da besinlerle oral yoldan alınan D vitamini dolaşımda D vitamini bağlayıcı proteine (karaciğerde sentezlenen bir α globulindir.) bağlanarak karaciğere gelir. D vitamini karaciğerde sitokrom p450 benzeri bir enzim sistemiyle hidroksillenerek 25-hidroksi-D [25(OH)D=kalsifediol] meydana gelir. 25 hidroksilaz aktivitesi çok sıkı denetlenmemektedir ve 25(OH)D vücutta D vitamininin deposudur. 25(OH)D'nin yaklaşık %88'i D vitamini bağlayıcı proteine bağlı olarak taşınır, %0,03'ü serbesttir, kalan kısım ise albumine bağlı olarak taşınır. 25(OH)D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır. Nefrotik sendrom gibi D vitamini bağlayıcı proteinin atılımının arttığı durumlarda 25(OH)D'nin yarı ömrü kısalır[109].



Şekil 2.4. Vitamin D metabolizması[8]

[8] Behzat Özkan, Hakan Döneray D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2011; 54: 99-119

2.6.2. D Vitamininin Rolü ve Yetersizliği

D vitamini ve metabolitleri kalsiyum dengesi ve kemik metabolizması üzerinde önemli klinik role sahiptir. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm, günümüzde gün ışığına yeterince maruz kalmayan ve D vitaminini gıdalarla yeterince almayan toplumlar hariç, nadir görülmektedir[101, 110].

Yarı ömrü 2-3 hafta olan 25(OH)D düzeyinin incelenmesiyle Vitamin D düzeyi, vitamin D alımı ve de endojen yapımı belirlenir. Yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve dolaşımdaki düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat daha düşük olan biyolojik aktif form $1,25(OH)_2D$ ideal ölçüm için uygun değildir. D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin tanımlanması ve 25(OH)D düzeyinin normal aralığının saptanması için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların ışığında; 25(OH)D düzeyi 10 ng/mL'ın altında ise ise D vitamini aşırı eksikliği, 11 ile 20 ng/mL arasında ise Vitamin D eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey (tercih edilen aralık 40-60 ng/mL) ve 150 ng/mL'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir[111, 112].

D vitamini eksikliği kas iskelet sistemi ile ilgili semptomlara yol açarak bazı kas iskelet sistemi hastalıkları ile karışıklığa neden olmaktadır[113, 114]. Osteomalazinin FMS, Polimyaljika Romatika (PMR), Ankilozan Spondilit (AS), Romatoid Artrit (RA), Multiple Myelom (MM), metastatik kemik hastalığı gibi hastalıkları taklit eden semptom ve bulgularla ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir. FMS semptomlarına sahip Danimarkalı kadınların çoğunda D vitamini eksikliği ve osteomalazi bulunduğu bildirilmiştir[115].

Tablo 2.5. D vitamini etkisinin yetersiz olma nedenleri[9]

D vitamini Eksikliği	**Azalmış 1 α-hidroksilasyon**
Ciltte azalmış yapım	Hipoparatiroidizm
Diyette eksiklik	Böbrek yetmezliği
Malabsorbsiyon	Ketokonazol kullanımı
	1 α-hidroksilaz mutasyonu
	Onkojenik osteomalazi
	X'e bağlı hipofosfatemik rikets
D vitamininin artmış kaybı	
Artmış metabolizma(barbituratlar, fenitoin, rifampin)	
Bozulmuş enterohepatik dolaşım	
Azalmış 25 hidroksilasyon	**Hedef organ direnci**
Karaciğer hastalığı	D vitamini reseptör mutasyonu
İzoniazid kullanımı	Fenitoin

2.6.3. D Vitamininin Replasmanı

Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine; IOM) D vitamini eksikliğini önlemek için; ilk bir yıl infantlara 400 IU/gün, 1-70 yaş arasındakilere 600 IU/gün ve 70 yaşın üzerindekilere de 800 IU/gün D vitamini desteğini önermektedir. IOM tarafından önerilen bu dozlar, 25(OH)D düzeyini kemik sağlığı için yeterli olduğu düşünülen 20 ng/mL seviyelerine çıkarabilir fakat Endokrin Topluluğu'nun önerdiği 30 ng/mL seviyeleri için yeterli değildir[116]. Endokrin Topluluğu kendi uygulama rehberlerinde; infantlarda ilk bir yıl için günlük 400-1000 IU (2000 IU'ye kadar güvenli), 1-18 yaş arasındaki çocuk ve adölesanlar için günlük 600-1000 IU (4000

[9] Kasper LD , Fauci AS, Braunwald E, Harrison's Principles of İnternal Medicine 16. basımdan uyarlanmıştır.

IU'ye kadar güvenli), 18 yaş üzeri erişkinler için ise günlük 1500-2000 IU (10,000 IU'ye kadar güvenli) D vitamini desteği önerilmektedir. Bununla birlikte obez kişilerde, Malabsorbsiyon sendromu olan hastalarda, glikokortikoid ve antiepileptik ilaç kullanan kişilerde daha yüksek dozlar gerekebilir [111].

Endokrin Topluluğu, uygulama rehberlerinde yaş ve altta yatan tıbbi durumlara göre D vitamini eksikliği olan hastalar için çeşitli tedavi stratejileri önermişlerdir [112].

- 0-1 yaş arasında D vitamini eksikliği olan bebeklerde; 2000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta vitamin D2 veya D3 altı hafta süreyle, bunu takiben kan 25(OH)D seviyesini 30 ng/mL'nin üzerinde tutabilmek için 400-1000 IU/gün idame tedavisi,
- 1-18 yaş arasında D vitamini eksikliği olan çocuklarda; 2000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta vitamin D2 veya D3 altı hafta süreyle, bunu takiben kan 25(OH)D seviyesini 30 ng/mL'nin üzerinde tutabilmek için 600-1000 IU/gün idame tedavisi,
- D vitamini eksikliği olan bütün erişkinlerde; 6000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta vitamin D2 veya vitamin D3 sekiz hafta süreyle, bunu takiben kan 25(OH)D seviyesini 30 ng/mL'nin üzerinde tutabilmek için 1500-2000 IU/gün idame tedavisi,
- Obez hastalarda, malabsorbsiyon sendromu olan hastalarda ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan hastalarda yüksek doz, en azından 6000-10,000 IU/gün D vitamini ile tedavi ve 3000-6000 IU/gün dozda idame tedavisi tavsiye edilmektedir.

Ayda iki kez 50,000 IU D vitamini verilme stratejisi altı yıla kadar herhangi bir toksisite olmaksızın D vitamini eksikliği veya yetersizliğini tedavi etmekte ve rekurrensi önlemektedir[111]. Erişkinlerde altı yıl boyunca her iki haftada bir 50,000 IU ya da eşdeğer olarak 3000 IU/gün D vitamini alınması, herhangi bir toksisite olmaksızın kan 25(OH)D düzeyini 40-60 ng/mL arasında tutmada etkili bulunmuştur. Çocuk ya da erişkin, D vitamini alımının arttırılmasının sarkoidoz ve tüberküloz gibi hastalıkları içeren granulamatoz durumlar hariç bilinen hiçbir zararı

yoktur. Bütün erişkinler 2000 IU/gün D vitamini almalıdır [117]. Bununla birlikte, granulamatoz hastalıklar, genetik hastalıklar ya da nadir olarak D vitamini metabolizmasını etkileyen enzimlerin polimorfizmi gibi belli durumlarda D vitamini toksisite riski artmıştır [111].

3. MATERYAL ve METOT

Bu araştırma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unca etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.(Toplantı tarihi:18.06.2014 Karar no:229/2014) Etik kurul onayı ile Bakanlık izni almak için T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna başvuru yapılmıştır ve araştırmaya başlanması uygun bulunmuştur.(23.06.2014 sayı:121615 e-takip no:1344291)

3.1. Araştırmanın Türü

Araştırmamız prospektif deneysel bir çalışma olup; dismenore sorunu yaşayan ve D vitamini düzeyi düşük olan hastaların ağrılarını gidermede D Vitamini replasmanının etkisini göstermek amacıyla planlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Hipotezi

- D vitamini eksikliği olan primer dismenoreli hastalarda yapılacak D vitamini replasmanı hastaların ağrı şiddetlerini azaltmaktadır.
- Vitamin D seviyesi aşırı eksik olan (25OH vitamin D:0-10ng/ml) primer dismenoreli hastalarda D vitamini replasmanı yapmak vitamin D seviyesi eksik (25OH vitamin D:11-20ng/ml) ve yetersiz (250h vitamin D:21-30ng/ml) olana göre göre ağrı şiddetini azaltmakta daha etkilidir.

3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer Ve Zaman

Araştırma Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

Hastaların yaz aylarında güneş maruziyetine bağlı olarak vitamin D seviyelerinde artış olma ihtimali göz önüne alınarak çalışmaya Ekim 2014 te başlanmıştır.

3.4. Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri

1. Kadın Doğum Polikliniklerine başvuran, primer dismenore tanısı olan cerrahi ve dâhili hastalık anamnezi olmayan hastalar.

2. Pelvik ultrasonografi ile jinekolojik patoloji ekarte edilen 18-30 yaş arası bayan hastalar.

3.5. Araştırmaya Almama Kriterleri

1. Pelvik ultrasonografi ile jinekolojik patoloji saptanan hastalar
2. Herhangi bir dahili hastalığı olanlar.(Karaciğer. Böbrek ve GİS hastalığı gibi)
3. Daha önce D vitamini tedavisi almış olanlar.
4. Herhangi bir hormonal kontraseptif yöntem ve RİA kullanan hastalar.
5. Gebe olan, emziren ve 3 ay içinde gebelik planlayan hastalar.
6. D vitaminine veya NSAI ilaçlara karşı bilinen alerji öyküsü olan hastalar.

3.6. Araştırmanın Yöntemi

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Hastalıkları Polikliniğine başvuran 18-30 yaş grubu primer dismenoreli hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastalara sözlü olarak çalışmanın içeriği ve amacı hakkında bilgi verildi. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Hastalara sorumlu araştırmacı Uzm. Dr. Özhan Özdemir tarafından pelvik USG yapıldı. Pelvik USG'da patoloji tespit edilmeyen hastalar primer dismenore olarak kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan bireylerden hazırladığımız anketi doldurmaları istendi.

Bu anket kişinin sosyodemografik ve fiziksel özelliklerini, alışkanlıklarını, menstrüel siklusları hakkındaki bilgileri, eğer ağrıları oluyorsa bu ağrının karakteri,

süresi ve bu ağrının günlük yaşantılarını etkileyip etkilemediği, ağrılarına eşlik eden semptomların neler olduğu konusunda bilgi sahibi olabilmek için yapılmıştır (EK 1).

Anketin 16. sorusunda ağrının şiddeti ve ağrıda meydana gelen değişiklikleri gözleyebilmek için visüel analog skalası (VAS) kullanıldı. VAS ağrı şiddeti için yaygın olarak kullanılan tek boyutlu ve tek maddelik bir skaladır[118]. Gerekli literatür taramasında dismenore ile yapılan çalışmalarda çoğunlukla VAS'ın kullanıldığı tespit edildi. Skalanın amacı; sayısal olarak ölçülemeyen değerleri sayısal bir değere çevirebilmektir. Skalanın avantajı yazılı bir dile bağımlılığı azaltmasıdır[119]. Bu skala 10 cm.'lik yatay bir çizgiden oluşmaktadır. Satırın sol ucunda 0mm; ağrının olmadığını gösterirken, 10cm; ağrının çok şiddetli olduğunu göstermektedir. Skalada 0-4mm;ağrı yok 5-44 mm; hafif seviyede ağrı 45-75mm; orta seviyede ağrı 75-100mm; şiddetli ağrıyı ifade etmektedir [119]. Hastalara VAS anlatıldı ve çizgi üzerinde ağrılarına uygun olan yeri işaretlemeleri söylendi. Hastaların işaretledikleri yerler cetvelle ölçülerek kaydedildi.

Tablo 3.1. Visüel analog skalası (VAS)

0---------- 10

Ağrı yok Çok şiddetli ağrı

Hastalardan üç tüp kan alındı. Kanlardan Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında 25 OHD vitamini, Ca, P, PTH çalışıldı. Hastaların tahlil sonuçları hasta takip formuna not edildi. Sonuçları düşük çıkan hastalar telefonla aranarak bilgilendirildi. Bilgilendirme sonrası bize başvuran hastalara doz hesaplaması yapılarak ağızdan damla şeklinde vitamin D tedavisi başlandı.

3.7. D Vitamin Tedavisi Veriliş Şekli

25OH D <30 ng/ml olan hastalara kolekalsiferol (vitamin D3) tedavisi başlandı. Verilen her 100 IU (2.5mg) D vitamini serum 25(OH)D düzeyini yaklaşık 0,7-1,0ng /mL (1,75-2,5 nmol /L) artırır[120]. Optimum D Vitamini düzeyi 30 ng/ml olarak alındı. Bu bilgiden yararlanılarak hastaların D Vitamini düzeylerine göre günlük replasman tedavileri planlandı. Replasman tedavisi 2 ay sürdü. Son bir ay hastalara idame tedavi (günde 6 damla vitamin D3) uygulandı. Örneğin; 25OH Vitamin D seviyesi 17 ng/ml gelen bir hastanın açığı (30-17=13) 13 ng/ml'dir. Her 100 IU D vitamini serum düzeyini 1ng/ml artırırsa 13 ng/ml artırması için 1300 IU vitamin D ye ihtiyaç vardır. Bir damla kolekalsiferol (Devit-3 oral damlada®) yaklaşık 130 IU D vitamini vardır, sonuç olarak hastaya 2 ay boyunca günlük 10 damla vitamin D3 vermemiz gerekmektedir(1300/130=10).

3.8. NSAII Tedavisi Veriliş Şekli

Dismenoreleri için ağrı kesici ihtiyacı olan hastaların hepsine deksketoprofentrometol etken maddesi içeren Ketesse® isimli preparatlar verildi. Böylece hastaların tek tip ağrı kesici kullanmaları sağlandı. İlaç kullanım miktarının hastalar arasında farklılık gösterdiği görüldü. Bazı hastaların ağrı şiddetleri az olmasına rağmen ağrıyı başlamadan kesmek için sık ağrı kesici kullandıkları gözlendi. Fakat bazı hastalar ise ağrı kesicinin yan etkilerini düşünerek ağrıları şiddetli olmasına rağmen ilaç kullanmadıklarını ifade ettiler. Hastalara ağrı kesiciyi ağrıları şiddetlendiği zaman kullanmaları önerildi. Mümkünse Ketesse® dışında ağrı kesici kullanmamaları, kullanma ihtiyaçları olursa not etmeleri söylendi. Hastaların vitamin D tedavisi ile birlikte ağrılarında ve kullandıkları ağrı kesici miktarlarında azalma olup olmadığını not etmeleri istendi.

Hastalar tedavi verildikten 3 ay sonra telefonla aranıp kontrole çağırıldı. Hastalardan kontrol kan alındı. Kanlar Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına gönderildi ve 25 OHD vitamini, Ca, P, PTH çalışıldı. Hastalara 3 ay sürecinde verilen tedavi sonrasındaki ilk menstrual sikluslarında tekrar VAS uygulandı.

3.9. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi ve ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Sayısal değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında student T testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Ki-kare koşulu sağlanmayan çoklu grup karşılaştırmalarında Monte Carlo simülasyonu kullanıldı.

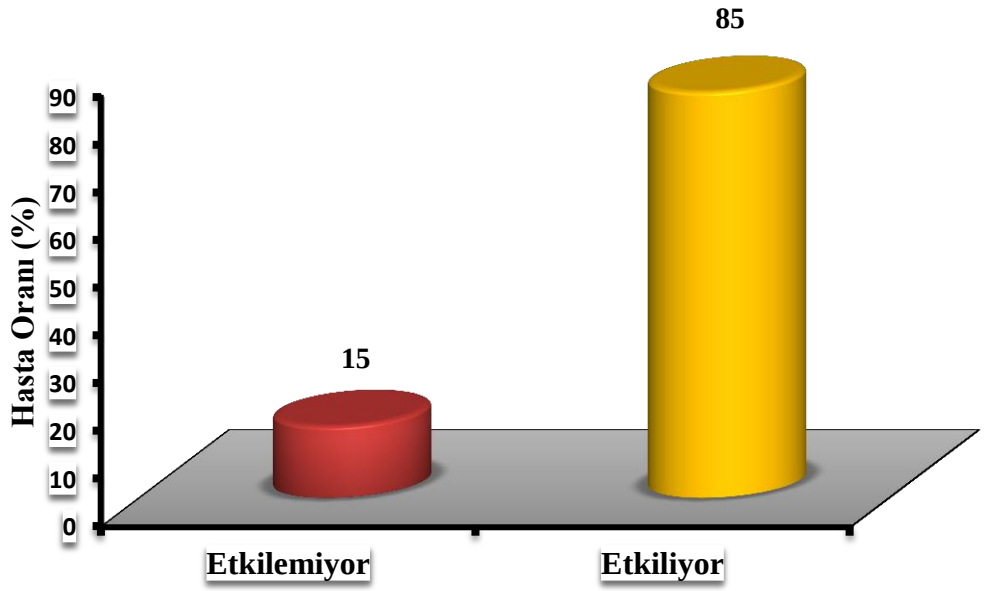
Vücut kitle indeksi 18,5 kg/m^2'nin altında olan hastalar "düşük kilolu", 18,5-24,9 kg/m^2'nin arasında "normal kilolu" ve 25,0-30,0 kg/m^2'nin arasında olan hastalar "fazla kilolu" olarak kodlandı. D vitamini düzeyi 21-29 ng/mL arasında olan hastalar "yetersiz", 10-20 ng/mL arasında olan hastalar "eksik" ve 10 ng/mL'nın altında ise "aşırı eksik" olarak kodlandı. Visual analog skoru 7'nin üstünde olan hastalar "ciddi şiddetli", 4-7 arası olan hastalar "orta şiddetli" ve 4'ün altında olan hastalar "hafif şiddetli" olarak kodlandı.

İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tüm Popülasyonda Hastaların Bulguları

Dismonere şikayeti olan 18-30 yaş arası 100 kadın hasta araştırma popülasyonunu oluşturdu ve yaş ortalaması 20±2 yıldı. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 21,0±2,7 kg/m^2 idi ve %76'sı (n:76) normal, %17'si (n:17) düşük kilolu, %7'si (n:7) fazla kiloluydu. Hastaların %14'ü sigara kullanıyordu. 1 hasta ilkokul, 2 hasta orta okul, 83 hasta lise, 9 hasta üniversite ve 5 hasta yüksek lisans mezunuydu. Hastaların %6'sı (n:6) evli, %94'ü (n:96) bekardı. 1 gebeliği olan 2 hasta, 2 gebeliği olan 1 hasta vardı. Hastaların hiçbirinde kadın hastalığı öyküsü, operasyon öyküsü ve hastalık öyküsü yoktu, 4 (%4) hastada D vitamini eksiklik öyküsü vardı. Hastaların menarşi yaş ortalaması 13,0±1,0 yıldı. Hastaların kanama süresi 6,0±1,0 gündü ve menstrual period 29,0±3,0 gündü. Hastaların tümünde menarşı takiben ilk 2 yıl içerisinde, dismonere şikayeti olduğu saptandı. Ağrı yeri olarak %32'si (n:32) kasık bölgesini, %9'u (n:9) sırt/belini, %59'u (n:59) da her iki bölgede de ağrısı olduğunu tarif etti. Hastaların %15'inde (n:15) ağrılar günlük aktivitelerini etkilemezken, %85'inde (n:85) günlük aktivitelerini etkileyecek şiddetteydi (Şekil 4.1) (Tablo 4.1).



