



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PRİMER DİSMENORE HASTALARINDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

BETÜL SARIBIYIK ÇAKMAK

UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. HARUN KILIÇ

2024-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PRİMER DİSMENORE HASTALARINDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

BETÜL SARIBIYIK ÇAKMAK

UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. HARUN KILIÇ

2024-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Kardiyoloji

Tez Sahibi : Dr. Betül SARIBIYIK ÇAKMAK

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Primer Dismenore Hastalarında Endotel Disfonksiyonunun
Araştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu
ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../2024 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2024

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28/12/2023 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır.

Tarih: / /

Adı-Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

İlk teşekkürüm, ilk olmayı kesinlikle hak eden, asistanlık sürecimin başından sonuna kadar beni bir an bile yalnız bırakmayan en sevdiğim kıdemlim, sevgili eşim Uzm. Dr. Ahmet Can ÇAKMAK'a olup tüm özverisi ve desteği için çok teşekkür ederim.

Sakarya Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, yöntem ve tecrübelerini her daim paylaşan anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Harun KILIÇ ve klinik şefimiz Doç. Dr. İbrahim KOCAYİĞİT'e, bu süreçte mesleğe olan sevgimi artıran, iyi birer hekim olabilmemiz için özverili davranan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Bülent VATAN, Prof. Dr. Mustafa Tarık AĞAÇ, Prof. Dr. Ersan TATLI, Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR, Prof. Dr. Mehmet Akif ÇAKAR, Prof. Dr. Hüseyin GÜNDÜZ'e, uzmanlık eğitimim boyunca daha yetkin olabilmem için beni motive eden, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve desteklerini her zaman hissettiğim abilerim Doç. Dr. Yusuf CAN ve Doç. Dr. Muhammed Necati Murat AKSOY'a, asistanlık hayatımı güzelleştiren, zor zamanlarında içimi ferahlatan, yol gösteren kıymetli ablam Uzm. Dr. Perihan VARIM ve kardiyoloji kliniğinin bana kattığı en güzel değerlerden biri olan, bu kadar zor bir süreci bu kadar güzel geçirmemi sağlayan yol arkadaşım, canım dostum Uzm. Dr. Çağla AKÇAY ÜRKMEZ başta olmak üzere birlikte çalıştığım için çok mutlu olduğum, kliniği ikinci evim olarak hissettiren tüm asistan, uzman, hemşire, teknisyen, sekreter ve çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Ve tabi ki teşekkürün en büyüğünü hak eden sadece asistanlık sürecinde değil hayatımın her anında, her dönemeçte, her tümsekte varlıklarıyla yolumu aydınlatan canım annem Firdevs SARIBIYIK, babam Prof. Dr. Mehmet SARIBIYIK'a, her daim yüzümü güldüren, günümü güzelleştiren kardeşlerim Dr. Muhammet Enes SARIBIYIK ve gönlümün doktoru Elif Eslem SARIBIYIK'a, hayatımın son bir yılına dahil olmasına rağmen kalbimde en büyük yeri kaplayan sevgili oğlum Mehmet Selim'e varlığıyla hayatıma neşe ve güzellik kattığı için sonsuz teşekkürler.

Dr. Betül SARIBIYIK ÇAKMAK

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Endotel ve Fonksiyonları.....	3
2.1.1. Endotel disfonksiyonu	4
2.1.1.1. Hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu.....	6
2.1.1.2. Hiperlipidemi ve endotel disfonksiyonu	7
2.1.1.3. Diyabetes mellitus ve endotel disfonksiyonu.....	7
2.1.1.4. Sigara ve endotel disfonksiyonu	8
2.1.1.5. Obezite ve endotel disfonksiyonu	9
2.1.2. Endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi	9
2.1.2.1. Ultrasonografik olarak akım aracılı dilatasyon ölçümü	9
2.1.2.2. Volüm akış hızı	11
2.1.2.3. Nitrik oksit bağımlı vazodilatasyon testleri	11
2.1.2.4. İnvaziv asetilkolin testleri	11
2.2. Dismenore	12
2.2.1. Sekonder dismenore.....	12
2.2.2. Primer dismenore	13
2.2.2.1. Primer dismenore risk faktörleri	14
2.2.2.2. Primer dismenore tanısı.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Hasta Grubu Özellikleri.....	16
3.2. Yöntem	17

3.3. İşlem Özellikleri	17
3.4.Tanımlamalar.....	18
3.5. İstatistiksel Analiz	18
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	24
6. KAYNAKLAR	26
7. EKLER.....	34
7.1. EK-1. Etik kurul kararı	34
7.2. EK-2: Asgari bilgilendirilmiş gönüllü onam formu	35
ÖZGEÇMİŞ	38



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ADP: Adenozin difosfat

ATP: Adenozin trifosfat

BA: Brakiyal arter

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CIMT: Karotis intima media kalınlığı

DAG: Diaçil gliserol

DM: Diabetes Mellitus

ED: Endotel disfonksiyonu

EDHF: Endotel kaynaklı hiperpolarize faktör

EDV: End-diyastolik hız

ELAM: Endotel lökosit adezyon molekülü

eNOS: Nitrik oksit sentaz

ET-1: Endotelin 1

FMD: Flow mediated dilatation

ICAM: İnterselüler adezyon molekülü

KAH: Koroner arter hastalığı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MCP1: Monosit kemoatraktan faktör 1

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NO: Nitrik Oksit

NSAII: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaç

PD: Primer dismenore

PG: Prostaglandin

PGI2: Prostaglandin I2

PKC: Protein kinaz C

PSV: Pik sistolik hız

ROS: Reaktif oksijen türleri

SD: Sekonder dismenore

TAMEAN: Birim zamandaki ortalama hız

TENS: Transkutanöz elektrikli sinir uyarımı

TFP-1: Doku faktör yolu 1

tPA: Doku plazminojen aktivatörü

TXA2: Tromboksan A2

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

VKİ: Vücut kitle indeksi

VolFlow: Volüm akış hızı

vWF: von Willebrand faktör

ΔVF: Volüm akış hızı değişimi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1. Akım aracılı vazodilatasyon ölçümü.....	10
Şekil 4.1. Hastaların demografik özellikleri.....	20
Şekil 4.2. Dismenoresi olan ve olmayan hastalar arasındaki AVF değişimi.....	23



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.....	20
Tablo 4.2. Dismenoresi olmayan hastaların brakiyal arterden alınan B-mod ve doppler ultrasonografi ölçümleri.....	21
Tablo 4.3. Dismenoresi olan hastaların brakiyal arterden alınan B-mod ve doppler ultrasonografi ölçümleri.....	21
Tablo 4.4. Grup 1 ile Grup 2 arasında bazal ve manşon sonrası brakiyal arterden alınan B-mod ve doppler ultrasonografi ölçümlerinin karşılaştırılması.....	22



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Primer dismenore, genç kadınlarda sık görülen ve adet döngüsüyle ilişkili kramp tarzı ağrılarla karakterize edilen bir durumdur. Bu ağrılar, bireylerin günlük yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Son yıllarda, primer dismenorenin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri de araştırılmaya başlanmıştır. Endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler riskin erken bir göstergesi olup, primer dismenoreli bireylerde endotel fonksiyonu üzerine etkileri henüz tam olarak netleşmemiştir. Bu çalışmada, primer dismenoreli bireylerde endotel fonksiyonlarının akım aracılı vazodilatasyon (FMD) ve volüm akış hızı (VolFlow) yöntemleri ile değerlendirilerek, sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmaya, primer dismenore tanısı konmuş 31 hasta ve yaş uyumlu 31 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Endotel fonksiyonları, FMD ve VolFlow yöntemleri ile ölçülmüştür. FMD, brakiyal arterin akım aracılı vazodilatasyonunu ölçen non-invaziv bir yöntemdir. VolFlow yöntemi ise, arteriyel akış hacmini ölçerek daha geniş bir değerlendirme sunar. Gruplar arasındaki farklar karşılaştırılmış ve istatistiksel analizler SPSS programı ile gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: FMD değeri, dismenoreli grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Grup 2: $5,97\pm5,29$, Grup 1: $10,95\pm3,78$, $p<0.001$). Ayrıca, dismenoreli grupta endotel disfonksiyonu olan bireylerin oranı sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksektir (Grup 2: %51,6, Grup 1: %6,45, $p<0.001$). VolFlow, dismenoreli hastalarda bazal olarak $77,4\pm24,1$ ml/dk iken, manşon sonrası $81,4\pm25,1$ ml/dk'ya çıkmıştır ($p<0,001$). Sağlıklı grupta ise bazal VolFlow $69,8\pm15,3$ ml/dk iken, manşon sonrası $92,0\pm15,3$ ml/dk'ya çıkmış olup, bu artış anlamlı bulunmamıştır ($p=0,077$). $\Delta V F$ dismenoreli grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

SONUÇ: Çalışma sonuçları, primer dismenoreli kadınlarda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu ve bu bireylerin uzun vadede kardiyovasküler risk altında olabileceklerini göstermektedir. FMD ve VolFlow, primer dismenoreli bireylerde vasküler bozuklukların non-invaziv tespitinde etkili yöntemler olarak kullanılmıştır. Bu bireylerin sadece menstrual semptomlarına değil, kardiyovasküler sağlıklarına da dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Gelecekte yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar, primer dismenore ile kardiyovasküler riskler arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akım aracılı vazodilatasyon, endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler risk, , primer dismenore, volflow.

ABSTRACT

Assessment of endothelial dysfunction in patients with primary dysmenorrhea

AIM: Primary dysmenorrhea, common among young women, is characterized by cramp-like menstrual pain that affects quality of life. Its impact on the cardiovascular system has recently been studied. Endothelial dysfunction is an early sign of cardiovascular risk, but its role in dysmenorrhea is unclear. This study aims to evaluate endothelial function in primary dysmenorrhea patients using flow-mediated dilation (FMD) and volume flow (VolFlow) methods, compared to healthy individuals.

MATERIALS AND METHODS: 31 patients with primary dysmenorrhea and 31 healthy controls were included. Endothelial function was assessed using FMD and VolFlow. FMD measures flow-mediated dilation in the brachial artery, while VolFlow evaluates arterial flow volume. Group differences were analyzed with SPSS, and significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS: FMD values were significantly lower in the dysmenorrhea group (5.97 ± 5.29 vs. 10.95 ± 3.78 , $p < 0.001$). The percentage of individuals with endothelial dysfunction was significantly higher in the dysmenorrhea group (51.6% vs. 6.45%, $p < 0.001$). In the dysmenorrhea group, baseline VolFlow was 77.4 ± 24.1 ml/min, increasing to 81.4 ± 25.1 ml/min ($p < 0.001$). In the healthy group, baseline VolFlow increased from 69.8 ± 15.3 ml/min to 92.0 ± 15.3 ml/min, but this was not significant ($p = 0.077$). ΔVF was significantly lower in the dysmenorrhea group ($p < 0.001$).

CONCLUSION: The results indicate impaired endothelial function in women with primary dysmenorrhea, suggesting long-term cardiovascular risk. FMD and VolFlow are effective non-invasive tools for detecting vascular dysfunction in this group. Cardiovascular health should be monitored alongside menstrual symptoms, and further research is needed to clarify the relationship between dysmenorrhea and cardiovascular risk.

