



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

**DOĞAL MENOPOZ, CERRAHİ MENOPOZ VE ERKEN  
MENOPOZUN YAŞAM KALİTESİ, CİNSEL FONKSİYONLAR  
VE DEPRESYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr FUNDA TOZLU**

**OCAK- 2019**



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

**DOĞAL MENOPOZ, CERRAHİ MENOPOZ VE ERKEN  
MENOPOZUN YAŞAM KALİTESİ, CİNSEL FONKSİYONLAR  
VE DEPRESYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. FUNDA TOZLU**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. NERMİN AKDEMİR**

**OCAK- 2019**

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 02/07/2018 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. 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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../.....

Dr Funda TOZLU

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitim süresi içerisinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN'e; klinik şefimiz Sayın Hocam Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU'na ve Sayın Hocam Prof. Dr. Orhan ÜNAL'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Gerek uzmanlık eğitimim süresince gerek tez yazım aşamalarında her zaman desteğini hissettiğim, bilgi, tecrübe ve sabırla bana çok şey katarak eğitimimde büyük emeğe sahip olan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da değerli bilgilerinden faydalanacağım, kendime örnek aldığım tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Nermin AKDEMİR'e sonsuz şükran ve saygılarımı sunarım.

Bilgisi, tecrübesi ve karakteri ile her zaman yanımda olan ve bana kazandırdığı mesleki disiplin için Sayın Hocam Doç. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI'ya; bilimsel anlamda destek ve teşvikleri, samimi yardımları için Sayın Yrd. Doç. Dr. Hilal USLU YUVACI'ya; bilgi ve tecrübeleriyle her daim yol gösteren, kendisinden çok şey öğrendiğim Sayın Op Dr Osman KÖSE'ye en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki birlikte çalıştığım tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma; kliniğimizin değerli uzmanlarına; her zaman en içten samimiyetleriyle yanımda olduklarını hissettiren kliniğimizin sevgili hemşireleri, ebeleri, sekreterleri ve personellerine teşekkür ederim.

Son olarak, bu zorlu eğitim süresince ve hayatım boyunca benimle ağlayan benimle gülen benimle yorulan ve mutlu olan, beni sonsuz sevgi ve emekleriyle yetiştiren sevgili annem ve sevgili babama; her zaman destekleriyle yanımda olan sevgili kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr Funda TOZLU

SAKARYA, 2019

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İ
TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER .....	İİİ
KISALTMA VE SİMGELER.....	Vİ
ŞEKİLLER.....	Vİİ
TABLolar .....	İX
GRAFİKLER .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. MENOPOZUN TANIMI VE TİPLERİ.....	2
2.1.1. Menopozal Geçiş Ve Doğal Menopoz.....	2
2.1.1.1. Perimenopozal dönemdeki kadınların taranması .....	4
2.1.2. Erken Menopoz ( Prematüre Over Yetmezliği ).....	4
2.1.2.1. Etyoloji.....	4
2.1.2.2. Tanı .....	6
2.1.2.3. Laboratuvar .....	7
2.1.3. Cerrahi Menopoz .....	8
2.2. MENOPOZDA ETKİLİ FAKTÖRLER .....	9
2.3. MENOPOZDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER.....	10
2.3.1. Fizyopatoloji Ve Endokrin Değişiklikler.....	10
2.3.1.1. Klimakterik Dönemde Kanama Düzensizlikleri .....	13
2.3.2. Termoregülasyon Merkezi Değişiklikleri.....	14
2.3.2.1. Vazomotor semptomların patofizyolojisi.....	15
2.3.2.2. Vazomotor semptomlar için risk faktörleri .....	16
2.3.3. Ürogenital Değişiklikler .....	17
2.3.3.1. Disparoni ve cinsel disfoksiyon .....	17
2.3.3.2. Üriner değişiklikler .....	18
2.3.4. Kardiyovasküler Değişiklikler.....	19
2.3.5. Kemik Metabolizması Ve Yapısal Değişiklikler.....	20
2.3.5.2. Osteopeni ve osteoporoz .....	21
2.3.5.3. Osteoporozun patofizyolojisi .....	21
2.3.5.4. Osteoporozun tanısı.....	22
2.3.5.6. Osteoporozda tarama.....	24
2.3.6. Nörolojik ve Kognitif Değişiklikler.....	25

2.3.6.1. Uyku disfonksiyonu .....	25
2.3.6.2. Kognitif disfonksiyon .....	25
2.3.7. Psikolojik ve Psikosomatik Değişiklikler .....	26
2.3.7.1. Psikososyal değişiklikler .....	26
2.3.7.2. Libido değişiklikleri .....	28
2.3.8. Diğer Değişiklikler .....	29
2.3.8.1. Dermatolojik değişiklikler .....	29
2.3.8.2. Kilo alımı ve yağ dağılımı.....	30
2.3.8.3. Diş değişiklikleri .....	30
2.3.8.4. Meme değişiklikleri .....	30
2.4. MENOPOZDA TANI VE İZLEME YÖNTEMLERİ .....	31
2.4.1. Tanı .....	31
2.4.2. Fizik Muayene .....	31
2.4.3. Laboratuvar Testleri.....	32
2.5. POSTMENOPUZAL HORMON TEDAVİSİ.....	32
2.5.1. Hormon Replasman Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Yöntemler ...	33
2.5.1.1. Östrojenler.....	33
2.5.1.1.1. Oral östrojenler .....	33
2.5.1.1.2. Transdermal bant uygulaması.....	35
2.5.1.1.3. Vajinal östrojen uygulaması .....	36
2.5.1.1.4. Östradiol implantlar .....	37
2.5.1.1.5. Perkutan östrojen .....	37
2.5.1.2. Östrojen - progestin'in ardışık ve devamlı rejimleri.....	37
2.5.1.3. Androjenler .....	39
2.5.1.4. Selektif östrojen reseptör modülatörleri.....	39
2.5.1.5. Tibolon .....	40
2.5.2. Sıcak Basmaları İçin Tedavi Seçenekleri .....	42
2.5.3. Alternatif Tedavi Seçenekleri .....	43
2.5.3.1. Fitoöstrojenler .....	43
2.5.3.2. Diğer alternatifler .....	43
2.5.5. Östrojen - Progestin Tedavisinin Riskleri Ve Faydaları.....	44
2.5.5.1. Kardiyovasküler hastalıklar ve HRT .....	44
2.5.5.1.1. WHI( Kadın Sağlığı Girişimi ) .....	44
2.5.5.1.2. HERS ( Kalp Ve Östrojen - Progestin Çalışması ) .....	45
2.5.5.1.3. ERA ( östrojen replasman ve ateroskleroz ) .....	45
2.5.5.1.4. WELL-HART (Women's estrogen-progestin lipid- lowering hormone atherosclerosis regression trial) .....	46
2.5.5.1.5. Zamanlama hipotezi.....	46
2.5.5.1.6. KEEPS çalışması .....	46
2.5.5.1.7. ELITE çalışması .....	47
2.5.5.1.8. Venöz tromboz.....	47
2.5.5.2. Meme kanseri ve HRT .....	48

2.5.5.2.1. Bir milyon kadın çalışması .....	48
2.5.5.2.2. Danimarka hemşire kohortu.....	48
2.5.5.2.3. WHI çalışması.....	48
2.5.5.3. Endometrial neoplazi ve HRT.....	48
2.5.5.4. Diğer hastalıklar ve HRT .....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	50
3.1. KULLANILAN ANKET FORMLARI .....	51
3.1.1. Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği.....	51
3.1.2. Beck Depresyon Envanteri .....	52
3.1.3. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği.....	52
3.2. İSTATİKSEL İNCELEMELER.....	52
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA .....	86
6. SONUÇ .....	93
7. ÖZET.....	95
8. SUMMARY .....	96
KAYNAKLAR .....	97
EKLER.....	126



## KISALTMA VE SİMGELER

- DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü.
- STRAW : Stages Of Reproductive Aging Workshop (Üreme Yaşlarının Evreleri Çalıştayı)
- FSH : Folikül Stimulan Hormon
- LH : Luteinizan Hormon
- POY : Prematüre Over Yetmezliği
- FXS : Frajil X sendromu
- FXTAS : Frajil-X ile ilişkili tremor/ataksi sendromu
- ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists
- ASRM : American Society for Reproductive Medicine
- APS : Oto-immün poliglandular sendrom
- AMH : Anti-Müllerian Hormon
- USG : Ultrasonografi
- ANA : Antinükleer antikor
- RF : Romatoid faktör
- SWAN : The Study of Women's Health Across the Nation
- GnRH : Gonodotropin Releasing Hormon
- DHEAS : Dihidroepiandrosteron sülfat
- KVH : Kardiyovasküler hastalık
- HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
- LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
- RANK : Nükleer factor kappa - Beta reseptör aktivatörü

- RANKL : Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand
- OPG : Osteoprotegerin
- KMY : Kemik mineral yoğunluğu
- PTH : Paratiroid hormon
- FRAX : Fracture Risk Assessment Tool
- REM : Rapid eye movement
- HRT : Hormon replasman tedavisi
- SERM : Selektif östrojen reseptör modülatörleri
- MORE : Multipl outcomes of raloxifene evaluation
- TSEC : Tissue selective estrogen complex
- LIFT : Long term intervention on fractures with tibolone
- WHI : Kadın Sağlığı Örgütü
- HERS : Kalp Ve Östrojen - Progestin Çalışması
- ERA : Estrojen Replasman Ve Ateroskleroz
- WELL-HART : Women's estrogen-progestin lipid-lowering hormone atherosclerosis regression trial
- KEEPS : Kronos Early Estrogen Prevention Study
- CIMT : Karotis-arter intima-media kalınlığındaki
- FSFI : Female Sexual Function Index (kadın cinsel işlev ölçeği)
- VKI : Vücut Kitle İndeksi

## ŞEKİLLER

Şekil 1 : Üreme Yıllarının Evreleri .....	3
Şekil 2 : Yaş dağılımı .....	54
Şekil 3 : Vücut Kitle İndeksi dağılımı.....	55
Şekil 4 : Alışkanlıklara İlişkin dağılımı .....	55
Şekil 5 : Eğitim durumu dağılımı.....	56
Şekil 6 : Mesleklerin dağılımı .....	56
Şekil 7 : Gelir düzeyi dağılımı .....	57
Şekil 8 : Menopoz başlangıç yaşlarının dağılımı .....	60
Şekil 9 : Menopoz şekillerine ilişkin dağılım .....	61
Şekil 10 : Beck depresyon ölçeğine ilişkin toplam puan dağılımı .....	63
Şekil 11 : Beck depresyon ölçeğine göre depresyon görülme oranları dağılımı.....	63
Şekil 12 : Menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeğine ilişkin puanların dağılımı .....	65
Şekil 13 : Kadın cinsel işlev ölçeğine ilişkin alt boyut puanlarının dağılımı .....	68
Şekil 14 : Kadın cinsel işlev ölçeğine ilişkin toplam puan dağılımı .....	68
Şekil 15 : Toplam beck depresyon puanları ile toplam menopoza özgü yaşam kalitesi puanları ilişkisi.....	69
Şekil 16 : Toplam beck depresyon puanları ile toplam kadın cinsel işlev puanları ilişkisi .....	70
Şekil 17 : Toplam menopoza özgü yaşam kalitesi puanları ile toplam kadın cinsel işlev puanları ilişkisi .....	71
Şekil 18 : Menopoz tiplerine göre olguların doğum yapma oranları dağılımı.....	75
Şekil 19 : Menopoz tiplerine göre olguların beck depresyon toplam puanları dağılımı .....	79
Şekil 20 : Menopoz tiplerine göre olguların vazomotor puanları dağılımı.....	80
Şekil 21 : Menopoz tiplerine göre olguların uyarılma puanları dağılımı.....	81
Şekil 22 : Menopoz tiplerine göre olguların lubrikasyon puanları dağılımı .....	82
Şekil 23 : Menopoz tiplerine göre olguların orgazm puanları dağılımı.....	83
Şekil 24 : Menopoz tiplerine göre olguların doyum puanları dağılımı .....	84
Şekil 25 : Menopoz tiplerine göre olguların toplam FSFI puanları dağılımı.....	85

## TABLolar

Tablo 1 : Prematüre Over Yetmezliğinde Etyolojik Faktörler.....	4
Tablo 2 : Steroidlerin Kandaki Oranları.....	10
Tablo 3 : Menopoz Döneminde Dolaşımdaki Hormon Seviyelerindeki Değişim .....	11
Tablo 4 : Optimal Kolesterol / Lipoprotein Profili .....	20
Tablo 5 : Kemik Mineral Yoğunluğunun Yorumlama Kriterleri.....	23
Tablo 6 : Osteoporozun Sekonder Nedenleri Ve Önerilen Testler .....	23
Tablo 7 : Östrojenlerin Klasik Sınıflaması.....	34
Tablo 8 : Sıcak Basması İçin İlaçlar - Randomize Kontrollü Çalışmalar .....	42
Tablo 9 : Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	53
Tablo 10 : Obstetrik Özelliklerin Dağılımı .....	58
Tablo 11 : Menopoza İlişkin Bilgilerin Dağılımı.....	59
Tablo 12 : Beck Depresyon Ölçeğine Verilen Yanıtların Dağılımı.....	62
Tablo 13 : Beck Depresyon Ölçeğine İlişkin Puan Dağılımı.....	62
Tablo 14 : Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeğine Verilen Yanıtların Dağılımı .	64
Tablo 15 : Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeğine İlişkin Puan Dağılımı .....	65
Tablo 16 : Kadın Cinsel İşlev Ölçeğine Verilen Yanıtların Dağılımı (Fsfı).....	66
Tablo 17 : Kadın Cinsel İşlev Ölçeğine İlişkin Puan Dağılımı.....	67
Tablo 18 : Ölçek Toplam Puanlarının Birbiri İle İlişkisi .....	69
Tablo 19 : Demografik Özelliklere Göre Menopoz Tiplerinin Değerlendirilmesi ....	72
Tablo 20 : Obstetrik Özelliklere Göre Menopoz Tiplerinin Değerlendirilmesi.....	74
Tablo 21 : Menopoz Özelliklerine Göre Menopoz Tiplerinin Değerlendirilmesi .....	76
Tablo 22 : Menopoz Tiplerine Göre Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi.....	78

## GRAFİKLER

Grafik - 1 : Perimenopozal Geçiş ( ortalama hormon seviyeleri).....12



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menopoz kelime anlamı olarak adet kanamalarının kalıcı olarak kesilmesidir. Kadın yaşamında çok önemli bir noktadır. Kadınlar hayatlarının yaklaşık üçte birini menopoza geçirirler.

Değişen hormon seviyeleri ile birlikte menopozal semptomların ortaya çıktığı düşünülür. Azalmış östrojen seviyelerine bağlı ortaya çıkan semptomlar menopozal dönemdeki kadınları çeşitli derecelerde etkiler.

40 yaş üstü herhangi bir müdahale olmadan normal seyrinde menopoza giren ( en az 12 ay süreyle adet kanaması kesilmiş ) kadınlar doğal menopoz olarak, bilateral ooferektomi sonrası menopoza giren hastalar cerrahi menopoz olarak ve 40 yaş altında 4 ay süren amenore ile birlikte yükselmiş FSH ( > 40 IU/L) değerleri bulunan kadınlar erken menopoz olarak tanımlanır.

Menopozal dönemdeki kadının yaşam kalitesinin vazomotor semptomlar, uyku bozuklukları ve yaşadıkları hayat ile ilgili problemlerden etkilendiği görülmüştür (N E Avis et al. 2001).

Menopozal dönemdeki kadında depresyon düzeyleri çeşitli çalışmalarda artmış olarak saptanmıştır. Menopozla birlikte cinsel fonksiyonlarda da bozulma görülür. Bu bozulmanın nedeni azalan östrojen seviyeleri ile birlikte azalmış olan vajinal sekresyonlar, vajinal elastikiyet kaybı ve vajinal atrofidir.

Doğal menopoz, cerrahi menopoz ve erken menopoz; menopozun yaşının, menopozal geçişin farklılıklar içerdiği türlerdir. Sonuç olarak benzer semptomlar, yaşanan hormonal değişimlere bağlı görülecek olsa da semptomların varlığı ve şiddeti farklılık gösterebilir.

Bu çalışmada da depresyon düzeyleri, yaşam kalitesi ve cinsel fonksiyonlar üzerinde menopoz türünün etkisinin anket çalışmasıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Menopoz kadın yaşamında reproduktif dönemden yaşlılık dönemine geçişte klimakteriumda bir noktadır. Kadınların düzenli, ovulatar sikluslarla karakterize menstrüel dönemleri overlerin yaşlanmasına bağlı olarak menopozla birlikte son menstrüel dönemin yaşandığı ilerleyici endokrinolojik bir süreç girer. Kadın yaşamının üçte birini bu dönemde geçirir. menopozal geçiş döneminde ve postmenopozal dönemdeki kadınların hastalıkları önleme ve yaşam kalitesini iyileştirme politikalarını birlikte değerlendirmek önemlidir (Lund 2008).

Klimakterium ve menopozla artan ilginin nedeni ortalama yaşam süresindeki ve hayat standartlarındaki artıştır (Ertüngealp and Seyisoğlu 2000). Menopoz insanlığın başından beri varolan ve fizyolojik bir süreç olarak değerlendirildiği için tedavisi gereksiz kabul edilmiştir. Ancak artan yaşam süresi ve kaliteli hayat beklentisi ile birlikte bu dönemde oluşabilecek semptomlar ve ortaya çıkabilecek hastalıklarla ilgili koruyucu tedavilerin uygun takipler ve taramalarla önüne önüne geçilebilir.

### 2.1. MENOPOZUN TANIMI VE TİPLERİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) menopozu overlerin fonksiyonunu kaybetmesi sonucu menstrüasyonun kalıcı olarak kaybedilmesi olarak tanımlar. Klinik olarak son menstrüasyondan sonraki bir yıl süreyle menstrüel kanama görülmeyen dönemdir.

#### 2.1.1. Menopozal Geçiş Ve Doğal Menopoz

Menopozal geçiş dönemi adet düzensizlikleri ile başlayan ve son adet kanamasından sonra geçen bir yıllık süreyi kapsayan dönemdir. Son menstrüel kanama yaşı ortalama 51,5 iken menopozal geçiş döneminin başlama yaşı ortalama 47 dir. Menopozal geçiş dönemi 4 ile 7 yıllık bir süredir (Burger et al. 2008; S M McKinlay 1996).

Üreme Yaşlarının Evrelemeleri Çalıştayı'nda ( Stages of Reproductive Aging Workshop ; STRAW ) 2001 yılında kadın üreme hayatının ilk standardize sınıflaması yapılmıştır. STRAW kararlarının amacı kadının normal üreme dönemlerini isimlendirmek ve evreleri sınıflandırmaktır. Her aşama tüm bireylerde görülmeyebilir ya da sırasıyla meydana gelmeyebilir (Hale et al. 2007).

STRAW bildirisinde sabit nokta son menstrüel kanamadır. Her evrenin yaş aralığı ve süresi değişkendir. Son menstrüel kanama öncesi 5, sonrası 2 evreye ayrılmıştır. Evre

-5 erken üreme dönemi , -4 üreme pikini ve evre -3 geç üreme dönemini tanımlar. Evre - 2 erken menopozal geçiş evre -1 ise geç menopozal geçiş dönemini gösterir. Evre +1a son menstrüel kanamadan sonraki 1 yılı , evre +1b ise postmenopozal 2 ile 5 yıllık dönemi tanımlar. Evre +2 ise daha sonraki postmenopozal yıllardır.

Şekil 1: Üreme Yıllarının Evreleri

Evreler	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2
terminoloji	üreme			Menopozal geçiş		Postmenopoz	
	erken	pik	geç	erken	geç	erken	geç
				perimenopoz			
Evrenin süresi	değişken			değişken		a*	b*
							Ölüme dek
Menstrüel siklus	değişken düzenli	düzenli		normalden farklı >7 gün	≥ 2 atlamış siklus ve bir amenore süresi	12 ay x amenore	Yok
endokrin	FSH normal		FSH yüksek	FSH yüksek			FSH yüksek

\* a: 1 yıl , b : 4 yıl

Erken menopozal geçişte ( evre -2) kadının adetleri hala düzenlidir fakat adetler arası süre 7 veya daha fazla gün değişebilir. Tipik olarak siklus süreleri kısalır. Genç kadınlara göre bu dönemdeki kadınlarda FSH ( folikül stimulan hormon ) düzeyleri artmaktadır. Geçiş dönemi boyunca ovulatuvar siklular arasında anovulatuvar sikluslarda görülebilir. Geç menopozal dönemde ise anovulatuvar süre gittikçe uzayarak ardışık 2 veya daha fazla adet siklusunun görülmemesi , 60 gün veya daha uzun süre adet kanamasının görülmemesi ile karakterizedir (Soules et al. 2001).