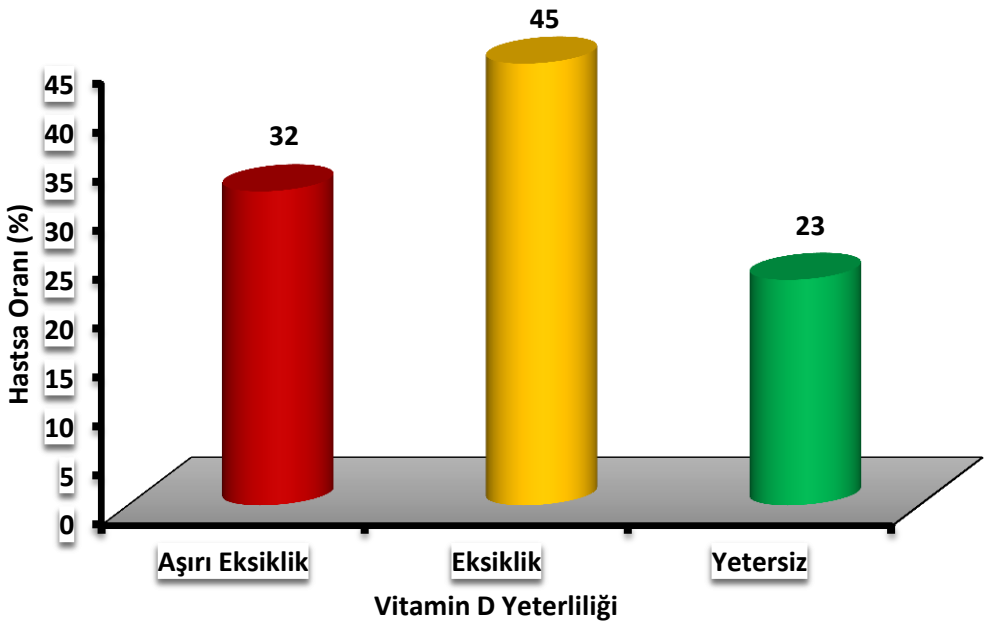
Şekil 4.1. Dismonere şikayetinden dolayı günlük aktivitesi etkilenen hastaların dağılımı

Tablo 4.1. Tüm popülasyonun demografik özellikleri ve hastalık öyküsü

Değişkenler	Tüm popülasyon (n=100)
Yaş	20,0±2,0
VKİ	21,0±2,7
Düşük kilolu	76 (76,0)
Normal kilolu	17 (17,0)
Fazla kilolu	7 (7,0)
Sigara	14(14)
Eğitim düzeyi	
İlkokul	1(1)
Ortaokul	2(2)
Lise	83(83)
Üniversite	9(9)
Yüksek lisans	5(5)
Medeni hal	
Evli	6(6)
Bekar	94(94)
Dul	0(0)
Gebelik sayısı	
1	2(2)
2	1(1)
Yaşayan sayısı	
1	2(2)
2	1(1)
Kadın hastalığı öyküsü	-
Operasyon öyküsü	-
Hastalık öyküsü	-
D vitamini eksiklik öyküsü	4(4)
Menarş yaşı	13±1
Kanama süresi	6±1
Mens intervali	29±3
Ağrının süresi	2±1
Ağrının yeri	
Kasık	32(32)
Sırt/bel	9(9)
Her ikisi	59(59)
Günlük aktivite	
Etkilemiyor	15(15)
Etkiliyor	85(85)

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.
VKİ: Vücut kitle indeksi

Ağrı durumunda hastaların %33'ü (n:33) ilaç kullanmazken, %13'ü (n:13) Parasetamol (Parol®), %17'si (n:17) Flurbiprofen (Majezik®), %1'i (n:1) Klorzoksazon+Parasetamol (Parafon®), %2'si (n:2), Hiyosin-N-Butilbromür (Buscopan®), %6'sı (n:6), Diklofenak Sodyum (Dikloron®), %6'sı (n:6) Deksketoprofen (Deksforte®), %3'ü (n:3) naproksen sodyum (Apranax®), %3'ü (n:3) Mefenamik Asit (Ponstan Fort®) ve %18'i (n:18) de diğer ilaçları kullandığını belirtti. Dismonere şikayeti olan hastalarda menstruasyon süresince minimum 1 maksimum 7 doz ilaç kullanımı mevcut olup ortanca 3 doz ilaç kullanılmaktaydı. Hastaların%73'ü (n:73) halsizlik, %27'si (n:27) baş ağrısı, %3'ü (n:3) kilo kaybı, %35'i (n:35) bulantı/kusma, %34'ü (n:34) aşırı terleme, %2'sinde (n:2) bunların hepsi dismonere şikayetine eşlik eden rahatsızlık olarak saptandı, %5'inde (n:5) ise eşlik eden şikayet yoktu. Hastaların %4'ü (n:4) dismonere durumunda enjeksiyon ihtiyacı hissettiğini belirtti. Hastaların ortalama D Vitamini düzeyi 13,9±6,1 ng/ml idi ve %23'ünün (n:23) Vitamin D düzeylerinin yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL), %45'inin (n:45) Vitamin D düzeylerinin eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL), %32'sinin (n:32) aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL), olduğu belirlendi (Şekil 4.2) (Tablo 4.2).



Şekil 4.2. Hastaların vitamin D yeterliliği

Hastaların VAS skoru en düşük 4 en yüksek 10 olup ortalaması 7±2 idi. Orta şiddettet ağrısı olan hastaların oranı %55 (n:55), ciddi şiddette ağrısı olan hastaların oranı %45 (n:45) idi. Kalsiyum düzeyi 9,7±0,4 mg/dl, Fosfor düzeyi 3,6±0,5 mg/dl, Parathormon düzeyi 42,2±17,4 pg/mL olarak ölçüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların ilaç kullanım oranları ve klinik bulguları

Değişkenler	**Tüm Popülasyon (n=100)**
İlaç Kullanımı	
Hayır	33(33)
Parasetamol (Parol®)	13(13)
Flurbiprofen (Majezik®)	17(17)
Klorzoksazon+Parasetamol (Parafon®)	1(1)
Hiyosin-N-Butilbromür (Buscopan®)	2(2)
Diklofenak Sodyum (Dikloron®)	6(6)
Deksketoprofen (Deksforte®)	6(6)
Diğer (NSAİİ)	18(18)
Naproksen Sodyum (Apranax®)	1(1)
Mefenamik Asit (Ponstan Fort®)	3(3)
İlaç Kullanım Sayısı	3(1-7)
Dismonereye Eşlik Eden Durum	
Halsizlik	73(73)
Baş ağrısı	27(27)
Kilo kaybı	3(3)
Bulantı Kusma	35(35)
Aşırı Terleme	34(34)
Hepsi	2(2,0)
Hiçbiri	5(5,0)
Enjeksiyon İhtiyacı	4(4)
Vitamin D, ng/ml	13,9±6,1
Yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL)	23(23)
Eksiklik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL)	45(45)
Aşırı Eksiklik (Vitamin D≤10 ng/mL)	32(32)
VAS Skoru	7±2
Hafif	-
Orta	55(55)
Ciddi	45(45)
Kalsiyum, mg/dl	9,7±0,4
Fosfor, mg/dl	3,6±0,5
Parathormon, pg/mL	42,2±17,4

NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar, VAS: Visual Analog Skala

4.2. Vücut Kitle İndeksi Sınıflamasına Göre Hastaların Bulguları

Fazla kilolu hastaların ortalama yaşı normal ve düşük kilolu hastalara kıyasla yüksekti (Normal kilolu: 20,7±2,0 vs Düşük kilolu: 20,4±1,8 vs Fazla Kilolu:23±5; p=0,001). Fazla kilolu hastalarda sigara içenlerin oranı diğer gruplardan yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi. (p=0,098). Lise mezunu olan hastaların oranı normal ve düşük kilolu hasta grubunda fazla kilolu hasta grubundan yüksekti (Normal kilolu:%84,2 vs Düşük kilolu:%88,2 vs Fazla Kilolu:%57,1; p=0,045). Fazla kilolu olan hastalarda evlilik oranı normal ve düşük kilolulara göre yüksekti (Normal kilolu:%5,3 vs Düşük kilolu:%0 vs Fazla Kilolu:%28,6; p=0,024). Gebelik ve yaşayan doğum sayısı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Fazla kilolu hastalarda D Vitamini eksikliği öyküsü rastlanmamasına rağmen gruplar arası istatistiksel fark gözlenmedi (p=0,838). Menarş yaşı, mensturasyon intervali de VKİ sınıflarında anlamlı farklılık göstermedi. Kanama süresi fazla kilolularda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (p=0,838).

Düşük kilolu hastalarda ortanca dismonere süresi yüksek olmasına karşın diğer gruplardan anlamlı farklılık göstermedi (Normal kilolu:2 vs Düşük kilolu:3 vs Fazla Kilolu:2; p=0,180). Düşük kilolu hastaların %35,3'ü ağrıyı kasık bölgesinde hissederken bu oran normal kiloda olan hastalar için %%32,9 ve fazla kilolu olan hastalarda %14,3 olarak belirlendi (p=0,491). Normal kiloda olan hastaların %10,5'i Dismonere döneminde sırt ve bel ağrısı çektiğini belirtirken, fazla kilolu hastalarda sırt ve bel ağrısı saptanmadı, düşük kilolu hastaların ise %5,9 sırt ve bel ağrısı çektiği saptandı. Bununla birlikte fazla kilolu hastaların %85,7'si bu dönemde hem kasık hem de sırt ve bel bölgesinde ağrı hissederken bu oran diğer gruplarda daha düşüktü, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi (p=0,491). Mensturasyon döneminde düşük kiloda olan hastaların %17,6'sı günlük aktivitelerinde dismonereden etkilenmezken bu oran normal kilolu hastalarda %14,5, fazla kilolu hastalarda %14,3 idi. Günlük aktiviteleri konusunda etkilenen düşük kilolu hastaların oranı %82,4, normal kilolu hastaların oranı %85,3 ve fazla kilolu hastaların oranı %85,7 olarak gözlemlendi (p=0,957) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. VKİ sınıflamasına göre demografik özellikler ve hastalık öyküsü

Değişkenler	Normal (n=76)	Düşük (n=17)	Fazla (n=7)	p
Yaş	20,7±2,0[#]	20,4±1,8[#]	23,0±5,0[†‡]	0,001*
VKİ	21,2±1,8[‡#]	17,7±1[†#]	26,7±1,7[†‡]	<0,001*
Sigara	10(13,2)	1(5,9)	3(42,9)	0,098
Eğitim Düzeyi				
İlkokul	1(1,3)	0(0)	0(0)	0,045*
Ortaokul	0(0)	2(11,8) [†#]	0(0)	
Lise	64(84,2) [#]	15(88,2) [#]	4(57,1) [†‡]	
Üniversite	7(9,2) [‡#]	0(0)	2(28,6) [†‡]	
Yüksek Lisans	4(5,3)	0(0)	1(14,3) [†‡]	
Medeni Hal				
Evli	4(5,3) [#]	0(0) [#]	2(28,6) [†‡]	0,024*
Bekâr	72(94,7) [#]	17(100) [#]	5(71,4) [†‡]	
Gebelik Sayısı				
1	2(2,6)	-	-	0,163
2	-	-	1(14,3)	
Yaşayan Sayısı				
1	2(2,6)	-	-	0,163
2	-	-	1(14,3)	
D Vitamini Eksiklik Öyküsü	3(3,9)	1(5,9)	0(0)	0,838
Menarş Yaşı	13,1±1,1	13,2±0,9	12,8±1,1	0,729
Kanama Süresi	5,8±1,5	5,9±1,3	6,4±1,0	0,554
Mens İntervali	29,0±3,0	29,6±2,5	27,1±2,3	0,176
Ağrının Süresi	2(1-5)	3(1-5)	2(1-7)	0,180
Ağrının Yeri				
Kasık	25(32,9)	6(35,3)	1(14,3)	0,491
Sırt, Bel	8(10,5)	1(5,9)	0(0)	
Her İkisi	43(56,6)	10(58,8)	6(85,7)	
Günlük Aktivite				
Etkilemiyor	11(14,5)	3(17,6)	1(14,3)	0,957
Etkiliyor	65(85,3)	14(82,4)	6(85,7)	

VKİ: Vücut kitle indeksi

† Normal kilolu hastalardan farklılık göstermektedir (p<0,05)

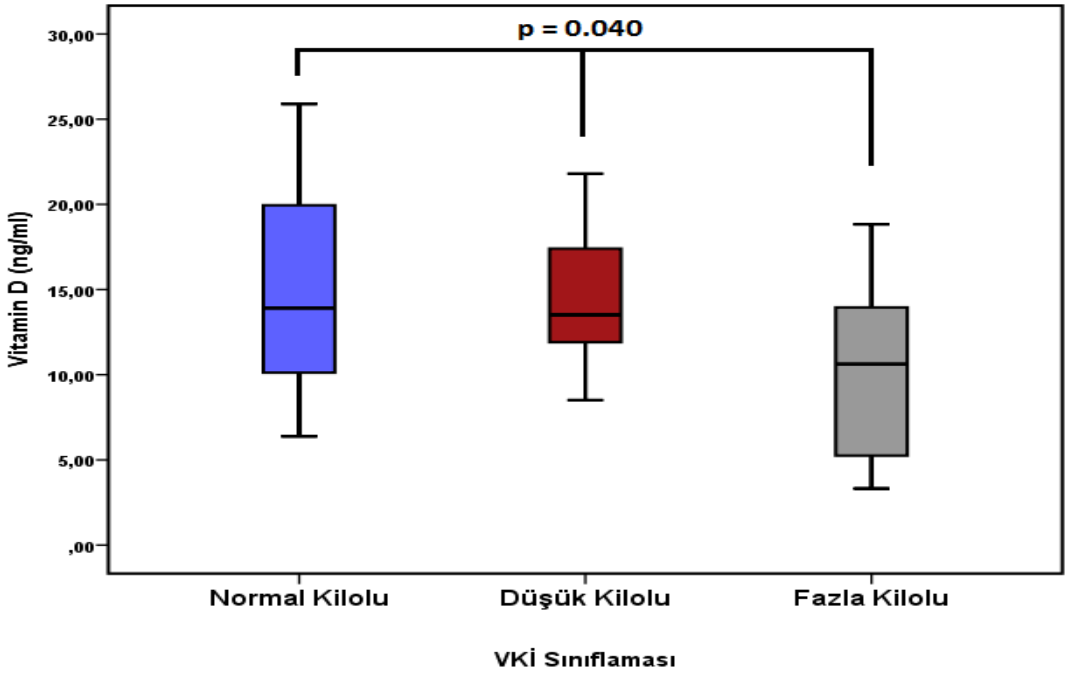
‡ Düşük kilolu hastalardan farklılık göstermektedir (p<0,05)

Fazla kilolu hastalardan farklılık göstermektedir (p<0,05)

Fazla kilolu hastalarda Parasetamol (Parol®), Hiyosin-N-Butilbromür (Buscopan®), Deksketoprofen (Deksforte®) kullanım oranları diğer VKİ gruplarına göre daha yüksekti (p=0,047), fakat ilaç kullanım sayısı diğer gruplardan farklılık göstermedi (p=0,121). Dismonereye eşlik eden rahatsızlıklar VKİ gruplarında

farklılık göstermedi (p>0,05). Fazla kilolu hastalarda enjeksiyon ihtiyacı olan hastaların oranı diğer gruplardan yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,358) (Tablo 4.4).

Fazla kilolu kadınlarda Vitamin D düzeyi aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olanların oranı diğer gruplardan yüksekti (p=0,048), ve fazla kilolu olan hastalarda Vitamin D düzeyi daha düşüktü (Normal kilolu:14,2±6 vs Düşük kilolu:14,0±6 vs Fazla Kilolu:10,2±6,2; p=0,040) (Şekil 4.3) (Tablo 4.4).



Şekil 4.3. VKİ Sınıflarına Göre Ortalama Vitamin D Düzeyi

VKİ gruplarına göre ortalama VAS skoru fazla kilolu olan hastalarda daha yüksekti (Normal kilolu:6,7±1,8 vs Düşük kilolu:6,6±1,9 vs Fazla Kilolu:8,0±2,3; p=0,032) ve "ciddi ağrısı" olan hastaların oranı da fazla kilolu hastalarda yüksek saptandı (Normal kilolu:%42,1 vs Düşük kilolu:%41,0 vs Fazla kilolu:%85,7; p=0,025). Fosfor ortalaması ise fazla kilolu hastalarda düşüktü (Normal kilolu:9,7±0,4 vs Düşük kilolu:9,9±0,4 vs Fazla Kilolu:9,0±0,6; p=0,016). Fakat ortalama fosfor düzeyi ve Parathormon düzeyi ise gruplara arasında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla; p=0,404; p=0,993) (Tablo 4.4).