Keywords: Cardiovascular risk, endothelial dysfunction, flow-mediated dilation, primary dysmenorrhea, volflow.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudunun en büyük endokrin organı endotel olup, vasküler sistem içerisinde bulunan, tek katlı yassı epitel yapısında ve birçok farklı düzenleyici etkiye sahip hücrelerden meydana gelir. Fizyolojik olarak vücutta oldukça önemli düzen ve koruma görevleri bulunmaktadır. Endotel bu görevleri bazı mediatörler (Nitrik Oksit, Prostaglandinler, Anjiotensin 2, Endotelinler gibi) aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Normal endotelde antiinflamatuvar, vazodilatör, antitrombotik moleküller ile; proinflamatuvar, vazokonstriktör ve protrombotik faktörler denge halindedir. Ancak bu denge bozulduğunda vücut için olumsuz sonuçlar oluşturacak patolojik olaylar meydana gelir. Endotel disfonksiyonu bu dengenin bozulduğu hal ve durumlarda oluşur. Endotel disfonksiyonunun birçok sistemik, kardiyovasküler hastalıkla ve inflamatuvar durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aterogenez oluşumunun da erken safha basamaklarından olduğu düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için birçok farklı yöntem mevcuttur. Bunların bir tanesi olan akım aracılı vazodilatasyon (FMD) ile endotel disfonksiyonu noninvaziv, ucuz ve basit olarak değerlendirilebilmektedir.

FMD noninvaziv bir tetkik olup, endotel fonksiyonu ile ilgili bilgi sağlayan kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli bir parametredir. Endotelyal disfonksiyon oluştuğunda endotelden salınan vazodilatör maddelerin azalmasıyla etkin miktarda endotel ilişkili vazodilatasyon yanıtı oluşmamaktadır. Endotelyal disfonksiyonun sistemik tutulumu düşünüldüğünde periferde bozulmuş akım aracılı dilatasyon farklı sistemlerdeki endotel disfonksiyonunu yansıtabilir.

Üreme çağındaki kadınların en sık görülen jinekolojik problemlerinden biri olan dismenore, ağrılı adet krampları şeklinde tanımlanır (Coco, 1999). Menstrüasyon ağrısı birçok kadın için hastalıktan çok menstrüel döngünün normal bir parçasıdır (Proctor ve Farquhar, 2006). Bu şikayetle tıbbi tedaviye başvurular değerlendirildiğinde tahmini prevalans %50 ile %90 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir (Wang ve ark., 2011). Hayat kalitesini etkileyen dismenore; günlük aktiviteyi ve performansı azaltarak çalışan kadınlarda iş günü kaybına, eğitime devam edenlerde ise eğitimde aksamalara sebep olmaktadır (Ferries-Rowe ve ark., 2020).

Dismenore, altta yatan bir durum olup olmamasına bağılı olarak primer ve sekonder dismenore şeklinde sınıflandırılmaktadır (Hofmeyr ve ark., 1996). Primer dismenore genelde adölesan dönemde menarş ile başlar veya menarştan 6-24 ay kadar sonra ortaya çıkar (Harel, 2008). Primer dismenore, belirgin herhangi bir pelvik patoloji olmadan menstrüasyonun hemen öncesinde veya menstrüasyon esnasında karnın alt bölgesinde spazmodik ve ağrılı kramplar olarak tanımlanır (Dawood, 2006). Ağrı tipik olarak 8-72 saat sürer, menstrüasyonun birinci veya ikinci gününde en şiddetli halini alır, uyluk ve bel gibi alt ve arka bölgelere yansıyabilir (Proctor ve Murphy 1996). Uykusuzluk, yorgunluk, bulantı, kusma gibi sistemik semptomlar da çoğunlukla ağrıya eşlik edebilir (Proctor ve Murphy 1996). Uzun menstrüel döngü, erken menarş, yoğun kanama, sigara kullanımı ve soygeçmişte dismenore öyküsü olması primer dismenorenin risk faktörlerinden bazılarıdır (Güvey, 2019). Primer dismenore patogenezinde en yaygın kabul gören açıklama uterus prostaglandinlerinin (PG) aşırı üretimidir. Endometriyum dökülmesi esnasında parçalanmış hücrelerde miktarı artan prostaglandin salınmasının miyometriyum kaslarında aşırı kasılmaya sebep olduğu, bunun da uterus kaslarında iskemiye sekonder ağrıya sebep olduğu düşünülmektedir (Dawood, 1987).

Primer dismenore genç kadınlarda sık görülen bir şikayettir ve tahmini prevalansı %40-50'dir; şiddetli formlar işte veya okulda devamsızlığa neden olabilirken, hafif formlar ara sıra reçetesiz analjezikler gerektirebilir (Dawood, 2006). Bozukluğun %60'a kadar daha yüksek prevalansı rapor edilmiştir (Burnett ve ark., 2005). Primer dismenorenin patogenezi büyük ölçüde endometrium ve menstrüel sıvıdaki vazoaktif prostanooidlerdeki anormal artışla açıklanmaktadır (Dawood, 2006; Jabbour ve ark., 2006). Vazopressinin ayrıca uterus kontraktilesini ve vazokonstriksiyona bağılı iskemik ağrıyı arttırarak rol oynadığı da rapor edilmiştir (French, 2005).

Primer dismenore ile endotel disfonksiyonu gelişimi arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Akdemir ve ark., 2010). Ancak primer dismenoresi olan kadınlarda endotel disfonksiyonunu araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda primer dismenoreli kadınlarda endotel disfonksiyonunu FMD yöntemiyle araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Endotel ve Fonksiyonları

Arter yapısı iç katman olan intima, orta katman media ve dış katman adventisya olmak üzere üç tabakadan meydana gelmektedir. Arteriyel lümene en yakın olan katman intima tabakası olup endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Endotel damar sistemi içerisinde bulunan birçok farklı fizyolojik ve patolojik durumda önemli düzenleyici role sahip, kan ile damar duvarı arasında sınırlanmış mezodermal kaynaklı tek katlı yassı epitelyum doku olup vücudumuzdaki en büyük organdır (Yanagisawa ve ark., 1988). Erişkin insanda endotel hücre kütlesi ortalama 1 kg kadar olup 1-7 m² lik bir yüzey alanı oluşturmaktadır (Akçakoyun, 2004). Vasküler endotel 10-60 trilyon endotel hücreden meydana gelir ve ortalama endotel hücre 20-40 µM uzunluğunda, 0.1-0.5 µM kalınlığında ve 10-15 µM genişliğindedir (Cahill ve Redmond, 2016; Mudau ve ark., 2012).

Bütün vasküler sistemi kaplayan tek katlı bir tabaka oluşturan endotel hücrelerinin yapısal ve işlevsel bütünlükleri homeostazisin ve dolaşım fonksiyonunun devamlılığının temelini oluşturur. Endotelin vasküler geçirgenlikteki rolü, damarın yerine ve tipine bağlıdır. Düşük moleküler ağırlıklı hidrofilik ve lipofilik moleküller engellenmeden kan ile dokular arasında yer değiştirebilirler. Fakat intravasküler ve ekstrasvasküler sıvı dengesinin devam edebilmesi için makromoleküllere karşı seçici geçirgenlik mevcuttur. Yara iyileşmesi, immün cevap ve inflamasyon gibi olayların başlayabilmesi için hormon, antikor vb. maddelerin geçişi gerekmektedir (Ross, 1999).

Endotel dokunun tromboz ile hemostaz mekanizmasında önemli bir yeri vardır. Salgılanan prostrasiklin ile Prostaglandin I₂ (PGI₂) platelet aktivasyonu, sekresyonu ve agregasyonu ile monosit-endotel etkileşimini inhibe eder. Nitrik oksit (NO) de benzer şekilde platelet agregasyon, aktivasyon ve adezyonunu inhibe eder (Wu ve Thiagarajan, 1996; Marcus ve ark., 1997). Nitrik oksitin bir kısmı ise lümene geçerek trombositleri etkiler. NO ile prostasiklin trombosit agregasyonunu geriye döndürmede sinerjistik rol oynar. Ayrıca CD39 olarak da adlandırılan ektoselüler adenosin difosfataz adenosin trifosfat (ATP) ve adenosin difosfat (ADP)'ı siklik adenosin

monofosfat (cAMP)a metabolize etmesi sonucunda plateletlerin toplanması ile dinlenme konumuna geçmesi engellenir (Özdoğu, 2007).

Endotelyal hücrelerin koagülasyon kaskadı inhibisyonu; endotel hücresi yüzeyindeki trombomodulin'in trombine bağlanması ve onun koagüle edici özelliğini inhibisyonu şeklinde, sentezlenen protein S'nin intrinsik tenaz ve protrombinaz kompleksini inhibisyonu ile ve salgılanan heparan sülfat ile doku faktör yolu inhibitörü (TFP1) nün koagülasyon faktörlerini inhibisyonu neticesinde gerçekleşir (Wu ve Thiagarajan, 1996; Marcus ve ark., 1997).

Endotel hücreleri ana kaynağı olan, doku plazminojen aktivatörü (tPA)nün birçok farklı durumda (asidoz, hipoksi, egzersiz, artmış venöz basınç, gerilme ve trombin, plazminojen aktivasyonu vb.) salınması, fibronektin ve Von Willebrand faktör (vWF) gibi moleküller fibrinolitik aktivitenin oluşmasını sağlamaktadır (Lijnen ve Collen, 1997).

Hücre yüzeylerinde üretilen adezyon proteinleri, inflamatuvar ve immün yanıtların düzenlenmesinde, hücrelerin farklı moleküllerle veya kendi substratlarıyla etkileşimlerini (örneğin, tanıma ve yapışma) sağlar. Başlıca hücresel adezyon molekülleri arasında endotelyal lökosit adezyon molekülü (ELAM) ve intersellüler adezyon molekülü 1 (VCAM 1) bulunmaktadır. ELAM 1 yalnızca endotel hücrelerinde sentezlenirken, ICAM 1 ve VCAM 1 lenfositler, monositler ve hepatositlerde de üretilabilmektedir. Selektinler ise, fukozillenmiş yüzey oligosakkaritler aracılığıyla hücre adezyonunda rol oynamaktadır (Akçakoyun, 2004). Damar tonusunun kontrolü ise temel olarak endotelde üretilen vazodilatör moleküller – PGI₂, NO ve endotel kaynaklı hiperpolarize faktör (EDHF) – ile vazokonstriktör moleküller – Angiotensin 2, Endotelin 1 (21 amino asitten oluşan bir polipeptittir) ve araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla sentezlenen Tromboksan A₂ (TXA₂) ve inflamatuvar hücreler tarafından oluşturulabilen süperoksit radikalleri arasındaki denge ile sağlanmaktadır (Özdoğu, 2007; Katusic, 1997).

2.1.1. Endotel disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu (ED), endotelde meydana gelen değişikliklerin sebep olduğu, endotelin normal fizyolojik işlevlerini yerine getiremediği durumdur. Endotel disfonksiyonunun kapsamı geniş olup NO üretimindeki bozulma ve / veya oksidanlar,

endotel-kaynaklı Endotelin1 (ET-1) ve anjiotensin gibi kasılma ve gevşeme faktörlerindeki dengesizliği ifade eder (Cohn, 2001). Endotel disfonksiyonu klinik olarak vazospazm, ateroskleroz, trombüs oluşumu ve hipertansiyon ile ortaya çıkabilir. Endotel disfonksiyonu ile hasarlanmış endoteldeki en önemli değişim Nitrik oksitin azalması olup bunun sonucunda da endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma ortaya çıkar. Diğer taraftan bu endotel hasarı ile proliferatif, prokoagulan ve proinflamatuvar bir ortam oluşmaktadır. Endotelyal disfonksiyon ile reaktif oksijen molekülü sayısında artış olup bunun sonucu olarak da oksidatif strese artış olmaktadır. Oksidatif strese artış ile birlikte vasküler dokuda kaspas-ilişkili endotel hücre apoptozisi olmakta ve bu durum da vasküler inflamasyona katkıda bulunmaktadır (Lee ve ark., 2012; Irani, 2000).

Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde ana mekanizmalardan biridir. Endotel disfonksiyonu ile ateroskleroz ilişkisinin ilk kanıtları 1986 yılında Ludmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile desteklenmiştir. Bu çalışmada intrakoronar yol kullanılarak verilen asetilkoline normal damarlarda vazodilatasyon cevabı alınırken koroner arter hastalığı (KAH) varlığında ise vazokonstriksiyon cevabı alınmıştır (Ludmer ve ark., 1986). Endotel disfonksiyonunun sistemik bir tutulum gösterdiği düşünüldüğünde koroner arterler dışındaki damarlardaki endotel disfonksiyonunun prognostik öneminin araştırılması gerektiği kanısına varılmıştır. Bununla ilgili başka bir çalışmada, kararlı koroner arter hastalığı olan kişilerde brakiyal arterin vazodilatör cevabı sodyum nitroprussid (endotel bağımsız) ve asetilkolin (endotel bağımlı) infüzyonu yapılarak pletismografiyle değerlendirilmiştir. Ortalama 4,5 yıllık takip süresi sonunda kardiyovasküler olay yaşayan hastalarda sodyum nitroprussid ve asetilkoline vazodilatatör cevabın daha az olduğu gözlemlenmiştir (Heitzer ve ark., 2001).

Endotel disfonksiyonunun inflamatuvar faktörleri tetiklenmesi sonucunda T-hücre ve monosit adezyonu, köpük hücre oluşumu, ekstraselüler matriks yıkımı, vasküler düz kas hücre migrasyonu ile proliferasyonu olmakta, bu durum da aterosklerotik plak oluşumuna katkı sağlamaktadır. Endotel disfonksiyonu ayrıca aterosklerozun ileri evreleri ile de ilişkilidir ve akut koroner sendromda da rol almaktadır (Widlansky ve ark., 2003; Charakida ve ark., 2010). Endotel disfonksiyonu yalnızca aterom plak oluşumuna yol açan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmayıp ayrıca oluşan plağın

büyümesine, çatlamasına ve trombojenik olayların tetiklenmesine de yol açar (Esper ve ark., 2006).

Aterosklerotik süreç içerisinde endotelden, trombositler, monositler ve makrofajlardan birçok farklı adezyon molekülü, trombotik faktör, kemotaktik faktör, büyüme faktörü ve sitokin salgılanmaktadır (Dursunoğlu ve Dursunoğlu, 2005). Ortaya çıkan inflamasyon sonucunda düz kas hücre migrasyonu ile proliferasyonu meydana gelmektedir (Gibbons, 1997; Furchgott ve Zawadzki, 1980; Harrison, 1997).

Normal endotelden asetilkolin salınımı, NO salınımını uyararak vazodilatasyona ve kan akımında artışa sebep olurken; disfonksiyone endotel varlığında direkt olarak vasküler düz kas hücrelerini uyarır ve vazokonstriksiyon oluşumuna yol açar. Bu durum “paradoks vazokonstriksiyon” olarak isimlendirilir. Ateroskleroz ve koroner arter hastalığı risk faktörleri bulunan hastaların (hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, sigara) asetilkoline yanıtı azalmış veya tamamen ortadan kalkmış vazodilatasyon şeklindedir (Özdoğu, 2007).

En erken aterosklerotik lezyon yağlı çizgilenme olup bu lezyonlar makroskopik olarak vasküler yüzeyden hafif kabarık çizgiler olarak izlenir ancak lümen tıkanıklığına neden olmazlar. Lezyonun ilerlemesi ile makroskopik olarak görülebilen ve vasküler lümende kısmi obstrüksiyona neden olan fibröz plak gelişmektedir. Plak yırtılmasının veya çatlamasının üzerine trombüs eklenmesi ile meydana gelen ve asıl klinik olaylara sebep olan ileri lezyonlar ise komplike lezyonlar olarak adlandırılıp ateroskleroz sürecinin son evresini oluşturmaktadır (Dursunoğlu ve Dursunoğlu, 2005).

Endotel parlak yüzeyli, kaygan, vazodilatasyona eğilimli yapıdadır. Ancak sigara, hipertansiyon, diyabet, obezite, dislipidemi gibi bilinen vasküler risk faktörleri, şimik, hemodinamik ve mekanik etkiler sonucunda endotel yapısında bozulmaya yol açarlar. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, ileri yaş ve sigara endotel disfonksiyonunda önde gelen nedenlerdendir (Davignon ve Ganz, 2004).

2.1.1.1. Hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu

Hipertansiyon, genellikle endotel disfonksiyonu ile birlikte görülür. Hipertansiyon durumunda, endotelyal disfonksiyonun bir sonucu olarak hemodinamik stres yanıtı azalır ve vazodilatasyon sağlayan NO salınımı düşer. Bu sırada, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 üretimi artar. Damar

dokusunda yüksek düzeyde bulunan Anjiotensin II, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi hücre adezyon moleküllerinin yanı sıra bazı sitokinlerin miktarını artırır, bu da bu sitokinlerin hücrelere girişine neden olur (Kırkpantur ve Altun, 2006).

Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu, serbest oksijen radikallerinin artışına yol açar ve bu radikaller, NO'nun damar duvarı üzerindeki koruyucu etkilerini azaltır (Heitzer ve ark., 2001). Fonksiyonunu kaybetmiş endotel, sağlıklı endotele kıyasla daha fazla süperoksid üretir (Brovkovich ve ark., 1999). NO ile süperoksidin reaksiyona girmesi sonucunda ortaya çıkan NO₃, ortamdan proton alarak peroksinitrit aside dönüşür; bu da iki önemli sonucu beraberinde getirir: NO kaybı ve oksidatif stres artışı. Sonuç olarak, lipid peroksidasyonu, oksidatif nitratlanma hasarı, sitotoksiste, DNA hasarı ve enzimlerin inaktivasyonu meydana gelir. Endotel disfonksiyonunun kan basıncı üzerindeki olumsuz etkileri yalnızca hipertansiyon gelişimi ile sınırlı kalmaz; ayrıca, hipertansiyona bağlı organ hasarlarının oluşmasında da önemli bir rol oynar (Kırkpantur ve Altun, 2006).

2.1.1.2. Hiperlipidemi ve endotel disfonksiyonu

Hiperkolesterolemi genellikle endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir ve bu durumun en önemli belirleyicisi LDL'dir. Oksitlenmiş LDL, serotoninin endotel bağımlı vazodilatasyonu üzerinde seçici bir inhibitör etki gösterir, trombosit agregasyonunu artırır ve trombin oluşumuna katkıda bulunur (Akçakoyun, 2004). LDL parçacıkları endotelial hücreler tarafından alındıktan sonra sürekli bir oksidasyon sürecine tabi tutulurlar. Oksitlenmiş LDL, NO sentazın aktivitesini bozarak endotel disfonksiyonunun başlıca nedenlerinden biri haline gelir. Ayrıca, oksitlenmiş LDL'nin çöpü hücreler tarafından alınması, köpük hücrelerinin oluşumuna yol açar (Akçakoyun, 2004). Hiperlipidemi durumunda, endotelin reseptörlerinin ekspresyonu azalırken endotelin üretimi hücrelerde artar. LDL, endotelin üretimindeki artışın en olası tetikleyicisidir.

2.1.1.3. Diyabetes mellitus ve endotel disfonksiyonu

Diyabetes Mellitus (DM), glukoz metabolizmasındaki bozulmalarla tanımlanan bir metabolizma hastalığıdır. Bununla birlikte, lipid metabolizmasına olan etkileri ve obeziteye yol açması nedeniyle artan adipositler ve hiperlipidemi de endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır. Kan şekeri kontrolü açısından bir fark

bulunmamakla birlikte, Tip 2 diyabetli hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu, Tip 1 diyabetli hastalara göre daha belirgindir (Akçakoyun, 2004). Hiperglisemi, glukozun glikoliz yoluyla diasilgliserole (DAG) metabolizasyonunu artırır, bu da DAG üretimini yükseltir. DAG, protein kinaz C (PKC) için önemli bir düzenleyici faktördür. Sonuç olarak, hiperglisemi endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinin azalmasına ve prostanoid üretiminde artışa yol açar (Akçakoyun, 2004).

İnsülinin, NADPH oksidaz ekspresyonunu, E-selektin, ICAM-1 ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) konsantrasyonunu ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu baskıladığı bilinmektedir. İnsülin eksikliği, hem insülinin endotel üzerindeki düzenleyici etkisini ortadan kaldırır hem de hiperglisemiye bağlı olarak endotel disfonksiyonunun gelişmesine neden olur (Heitzer ve ark., 2001).

Sonuç olarak diyabette vasküler endotelin değişimiyle oluşan endotel disfonksiyonu: 1) ET 1 ve Anjiyotensin 2 gibi vazokonstriktör maddelerin plazma seviyelerindeki artış, 2) Lökosit ve trombositlerin, adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış ile vasküler endotel adheranslarının artması, 3) NO salınımında azalma ile normal endotelial yanıtın bozulması ile karakterizedir (Sarıkaya, 2008).

2.1.1.4. Sigara ve endotel disfonksiyonu

Sigara kaynaklı endotel disfonksiyonu multifaktöriyel bir yapıya sahip olmasına rağmen, pek çok deneysel ve klinik gözlem, bu sürecin oluşumunda oksijen türevli serbest radikallerin önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Akçakoyun, 2004). Sigara dumanı, yüksek miktarda serbest radikallerin yanı sıra NO, NO₂, fenoller, peroksinitrit, nitrozaminler ve epoksitler gibi birçok prooksidan madde içerir. Sigara dumanındaki O₂ radikali, vasküler endoteli etkileyebilir ve NO ile reaksiyona girebilir. Bu etkileşim sonucunda NO'nun vazodilatasyonun bozulmasına yol açar. Sigaranın endotel disfonksiyonunun yanında plazma fibrinojen seviyesinde ve trombosit agregasyonunda artışa, plazminojen seviyelerinde ise azalmaya yol açması koroner arter hastalığı olan hastalarda akut iskemik hadiselerden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (Akçakoyun, 2004).

2.1.1.5. Obezite ve endotel disfonksiyonu

Obezite, fibrinolitik ve koagülasyon süreçlerinde birçok faktörün aktivitesi ve konsantrasyonunda değişiklik yaparak tromboza yatkınlık oluşturmaktadır. Vücut kitle indeksi ile fibrinojen seviyeleri arasında yakın ve bağımsız bir ilişki bulunmuştur. Bunun yanı sıra, obezite, okside LDL seviyelerindeki artış, hipertansiyonun yükselmesi ve serbest yağ asidi düzeylerindeki artış gibi faktörlerle birlikte endotelial fonksiyonu olumsuz etkileyen bir durum olarak tanımlanır (Akçakoyun, 2004).

2.1.2. Endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi

2.1.2.1. Ultrasonografik olarak akım aracılı dilatasyon ölçümü

Birçok damar gerilme stresine vazodilate olarak cevap verir. Bu durum akım aracılı vazodilatasyon olarak adlandırılır. FMD damarların iskemiye maruz kaldığında oluşan hipereminin, damar duvarında yarattığı stres artışına yanıt olarak vazodilatasyonu ile ilgili bilgi sağlayan non-invaziv bir ölçüm yöntemidir. Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde invaziv yöntemler altın standart olarak görülse de ortaya çıkan zorluklar ve komplikasyonlar sebebiyle günlük pratikte kullanımı azalmaktadır. FMD'nin kolay uygulanabilirliği, non-invaziv olması, güvenilirliği ve tekrarlanabilir olması sebebiyle ED'nun değerlendirilmesinde en sık kullanılan testtir. Brakiyal arterin akım aracılı dilatasyonu vasküler endotel hücrelerde NO salınımını yansıtan endotel fonksiyon belirteçlerinden biridir ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir (Sipahioglu ve ark., 2017).