Foliküler faz siklus uzunluğunda ana belirleyicidir. Menopoz öncesi bu sikluslardaki değişiklik artmış FSH, azalmış inhibin, normal LH ( luteinizan hormon) , hafif yükselmiş estradiol seviyeleri ile karakterizedir (Faddy et al. 1992). Estradiol seviyeleri menopoz öncesi dönemde dereceli olarak azalmaz , foliküler büyüme ve gelişmenin kesilmesinden bir yıl öncesine kadar normal hatta hafif yükselmiş seviyededir (Sherman et al.). Perimenopozal geçiş dönemindeki kadında artmış estradiol seviyeleri bu dönemdeki artmış FSH salınımına overyan foliküllerin cevabı olarak düşülmüştür. Menopoz yaşa bakmaksızın folikül sayısı 1000 in altına düştüğünde olmaktadır.



### 2.1.1.1. Perimenopozal dönemdeki kadınların taranması

Perimenopozal dönemdeki kadın için koruyucu sağlık hizmetleri major kronik hastalıkların erken tespiti için ve kadının sosyal ve mental sağlığı için oldukça önemlidir. bu dönem ayrıntılı tıbbi öykü, fizik muayene, laboratuvar testlerinden oluşan ayrıntılı sağlık değerlendirmesi için mükemmel bir zamandır.

Yıllık muayenelere 40 yaşında başlanmalı; meme muayenesi, pelvik muayene, vücut kitle endeksi ölçümü, seksüel geçişli hastalıkların taranması ve TSH ölçümü yapılmalıdır. Bu muayenelere 60 yaından sonra 2 yılda bir devam edilmelidir. Hipotiroidizm yaşla birlikte artar ve kadınlarda daha sık görülür (Leon Speroff and Fritz 2014a).

Mamografi taraması 40 yaşında başlatılmalıdır. Boy uzunluğunun kayıt altına alınması osteoporozla ilgili kısılmayı yakalayacaktır. 50 yaş sonrası gaytada gizli kan testi uygulanmalıdır (Leon Speroff and Fritz 2014a).

Diyet, egzersiz , sigara kullanımı varsa bırakılması konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.

### 2.1.2. Erken Menopoz ( Prematüre Over Yetmezliği )

Prematüre over yetmezliği (POY) 40 yaşından önce over fonksiyonlarının durması olarak tanımlanır. Bu kadınlarda amenore , hipoöstrojenizm, hiper gonadotropizm mevcuttur. Primer amenorelerin yaklaşık %20 si, seconder amenorelerin ise %15 i prematüre over yetmezliği ile ilişkilidir (Anasti 1998). 40 yaşın altındaki kadınlarda %1, 30 yaş altı kadınlarda %0.1, 20 yaş altı kadınlarda ise %0.01 oranında görülür. Daha önce POY irreversibl kabul edilirdi (Goldenberg et al. 1973). Fakat tanı alındıktan sonra adetleri spontan olarak geri dönen, spontan gebelikleri olan olgular POY' in geri dönüşümlü olabileceğini düşündürmüştür.

#### 2.1.2.1. Etyoloji

Prematüre overyan yetmezliğin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik, otoimmün, enfeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi gibi nedenlere bağlı görülebilir.

Tablo 1 : Prematüre over yetmezliğinde etyolojik faktörler

idiyopatik	% 47
genetik	% 25
immünolojik	% 17
Kemoterapi, radyasyon, enfeksiyon	% 11

(Rebar and Connolly 1990)

Prematür overyan yetmezlik hızlanmış folikül kaybı veya overyan folikül disfonksiyonu şeklinde görülebilir.

POY hastalarında saptanabilen en önemli etken genetik faktörlerdir. Normalde intrauterin hayatta başlayan folikül atrezisi prematüre overyan yetmezliği bulunan kadınlarda normalden hızlı seyreder. Atrezinin hızlanmasının engellenmesi için normal XX yapıda kromozom sahibi olunması gereklidir. kromozom anomalisi olan hastaların çoğunda over yetmezliği puberte başlamadan veya puberteden kısa bir dönem sonra oluşur. bu nedenle 30 yaşından önce over yetmezliği tablosu ile karşılaşılan durumlarda kromozom analizi yapılmalıdır. POY'a neden olan en sık karşılaşılan kromozom anomalisi turner (45X) dir. X kromozom anomalisi erken foliküler atreziye neden olur.

X kromozomunun uzun kolunun (Xq27.3) terminal ucuna yakın bir bölgede bulunan fmr1 geninde dinamik trinükleotidlerin (CGG) tekrarlayan dizilimlerinin mutasyonu POF' da dahil olmak üzere klinik olarak önemli bir takım bozukluklara yol açar. Normal FMR1 geni yaklaşık 30 tekrardan oluşur. Tekrar sayısı >200 olduğunda zeka geriliği ve otizmin en sık genetik nedeni olarak bilinen frajil X sendromu (FXS) ortaya çıkar. Premutasyon 61-200 tekrarla oluşur ve FXS'dan farklı 2 bozukluğa neden olur. Bunlardan biri Frajil-X ile ilişkili tremor/ataksi sendromudur (FXTAS). Primer olarak erkekleri etkileyen nörolojik bir bozukluktur. Diğeri ise POY'dir. Premutasyon taşıyıcılarında POY riski normal popülasyona göre 320 kat artmıştır. FMR1 premutasyonlu kadınların yaklaşık %15'inde POY görülür (Wittenberger et al. 2007). FMR1 premutasyonlarının neden ve nasıl POY'e neden olduğu net değildir. Artmış mRNA üretiminin fonksiyonel problemlere yol açarak hızlandırılmış foliküler atreziye neden olabileceği düşünülmüştür.

POY olan tüm kadınlara FMR1 premutasyonu için genetik tarama önerilmelidir. ACOG ( American College of Obstetricians and Gynecologists ) ve ASRM ( American Society for Reproductive Medicine ) açıklanamayan POY olgularına FMR1 premutasyonu taraması yapılmasını önermektedir (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics 2006). İnfertilite ile başvuran, 40 yaşın altında, FSH değeri sınırdan yüksek saptanan tüm olguların taranması konusunda fikir birliği yoktur. Ancak en azından POY, FXS, FXTAS veya açıklanamayan mental retardasyon / otizm ile ilgili aile öyküsü olan olgulara FMR1 premutasyon taraması önerilmelidir.

Otoimmün hastalıklar POY'un bilinen nedenlerindedir. POY olgularında %17,5 oranında POY ile birlikte diğer bir otoimmün hastalık varlığı saptanmıştır (Labarbera et al. 1988). Addison hastalığı olan kadınların %20' sinde POY görülür. POY ile otoimmün poliglandular sendrom (APS) birlikteliği mevcuttur. APS tip 1 hipoparatiroidi, pernisiyöz anemi ve mukokutanöz kandidiyazis ile ilişkilidir. APS tip 1 (poliendokrin-kandidiazis-ektodermal distrofi) tanısı alan hastaların %60'ında

prematür overyan yetmezlik durumu mevcuttur. APS tip 2 ise Addison hastalığı, insülin bağımlı diyabetes mellitus, hipotiroidizm ve prematür over yetmezliği ile ilişkilidir.

Kanıtlanmış otoimmün ooforiti olan kadınların hemen hepsinin dolaşımında 21-hidroksilaz, 17  $\alpha$  - hidroksilaz ve yan zincir kırılma gibi steroidojenik enzimlere karşı yönlendirilmiş antikorlar mevcuttur. Adrenal veya 21- hidroksilaz antikor testinin pozitif olması otoimmün over yetmezliği tanısını koymak için yeterlidir.

Otoimmün adrenal ve over yetmezliği arasındaki ilişki POF tanısı alan kadınlarda antiadrenal antikor taramasının gereğini gösterir.

Myastenia graviste anti asetilkolin reseptörler ve anti- FSH reseptör antikorları vardır. Anti-FSH reseptör antikorları over foliküllerinde harabiyete yol açarak POY'a neden olur.

Galaktozemi, galaktoz ve metabolitlerinin toksik etkisinin yol açtığı hepatosellüler, renal tübüler, katarakt ve mental gerilikle karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Etki mekanizması bilinmemekle beraber foliküler azalma veya foliküler disfonksiyon sonucu POY'a neden olabilir.

Radyasyonun over üzerindeki olumsuz etkisi radyasyon dozu, radyasyon alanı ve hastanın folikül rezervine bağlıdır. 4 hafta süreyle 400 - 500 radlık doz, %50 amenoreye yol açar. Total 800 radlık doz kalıcı steriliteye yol açmaktadır. Genellikle yaşlı kadınlar radyasyondan daha fazla etkilenir. 100 rad ve daha yüksek dozların 40 yaş ve üzeri kadınlarda over yetmezliğine sebep olduğu fakat daha yüksek dozlarda radyasyon maruziyeti olan genç kadınların gebe kaldığı bildirilmiştir.

Kemoteropatik ajanlar aktif proliferasyon gösteren granüloza hücrelerini etkileyerek amenoreye neden olur. Fakat sonraki dönemde proliferasyon olmayan istirahat halindeki primordial foliküller de etkilenir. Tedavi sırasında, overlerdeki oosit sayısı overin fonksiyon kapasitesini etkileyen en önemli faktördür. Başlangıçta over yetmezliği görülmesi dahi ilerleyen dönemde ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

#### **2.1.2.2. Tanı**

POY tanısı için 4 ay süren amenore ve yükselmiş FSH değerleri gereklidir. POY 'i olan hastalar düzenli adet gördükleri dönemde dahi ateş basmaları şikayetleri ortaya çıkabilir. Düzenli menslerin varlığına rağmen vazomotor semptomların görülmesi POY için uyarıcı olmalıdır.

Bazı hastalarda adet kanamaları aniden kesilebilir. Bazı hastalar ise gebelik sonrası adet kanamalarının tekrar başlamaması nedeniyle başvurur. Olguların çoğunda

oligomenore (%50), polimenore ya da disfonksiyonel uterin kanama şeklinde adet düzensizliklerinin görüldüğü prodromal bir dönem vardır. Bu dönem sıklıkla atlanır. Yapılan bir çalışmada POY'li hastaların yarısından fazlasının tanı için gerekli testler istenmeden önce 3 ve daha fazla doktor tarafından görüldüğü saptanmıştır. Bu sebeple olguların %25'inde tanı için geçen sürenin 5 yıldan uzun olduğu görülmüştür (Alzubaidi et al. 2002) .

Primer amenoreli hastalarda östrojen eksikliği bulgularına rastlanmaz. Östrojen eksikliği bulgularının oluşması için, postpubertal dönemin yaşanması, normal östrojen seviyelerine ulaşılması ve östrojenin tekrar çekilmesi gereklidir. Primer amenore olgularında, kromozom defektlerine daha sık rastlanır. Eğer primer amenore , geç puberte ile birlikte ise % 40 kromozomal defekt mevcuttur (Davis 1996).

POY düşünülen hastada; geçirilmiş over cerrahisi, radyoterapi, kemoterapi, otoimmün hastalık varlığı sorgulanmalıdır. POY genellikle sporadik olsa da olguların %10-15'inde birinci derece akrabalarından birinde de mevcut olabilir(van Kasteren et al. 1999) . Aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.

### **2.1.2.3. Laboratuvar**

POY'li hastalarda aşırı folikül atrezisi sonrası kalan az sayıdaki folikül negatif feedback oluşturmaya yetmez. Granüloza hücreleri yeterli östrojen ve inhibin salgılayamaz ve FSH seviyesi artar (Davis 1996).

POY tanısında yapılan en az iki ölçümde FSH değerinin 40 IU/L den fazla olması ve estradiol seviyesinin azalmış olması gerekir. İnhibin seviyesi azalmıştır fakat rutin testler arasında değildir. FSH değeri 20-40 IU/L iken POY tam olarak oluşmamış fakat yakın bir dönemde bulunmaktadır.

Genç hastalarda follikül havuzundaki azalmayı değerlendirmede Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyleri güvenilir bir belirteçtir. AMH değerleri, FSH yükselmesi ile başvuran genç hastalarda, follikül havuzundaki boşalmayı İnhibin B ve antral follikül sayısına oranla daha duyarlı yansıtmaktadır. FSH değeri yüksek olup normal adet gören olgular ve FSH değeri yüksek, adet düzensizliği olan olgular amenoreik olmadıkları için POY tanı kriterine tam uymazlar. Bu olgularda serum AMH ölçümü follikül havuzunu göstermede fayda sağlamaktadır (Knauff et al. 2009).

POY tanısı alan hastalara karyotip analizi yapılması gerekir. Hastanın 30 yaşın üzerinde ve doğum yapmış olması karyotip analizi için engel teşkil etmemelidir.

Anti over antikorlar normal kadınların 1/3 kadarında da pozitif olduğu için bu testin anlamlılığı tartışmalıdır.

Over biyopsisinin POY tanısında yeri yoktur. Rezistans over ve POY arasında ayırıcı tanıda yeri olsa da tedavi ve takipte bir farklılık yaratmayacağından yarar sağlamaz. Over biyopsisinde folikül görülmemesine rağmen gebelik bildirilmiştir.

USG (ultrasonografi) overlerin yapısını ve foliküler aktiviteyi gösterebilmesi açısından değerlidir. POY'li hastaların %31'inde folikül izlenebilir (Conway 1997).

POY tanısı almış hastalar otoimmün hastalıklar açısından değerlendirilmelidir. Tiroid hastalıkları, hipoparatiroidizm, hipoadrenalizm, diyabet ve diğer otoimmün hastalıklar görülebilir. Bu nedenle açlık kan şekeri, TSH (Tiroid Stimulan Hormon), serbest T4 ve elektrolitler ölçülmelidir. Ayrıca non-organ spesifik otoimmün bir hastalık uzantısı olabileceğinden hemogram, idrar testi, sedimantasyon, ANA (antinükleer antikor), RF (romatoid faktör ) bakılabilir. İlk araştırmada değerler normal bulunabilse de sonraki yıllarda değerlerde bozulma olabileceği unutulmamalıdır.

### **2.1.3. Cerrahi Menopoz**

Cerrahi menopoz ameliyat ile bilateral overlerin çıkarılmasına bağlı kadının mepoza girmesidir. Cerrahi olarak menopoza girme yaşı, doğal olarak menopoza girme yaşına göre çok düşüktür. Doğal menopozda foliküllerin tükenmesi beş on yıllık bir süreçte progresif olarak gerçekleşmekte ve vücut buna kendini hazırlamaya zaman bulmaktadır. Ancak cerrahi menopozda östrojen, progesteron ve androjenlerin eksikliğiyle geçiş dönemi olmadan akut olarak ortaya çıkan menopoz belirtileri doğal menopoza göre daha şiddetli görülebilir. Overlerin çıkarılması sonrası serum gonodotropin seviyelerinin artması, androjen miktarının aniden azalmasına yol açmakta ve genellikle cerrahi takip eden bir ay içinde bu değerler doğal menopozal seviyeye ulaşmaktadır (Bozkurt and Sevil 2018) .

## 2.2. MENOPOZDA ETKİLİ FAKTÖRLER

Menopoz yaşı yapılan çeşitli çalışmalarda 50 ile 52 yaş arası olarak belirlenmiştir. Sigara içen kadınlar ortalama 1,5 yıl daha erken menopoza girerler.

SWAN ( The Study of Women's Health Across the Nation ) American kadınlarının sağlığını kaydeden ulusal bir çalışmadır ve çalışma 5 farklı etnik gruptan 3302 kadını içerir. SWAN çalışmasında sigara kullanımı, düşük eğitim düzeyi, düşük sosyo-ekonomik seviye erken menopoz ile ilişkili bulunmuşken; parite sayısı ve oral kontraseptif kullanımı geç menopoz ile ilişkili bulunmuş.

Genel olarak siyahi ve İspanyol kadınlarda 40 yaşından önce menopoz daha yüksek ; Çinli ve Japon kadınlarda daha az bulunmuştur. Hindistan gibi bazı ülkeler menopoz yaşını 5 yıl daha erken bildirmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar yaklaşık olarak kadınların % 10'unun 45 yaşından önce menopoza girdiğini göstermektedir (Keck and Breckwoldt 2002).

İyi beslenmemiş ve vejeteryan kadınların daha erken menopoza girdiği belirlenmiştir. Östrojenin vücutta yağ dokuda yapılması bu nedenle az da olsa fark görülebildiği düşünülmüştür. Sık alkol kullanımı geç menopoz ile ilişkilendirilmiştir. Sık alkol tüketimi olan kadınlarda kan ve idrar örneklerinde östrojen seviyelerinin yüksek ve kemik dansitelerinde artmış olduğu saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda erken menarş ile erken menopoz arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Irk, parite ve boy uzunluğunun da menopoz yaşına bir etkisi olmadığı bir çok çalışmada bildirilmiştir. Ancak paritenin artmasıyla birlikte menopoz yaşının geciktiğini gösteren çalışmalarda vardır (Leon Speroff and Fritz 2014a). Ağır fiziksel çalışma ile erken menopoz arasında ilişki yoktur. Yüksek yerlerde yaşam ile erken menopoz arasında ilişki olduğu görülmüştür. İlginç olarak sol elini kullanan kadınların sağ elini kullananlara göre daha erken menopoza girdiği de bildirilmiştir.

Abdominal histerektomi geçiren kadınlarda veya endometrial ablasyon yapılan kadınlarda over kan akımının bozulmasına bağlı premature overyan yetmezlik görülmektedir. Fakat yapılan tek prospektif çalışmada cerrahiden sonraki 2 yıl boyunca FSH değerlerinde bir yükselme görülmemiştir (Siddle, Sarrel, and Whitehead 1987) .

## 2.3. MENOPOZDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

### 2.3.1. Fizyopatoloji Ve Endokrin Değişiklikler

Kadın reproduktif hayatı boyunca medial bazal hipotalamusun arcuat nükleusundan pulsatil olarak GnRH ( gonodotropin releasing hormon) salgılanır. Bu hormon siklik FSH ve LH salınımını düzenlemek için hipofizdeki gonodotroplar üzerindeki GnRH reseptörlerine bağlanır. Gonodotropinler östrojen, progesteron, inhibin gibi over steroidlerinin salınımını uyarır. Reprodüktif dönem boyunca östrojen ve progesteron negatif ve pozitif feedback etki ile hipofizde gonodotropinlerin üretimi ve GnRH salınımının amplitüd ve sıklığını düzenler. Granüloza hücrelerinde üretilen inhibinin de FSH üzerinde anlamlı derece negatif feedback etkisi vardır. Bu denge düzenli menstrüel siklusların oluşmasını sağlar.

Kırkı yaşların sonunda, erken menopozal geçiş döneminde ( evre-2) ovuluar sıklulardan menopoza geçiş başlar. FSH değeri hafif yükselir. Bu başta yüksek östrojen seviyeleri ile birlikte artmış overyan folikül cevabına sebep olur. Östrojen seviyeleri geç menopozal geçiş evresine kadar fazla düşüş göstermez. Perimenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen düzeyleri değişen FSH seviyeleri ile dalgalanmalar gösterebilir ve 35 yaşından daha küçük kadınlardaki değerlerden daha yoğun değerlere ulaşabilir. Perimenopozal dönemde yükselmiş FSH seviyelerine azalmış östrojenden çok azalmış inhibin seviyeleri neden olur.

Menopozal geçişin başlarında progesteron seviyesi düzenli menstürasyona rağmen üreme yaşlarının ortasındaki kadınlardan daha düşüktür. Testesteron seviyesinde anlamlı değişiklik gözlenmez (Santoro et al. 2004).