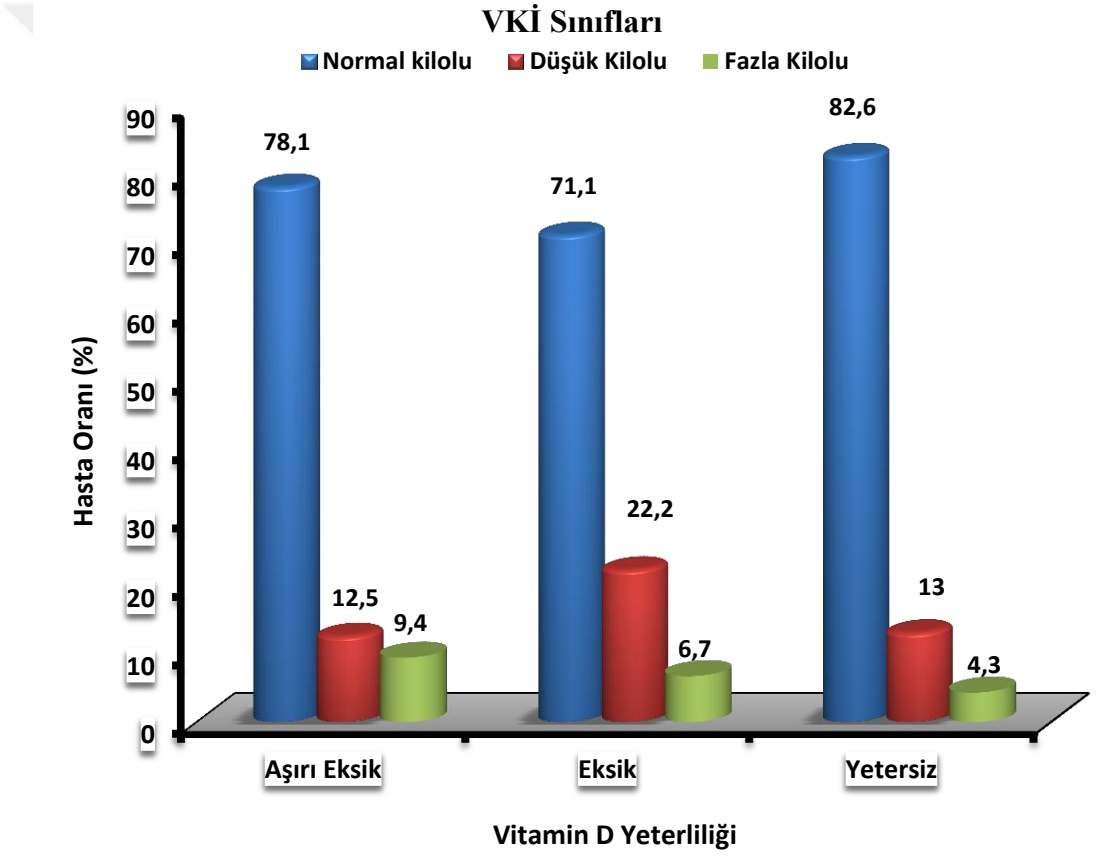
Tablo 4.4. VKİ sınıflamasına göre hastaların ilaç kullanım oranları ve klinik bulguları

Değişkenler	Normal (n=76)	Düşük (n=17)	Fazla (n=7)	p
İlaç Kullanımı				
Hayır	3(3,9)	2(11,8)	0(0)	0,047*
Parasetamol (Parol®)	10(13,2)	1(5,9)	2(28,6)	
Flurbiprofen (Majezik®)	13(17,1)	4(23,5)	0(0)	
Klorzoksazon+Parasetamol (Parafon®)	1(1,3)	0(0)	0(0)	
Hiyosin-N-Butilbromür (Buscopan®)	1(1,3)	0(0)	1(14,3)	
Diklofenak Sodyum (Dikloron®)	5(6,6)	1(5,9)	0(0)	
Deksketoprofen (Deksforte®)	4(5,3)	0(0)	2(28,6)	
Diğer (NSAİİ)	17(22,4)	0(0)	1(14,3)	
Naproksen Sodyum (Apranax®)	1(1,3)	0(0)	0(0)	
Mefenamik Asit (Ponstan Fort®)	3(3,9)	0(0)	0(0)	
İlaç Kullanım Sayısı	3(1-7)	3(1-5)	3(2-7)	0,121
Dismonereye Eşlik Eden Durum				
Halsizlik	55(72,4)	13(76,5)	5(71,4)	0,937
Başağrısı	20(26,3)	3(17,6)	4(57,1)	0,162
Kilokaybı	1(1,3)	2(11,8)	0(0)	0,136
Bulantı Kusma	29(38,2)	4(23,5)	2(28,6)	0,470
Aşırı Terleme	26(34,2)	5(29,4)	3(42,9)	0,818
Hepsi	2(2,6)	-	-	0,574
Hiçbiri	3(3,9)	2(11,8)	-	0,347
Enjeksiyon İhtiyacı	3(3,9)	0(0)	1(14,3)	0,358
D Vitamini, ng/ml	14,2±6[#]	14,0±6[#]	10,2±6,2[†‡]	0,040*
Yetersiz (20 <Vitamin D≤29)	19(25)	3(17,6)	1(14,3)	0,048*
Eksiklik (10 <Vitamin D≤20)	32(42,1)	10(58,8)	3(42,9)	
Aşırı Eksiklik (Vitamin D≤10)	25(32,9)	4(23,5)	3(42,9)	
VAS Skoru	6,7±1,8[#]	6,6±1,9[#]	8,0±2,3[†‡]	0,032*
Hafif	-	-	-	0,025*
Orta	44(57,9)	10(59,0)	1(14,3)	
Ciddi	32(42,1)	7(41,0)	6(85,7)	
Kalsiyum, mg/dl	9,7±0,4[#]	9,9±0,4[#]	9,0±0,6[†‡]	0,016*
Fosfor, mg/dl	3,5±0,5	3,7±0,5	3,6±0,8	0,404
Parathormon, pg/mL	42,3±17,4	41,8±19,1	41,9±15,9	0,993

NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar, VAS: Visual Analog Skala
† Normal kilolu hastalardan farklılık göstermektedir (p<0,05)
‡ Düşük kilolu hastalardan farklılık göstermektedir (p<0,05)
# Fazla kilolu hastalardan farklılık göstermektedir (p<0,05)

4.3. D Vitamini Yeterliliğine Göre Hastaların Bulguları

D Vitamini düzeyi yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL), eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL) ve aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olan hastalarda ortalama yaş (sırasıyla; 20,9±2,1 vs 20,8±2,8 vs 19,8 ±1,7, p=0,357), ortalama VKİ (sırasıyla; 20,8±2,2 vs 20,8±2,9 vs 21,4±2,7; p=0,566) anlamlı farklılık göstermedi, fakat D vitamini eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL) olan hasta grubunda düşük kilolu olan hastaların oranı diğer gruplardan yüksekti, ayrıca Vitamin D düzeyi yetersizlikten aşırı eksikliğe doğru arttıkça fazla kilolu hastaların oranlarında da yükselme gözlemlendi (p=0,048) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Vitamin D sınıflamasına göre VKİ sınıflarının dağılımı

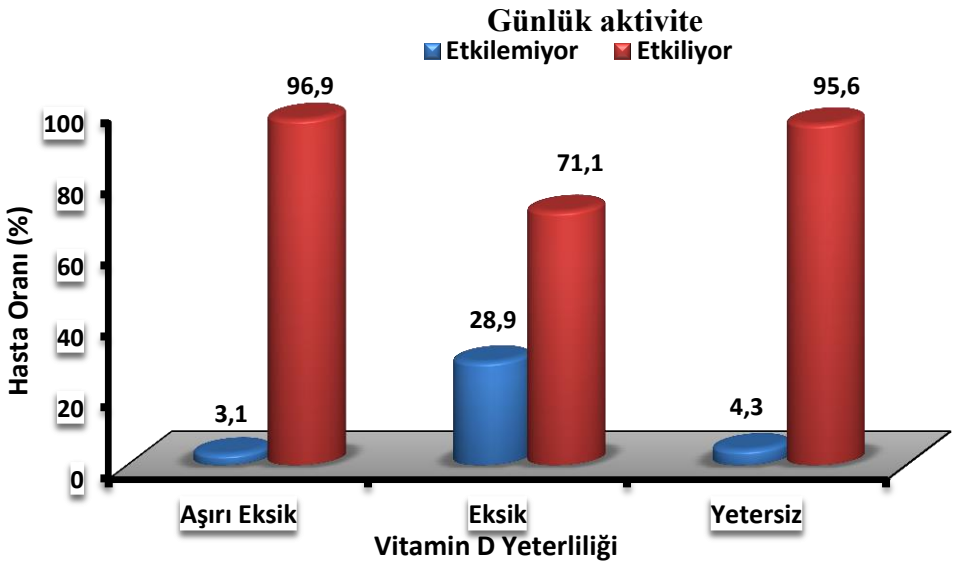
Sigara kullanım oranları D vitamini yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL) olan grupta yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık göstermedi

(p=0,175). Benzer şekilde eğitim düzeyi, medeni hal, gebelik sayısı, yaşayan sayısı, menarş yaşı, kanama süresi ve mens intervali de Vitamin D gruplarında anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 4.5).

D vitamini eksiklik öyküsü olan hastaların tümü Vitamin D yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL) olan grupta idi (p=0,002).

Ağrı süresi Vitamin D düzeyi aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olan hastalarda ortalama 1 gün fazla sürdüğü tespit edilsede tüm gruplarda ortalama ağrı süresi anlamlı farklılık göstermedi (p=0,173). Vitamin D düzeyi eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL) olan hastalarda sadece kasık bölgesinde ve sadece sırt/bel bölgesinde ağrı hisseden hastaların oranı diğer gruplardan yüksek, her iki bölgede de ağrı hissedenlerin oranı düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,190) (Tablo 4.5).

Vitamin D düzeyi yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL) ve aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olan hastalarda dismonere şikayetinden dolayı günlük aktivitesi etkilenen hastaların oranı benzer olup, vitamin D düzeyi eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL) olan hastalardan yüksekti (p=0,003) (Şekil 4.5) (Tablo 4.5).



Şekil 4.5. D Vitamini sınıflarına göre dismonere şikâyetinden günlük aktivitesi etkilenen hastaların dağılımı

Tablo 4.5. Vitamin D sınıflamasına göre hastalarda demografik özellikler ve hastalık öyküsü

Değişkenler	Yetersiz (20 <Vit. D≤29) (n=23)	Eksik (10 <Vit. D≤20) (n=45)	Aşırı Eksik (Vit. D≤10) (n=32)	p
Yaş	20,9±2,1	20,8±2,8	19,8 ±1,7	0,357
VKİ	20,8±2,2	20,8±2,9	21,4±2,7	0,566
Normal	19(82,6)	32(71,1)	25(78,1)	
Düşük Kilolu	3(13)	10(22,2)	4(12,5)	0,048*
Fazla Kilolu	1(4,3)	3(6,7)	3(9,4)	
Sigara	6(26,1)	4(8,9)	4(12,5)	0,175
Eğitim Düzeyi				
İlkokul	0(0)	1(2,2)	0(0)	
Ortaokul	1(4,3)	1(2,2)	0(0)	
Lise	16(69,6)	39(86,7)	28(87,5)	0,480
Üniversite	4(17,4)	2(4,4)	3(9,4)	
Yüksek Lisans	2(8,7)	2(4,4)	1(3,1)	
Medeni Hal				
Evli	1(4,3)	2(4,4)	3(9,4)	0,641
Bekar	22(95,7)	43(95,6)	29(90,6)	
Gebelik Sayısı				
1	-	2(4,4)	-	
2	-	-	1(3,1)	0,331
Yaşayan Sayısı				
1	-	2(4,4)	-	0,331
2	-	-	1(3,1)	
D Vitamini Eksiklik Öyküsü	4(17,4)	0(0)	0(0)	0,002*
Menarş Yaşı	12,9±0,8	13,2±1,0	13,3±1,2	0,370
Kanama Süresi	5,7±1,5	5,9±1,2	6,0±1,7	0,684
Mens İntervali	29±3	29±3	29±3	0,521
Ağrının Süresi	2±1	2±1	3±1	0,173
Ağrının Yeri				
Kasık	4(17,4)	19(42,2)	9(28,1)	
Sırt,Bel	2(8,7)	5(11,1)	2(6,3)	0,190
Her İkisi	17(73,9)	21(46,7)	21(65,6)	
Günlük Aktivite				
Etkilemiyor	1(4,3)	13(28,9)	1(3,1)	0,003*
Etkiliyor	22(95,6)	32(71,1)	31(96,9)	

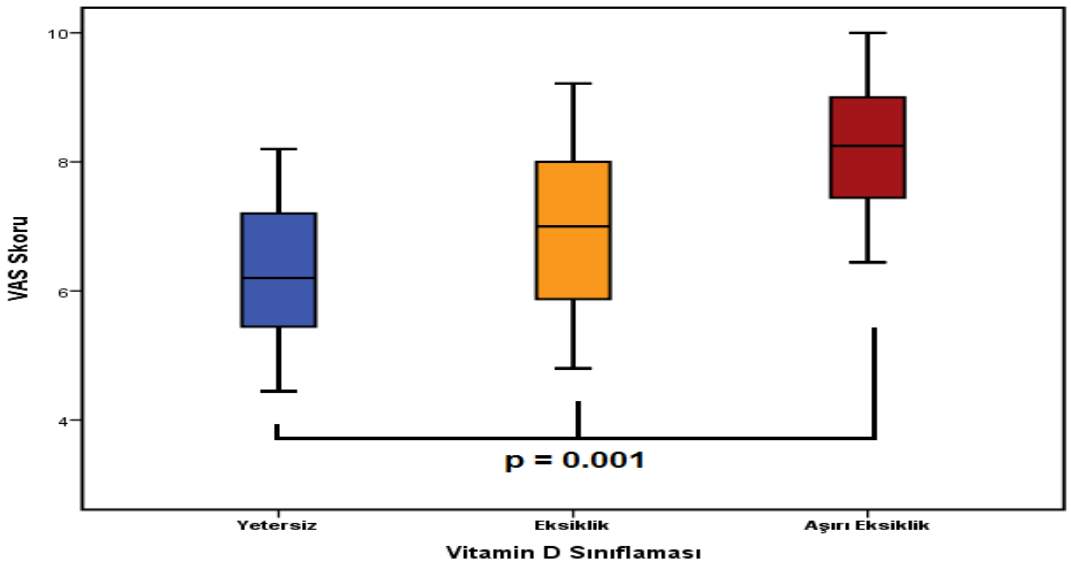
VKİ: Vücut kitle indeksi, Vit: Vitamin
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Vitamin D düzeyi yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL), eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL) ve aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olan hastalarda ilaç kullanım oranları ve kullanım sayısı anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Dismonereye eşlik eden rahatsızlık olarak halsizlik hisseden hastaların oranı, baş ağrısı hisseden hastaların oranı, kilo kaybı hisseden hastaların oranı ve bulantı /kusma hisseden hastaların oranı vitamin d düzeyi yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL), eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL) ve aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olan hastalarda anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05), fakat aşırı terleyen hastaların oranı ve tüm rahatsızlıkları hissettiğini belirten hastaların oranı Vitamin D düzeyi yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL) olan hastalarda daha yüksekti (Tablo 4.6).

Vitamin D düzeyi yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL) olan hastalarda enjeksiyon ihtiyacı hisseden hastaların oranı diğer gruplardan daha yüksekti (p=0,032)(Tablo 4.6).

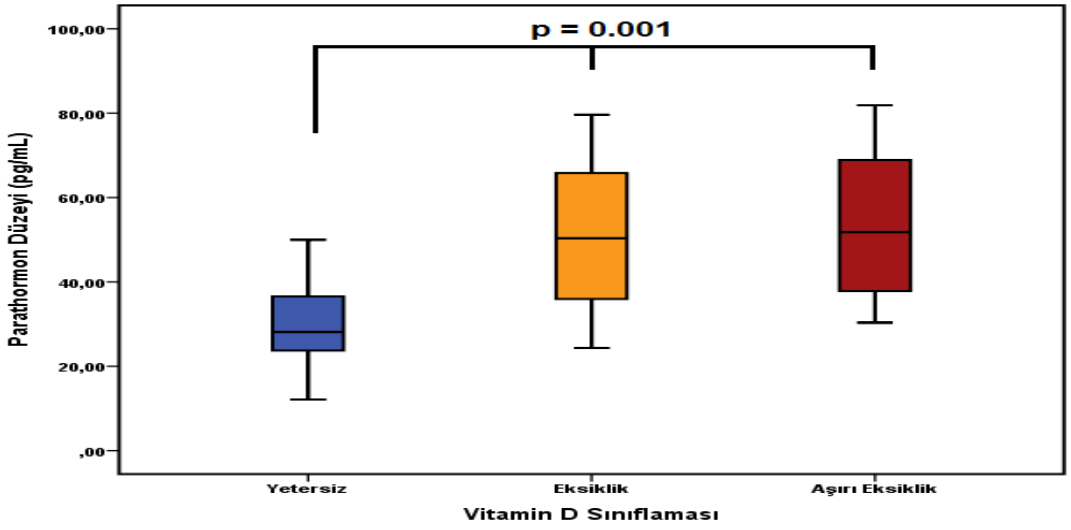
Vitamin D düzeyi aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olan hastalarda ortalama VAS skoru diğer gruplardan yüksek olmakla birlikte; Vitamin D düzeyi eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL) olan hastalarda da ortalama VAS skoru Vitamin D düzeyi yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL) olanlara kıyasla yüksekti (Yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL): 6,3±1,8 vs Eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL): 7,4±2,0 vs Aşırı Eksik (Vitamin D≤10 ng/mL): 8,5±1,5; p=0,001) (Şekil 4.8). Vitamin D düzeyi aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olan hastalarda ciddisi ağrısı olanların oranıda diğer gruplardan yüksekti (Yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL): %34,8 vs Eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL): %33,3 vs Aşırı Eksik (Vitamin D≤10 ng/mL): %68,8; p=0,001) (Şekil 4.6.) (Tablo 4.6).

Vitamin D düzeyi aşırı eksik olan hastalarda Kalsiyum ortalaması diğer Vitamin D sınıflarından düşük olmak birlikte, yetersiz ve eksik düzeyde Vitamin D düzeyi olan hastalarda benzerdi (Yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL): 9,9±0,3 vs Eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL): 9,9±0,4 vs Aşırı Eksik (Vitamin D≤10 ng/mL): 9,4±0,5; p=0,001) (Tablo 4.6). Fosfor düzeyi ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.



Şekil 4.6. Vitamin D sınıflamasına göre VAS skorunun dağılımı

Vitamin D düzeyi yetersiz olan hastalarda parathormon düzeyi, eksik ve aşırı eksik Vitamin D düzeyine sahip olan hastalara kıyasla daha düşüktü, eksik ve aşırı eksik Vitamin D düzeyine sahip olan hastalarda ise parathormon düzeyi benzerdi (Yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL): 30,1±14 vs Eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL): 45,6±17,6 vs Aşırı Eksik (Vitamin D≤10 ng/mL):46,1±15,8; p=0,001) (Şekil 4.7).(Tablo 4.6).