FMD birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Bu nedenle optimal sonuca ulaşmak için belli şartların sağlanması gerekmektedir. Bu koşullar;

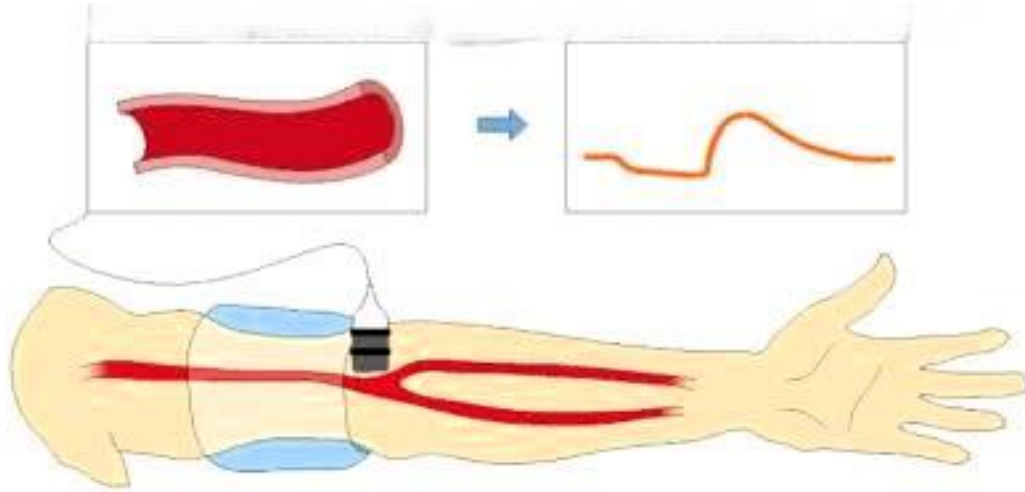
- Hasta, işlemin yapılmasından önce 8 ila 12 saat aç olmalıdır.
- İşlemin yapılacağı odanın sıcaklığı uygun ve sessiz bir ortamda olmalıdır.
- İşlemden en az 6 saat önce sigara içilmemeli ve en az 12 saat önce ölçümleri etkileyebilecek yiyecekler ve vitaminler tüketilmemelidir.
- Ölçüm öncesinde hastanın uykusuz kalmamış olması ve işlemden 24 saat önce ağır egzersiz yapılmamış olması gerekmektedir.
- Menstrüasyon durumu sorgulanmalıdır.

- Hasta işlemiden önce 10-15 dakika boyunca dinlenmelidir.

FMD ölçümü yapılırken, hasta sırtüstü (supin) pozisyonda olmalıdır. FMD yöntemi, antekübital çukurun hemen üzerindeki brakiyal arterin uzunlamasına görüntülenmesi amacıyla en az 7 MHz çözünürlüğe sahip lineer transdüser kullanılarak gerçekleştirilir.

Brakiyal arterin yanı sıra radyal, aksiller ve yüzeysel arterler de FMD ölçümlerinde kullanılabilir; ancak arter çapı 2.5 mm'den küçük olduğunda ölçüm zorlukları yaşanırken, 5 mm'den büyük arterlerde ise yeterli hiperemi ve vazodilatasyon sağlanamaz. FMD, bazal brakiyal arter çapındaki reaktif hiperemiye bağlı çap değişimini yüzde olarak ifade eder.

FMD testi sırasında, kan akışında ani bir artışın ardından vazodilatasyon gerçekleşir. Bu süreçte manşon, sistolik kan basıncın üzerine çıkacak şekilde 5 dakika boyunca şişirilir. Manşon indirildikten sonra, hiperemik dönemde arter çapı ölçülür ve bu pik yanıt genellikle 45 ila 60 saniye arasında gerçekleşir (Jarrete ve ark., 2016; Harris ve ark., 2010) (Şekil 1.1). Reaktif hipereminin sonucu olarak arter çapındaki artış, başlangıç çapı ile karşılaştırılır ve bu artış başlangıç çapının yüzdesi olarak ifade edilir (% FMD) (Harris ve ark., 2010).



Şekil 1.1. Akım aracılı vazodilatasyon ölçümü (Sidnawi ve ark., 2022)

FMD ile değerlendirilen endotel fonksiyonu, hem koroner aterosklerozun şiddeti ve derecesiyle hem de koroner endotel fonksiyonunun invaziv testleriyle güçlü bir korelasyon göstermektedir (Raitakari ve Celermajer, 2000). Sağlıklı bireylerde FMD

değerinin genellikle %7-10 arasında olduğu bildirilmiştir (Sipahioglu ve ark., 2017; Patti ve ark., 2005). FMD ölçümünde çap değişiminin %6'nın altında olması, patolojik bir durumu gösterir. Mevcut çalışmalar, bozulmuş FMD yanıtının ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Bruno ve ark., 1991).

2.1.2.2. Volüm akış hızı

Volüm Akış Hızı (VolFlow), genellikle kan damarlarından geçen kanın hacmini belirlemek amacıyla kullanılan bir hemodinamik parametredir. VolFlow, damarların içinden belirli bir zaman diliminde geçen kanın hacmi olarak tanımlanır ve genellikle mililitre/dakika (ml/dk) cinsinden ölçülür. Bu parametre, damar genişliğini, kan akış hızını ve vasküler direnci yansıtarak dolaşım sistemi üzerindeki fonksiyonel bozuklukların belirlenmesinde önemli bir rol oynar.

VolFlow ölçümleri, özellikle periferik damarlar, arterler ve kapiller sistemin işleyişi hakkında bilgi sağlayabilir. Kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra, çeşitli vasküler disfonksiyonlar, damar sertliği ve endotel fonksiyon bozuklukları gibi durumların değerlendirilmesinde kullanılır. FMD ile birlikte değerlendirildiğinde, endotel fonksiyonu hakkında önemli ipuçları verir. Örneğin, vasküler daralma veya artan arteriyel sertlik durumunda VolFlow'da bir azalma gözlenebilir (Corretti ve ark., 2002).

2.1.2.3. Nitrik oksit bağımlı vazodilatasyon testleri

Bu testler, endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını artıran farmakolojik ajanlar (örneğin asetilkolin) kullanılarak yapılır. Bu ajanlar, endotel hücrelerinin NO salınımını artırarak damar genişlemesine neden olur. NO sentez inhibitörleri kullanılarak yapılan testler ise NO bağımlı vazodilatasyonu inceleyerek endotel disfonksiyonunu değerlendirmeye yardımcı olur.

2.1.2.4. İnvaziv asetilkolin testleri

Asetilkolin, endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını tetikleyen bir ajandır ve invaziv olarak koroner arterlere enjekte edilerek damar yanıtı ölçülür. Sağlıklı endotel, asetilkolin ile vazodilatasyon gösterirken, endotel disfonksiyonu olan bireylerde bu

ajana paradoksal vazokonstriksiyon meydana gelebilir (Celermajer ve ark., 1997). Bu test, invaziv yapısı nedeniyle daha çok araştırma ve ileri klinik çalışmalarda uygulanır.

2.2. Dismenore

Yunanca kökenli bir terim olan dismenore (dysmenorrhea), zorlu ve ağrılı menstruasyon olarak tanımlanabilir (Rad ve ark., 2018). Menstruasyon döneminin ilk günlerinde, kadınların yarısından fazlasında hafif derecede ağrı görüldüğü bilinmektedir. Dismenorenin %50-90 arasında bir yaygınlıkta olduğu ve bu ağrının bazen günlük yaşamı kısıtlayacak kadar şiddetli olabileceği belirtilmiştir. Bu türde yoğun ağrıya dismenore denir (Dawood, 2006).

Vücut kasları gibi, uterin kaslar da kasılma ve gevşeme yeteneğine sahiptir. Menstruasyon sırasında uterin kasların aşırı kasılması kadınlar tarafından ağrı olarak hissedilir. Ancak bu yoğun ağrı sürekli değildir; menstruasyon süresince şiddeti azalır (Rad ve ark., 2018). Bunun nedeni, kasılmalarda görev alan prostaglandinlerin seviyesinin menstruasyon öncesinde yüksek olmasıdır (Dawood, 2006). Menstruasyonun ilk günlerinde yüksek düzeyde prostaglandin salınımı aşırı kasılmalara ve şiddetli ağrılara yol açar. Menstruasyon ilerledikçe prostaglandin seviyelerinin düşmesiyle ağrı da azalır (Harel, 2006).

Dismenore prevalansına ilişkin ulusal çalışmalara bakıldığında, farklı bölgelerde yapılan araştırmalar dismenore oranlarının %78,6 (80), %82,6 (1) ve %98 (81) gibi yüksek seviyelere ulaştığını göstermektedir. Dismenore, primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Rad ve ark., 2018).

2.2.1. Sekonder dismenore

Sekonder dismenore (SD), üreme sisteminde bir bozukluktan kaynaklanır ve genellikle primer dismenoreden daha sonra başlar. Ağrı zamanla iyileşmek yerine daha da şiddetlenir (Dawood, 2006). Menstruasyon sırasında ağrıya neden olan SD, kadınlar arasında yaklaşık %10 prevalans ile nadir görülen bir dismenore türüdür (Dawood, 2006). SD'nin görülme olasılığı, özellikle ileri yaşlarda (yaklaşık 40 yaş civarında) daha yüksektir (Akduman ve Budur, 2016). SD, polip, servikal darlık, pelvik inflamatuvar hastalık ya da endometriozis gibi durumlar sonucunda ortaya çıkmaktadır (Kocataş ve ark., 2017). SD'ye bağlı ağrı genellikle künt ve karın bölgesine yayılan bir

nitelikte olup, menstrüasyonun başlangıcından sonuna kadar devam eder. Ayrıca SD, siklus düzensizlikleri, vajinal kanama, postkoital kanama veya sikluslar arası kanama gibi çeşitli jinekolojik semptomlarla da kendini gösterebilir (Yaşar, 2019).

2.2.2. Primer dismenore

Primer dismenore, herhangi bir pelvik patolojik duruma bağlı olmaksızın, menstrüasyondan hemen önce ya da menstrüasyon sırasında alt karın bölgesinde görülen ağrılı ve spazmodik kramplar şeklinde tanımlanır (Dawood, 1987). Genellikle primer dismenorenin 20'li yaşların ortasına kadar arttığı ve ilk doğumla birlikte azaldığı gözlemlenmiştir. Bu ağrı, mens kanamasından 1-2 gün önce başlayarak kanamanın ilk gününde zirveye ulaşır ve kan kaybına bağlı olarak şiddetlenir, sonraki günlerde ise belirtiler azalır. Suprapubik bölgede yoğunlaşan ağrı, bel ve bacaklara yayılabilir. Ağrının orta hatta olmaması veya tek taraflı olması, pelvik bir patoloji olan sekonder dismenoreyi düşündürebilir (Chan ve Dawood, 1980). Ayrıca, bel ve bacak ağrıları, karın ve sırt bölgesinde ağrı ile mide bulantısı gibi semptomlar da eşlik edebilir (Taşkın, 2016).

Primer dismenorenin prevalansını belirlemek zordur, çünkü çoğu kadın, yaşadığı şiddetli ağrıyı menstrüasyonun doğal bir parçası olarak görüp tıbbi tedavi arayışına girmemektedir (Wang ve ark., 2009). Bu nedenle birçok primer dismenore vakası teşhis edilmeden kalmaktadır (Chen ve ark., 2006; Daley, 2008). Tıbbi yardıma başvuran kadınlar göz önüne alındığında, hastalığın standart bir değerlendirme yöntemi olmaması nedeniyle dismenore prevalansı %45 ile %90 arasında değişmektedir (Jamieson ve Steege, 1996; Unsal ve ark., 2010). Ayrıca primer dismenorenin üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10-25'ini etkilediği düşünülmektedir (Sundell ve ark., 1990).