Tablo 2 : Steroidlerin kandaki oranları

	Üreme Dönemi	Postmenopozal	Ooferektomize
Androstenedion	2-3 mg/gün	0,5-1,5 mg/gün	0,4-1,2 mg/gün
Dehidroepiandrosteron	6 - 8 mg/gün	1,5 - 4 mg/gün	1,5 - 4 mg/gün
Dehidroepiandrosteron sülfat	8 - 16 mg/gün	4 - 9 mg/gün	4 - 9 mg/gün
Testesteron	0,2 - 0,25 mg/gün	0,05 - 0,18 mg/gün	0,02 - 0,12 mg/gün
Östrojen	0,350 mg/gün	0,045 mg/gün	0,045 mg/gün

(C Longcope, Jaffee, and Griffing 1981)

Tablo 3 : Menopoz döneminde dolaşımdaki hormon seviyelerindeki değişim

	Premenopozal	Postmenopozal
Östradiol	40 -400 pg/ml	10 20 pg/ml
Östron	30 - 200 pg/ml	30 - 70 pg/ml
Testesteron	20 - 80 pg/ml	15 - 70 pg/ml
Androstenedion	60 - 300 pg/ml	30 - 150 pg/ml

(Meldrum et al. 1981; Rannevik et al. 1995)

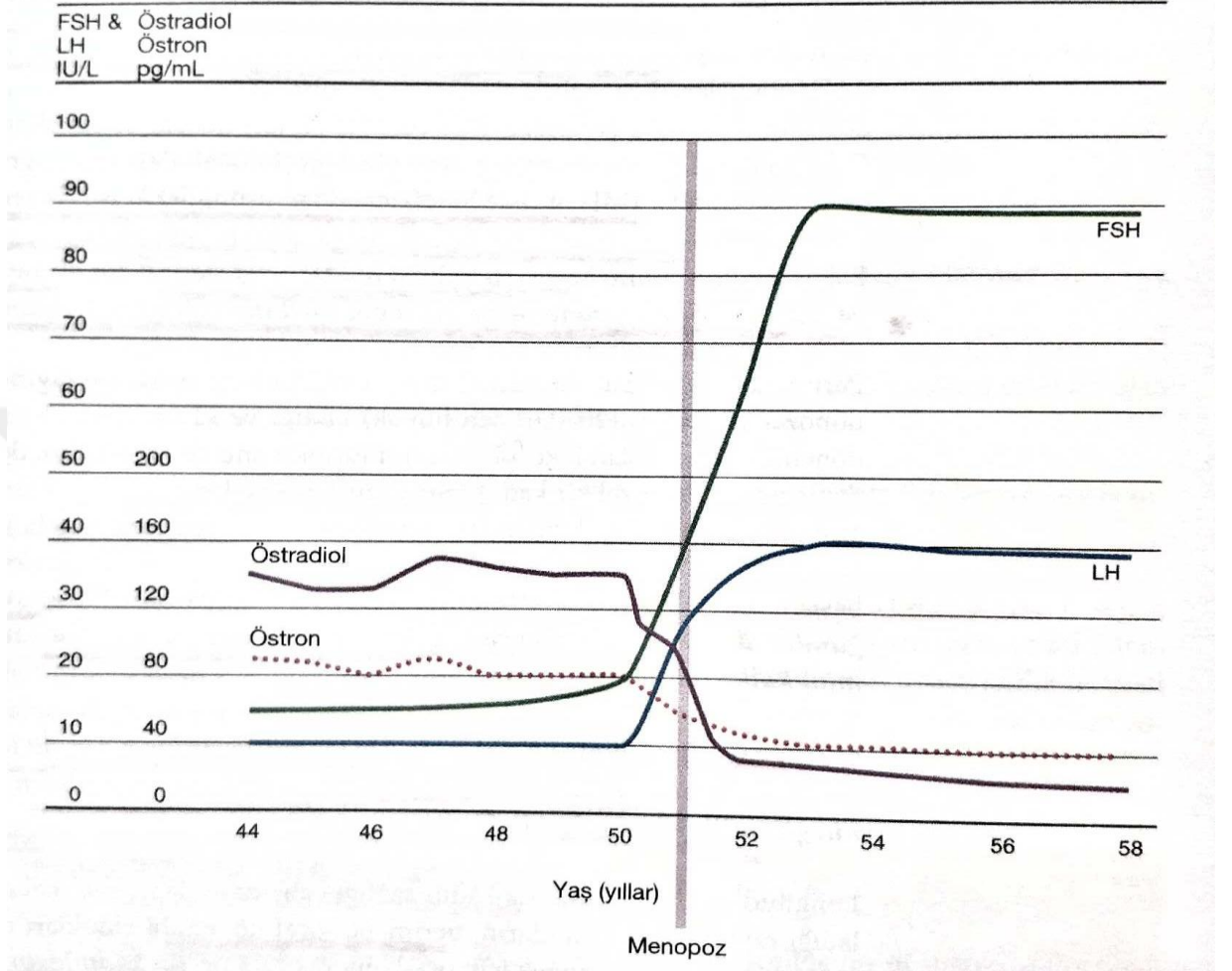
Geç menopozal geçiş döneminde kadınlarda folikülogenezde bozulma başlar ve anovulasyon sıklaşır. Overyan foliküllerde hızla artan kayıp görülür. FSH seviyesinde artışla birlikte görülen bu değişimler yaşlanan foliküllerin inhibin salgılama kabiliyetinin azaldığını gösterir (Reyes, Winter, and Faiman 1977) .

Menopozda overyen yetersizliğe bağlı (evre + 1b) overyan steroid salınımı durur. Buna bağlı dolaşımdaki FSH ve LH seviyeleri reproduktif dönemin yaklaşık dört katı kadar artar (Klein et al. 1996).

Sekonder ve preantral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınan bir glikoprotein olan AMH overyan rezervin güvenilir bir belirteçidir ve menopozda önemli bir şekilde azalır (Hale et al. 2007).



Grafik - 1 : perimenopozal geçiş ( ortalama hormon seviyeleri)



Düzenli foliküler aktivasyon üreme yıllarının sonuna doğru hızlanır. Geç 30'lu erken 40' lı yaşlarda over foliküllerinde çok hızlı bir azalma başlar. Bu dönemde overdeki folikül sayısı yaklaşık 25000'dir. Bu süreç folikül olmayan menopoza dek devam eder. Menopoz yaşa bakılmaksızın folikül sayısı 1000'in altına düştüğünde olmaktadır.

Nadir olarak bu dönemde korpus luteum formasyonu ve fonksiyonu devam edebilir. Perimenopozal kadın FSH ( $>20$  IU/L) ve LH ( $>30$  IU/L) seviyelerini görene dek gebelik istemiyorsa korunmalıdır.

Dihidroepiandrosteron sülfatın (DHEAS ) tamamı adrenal bezden salınır. Yaşla birlikte adrenal bezden salınımı azalır. Androstenodion, pregnenolon gibi adrenal hormon düzeylerine üreme yılları boyunca overler destek olur. Menopozdan sonra bu hormonların sentezi sadece adrenal bezden olur.

Endometriumdaki mikroskopik değişiklikler östrojen ve progesteronun sistemik düzeyleri ile alakalı değişir. Menopozal geçişin geç dönemlerinde anovulasyon sıktır ve endometrium progesteron tarafından karşılanmamış östrojen etkisi gösterir. Bu dönemde yapılan endometrial örneklemelerin patoloji sonucu sıklıkla proliferatif yada düzensiz proliferatif değişiklikler şeklindedir.

### **2.3.1.1. Klimakterik Dönemde Kanama Düzensizlikleri**

Perimenopozal geçiş döneminde disfonksiyonel uterin kanama sıklıkla görülür. SWAN çalışmasında, erken perimenopozal dönemde bile siklusların erken dönemde sık, geç dönemde seyrek olmak üzere %20'sinin anovulatuvar olduğunu göstermiştir. Düzensiz kanamalar çoğunlukla anovulasyona bağlı iken yoğun menstrüel kanamalar obezite ve uterin anomaliler ile ilişkilidir.

Çoğunlukla kanama düzensizliklerinin sebebi progesteron tarafında karşılanmamış östrojene non-neoplastik dokunun gösterdiği tepki olsa da endometrial kanser ya da hiperplazi gelişme riski göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm kadınlarda menopoz durumuna bakılmaksızın anormal uterin kanamanın etyolojisi saptanmalıdır. Menopozal geçiş dönemindeki kadınlarda yıllık endometrium kanseri sıklığı %0,1 iken anormal uterin kanaması olan kadınlarda risk % 10'a yükselir ((Baruch) Lidor et al. 1986).

Transvajinal sonografi ile endometrium değerlendirilmesi anormal uterin kanamada yeri olan bir uygulamadır. Postmenopozal kadında  $\leq 4$  mm endometrial kalınlık endometrium kanserini % 99'luk bir negatif öngörü ile dışlar. Endometrial biyopsi  $>4$  mm endometrial kalınlığı ve anormal uterin kanaması olan postmenopozal kadınlara önerilir.

Organik bir neden ortaya konulamadığında hastanın tedavisi yaşına ve endometrial doku bulgularına göre yapılır. Proliferatif veya hiperplastik ( atipi ve displazi içermeyen ) endometrium ile bağlantılı olarak perimenopozal disfonksiyonel uterin kanama gören kadınlarda her ayın ilk 14 gününde günlük olarak verilen 5 - 10 mg medroksiprogesteron asetat veya 200 mg mikronize progesteron tedavisi mutlaka yapılmalıdır. Eğer hiperplazi varsa 3 - 4 ay sonra takip aspirasyon küretaj yapılmalıdır. Aylık progesteron tedavisi hiperplastik değişiklikleri geri döndürdüğünde ( % 95 - 98 başarılı bulunmuştur. ) ve düzensiz kanama kontrol altına alındığında tedaviye çekilme kanamaları kesilene kadar devam edilmelidir.

Sağlıklı, kan basıncı normal olan ve sigara kullanmayan kadınlarda düşük doz oral kontraseptif kullanımı aynı zamanda hem kotrasepsiyon hem de irregüler, ağır anovulatuvar kanamaya, endometrial hiperplazi ve neoplaziye karşı koruma sağlayacaktır.

Levonorgestrelli rahim içi araçlar oral progestinlere daha az yan etki ile üstünlük sağlar ve tedavide bir seçenek olarak düşünülebilirler.

### 2.3.2. Termoregülasyon Merkezi Değişiklikleri

Yaşam kalitesini etkileyebilen menopoza semptomlarının birçoğu termoregülasyon ile ilgili semptomlardır. Sıcak basması terimi baş, boyun ve göğüs derisinin ani kızarması ile birlikte yoğun olarak vücut sıcaklığında artma hissi ve bazende yoğun terleme olarak tanımlanmaktadır. Sıcak basmaları gece vakti daha sık ve ciddidir ; kadını uykudan uyandırır. Süresi birkaç saniyeden birkaç dakikaya değişebileceği gibi nadiren bir saati bulabilir. Semptomlar serin bir ortamda sıcak ortama göre daha seyrek, hafif ve kısa süreli görülebilir (Kronenberg 1990).

Kronenberg (1990) yayınlanmış tüm epidemiyolojik çalışmaları derleyerek menopozal geçiş döneminde kadınların %11 ile 60'ında vazomotor semptomlar olduğu sonucuna varmıştır. Massachusetts Kadın Sağlığı Çalışmasında ( Massachusetts Women's Health Study ) premenopozal dönemde %10 olan vazomotor semptom sıklığı, menstrüel kanamanın son bulmasıyla yaklaşık %50 'ye yükselmiştir (Sonja M. McKinlay, Brambilla, and Posner 1992). Sıcak basmaları son menstrüel kanamadan yaklaşık 2 yıl önce başlar ve bu kadınların %85'inde semptomlar bir yıldan fazla sürer. %25 ile 50'sinde sıcak basmaları 5 yıl, %15'inde 15 yıldan fazla devam edebilir (Kronenberg 1990).Yapılan longitudinal çalışmalar sıcak basmalarının sigara, artan vücut kitlesi, ırk, düşük egzersiz seviyesi, depresyon, yüksek FSH ve düşük östrojen seviyesi, sosyoekonomik durum ve premenstrüel sendromla ilişkili olabileceğini göstermiştir (Ellen B Gold et al. 2006; Janet R Guthrie et al. 2005).

Sıcak basmaları ile ilgili termoregülatuar ve kardiyovasküler değişiklikler çok iyi tanımlanmıştır. Genellikle 1 - 5 dk sürer ve periferik vazodilatasyon nedeniyle cilt sıcaklığı yükselir (Kronenberg 1990). Bu değişiklik cilt sıcaklığının 1 - 1,5 °C arttığı el ve ayak parmaklarında belirgindir. Kadınların çoğu vücutun üst kısmı ve yüzden vücuda dağılan ani bir sıcak dalgası hisseder. Terleme de vücutun üst kısımlarından başlar ve sıcak basması olan kadınlarda %90 görülür (Robert R. Freedman 2001)..

Sıcak basmalarıyla birlikte hem uykudayken hem de uyanıkken sistolik kan basıncında artma bildirilmiştir (Gerber et al. 2007). Ayrıca terlemeyle ve periferik vazodilatasyonla eş zamanlı olarak kalp hızı dakikada 7 ile 15 vuru arasında artar. Bu

değişiklikler sıcak basması başladıktan sonra üç dakika içinde zirve yapar. Terleme ve periferik vazodilatasyonla birlikte metabolik hızda da artış olur. Sıcak basmalarına sinirlilik, anksiyete, çarpıntı ve panik de eşlik edebilir. Sıcak basmasının başlamasından 5 ile 9 dakika sonra periferik vazodilatasyon ve terlemeyle vücut ısısı 0.1 ile 0.9 derece azalır ve bu durumda kadın üşüyebilir (Molnar 1981) . Cilt sıcaklığı yavaş yavaş normale döner, bazen 30 dakika kadar sürebilir.

### **2.3.2.1. Vazomotor semptomların patofizyolojisi**

Sıcak basmasının patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (G. A. Bachmann 2005). Hipotalamusta medial preoptik bölge insanlarda ısı kaybının temel mekanizması olan terleme ve vazodilatasyonun düzenlenmesinden sorumlu termoregülatuar nükleusu içerir. Isı değişikliklerine maruz kalındığında bu nükleus ısı kaybetme mekanizmalarını aktifleştirir ve bu termoregülatuar zon vücut sıcaklığının normal aralıkta kalmasını sağlar. Vazomotor semptomlara bu merkezin bazı fonksiyon bozukluklarının sebep olduğu düşünülmüştür. Sıcak basması birikmiş vücut ısının bir salınımı değil, sıcaklık salınım mekanizmalarının ani ve uygunsuz uyarılmasıdır

Östrojenler sıcak basmalarında önemli rol oynar. Düşük östrojen konsantrasyonlarından çok, östrojen çekilmesi veya seviyesindeki dalgalanmalar sıcak basmalarında rol oynar (Erlık, Meldrum, and Judd 1982; øverlie, Finset, and Holte 2002). Sıcak basmaları ve östrojen azalması arasındaki ilişki klinik olarak östrojen tedavisinin etkinliği ve gonadal disgenезili hipoöstrojenik kadınlarda sıcak basmasının görülmemesi ile desteklenir.

Nörotransmitter düzeylerindeki değişikliklerin sıcak basmalarına neden olabileceği düşünülmüştür (Robert R. Freedman 2001). Değişmiş nörotransmitter seviyelerine bağlı dar bir termoregülatuar zon ve azalmış bir terleme eşiği oluşabilir. Vücut sıcaklığındaki hafif değişikliklerde bile ısı kaybı mekanizmaları tetiklenebilir. Beta endorfin seviyelerindeki değişimler ve diğer nörotransmitterler hipotalamusta termoregülatuar merkezi etkileyerek bazı kadınların sıcak basmalarına daha yatkın olmasına sebep olur (Pinkerton, Stovall, and Kightlinger 2009).

Norepinefrin, termoregülatuar sıcak basmaları ile ilişkili ısı kaybı mekanizmalarının tetiklenmesi ve termoregülatuar eşik değerin düşürülmesinden sorumlu en önemli nörotransmitter olarak görülmektedir (Rapkin 2007). Norepinefrin metabolitlerinin plazma seviyelerinin sıcak basması öncesi ve esnasında arttığı görülmüştür. Norepinefrin enjeksiyonunun vücut sıcaklığını arttırdığı ve ısı kaybetme yanıtını uyardığı görülmüştür (R R Freedman, Woodward, and Sabharwal 1990). Aynı zamanda norepinefrin düzeyini azaltan ilaçlar vazomotor semptomları da azaltabilir(Laufer et al. 1982)

Östrojen düzeylerindeki menopoza bağlı azalmanın hipotalamik alfa 2- adrenarjik reseptörleri azalttığı gösterilmiştir (Robert R. Freedman 2001). Artan norepinefrin

düzeylerinin neden olduğu presinaptik alfa 2- adrenarjik reseptörlerdeki azalmanın, vazomotor semptomlara neden olduğu ileri sürülmüştür.

Sıcak basmalarının patofizyolojisi ile ilgili diğer bir nörotransmitter serotonindir (Słopień, Męczekalski, and Warenik-Szymankiewicz 2003). Östrojen seviyesindeki dalgalanmalar hipotalamik serotonin 5-HT<sub>2A</sub> reseptörünün duyarlılığını artırabilir. Östrojen çekilmesi, hipotalamusta serotonin reseptörlerinin upregülasyonunu izleyen azalmış kan serotonin düzeyi ile ilişkilidir. Spesifik serotonin reseptörlerinin aktivasyonu ile sıcak kaybı olduğu gösterilmiştir (Gonzales and Carrillo 1993). Ancak, merkezi düzenleyici yolaktaki serotoninin rolü karmaşıktır. Çünkü bazı serotonin reseptörlerine bağlandığında , diğer tip serotonin reseptörleri üzerinde negatif feedback etki ortaya çıkabilir (G. A. Bachmann 2005) serotonin aktivitesinde değişimin etkisi reseptör tipine bağlıdır.

Yapılan çalışmalar östrojen düzeyindeki azalma ve dalgalanmaların, inhibitör presinaptik alfa 2- adrenarjik reseptörlerin azalmasına ve hipotalamustan norepinefrin ve serotonin salınımında artışa neden olduğunu göstermiştir. Norepinefrin ve serotonin ise termoregülatuar nükleusun eşik değerini düşürerek ısı kaybetme mekanizmalarının vücut ısısındaki çok hafif değişikliklerle bile tetiklenmesini sağlar.

Sıcak basması ile birlikte LH seviyesinde yükselme olur. LH yükselmesi ve beyindeki sıcaklık değişimi ile ilgili ilişki anlaşılamamıştır. Hipofizektomi sonrası sıcak basmalarının görülmesi mekanizmanın direkt olarak LH alınımla ilgili olmadığını göstermiştir. Sıcak basmasını stimüle eden olay hipotalamusta GnRH sekresyonunu da uyarır ve LH seviyesinde yükselme yaşanır. Bunun da hipotalamusta nöronal ve otonomik aktiviteyi artıran nörotransmitterlerle ilgili olduğu düşünülmüştür (Robert R Freedman 1998).

Menopoz ve hormonal tedavi ile ilgili yapılan çalışmalarda sıcak basması da dahil birçok semptomda görülen plasebo etki dikkat çekicidir. İngiltere'de yapılan randomize , plasebo kontrollü bir çalışmada östrojen implantları ile tedavi edilen ve tekrarlayan implant uygulamaları yapılan kadınlar ile plasebo alan kadınlar arasında fiziksel ve psikolojik semptomlar arasında bir fark saptanmamıştır (Pearce et al. 1997).

### **2.3.2.2. Vazomotor semptomlar için risk faktörleri**

İrk / etnik köken, vücut kitlesi, sigara ve cerrahi menopoz gibi birçok risk faktörü sıcak basmalarında artış olasılığı ile ilişkilidir. Cerrahi menopozda sıcak basmaları ooferektomiden sonraki bir yıl süresince %90 sıcak basma olasılığı ile ilişkilidir. Semptomlar doğal menopozdan daha şiddetli olabilir. Sıcak basmaları, beyaz kadınlarda Afrika kökenli Amerikalı kadınlardan daha az görülürken Asyalı kadınlardan daha fazla görülür (E. B. Gold et al. 2001; Kuh, Wadsworth, and Hardy 1997).

Vücut kitlesi ve sıcak basmaları arasındaki ilişki net değildir. Yapılan çalışmalarda bazı araştırmacılar zayıf kadınlarda bazı araştırmacılar kilolu kadınlarda sıcak basmalarının daha fazla olduğu göstermiştir (Erlık, Meldrum, and Judd 1982; Thurston et al. 2007; Wilbur et al. 1998). Erken menopoz, sigara, dolaşımda düşük östrojen seviyeleri, sedanter yaşam tarzı ve selektif östrojen reseptör modülatörlerinin kullanımını diğer risk faktörleridir (G. A. Bachmann 2005). Ayrıca yüksek çevre ısısına maruz kalan kadınlarda, daha sık ve şiddetli sıcak basmaları oluşabilir. 31°C de sıcak basmaları 19°C'ye göre 4 kat fazla gösterilmiştir (Randolph et al. 2005).

### **2.3.3. Ürogenital Değişiklikler**

menopozal geçişte ürogenital atrofi semptomları, vajinal kuruluk, pruritus, disparoni kadının yaşam kalitesini etkileyen yaygın semptomlardandır. prevalansı %10 ile %50 arasında değişir (Levine, Williams, and Hartmann 2008). Östrojen reseptörleri vulva, vajina, mesane, üretra, pelvik duvar kas sistemi ve endopelvik fasyada gösterilmiştir. Bu yapılar hipotalamik amenore, laktasyon, potpartum dönem ve menopozdan sonra oluşan östrojen azalmasına karşı duyarlı değildirler.