Şekil 4.7. Vitamin D sınıflamasına göre parathormon düzeyinin dağılımı

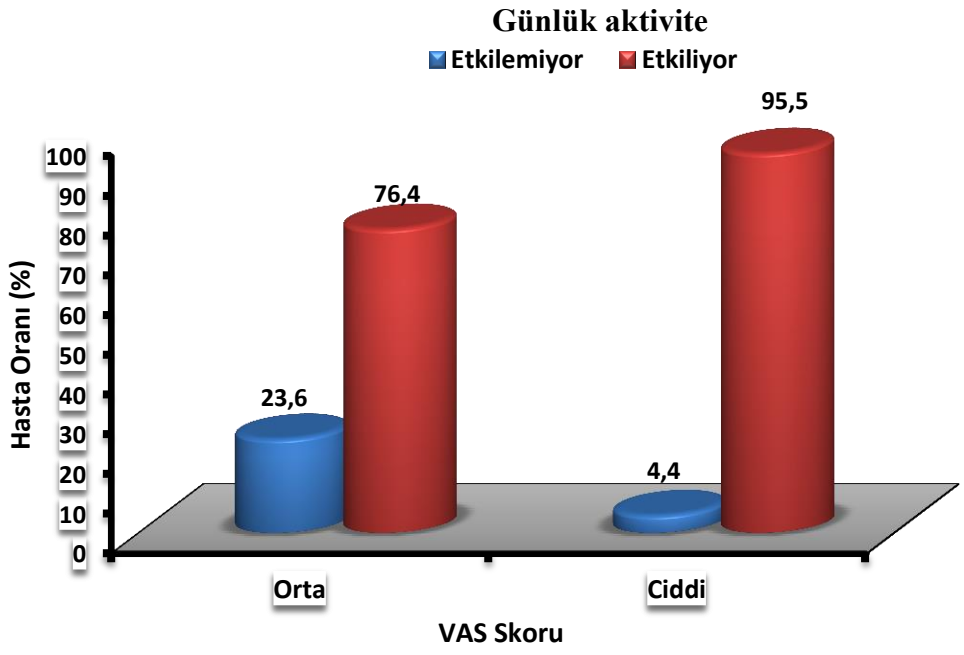
Tablo 4.6. Vitamin D sınıflamasına göre hastaların ilaç kullanım oranları ve klinik bulguları

Değişkenler	Yetersiz (20 <Vit. D≤29) (n=23)	Eksik (10 <Vit. D≤20) (n=45)	Aşırı Eksik (Vit. D≤10) (n=32)	p
İlaç Kullanımı				
Hayır	0(0)	4(8,9)	1(3,1)	0,133
Parasetamol (Parol®)	2(8,7)	6(13,3)	5(15,6)	
Flurbiprofen (Majezik®)	6(26,1)	6(13,3)	5(15,6)	
Klorzoksazon+Paraseta mol (Parafon®)	0(0)	0(0)	1(3,1)	
Hiyosin-N-Butilbromür (Buscopan®)	2(8,7)	0(0)	0(0)	
Diklofenak Sodyum (Dikloron®)	2(8,7)	3(6,7)	1(3,1)	
Deksketoprofen (Deksforte®)	2(8,7)	2(4,4)	2(6,3)	
Diğer (NSAİİ)	4(17,4)	5(11,1)	9(28,1)	
Naproksen Sodyum (Apranax®)	1(4,3)	0(0)	0(0)	
Mefenamik Asit (Ponstan Fort®)	1(4,3)	1(2,2)	1(3,1)	
İlaç Kullanım Sayısı	3(1-6)	2(1-6)	3(1-7)	0,196
Dismonereye Eşlik Eden Durum				
Halsizlik	14(60,9)	32(71,1)	27(84,4)	0,142
Başağrısı	5(21,7)	11(24,4)	11(34,4)	0,567
Kilokaybı	1(4,3)	2(4,4)	0(0)	0,308
Bulantı Kusma	11(47,8)	15(33,3)	9(28,1)	0,335
Aşırı Terleme	15(65,2)	11(24,4)	8(25)	0,003*
Hepsi	2(8,7)	-	-	0,049*
Hiçbiri	0	4(8,9)	1(3,1)	0,149
Enjeksiyon İhtiyacı	3(13)	0(0)	1(3,1)	0,032*
VAS Skoru	$6,3\pm1,8^{\ddagger\#}$	$7,4\pm2,0^{\dagger\#}$	$8,5\pm1,5^{\dagger\ddagger}$	0,001*
Hafif	-	-	-	0,001*
Orta	15(65,2)	30(66,7)	10(31,3)	
Yüksek	8(34,8)	15(33,3)	22(68,8)	
Kalsiyum, mg/dl	$9,9\pm0,3^{\#}$	$9,9\pm0,4^{\#}$	$9,4\pm0,5^{\dagger\ddagger}$	0,046*
Fosfor, mg/dl	3,4±0,5	3,6±0,5	3,7±0,6	0,073
Parathormon, pg/mL	$30,1\pm14^{\ddagger\#}$	$45,6\pm17,6^{\dagger}$	$46,1\pm15,8^{\dagger}$	0,001*

NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar, VAS: Visual Analog Skala, Vit: Vitamin
† Normal kilolu hastalardan farklılık göstermektedir (p<0,05)
‡ Düşük kilolu hastalardan farklılık göstermektedir (p<0,05)
# Fazla kilolu hastalardan farklılık göstermektedir (p<0,05)
* p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.4. VAS Ciddiyetine Göre Hastaların Bulguları

VAS skoru ciddi ve orta olan hastaların yaş ortalaması benzerdi (Orta şiddetli:21,0±2,0 vs Ciddi şiddetli:20,4±1,8; p=0,494). Vücut kitle indeksi ise VAS skoru ciddi olan hastalarda yüksekti (Orta şiddetli:20,2±2,5 vs Ciddi şiddetli:21,9±2,9; p=0,002) ve ayrıca VAS skoru ciddi olan grupta fazla kilolu olan hastaların oranı VAS skoru orta olan hastalara kıyasla yüksekti (Orta şiddetli:%1,8 vs Ciddi şiddetli:%13,3; p=0,025). VAS skoru ciddi olan hastalarda sigara kullanımı yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık göstermedi (Orta şiddetli:%9,1 vs Ciddi şiddetli:%20,0; p=0,151). Hastalarda VAS sınıflamasına göre eğitim düzeyi farklılık göstermekle beraber, VAS skoru ciddi olan grupta üniversite mezunlarının oranı yüksekti. Medeni durum gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. VAS skoru ciddi olan hastalarda D Vitamini eksikliği öyküsü olan hastaların oranı yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık göstermedi (Orta şiddetli:%1,8 vs Ciddi şiddetli:%6,7; p=0,473). Menarş yaşı, kanama süresi, mens intervali, ağrı süresi ve ağrı yeri de VAS ağrı skalasına göre anlamlı farklılık göstermedi. VAS skoru ciddi olan hastalarda günlük aktivitesi etkilenen hastaların oranı VAS skoru orta olan hastalara kıyasla daha yüksekti (Orta şiddetli:%%76,4 vs Ciddi şiddetli:%95,5; p=0,009) (Şekil 4.8) (Tablo 4.7).



Şekil 4.8. VAS skoruna göre günlük aktivitesi etkilenen hastaların oranı

Tablo 4.7. VAS sınıflamasına göre hastalarda demografik özellikler ve hastalık öyküsü

Değişkenler	VAS Ağrı Sınıflaması		p
	Orta (n=55)	Ciddi (n=45)	
Yaş	21,0±2,0	20,4±1,8	0,494
VKİ	20,2±2,5	21,9±2,9	0,002*
Normal	44(80,0)	32(71,1)	0,025*
Düşük Kilolu	10(18,2)	7(15,6)	
Fazla Kilolu	1(1,8)	6(13,3)	
Sigara	5(9,1)	9(20,0)	0,151
Eğitim.Düzeyi			
İlkokul	1(1,8)	-	0,039*
Ortaokul	-	2(4,4)	
Lise	48(87,3)	35(77,8)	
Üniversite	2(3,6)	7(15,6)	
Yüksek Lisans	4(7,3)	1(2,2)	
Medeni Hal			
Evli	3(5,5)	3(6,7)	0,999
Bekar	52(94,5)	42(93,3)	
Gebelik Sayısı			
1	2(3,6)	-	0,136
2	-	1(2,2)	
Yaşayan Sayısı			
1	2(3,6)	-	0,136
2	-	1(2,2)	
D Vitamini Eksikliği Öyküsü	1(1,8)	3(6,7)	0,473
Menarş Yaşı	13,2±1,1	13,1±1,0	0,663
Kanama Süresi	5,8±1,4	5,9±1,6	0,858
Mens İntervali	28,8±2,6	29,1±3,3	0,670
Ağrının Süresi	2(1-5)	2(1-7)	0,155
Ağrının Yeri			
Kasık	20(36,4)	12(26,7)	0,563
Sırt, Bel	5(9,1)	4(8,9)	
Her İkisi	30(54,5)	29(64,4)	
Günlük Aktivite			
Etkilemiyor	13(23,6)	2(4,4)	0,009*
Etkiliyor	42(76,4)	43(95,5)	

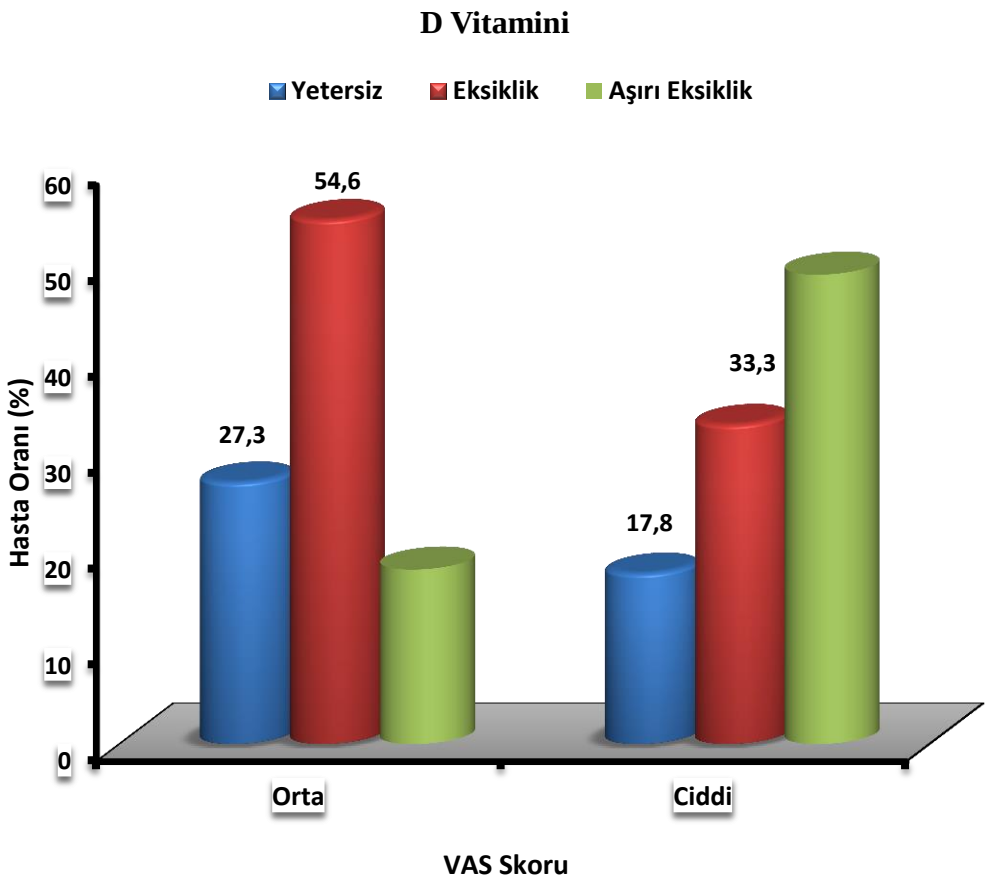
VKİ:Vücut kitle indeksi
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık

Ciddi ağrısı olan hastalarda ilaç kullanım oranı yüksekti (%56,4 vs %80; p=0,037) ve kullanılan ilaç çoğunlukla Flurbiprofen (Majezik®) (%26,7) ve diğer

(NASİİ) (%15,6) idi. Fakat kullanılan ilaç sayısı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.8).

Ciddi ve orta şiddette ağrısı olan hastalarda dismonereye eşlik eden halsizlik, baş ağrısı, kilo kaybı anlamlı farklılık göstermedi, fakat ciddi ağrısı olan hastalarda bulantı/kusma şikayeti olan hastaların oranı (%21,8 vs %51,1; p=0,003) ve aşırı terleme (%20,0 vs %51,1; p=0,001) daha yüksekti. Enjeksiyon ihtiyacı hisseden hastaların tümü Ciddi ağrısı olan hastalardı (Tablo 4.8).

Ciddi ağrısı olan hastalarda kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri orta şiddette ağrısı olan hastalara kıyasla farklılık göstermedi, D vitamini düzeyi ise ciddi ağrısı olan hastalarda düşüktü (15,5±4,7 vs 11,9±3,4; p=0,001) ve Ciddi ağrısı olan hastalarda D vitamini aşırı eksik olan hastaların oranı da yüksek saptandı (Şekil 4.9) (%18,2 vs %48,9; p=0,001) (Tablo 4.8).



Şekil 4.9. VAS skoru sınıflarına göre D vitamini sınıflaması

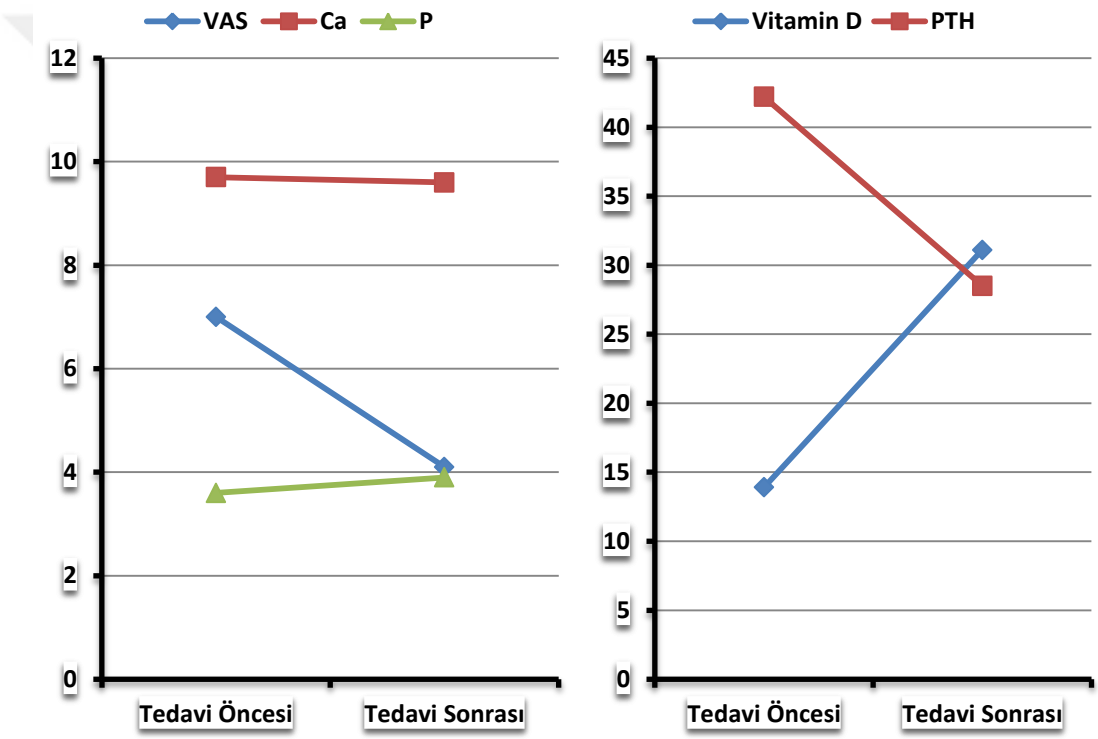
Tablo 4.8. VAS skoru sınıflamasına göre hastaların ilaç kullanım oranları ve klinik bulguları

Değişkenler	VAS Ağrı Sınıflaması		p
	Orta (n=55)	Ciddi (n=45)	
İlaç Kullanımı			
Hayır	24(43,6)	9(20,0)	0,037*
Parasetamol (Parol®)	8(14,5)	5(11,1)	
Flurbiprofen (Majezik®)	5(9,1)	12(26,7)	
Klorzoksazon+Parasetamol (Parafon®)	-	1(2,2)	
Hiyosin-N-Butilbromür (Buscopan®)	-	2(4,4)	
Diklofenak Sodyum (Dikloron®)	2(3,6)	4(8,9)	
Deksketoprofen (Deksforte®)	2(3,6)	4(8,9)	
Diğer (NSAİİ)	11(20,0)	7(15,6)	
Naproksen Sodyum (Apranax®)	1(1,8)	-	
Mefenamik Asit (Ponstan Fort®)	2(3,6)	1(2,2)	
İlaç Kullanım Sayısı	2(1-7)	3(1-7)	0,129
Dismonereye Eşlik Eden Durum			
Halsizlik	42(76,4)	31(68,9)	0,498
Başağrısı	18(32,7)	9(20,0)	0,179
Kilokaybı	-	3(6,7)	0,175
Bulantı Kusma	12(21,8)	23(51,1)	0,003*
Aşırı Terleme	11(20,0)	23(51,1)	0,001*
Hepsi	-	2(4,4)	0,200
Hiçbiri	4(7,3)	1(2,2)	0,489
Enjeksiyon İhtiyacı	-	4(8,9)	0,038*
D Vitamini, ng/ml	15,5±4,7	11,9±3,4	0,001*
Yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL)	15(27,3)	8(17,8)	0,001*
Eksiklik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL)	30(54,6)	15(33,3)	
Aşırı Eksiklik (Vitamin D≤10 ng/mL)	10(18,2)	22(48,9)	
Kalsiyum, mg/dl	9,7±0,5	9,7±0,7	0,924
Fosfor, mg/dl	3,5±0,4	3,6±0,6	0,510
Parathormon, pg/mL	43,1±16,1	41,0±19,0	0,546

NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar, VAS: Visual Analog Skala
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.5. Tedavi Sonrası Değişimler

Tedavi sonrası takiplerde 18 hasta izlemden düştü. İzlemi devam eden 82 hastada tedavi sonrası ortalama VAS skoru, kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri düşüş gösterdi (sırasıyla; 7±2 vs 4,1±1,6; p<0,001; 9,7±0,4 vs 9,6±0,3; p=0,019; 3,6±0,5 vs 3,9±0,4; p=0,001; 42,2±17,4 vs 28,5±11,0; p<0,001), Vitamin D düzeyi ise artış gösterdi (13,9±6,1 vs 31,1±3,9; p<0,001) (Şekil 4.10) (Tablo 4.9).



Şekil 4.10. Tedavi sonrası laboratuar bulgularındaki değişimler

Değişkenlerin replasman sonrası-öncesi farklılıkları Delta(Δ) ile gösterildi. Buna göre; Δ Vitamin D düzeyi ile ΔVAS skoru ve ΔPTH düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla; r= -0,421; p<0,001; r= -0,380; p=0,024).