Primer dismenore risk faktörleri arasında sigara kullanımı, erken yaşta menarş, uzun ve yoğun menstrüasyon, yüksek vücut kitle indeksi, alkol kullanımı, ailede dismenore öyküsü, yaş ve doğum yapmamış olmak yer almaktadır (Sundell ve ark., 1990). Primer dismenorenin patogenezi, uterus prostaglandinlerinin yoğun üretimi ile açıklanmaktadır (Dawood, 1987). Bu teoriye göre, endometrium kanama sırasında parçalanan hücrelerden yüksek miktarda prostaglandin (PG) salgılanır. Salınan prostaglandinler, myometrial hiperkontraktiliteye neden olur, bu da uterusu iskemiyi

tetikler. Sonuçta, uterusu hipoksi gelişir ve ağrı meydana gelir (Dawood, 1987). Yapılan çalışmalarda, dismenore yaşayan kadınların kanındaki prostaglandin seviyeleri, dismenore yaşamayan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Başka bir araştırmada ise, menstrüel semptomların en yoğun olduğu ilk 48 saat içinde kandaki prostaglandin seviyesinin en yüksek olduğu saptanmıştır. Yani menstrüasyon sırasında yaşanan ağrı ve diğer semptomlar, kandaki prostaglandin seviyesi ile doğrudan ilişkilidir (Chan ve Dawood, 1980).

Endometriumun kan ile atılması esnasında salınan prostaglandinler, uterusu kasılmaya yol açar. Bu nedenle, dismenoreli kadınlarda görülen aşırı prostaglandin salınımı, uterusu dismenore yaşamayan kadınlara oranla daha aktif hale getirir (Chan ve Dawood, 1980; Altunyurt ve ark., 2005). Bu görüşü destekleyen kanıtlar arasında, bazı doppler çalışmaları, primer dismenoreli kadınların uterin arter doppler indekslerinin dismenore yaşamayan kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (Smith, 1987; Dmitrovic, 2000).

2.2.2.1. Primer dismenore risk faktörleri

Geçmiş yıllarda, primer dismenore ile ilgili ağrı patolojisinin belirlenememesi nedeniyle bu durum psikolojik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Ancak günümüzde PD'nin ovulasyonla bağlantılı olarak ortaya çıktığı da belirlenmiştir (Taşkın, 2016). Yapılan araştırmalara göre; yaş, menarş yaşı, aile öyküsü, gelir düzeyi, gebelik ve doğum durumu, eğitim seviyesi, stres, alkol ve sigara kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi faktörler kadınlarda PD'nin risk etkenleri arasında yer almaktadır (Singh ve ark., 2015; Weissman ve ark., 2004; Jang ve ark., 2013; Hu ve ark., 2019; Latthe ve ark., 2006; Burnett ve Lemyre, 2017; Morrow ve Naumburg, 2009).

PD genellikle menarşın ilk yıllarında ortaya çıkar. Erken yaşta menarş gören bireylerde dismenore görülme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Jang ve ark., 2013; Hu ve ark., 2019). Ayrıca, bir araştırmada uykusuzluğun (günde 8 saatten az uyumanın) dismenore riskini artırdığı saptanmıştır (Karanth ve Liya, 2018). PD risk faktörleri arasında aile öyküsü de önemli bir yere sahiptir (Rad ve ark., 2018).

Stres, insan vücudu üzerinde çeşitli etkiler yaratabilen bir sorundur ve kadınlarda bu etkilerden biri de dismenore riskidir. Yapılan birçok araştırma, stresin dismenore

riskini artırdığını göstermiştir (Titilayo ve ark., 2009). Aynı zamanda, dismenoreli kadınlarda depresyon ve stres seviyelerinin, dismenore yaşamayan kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Titilayo ve ark., 2009). Buna ek olarak, stres seviyelerinin düşük seyretmesinin dismenore belirtilerini hafiflettiği de bilinmektedir (Jiang ve ark., 2018).

Sigara içimi, menstrual ağrıların şiddetini artırmaktadır (Burnett ve Lemyre, 2017). Beslenme ile PD arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar, düzensiz beslenmenin semptomları etkilediğini ortaya koymuştur. Bir çalışmada, düzensiz öğünler, aşırı kafeinli içecek ve çay tüketiminin menstrual ağrıların artmasına yol açtığı belirlenmiştir (Bavil ve ark., 2016).

Dismenore üzerindeki etkisiyle ilgili VKİ risk faktörünü inceleyen çalışmalarda, düşük VKİ'ye sahip bireylerde dismenore oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Latthe ve ark., 2006; Burnett ve Lemyre, 2017; Karanth ve Liya, 2018). VKİ değerleri açısından, VKİ < 20 veya VKİ > 30 olan durumların dismenore için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Marrow ve ark., 2009). Bununla birlikte, VKİ'nin dismenore ile ilişkisinin bulunmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (Singh ve ark., 2015).

2.2.2.2. Primer dismenore tanısı

Kadınlarda primer dismenorenin varlığını tespit etmek ve doğru bir tanı koymak için anamnez almak oldukça önemlidir. PD tanısı, menstrüasyonla ilgili dikkatli bir anamnez ile konulabilmektedir. Cinsel olarak aktif olmayan adölesanlarda genellikle pelvik muayene yapılması gerekmez. PD tanısında dikkate alınan kriterler arasında bacakların arka veya alt kısmında ağrı (diğer belirtilerle birlikte), menarştan birkaç yıl sonra (dört yıla kadar) ortaya çıkması, suprapubik bölgede lokalize, spazmodik, keskin ve aralıklı ağrı türü, ağrının menstrüasyon öncesinde veya kanamayla birlikte başlaması ve 2-4 gün içinde sona ermesi gibi unsurlar yer alır. Diğer belirtiler arasında bulantı, ateş, kusma, ishal, yorgunluk, baş ağrısı ve baş dönmesi yer alır. Menstrüasyon başlangıcından sonraki saatlerde ya da ilk veya ikinci gününde ağrının en şiddetli hale gelmesi de tanı kriterleri arasındadır (ACOG, 2018; Rakhshaei, 2018; Coco, 1999).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu Özellikleri

Bu çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.12.2023 tarihinde onay alınmış olup sayı numarası E-71522473-050.01.04-318666-400'dür.

Çalışmaya Şubat 2024 -Ekim 2024 tarihleri arasında 18-40 yaş arası primer dismenore tanısı almış 31 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 31 sağlıklı kadın dahil edildi. Primer dismenore tanısı, katılımcıların menstruasyon döneminde ağrı şiddetinin yanı sıra klinik öykü ile doğrulandı. Kontrol grubuna alınan katılımcıların geçmişinde herhangi bir jinekolojik hastalık ya da dismenore öyküsü bulunmaması şartı arandı. Her iki grupta da vücut kitle indeksi, yaş gibi temel demografik özellikler ve klinik verileri ayrıntılı bir hasta formu ile kaydedildi. Ayrıca her katılımcıdan menstrüel döngüsünün luteal fazında değerlendirme yapıldı. Tüm katılımcılar, çalışmanın amacını ve prosedürlerini içeren bir bilgilendirme sürecinden geçirildi. Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm bireylerden yazılı onam alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaş üstü ve 40 yaş altı hastalar
- 2) Primer dismenore bulunması
- 3) Mensturel siklusun luteal fazında bulunma

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 1) 18 yaş altı ve 40 yaş üstü hastalar
- 2) Herhangi bir başka jinekolojik hastalığın bulunması
- 3) Sigara kullanımı
- 4) Post menapozal dönem
- 5) Gebelik ve emzirme döneminde olma

3.2. Yöntem

Çalışmanın temel amacı endotel fonksiyonunu değerlendirmek olduğundan, tüm katılımcılar için akım aracılı vazodilatasyon yöntemi kullanıldı. FMD ölçümü, katılımcıların açlık süresi (en az 8 saat) ve kafein alımından kaçınma gibi standart hazırlıklar yapıldıktan sonra sabah saatlerinde gerçekleştirildi. Katılımcılar sırt üstü yatar pozisyonda, en az 15 dakika boyunca dinlenmeleri için zaman tanındı. Bu dinlenme süresi, hemodinamik stabilitenin sağlanması açısından önemliydi. Her katılımcının sağ kolu, sabit bir pozisyonda rahatça yerleştirildi ve ölçümler sırasında hareket etmemeleri sağlandı. Katılımcılardan ölçümler sırasında nefeslerini tutmamaları ve konuşmamaları istendi. FMD ölçümleri sırasında oda sıcaklığı 22-24°C arasında tutuldu ve katılımcıların herhangi bir ortam stresine maruz kalmaması sağlandı.

3.3. İşlem Özellikleri

Akım aracılı vazodilatasyon ölçümü için 7 MHz'lik bir lineer prob kullanılarak B-mod ultrasonografi cihazı uygulandı. Ölçümler sırasında katılımcıların sağ kolu rahat bir pozisyonda yerleştirildi. İlk olarak, antekubital bölgenin 2-5 cm proksimalinde brakial arterin ekojenik intimal katmanları görüntülendi, yakın ve uzak intimal katmanlar arasındaki brakial arterin genişliğinin bazal ölçümü alındı. Ardından, katılımcının üst koluna 200 mmHg basınç uygulayabilen bir manşon yerleştirildi ve sistolik basınçtan 50 mm Hg yüksek basınca kadar 5 dakika boyunca şişirildi. Bu süre sonunda manşon aniden indirildi ve hiperemi sonrası brakial arter çapındaki değişiklikler 60 saniyelik bir sürede kaydedildi. Her katılımcının brakial arter çapındaki maksimum genişleme kaydedildi ve bu değer bazal çapla karşılaştırılarak FMD yüzdesi hesaplandı. FMD yüzdesi şu formül kullanılarak belirlendi:

$$\text{FMD (\%)} = [(\text{hiperemi sonrası çap} - \text{bazal çap}) / \text{bazal çap}] \times 100$$

Volflow Ölçümü: Brakial arter volflow ölçümü, arterin belirli bir kesitinden geçen kan hacminin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Ölçümler sırasında arter çapı ve ortalama kan akım hızı kaydedildi ve volflow şu formülle hesaplandı:

$$\text{Volflow (ml/dk)} = \text{Vasküler Alan} \times \text{Kan Akım Hızı}$$

Volflow ölçümleri, brakiyal arterin hemodinamik değişikliklerini ve damar fonksiyonlarını değerlendirmede önemli bir parametre olarak kullanıldı.

3.4.Tanımlamalar

Primer Dismenore: Menstruasyon sırasında alt karın bölgesinde hissedilen kramp benzeri ağrılarla karakterize, altta yatan herhangi bir jinekolojik patoloji olmadan ortaya çıkan ağrılı menstruasyon durumudur.

Akım Aracılı Vazodilatasyon (FMD): Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. FMD, bir arterin reaktif hiperemiye yanıt olarak genişleme kapasitesini ölçer ve arteriyel sağlığın bir göstergesi olarak kabul edilir.

Brakiyal Arter: Üst kol boyunca uzanan ve kanı kalpten kol ve ön kola taşıyan ana arterdir. Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi için FMD ölçümlerinde sıkça kullanılan bir damardır.

Volflow (Volüm akış hızı): Brakiyal arterden belirli bir zaman diliminde geçen kan hacmini ifade eder ve damar fonksiyonlarının dinamik bir göstergesi olarak kullanılır.

Endotel Disfonksiyonu: Damarların iç yüzeyini döşeyen endotel hücrelerinin fonksiyonlarında bozulma olması durumudur. Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun erken bir belirtisi ve kardiyovasküler hastalık riskinin bir göstergesi olarak kabul edilir.