Östrojenin azalması ile birlikte vajina kollejen ve yağ dokusu kaybeder, su tutabilme yeteneği azalır (Sarrel 2000). Vajinal duvarlar çekilirken rugalar düzleşir, vajina düz duvarlı soluk pembe bir görünüm kazanır. Yüzey epiteli dış fibröz tabakasını kaybeder ve sadece bir hücre tabakasından oluşacak şekilde inceler. Yüzeyel ve bazal hücreler arasındaki oran belirgin şekilde düşer. Sonuç olarak vajinal yüzey kırılğan hale gelir ve minimal travmada kanamaya yatkın hale gelir. Vajinal duvarlarda bulunan kan damarları daralır ve sebace bezlerde oluşan sekresyonlar azalır. Zamanla vajinanın kendisi kontrakte olur ve esnekliğini kaybeder. Ek olarak vajinal ph daha alkali olur ve 4,5'den büyük bir ph tipik olarak östrojen yetersizliğinde görülür (Caillouette et al. 1997; Roy et al. 2004). Alkali ph vajina çevresini laktobasiller için daha elverişsiz bir hale getirir ve ürogenital ve fekal patojenlerle daha duyarlı hale gelir.

Vajinal değişimlere ek olarak menopozal geçişin sonlarına doğru östrojen üretiminin azalmasına bağlı, vulvar epitel aşamalı olarak atrofiye uğrar ve sebace salgılar kesilir. Labia majordeki subkutan yağlar kaybolur, introital daralmaya daha sonra stenoza, labia minora füzyonuna, idrar yolu ve klitoral prepüsün retraksiyonuna ve çekilmeye yol açar (Mehta And Bachmann 2008). Bu değişimlere bağlı tekrar eden idraryolu enfeksiyonları, disparoni, rahatsızlık, kaşıntı, vajinal kuruluk görülür (Levine, Williams, and Hartmann 2008).

#### **2.3.3.1. Disparoni ve cinsel disfonsiyon**

Disparoni ve diğer cinsel disfonsiyon biçimleri menopozdaki kadınlarda sık görülür. ağırlı cinsel ilişkinin, libido kaybı uyarılma bozukluğu ve anorgazmi gibi cinsel so-

runlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (Laumann, Paik, and Rosen 1999). Disparoni genellikle overyan hormonların kaybıyla gelişen vajinal kuruluk ve mukozal atrofiye bağlansa da prevelans çalışmaları kadında orta yaşla birlikte cinsel fonksiyonun tüm yönerinde azalma olduğunu göstermiştir (Lorraine Dennerstein and Hayes 2005).

Cinsel olarak aktif 1480 postmenopozal kadının incelendiği araştırmada kadın cinsel disfonksiyonu %55, vulvovajinal atrofi prevelansı %57 bulunmuştur (Levine, Williams, and Hartmann 2008). Ayrıca cinsel disfonksiyonu olan kadınların olmalarıya göre 4 kat daha fazla vulvovajinal atrofiye sahip olma oranının olduğu saptanmıştır. Östrojenin azalmasıyla birlikte vajinal kayganlıktaki azalma atrofik vajinit için büyük risk oluşturur ve cinsel ilişki ile vazokonjesyon ile kan akımında azalma görülür.

İnkontinans ve prolapsus gibi durumlar cinsel bozuklukla yakından ilişkilidir (Salonia et al. 2004). Üriner inkontinansı olan kadınların pelvik duvar hipotonus bozukluğu olma olasılığı yüksektir. Pelvis stabilitesini bozan bu durum derin penetrasyonda ağrıya neden olabilir. Genellikle sık tuvalete çıkan, konsitipasyon ve vajinismus sahibi hastalarda görülen hipertonic ya da dissinerjik pelvik duvar, cinsel ilişki esnasında sürtünmelerle ve yüzeysel bir ağrı ile ilişkilendirilir (Victoria L. Handa et al. 2004).

Artrit, kalça, bel ağrısı ya da fibromiyalji gibi hastalıkları olan kadınlarda cinsel ilişki ile pelvik ya da vajinal ağrı oluşabilir. Kronik pelvik ağrı da cinsel işlev bozukluğuna sebep olabilir.

### **2.3.3.2. Üriner değişiklikler**

Pelvik taban kasları ve ligamentlerin çoğunda östrojen ve progesteron reseptörleri vardır. Geç menopozda ya da ooferektomiden sonra düşük östrojen seviyesine bağlı atrofi, dizüri, sıkışma hissi ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu gibi semptomlara sebep olabilir (Notelovitz 1989).

Üretra ve mesane mukozasındaki incelme, dizüri, sıkışma inkontinansı ve sık idrara çıkmaya neden olarak uretrite neden olabilir. Menopozda görülen atrofik değişikliklerin neden olduğu uretral kısılma stres üriner inkontinansa neden olabilir. Östrojen tedavisinin uretral mukoza üzerine olan direkt etkisinin hastaların %50'sinden fazlasında üriner inkontinansı azalttığı ve tedavi ettiğini gösteren çalışmalar vardır (Bhatia, Bergman, and Karram 1989). SWAN çalışmasında inkontinansı olan kadınların %15'i perimenopozda semptomlarda kötüleşme bildirmiştir. Bununda en büyük nedeni kilo alımı olarak görülmüştür. Orta yaşta üriner inkontinansın nedeni olarak hormonal değişikliklerden çok diabet ve kilo alımı sebep olarak görülmüştür.

Menopozal geçiş dönemindeki kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada stres ve urge inkontinans oranında kısmi bir artış bulunmuştur (Waetjen et al. 2009). Ancak, diğer çalışmalar menopoz ve inkontinans arasında ilişki saptamamışlardır. 45 ve 55 yaşları arasındaki kadınları kapsayan kesitsel bir çalışmada inkontinans prevalansı %15 olarak saptanmıştır (Sherburn et al. 2001). İnkontinans ile ilgili risk faktörleri, jinekolojik cerrahi, multiparite, yüksek vücut kitle indeksi, idrar yolu enfeksiyonlar ve kabızlık olarak ortaya konmuş ve menopoz döneminin artmış idrar inkontinansı ile ilgili olup olmadığını görmek üzere çalışmaya alınan 373 kadın 7 yıl boyunca izlenmiştir. Toplam inkontinans sıklığı %35 bulundu ve menopozla ilişkili artış saptanmadı. Çalışma da inkontinansın histerektomi ile ilişkisi oldukça fazlaydı.

Yaşla birlikte pelvik organ prolapsusu oranları da artar ve bunun östrojen eksikliği ile doğrudan bir ilişkisi yoktur.

#### **2.3.4. Kardiyovasküler Değişiklikler**

Kadın ölümlerinin başta gelen sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Kardiyovasküler hastalıkların çoğu ana damarlardaki aterosklerozdan kaynaklanır. Risk faktörleri kadın ve erkekler için benzerdir. Değiştirilemez risk faktörleri yaş ve aile öyküsü ike değiştirilebilir risk faktörleri yüksek tansiyon, dislipidemi, obezite, diabet mellitus, sigara, glukoz direnci, kötü beslenme ve yetersiz aktivitedir.

Kadınlar menopozdan önce aynı yaştaki erkeklere göre KVH yönünden çok daha az riske sahiptir. Premenopozal kadınları KVH'dan koruyan nedenler karmaşıktır fakat östrojenin etkisiyle yüksek olan HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)'ye bağlanılabilir. Yetişkin hayatı boyunca kan HDL - kolesterol düzeyi kadınlarda yaklaşık 10 mg/dl daha fazladır ve bu fark postmenopozal yıllar boyunca devam etmektedir. Premenopozal kadınlarda LDL ( düşük dansiteli lipoprotein) düzeyleri erkeklere göre daha düşüktür ama yaşla birlikte bu düzey yavaş yavaş artar ve menopozla birlikte bu artış daha da hızlanır (Campos et al. 1988). Menopozda (cerrahi ya da doğal ) görülen lipid değişiklikleri östrojen tedavisi ile geriye döndürülebilir (Bruschi et al. 1996). Menopozdan sonra 70'li yaşlarda bu koruyucu etki kaybolur ve aynı yaştaki erkeklerle benzer risk sahibi olunur (K. A. Matthews et al. 1989).

Menopoz ve KVH arasındaki ilişki ilk kez 2873 kadını içeren Framingham kohort çalışmasında incelenmiştir (Kannel 1987). Aynı yaş grubundaki pre ve post menopozal kadınlar karşılaştırıldığında postmenopozal kadınlarda KVH riski 2 ile 6 kat fazla bulunmuştur. Ayrıca bu artışın menopoz yaşından bağımsız olduğu görülmüştür. Bu ve diğer veriler östrojenin azalmasının KVH riskinde artışla beraber olduğunu desteklemiştir.



Toplam kolesterol düzeyi 265 mg/dl'den daha yüksek olan kadınlarda, düşük ya da normal düzeyi olan kadınlardan 3 kat daha fazla koroner kalp hastalığı oranına sahiptir. Kadınlarda koroner kalp hastalığının en önemli belirteci düşük HDL- kolesterol seviyeleridir (Brunner et al. 1987; Jacobs et al. 1990; Kannel 1987). Kadınlarda HDL- kolesterol ortalama 55-60 mg/dl'dir ve HDL-kolesteroldeki 10 mg/dl'lik bir azalma, koroner kalp hastalığı riskini %40-50 artırmaktadır (Kannel 1987). Koroner arter hastalığı olan kadınlarda yüksek HDL- kolesterol seviyesi nadirdir fakat görülebilir.

HDL- kolesterol ile ilgili olarak en güçlü belirleyicilik değeri düşük düzeylere sahip bireylerin koroner kalp hastalığı riskinde görülen artıştır. HDL-kolesterol düzeyleri 50mg/dl'den düşük ise kesinlikle endişelenmek gerekir.

Tablo 4 : Optimal kolesterol / lipoprotein profili

Total kolesterol	200 mg/dl
HDL - kolesterol	50 mg/dl'den yüksek
LDL - kolesterol	100 mg/dl'den düşük
Trigliserid	150 mg/dl'den düşük

(Leon Speroff and Fritz 2014a)

Aterojenik lipidlerdeki bu değişiklikler menopozdan sonra olmasına rağmen, total kolesterol ve LDL düzeyler, diyetdeğişiklikleri, östrojen tedavisi ve lipid düşürücü ilaçlar aracılığı ile uygun şekilde düşürülebilir (K. A. Matthews et al. 1994).

Yaşla birlikte pıhtılaşma parametrelerinde değişiklikler meydana gelir. Fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, faktör -7 artar ve pıhtılaşmaya eğilimli bir ortam meydana gelir. Bu da yaşlı kadınlarda KVH ve serebrovasküler hastalık riskinde artışa neden olur.

### 2.3.5. Kemik Metabolizması Ve Yapısal Değişiklikler

İskelet, iki tip kemikten oluşur. Trabeküler kemik, vertebra, pelvis, kalça ve proksimal femur gibi aksiyal iskeletin kemiğidir. Kortikal kemik, periferik iskeletin (kollar ve bacaklar) kemiğidir ve toplam kemiğin %80'ini oluşturur. Kemikler çok aktif organlardır. Kemik remodellenmesi olarak adlandırılan süreç devamlı olarak yapılan resorpsiyon (osteoklastik aktivite) ve kemik formasyonundan (osteoblastik aktivite) oluşur. Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar kemik iliği öncül hücrelerinden köken alır. Osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerinden köken alır ve osteoklastlar hematopoetik beyaz hücre ile aynı kökenden gelirler.

Osteoklast kemik yıkımı yapan tek hücredir. Aktive edilmiş osteoklast kemik yüzeyine kollejen yıkımına neden olan enzimler ve hidroklorik asit salgılar. Bu kemik mineral ayrışmasına ve organik matriksin yıkımına yol açar. Organik matriksten ayrıldıktan sonra osteoklastlar yeniden yerleşir ve kemiğin yüzeyinin diğer tarafında rezorpsiyon ya da apoptoz yapar. Postmenopozal osteoporozda artmış osteoklast aktivitesi nükleer faktör kappa - B alıcı aktivatörü ligand yolu (RANK) ile dengelenir. bu yolun üç ana bileşeni RANK, RANK ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG)'dir.

İlk olarak RANKL osteoblastlar tarafından üretilir. RANKL osteoklastların yüzeyinde bulunan RANK' a bağlanır (Bar-Shavit 2007). RANK'ın bu aktivasyonu osteoklast oluşumu, işlevi ve sağ kalımına olanak sağlar. RANKL kemik yıkımının genel düzenleyicisidir.

OPG osteoblastlar tarafından salgılanır ve RANKL'ın doğal inhibitörüdür. OPG, RANKL bağlayabilir. OPG'ye bağlandığında RANKL yeniden RANK'a bağlanamaz. Bu yolla RANK'ın aktivasyonu engellenmiş olur dolayısıyla osteoklastik aktivite engellenmiş olur. Kemik yeniden yapılanması dengelenir (Kostenuik 2005). Sitokinler ve belirli hormonlar RANKL'ın salınımını uyarırlar. Östrojen bu işlemin bir düzenleyicisidir.

### **2.3.5.2. Osteopeni ve osteoporoz**

Osteoporoz düşük kemik kitlesi ve kemiğin mikromimarisinde bozulmayla giden, kemiğin kırılabilirliğinde ve sonuçta kırık riskinde artmayla karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Kemik kitlesindeki azalma tipik olarak trabeküler kemiklerde, osteopeni ise osteoporozun öncüsüdür.

Osteoporoz yaşlılarda major bir halk sağlığı problemidir. Şuanda 44 milyon Amerikalıyı tehdit etmekte ve 10 milyon (kadınlarda erkeklere göre 4 kat fazla) Amerikalıyı etkilemektedir. ABD'de postmenopozal beyaz kadınların %30'unda osteoporoz mevcuttur. 80 yaş ve üzeri kadınlarda ise osteoporoz sıklığı %70'e kadar yükselmektedir. Türkiye'de 2011 yılında tamamlanan FRACTURK çalışmasına (DXA ile KMY) göre; osteoporozun 50 yaşlarında %3-4 oranında, 80 yaşında %30'un üzerinde olduğu gösterilmiştir.

### **2.3.5.3. Osteoporozun patofizyolojisi**

Osteoporozda kemik dayanıklılığını kemik mineral yoğunluğu (KMY) belirler. Kemik kırık riskini saptamak için KMY ölçümü etkili bir araçtır. Ancak, kemik dayanıklılığını ve kırık riskini, yeniden yapım oranı, mikromimari, minerilizasyon, hasar birikimi ve matriks kalitesi gibi diğer özellikler de etkiler (Kiebzak and Miller 2003).

Primer osteoporoz, yaşlanma ve menopozal östrojen eksikliğiyle ilişkili kemik kaybını tanımlar. Menopozdan sonra östrojen seviyesindeki azalmaya bağlı östrojenin kemik yıkımı üzerindeki düzenleyici etkisinin kaybolmasıyla kemik kaybında artış görülür ve bu artış erken postmenopozal dönemde oldukça hızlıdır (J. Christopher Gallagher et al. 2002). Postmenopozal osteoporoz; yüksek dönüşüm hızlı tip yani kemik rezorpsiyonu, osteoklastik aktivitenin arttığı yapımın azalmasıyla ilgili, senil osteoporoz ; düşük dönüşüm hızlı tip, kemikte yıkımın artmasından çok osteoblastik aktivitenin azalmış olmasıyla ilgilidir. Osteoporoz, diğer hastalıklar ya da ilaç kullanımına bağlı gelişirse sekonder osteoporoz terimi kullanılır (Stein and Shane 2003).

Hem yaşlanma hem de östrojenin azalması, osteoklastik aktivitede artmaya neden olur. Ayrıca kalsiyum alımındaki azalma ya da bağırsaklarda kalsiyum emiliminin bozulması, iyonize kalsiyumun serum seviyesini azaltır. Bu azalmaya bağlı serum kalsiyum seviyesini artırmaya yönelik, kemikten kalsiyum serbestleştirmek üzere osteoklastik aktiviteyi arttırmak için paratiroid hormon (PTH) salınımı uyarılır. Artan PTH düzeyleri D vitamini sentezini uyarır. D vitamini ise osteoklastik aktiviteyi artırarak, bağırsaktan kalsiyum emilimini artırarak ve böbrekten kalsiyum geri emilimini uyararak kan kalsiyum seviyesini artırır (Holick 2007).

postmenopozal kadınlarda kalsiyum desteği yeterli kan kalsiyum düzeyine sahip olarak kemik yıkımı üzerine PTH etkilerini engellemek için önerilmelidir. Ayrıca D vitamini desteği de önerilmelidir. D vitamini osteoklastik aktiviteyi artırsa da bağırsaktan kalsiyum emilimi ve böbrekten kalsiyum geri emilimiyle toplam pozitif etkisi kemik kaybını önlemede etkili olur.

#### **2.3.5.4. Osteoporozun tanısı**

Kemik kitlesini saptamak için KMY kullanılır ve genellikle lomber vertebra, radius ve kalça Dual Enerji X-ray Arbsobsiometri (DEXA) ile ölçülür (Marshall, Johnell, and Wedel 1996). Lumber vertebra esas olarak iskelet sisteminin %20'sini oluşturan trabeküler kemik içerir. Kortikal kemikten daha az yoğun ve daha hızlı yenilenme hızına sahip olduğu için ani kemik kayıplarını göstermede bu bölge değerlendirilebilir. Büyük trokanter ve femur boynu hem trabeküler hem kortikal kemik içerir ve yaşlı kadınlarda kalça kırığı riskini saptamada idealdir (Miller et al. 2002).

T skoru; hasta ile ortalama genç adult pik kemik kitlesi arasındaki standart sapmalıdır. Ne kadar negatif olursa kırık riski o kadar artar.

Z skoru; hasta ile aynı yaş ve kilodaki ortalama kemik kitlesi arasındaki standart sapmalıdır. -2.0'dan düşük Z skoru ( aynı yaştaki normal popülasyonun %2,5'i) postmenopozal kemik kaybı dışında sebepler için tanısal değerlendirme gerektir (Faulkner, von Stetten, and Miller 1999).

Postmenopozal kadınlardaki kemik dansite ölçümünün klinik ilişkisi T skoru kullanılarak tahmin edilmektedir. Daha genç kadınlar için, yorum Z skoru kullanılarak yapılır.

Tablo 5 : Kemik mineral yoğunluğunun yorumlama kriterleri

Normal KMY	+2.5 ile 1.0 arasındaki T-skoru olarak tanımlanır.
Osteopeni	-1.0 ile -2.5 (dahil) arasındaki T -skoru ile ilişkilidir.
Osteoporoz	< -2.5 T-skoru olarak tanımlanır.

Ulusal Osteoporoz Vakfı'ndan , 2010.

KMY ve kırık riski arasındaki ilişki, birçok büyük çalışmada hesaplanmıştır. Marshall ve arkadaşları (1996) yapılan bir metaanaliz, henüz kırığı olmayan hastalarda KMY'nin kırık riskini en kolay hesaplayan belirteç olduğunu göstermiştir. normal düzeyin altındaki her KMY standart sapması için, kırık riski yaklaşık ikiye katlanır.

Tablo 6 : Osteoporozun sekonder nedenleri ve önerilen testler

Primer hiperparatiroidi	Paratiroid hormon, kalsiyum, fosfor, alkelen fosfatazın serum düzeyleri
Kronik böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidi	Böbrek fonksiyon testleri
Hipertiroidi	Tiroid fonksiyon testleri
Artmış kalsiyum atılımı	Kalsiyum ve kreatinin konsantrasyonlarını değerlendirmek için 24 saat idrar toplanması
Hiperkortikolizm Alkol bağımlılığı Metastatik kanserler	Dikkatli öykü Gerektiğinde uygun laboratuvar testleri
Osteomalazi	Kalsiyum, fosfor, alkelen fosfataz ve 1,25- dehidroksivitamin D'nin serum düzeyleri

FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) olarak bilinen DSÖ'nün kırık riski değerlendirme aracı farklı bölgeler için kalibre edilmiştir. Algoritma sadece ilaç almayan hastalara uygulanabilmekte ve 10 yıllık major kırık riskini ve yaşlı bireyin 10 yılda kemik kaybına bağlı olan kırık olasılığını gösterebilir. FRAX'ın klinik kullanımı rehberlerde major bir değişiklik yapmamıştır (Dawson-Hughes et al. 2008).