Tablo 4.9. Tedavi sonrası laboratuar bulgularındaki değişim

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Fark (Δ)	p
VAS	7±2	4,1±1,6	-2,9±1,3	<0,001*
Vitamin D	13,9±6,1	31,1±3,9	17,5±3,5	<0,001*
Ca	9,7±0,4	9,6±0,3	-0,1±0,4	0,019*
P	3,6±0,5	3,9±0,4	0,4±0,4	0,001*
PTH	42,2±17,4	28,5±11,0	-14,4±10,6	<0,001*

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tedavi sonrası fazla kilolu hastalarda VAS skorunda azalış, düşük ve normal kilolu hastalara kıyasla daha yüksekti (p=0,041), fakat tedavi sonrası Vitamin D, Kalsiyum, Fosfor ve PTH düzeylerinde değişim miktarı düşük, normal ve kilolu hastalarda farklılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Vücut kitle indeksine göre tedavi sonrası laboratuar bulgularındaki değişimler

Değişkenler	Düşük		Normal		Fazla		p
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	
VAS	6,6±1,9	4,4±2,0	6,7±1,8	4,0±1,5	8,0±2,3	4,0±1,6	0,041*
Vitamin D	14,0±6,0	31,5±4,6	14,2±6	31,4±3,3	10,2±6,2	26,3±6,3	0,686
Ca	9,9±0,4	9,7±0,3	9,7±0,4	9,6±0,3	9,0±0,6	9,5±0,3	0,448
P	3,7±0,5	4,0±0,5	3,5±0,5	4,0±0,4	3,6±0,8	3,9±0,6	0,359
PTH	41,8±19,1	32,3±13,9	42,3±17,4	27,9±10,3	41,9±15,9	26,5±11,2	0,540

VAS: Visual Analog Score

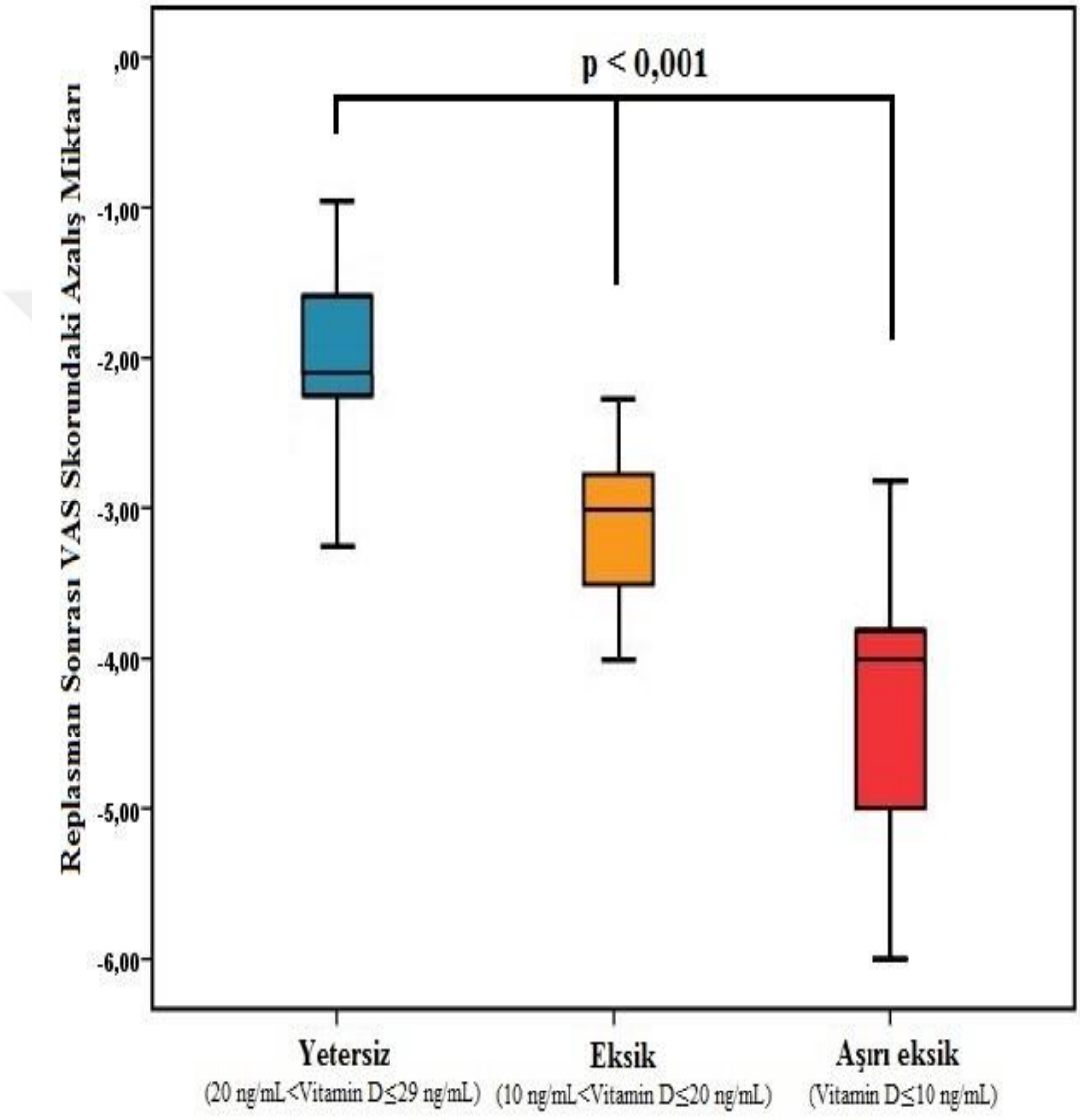
Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

PTH: Paratiroid hormon

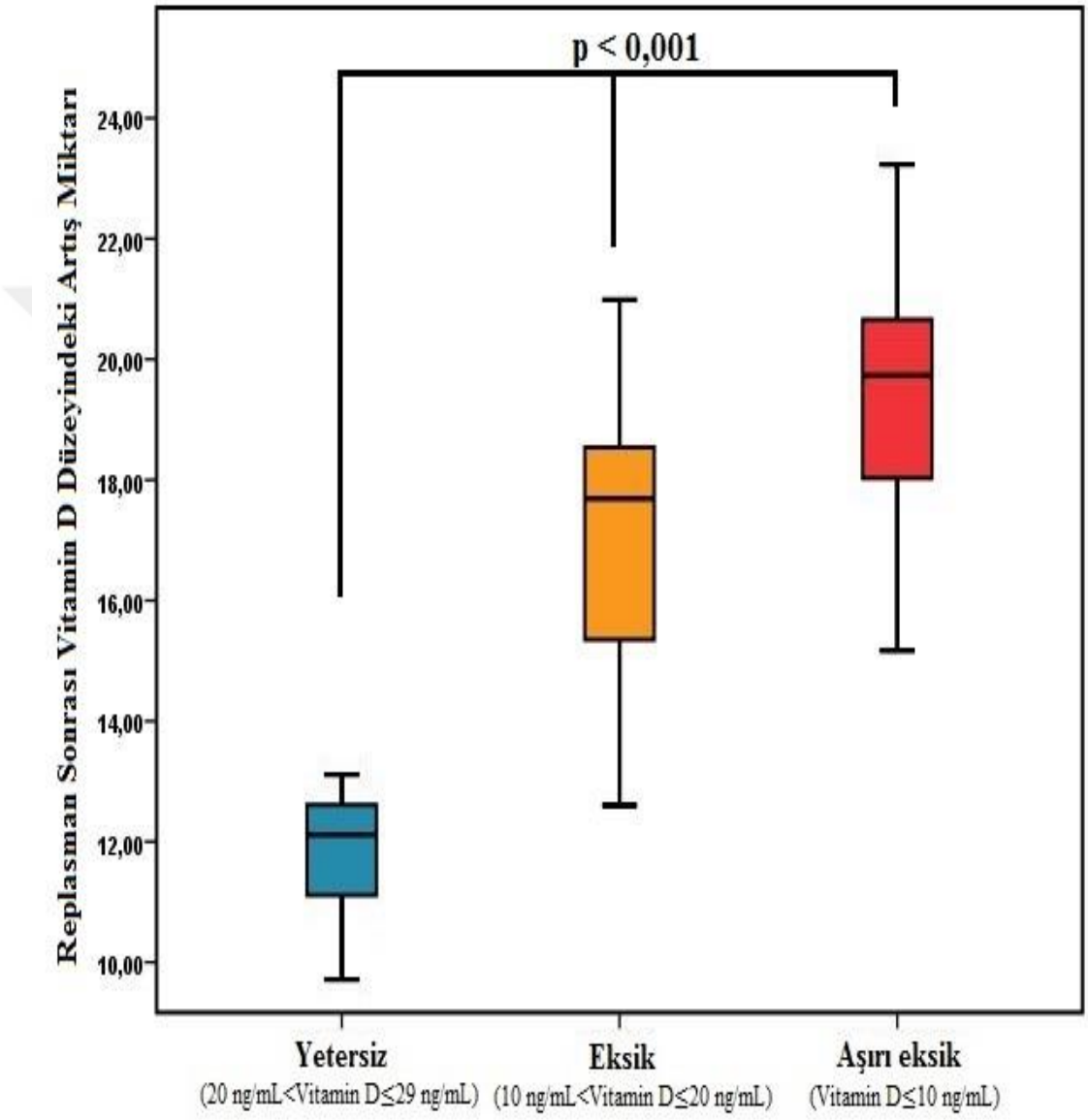
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tedavi sonrası VAS düzeyindeki azalma miktarı (Δ) Vitamin D düzeyi aşırı eksik olan hastalarda Vitamin D düzeyi eksik ve yetersiz olan hastalara kıyasla daha yüksekti (p<0,001) (Şekil 4.11) (Tablo 4.11).



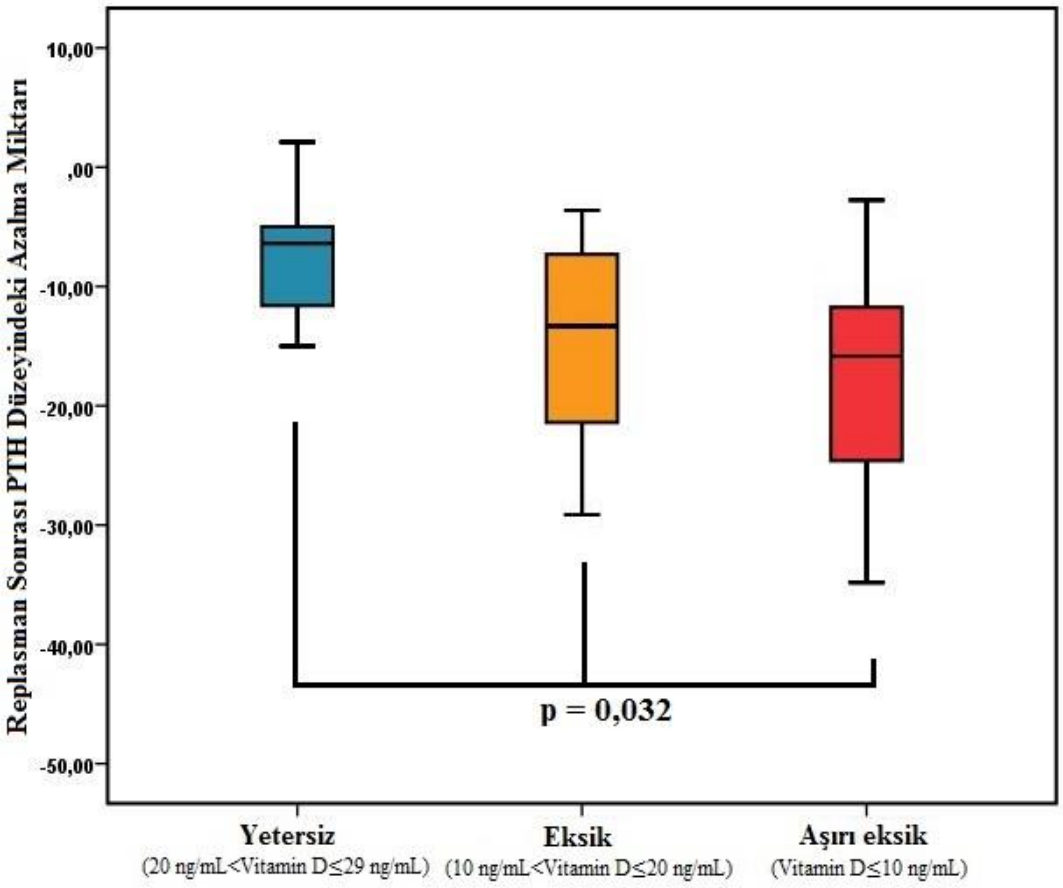
Şekil 4.11. Vitamin D sınıflarına göre replasman sonrası VAS skorundaki azalış miktar

Ayrıca replasman tedavisi Vitamin D düzeyi aşırı eksik ve eksik olan hastalarda Vitamin D düzeyi yetersiz olan hastalara kıyasla daha etkili olduğu saptandı (p<0,001) (Şekil 4.12) (Tablo 4.11).



Şekil 4.12. Vitamin D sınıflarına göre replasman sonrası vitamin D düzeyindeki artış miktarı

Parathomon düzeyindeki azalma miktarı (Δ) Vitamin D düzeyi aşırı eksik olan hastalarda daha yüksekti (p=0,032) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Vitamin D sınıflarına göre replasman sonrası PTH düzeyindeki azalma miktarı

Kalsiyum ve Fosfor miktarında ise Vitamin D sınıflarına göre tedavi sonrası değişimler (Δ) farklılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Vitamin D sınıflarına göre replasman sonrası laboratuar bulgularındaki değişimler

Değişkenler	Aşırı Eksik (Vit. D≤10)		Eksik (10 <Vit. D≤20)		Yetersiz (20 <Vit. D≤29)		p
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	
VAS	8,5±1,5	3,5±1,0	7,4±2,0	4,4±1,6	6,3±1,8	4,4±2,1	<0,001*
Vit. D	7,6±1,8	27,8±3,3	13,8±2,5	31,5±1,1	23,1±3,2	35,8±3,4	<0,001*
Ca	9,4±0,5	9,6±0,3	9,9±0,4	9,6±0,2	9,9±0,3	9,7±0,3	0,141
P	3,7±0,6	3,4±0,5	3,6±0,5	4,1±0,4	3,4±0,5	3,8±0,4	0,794
PTH	46,1±15,8	28,7±9,5	45,6±17,6	30,9±11,8	30,1±14	23,7±10,7	0,032*

Vit: Vitamin
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Replasman öncesi VAS skoru ciddi olan hastalarda Vitamin D replasmanı sonrası VAS skoru orta derecede ağrısı olan hastalara kıyasla daha fazla düşüş gösterdi, diğer laboratuar bulgularındaki değişim VAS skoru ciddi ve orta olan hastalarda benzerdi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. VAS skoruna göre replasman sonrası laboratuar bulgularındaki değişimler

Değişkenler	Orta		Ciddi		p
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
VAS	5,6±1,1	3,1±0,9	8,6±0,8	5,3±1,4	0,004*
Vitamin D	15,5±4,7	31,2±3,6	11,9±3,4	30,9±4,3	0,801
Ca	9,7±0,5	9,6±0,3	9,7±0,7	9,6±0,3	0,384
P	3,5±0,4	3,9±0,4	3,6±0,6	4,0±0,4	0,364
PTH	43,1±16,1	29,7±11,0	41,0±19,0	27, 2±11,0	0,713

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Replasman öncesi Vitamin D düzeyi aşırı eksik olan hastaların %37,9'u replasman sonrası Vitamin D düzeyi normal seviyeye yükseldi, %55,2'sinde ise yetersiz olarak saptandı, %6,9'unda ise Vitamin D düzeyi hala aşırı eksikti. Replasman öncesi Vitamin D düzeyi yetersiz ve eksik olan hastaların tümü replasman sonrası normal seviyeye yükseldi (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. Replasman sonrası vitamin D sınıflaması

Değişkenler		Replasman Öncesi			p
		Aşırı Eksik (Vit. D≤10) (n=29)	**Eksik (10 <Vit. D≤20) (n=36)**	**Yetersiz (20 <Vit. D≤29) (n=17)**	
Replasman Sonrası	**Eksik (10 <Vit. D≤20)**	2(6,9)	-	-	<0,001*
	Yetersiz (20 <Vit. D≤29)	16(55,2)	-	-	
	Normal (Vit. D≥30)	11(37,9)	36(100)	17(100)	

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Replasman öncesi VAS skoru orta olan hastaların %68,9'u replasman sonrası hafif şiddette VAS skoruna sahipti, %31,1'inde ise VAS skoru değişmedi. Replasman öncesi ciddi ağrısı olan hastaların ise %81,1'inde orta şiddette ağrı, %13,5'inde ise hafif şiddette ağrı saptandı, %5,4'ünde ise değişmedi (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Replasman sonrası VAS ağrı sınıflaması

Değişkenler		VAS Skoru		p
		Orta (n=45)	Ciddi (n=37)	
Replasman Sonrası	Hafif	31(68,9)	5(13,5)	<0,001*
	Orta	14(31,1)	30(81,1)	
	Ciddi	-	2(5,4)	

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Dismenore, çok sık karşılaşılan jinekolojik bir problemdir [47, 121, 122]. Genellikle ovulasyonun gerçekleşmiş olduğu, çoğunlukla pelvik patolojinin eşlik etmediği menstural sikluslarda izlenir. Sık görülmesine rağmen etiyopatogenezi net olarak bilinmemektedir. Bazı deneysel ve klinik çalışmalarda artmış uterin prostaglandin seviyelerinin uterin kaslarda tonus artışına neden olması, bu nedenle uterin iskemi oluşması ağrının nedeni olarak gösterilmektedir [123]. Menapoz öncesi dönemdeki kadınların önemli bir kısmı her ayın belirli günlerinde, kendilerini iş yapamaz hale getiren ağrıya katlanmak zorunda kalmaktadır. Dismenore şikâyeti olan kişilerin günlük yaşantıları ağrı ve ağrıya eşlik eden semptomlar nedeniyle olumsuz yönde etkilenmektedir [124]. Prospektif deneysel bir çalışma olarak planlanan araştırmamızda dismenore sorunu yaşayan ve D vitamini düzeyi düşük olan hastaların ağrı ciddiyeti VAS skalası ile tespit edilerek, ağrılarını gidermede D Vitamini replasmanının etkisini göstermek amacıyla planlanmıştır. Nitekim, araştırma sonuçlarımızda hipotezimi destekler nitelikte bulunmuştur.

Araştırma yer alan kadınların ortalama menarş yaşı 13±1 yıl olarak saptanmıştır. Erdoğan tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada ortalama menarş yaşı 13,35±1,24 yıl olarak saptanmıştır[125]. Ünsal ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada katılımcıların %55,3'ünün menarş başlangıcının 13-14 yaş arasında, %27,4'ünün 12 yaşından önce olduğu ve %17,3'ünün 15 yaşından sonra olduğu saptanmıştır[126]. Potur tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada ortalama menarş yaşı13,27±1,08 yıl olarak saptanmıştır [127]. Ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumluluk gösteren menarş yaşı, yurt dışında yapılan araştırma sonuçlarıyla da benzerlik göstermektedir; 2015 yılında Sanctisve ark. tarafından İtalya'da yapılan çalışmada menarş yaşı 12,4±1,3 yıl olarak saptandı[128]. Chove ark. tarafından 2014 yılında Güney Kore'de yapılan çalışmada katılımcıların %95,6'sında menarş başlangıcı 12 yaşın üstünde idi, aynı çalışmada dismonere şikayeti olan hastaların %93,8'inde menarş başlangıcı da 12 yaşın üstünde olarak saptanmıştır [129]. 2014 yılında Pakistan'da yapılan çalışmada da menarş yaşı 12.9±1.65 yıl olarak saptanmıştır [130]. Diğer yapılan çalışmalarda da menarş yaşı 12,2 ile 13,3 arasında

değişiklik göstermiştir [131-133]. Buna göre araştırmamızda saptanan menarş yaşı literatür ve araştırma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda menstürasyon süresi 6±1 gün olarak saptanmıştır. Normal menstruasyon süresi 4±2 gün olarak belirtilmektedir [1, 2], bazı çalışmalarda ise 5 ile 5,8 gün arasında olduğu belirtilmiştir [125, 126, 134-136]. Ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları dikkate alındığında menstruasyon süresinin üst sınırlarında, yani yaklaşık 6 güne yakın menstruasyon süresine sahip olduğunu göstermektedir.