Bazal Arter Çapı: Dinlenme halindeki brakiyal arterin ölçülen başlangıç çapıdır. FMD hesaplamasında temel referans olarak kullanılır.

Hiperemi: Bir dokudaki kan akışının artması durumudur. FMD ölçümü sırasında, manşonun indirilmesinden sonra brakiyal arterde meydana gelen reaktif hiperemi, arter çapındaki genişlemenin değerlendirilmesi için kullanılır.

B-Mod Ultrasonografi: Damar yapılarının görüntülenmesinde kullanılan, gri tonlamalı ve iki boyutlu görüntüler elde etmeye yarayan bir ultrasonografi tekniğidir. FMD ve volflow ölçümlerinde brakiyal arterin görüntülenmesi için kullanılır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (versiyon 21) istatistik yazılımı kullanılarak analiz edildi. Analiz sonucunda sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan

değerler kullanılırken, kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki FMD değerleri bağımsız t-testi, volflow değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ise ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

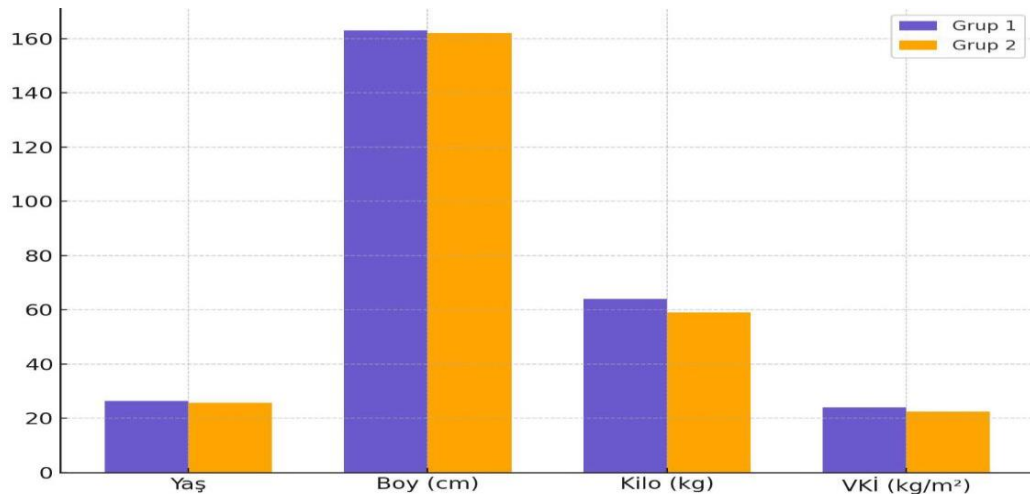


4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 62 hasta katılmıştır. Hastalar primer dismenoresi olmayan (Grup 1, n=31) ve primer dismenoresi olan (Grup 2, n=31) olarak iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında yaş (Grup 1: 26,4±3,3 yıl, Grup 2: 25,7±2,9 yıl, p=0,402), boy (Grup 1: 163±6 cm, Grup 2: 162±6,9 cm, p=0,513), kilo (Grup 1: 64,1±13 kg, Grup 2: 59±10,5 kg, p=0,091) ve vücut kitle indeksi (VKİ) (Grup 1: 23,9±4 kg/m², Grup 2: 22,4±3,6 kg/m², p=0,114) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1. ve Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=31)	P değeri
Yaş	26,4±3,3	25,7±2,9	0,402
Boy (cm)	163±6	162±6,9	0,513
Kilo (kg)	64,1±13	59±10,5	0,091
VKİ (kg/m ²)	23,9±4	22,4±3,6	0,114



Şekil 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Brakiyal arter (BA) çapı, dismenoresi olmayan hastalarda (Grup 1) bazal ölçümlerde $32,1 \pm 2,3$ mm iken, manşon sonrası $35,6 \pm 2,3$ mm'ye yükselmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 4.2.). Benzer şekilde, dismenoresi olan grupta da (Grup 2) manşon sonrası BA çapında anlamlı bir artış gözlenmiştir ($32,4 \pm 3,2$ mm'den $34,3 \pm 3,4$ mm'ye, $p < 0,001$) (Tablo 4.3.). Ancak, gruplar arası karşılaştırmada bazal ($p = 0,657$) ve manşon sonrası ($p = 0,102$) BA çapında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.4.).

Tablo 4.2. Dismenoresi olmayan hastaların brakiyal arterden alınan B-mod ve doppler ultrasonografi ölçümleri

	Bazal	Manşon sonrası	P değeri
BA Çapı (mm)	$32,1 \pm 2,3$	$35,6 \pm 2,3$	$< 0,001$
PSV (cm/sn)	$81,0 \pm 12,2$	$82,7 \pm 17,3$	0,101
EDV (cm/sn)	$7,3 \pm 2,9$	$7,4 \pm 2,4$	$< 0,001$
VolFlow (ml/dk)	$69,8 \pm 15,3$	$92 \pm 20,1$	0,077
TAMEAN (cm/sn)	$14,4 \pm 2,9$	$15,3 \pm 2,7$	0,482

Tablo 4.3. Dismenoresi olan hastaların brakiyal arterden alınan B-mod ve doppler ultrasonografi ölçümleri

	Bazal	Manşon sonrası	P değeri
BA Çapı (mm)	$32,4 \pm 3,2$	$34,3 \pm 3,4$	$< 0,001$
PSV (cm/sn)	$80,9 \pm 14,2$	$74,9 \pm 17,9$	$< 0,001$
EDV (cm/sn)	$9 \pm 4,3$	$7,9 \pm 3,1$	$< 0,001$
VolFlow (ml/dk)	$77,4 \pm 24,1$	$81,4 \pm 25,1$	$< 0,001$
TAMEAN (cm/sn)	$15,2 \pm 3,1$	$14,3 \pm 3,1$	$< 0,001$

Tablo 4.4. Grup 1 ile Grup 2 arasında bazal ve manşon sonrası brakiyal arterden alınan B-mod ve doppler ultrasonografi ölçümlerinin karşılaştırılması

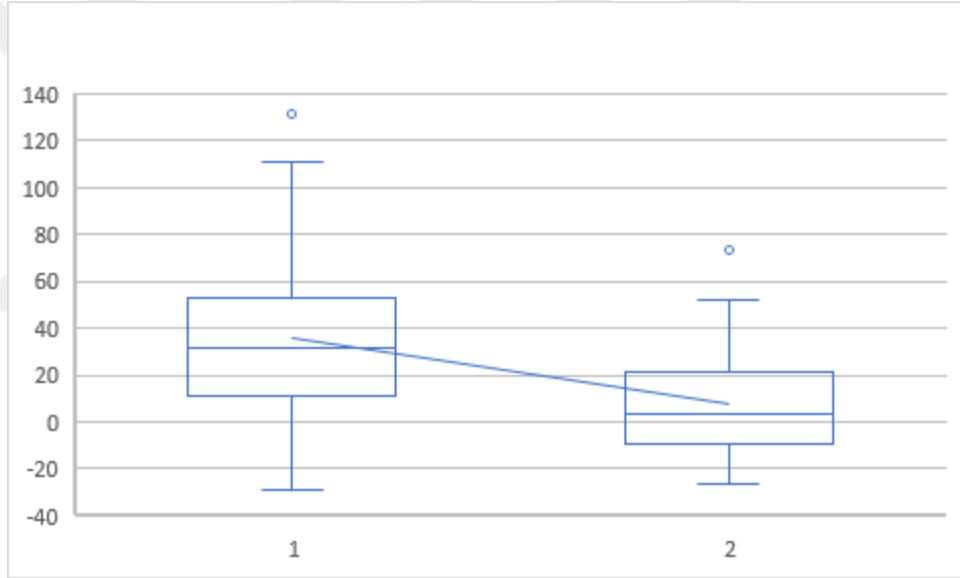
	Grup 1	Grup 2	P değeri
BA Bazal Çapı (mm)	32,1±2,3	32,4± 3,2	0,657
BA MS Çapı (mm)	35,6±2,3	34,3±3,4	0,102
PSV Bazal (cm/sn)	81±12,2	80,9±14,2	0,968
EDV MS (cm/sn)	7,4±2,4	7,9±3,1	0,415
VolFlow Bazal (ml/dk)	69,8±15,3	77,4±24,1	0,147
VolFlow MS (ml/dk)	92±20,1	81,4±25,1	0,071
ΔVF (%)	31,4 (11,5, 53)	3,6 (-9,5, 21,5)	<0,001
TAMEAN Bazal (cm/sn)	14,4±2,9	15,2±3,1	0,246
TAMEAN MS (cm/sn)	15,3±2,7	14,3±3,1	0,197
FMD (%)	10,95±3,78	5,97±5,29	<0,001
ED n (%)	2 (6,45)	16 (51,6)	<0,001

Pik sistolik hız (PS), Grup 2’de (dismenoresi olan) bazal olarak 80,9±14,2 cm/sn olup manşon sonrası 74,9±17,9 cm/sn’ye düşmüş ($p<0,001$), Grup 1’de (dismenoresi olmayan) ise bazal PS değeri 81,0±12,2 cm/sn olup manşon sonrası 82,7±17,3 cm/sn’ye yükselmiştir, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,101$). Gruplar arası karşılaştırmada, PS bazal ($p=0,968$) ve manşon sonrası ($p=0,089$) değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

End-diastolik akım (ED), Grup 2’de (dismenoresi olan) bazal olarak 9,4±3,2 cm/sn iken manşon sonrası 7,9±3,1 cm/sn olarak ölçülmüş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Grup 1’de (dismenoresi olmayan) ise bazal ED değeri 7,3±2,9 cm/sn olup manşon sonrası 7,4±2,4 cm/sn’ye yükselmiş, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,415$). Gruplar arası karşılaştırmada ise bazal ($p=0,072$) ve manşon sonrası ($p=0,415$) ED değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Flow-mediated dilation (FMD) değeri, dismenoresi olan grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Grup 2: $5,97 \pm 5,29$, Grup 1: $10,95 \pm 3,78$, $p < 0,001$). Ayrıca, dismenoresi olan grupta endotel disfonksiyonu (ED) olan bireylerin oranı anlamlı olarak daha yüksektir (Grup 2: %51,6, Grup 1: %6,45, $p < 0,001$).

Volüm akış hızı (VolFlow), dismenoresi olan hastalarda (Grup 2) bazal olarak $77,4 \pm 24,1$ ml/dk olup manşon sonrası $81,4 \pm 25,1$ ml/dk'ya çıkmış ($p < 0,001$), dismenoresi olmayan grupta (Grup 1) ise bazal VolFlow $69,8 \pm 15,3$ ml/dk iken manşon sonrası $92,0 \pm 15,3$ ml/dk'ya yükselmiştir, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,077$). Volflow'daki değişim (delta Vf), dismenoresi olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,001$) (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Dismenoresi olan ve olmayan hastalar arasındaki ΔVF değişimi

Sonuç olarak, primer dismenoresi olan bireylerde endotel fonksiyonlarının FMD ve volüm akış hızına dayalı ölçümlerinde anlamlı bozulmalar saptanmıştır. Bu bulgular, primer dismenorenin vasküler disfonksiyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma, primer dismenoresi olan ve olmayan bireyler arasındaki vasküler fonksiyonları değerlendirmek amacıyla yapılmış ve primer dismenoresinin endotel fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Bulgularımız, primer dismenoresi olan grupta endotel fonksiyonlarının anlamlı derecede bozulduğunu göstermiştir. Özellikle, primer dismenoresi olan bireylerde FMD ve VolFlow değerlerinde azalma gözlemlenmiştir.