Osteoporotik kırıklar için risk faktörleri birbirinden bağımsız değildir. Osteoporotik kırıklar sıklıkla 65 yaş üstü kadın ve erkeklerde meydana gelir. 50 yaşından sonra

osteoporoz için başlanan tedavi kemik kaybını önlemede ya da geri döndürebilmektedir.

Kırık öyküsü kişiyi başka bir kırık için riskli hale getirir. Kırık riskinde, belirlenen yaşa, kırık sayısına ve yerine göre 1,5-9,5 kat artış olur (Melton III et al. 1999). Vertebra kırığının varlığı, ikinci bir vertebra kırığı riskini en az 4 kat artırır.

Yaşlanma ile kırık riski artar. 45 ile 85 yaşları arasındaki kadınlarda 10 yıllık sürede ön kol, humerus, vertebra veya kalçada kırık olma olasılığı 8 kat artmıştır (Kanis et al. 2001).

Osteoporoz menopoz dönemindeki beyaz kadınlarda daha sıktır. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme İzlemi ( Third National Health and Nutrition Examination Survey ) verileri riskin Asyalı ve İspanyol kökenli olmayan beyaz kadınlarda yüksek, İspanyol kökenli olmayan siyah kadınlarda ise düşük olduğunu göstermiştir (Looker et al. 1997).

Osteoporozda genetik yatkınlıkta önemlidir. Osteoporozlu kadınların kızlarına yapılan premenopozal bir çalışmada kemik kütlelerinde azalma görülmüştür, bu da genetik etkenin yanında benzer yaşam tarzının göreceli olarak düşük pik kemik kütlesi oluşturduğunu düşündürmektedir (Seeman et al. 1989). İkiz ve anne-kız çocuğu çalışmaları göstermektedir ki kemik dansitesinde görülen varyasyonların %70'i heredite ile belirlenmektedir (Slemenda et al. 2009).

Özellikle postmenopozal kadınlar ve 50 yaşın üzerindeki erkeklerde, 2 ile 3 ay ve daha uzun süre glukokortikoid tedavisi kemik kaybı ve kırık için önemli risk faktörüdür. Klavuzlar günde 7,5 mg'dan fazla prednizolon dozunun klinik girişim eşiği olduğunu tanımlamışlardır (Canalis 1996).

#### **2.3.5.6. Osteoporozda tarama**

Osteoporozu doğrulamak ve hastalığın şiddetini belirlemek için; 65 yaş ve üzeri, osteoporoz için bir yada daha fazla risk faktörü olan veya sürekli kırıkları olan tüm postmenopoz kadınlar KMY ölçümleri ile izlenmelidir. Ayrıca düşük travma kırığı olan, kemik kaybına neden olabilecek ilaç kullanım öyküsü olan ve düşük vücut ağırlığı gibi risk faktörleri olan perimenopozal kadınlara da KMY ölçümü önerilir. Kemik mineral yoğunluğunu arttırmaya yönelik tedavi başlanmışsa KMY ile takip edilmelidir.

### **2.3.6. Nörolojik ve Kognitif Değişiklikler**

Menopozla birlikte kadınlarda uyku problemleri ve kognitif fonksiyonlarda bozulma görülebilir.

#### **2.3.6.1. Uyku disfonksiyonu**

Menopozdaki kadınlar uykuya geçiş ve uykunun sürdürülmesinde sıkıntılar yaşar. Uyku bölünmeleri sıklıkla sıcak basmaları ile ilgilidir ve gündüz yorgunluğu, duygudurum değişikliği, sinirlilik, halsizlik, kısa süreli hafıza sorunları ve konsantrasyon bozukluklarına neden olabilir (Owens and Matthews 1998). Menopoz semptomları hafif olan kadınlarda bile uykusuzluk ve menopoz ile ilişkili duygudurum semptomları olabilir (Erlık, Meldrum, and Judd 1982; Woodward and Freedman 1994). SWAN çalışmasında da kadınların 1/3'ü sıcak basması ve gece terlemesi problemleri olmadığı halde uyku problemleri bildirmişlerdir. Östrojen tedavisi ile uykuda iyileşme asemptomatik olarak rapor edilen postmenopozal kadınlarda bile gösterilebilir (Polo-Kantola et al. 1998). Östrojen terapisi uyku kalitesini iyileştirir, uykuya dalma zamanını azaltır ve rapid eye movement (REM) uykusunun süresini uzatır (I Schiff et al. 1979; I. Wiklund, Karlberg, and Mattsson 1993; Polo-Kantola et al. 1998).

Kadınlar yaşlandıkça, ağrı, ses yada bedensel uyarılarla daha kolay uyanırlar, uykuları daha hafifdir. Kadının sahip olduğu kronik hastalıklar veya beraber uyuduğu kişiye bağlı sebepler de uyku kalitesini bozabilir. Menopozdaki tüm kadınlarda sık görülen noktüri, sık idrara çıkma ve sıkışma hissi de uyku kalitesinde etkili faktörlerdir.

Kadınlar ve eşlerinde çeşitli derecelerde faringeal obstrüksiyonu da içeren uykuda solunum bozukluğu durumu siktir. Kadınlarda bu durum sıklıkla artmış vücut kitle indeksi ve azalmış östrojen ve progesteron seviyeleri ile ilgilidir. Üst solunum yollarındaki tıkanıklığa bağlı horlama görülebilir ve ciddiyeti üst solunum yolu direncinden obstrüktif uyku apnesine kadar değişebilir (Gislason et al. 1993). Kadının uyku kalitesini düzeltmeye yönelik altta yatan bir sağlık durumu söz konusuysa gerekli tedavi yapılmalıdır.

#### **2.3.6.2. Kognitif disfonksiyon**

Sağlıklı kadınlar üzerindeki etkileri çok az olsa da menopozal dönemdeki kadınlarda östrojenin kognisyon üzerine yararlı etkisi, özellikle de kelime hafızası üzerindeki etkisi literatürde bulunabilir.(Sherwin 1997; Rice et al. 1997). Bu konu üzerine bir-

çok araştırma yapılmış ve östrojen tedavisinin hafıza ve kavramaya doğrudan etkisi olmadığı da gösterilmiştir.

Üreme çağında ve hormon replasman tedavisi kullanmayan postmenopozal kadınlarda, kognitif fonksiyon bir kohort çalışmada değerlendirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda, yaşın ilerlemesiyle birlikte kognitif performans azalmıştır fakat üreme çağındaki kadınlarda azalma görülmemiştir. 40'lı yaşlarda premenopozal dönemde olan ve postmenopozal dönemde olan kadınlar karşılaştırıldığında premenopozal dönemdeki kadınlarda kognitif fonksiyonlarda azalma daha az saptanmıştır. Araştırmalar menopozdan sonra kognitif fonksiyonların bazı formlarında bozulmanın hızlandığını göstermiştir (Halbreich et al. 1995).

Alzheimer hastalığı ile ilişkili APOE - ε4 geni negatif olan kadınlarda östrojenin faydalı etkileri görülmüştür. Bu genin kodladığı protein nöronal tamir sırasında lipidlerin yıkılmasında görevlidir (Yaffe et al. 2000). Alzheimer kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla görülür. Östrojen santral sinir sisteminin multipl mekanizmalarla koruma yeteneğine sahiptir. Östrojen oksidasyon ile indüklenen nöral sitotoksititeye karşı koruyucudur. Amiloid P komponentin ( Alzheimer hastalarında nörofibriler yumakta bulunan glikoprotein) serum konsantrasyonunu düşürür. Östrojen özellikle dentritik omurilik yoğunluğu başta olmak üzere sinaps sayısını ve nöronal büyümeyi artırır (Behl et al. 1997; Woolley et al. 1997; Hashimoto et al. 1997). Vaka kontrol ve kesitsel çalışma bulguları östrojen kullananlarda Alzheimer hastalığı ve ilgili demansın daha az görüldüğünü ( yaklaşık %60 daha az oranda ) göstermiştir. Bu etki dozun yüksekliği ve kullanım süresi ile doğru orantılı saptanmıştır (Henderson 1997; Paganini-Hill and Henderson 1996; Waring et al. 1999).

Serebral dejeneratif değişiklikleri hızlandıran faktörler kognitif azalma için potansiyel riskleri oluşturur (Lopez et al. 2003; Meyer et al. 1999). Azalmış serebral perfüzyon ve gri ve beyaz madde yoğunluklarındaki azalma için risk faktörleri; geçici iskemik ataklar, hiperlipidemi, sigara, aşırı alkol tüketimi ve erkek cinsiyettir. Değiştirilebilir risk faktörleri ile ilgili gerekli önlemler alınmalıdır.

### **2.3.7. Psikolojik ve Psikosomatik Değişiklikler**

Menopozal geçiş dönemi, hormonal bir geçiş dönemi olmasının yanında karmaşık sosyokültürel bir olaydır. Hayatın bu döneminde kadınlar birçok ek stresle karşılaşabilir.

#### **2.3.7.1. Psikososyal değişiklikler**

Yapılan araştırmalar ve literatür taramaları menopozun kadın mental sağlığı üzerine olumsuz etkisini ortaya koyamamıştır (Hunter 1992; P. J. Schmidt and Rubinow

1991; Oldenhave et al. 1993; Ballinger 1990). Yapılan bir araştırmada orta yaş kadınlarda menopoza durum, sosyal çevre, sağlık durumu, toplumsal stress, davranış ve yaşam stiline orta yaştaki kadının iyilik hali ile ilişkili olup olmadığını saptamaya çalışmışlar ve menopozun iyilik hali üzerine çok az etkisi olduğunu bulmuşlardır (Lorraine Dennerstein, Smith, and Morse 1994). Premenopozal kadınlarda yapılan takipsel çalışmada oofektomi ile birlikte veya oofektomi olmadan yapılan histerektominin orta yaşlı kadınlarda üzerinde negatif psikolojik etkisi görülmemiştir (Everson et al. 1995). Massachusetts kadın sağlığı çalışmasının verileri de menopozun kadında artan depresyon ile bağlantısının olmadığını göstermiştir (N E Avis et al. 1994). Kadınlarda depresyon hastalığına yakalanma ihtimalleri erkeklerden daha fazladır fakat bu farklılık adolosan döneminden itibaren başlar (Kessler et al. 2018).

Psikososyal ve kognitif semptomlar, menopoza geçiş döneminde gelişebilir ve depresyon, duygudurum değişiklikleri, bozulmuş konsantrasyon ve hafıza kaybından oluşur. Kadınlarda bu durumu yaşa bağlı ya da premenstruel semptomlarının ktleşmesi olarak algılasa da bu durumun üreme hormonlarındaki değişikliklerden kaynaklanabileceği yönünde sonuçlar almış çalışmalar vardır (A. G. Bachmann 1994).

Batılı kadınlarda bildirilen streslerin bir kısmının , kültüre özgü olduğu dşnlmştir (Lock 1991). Batı kültüründe güzellik, gençlik vurgulanır ve yaşlandıkça bir miktar konum, işlev ve kontrol kaybı algısı oluşur (LeBoeuf and Carter 1996). Yaşlanma ve üreme işlevinin sonlanması kültüründe nasıl görünüyor olursa olsun kadın için anlamlıdır. Menopozu giriş, yaşamdaki ana rolünün ocuk doğurmak ve bytmek olduğuna inanan kadın için belirgin bir kayıptır. Bu nedenlerden dolayı menopoz , depresyon ve psikososyal hastalıkların gelişebileceği bir dönem olabilir (Nancy E Avis and Crawford 2000).

Erken menopoza dönemdeki duygusal dengesizlikten kısmen bu dönemde yaşanan hormonal dalgalanmalar sorumlu tutulmuştur. Cerrahi menopozda yaşanan hızlı hormonal kayıp da duygudurum değişikliklerine neden olur. Stres hormonlarındaki artışın ( ve stresle ilişkili semptomların) yüksek östrojen seviyeleri ile fizyolojik ilişkisi gösterilmiştir (Ballinger 1990). Menopozdan hemen sonra psikometrik testlerde anormal skorları olan kadınlarda düşük skorları olan kadınlardan daha yüksek östradiol seviyeleri olduğunu saptamışlardır.

Randomize, plasebo kontrollü bir menopoz çalışmasında, konjuge ekuin östrojen (0,625 mg/gün ) uygulaması değerlendirilmiş ve uykuda belirgin iyileşme sağlandığı, fakat aynı zamanda östrojene bağlı ie dönük düşmanlık artışı görüldüğü gösterilmiştir (Isaac Schiff et al. 1980).

Sonuç olarak kadınlarda çoğu ( %85'i) perimenopozal geçiş dönemini duygudurum bozukluğu olmadan geçirebilir. Bir grup kadın ise vasomotor semptomlar ve hormonal değişikliklerin de etkisiyle yeni depresif semptomların gelişmesi açısından



risk altındadır. Ayrıca perimenopozal dönemdeki hormonal değişiklikler kadınların yaşamlarındaki sıkıntılarla başetme kabiliyetlerini de azaltıyor olabilir.

### **2.3.7.2. Libido değişiklikleri**

Cinsellik yaşlılıkla sona ermeyen hayat boyu devam eden bir davranıştır. Medison, Wincosin de yapılan randomize bir çalışmada 50 ile 82 yaşları arasındaki kadınların yarısının düzenli cinsel aktivitesi olduğunu saptamışlardır (Traupmann, Eckels, and Hatfield 1982). Postmenopozal östrojen- progestin kombinasyonları çalışmasında 55 ile 64 yaş arası kadınların %60'ının seksüel olarak aktif olduğu görülmüştür (Greendale et al. 1996).

Dolaşımdaki hormonlarla libido arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmalar libido değişikliklerinde menopozla birlikte başka etmenlerinde olduğunu göstermiştir (Gracia et al. 2007). Massachusetts Kadın Sağlığı Çalışması II'deki hormon tedavisi almayan , cinsel partneri olan ve doğal olarak menopoza girmiş 200 kadın incelenmiş; menopozal durum azalmış cinsel ilgi ile ilişkili görülmüştür (Nancy E Avis and Crawford 2000). Ancak, fiziksel ve mental sağlık, sigara ve evlilikle ilgili memnuniyetin düzeltilmesinden sonra menopozla libido arasında anlamlı ilişki kalmamıştır. 438 avusturalyalı kadın 6 yıl boyunca prospektif olarak menopozal geçiş dönemlerinde izlendi ve menopozun, dispareni ve dolaylı olarak cinsel yanıtla ilişkisi anlamlıydı (Lorraine Dennerstein and Hayes 2005).

Hastalar, menopoza girdikten sonra cinsellik düşüncelerinin sayısında, cinsel memnuniyette ve vajinal kayganlıkta belirgin azalma bildirmektedir (McCoy and Davidson 1985).

Doğal olarak menopoza giren 100 kadının değerlendirildiği bir çalışmada, premenopozal dönemle karşılaştırıldığında, cinsel istek ve aktivite azalmıştı. Menopozdan sonra orgazm olmadığını belirten kadınların %86'sında libido kaybı, dispareni ve orgazmik disfonksiyon mevcuttu (Tunphaisal et al. 2010).

Yaşla birlikte kadında vajinal sekresyon üretim ve hacim azalması olurken vajinal elastisite ve epitel kalınlığında azalma gerçekleşir. Cinsel olarak aktif kadınlarda aktif olmayanlara göre vajinal atrofi daha azdır. Seksüel aktivitenin vajinal kanlanma ve dolaşımı devam ettirdiği düşünülmektedir. Postmenopozal ürogenital atrofi ile birlikte yaşanan dispareni, kuruluk, darlık hissi, vajinal irritasyon ve ilişki esnasında yanma, acı ve postkoital kanama östrojen tedavisi ile birlikte etkili biçimde önlenebilir. Histerektominin cinsellik üzerine olumsuz bir etkisi ortaya konamamıştır (Lorraine Dennerstein, Lehert, and Burger 2005).

### 2.3.8. Diğer Değişiklikler

#### 2.3.8.1. Dermatolojik değişiklikler

Menopozal geçiş döneminde ciltte kırılganlık, kaşıntı ve hiperpigmentasyon ( yaş lekeleri ) oluşur. Bu değişiklikler kısmen ışığa bağlı yaşlanmadandır (Guinot et al. 2005). Ayrıca cildin hormonal yaşlanmasının da birçok cilt değişikliğinden sorumlu olduğu bilinir. Bu değişiklikler; azalmış kollejen içeriğine bağlı azalmış kalınlık, yağ bezlerinin salgısında azalma, esneklik kaybı, azalmış kan akımı ve epidermal değişikliklerdir (Wines and Willsted 2001).

Deri seks hormonlarının hedef organlarından. Vücut kıllarının karakteristik dağılımı, deri altı yağ dokusu ve kadın derisinin fizik yapısı östrojen ve androjen arasındaki dengeye bağlıdır. Deride östrojen reseptörlerinin oluşu birçok organ gibi östrojen azlığından derinin de etkilenmesine neden olur.

Yapılan bir çalışmada postmenopozal dönemdeki kadınlarda deri kalınlığı ve ön kol derisi mineral içeriğinde her yıl % 1-2 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (Brincat et al. 1987). Postmenopozal dönemde kollejen düzeyinin her yıl ortalama %2 oranında azaldığı gösterilmiştir (Brincat et al. 1983).

Östrojen ve progesteron dermal kollejen ve ana madda sentezinde rol oynamaktadır. Farmakolojik dozlarda verildiğinde uzun dönemde yağ sekresyonunu inhibe ederler. Östrojen reseptörleri en çok yüzde, progesteron reseptörleri en çok memede bulunur (Fenske and Lober 1986).

Kanda dolaşan östrojen seviyesinin yüksek olduğu gebelik esnasında dermal bağ dokusunun su oranında artış vardır. Bu artışın nedeni östrojenin hyaluronik asit sentetaz enzimini uyarması sonucu dermal bağ dokusunda hyaluronik asitin sentezlenmesidir. Hyaluronik asit düzeyi ve dermal su oranı doğru orantılıdır (Côté 1994).

Östrojenler yağ bezi sekresyonunu azalttığı için adolesan dönemde akneyi önler. Östrojen kıl yapımını yavaşlatır; axiller ve pubik kıllar androjen kontrolü altındadır. Menopoz döneminde göreceli hiperandrojenizm olur, ancak deri ekleri androjenik reseptörleri olduğu halde androjen düzeyiyle doğru orantılı bir reaksiyon göstermez (Sturdee 1996).

Östrojen tedavisi ile postmenopozal dönemdeki kadınların deri kalınlığının, keratinositlerin mitotik aktivitesinin ve dermal kollejenin arttığını gösteren yayınlar vardır (Barlow 1992; Vaillant and Callens 1996).

### **2.3.8.2. Kilo alımı ve yağ dağılımı**

Kilo alımı menopozal geçiş dönemindeki kadınlarda en sık yakınmalardan biridir. yaşlanmayla birlikte kalori miktarı azalır ve bazal metabolizma yavaşlar. beslenme egzersiz alışkanlıkları edinilmezse kilo alınır (K. Matthews et al. 2001a).

Postmenopozal östrojen progestin kullanımı çalışmasındaki 875 olgunun kilo ve yağ dağılımı incelenmiş ve yaşam stili, klinik ve demografik verileri tanımlanmıştır. 45-54 yaşları arasındaki kadınlarda, 55-65 yaş arasındaki kadınlara göre daha fazla kilo ve kalça çevresi bulmuşlardır. Çalışma, temel fiziksel aktivite, boş zaman ve çalışma aktiviteleriyle kilo alımı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Daha hareketli kadınlar daha az kilo alırlar (Espeland et al. 1997).

Bu dönemdeki karın çevresine yağ toplanması şeklinde kilo alımı insülin direnci ve daha sonra gelişecek diyabet ve kalp hastalıkları ile ilişkilidir (Dallman et al. 2004).

Kadınlar östrojen tedavisinin kilo alımına sebep olduğunu düşünür fakat menopozal dönemde östrojen terapisi yaşa bağlı kilo artış hızını hafifçe azaltıcı etki gösterir (Espeland et al. 1997; J. R. Guthrie, Dennerstein, and Dudley 1999).

Genetik faktörler, nöropeptidler ve adrenerjik sinir sistemi aktivitesi gibi kilo alımına sebep olabilecek birçok faktör vardır (Milewicz, Bidzińska, and Sidorowicz 1996).

### **2.3.8.3. Diş değişiklikleri**

Östrojen düzeylerindeki azalmayla geç menopozal dönemde diş sorunları görülebilir. Tükürük salgısı ve duyu azalmasıyla sonuçlanan östrojen azlığına bağlı yanak epiteline atrofi olur. Ağızda kötü tat, çürük sıklığında artma ve diş kaybı görülebilir (Krall et al. 1994).