Araştırmamızda dismonere esnasında kasık ve sırt ağrısını beraber yaşayan hastaların oranı (%59) yükseklik göstermektedir, ayrıca ciddi ağrısı olan hastaların günlük aktivitelerinin etkilendiği belirlenen çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu (%77) dismonereye şikayetine halsizliğin eşlik ettiğini, %27'si ise baş ağrısı şikayetinin eşlik ettiğini belirtmektedir. Luteal faz ve menstrüasyon esnasında estrojen hormonunun etkisiyle salınan ve artan prostaglandin miktarı uterus kaslarında kontraksiyon şiddetinin artmasıyla ağrının oluşmasına neden olmaktadır [137-139]. Dismonere esnasında ortaya çıkan şikâyetlerin saptanması amacıyla yapılan çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. 2007 yılında Kocaöz ve arkadaşları yaptığı çalışmada öğrencilerin %58,6'sının karın ağrısı ve %53,4'ünün sırt ağrısı yaşadıkları belirtilmiştir [140]. Çıtak ve Terzioğlu tarafından yapılan çalışmada ise %78,8 bel ağrısı, %55,2'sinin halsizlik yaşadıkları saptanmıştır [141]. Diğer çalışmalarlada da benzer sonuçlar elde edilmiştir [142-144].

Menarşı takiben ilk iki yılda ovulasyon düzenleştikten sonra Dismonere şikayetinin ortaya çıktığı ve yirmili yaşların ortalarına kadar ağrıda artış gösterdiği belirtilmektedir [137-139]. Araştırmamızın sonucunda menarşı takiben ilk 2 yıl içerisinde dismonere şikayeti başlayan hastaların oranı %85 saptanmıştır ve literatür ile uyumluluk göstermektedir. Literatürde menarş yaşının dismonere şiddetini etkilediği, erken menarş yaşı olanlarda daha şiddetli dismonere yaşadıkları belirtilmektedir [47, 127]. Cho tarafından 2014 yılında Güney Kore'de 975 kadında yapılan çalışmada menarş yaşı 12'nin altında olan kadınlarda dismonere prevalansı yüksek bulunmuştur [129]. Çıtak ve Terzioğlu'nun yaptıkları çalışmada menarş yaşı erken olanlarda dismenore şiddetinin yüksek olduğu saptanmıştır [141]. Bizim çalışmamızda menarş yaşı 11 ile 17 arasında değişiklik göstermektedir. 11 yaşında

menarş yaşıyan 3 hasta, 17/16 yaşında menarş yaşıyan 2 hasta ve 15 yaşında menarş yaşıyan 5 hasta mevcuttu. Hastaların geri kalanı 12-14 arasında normal sınırlar içerisinde menarş yaşına sahip olmalarından dolayı dismonere ağrı şiddetini etkilemediği düşünülmektedir.

Çalışmamızın ilginç bulguların biri olan; orta ve ciddi şiddette ağrısı olan hastalarda ağrı süresi ve kanama süresinin benzerlik gösterip, VKİ'ye fazla kilolu hastalarda ve Vitamin D düzeyi aşırı eksik olan hastalarda ciddi şiddette ağrı saptanmasıdır. Ayrıca VKİ'ye göre fazla kilolu bireylerde VAS skoronun daha yüksek ve Vitamin D düzeyinin daha düşük olmasıdır. Literatürde VKİ ile dismenore şiddeti arasında çelişkili bilgiler mevcuttur. Amerika ve Tayland'da yapılan çalışmalarda dismenore ile obezite arasında anlamlı ilişki görülmüştür [132, 145]. Diğer yandan dismenore ile VKİ arasında herhangi bir ilişkinin saptanamadığı çalışmalarda mevcuttur [6, 9]. Literatürlerdeki uyumsuzlukların temelinde yaş dağılımlarının farklı olması düşünülmektedir. Çünkü yaş ilerledikçe hareketsizliğe bağlı olarak vücut kilosunun artması ve hormonal dengenin bozulması bir etken olabilir. Ayrıca literatür ile uyumluluk gösteren vücut kitle indeksi ile Vitamin D düzeyi arasındaki negatif ilişki daha öncede bir çok çalışmada ortaya konmuştur[146-149]. Bir çok açıklamanın ön planda olduğu bu durumlar; obez kişilerin daha az hareketli oldukları ve daha az dışarı çıktıkları için daha az UV ışığa maruz kalmaları, daha az vitamin D içeren besin tüketmeleri, vitamin D"nin yağ dokusuna dağılımının olması ve böbrekte 1 – α hidroksilaz enziminin etkinliğinin azalması şeklinde sıralanabilir. UV ışığa maruziyetin obezitede 25(OH) D_3 oluşumuna etkisini araştıran bir çalışmada UV maruziyet sonrasında deride aynı miktarda 7 dehidrokolestrol oluşmuş olmasına rağmen plazmada 25(OH) D_3 miktarında obez grupta daha az artış meydana gelmiştir. Buna bağlı olarak D vitaminin deriden dolaşıma geçişte obezitenin engelleyici bir faktör olduğunu düşündürmektedir[150].

Çalışmamızda VAS skoru ciddi olan hastalarda Vitamin D düzeyi düşük saptanmıştır, hatta VAS skoru ciddi olan hastalarda Vitamin D düzeyi aşırı eksik olan hastaların çoğunluk oluşturduğu ve bu sırayı Vitamin D düzeyi eksik olan hastalar oluşturmuştur. Vitamin D düzeyi ile dismenore şiddeti arasındaki bu ilginç

ilişki önceki çalışmalarda da ortaya konulmuştur. Vitamin D vücutta bazı enzimler ile prekürsörlerinden aktif hali olan 1,25 hidroksi vitamin D'ye dönüştürülmektedir. Vücutta pek çok bölgede reseptörü bulunan Vitamin D'nin aktif hale geldiği ortamlardan birisi de uterustur. Prostoglandinlerin aracılık ettiği düşünülen uterin kontraksiyon ve sonucunda ortaya çıkan dismenorede Vitamin D'nin etkisi olabileceği ileri sürülmüştür[14].

Vitamin D vücutta mineral, kalsiyum ve fosfor dengesinin sağlanmadığında birincil rol oynamaktadır. Ancak dismenoresi olan kadınlarda ağrı şiddeti ile gösterdiği negatif korelasyon Vitamin D'nin sadece kemik ve mineral sistemi üzerinde etkisi olan basit bir substrat olmaktan öte uterus başta olmak üzere pek çok sistem ve organ üzerinde regülatör rol oynadığını göstermektedir. Literatürdeki çalışmalarda koroner arter hastalığından malignitelere metabolik sendromdan enfeksiyöz ve otoimmun hastalıklara kadar geniş bir yelpazede kronik hastalıkların patogenezinde de rol oynadığı iddia edilmektedir [151, 152]. Optimal sağlık için gerekli olan D vitamininin yapılan bazı çalışmalarda birçok hastalığın gelişmesini engellemekte ve bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir[153-155].

Çalışmamızda Vitamin D eksikliği olanlarda dismenorenin daha şiddetli olduğu gösterilmekle birlikte Vitamin D replasmanı yapılan hastalarda eksikliğin daha fazla olduğu bireylerde ağrıda gözlenen azalmanın da daha fazla olduğu saptanmıştır. Vitamin D düzeyi replasman öncesi aşırı eksik olanlarda eksik ve yetersiz olanlara göre daha iyi yanıt alındığı gösterilmiştir. Dismenorede etkili olduğu düşünülen prostoglandinlerin sentez ve regülasyonunda Vitamin D'nin önemli etkileri olabileceği iddia edilebilir. Yapılan hayvan çalışmalarında Vitamin D reseptörlerinin uterin ve vajinal dokuların tüm katmanlarında yer aldığı ve progesteron östrojen gibi menstrüel siklusta önemli rol oynayan hormonlarla yakın ilişkide olduğu gösterilmiş [16]. Başka bir çalışmada da Vitamin D replasmanının IL-1β, IL6, IL13, TNFα, connexin-43, prostaglandin reseptörü, oxytocin reseptörü, estrogen reseptörü, progesterone reseptörü, p-IκBα ve NFκB-p65'nın mRNA/protein ekspresyonunu artırdığı ve böylelikle uterin ortamda inflamasyon ve kontraktil işlevleri azalttığı yavaşlattığı gösterilmiştir [19]. Sonuçta Vitamin D inflamasyon aracılı kontraktil işlevleri NFκB yolağı aracılığı ile azaltmakta / düzenlemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda Vitamin D düzeyinin eksik veya aşırı eksik olması Dismonere şikayetini arttırmakla birlikte yapılan replasman tedavisinde, aşırı eksik Vitamin D düzeyi olan hastalarda VAS ağrı skalası daha fazla azalış göstermiştir. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında kontrol grubunun olmama gelmektedir. Vitamin D replasmanının rölünü daha iyi anlamak için kontrollü propektif geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

- 18-30 yaş arasında olan hastaların yaş ortalaması 20±2 yıldı. Fazla kilolu hastaların ortalama yaşı normal ve düşük kilolu hastalara kıyasla yüksekti. Vitamin D sınıflamalarına göre ortalama yaş farklılık göstermedi. VAS skoru ciddi ve orta olan hastaların yaş ortalaması benzerdi.
- Hastaların ortalama vücut kitle indeksi 21,0±2,7 kg/m^2 idi ve %76'sı (n:76) normal, %17'si (n:17) düşük kilolu, %7'si (n:7) fazla kiloluydu. Vitamin D sınıflamalarına göre ortalama VKİ farklılık göstermedi, fakat aşırı eksik o0lan hastalarda fazla kilolu olanların oranı yüksekti (p=0,048). Vücut kitle indeksi ise VAS skoru ciddi olan hastalarda yüksekti (p=0,002). VAS skoru ciddi olan grupta fazla kilolu olan hastaların oranı VAS skoru orta olan hastalara kıyasla yüksekti (p=0,025).
- Hastaların %14'ü sigara kullanıyordu. Vitamin D sınıflamalarında sigara kullanım oranları anlamlı farklılık göstermedi. VAS skoru ciddi olan hastalarda sigara kullanımı yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık göstermedi.
- Hastaların %6'sı (n:6) evli, %94'ü (n:96) bekardı. Fazla kilolu olan hastalarda evlilik oranı normal ve düşük kilolulara göre yüksekti.
- Hastaların menarşi yaş ortalaması 13,0±1,0 yıldı. Hastaların kanama süresi 6,0±1,0 gündü ve menstrual period 29,0±3,0 gündü. Menarşı yaşı, mensturasyon intervali de VKİ sınıflarında anlamlı farklılık göstermedi. Kanama süresi fazla kilolularda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi. Menarş yaşı, kanama süresi, mens intervali, ağrı süresi ve ağrı yeri de VAS ağrı skalasına göre anlamlı farklılık göstermedi.
- Hastalar ağrı yeri olarak %32'si (n:32) kasık bölgesini, %9'u (n:9) sırt/belini, %59'u (n:59) da her iki bölgede de ağrısı olduğunu tarif etti. Düşük kilolu hastaların %35,3'ü ağrıyı kasık bölgesinde hissederken bu oran normal kiloda olan hastalar için %%32,9 ve fazla kilolu olan hastalarda %14,3 olarak belirlendi

- Hastaların %15'inde (n:15) ağrılar günlük aktivitelerini etkilemezken, %85'inde (n:85) günlük aktivitelerini etkileyecek şiddetteydi. Günlük aktiviteleri konusunda etkilenen düşük kilolu hastaların oranı %82,4, normal kilolu hastaların oranı %85,3 ve fazla kilolu hastaların oranı %85,7 olarak gözlemlendi. Vitamin D düzeyi yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL) ve aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olan hastalarda dismonere şikayetinden dolayı günlük aktivitesi etkilenen hastaların oranı benzer olup, vitamin D düzeyi eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL) olan hastalardan yüksekti (p=0,003). VAS skoru ciddi olan hastalarda günlük aktivitesi etkilenen hastaların oranı VAS skoru orta olan hastalara kıyasla daha yüksekti.
- Ağrı durumunda hastaların %33'ü (n:33) ilaç kullanmadığını saptandı. Kullanılan ilaç sayısı ve türü Vitamin D sınıflamalarında farklılık göstermedi. Ciddi ağrısı olan hastalarda ilaç kullanım oranı yüksekti (p=0,037) ve kullanılan ilaç çoğunlukla Flurbiprofen (Majezik®)'ti.
- Hastaların%73'ü (n:73) halsizlik, %27'si (n:27) baş ağrısı, %3'ü (n:3) kilo kaybı, %35'i (n:35) bulantı/kusma, %34'ü (n:34) aşırı terleme, %2'sinde (n:2) bunların hepsi dismonere şikayetine eşlik eden rahatsızlık olarak saptandı. Aşırı terleyen hastaların oranı ve tüm rahatsızlıkları hissettiğini belirten hastaların oranı Vitamin D düzeyi yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL) olan hastalarda daha yüksekti. Ciddi ağrısı olan hastalarda bulantı/kusma şikayeti olan hastaların oranı yüksekti.
- Hastaların ortalama D Vitamini düzeyi 13,9±6,1 ng/ml idi ve %23'ünün (n:23) Vitamin D düzeylerinin yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL), %45'inin (n:45) Vitamin D düzeylerinin eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL), %32'sinin (n:32) aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL), olduğu belirlendi. Fazla kilolu kadınlarda Vitami D düzeyi aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olanların oranı diğer gruplardan yüksekti (p=0,048) ve fazla kilolu olan hastalarda Vitamin D düzeyi daha düşüktü (p=0,040). D vitamini düzeyi ciddi ağrısı olan hastalarda orta ağrısı olan hastalara kıyasla düşüktü.
- Hastaların VAS skoru en düşük 4 en yüksek 10 olup ortalaması 7±2 idi. Orta şiddettet ağrısı olan hastaların oranı %55 (n:55), ciddi şiddette ağrısı olan hastaların oranı %45 (n:45) idi. VKİ gruplarına göre ortalama VAS skoru

fazla kilolu olan hastalarda daha yüksekti (p=0,032). "Ciddi ağrısı" olan hastaların oranı da fazla kilolu hastalarda yüksek saptandı. Vitamin D düzeyi aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olan hastalarda ortalama VAS skoru diğer gruplardan yüksek olmakla birlikte; Vitamin D düzeyi eksik (10 ng/mL<Vitamin D≤20 ng/mL) olan hastalarda da ortalama VAS skoru Vitamin D düzeyi yetersiz (20 ng/mL<Vitamin D≤29 ng/mL) olanlara kıyasla yüksekti. Vitamin D düzeyi aşırı eksik (Vitamin D≤10 ng/mL) olan hastalarda ciddisi ağrısı olanların oranıda diğer gruplardan yüksekti.

- Hastaların kalsiyum düzeyi 9,7±0,4 mg/dl, fosfor düzeyi 3,6±0,5 mg/dl, parathormon düzeyi 42,2±17,4 pg/mL olarak ölçüldü. Fosfor ortalaması ise fazla kilolu hastalarda düşüktü. Ortalama fosfor düzeyi ve Parathormon düzeyi ise gruplara arasında anlamlı farklılık göstermedi. Vitamin D düzeyi aşırı eksik olan hastalarda Kalsiyum ortalaması diğer Vitamin D sınıflarından düşük olmak birlikte, yetersiz ve eksik düzeyde Vitamin D düzeyi olan hastalarda benzerdi. Vitamin D düzeyi yetersiz olan hastalarda parathormon düzeyi, eksik ve aşırı eksik Vitamin D düzeyine sahip olan hastalara kıyasla daha düşüktü, eksik ve aşırı eksik Vitamin D düzeyine sahip olan hastalarda ise parathormon düzeyi benzerdi. Ciddi ağrısı olan hastalarda kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri orta şiddette ağrısı olan hastalara kıyasla farklılık göstermedi.
- Tedavi sonrası ortalama VAS skoru, kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri düşüş gösterdi. Vitamin D düzeyi ise artış gösterdi. Replasman sonrası artış gösteren Vitamin D düzeyi ile azalış gösteren VAS skoru ve PTH düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. Tedavi sonrası fazla kilolu hastalarda VAS skorunda azalış, düşük ve normal kilolu hastalara kıyasla daha yüksekti. Tedavi sonrası Vitamin D, Kalsiyum, Fosfor ve PTH düzeylerinde değişim miktarı düşük, normal ve kilolu hastalarda farklılık göstermedi. Tedavi sonrası VAS düzeyindeki azalma miktarı (Δ) Vitamin D düzeyi aşırı eksik olan hastalarda Vitamin D düzeyi eksik ve yetersiz olan hastalara kıyasla daha yüksekti. Ayrıca replasman tedavisi Vitamin D düzeyi aşırı eksik ve eksik olan hastalarda Vitamin D düzeyi yetersiz olan hastalara kıyasla daha etkili olduğu saptandı. Parathomon düzeyindeki azalma miktarı (Δ) Vitamin

D düzeyi aşırı eksik olan hastalarda daha yüksekti. Kalsiyum ve Fosfor miktarında ise Vitamin D sınıflarına göre tedavi sonrası değişimler (Δ) farklılık göstermedi. Replasman öncesi VAS skoru ciddi olan hastalarda Vitamin D replasmanı sonrası VAS skoru orta derecede ağrısı olan hastalara kıyasla daha fazla düşüş gösterdi, diğer laboratuar bulgularındaki değişim VAS skoru ciddi ve orta olan hastalarda benzerdi.

- Replasman öncesi Vitamin D düzeyi aşırı eksik olan hastaların %37,9'u replasman sonrası Vitamin D düzeyi normal seviyeye yükseldi, %55,2'sinde ise yetersiz olarak saptandı, %6,9'unda ise Vitamin D düzeyi hala aşırı eksikti. Replasman öncesi Vitamin D düzeyi yetersiz ve eksik olan hastaların tümü replasman sonrası normal seviyeye yükseldi.
- Replasman öncesi VAS skoru orta olan hastaların %68,9'u replasman sonrası hafif şiddette VAS skoruna sahipti, %31,1'inde ise VAS skoru değişmedi. Replasman öncesi ciddi ağrısı olan hastaların ise %81,1'inde orta şiddette ağrı, %13,5'inde ise hafif şiddette ağrı saptandı, %5,4'ünde ise değişmedi.

7. ÖNERİLER

Çalışma grubundaki kadınların kanama süresi ortalama 6 gün olup, normal sınırlarda olmasına karşın üst sınırdadır. Bu toplumumuzdaki kadınların anemik olmasına neden olabilir. Bu nedenle menstruasyon hijyeninin yanı sıra demirden zengin gıdalarla beslenme konusunda eğitim verilmesi önerilmektedir.

Ülke genelinde dismenore şikayeti olan hastalar çoğunluk göstermekle birlikte bu hastalar ağrılarını olması gereken bir olay olarak algılayarak ağrıyı çekmekte ve hekime başvuru oranları çok az olmaktadır. Aile Hekimi olarak bizler hastalarımıza bütüncül olarak yaklaşmamız gerekmektedir. Herhangi bir sebeple başvuran üreme çağındaki kişilere dismenoresi de sorgulanmalıdır. Araştırmamızdaki kadınların %85'i dismenore şikayetinden dolayı günlük aktivitesinin etkilenmekte ve %32'si sadece kasık bölgesinde ağrı hissederken, %59'u her iki bölgede de ağrı hissetmektedir. Bu yüzden sağlık hizmetleri sistemimizde üreme sağlığı sorunlarına hizmet veren özel birimler kurularak, dismenore şikayeti olan hastaların menstrual zamanlarında hastalık yönetimi ile ilgili bilgilendirilmesi amacıyla eğitim verilmesi önerilmektedir. Böylelikle hastalar ağrılı zamanlarında günlük aktivitelerini etkilemeyecek alternatif tedavi yöntemlerine hekimler tarafından yönlendirilebilirler.