Çalışmamızdaki FMD değerlerinin primer dismenoresi olan grupta anlamlı derecede düşük bulunması, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Endotel fonksiyonu, FMD ile ölçülmekte olup, düşük FMD değerleri vasküler disfonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Corretti ve ark., 2002; Münzel ve Gori, 2023). Literatürde, primer dismenoresinin inflamatuvar süreçler ve oksidatif stres yoluyla endotel fonksiyonlarını bozabileceği ileri sürülmektedir (Chatterjee Adhikari ve ark., 2012). Bu durum, çalışmamızda dismenoreli hastalarda düşük FMD değerleriyle ortaya konulmuştur. Ayrıca, endotel fonksiyonunun bozulması, ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilidir ve klinik sonuçları öngörebilmektedir (Celermajer ve ark., 1992).

Bunun yanı sıra, pik sistolik hız (PS) ve end-diastolik akım (ED) değerlerinde dismenoreli bireylerde anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Özellikle, primer dismenoreli bireylerde ED değerlerindeki düşüş, vasküler rezistansın artabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, dismenoreli bireylerde artan vazospazmın bir işareti olabilir. PS ve ED değerlerinin hemodinamik bozuklukları yansıttığı bilinmektedir ve bu parametreler, vasküler disfonksiyonun erken göstergeleri olarak kabul edilmektedir (Corretti ve ark., 1995; Cerinic ve ark., 2003).

Volüm akış hızındaki (VolFlow) değişim (delta Vf), dismenoresi olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu, dismenoreli bireylerde vasküler disfonksiyonun belirgin bir işareti olabilir. VolFlow, vasküler lümen çapı ve akım dengesini yansıtan önemli bir parametre olup, dismenoreli bireylerde bu değerdeki azalma, vasküler rezistansın artışına ve arteriyel sertliğe işaret edebilir (Contessa ve

ark., 2009). Literatürde, benzer bulgular inflamasyonun damar içi yüzeyde endotel disfonksiyonuna yol açabileceği öne sürülmektedir (Cugno ve ark., 2010).

Çalışmamızda endotel disfonksiyonu oranı açısından dismenoresi olan bireylerde anlamlı bir artış gözlenmiştir (Grup 2: %51,6, Grup 1: %6,45, $p<0,001$). Akdemir ve arkadaşları da 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada primer dismenoresinin endotel disfonksiyonu gelişimine neden olabileceğine dair bulgular elde etmişlerdir (Akdemir ve ark., 2010) Literatürde primer dismenore ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki, sistemik inflamasyon ve prostaglandinlerin etkisine dayandırılmaktadır (Frontiers, 2023). Prostaglandinler, vasküler düz kaslarda vazokonstriksiyon ve endotel hücrelerinde inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir, bu da endotel disfonksiyonuna yol açabilir (Münzel ve Gori, 2023).

Bu çalışma, primer dismenoresi olan bireylerde endotel fonksiyonlarının anlamlı derecede bozulduğunu ve bunun vasküler disfonksiyon ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Dismenoreli bireylerde düşük FMD ve azalan volüm akış hızı gibi parametreler, endotel fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, endotel disfonksiyonu oranındaki artış, bu bireylerde daha yüksek vasküler risk olduğunu düşündürmektedir (Frontiers, 2023; Corretti ve ark., 2002).

Bulgularımız, primer dismenorenin sadece semptomatik bir bozukluk olmadığını, aynı zamanda vasküler sistem üzerinde de önemli etkileri olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, primer dismenore tedavisinde vasküler sağlık göz önünde bulundurulmalı ve endotel fonksiyonlarını düzenleyici tedavi yaklaşımları önerilmelidir. Gelecekte yapılacak çalışmalar, primer dismenore ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için geniş çaplı kohort çalışmaları ve uzun dönemli takipler içermelidir.

6. KAYNAKLAR

ACOG. (2018). Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. ACOG Committee Opinion Number 760. *Obstetrics & Gynecology*, 132(6), 249-258.

Akçakoyun, M. (2004). Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Akdemir, N., Cinemre, H., Bilir, C., Akin, O., & Akdemir, R. (2010). Increased serum asymmetric dimethylarginine levels in primary dysmenorrhea. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 69(3), 153-156.

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

Alley, H., Owens, C. D., Gasper, W. J., & Grenon, S. M. (2014). Ultrasound assessment of endothelial dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery in clinical research. *Journal of Visualized Experiments*, 92, e52070.

Altunyurt, S., Göl, M., Sezer, O., & Demir, N. (2005). Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: A color Doppler study. *The Journal of Reproductive Medicine*, 50(4), 251-255.

Anderson, T. J., Uehata, A., Gerhard, M. D., Meredith, I. T., Knab, S., & Delagrang, D., et al. (1995). Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology*, 26(5), 1235-1241.

Bavil, D. A., Dolatian, M., Mahmoodi, Z., & Baghban, A. A. (2016). Comparison of lifestyles of young women with and without primary dysmenorrhea. *Electronic Physician*, 8(3), 2107-2114.

Brovkovich, V., Dobrucki, L. W., Brovkovich, S., et al. (1999). Nitric oxide release from normal and dysfunctional epithelium. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 50, 575-586.

Bruno, R. M., Bianchini, E., Faia, F., Taddei, S., & Ghiadoni, L. (2014). Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. *Cardiovascular Ultrasound*, 12, 34.

Burnett, M. A., Antao, V., Black, A., Feldman, K., Grenville, A., & Lea, R., et al. (2005). Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 27(7), 765-770.

Cahill, P. A., & Redmond, E. M. (2016). Vascular endothelium- Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*, 248, 97-109.

Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., et al. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*, 340, 1111-1115.

Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Bull, C., Robinson, J., & Deanfield, J. E. (1997). Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(7), 1507-1515.

Chan, W. Y., & Dawood, M. Y. (1980). Prostaglandin levels in menstrual fluid of nondysmenorrheic and of dysmenorrheic subjects with and without oral contraceptive or ibuprofen therapy. *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*, 1443-1447.

Chan, W. Y. (1983). Prostaglandins and nonsteroidal antiinflammatory drugs in dysmenorrhea. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 23(1), 131-149.

Charakida, M., Masi, S., Luscher, T. F., Kastelein, J. J., & Deanfield, J. E. (2010). Assessment of atherosclerosis: The role of flow-mediated dilatation. *European Heart Journal*, 31(23), 2854-2861.

Chatterjee Adhikari, M., Guin, A., Chakraborty, S., et al. (2012). Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilatation: An observational study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 41, 669-675.

Chen, C. H., Lin, Y. H., Heitkemper, M. M., & Wu, K. M. (2006). The self-care strategies of girls with primary dysmenorrhea: A focus group study in Taiwan. *Health Care for Women International*, 27(5), 418-427.

Coco, A. S. (1999). Primary dysmenorrhea. *American Academy of Family Physicians (AAFP)*, 60(2), 489-496.

Cohn, J. N. (2001). Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: More precision in therapeutic decision making. *American Journal of Hypertension*, 14, 258-263.

Contessa, C., Ramonda, R., Lo Nigro, A., et al. (2009). Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis: A case-control study. *Reumatismo*, 61, 298-305.

Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M. A., et al. (2002). Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(2), 257-65.

Cugno, M., Borghi, M. O., Lonati, L. M., et al. (2010). Patients with antiphospholipid syndrome display endothelial perturbation. *Journal of Autoimmunity*, 34, 105-110.

Çepni, İ. (2005). Dismenore. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Adolesan Sağlığı, Sempozyum Dizisi*, No:43, 151-157.

Daley, A. J. (2008). Exercise and primary dysmenorrhoea: A comprehensive and critical review of the literature. *Sports Medicine*, 38(8), 659-670.

Davignon, J., & Ganz, P. (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 109, III27-III32.

Dawood, M. Y. (2006). Primary dysmenorrhea: Advances in pathogenesis and management. *Obstetrics & Gynecology*, 108(2), 428-441.

Dawood, M. Y. (1987). Dysmenorrhea and prostaglandins. *Gynecologic Endocrinology*, 1(3), 405-421.

Dmitrović, R. (2000). Transvaginal color Doppler study of uterine blood flow in primary dysmenorrhea. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 79(12), 1112-1116.

Dursunoğlu, N., & Dursunoğlu, D. (2005). Obstrüktif uyku apnesi sendromu, endotel disfonksiyonu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 53(4), 299-306.

Esper, R. J., Nordoby, R. A., Vilarino, J. O., Paragano, A., Cacharron, J. L., & Macharado, R. A. (2006). Endothelial dysfunction: A comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology*, 5, 4.

Ferries-Rowe, E., Corey, E., & Archer, J. S. (2020). Primary dysmenorrhea: Diagnosis and therapy. *Obstetrics & Gynecology*, 136(5), 1047-1058.

French, L. (2005). Dysmenorrhea. *American Family Physician*, 71(2), 285-291.

Frontiers. (2023). Effects of menstrual disorders and dysmenorrhea on cardiovascular disease: A Mendelian randomization study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*.

Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373-376.

Gibbons, H. (1997). Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. *American Journal of Cardiology*, 79(3), 3-8.

Güvey, G. (2019). The impact of primary dysmenorrhea on quality of life among university students. *Journal of Women's Health*, 28(4), 450-456.

Harel, Z. (2006). Dysmenorrhea in adolescents and young adults: Etiology and management. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 19(6), 363-371.

Harel, Z. (2008). Dysmenorrhea in adolescents and young adults: Etiology and management. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 21(6), 367-371.

Harris, R. A., Nishiyama, S. K., Wray, D. W., & Richardson, R. S. (2010). Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*, 55(5), 1075-1085.

Harrison, D. G. (1997). Endothelial function and oxidant stress. *Clinical Cardiology*, 20(11), 11-17.

Heitzer, T., Schlinzig, T., Krohn, K., Meinertz, T., & Münzel, T. (2001). Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 104(22), 2673-2678.

Hofmeyr, G. J., Sonnendecker, E. W., & Moolla, P. (1996). Plasmapheresis for the treatment of pre-eclampsia: A pilot study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 103(8), 709-713.

Hu, Z., Tang, L., Chen, L., Kaminga, A. C., & Xu, H. (2019). Prevalence and risk factors associated with primary dysmenorrhea among Chinese female university students: A cross-sectional study. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 32(5), 1-8.

Irani, K. (2000). Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: A review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circulation Research*, 87(3), 179-183.

Jabbour, H. N., Sales, K. J., & Smith, O. P. (2006). Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 252(1-2), 191-200.

Jamieson, D. J., & Steege, J. F. (1996). The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstetrics & Gynecology*, 87(1), 55-58.

Jang, I. A., Kim, M. Y., Lee, S. R., Jeong, K. A., & Chung, H. W. (2013). Factors related to dysmenorrhea among Vietnamese and Vietnamese marriage immigrant women in South Korea. *Obstetrics & Gynecology Science*, 56(4), 242-248.

Jarrete, A. P., Zanesco, A., & Delbin, M. A. (2016). Assessment of endothelial function by flow-mediated dilation in diabetic patients: Effects of physical exercise. *Motriz: Revista de Educação Física*, 22(1), 3-11.

Jiang, W., Hua, X. G., Hu, C. Y., Li, F. L., Huang, K., & Zhang, X. J. (2018). The prevalence and risk factors of menstrual pain of married women in Anhui Province, China. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 229, 190-194.

Joannides, R., Haefeli, W. E., Linder, L., et al. (1995). Nitric oxide is responsible for flow dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*, 91(5), 1314-1319.

Johnson, N. (2006). Management of dysmenorrhoea. *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice*, 6(1), 57-62.