Osteoporoz ve oral alveolar diş kemik kaybı arasında güçlü bir ilişki vardır. Östrojenin kemik kitlesi üzerindeki yaralı etkileri diş kemiklerinde de belirgindir. Osteoporozu olmayan kadınların bile vertebral kemik yoğunluğu ve diş sayısı arasında ilişki görülmüştür (Krall et al. 1994).

### **2.3.8.4. Meme değişiklikleri**

Hormonal çekilmeye bağlı memede menopozal dönemde değişiklikler görülebilir. Premenopozal kadında östrojen ve progesteron memede duktal ve glandüler yapıda proliferatif etki gösterirken menopozla birlikte bu hormonların çekilmesi bağlı memenin proliferasyonunda azalma görülecektir. Mamografide , hacim ve yoğun doku yüzdesinde azalma görülür ve bu alanlar yağ doku ile yer değiştirmiştir.

## 2.4. MENOPOZDA TANI VE İZLEME YÖNTEMLERİ

Menopozal geçiş evresinde amaç kadının sağlığını ilgilendiren major sağlık problemlerinin mümkün olduğunca erken tespit edilmesi ve kadının menopozla ilgili semptomlarının hayat kalitesini olumsuz etkilemesinin önüne geçilmesi olmalıdır. Bu dönem ayrıntılı tıbbi öykü, fizik muayene ve laboratuvar testlerinden oluşan ayrıntılı sağlık değerlendirmesi için mükemmel bir dönemdir. Hastanın kronik hastalıklarla ilgili risk faktörleri değerlendirilmeli ve uygun takip prosedürleri uygulanmalıdır. Bir klinisyenin menopozal dönemdeki kadına verebileceği en önemli katkı eğitimidir. Hastaya diyet, egzersiz, sigara ve alkolün bırakılması ile ilgili bildirim yapılması gerekir.

### 2.4.1. Tanı

Menopozal geçişte 45 yaş üzeri bir kadında düzensiz kanamalar ve menopoz semptomları varsa; hormonal kontrasepsiyon kullanmadığı halde 12 aydır menstrüel kanama yaşamadıysa ya da uterusu yok ve menopoz semptomları varsa menopoz düşünülmelidir. Over yetmezliğini östermek için FSH ve östrojen düzeyleri çalışılabilir. Ancak menopozal geçiş döneminde FSH ve östrojen normal olabilir. Bu dönemde menopoz semptomlarının diğer hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. 40 yaş altı semptomşar görüldüğünde kromozom anomalileri, galaktozemi, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, radyasyon ve kemoterapi gibi nedenler araştırılmalıdır.

### 2.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede boy, kilo ve vücut kitle indeksi kaydedilmeli kadının fiziksel egzersiz, kilo alımı veya kilo vermesiyle ilgili bilgilendirmede kullanılmalıdır. Kilo dağılımına dikkat edilmeli, bel çevresi ölçülmeli, trunkal obezite varsa eşlik edebilecek hastalıklar açısından dikkatli olunmalıdır.boyda kısalma osteoporoz ve vertebra kompresyon kırıkları için uyarı olabilir. Kan basıncı mutlaka ölçülmelidir.

Unutkanlık, düşünce dağınıklığı gibi semptomları olan hastalar nörologa yönlendirilmelidir. Depresyon anksiyete gibi durumlarla ilgili hasta sorgulanmalıdır. Bu dönemde ciltte incelleme ve kırışıklık olabilir, mevcut nevüslarda bir değişim varsa dermatolog önerilmelidir.

Kırk yaşından sonra mamografi taramasına başlanmalıdır. Meme muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Hastaya vulvovajinal muayene yapılmalıdır. Muayenede vajinal atrofi, enfeksiyon, pelvik organ prolapsusu varlığı yönünden değerlendirme yapılmalıdır.

### 2.4.3. Laboratuvar Testleri

Menopozal geçiş döneminde menstruel dzensizleiklerden önce biyokimyasal değişiklikler başlar. 35 yaşın üzerindeki kadınlarda erken foliküler fazda LH yükselmek-sizin FSH yükselmesi olur ve bu fertilite için olumsuz bir durumdur. 40 mIU/ml'den yüksel FSH düzeyleri menopozla ilişkili over yetmezliğinin tanısında kullanılır.

Menopozal geçiş evresinde östrojen düzeyleri normal , yüksek ya da düşük olabilir, menopozda ise çok düşük ya da saptanamayacak düzeyde olabilir. Östrojen tedavisi uygulanan kadınlarda serum hedef östrojen düzeyleri 50 - 100 pg/ml'dir.

Matürasyon indeksi, kadınlarda hormonal etkileri değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Pap smear alınırken yapılabilen yöntemde soldan sağa doğru parabazal, intermediate ve sperfiyel hücrelerin yüzdelerine bakılır.  değerin toplamı %100 olmalıdır (Randolph et al. 2005). İdeal bir matrite indeksi rneği vajenin üst 1/3'ne ait skuamöz hücrelerden oluşmalıdır. Matrite indeksi vajenin yeterli strojenizasyonunu gösterir. Düşük strojen düzeylerinde sola kayma yani parabazal ve intermediate hücre artışı, yüksek östrojen düzeylerinde ise sağa kayma yani sperfiyel ve intermediate hücre artışı görülür.

Matrite indeksi günlük pratikte sık kullanılmaz sadece verilen tedavilerin etkinliğini değerlendirmek üzere yapılan çalışmalarda kullanılır.

Kadınlara 40 yaşından itibaren kemik mineral yoğunluğu ölçümü önerilmelidir. 50 yaş sonrası gaytada gizli kan araştırılmalıdır.

## 2.5. POSTMENOPOZAL HORMON TEDAVİSİ

Postmenopozal hormon tedavisi, menopozda azalan ve kadında semptomlara neden olan östrojenin replasmanıyla semptomlarda rahatlama sağlamaya yönelik olarak ortaya ıkmiştır. Aynı zamanda tedavinin uzun dönem koruyucu etkileri tedavide kullanımını desteklemiştir. Osteoporozda strojen ve progestin tedavisi faydalıdır. Bununla birlikte kardiyovasküler hastalıklara karşı korumadığı ve meme kanserini arttırdığı yönünde çalışmalar vardır. Bu da tedaviyle ilgili çekinceler oluşturmuştur.

## 2.5.1. Hormon Replasman Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Yöntemler

### 2.5.1.1. Östrojenler

Doğal olarak vücutta bulunan ve sentezlenen 3 çeşit östrojen vardır; östradiol, östron ve östriol. Östrojenik etkisi en fazla olan ve reproduktif dönemde temel östrojenik etkiden sorumlu östrojen östradioldür. 1930'lu yıllarıda difenietilen türevi maddelerin memelilerde güçlü östrojenik etkileri farkedilmiş ve ilk sentetik östrojen dietilstilbesterol ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Östrojen sentezi kolestrolden başlar; progesteron, 17-OH-progesteron, androstenedion ve testosteron sentez basamaklarını izleyerek östradiol ve östron oluşumu gerçekleşir. Overler tarafından salgılanan iki temel östrojen vardır; östron ve östradiol. Bu bileşikler 18 C'lu bir iskelete sahiptir ve karaciğerde 17-β-OH - dehidrogenaz enziminin etkisi ile östron ve östradiol birbirine dönüşür. 17-β-OH-dehidrogenaz enzimi ile hidroksilenen östrojen, 17-β- östradiol en potent östrojendir. Östradiol ve östronun karaciğer ve diğer organlardaki yıkımında ortaya çıkan en önemli metabolit östrondur. Östradiol ve östron, östriole dönüştüklerinde östrojenik aktiviteleri oldukça azalır. Östriolün en önemli özelliği parsiyel agonist etki göstermesidir. Vajina ve serviks dışındaki organlarda östradiol ile yarışarak etkisini azaltır. Vajina ve servikte bu etkisi yoktur (Oğuz 1992) .

Dolaşımda östrojenler %3 serbest, %37 albümine bağlı ve %60 seks hormon bağlayan globüline bağlıdır. Östradiolün dolaşımdaki yarıömrü 90 dk'dır. Karaciğerde östrojenler bir seri hidroksilasyonun ardından sülfirik asit ve glukronik asitle konjuge edilerek inaktif duruma getirilirler. Konjuge edilen metabolitlerin büyük kısmı safra ile atılırken bir kısmı enterohepatik dolaşıma girer. Östrojenlerin az bir bölümü idrarla atılır. İdrarla atılan östron + östradiol / östriol oranı hemen hemen eşittir.

#### 2.5.1.1.1. Oral östrojenler

Oral yoldan alınan östrojenler barsak mukozasından emilerek glukronide ayrışır ve portal dolaşıma girer, karaciğere ulaşarak metabolize olur. Dolasıyla oral yoldan alınan östrojen karaciğerde suprafizyolojik seviyelerdedir. Buna " ilk geçiş etkisi" denir.

Reproduktif dönemde östrojenler overler ve yağ dokuda sentezlendikten sonra karaciğere uğramadan önce dolaşıma katılarak hedef hücrelerde etkili olurlar (Baker 1994).

Karaciğerdeki metabolizma sonrası östrojenler enterohepatik dolaşımdan çok daha az miktarda sistemik dolaşıma geçerler. Temelde oral olarak kullanılan östrojen dozları sistemik olarak reproduktif dönemdeki erken foliküler dönem ile aynı plazma seviye-

lerini sağlasa bile bağırsak ve karaciğerdeki metabolik etki nedeniyle dolaşımdaki östron seviyesi reproduktif dönemdeki ve parenteral östrojen tedavisi esnasındaki plazma seviyelerinin çok üzerine çıkar. Bu etki oral kullanılan tüm östrojenlerde görülür. Östrojen tedavisi ile ilgili spekülasyonların sebebi yüksek östron seviyeleri ve meme kanseri arasındaki ilişki olup olmadığına dairdir (Baker 1994).

Tablo 7 : Östrojenlerin klasik sınıflaması

<b>Doğal östrojenler</b>	<b>Sentetik östrojenler</b>
Östradiol	Etinil östradiol
Östron	dietilstilbesterol
Östriol	
Konjuge östrojenler	
Östradiol valerat	

Östrojen tedavisi sırasında metabolize olan östrojenlerin mikrozomal düzeyde intraselüler etkileri sebebiyle bazı proteinlerin sentezinde artış görülür. Protein bağlayan globulin, pıhtılaşma faktörleri ( özellikle faktör VII ), renin substrat ve trigliserit düzeyleri artar (Steingold et al. 1991).

Konjuge östrojen; gebe kısırağın idrarından ekstraksiyonla elde edilir. Suda kısmen çözünen 10'a yakın konjugat içerir. İçinde %50-60 östron sülfat, %20-35 sodyum ekilin ve %10-15 dihidroekilin sülfat, daha az oranda ise östriol sülfat ve diğer bileşikler mevcuttur. Oral alımı takiben 4 saat içinde plazma pik seviyelerine ulaşır ve yarılanma ömrü 12 saattir. Replasman amaçlı 0.625 mg/gün dozunda kullanılır.

Östradiol; oral alımı takiben bağırsak ve karaciğerde 17-  $\beta$ -OH- dehidrogenaz etkisi ile östron ve östron sülfata yıkılır. Yarı ömrü 90 dakikadır. Etki süresini uzatmak üzere esterleri ve kristalize hali kullanılır. Oral kullanımda östradiolun 1-3 mikron boyutundaki kristalize hali uzun veyeterli plazma seviyesi sağlar fakat portal sisteme giren mikronze östradiol hızla östron ve özellikle östron-3-glukronide konjuge olur. Östrojenin bu şekilde hızlı iaktivasyonu bazı ilaçların inaktivasyonunda yavaşlamaya sebep olabilir, en önemli örneklerden biri fenitoindir (Mashchak et al. 1982).

Östron ve östriol; östron östradiolden 17. Karbonda bir ketonun bulunması ile ayrılır. Bu yapısı sebebiyle etkisi östradiolden düşüktür. Hormon replasman tedavisinde östron sülfat şeklinde bulunabilir fakat sık tercih edilmez. Östron sülfat zaten konjuge östrojenin bir parçasıdır ve konjuge östrojen HRT (hormon replasman tedavisi) için sık kullanılır. Östriol ise HRT için kesinlikle kullanılmaz, biyolojik aktivitesi kötüdür ve osteoporozu önlemede bir etkisi yoktur.

Östradiol esterleri; oral kullanılan östradiol esterleri östradiol valerattır. piyasada progestinlerle kombine oral preparatlar şeklinde bulunur. HRT amaçlı tedavi dozu 2 mg/gün'dür. 12 saat içinde vücutta 60 pg/ml östradiol ve 300 pg/ml östrona metabolize olur (R A Lobo 1987).

Etinil östradiol; oral kullanılan östrojenler içerisinde en güçlü olanıdır. Etinil kökü sayesinde 17- $\beta$ -OH-dehidrogenaz enziminin bağırsak ve karaciğerdeki metabolik etkilerinden korunur. Metabolize olduktan sonra sülfat formunda dolaşımında bulunur. Entrohepatik dolaşıma katılılarak karaciğerde mikrozomlar seviyesinde hepatositlere etki eder ve böylece pıhtılaşma faktörleri ve lipidler üzerine etkili olur. Oral alımı takiben plazma seviyesi birçok faktörden etkilenir bu yüzden HRT de nadiren tercih edilir.

#### **2.5.1.1.2. Transdermal bant uygulaması**

Cilde bir yapışkan ile tutturulan ve yarı geçirgen bir zar vasıtasıyla östrojen salan preparatlardır. Yamalar günlük salınan östradiol miktarına göre 14-100  $\mu$ g arasında tasarlanmıştır. Karaciğerdeki ilk geçiş etkisinden dolayı oral östradiol ile dolaşımdaki östronun östradiole oranı 3 iken transdermal uygulama ile bu oran 1'dir.

Oral östrojenler faktör VII, protrombin 1 ve 2 parçacıklarını arttırırken, transdermal östrojen faktör VII'yi azaltır (Chen et al. 2018; Taner et al. 2006). oral östrojen aktive protein C rezistansını arttırır fakat transdermal östrojenin böyle bir etkisi yoktur (Post et al. 2003).

Oral ve transdermal östrojenin ikisi de total kolesterolü, LDL kolesterolü ve lipoprotein(a)yı düşürür. Oral östrojen HDL kolesterolü transdermal kolestrole göre daha fazla arttırırken trigliseridler üzerindeki etki oral kullanımda artış transdermal kullanımda düşme şeklindedir (Sendag et al. 2002; Chen et al. 2018; Brynhildsen and Hammar 2005).

Oral östrojen alan kadınlarda C-reaktif protein düzeyleri artarken transdermal uygulamada değişmez (Chen et al. 2018; Sendag et al. 2002). Women's Health Initiative'in bir çalışması bazal C-reaktif protein seviyelerinin artışının artmış koroner kalp hastalığı riskiyle beraber olduğunu göstermiştir fakat oral östrojene bağlı C-reaktif pratein artışı, riski daha fazla arttırmamaktadır (Pradhan et al. 2002).

gözlemsel çalışmalar myokard infartüsü riskinde hem oral hem de transdermal östrojen tedavisiyle azalma olduğunu göstermiştir (de Vries, Bromley, and Farmer 2006).

Oral östrojen tedavisi metobolik sendrom belirteçlerinde bozulmaya yol açabilir fakat transdermal östrojenin etkisi minimaldir (Chu et al. 2006). Sigara içen postmenopozal kadınlarda oral östrojene göre transdermal östrojende total periferik dirençte, vasküler sempatik tonusta ve norepinefrin düzeylerinde azama ve vasküler



duyarlılıkta artma gibi faktörleri içeren daha iyi bir kardiyovasküler yanıt saptanmıştır (Girdler et al. 2004).

Şuanki verilerle oral ve transdermal östrojen tedavisinde meme kanseri riski karşılaştırılamamıştır fakat kolorektal kanserde her iki uygulamada da olumlu sonuç alınmıştır (Csizmadı et al. 2004)

### **2.5.1.1.3. Vajinal östrojen uygulaması**

Vajinal atrofi şikayetleri oral ve transdermal östrojen kullanımında geçmeyebilir. Bazı hastalarda ise östrojenin genitouriner etkilerinden faydalanmak isterken sistemik etkilerinden kaçınmak gerekebilir. Bu durumlarda vajinal uygulamanın yeri vardır.

Vajinal östrojen uygulamalarında tedavinin etkinliğini değerlendirmek üzere vajenin 1/3 distal ve yan duvarında pH ölçümü yapılır. Ölçülen asidik bir pH (<4,5) östrojenin pozitif etkileri ile paralellik gösterir (Notelovitz 1989; Roy et al. 2004).

Vajinal uygulamada östrojenin sistemik emilimi vardır. Kremler içindeki östrojen immatür, atrofik vajinadan kolaylıkla emilir (Rigg, Hermann, and Yen 1978). Vajinal mukoza matüre oldukça emilim düşer (Pschera, Hjerpe, and Carlström 1989). Bu düşüş 3-4 ay sürer fakat bundan sonra da daha az şekilde de olsa emilim devam eder. Absorbsiyonu en aza indirerek vajinal atrofının etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için 0,3 mg'lik östrojenler haftada 2-3 kez uygulanabilir (V L Handa et al. 1994). 6-12 ay uygulanan vajinal östrojen tedavisinde sonra endometrial örnekleme düşünülebilir (Speroff and Fritz 2014).

Estring; 55mm çaplı silikon bir halkadır, 2mg östradiol içerir ve 90 gün boyunca günde 7 µg salınım yapar (G. Schmidt et al. 1994). Avrupa çalışmaları bu halkanın vajinal matürasyonu sağlayabildiği ve düşük doz sistemik emilimi olduğunu göstermiştir (Henriksson et al. 1996). Vajinal atrofi semptomları hızlı bir şekilde düzelmiştir. Endometrial kalınlık üzerine 1 yıllık tedavi sonrası etki görülmemiştir (Naessen and Rodriguez-Macias 2002).

Vagifem; 25µg östradiol içeren vajinal tablettir ve günde bir kez kullanım ile 2 hafta içinde semptomları düzeltir. İlk 2 haftadan sonra haftada 2 kez şeklinde idame dozu kullanılabilir. Bu kullanım şekliyle endometrial kalınlık artışı bildirilmemiştir fakat çalışma süresi 6 aydır (Dugal et al. 2000).

Üç ay boyunca günde 50µg veya 100µg östradiol asetat salınımı yapan vajinal halkalar mevcuttur (femring, menoring) (Al-Azzawi, Buckler, and United Kingdom Vaginal Ring Investigator Group 2003; Leon Speroff 2003). östradiol asetat bir prohormondur, hızla östradiole hidrolize olur; oral ve transdermal uygulamada elde edilen kan östradiol düzeylerine ulaşır. Sıcak basmaları ve kemik üzerine olumlu etkileri vardır, uterus varlığında endometrial koruma için progesteron eklenmelidir.

#### **2.5.1.1.4. Östradiol implantlar**

Yılda 2 kez subkutan uygulanabilen 25,50,75 mg dozlarda östrojen peletleri mevcuttur. 25 mg pelet 40 -60 pg/ml kan düzeyi sağlar ki oral kullanımda elde edilen standart düzeydir (Suhonen et al. 1993; R A Lobo et al. 1980). Fakat etki kümülatiftir ve birkaç yıldan sonra kan seviyeleri 2-3 kat daha yüksek olur. Tedavi bırakıldıktan sonra yüksek kan östradiol seviyeleri 2 yıla kadar sebat eder. Bu tedavi şeklini tercih eden kadınlarda kan östradiol seviyeleri izlenmeli ve 200 pg/ml'den daha yüksek seviyelerde tedavi kesilmelidir.

#### **2.5.1.1.5. Perkutan östrojen**

Transdermal östrojenlerin sprej, jel ve emülsiyon şekilleri de mevcuttur. Her ne kadar karşılaştırma çalışmaları mevcut değilse de farmakokinetiğin transdermal yöntemlerle aynı olacağı düşünülür. Peletlerde olduğu gibi kan östradiol seviyesi takip edilmeli ve 100-200 pg/ml'nin altında tutulmalıdır.

#### **2.5.1.2. Östrojen - progestin'in ardışık ve devamlı rejimleri**

Hormon replasman tedavisi esnasında östrojenle birlikte progesteron kullanımının temel sebebi östrojenin sebep olabileceği endometrial hiperplaziye önlemektir. Klinik çalışmalarda endometriumu kontrolsüz proliferasyona karşı etkin bir şekilde koruyabilecek progestin dozları ve kullanım süreleri belirlenmiştir (Woodruff and Pickar 1994a). Ardışık rejimde kadınların %80-90'ında progesteron çekilme kanamaları görülmüştür (D F Archer, Pickar, and Bottiglioni 1994). Günlük östrojene günlük progestin dozunun eklenmesi, hem progestin dozunun daha düşük olmasına hem endometrial hiperplaziye karşı etkin bir korumaya hem de 1 yıllık tedavi sonunda %80-90 amenore elde edilmesine yaramıştır (L Speroff et al. 1996; Pickar et al. 2003).