Primer dismenorenin tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterlere göre tanı koymayı kolaylaştıracak bir çizelge ya da dismenore tanı rehberi oluşturulabilir. Böylelikle sağlık personeli anamneze önem vererek dismenore hakkında daha geniş bilgiler elde edilebilir.

Dismenoresi olan kadınların büyük çoğunluğu düşük kilolu olanlardır. Bu nedenle dengeli ve yeterli beslenme programı uygulanacak hastalarda diyetisyen aracılığıyla beslenme programı ve eğitimi verilmelidir. Ayrıca sağlık personeli farmokolojik ve nonfarmokolojik tedavi konusunda yeterli bilgi ve donanıma sahip olmalıdır, bunun için gerekli eğitim programları düzenlenmelidir.

Dismenore ile baş etmek için doktor önerisi doğrultusunda analjezik kullanımı konusunda bilinç kazandırılması gerekmektedir. Ayrıca bu hastalara

uygulanacak bilişsel davranış ve algı terapisi gibi uygulamalar menstuasyona yönelik algıyı değiştirmesi durumunda dismenore tedavisine katkı sağlayabilir.

Vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda ağrı şiddetinin daha yüksek olduğu ve replasman sonucunda ağrı şiddetinde ciddi düşüş yaşandığı araştırmamızda gösterilmiştir. Dismenoresi olan hastalarda D vitamini eksikliği olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumda hastaların vitamin D düzeyinin belirlenmesi ve buna göre tedavi uygulanması önemlidir. Hastalara günlük vitamin D düzeyini karşılaması amacıyla sağlık personeli tarafından eğitim verilmeli ve Vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda tedaviye başlanılmalıdır. Dismenore tedavisinde Vitamin D replasmanın önemi aile hekimlerine ve sağlık personellerine bildirilerek, gerekli izlem ve formların oluşturulması sağlanmalıdır.

8. KAYNAKÇA

1. Atasü, T., . Şahmay, S., *Dismenore ve premenstruall sendrom, Jinekoloji.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2001.
2. Schorge, J.e.a., *Üreme endokrinolojisi (ed. Ceylan, Y. ve ark.), Williams Jinekoloji, Hadımköy-İstanbul* Nobel Tıp Kitabevi, 2010: p. 330-361.
3. Çepni, İ., *Dismenore, Adolesan Sağlığı Sempozyum Dizisi.* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri, 2005. **Mart** p. 151-157.
4. Pawlowski, B., *Prevalence of menstrual pain in relation to the reproductive life history of women from the Mayan rural community.* Ann Hum Biol, 2004. **31**(1): p. 1-8.
5. Jamieson, D.J. and J.F. Steege, *The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices.* Obstet Gynecol, 1996. **87**(1): p. 55-8.
6. Sundell, G., I. Milsom, and B. Andersch, *Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women.* Br J Obstet Gynaecol, 1990. **97**(7): p. 588-94.
7. Pullon, S., J. Reinken, and M. Sparrow, *Prevalence of dysmenorrhoea in Wellington women.* N Z Med J, 1988. **101**(839): p. 52-4.
8. Latthe, P., et al., *Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review.* BMJ, 2006. **332**(7544): p. 749-55.
9. Parazzini, F., et al., *Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea.* Epidemiology, 1994. **5**(4): p. 469-72.
10. Harlow, S.D. and M. Park, *A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women.* Br J Obstet Gynaecol, 1996. **103**(11): p. 1134-42.
11. Balbi, C., et al., *Influence of menstrual factors and dietary habits on menstrual pain in adolescence age.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000. **91**(2): p. 143-8.
12. Atasü T., S., S. (Ed). *Menstrüel Siklus İçinde: Jinekoloji (KadınHastalıkları).* Nobel Kitabevleri Ltd Sti Tayf Ofset(istanbul), 2001: p. 153-168.
13. Taşkın, L., *Üreme siklusu anomalileri.* Dogum ve kadın saglıgı hemsireligi, 2003. **X Baskı,**(Sistem Ofset Matbaacılık): p. 623-625.
14. Lasco, A., A. Catalano, and S. Benvenga, *Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Arch Intern Med, 2012. **172**(4): p. 366-7.
15. Gregory, W.R., *Vitamin D as a contemporary panacea.* Consultant, www.consultant360.com, 2012. **May**: p. 346.
16. Kim, T.H., H.H. Lee, and J. Park, *Immunohistochemical detection of the 1,25-dihydroxy vitamin D receptor in the human vagina.* Iran J Reprod Med, 2014. **12**(12): p. 805-10.
17. Pernoll, M., *Çağdaş Obstetrik ve Jinekoloji Teşhis ve Tedavi* Barış Kitabevi, 1994. **İstanbul**(Cilt 2): p. 1328-1357.
18. Scott, J.R., *Danforth Obstetrik ve Jinekoloji.* Yüce Yayın, 1986. **İstanbul**: p. 771-789.
19. Thota, C., et al., *Vitamin D regulates contractile profile in human uterine myometrial cells via NF-kappaB pathway.* Am J Obstet Gynecol, 2014. **210**(4): p. 347 e1-347 e10.
20. Disorders, M., *http://www.acog. com , http://www.women–health.com.* Erişim: 1 Mayıs 2015.

21. Karanisoğlu, H., *Üreme Organları Fizyolojisi İçinden: Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemsireliği.* Anadolu Üniversitesi Web Ofset (Eskişehir), 1998. **3. Baskı**: p. 40-57.
22. Taskın, L., *Üreme Sisteminin Fizyolojisi. İçinden: Doğum ve Kadın Sağlığı Hemsireliği. Ed: Taskın L.* Sistem Ofset Matbbacılık (Ankara), 2003. **VI. Baskı**: p. 31-50.
23. Sevil, Ü., *Adölesan dönemi, Ed. Şirin, A, Kavlak, O Kadın Sağlığı.* Bedray Yayıncılık (İstanbul), 2008: p. 57-90.
24. Sevil, Ü., Ed. Şirin, A., Kavlak, O., *Adölesan Dönemi.* Kadın Sağlığı, Bedray Yayıncılık, İstanbul, 2008: p. 57-90.
25. Houston, M., Abraham, A., Huang, Z., D'Angelo, LJ. , *Knowledge, attitudes, and consequences of menstrual health in urban adolescent females.* J Pediatr Gynecol, 2006. **19(4):**: p. 271-5
26. Slap, G., *Menstrual disorders in adolescence.* Best Practice & Research Clinical Obstetrics& Gynaecology, 2003. **17(1):**: p. 75-92.
27. Cakir, M., et al., *Menstrual pattern and common menstrual disorders among university students in Turkey.* Pediatr Int, 2007. **49**(6): p. 938-42.
28. Chung, F.F., C.C. Yao, and G.H. Wan, *The associations between menstrual function and life style/working conditions among nurses in Taiwan.* J Occup Health, 2005. **47**(2): p. 149-56.
29. Chan, S.S., et al., *Menstrual problems and health-seeking behaviour in Hong Kong Chinese girls.* Hong Kong Med J, 2009. **15**(1): p. 18-23.
30. Sharma, P., et al., *Problems related to menstruation amongst adolescent girls.* Indian J Pediatr, 2008. **75**(2): p. 125-9.
31. Derman, O., et al., *Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. **116**(2): p. 201-6.
32. Gökçe, G., *Bir Grup Çalısan Kadında Premenstrual Semptom Görülme Sıklığı ve Etkileyen Faktörler.* M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamıs Yüksek Lisans Tezi., Mersin, 2006.
33. Günalp, S., Tuncer, SZ. (Eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi.* Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Ltd Sti, 2004: p. 390-391.
34. Baysal, B., Edi: Berkman, S., *Premenstrüel Sendrom ve Dismenore. İçinde: Jinekoloji.* İ.Ü. Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri,İstanbul., 2004: p. 41-50.
35. Can, H., Eds. A, Sirin., Kavlak. O., *Menstruel Siklus Bozuklukları. İçinde: Kadın Sağlığı.* Bedray Basın Yayıncılık 2008: p. 148-174.
36. Fenning, N., *Dysmenorrhea.* Current Obstetrics & Gynaecology, 2005. **15(6)**: p. 394-401.
37. Waller, D., McPherson, A., *Menstrual problems.* Woman's Health 2005. **1**: p. 26-29.
38. Taşkın, L., *Üreme siklusu anomalileri, Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği.* Sistem Ofset Matbacılık, 2007. **8. Baskı**.
39. Durain, D., *Primary dysmenorrhea: assessment and management update.* J Midwifery Womens Health, 2004. **49**(6): p. 520-8.
40. Katharyn, A., Laura, R., *Maternal and Neonatal Nursing.* Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1994: p. 108-110.
41. Vicdan, K., et al., *Demographic and epidemiologic features of female adolescents in Turkey.* J Adolesc Health, 1996. **18**(1): p. 54-8.
42. G, E., *Menstrual disorders.* Gynaecological Nursing, London, Churchill Lıvıngstone,, 2001: p. 94-96.
43. Nasir, L. and E.T. Bope, *Management of pelvic pain from dysmenorrhea or endometriosis.* J Am Board Fam Pract, 2004. **17 Suppl**: p. S43-7.

44. Sahin, I., et al., *Dysmenorrhea treatment with a single daily dose of rofecoxib.* Int J Gynaecol Obstet, 2003. **83**(3): p. 285-91.
45. Adams, K., Assefi, N. , *Application of Acupuncture of to Women's Health.* Prim Care Update for Obstetrics and Gynecology, 2001. **8 (6)**: p. 218-225.
46. Chen Huei-Mein, C.C.-H., *Effects of acupessure at the Sanyinjiao point on primary dysmenorrhoea.* Journal of Advanced Nursing, 2004. **48 (4)**: p. 380-387.
47. Akin, M.D.e.a., *An abdominal heat patch was effective as ibuprofen for relief of manstrual pain.* Obstetrics Gynecology, 2001. **97**: p. 343-349.
48. Weismann, A., Johnson, S.R. , *The natural history of primary dysmenorrhea: a londitudinal study.* International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2004. **111**: p. 345-352.
49. Walsh, T.M., L. LeBlanc, and P.J. McGrath, *Menstrual pain intensity, coping, and disability: the role of pain catastrophizing.* Pain Med, 2003. **4**(4): p. 352-61.
50. Dmitrovic, R.a.a., *Severity of symptoms in primary dysmenorrhea-a doppler study.* European journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2003. **107**: p. 191-194.
51. Marsden, J.S., C.D. Strickland, and T.L. Clements, *Guaifenesin as a treatment for primary dysmenorrhea.* J Am Board Fam Pract, 2004. **17**(4): p. 240-6.
52. Derman, O., et al., *The Pain Intensity Level in Adolescent with Primary Dysmenorhea.* The Pain Clinic, 2004. **16(3)**: p. 349-352.
53. Jolin, J., Rapkin, A., *Pelvik ağrı ve dismenore.* ,Novak Jinekoloji, İzmir, Nobel Tıp Kitabevi, 2004(Ed., Berek, J.S.): p. 421-448.
54. Can, H.Ö., *Menstrual siklus bozuklukları, Ed. Şirin, A., Kavlak, O.* Kadın Sağlığı, Bedray Yayıncılık, İstanbul, 2008(İstanbul, Bedray Yayıncılık): p. 148-172.
55. Arısan, K., *Kadın Hastalıkları.* Çeltüt Matbaacılık Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, 1991.
56. Lefebvre, G., et al., *Primary dysmenorrhea consensus guideline.* J Obstet Gynaecol Can, 2005. **27**(12): p. 1117-46.
57. Nathan, A., *Primary dysmenorrhoea.* Practice Nurse, 2005. **30 (6)**: p. 49.
58. Fenning, N., *Dysmenorrhea.* Current Obstetrics & Gynaecology, 2005. **15 (6)**: p. 394-401.
59. Çıtak, N., *Abant İzzet Baysal Üniversitesinde Öğrenim Gören Kız Öğrencilerin Dismenoreye İlişkin Bilgi ve Uygulamalarının Belirlenmesi.* H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 2001.
60. Dunnihoo, D.R., *Fundamentals of Gynecology and Obstetrics* United States of America, 1990.
61. Irono, V., et al., *Acupuncture treatment of dysmenorrhea resistant to conventional medical treatment.* eCAM, 2008. **5(2)**: p. 57-62.
62. Johnson, N., *Management of dysmenorrhea.* Gynaecologic and Perinatal Practise, 2006. **6(1-2)**: p. 57-62.
63. Burnett, M.A., et al., *Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada.* J Obstet Gynaecol Can, 2005. **27**(8): p. 765-70.
64. Eryilmaz, G., Ozdemir, F. , *Evaluation of menstrual pain managementapproaches by Northeastern Anatolian Adolescents.* Pain Manag Nurs, 2009. **10**: p. 40-47.
65. Banikarim, C., M.R. Chacko, and S.H. Kelder, *Prevalence and impact of dysmenorrhea on Hispanic female adolescents.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2000. **154**(12): p. 1226-9.
66. Kayıhan, H., Dolunay, N. , *Isı, Işık, Su.* Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu Yayınları, Ankara, 1992.

67. Bitner, M., et al., *Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of primary dysmenorrhoea.* Int J Clin Pract, 2004. **58**(4): p. 340-5.
68. Doty, E. and M. Attaran, *Managing primary dysmenorrhea.* J Pediatr Adolesc Gynecol, 2006. **19**(5): p. 341-4.
69. Letzel, H., et al., *The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhoea.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006. **129**(2): p. 162-8.
70. Hondras, M., et al.,, *Spinal Manipulative therapy versus a low force mimic maneuver for women with primary dysmenorrhea: a randomized, observer-blinded, clinical trial.* Pain 1999. **81**: p. 105-114.
71. Davis, A.R. and C.L. Westhoff, *Primary dysmenorrhea in adolescent girls and treatment with oral contraceptives.* J Pediatr Adolesc Gynecol, 2001. **14**(1): p. 3-8.
72. Davis, A.R., et al., *Challenges of conducting a placebo-controlled trial for dysmenorrhea in adolescents.* J Adolesc Health, 2006. **39**(4): p. 607-9.
73. Dawood, M.Y., *Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management.* Obstet Gynecol, 2006. **108**(2): p. 428-41.
74. Facchinetti, F., et al., *A comparison of glyceryl trinitrate with diclofenac for the treatment of primary dysmenorrhea: an open, randomized, cross-over trial.* Gynecol Endocrinol, 2002. **16**(1): p. 39-43.
75. Moya, R.A., et al., *Transdermal glyceryl trinitrate in the management of primary dysmenorrhea.* Int J Gynaecol Obstet, 2000. **69**(2): p. 113-8.
76. Khorshid, L., Yapucu, Ü., *Tamalayıcı tedavilerde hemsirenin rolü.* Atatürk Üniversitesi Hemsirelik Yüksekokulu Dergisi, 2005. **8**: p. 124-130.
77. Proctor, M., Murphy, A.P. , *Herbal and dietary therapies for primary andsecondary dysmenorrhoea.* Cochrane Database Syst Rev, 2009. **3:CD002124**.
78. Campbell, M.A. and P.J. McGrath, *Use of medication by adolescents for the management of menstrual discomfort.* Arch Pediatr Adolesc Med, 1997. **151**(9): p. 905-13.
79. Erdoğan, F., *Sıcak, Soğuk ve ultraviyole: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* 2000. **Cilt 1, Ankara**(Eds: Beyazova, M., Kutsal, Y.G.): p. 758-763.
80. Mamuk, R., *Vajinal Doğumun İkinci Asamasında Perineye Sıcak Uygulama Yapmanın Perine Bütünlüğüne ve Ağrıya Etkisi.* M. Ü. Sağlık BilimleriEnstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2008(İstanbul).
81. Öztürk, C., Aksit, R., *Tedavide Sıcak ve Soğuk: Tıbbi Rehabilitasyon.* Nobel Tıp Kitapevleri 2004. **2. baskı**(Ed: Oğuz, H., ve ark.): p. 333-353.
82. Tüzün, F., ve ark. , *Yüzeyel Isıtıcılar.* Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2002. **43-49**(Edi: Sarı, H., ve ark.).
83. Vasudevan, S., et al., *Physical Methods of Pain Management.* Practical Managment of Pain, Edi: Prithuiraj, P., St., Lois. , 1992: p. 669-673.
84. Yavuz, M., *Ağrıda kullanılan non farmakolojik yöntemler İçinden: Ağrı Doğası ve Kontrolü.* Avrupa Tıp Kitapçılık Ldt. Sti., İstanbul, 2005: p. 136.
85. http://www.acog.com , h.w.w.h.c., *Menstrual Disorders.* Erişm: 10.05.2015
86. http://www.moondragon.org, *Dysmenorrhea (Menstrual Cramps, Peinful Menstrual Periods).* Erişm:10.05.2015
87. Tapanainainen, J.S., *Medikal Management of Menstrual Disorders.* International Congress Series 1266, 2004: p. 63-68.
88. Hudson, T., *Using nutrition to relieve primary dysmenorrhea. Alternative and Complementary Therapie.* 2007: p. 125-128.
89. Ziaei, S., M. Zakeri, and A. Kazemnejad, *A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea.* BJOG, 2005. **112**(4): p. 466-9.