- Karanth, S., & Liya, S. R. (2018). Prevalence and risk factors for dysmenorrhoea among nursing students and its impact on their quality of life. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 7(7), 2661-2667.
- Katusic, Z. S. (1996). Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(3), 443-448.
- Kırkpantur, A., & Altun, B. (2006). Endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon. *Türk Kardiyoloji Dergisi*, 9, 55-61.
- Kielstein, J. T., Böger, R. H., Bode-Böger, S. M., et al. (2002). Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1), 170-176.
- Kjaer, A., Meyer, C., Nielsen, F. S., Parving, H. H., & Hesse, B. J. (2003). Dipyridamole, cold pressor test, and demonstration of endothelial dysfunction: A PET study of myocardial perfusion in diabetes. *Journal of Nuclear Medicine*, 44(1), 19-23.
- Kocataş, Y., Keskin, D. D., & Enginyurt, Ö. (2017). Dismenore ve hipermenore de ağrı kesici seçiminin önemi ve parasetamolün yeri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 9(5), 6-9.
- Latthe, P., Mignini, L., Gray, R., Hills, R., & Khan, K. (2006). Factors predisposing women to chronic pelvic pain: Systematic review. *BMJ*, 332(7544), 749-755.
- Lee, R., Channon, K. M., & Antoniades, C. (2012). Therapeutic strategies targeting endothelial function in humans: Clinical implications. *Current Vascular Pharmacology*, 10(1), 77-93.
- Lijnen, H. R., & Collen, D. (1997). Endothelium in hemostasis and thrombosis. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 39(4), 343-350.
- Ludmer, P. L., Selwyn, A. P., Shook, T. L., et al. (1986). Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *The New England Journal of Medicine*, 315(17), 1046-1051.
- Lundström, V., & Green, K. (1978). Endogenous levels of prostaglandin F_{2α} and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 130(6), 640-646.
- Marcus, A. J., Broekman, M. J., Drosopoulos, J. H., et al. (1997). The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *The Journal of Clinical Investigation*, 99(6), 1351-1360.
- Milsom, I., Hedner, N., & Mannheimer, C. (1994). A comparative study of the effect of high-intensity transcutaneous nerve stimulation and oral naproxen on intrauterine pressure and menstrual pain in patients with primary dysmenorrhea. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 170(1), 123-129.

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

Mudau, M., Genis, A., Lochner, A., & Strijdom, H. (2012). Endothelial dysfunction: The early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular Journal of Africa*, 23(4), 222-231.

Münzel, T., & Gori, T. (2023). Reference values for flow-mediated dilation (FMD) for evaluation of endothelial function and cardiovascular health. *Cardiovascular Research*.

Özdoğu, H. (2007). İnflamasyonda baş aktör endotel. (6. ilk basamak kursu). *Türkiye Hematoloji Derneği*, Ankara.

Patti, G., Pasceri, V., Melfi, R., Goffredo, C., Chello, M., & D'Ambrosio, A., et al. (2005). Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation*, 111(1), 70-75.

Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. (2005). *SOGC Clinical Practice Guideline*, No: 169. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 27(12), 1117-1130.

Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. (2017). *SOGV Clinical Practice Guideline*, No. 345. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(7), 585-595.

Proctor, M., & Farquhar, C. (2006). Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ*, 332(7550), 1134-1138.

Proctor, M. L., & Murphy, P. A. (1996). Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1996(3), CD002124.

Rad, M., Sabzevari, M. T., Rastaghi, S., & Dehnavi, Z. M. (2018). The relationship between anthropometric index and primary dysmenorrhea in female high school students. *Journal of Education and Health Promotion*, 7(34), 1-6.

Rafique, N., & Al-Sheikh, M. H. (2018). Prevalence of primary dysmenorrhea and its relationship with body mass index. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 44(9), 1773-1778.

Raitakari, O. T., & Celermajer, D. S. (2000). Flow-mediated dilatation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 50(5), 397-404.

Rakhshae, Z. (2011). Effect of three yoga poses (cobra, cat, and fish poses) in women with primary dysmenorrhea: A randomized clinical trial. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 24(4), 192-196.

Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 340(2), 115-126.

Sarıkaya, S. (2008). Diyabette endotel fonksiyon bozuklukları. *Klinik Dergisi*, 1 (özel sayı).

Sidnawi, B., Santhanam, S., Sehgal, C., & Wu, Q. (2022). On the examination of the viscous response of the brachial artery during flow-mediated dilation. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 131, 105255.

Siekmeier, R., Grammer, T., & März, W. (2008). Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 13(4), 279-297.

Singh, K., Srivastava, D., Misra, R., & Tyagi, M. (2015). Relationship between primary dysmenorrhea and body composition parameters in young females. *International Journal of Health Sciences and Research*, 5(7), 150-155.

Sipahioglu, N. T., Ilerigelen, B., Gungor, Z. B., Ayaz, G., Ekmekci, H., & Gurel, C. B., et al. (2017). Relation of biochemical parameters with flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome. *Chinese Medical Journal (Engl)*, 130(13), 1564-1569.

Smith, R. P. (1987). The dynamics of nonsteroidal anti-inflammatory therapy for primary dysmenorrhea. *Obstetrics and Gynecology*, 70(5), 785-788.

Sundell, G., Milsom, I. A. N., & Andersch, B. (1990). Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 97(7), 588-594.

Taşkın, L. (2016). Kadın hayatının devreleri. In L. Taşkın (Ed.), *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği* (24th ed., pp. 579-594). Akademisyen Tıp Kitabevi.

Taşkın, L. (2016). Üreme Siklusu Anomalileri. In L. Taşkın (Ed.), *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği* (pp. 633-637). Reaksiyon Matbaacılık.

Titilayo, A., Agunbiade, O. M., Banjo, O., & Lawani, A. (2009). Menstrual discomfort and its influence on daily academic activities and psychosocial relationship among undergraduate female students in Nigeria. *Tanzania Journal of Health Research*, 11(4), 181-188.

Tousoulis, D., Antoniadis, C., & Stefanadis, C. (2005). Evaluating endothelial function in humans: A guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart*, 91(4), 553-558.

Unsal, A., Ayrancı, U., Tozun, M., Arslan, G., & Calik, E. (2010). Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 115(2), 138-145.

Wang, S. F., Lee, J. P., & Hwa, H. L. (2009). Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on primary dysmenorrhea. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 12(4), 302-309.

Wang, L., Wang, X., Wang, W., Chen, C., & Ronnennberg, A. G. (2011). Stress and dysmenorrhoea: A population based prospective study. *Occupational and Environmental Medicine*, 68(6), 481-484.

Weissman, A. M., Hartz, A. J., Hansen, M. D., & Johnson, S. R. (2004). The natural history of primary dysmenorrhea: A longitudinal study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111(4), 345-352.

Widlansky, M. E., Gokce, N., Keaney, J. F. Jr., & Vita, J. A. (2003). The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(7), 1149-1160.

Wu, K. K., & Thiagarajan, P. (1996). Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annual Review of Medicine*, 47(1), 315-331.

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., & Masaki, T. (1988). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332(6163), 411-415.

Yaşar, Ö. (2019). Gençlerin dismenore deneyimlerinin incelenmesi (Doctoral dissertation). Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı.

Zeicher, A. M., Drexler, H., Wollschläger, H., & Just, H. (1991). Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation*, 83(2), 391-401.

7. EKLER

7.1. EK-1. Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 28.12.2023-E.318666



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-318666 - 400
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası

28.12.2023

Sayın Prof. Dr. Harun KILIÇ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

İlgi : 13.12.2023 tarih ve 400 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Primer Dismenore Hastalarında Endotel Disfonksiyonunun Araştırılması**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışma Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul kapsamında olmadığından, Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvuru yapılması hususunda,

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Etik Kurulu Başkanı

Hasan KONAK
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı İle Aynıdır
28.12.2023

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BS5L3HUD0U Pin Kodu :54472

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd/cK=5783&cD=BS5L3HUD0U&cS=318666>

Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık,

Adapazarı/Sakarya

Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629

e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Hasan Konak

Unvanı: Sürekli İşçi



7.2. EK-2: Asgari bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Çalışmanın Adı: “Primer Dismenore Hastalarında Endotel Disfonksiyonunun Araştırılması”

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına ilişkin çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz.

Çalışmanın Konusu ve Amacı:

Bu çalışmanın amacı, primer dismenore (ağrılı adet dönemi) yaşayan bireylerin kan damarlarının nasıl etkilendiğini incelemektir. Çalışmanın konusu, kan damarlarınızın işlevini değerlendirmek için iki ağrısız yöntem olan akım aracılı vazodilatasyon (FMD) ve volüm akış hızı (Volfow) testlerinin kullanılmasıdır. Bu testler sayesinde, primer dismenore hastaları ile bu durumu yaşamayan bireylerin damar fonksiyonları arasındaki farkları araştırmayı hedefliyoruz.

Çalışma İşlemleri:

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, aşağıdaki işlemlere tabi tutulacaksınız:

FMD Testi: Kolunuza bir ultrason cihazı yerleştirilerek kan damarlarınızın kan akışındaki değişikliklere nasıl tepki verdiği ölçülecektir.

Volfow Testi: Bu yöntemle damarlarınızdan geçen kan miktarı ölçülecektir. Ultrason kullanılarak yapılan bu işlem de ağrısızdır.

Her iki test de non-invazivdir (vücuda müdahale edilmez) ve her bir test yaklaşık 15 dakika sürecektir.

Çalışmaya Katılmanın Faydaları Nelerdir?

Bu çalışmaya katılarak, primer dismenorenin vücuttaki damar fonksiyonlarını nasıl etkilediğine dair bilimsel bilgilere katkıda bulunabilirsiniz. Ancak, bu araştırma kişisel bir tedavi sağlamamaktadır.

Çalışmaya Katılmanın Olası Riskleri Nelerdir?

Bu çalışma, herhangi bir fiziksel risk taşımamaktadır. Testler tamamen güvenli olup, sadece ultrason cihazı kullanılacaktır.

Çalışmamız, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde akut koroner sendrom ile gelen hastalar üzerinde yapılacaktır. Yaklaşık 200 hastanın, 6 aylık süre zarfında çalışmaya dâhil edilmesi planlanmaktadır. Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, hastanın matriks metalloproteinaz ve nötrofil lökosit esteraz seviyesine bakılacaktır. Sonrasında hastanın kan sonuçları değerlendirilecektir. Bu işlemlerle ilgili olarak sizlerden herhangi bir maddi yükümlülük istenmeyecektir. Bu durum, çalışmadan gönüllü olarak ayrılmak istemeniz halinde de geçerlidir.

Kişisel Bilgilerim Nasıl Kullanılacak?

Bu formu imzalayarak araştırmaya katılım için onay vermiş olacaksınız.

Bununla birlikte kimlik bilgileriniz çalışmanın herhangi bir aşamasında açıkça kullanılmayacaktır. Doldurduğunuz anketlere verdiğiniz cevaplar ve araştırma süresince görsel/işitsel cihaz kullanılarak edinilen her türlü bilgi yalnızca bilimsel amaçlar için kullanılacaktır. Bilgileriniz ancak istenildiği takdirde etik kurul, veri izleme komitesi veya sağlık otoriteleri ile paylaşılacaktır. Bilgileriniz, yukarıda belirtilen kurumların dışında hiçbir kurum ile paylaşılmayacaktır. Çalışmamızın yayınlanması durumunda dahi kimlik bilgileriniz yayınlanmayacak ve kamuoyu ile paylaşılmayacaktır. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında, şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya aşağıda yer alan iletişim adreslerinden ulaşabilirsiniz.

Soru ve Problemler için Başvurulacak Kişiler:

DR. BETÜL SARIBIYIK ÇAKMAK

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü Adı Soyadı: Tarih ve İmza:

Adres ve Telefon:

Tanık 1 Adı Soyadı: Tarih ve İmza:

Adres ve Telefon:

Araştırmacı 2 Adı Soyadı: Tarih ve İmza:

Adres ve Telefon:

Yasal Temsilci Soyadı: Tarih ve İmza:

Adres ve Telefon:

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*