Ardışık rejimde östrojen hergün, progestin her ayın 2 haftası birbirleriyle eş değer dozlarda verilir :

- 5 mg medroksiprogesteron asetat
- 0,7 mg noretindron
- 1,9 mg noretindron asetat
- 200 mg mikronize progesteron

Günlük devamlı rejimde, progestinler östrojenlerle aşağıdaki eş değer dozlarda verilebilir:

- 1,5 veya 2,5 mg medroksiprogesteron asetat
- 0,35 mg noretindron
- 0,5 veya 1,0 mg noretindron asetat
- 100 mg mikronize progesteron
- 2 mg drospirinon
- 2 mg dionejest

Bu hormonal rejimler günlük kalsiyum desteği ( 500mg yemeklerle beraber) ve D vitamini (1000 - 2000 IU)ile komsine edilmelidir.

Çoğu kadın progesteron içeren hormonlarla tedaviyi tolere edemez. Meme hassasiyeti, şişkinlik ve depresyon görülebilecek yan etkilerdir. Yapılan çalışmalar mastalji hariç görülen fizyolojik ve psikolojik yan etkilerin varlığını ispat edememiştir (Kirkham et al. 1991; J. A. Cummings and Brizendine 2018).

PEPI randomize çalışmasında, medroksiprogesteron asetat veya progesteron içeren östrojen - progesteron preparatları kullanan kadınların %28,7'sinde mastaljide artış görülmüştür.

Progestin verilen süre 14 günden daha az olduğunda zamanla artan bir endometrial hiperplazi riski olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Wells et al. 2002; Sturdee et al. 2000). Aralıklı progestin tedavisi alan hastalarda yıllık endometrial biyopsi düşünülmelidir.

Progesteron vajinal jel şeklinde de uygulanabilir. Uterustan ilk geçiş etkisi nedeniyle düşük sistemik düzeyler elde edilir fakat endometriumu yeterince korur (Miles et al. 1994).

Postmenopozal dönemdeki kadınlarda kullanılmak üzere 24 saatte 10 µg levonorgestrel salınımı yapan rahim içi araçlar üretilmiştir. Mirena da postmenopozal kadınlarda kullanılabilir (Varila, Wahlström, and Rauramo 2001; Andersson and Rybo 1990). İntrauterin progestin endometriumu hiperplazi ve kansere karşı etkin biçimde korur (Vereide et al. 2003). İlk 6 ay kırımla kanamaları oluşur, 1 yıl sonunda kadınların %60-70'i amenoreiktir. Levonorgestrel içeren rahim içi araçlar 10 yıllık kullanım avantajına sahiptir. Postmenopozal kullanım için çerçevesiz rahim içi araç da tasarlanmıştır (Fibro Plant –LNG), 24 saatte 14 µg levonorgestrel salar (Wildemeersch et al. 1999). Bu yöntemlerle progesteronun sistemik etkileri ortadan kaldırılamaz fakat minimize edilir.

Histerektomili kadınlarda özellikle östrojen progesteron kombinasyonu kullanmayı gerektiren bazı durumlar vardır. Pelvik endometriozisi olan kadınlarda sadece östro-

jen kullanıldığında adenokarsinom geliştiğini bildiren yayınlar vardır (Leiserowitz et al. 2018; Reimnitz et al. 1988). Supraservikal histerektomi yapılan olgularda östrojen progesteron kombinasyonu kullanılmalıdır. Endometrial ablasyon yapılan hastalarda aktif endometrium kalmış olabilir (Iqbal and Paterson 1997; Istre et al. 1996). Bu yüzden kombine tedavi önerilmelidir.

Endometrial adenokarsinom tedavisi olmuş kadınlarda, over endometroid tümörü tedavisi alan kadınlarda kombine tedavi tercih edilmelidir.

### **2.5.1.3. Androjenler**

Menopozdan sonra total testesteron üretimi azalır çünkü primer kaynağı olan androstenodionun periferik dönüşümü azalmıştır. Erken menopozal dönemde androstenodion düzeyi genç erişkinlere göre %62 daha düşüktür (Labrie et al. 1997). Menopoz öncesi 5 yıl, menopoz sonrası 7 yıl süren longitudinal bir çalışmada dolaşımdaki testesteron düzeyi değişmemiş bulunmuştur (Burger et al. 2000). Seks hormon bağlayıcı globülin azaldığı için serbest testesteron artmış görünürken günlük testesteron üretimi azalmıştır.

Androjen tedavisi fiziksel iyilik ve seksüel davranışta artış için kullanılabilir. Düşük dozlarda cinsel davranışa etkisi az olsa da cinsel fantazilerde ve mastürbasyonda artış görülmüştür (Myers et al. 1990).

Androjen tedavisinin virilizasyon (akne, alopesi ve hirsütizm) ve kolesterol lipoprotein profiline olumsuz etkisi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Testesteron östrojen tedavisine eklendiğinde kemiklere ve sıcak basmalarına karşı ek bir fayda sağlamaz (Greendale et al. 1996; Garnett et al. 1992). Metil testesteronun çok farmakolojik dozlarda verildiği zaman kemikler üzerinde östrojene üstün olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Barrett-Connor et al. 1999). Androjen tedavisinde kemik etkilerinin daha fazla olmasının nedeni seks hormon bağlayıcı globülin düzeylerindeki düşüş sonucu oluşan serbest östrojen düzeylerinin yüksek olmasına ve kas kitlesinde androjene bağlı değişimlerin sonucu olabilir.

Testesteron uygulaması ve meme kanseri , endometrial hiperplazi ve endometrial kanser arasındaki ilişki net olarak kurulamamıştır. Ek olarak kardiyovasküler sistemdeki uzun dönem etkileri de bilinmemektedir.

### **2.5.1.4. Selektif östrojen reseptör modülatörleri**

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) farklı dokulardaki östrojen reseptörlerinin agonistik/antagonistik profilini düzenleyebilen bir grup ilaçtır. Selektif östrojen reseptör modülatörleri hormon replasman tedavisinin istenmeyen etkilerini ortadan kaldırmak ya da azaltmak amacı ile kullanıma sunulmuştur. İdeal bir hormon

replasman tedavisinde meme ve endometriumda negatif, kemik, kardiyovasküler sistem ve vajende pozitif etki beklenir.

Raloksifen; endometriuma proliferatif etki yapmazken kemik ve lipidler üzerine olumlu etki gösterir (Draper et al. 2009; Walsh et al. 1998). Multipl outcomes of raloxifene evaluation (MORE) çalışması osteoporotik kadınlarda raloksifen kullanımının etkilerinin 8 yıllık bir takipten sonra bildirmiştir (Siris et al. 2005; Delmas et al. 2002). Düşük T skoru olan kadınlarda raloksifen tedavisinin ardından vertebra kırıklarda %50 azalma izlenmiştir. Majör yan etkisi venöz tromboembolizmde 3 kat artış yapmasıdır. Raloksifen, östrojen gibi yüksek venöz tromboembolizm riski ile birlikte (S R Cummings et al. 1999).

MORE çalışmasında raloksifen alan kadınlarda östrojen reseptörü pozitif meme kanserlerinde %80 azalma saptanmıştır. Östrojen reseptörü negatif tümörlerde bir azalma saptanmamıştır.

Raloksifenin koroner olaylar üzerine herhangi bir olumlu veya olumsuz etkisi bulunamamıştır.

Arzoksifen; meme kanseri tedavisi için ortaya koyulmuş, raloksifen benzeri bir östrojen agonist- antagonistidir. Preklinik çalışmalar arzoksifenin kemik ve lipidler üzerinde östrojen agonisti, meme ve endometriumda antagonistisi olarak etki gösterdiğini saptamıştır. Meme kanserinde tamoksifene üstünlüğü yoktur.

Ospemifen; kemik koruyucu etkisi ve endometrium ve meme stimülasyonunu engelleme etkisi raloksifen kadar etkindir (Komi et al. 2006). Vazomotor şikayetler üzerine bir etkisi yoktur.

Bazedoksifen; kemik ve lipidler üzerine olumlu etkisi vardır, meme ve endometrium üzerine etkisi yoktur. Östrojen ve bazedoksifenin ortak kullanımı TSEC ( tissue selective estrogen complex) olarak adlandırılmıştır. Konjuge östrojenlerle kombine edilmiş bazedoksifen sıcak basmalarını azaltır, vajinal atrofiyi düzeltir, lipidleri iyileştirir, kemik kaybını önler ve meme hassasiyetine yol açmaz (Pinkerton et al. 2009; Rogerio A. Lobo et al. 2009). 20 mg bazedoksifenin konjuge östrojenlerle kombinasyonu endometrial hiperplaziyi engeller ve son derece yüksek oranda amenoreye yol açar (Pickar et al. 2009; David F. Archer et al. 2009). Postmenopozal hormon tedavisinin bu şekilde kullanımı progestinlerin kullanılmasına gerek bırakmayabilir.

### **2.5.1.5. Tibolon**

Tibolon yapısal olarak oral kontraseptiflerde kullanılan 19 - nortestosteron progestinlerle akrabadır. Tibolon hem östrojenik hem de gestajenik etki gösterir. Tibolon sistemik dolaşıma katıldıktan sonra 3-  $\beta$ -hidroksi, 3- $\alpha$ -hidroksi ve  $\Delta$ -4 izo-

mer metabolitlerine ayrılır. 3-  $\beta$ -hidroksi ve 3- $\alpha$ -hidroksi östrojenik,  $\Delta$ -4 izomer ise progesteron ve androjenik etkilidir (de Gooyer et al. 2003; Kloosterboer 2018).

Tibolonun metabolizması genelde karaciğer ve bağırsaklarda olur fakat  $\Delta$ -4-izomeri endometriumda üretilir ve progesteron reseptörüne bağlanarak 2 östrojenik metabolitin agonistik etkilerinden endometriumu korur (Genazzani et al. 1991; Markiewicz and Gurbide 1990).

Klinik çalışmalar tibolonun sıcak basmaları ve vajinal kuruluk üzerine östrojenik etkileri olduğunu göstermiştir (Trévoux, Dieulangard, and Blum 1983). Tibolon ve plesoboyu karşılaştıran çalışmalarda tibolon lehine libido artışı saptanmıştır , libido artırıcı etkisi androjen tedavisi kadar etkili bulunmuştur (Castelo-Branco et al. 2000; Palacios et al. 1995). Tibolonun seksüalite üzerine etkisini 2 mekanizma açıklar:  $\Delta$ 4 izomerin direkt androjenik etkisi ve/ veya dolaşımdaki serbest testosteron düzeyindeki artış. Tibolon tedavisinde akne ,hirsutizm gibi yan etkiler bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalar günde 2.5mg tibolon alan kadınlarda HDL kolesterolün %20 azaldığını göstermiştir. Ancak total kolesterol % 10, trigliserid %20 ve LDL kolesterolde de azalma görülmüştür (Rymer et al. 1993; Huber et al. 2002). HDL kolesterolün azalmasının zararlı etkileri endotelin ve lipoprotein (a) azalmaları ile dengelenir (J. C. Gallagher et al. 2001; von Eckardstein et al. 2001). Tibolonun kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini nötr kabul etmek gerekir.

Tibolon endometrial proliferasyon oluşturmaz. Bunun nedeni  $\Delta$ -4-izomerin progesteron reseptörüne bağlanarak diğer 2 östrojenik metabolitin agonistik etkilerini bloke etmesidir (Markiewicz and Gurbide 1990; Genazzani et al. 1991).

Tibolon kullanan myomlu kadınlarda tibolonun myoma etkisi olmadığı görülmüştür (Fedele et al. 2000; Simsek, Karakus, and Trak 2002). GnRH analogları kullanan kadınlarda add-back tedavisi olarak tibolon eklenmesi sıcak basmaları ve kemik kaybını etkili bir şekilde önlerken myomun küçülmesini engellememiştir (Palomba et al. 1998).

Tibolon meme hücrelerinde proliferasyona yol açmaz ve aktif östrojeni azaltacak şekilde enzimatik aktiviteyi tetikler. Postmenopozal hormon tedavisi mamografide meme dansitesini artırır; bu artış östrojen kullananlarda %10-20, östrojen-progestin kullananlarda % 20-35'tir ve tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar. Tibolon ise meme dansitesini arttırmaz ve östrojen tedavisi ile görülenden çok daha az mastalji yapar (V L Handa et al. 1994). Gözlemsel çalışmalarda bildirilen artmış meme kanseri riski tibolonun Avrupa çalışmalarda seçici reçelendirilmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir , klinisyenler tibolonu kanser için riskli olduğunu düşündükleri hasta gruplarına reçete etmişlerdir ve bu da tedavi gruplarında kontrol gruplarına göre daha fazla hastalık görülmesi şeklinde sonuçlanmıştır (Leon Speroff and Fritz 2014b).

Postmenopozal kadınlarda tibolon tedavisinin östrojen ve östrojen -progestin rejimleri kadar etkili olduğu görülmüştür (Berning et al. 1996; Krebs et al. 2004). LIFT çalışması (long term intervention on fractures with tibolone) , çok merkezli, randomize kontrollü, 22 ülkenin katıldığı ve 1.25mg tibolonun günlük uygulandığı 3 yıl süren bir çalışmadır (Steven R. Cummings et al. 2008). çalışmada vertebral kırıklarda %45, nonvertebral kırıklarda %25 oranında azalma görülmüştür. Görülen 2 kat artmış inme riski, 70 yaş üzeri kadınlarda en belirgin ve östrojenle benzer oranda bulunmuştur.

### 2.5.2. Sıcak Basmaları İçin Tedavi Seçenekleri

Vazomotor semptomlar için en etkili tedavi seçeneği hormon replasman tedavisidir. Fakat kadınların bir kısmı ya tedaviyi kabul etmez ya da tedavi için uygun değildir. Geçmişte transdermal olarak kullanılan klonidin popüler bir tedavi seçeneğiydi ancak yapılan çalışmalar etkisinin plasebodan farkı olmadığını gösterdi (Nagamani, Kelder, and Smith 1987; Goldberg et al. 1994).

Son yıllarda selektif serotonin reuptake inhibitörleri sıcak basmalarında başarılı bulunmuştur.

Tablo 8 : Sıcak basması için ilaçlar - Randomize kontrollü çalışmalar

İlaç	Doz	Sıcak Basmasında Azalma
Sitalopram - plasebo	20 mg/gün	%50, plasebo ile aynı
Fluoksetin	20 mg/gün	%50, plasebo ile aynı
Setralin	50,100 mg/gün	%40, plasebo ile aynı
Paroksetin	12.5 mg/gün	%62
	25 mg/gün	%65
Venlafaksin	37.5 mg/gün	%37
	75 mg/gün	%61
	150 mg/gün	%61
Desvenlafaksin süksinat	100 mg/gün	%64
Gabapentin	900 mg/gün	%50
Pregabalin	150 mg/gün	%65

(Leon Speroff and Fritz 2014)

SSRI'lar sıcak basmalarında hormon replasman tedavisinden sonra en iyi seçenektir fakat etkileri östrojenle elde edilen kadar değildir. Bu hastalarda depresyon,

anksiyete ve uyku bozukluklarında da düzelme olur. Libidoda azalma görüldüğü için mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir. önerilen doza yavaş yavaş çıkılmalı ve ilaç bırakılmak istendiğinde de kademeli olarak doz azaltılmalıdır.

### **2.5.3. Alternatif Tedavi Seçenekleri**

#### **2.5.3.1. Fitoöstrojenler**

Fitoöstrojenler östrojenik aktivitesi olan veya metabolitleri östrojenik aktivite gösterebilen nonsteroidal maddelerdir. 3 sınıfa ayrılırlar: izoflovonlar, lignanlar ve kumestanlar (Murkies, Wilcox, and Davis 1998; Tham, Gardner, and Haskell 1998).

Soya fasulyesi fitoöstrojenden zengindir ve en sık görülen fitoöstrojen olan izoflovon içerir.

Kırmızı yonca ; baklagillerdendir, izoflovon içerir. Yapılan çalışmalar plesoboya üstünlüğü olmadığını göstermiştir (Knight, Howes, and Eden 1999).

#### **2.5.3.2. Diğer alternatifler**

Dong quai (Çin melek otu) ; sıcak basmaları, endometrium ve vajina üzerine östrojenik etki saptanmamıştır (Hirata et al. 1997).

Ginseng ; plaseboya üstünlüğü yoktur (I. K. Wiklund et al. 1999).

Vitamin E ; sıcak basmaları için etkili değildir (Barton et al. 1998).

Akşam sefası ; mastalji, premenstrüel sendrom ve menopozal semptomlar için önerilir. Prostaglandin E prekürsörleri içerir. Plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (Chenoy et al. 1994).

Black cohosh ; siyah yılan kökü olarak da bilinir. Piyasada remifenin olarak bulunmaktadır. Hormon replasman tedavisi ve plaseboyla karşılaştırıldığında bir üstünlüğü görülmemiştir (Geller et al. 2009). Black cohosh östrojenik değildir ve menopozal semptomlara bir etkisi yoktur. Ayrıca hepatotoksik olabilme kuşkusu mevcuttur (Teschke et al. 2018).

Ginkgo biloba ; aynı isimli bir ağacın yapraklarından hazırlanan ekstre şeklindedir. in vitro çalışmalarda ginkgonun antioksidan ve antiamyloid etkileri gösterilmiştir. 2007 yılındaki bir cochrane derlemesi, 4247 katılımcının yer aldığı 35 klinik çalışmayı derlemiş ve ginkgonun demansvya algı bozukluğunda bir faydası olmadığını saptamıştır (Birks and Grimley Evans 2007).

Sarı kantaron ; trisiklik antidepresanlarla karşılaştırıldığı çalışmalar vardır. Net bir sonuç elde edilememiştir (Kim, Streltzer, and Goebert 1999; Shelton et al. 2001).



Equal ; bakteriyel bir metabolittir ve soya fitoöstrojeni olan daitzenin hormonal aktif olan tek metabolitidir. Gebe kısrak idrarından elde edilir. İn vitro olarak equol her iki östrojen reseptörünün gen transkripsiyonunu diğer izoflovanlardan daha fazla stimüle eder (Morito et al. 2001). Oluşumu tamamen intestinal mikrofloraya bağlıdır. Bir fitoöstrojen değildir; non steroidal bir östrojendir, izoflovan ailesindedir, intestinal bakterilerin metabolit ürünüdür.

## **2.5.5. Östrojen - Progestin Tedavisinin Riskleri Ve Faydaları**

### **2.5.5.1. Kardiyovasküler hastalıklar ve HRT**

Kardiyovasküler hastalıklarla ilgili yapılan klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar östrojen ya da östrojen - progestin kombinasyonlarının kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu ya da olumsuz etkileri konusunda veriler elde etmemizi sağlamıştır.

#### **2.5.5.1.1. WHI( Kadın Sağlığı Girişimi )**

Amerikan milli sağlık örgütü tarafından 1992 yılında postmenopozal kadınların sağlık durumunu değerlendirmek üzere planlanmış ve 2007 yılında sonuçlarının açıklanması amaçlanmış çalışmadır (“Design of the Women’s Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. The Women’s Health Initiative Study Group.” 1998). WHI 40 klinik merkezde, 50 ile 79 yaşları arasında 161809 kadını değerlendirmiştir.

Çalışmanın bir kolunda 16608 kadın postmenopozal kombine östrojen - progesteron kullananlar ve plasebo şeklinde, bir kolunda ise histerektomize sadece östrojen kullanan kadınlar ve plasebo grubunun karşılaştırması şeklinde yapılmıştır.

Yapılan takiplerde kombine tedavi alan grupta artmış invaziv meme kanseri riski ve kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle çalışma 5 yıl sonunda durdurulmuştur (Rossouw et al. 2002a).

Histerektomize 10739 kadının 6.8 yıl izlendiği sadece östrojen kullanılan çalışma kolunda yarıda kesilen kombine tedavi grubuna benzer artmış inme riski nedeniyle durdurulmuştur (Anderson et al. 2004).

Çalışmada kardiyovasküler risk açısından, sadece östrojen kullanan grup daha obez, daha az aktif ve geçmişinde daha fazla kalp hastalığı öyküsü mevcuttu ve bu grupta meme kanseri riski için daha fazla doğum ve bilateral ooferektomi, daha fazla hormon kullanımı mevcuttu. Popülasyonların farklılığı, tedavilerin farklılığı nedeniyle sadece östrojen ve kombine tedavi grubu direk olarak karşılaştırılamamıştır.