90. Eby, G.A., *Zinc treatment prevents dysmenorrhea.* Med Hypotheses, 2007. **69**(2): p. 297-301.
91. Tseng, Y.F., C.H. Chen, and Y.H. Yang, *Rose tea for relief of primary dysmenorrhea in adolescents: a randomized controlled trial in Taiwan.* J Midwifery Womens Health, 2005. **50**(5): p. e51-7.
92. Jahromi, N.B., et al.,, *Comparison of fennel and mefenamic acid for thetreatment of primary dysmenorrhea.* International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2003. **80(20)**: p. 153-157.
93. Taylor, D., *Effectiveness of professional--peer group treatment: symptom management for women with PMS.* Res Nurs Health, 1999. **22**(6): p. 496-511.
94. Jun, E., et al.,, *Effects of acupressure on dysmenorrhea and skin temperature changes in college students: A nonrandomized controlled trial.* International Journal of Nursing Studies, 2005. **June15**.
95. Chen, H.-M., Chen, C-H. , *Effects of acupressure at the sanyinjiao point onprimary dysmenorrhoea.* J Adv Nurs 2004: p. 380-387.
96. Beal, M.W., *Acupuncture and acupressure. Applications to women'sreproductive health care.* J Nurse Midwifery 1999. **44**: p. 217-230.
97. Helms, J.M., *Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea.* Obstet Gynecol, 1987. **69**(1): p. 51-6.
98. Holtzman, D.A., et al., , *Prospective case series on the effects of lumbosacral manipulation on dysmenorrhea.* . J Manipulative Physiol Ther 2008. **31**: p. 237-246.
99. Bandeira, F., et al., *Vitamin D deficiency: A global perspective.* Arq Bras Endocrinol Metabol, 2006. **50**(4): p. 640-6.
100. Holick, M.F., *Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis.* Drugs Aging, 2007. **24**(12): p. 1017-29.
101. Dunn, P.M., *Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1998. **78**(2): p. F154-5.
102. Holick, M.F., *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets.* J Clin Invest, 2006. **116**(8): p. 2062-72.
103. Çoşkun, H., *Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında vitamin d düzeyleri, vitamin d seviyesi ile kan glukozu kontroluındeki etkinliğin karşılaştırılması.* Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2011. **Uzmanlık Tezi**.
104. Holick, M.F., *Vitamin D: A millenium perspective.* J Cell Biochem, 2003. **88**(2): p. 296-307.
105. Liu, X., et al., *Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts.* Am J Respir Cell Mol Biol, 2014. **50**(1): p. 40-50.
106. Zehnder, D., et al., *Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(2): p. 888-94.
107. Nonn, L., et al., *Inhibition of p38 by vitamin D reduces interleukin-6 production in normal prostate cells via mitogen-activated protein kinase phosphatase 5: implications for prostate cancer prevention by vitamin D.* Cancer Res, 2006. **66**(8): p. 4516-24.
108. Shihadeh, Y., *Günese maruz kalma sekillerinin D vitamini üretimindeki rolü.* İstanbul, 1998. **Uzmanlık Tezi**.
109. Elder, G.J., *Nephrotic syndrome: don't forget the bones!* Nephrology (Carlton), 2008. **13**(1): p. 43-4.
110. Holick, M.F., et al., *Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulation hormones. In: , Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (Eds).* Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1995. **14th ed**(2214).

111. Wacker, M. and M.F. Holick, *Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation.* Nutrients, 2013. **5**(1): p. 111-48.
112. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. 1911-30.
113. Holick, M.F., *Too little vitamin D in premenopausal women: why should we care?* Am J Clin Nutr, 2002. **76**(1): p. 3-4.
114. Reginato, A.J., et al., *Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review.* Semin Arthritis Rheum, 1999. **28**(5): p. 287-304.
115. Glerup, H., et al., *Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited.* J Intern Med, 2000. **247**(2): p. 260-8.
116. Fidan, F.v.a., *Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği.* Turkish Journal of Osteoporosis, 2014. **20**: p. 71-74.
117. Holick, M.F., *Vitamin D: extraskeletal health.* Rheum Dis Clin North Am, 2012. **38**(1): p. 141-60.
118. Hawker, G.A., et al., *Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP).* Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63 Suppl 11**: p. S240-52.
119. Wu, J., Y. Chen, and Y. Luo, *Evaluation of the Visual Analog Score (VAS) to Assess Acute Mountain Sickness (AMS) in a Hypobaric Chamber.* PLoS One, 2014. **9**(11): p. e113376.
120. Heaney, R.P., et al., *Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol.* Am J Clin Nutr, 2003. **77**(1): p. 204-10.
121. Şahin İ., v.a., *Dysmenorrhea treatment with single dailly dose of rofecoxib.* International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2003. **83**: p. 283-291.
122. Weismann, A.a.J., S.R. , *The natural history of Primary dysmenorrhea: a londitudinal study.* International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2004. **111**: p. 345-352.
123. Marjoribanks, J., M.L. Proctor, and C. Farquhar, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea.* Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. CD001751.
124. Hillen, T.I., et al., *Primary dysmenorrhea in young Western Australian women: prevalence, impact, and knowledge of treatment.* J Adolesc Health, 1999. **25**(1): p. 40-5.
125. Erdoğan, M., *Genç kızlarda primer dismenore ve vücut kitle indeksi.* Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum-Kadın Sağlığı Ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 2013. **Yüksek Lisans Tezi**.
126. Unsal, A., et al., *Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students.* Ups J Med Sci, 2010. **115**(2): p. 138-45.
127. Potur, D.C., *Lokal düşük doz ısı uygulamasının dismenore üzerine etkileri.* Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009. **Doktora Tezi**.
128. De Sanctis, V., et al., *Onset of menstrual cycle and menses features among secondary school girls in Italy: A questionnaire study on 3,783 students.* Indian J Endocrinol Metab, 2014. **18**(Suppl 1): p. S84-92.
129. Cho, I.J., et al., *Emotional labor and dysmenorrhea in women working in sales and call centers.* Ann Occup Environ Med, 2014. **26**: p. 45.

130. Yasir, S., B. Kant, and M.F. Dar, *Frequency of dysmenorrhoea, its impact and management strategies adopted by medical students.* J Ayub Med Coll Abbottabad, 2014. **26**(3): p. 349-52.
131. Ortiz, M.I., et al., *Prevalence and impact of primary dysmenorrhea among Mexican high school students.* Int J Gynaecol Obstet, 2009. **107**(3): p. 240-3.
132. Tangchai, K., V. Titapant, and D. Boriboonhirunsarn, *Dysmenorrhea in Thai adolescents: prevalence, impact and knowledge of treatment.* J Med Assoc Thai, 2004. **87 Suppl 3**: p. S69-73.
133. Hernandez, M.I., et al., *[Age of menarche and its relationship with body mass index and socioeconomic status].* Rev Med Chil, 2007. **135**(11): p. 1429-36.
134. Aykut, M.v.a., *Biyolojik, sosyodemografik ve nutrisyonel faktörlerin dismenore prevelansına etkisi.* Erciyes Tıp Dergisi 2007. **29**(5): p. 393-402.
135. Taşçı, K.D., *Hemşirelik öğrencilerinin premenstrual semptomlarının değerlendirilmesi.* TAF Preventive Medicine Bullutin, 2006. **5**(6): p. 434-443.
136. Oskay, Ü., *Hemşirelik Yüksekokulu öğrencilerinde görülen premenstrual sorunlar.* İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2008. **16**(63): p. 157-164.
137. Taşkın, L., *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği.* Ankara: Sistem Ofset Matbaacılık, 2005: p. 500-501.
138. Bourgeois, J.F.e.a., *Obstetrik ve Jinokojoli Hatırlatmalar, Çeviri Kazancı, G. .* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: p. 512.
139. Dökmeci, F., *Dismenore: Tanı ve Tedavisi.* V. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongre Kitabı, 2007.
140. Kocaöz, S.v.a., *Bir Sağlık Yüksekokulu Birinci Sınıf Öğrencilerinde Dismenore: Prevelans, Etki ve Yaklaşımlar.* V. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongre Kitabı, 2007.
141. Çıtak, N.v.T., F. , *Abant İzzet Baysal Üniversitesinde öğretim gören kız öğrencilerin primer dismenoreye ilişkin bilgi ve uygulamaları.* Sağlık ve Toplum 2002. **12**(3): p. 69-80.
142. Güler, S., *Genç Kızlarda Menstruasyon Özellikleri ve Antropometrik Ölçümleri.* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 1996. **Uzmanlık Tezi**.
143. Oskay, Y.Ü.v.Ş., N.H. , *Genç kızların premenstrüel sorunları.* Sağlık ve Toplum, 2004. **4**: p. 55-59.
144. Özyoldaş, H.S., *15-54 Yaşlar Arasındaki 200 Türk Kadınında Dismenore Prevalansı.* Taksim Hastanesi Aile Hekimliği, 1997. **Uzmanlık Tezi**
145. Coco, A.S., *Primary dysmenorrhea.* Am Fam Physician, 1999. **60**(2): p. 489-96.
146. Arunabh, S., et al., *Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(1): p. 157-61.
147. Lagunova, Z., et al., *The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season.* Anticancer Res, 2009. **29**(9): p. 3713-20.
148. Parikh, S.J., et al., *The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(3): p. 1196-9.
149. Konradsen, S., et al., *Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index.* Eur J Nutr, 2008. **47**(2): p. 87-91.
150. Moan, J., et al., *Seasonal variation of 1,25-dihydroxyvitamin D and its association with body mass index and age.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2009. **113**(3-5): p. 217-21.
151. Holick, M.F., *Vitamin D: a D-Lightful health perspective.* Nutr Rev, 2008. **66**(10 Suppl 2): p. S182-94.

152. Hypponen, E., et al., *25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort.* Diabetes, 2008. **57**(2): p. 298-305.
153. DeLuca, H.F., *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.* Am J Clin Nutr, 2004. **80**(6 Suppl): p. 1689S-96S.
154. Hollick, M.F., *Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease.* Am J Clin Nutr 2004. **80**(6 suppl): p. 1678-1688.
155. Holick, M.F., *Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers.* South Med J, 2005. **98**(10): p. 1024-7.

EK 1

ANKET

PRİMER DİSMENORELİ HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE D VİTAMİNİ REPLASMANININ TEDAVİDEKİ YERİ

Mens (adet) dönemleriniz hakkında kişisel bilgi ve tecrübelerinizi içeren bir anket formu hazırlanmıştır. Eğer ağrılı adet görüyorsanız çalışmamıza katılabilirsiniz.

Bu ankette toplanan veriler sadece bilimsel amaç için kullanılacak olup, kişisel mahremiyetiniz tümüyle korunacaktır. Bilgiler başka herhangi bir ortamda kesinlikle paylaşılmayacaktır.

Ankete katılmak kararı sizin olduğu gibi anketin herhangi bir yerinde istemez iseniz devam etmemek kararı da sizindir.

Bu çalışmanın amacı D vitamini tedavisi sonrası adet ağrılarının azalıp azalmadığını değerlendirmektir. 3 aylık tedavi sonrası 17. Soru (Vas Ağrı Skalası) tekrar sorulacaktır.

Katkılarınız için teşekkür ederiz.

1- Adınız Soyadınız nedir?:……
2- Yaşınız nedir?: ……..
3- Eğitim düzeyiniz nedir ?:
   ☐İlkokul ☐Ortaokul ☐Lise ☐Üniversite ☐Yüksek Lisans
4- Medeni durumunuz nedir?
   ☐Evli ☐Bekar ☐Dul
5- Gebelik sayısı: …….. Yaşayan çocuk sayısı:……
6- Boyunuz nedir?: …… Kilonuz nedir?: …….
7- Sigara kullanıyor musunuz? ☐Hayır ☐Evet
8- Bildiğiniz kadın hastalığınız(jinekolojik bir hastalık) var mı? Varsa nedir?
   ☐Yok ☐Var …….
9- Daha önce cerrahi operasyon geçirdiniz mi? Geçirdiyseniz nedir?
   ☐Hayır ☐Evet …….
10- Başka bir rahatsızlığınız var mı? Kullandığınız ilaçlar nelerdir?
   ☐Yok ☐Var Hastalık: ……... İlaç: ……
11- Daha önce D Vitamini tedavisi aldınız mı? ☐Hayır ☐Evet
12- İlk menarş (adet, mens) yaşınız? ……
13- Mensiniz düzenli mi?
   ☐Düzensiz ☐Düzenli
14- Kanamanız kaç gün sürüyor? .....
15- Mens dönemleriniz kaç günde bir oluyor? .....
16- Ağrınızı 0 ile 10 puan arasında değerlendirip ağrınızı ifade eden yeri işaretleyiniz.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrım olmadı — Ağrım çok şiddetli

17- Kaç yıldır ağrılı mens görüyorsunuz? .....
18- Ağrınız kaç gün sürüyor? .....
19- Ağrınız hangi bölgeye yayılmaktadır?
☐Kasık ☐Sırt, bel ☐Her ikisi
20- Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiliyor mu?
☐Hayır ☐Evet
21- Ağrılarınız için ilaç kullanıyor musunuz? Ne kullanıyorsunuz?
☐Hayır ☐Evet ilaç:……
22- Ortalama toplam kaç adet ağrı kesiciye ihtiyaç duyuyorsunuz?.....
23- Ağrınıza aşağıdakilerden hangisi veya hangileri eşlik etmektedir?
☐Halsizlik ☐Baş ağrısı ☐Kilo kaybı ☐Bulantı ve kusma ☐Aşırı terleme

EK 2

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 10230
Giden Evrak Tarihi: 27.01.2015
Güvenlik Kodu: 572053
İşlem Takip No: 1517025

Sayı : 26247029-514-04-02
Konu : Klinik Araştırma [2014-AKD-45]

Sn. Op. Dr. Özhan ÖZDEMİR
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
ANKARA

İlgi: a) Bakanlık evrak kayıt 04.12.2014 tarih, 227148 sayılı ve 1517025 e-takip no.lu yazı,
b) Bakanlık evrak kayıt 30.06.2014 tarih, 79782 sayılı ve 1344291 e-takip no.lu yazı.

Dr. Özhan ÖZDEMİR sorumluluğunda yapılan ve "Primer dismenoreli hastalarda D vitamini düzeyi ve D vitamini replasmanının tedavideki yeri." başlıklı klinik araştırma ile ilgili olarak;

İlgi b yazımızda istenilen koşul, ilgi a başvuru ile yerine getirilmiştir.

Yazımızın bir örneğinin sorumlu araştırmacıya ve ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

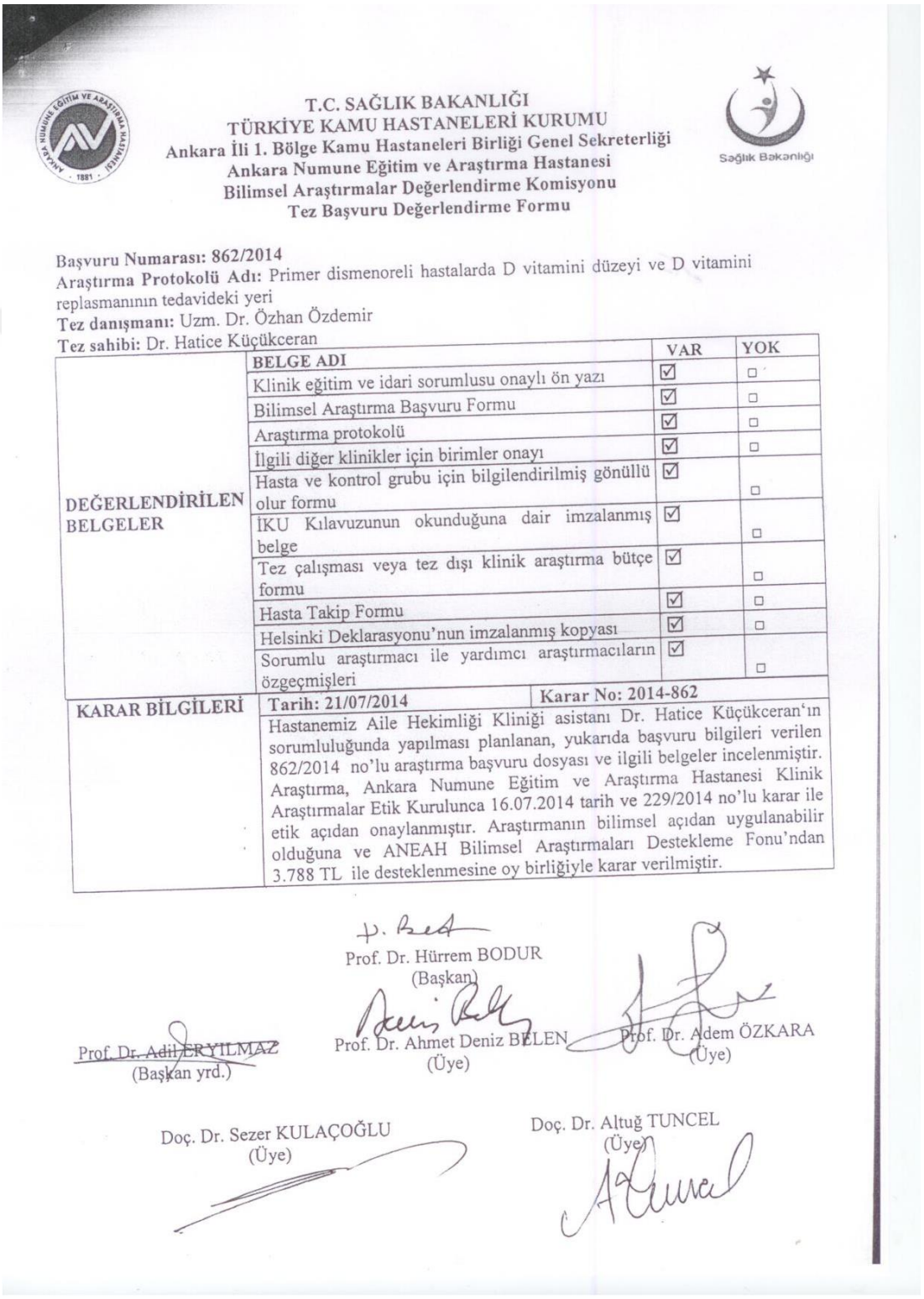
Dr. Hilal İLBARS
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Belgenin Aslı Elektronik İmzalıdır
27/01/201...

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman https://e-islemler.iegm.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.

Sögütözü Mahallesi, 2176. Sokak No:5 06520 Çankaya /ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00 – Faks : (0 312) 218 33 54
www.iegm.gov.tr

EK 3



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu
Tez Başvuru Değerlendirme Formu

Sağlık Bakanlığı

Başvuru Numarası: 862/2014
Araştırma Protokolü Adı: Primer dismenoreli hastalarda D vitamini düzeyi ve D vitamini replasmanının tedavideki yeri
Tez danışmanı: Uzm. Dr. Özhan Özdemir
Tez sahibi: Dr. Hatice Küçükceran

	BELGE ADI	VAR	YOK
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Klinik eğitim ve idari sorumlusu onaylı ön yazı	☑	☐
	Bilimsel Araştırma Başvuru Formu	☑	☐
	Araştırma protokolü	☑	☐
	İlgili diğer klinikler için birimler onayı	☑	☐
	Hasta ve kontrol grubu için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	☑	☐
	İKU Kılavuzunun okunduğuna dair imzalanmış belge	☑	☐
	Tez çalışması veya tez dışı klinik araştırma bütçe formu	☑	☐
	Hasta Takip Formu	☑	☐
	Helsinki Deklarasyonu'nun imzalanmış kopyası	☑	☐
	Sorumlu araştırmacı ile yardımcı araştırmacıların özgeçmişleri	☑	☐

KARAR BİLGİLERİ	Tarih: 21/07/2014	Karar No: 2014-862
	Hastanemiz Aile Hekimliği Kliniği asistanı Dr. Hatice Küçükceran'ın sorumluluğunda yapılması planlanan, yukarıda başvuru bilgileri verilen 862/2014 no'lu araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler incelenmiştir. Araştırma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 16.07.2014 tarih ve 229/2014 no'lu karar ile etik açıdan onaylanmıştır. Araştırmanın bilimsel açıdan uygulanabilir olduğuna ve ANEAH Bilimsel Araştırmaları Destekleme Fonu'ndan 3.788 TL ile desteklenmesine oy birliğiyle karar verilmiştir.	

Prof. Dr. Hürrem BODUR
(Başkan)

Prof. Dr. Adil ERYILMAZ
(Başkan yrd.)

Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN
(Üye)

Prof. Dr. Adem ÖZKARA
(Üye)

Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU
(Üye)

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL
(Üye)