WHI çalışması hormon tedavisinin kardiyovasküler hastalıklardan primer koruyucu etkisinin olmadığını göstermek için doğru popülasyon ve tedaviye başlama zamanını araştırmamıştır.

WHI ve İnme ; östrojen -progesteron ve yalnızca östrojen kullanılan iki çalışma konusunda da nonfatal iskemik inmede artış görülmüştür (Anderson et al. 2004).

WHI'nın son raporunda kadınların bilinen bir kardiyovasküler hastalığı yoksa veya 60 yaşından gençlerse, menopoza girmelerinden bu yana 10 yıldan daha az süre geçmişse inme riskine istatistiksel anlamlı bir artış olmadığını belirtmiştir (Rossouw et al. 2007).

İnme için risk faktörü olan kadınlarda düşük doz östrojen kullanılmalı ve daha az tromboz riski olduğu için transdermal yol kullanımı tercih edilmelidir.

#### **2.5.5.1.2. HERS ( Kalp Ve Östrojen - Progestin Çalışması )**

randomize çift kör plasebo kontrollü, günlük 0.625 mg konjuge östrojen ve 2.5mg medroksiprogesteron asetat tedavisinin daha önce kalp hastalığı olan kadınlarda koroner kalp hastalığı riski üzerine etkisi incelenmiştir (S Hulley et al. 1998; Stephen Hulley et al. 2002). ortalama yaş 66.7 olan çalışmaya 2763 hasta alınmış, 20 farklı merkezde yürütülen çalışma 4.1 yıl sürmüştür. Hormon grubunda toplam 176 miyokard infarktüsü ve koroner ölüm, plasebo grubunda ise 176 miyokard infarktüsü ve ölüm gözlenmiş olup anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Statin ve aspirin kullanımı plasebo ve tedavi grubunda aynı oranda idi ( statin kullanımı %40, aspirin kullanımı %80). Östrojenin koroner kalp hastalığını önlemede herhangi bir etkisi olmadığını gösteren bu veriler, hasta sayısı az olduğu ve çalışma randomize yapılmadığı için güvenilir değildir.

HERS- II ; 2763 kadından 2321'inin devam ettiği 2.7 yıl daha uzatılan takip çalışmasıdır. tedavinin uzatılması ile hormon tedavisinin faydası arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak HERS çalışmasında 6.8 yılın sonunda hormon tedavisi koroner arter hastalığı olan kadınlarda ateroskleroza bağlı ölümleri azaltmadı ve bu amaçla HRT kullanımının doğru olmadığı sonucuna vardı.

#### **2.5.5.1.3. ERA ( estrojen replasman ve ateroskleroz )**

Postmenopozal hormon tedavisinin koroner ateroskleroz üzerine etkisinin anjiyografi ile değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmadır (Herrington et al. 2000). Plasebo grubu, günlük 0.625mg konjuge östrojen alan grup ve günlük 0.625mg konjuge östrojen + 2.5mg medroksiprogesteron alan grup olmak üzere yaş ortalaması 65.8 olan 3 gruba 3.5 yıllık tedavi sonrası anjiyografi yapılmış ve hastalık progresyonu açısından fark tespit edilememiştir.

ERA çalışmasında da HERS çalışmasında olduğu gibi koroner kalp hastalığı olan yaşlı kadınlarda HRT'nin koruyucu etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

#### **2.5.5.1.4. WELL-HART (Women's estrogen-progestin lipid-lowering hormone atherosclerosis regression trial)**

Çift kör, plasebo kontrollü 3 yıl süren çalışma yaş ortalaması 63.5 olan, koroner arter hastalığı bulunan 226 postmenopozal kadın ile; plasebo , karşılanmamış östrojen ve ardışık kombine HRT şeklinde üç gruba ayrılarak anjiyografi ile incelenmiştir (Hodis et al. 2003). Üç grup arasında bir fark saptanmamıştır.

#### **2.5.5.1.5. Zamanlama hipotezi**

Zamanlama hipotezi östrojenin genç postmenopozal hastalarda aterosklerozun stabil olmayan plaklar evresine geçilmeden verilmesi halinde koroner hastalık riskini azaltacağını savunan hipotezdir.

23 randomize hormon tedavisi çalışmasının bir meta analizi tedavinin genç hastalarda koroner kalp hastalığı olaylarını yaşlı hastalara göre ( 10 yıl veya daha fazla süredir menopozda veya 60 yaşın üzerinde ) %32 azalttığını göstermiştir (Salpeter et al. 2006).

Düşük östrojen düzeyleri olan premenopozal kadınlar daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşırlar. Bu kadınlar daha erken ve daha fazla kardiyovasküler hastalık geliştirirler (Leon Speroff 2007).

Mayo kliniğin Ooferektomi ve Yaşlanma kohort çalışması premenopozal unilateral ooferektomi yapılmış 1274 kadını ( ortalama 29.5 yıl ) ve bilateral ooferektomi yapılmış 1091 kadını (ortalama 25 yıl ), aynı popülasyondan ooferektomize olmayan 2283 kadınla karşılaştırmıştır (Rivera, Grossardt, Rhodes, and Rocca 2009). Mayo klinik çalışmasında 45 yaşından önce bilateral ooferektomi yapılmış kadınlarda kardiyovasküler hastalıktan ölme riski, parkinsonizme yakalanma oranları, bilişsel bozulma, demans, depresyon ve anksiyete oranları 2 kat artmış olarak bulunmuştur (Parker et al. 2009; Rivera, Grossardt, Rhodes, Brown, et al. 2009).

#### **2.5.5.1.6. KEEPS çalışması**

KEEPS ( Kronos Early Estrogen Prevention Study) çalışması 4 yıl süren, randomize, çift kör plasebo kontrollü düşük doz oral ve transdermal östrojen ve aylık siklik progesteron tedavisinin, 42 ve 59 yaşları arasındaki sağlıklı kadınlara verildiği klinik bir çalışmadır. Çalışmaya kardiyovasküler hastalığı olan, obez, sigara içen, yüksek plazma kolestrol ve trigliserid seviyeleri nedeniyle tedavi alan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmada 727 kadın 3 gruba ayrılmış, bir gruba günlük 0.45 mg konjuge östrojen, bir gruba günlük 50µg transdermal östrojen ve diğer gruba plasebo uygulanmıştır. Östrojen alan gruplara ayın 12 günü 200mg progesteron verilmiştir.

Aterosklerozun değerlendirilmesi için yıllık karotid arter duvar kalınlığı ultrasaoud ile ölçüldü, koroner arter kalsiyum seviyesi görüldü ve yüksek çözünürlüklü CT anjiyografi görüntüleri çalışmanın öncesinde ve sonunda belirlendi.

Çalışma sonuç olarak üç grup arasında meme kanseri, endometrial kanser, miyokard infarktüsü, inme veya venöz tromboembolik hastalık oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göremedi (Harman et al. 2005).

#### **2.5.5.1.7. ELITE çalışması**

Toplam 643 sağlıklı postmenopozal kadın menopozdan (menopozdan sonra <6 yıl süre geçmiş ise erken postmenopozal veya ≥10 yıldan fazla süre geçmiş ise geç postmenopozal) sonra zamana göre sınıflandırıldı. Hastalar oral olarak 17β-östradiol (günde 1 mg) + uterusu olanlara, progesteron (45 mg vajinal jel her ay 10 gün boyunca günde bir kez) ve plasebo grubu olmak üzere randomize edildi. Primer sonuç, her 6 ayda bir ölçülen karotis-arter intima-media kalınlığındaki (CIMT) değişim oranıydı. İkincil sonuçlar, kardiyak bilgisayarlı tomografi ile koroner aterosklerozun değerlendirilmesini içermekteydi (Hodis et al. 2016a).

5 yıllık çalışma sonucunda erken postmenopozal dönem östrojen tedavisi (progestronlu veya progesteronsuz) başlanan grupta plaseboya göre CIMT progresyonu daha az bulunmuştur ve geç menopozal dönemdeki kadınlarda östrojen tedavisi verilen grup ve plasebo grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Bununla birlikte, koroner aterosklerozun BT ölçümleriyle ilgili olarak, menopoza göre östradiol tedavisinin zamanlamasının bir etkisini bulunamamıştır (Hodis et al. 2016b).

#### **2.5.5.1.8. Venöz tromboz**

Postmenopozal hormon tedavisinin ilk 1 ve 2. yılında venöz tromboz riski 2 kat artar. WHI'nın östrojen-progesteron kullanılmayan kolundaki verilerle bu görüş desteklenmiştir (Cushman et al. 2004; Rossouw et al. 2002b). WHI verilerinde yaşlı ve şişman hastalarda venöz tromboemboli sıklığı artmıştır.

Transdermal östrojen uygulanmasının venöz tromboemboli riskinde oral uygulamaya göre daha güvenilir olduğu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Oral östrojen uygulamasında, karaciğerden ilk geçiş etkisinin venöz tromboemboli riskinde artışla beraber olduğu düşünülmüştür (Oger et al. 2003). Venöz tromboemboli riski statin ve aspirin kullanılarak azaltılabilir (Herrington et al. 2002).

### **2.5.5.2. Meme kanseri ve HRT**

Meme kanseri riski yaşam boyu östrojen maruziyeti arttıkça artar. Geç menarş ile riskte hafif bir azalma olurken, geç doğla menopozda orta derecede artma görülür (La Vecchia et al. 1992). Şişman postmenopozal kadınların östrojen maruziyeti daha fazla olduğu düşünülür ve meme kanseri için hafifçe artmış riskleri vardır (B. Sherman et al. 1981).

#### **2.5.5.2.1. Bir milyon kadın çalışması**

Yaklaşık 5 yıl süren çalışma İngilterede yaşayan 50-64 yaşları arasında 1084110 kadın ile yapıldı. Bu kadınların yarısı hiçbir zaman HRT almamıştı. Her 3 yılda bir hastalara kontrol mamografi uygulandı (Beral and Million Women Study Collaborators 2003).

Çalışma sonuçlarına göre ilk 1-2 yılda meme kanseri riskinde rölatif bir artış görüldü. Östrojen - progesteron kullanan kadınlarda sadece östrojen kullananlara göre daha fazla risk saptandı.

#### **2.5.5.2.2. Danimarka hemşire kohortu**

çalışma 10784 kadınla yapılmış hormon kullananların meme kanserinden ölme olasılıkları daha yüksek bulunmuştur (Stahlberg et al. 2005). Bu çalışmanın en önemli limitasyonu ölümlerin nedeninin aydınlatılmamış olmasıdır. meme kanseri olan ve ölen kadınların meme kanserinden öldüğü varsayılmıştır.

#### **2.5.5.2.3. WHI çalışması**

WHI'nın durdurulan iki çalışma kolundan gelen veriler meme kanseri riskinin hormon replasman tedavisi ile arttığını desteklemektedir.

WHI'nın iptal edilmiş olan östrojen-progestin kolu özellikle 5 yıl kullanımla artmış meme kanseri riski olduğunu göstermiştir (Chlebowski et al. 2003).

WHI'nın iptal edilen sadece östrojen kullanılan kolunda ise meme kanseri olgularında anlamlı bir artış görülmemiştir (Stefanick et al. 2006).

### **2.5.5.3. Endometrial neoplazi ve HRT**

Östrojen normalde endometriyumun mitotik çoğalmasını hızlandırmaktadır. Büyümenin anormal bir şekilde olması hiperplazi, atipi, erken karsinoma karşılanmamış östrojen aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. PEPI çalışmasında 1 yıl karşılanmamış östro-

jen kullanımı ile kadınların %30'unda adenamatöz ve atipik hiperplazi, %20'sinde basit hiperplazi ile karşılaşmıştır (Woodruff and Pickar 1994b).

Yaklaşık 40 vaka kontrol ve kohort çalışmasında, progestasyonel ajan ile karşılaşmamış östrojen tedavisi alan hastalarda, endometrium kanseri görülme riskinin, normalde postmenopozal insidans olan 1000 de 1'e karşı 2 ila 10 kat artış gösterdiği tespit edilmiştir (Grady et al. 1995; Weiss and Hill 1996).

Östrojen içeren tedavilere progestin eklenmesiyle hem hiperplazinin gerilemesi sağlanmakta hem de endometrium kanseri insidansı azalmaktadır (Strom et al. 2006).

Östrojen progesteron tedavisi alan hastalara yıllık endometrial biyopsi önerilmelidir.

#### **2.5.5.4. Diğer hastalıklar ve HRT**

Postmenopozal östrojen kullanımı ve over kanseri arasındaki ilişki, 12 vaka kontrol çalışmasının beraber olarak ele alındığı bir araştırmada kesin kanıtlara ulaşamamıştır (Whittemore, Harris, and Itnyre 1992).

Çoğu kohort ve vaka kontrol çalışmaları postmenopozal östrojen ve östrojen-progesteron kullananlarda anlamlı derecede düşük kolorektal kanser riski ve insidansı bildirmişlerdir (Troisi et al. 1997; Rennert et al. 2009).

WHI analizinin de dahil olduğu kümülatif veriler hormon tedavisinin sigara içen yaşlı kadınlarda mevcut akciğer kanserini büyütebileceği yönündedir. Genç postmenopozal kadınlarda ise hormon tedavisinin koruyucu olabileceğini gösteren veriler mevcuttur (Blackman et al. 2002; Schabath et al. 2004). Yapılan çalışmalarda postmenopozal östrojen tedavisinin servis kanseri riskini arttırmadığı görülmüştür (Parazzini et al. 1997).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup, çalışma tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur ( Karar no: 71522473/050.01.04/174 ) (EK 1).

Temmuz 2018 ve ekim 2018 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğini bünyesinde bulunan menopoz polikliniğine başvuran hastalara, çalışma hakkında bilgilendirme yapılarak, gönüllü olur formu imzalatılarak onamları alınmıştır. Çalışmaya 164'ü doğal menopoz, 100'ü cerrahi menopoz ve 51'i erken menopoz olmak üzere toplam 315 kadın katılmayı kabul etmiştir. Çalışmaya katılan kadınların yaş aralığı 23 ile 65 arasında, ortalama yaş 50'dir. menopoz polikliniğine başvuran kadınların rutin jinekolojik muayeneleri yapılmış, gerekli tetkikleri istenmiş ve hastalara menopoz ile ilgili bilgilendirmeler yapılarak çalışmaya katılmayı kabul edenlere anket formları uygulanmıştır.

Çalışmada 40 yaş üstü herhangi bir müdahale olmadan normal seyrinde menopoza giren ( en az 12 ay süreyle adet kanaması kesilmiş ) kadınlar doğal menopoz olarak, benign jinekolojik sebeplerle bilateral ooferektomi yapılmış hastalar cerrahi menopoz olarak ve 40 yaş altında 4 ay süren amenore ile birlikte yükselmiş FSH ( > 40 IU/L) değerleri bulunan kadınlar erken menopoz olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmada tanımlanan bu 3 grup hastanın yaşam kalitesi, seksüel fonksiyonları ve depresyon düzeyleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Doğal menopoz grubunda çalışmaya dahil edilebilmesi için kadınların 40 - 65 yaş aralığında olması, en az 12 ay süre boyunca hiç adet kanaması görmemiş olması ve FSH değerinin 40IU/L değerinin üzerinde östrojen seviyesinin 20 pg/ml değerinin altında olması kriteri sağlandı.

Cerrahi menopoz grubunda çalışmaya dahil edilebilmesi için kadınların adet kanamaları görüyorken benign jinekolojik sebeplerle bilateral ooferektomi olmuş olması ve ameliyat sonrası en az 3 ay süre geçmiş olması kriteri sağlandı.

Erken menopoz grubunda kadınların 40 yaş altında olması, daha önce adet görüyorken adet kanamalarının kesilmesi ve FSH değerlerinin 40IU/L üzerinde östrojen seviyesinin 20 pg/ml değerinin altında ölçülmüş olması kriteri sağlandı.

Her üç gruptaki kadınlar evli ya da cinsel olarak aktiftiler. Çalışmaya katılan kadınlarda malignite, kontrol altında olmayan endokrin, kardiyovasküler, renal, metabolik

hastalık, ciddi psikiyatrik hastalık ve fiziksel yetmezliğe neden olabilecek tıbbi nörolojik hastalık yoktu.

Araştırmacı tarafından çalışmaya katılan kadınların özelliklerini belirlemeye yönelik bir çalışma formu oluşturulmuştur (EK 2). Bu formda sosyodemografik özellikler 5 soru ile, obstretrik özellikler 3 soru ile, menopoza dair bilgiler 8 soru ile, fiziksel özellikler 1 soru ile ve genel sağlık durumu, özgeçmiş ile ilgili bilgiler 6 soru ile değerlendirildi.

Katılımcıların yaşam kalitesi menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeği anket formu ile değerlendirildi (EK 3). Depresyon düzeyleri için Beck depresyon envanteri kullanıldı (EK 4). Seksüel fonksiyonların değerlendirilmesi için ise kadın cinsel işlev ölçeği (female sexual function index FSFI ) kullanıldı (EK5).

Anketler katılımcılara birebir araştırmacı tarafından öncesinde anket ile ilgili bilgi verilerek ve sorulara dair açıklamalar yapılarak dolduruldu. Görüşme ortamında mahremiyetin sağlanmasına özen gösterildi. FSFI anket formundaki sorulara cevap vermek istemeyen katılımcılar çalışma dışı bırakıldı.

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği bünyesindeki menopoz polikliniğine başvuran hasta sayısı değerlendirilerek çalışmaya alınması planlanan hasta sayısı tabakalı örnekleme yöntemi ile belirlendi.

### **3.1. KULLANILAN ANKET FORMLARI**

#### **3.1.1. Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği**

Menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeği, John R. Hilditch, Jacqueline Lewis ve arkadaşları tarafından 1996 yılında oluşturulan, kadınların deneyimlerine dayalı psikometrik özelliklerle, menopozda sağlık durumuna özgü bir yaşam kalitesi ölçөгüdür. 29 soru içeren likert tipte bir ölçөгüdür. 2005 yılında Doç. Dr. Nevin H. Şahin ve Kharbouch tarafından Türk toplumuna uyarlanıp geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (Şahin, Kharbouch, and Şahin 2014).

Ölçek, vazomotor semptomları 3 soru ile, psikososyal durumu 7 soru ile, fiziksel özellikleri 16 soru ile ve cinsel fonksiyonları 3 soru ile değerlendirilmiştir. Menopoza özgü yaşam kalitesi ölçөгünde her bir alt alan puanı 1'den 8'e doğru sıralanmıştır. Bir puan o konuyla ilgili herhangi bir sorun yaşanmadığını gösterir. İki puan o konunun var olduğunu, yaşandığını ancak hiç rahatsız edici olmadığını işaret eder; 3-8 arasındaki puanlar ise var olan sorunun şiddetini ve artan derecelerini gösterir.(Hisli, N. (1989). Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. Psikoloji dergisi, 7(23), n.d.)



### 3.1.2. Beck Depresyon Envanteri

Beck Depresyon envanterii, Aron Beck ve arkadaşları tarafından depresyonun davranışsal bulgularını ölçmek amacı ile 1961 yılında geliştirilmiştir. Formda 21 kategori ve her bir kategori için dört madde vardır. Bireyden uygulama günü de dahil son bir hafta içinde kendisini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden maddeyi seçerek işaretlemesi istenir. Her madde 0–3 arasında puan alır; alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Toplam puanın yüksek oluşu depresyon düzeyinin ya da şiddetinin yüksek oluşunu belirtir. 13 yaş ve üzeri kişiler için tasarlanmıştır. Beck depresyon envanterinin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli ve ark. tarafından yapılmıştır (Hisli 1988).

### 3.1.3. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği

Rosen ve arkadaşları tarafından 2000 yılında kadın cinsel işlevini değerlendirmek üzere hazırlanmış 19 maddelik çok boyutlu bir ölçek olarak hazırlanmıştır. Bu ölçek son 4 haftadaki cinsel işlevi ve sorunları değerlendirmektedir. FSFT'in Türk kadınındaki geçerlilik ve güvenilirliği çalışması Aygün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Aygün and Aslan 2005). Ölçeğin yapısında istek, uyarılma, kayganlık, orgazm, doyum ve ağrı olmak üzere 6 alt boyut bulunmaktadır. Her bir madde 0'dan 5'e kadar puanlanmaktadır. Alınabilecek en yüksek puan 95'tir.

## 3.2. İSTATİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way Anova Test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni test; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Dunn test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher-Freeman-Halton Exact test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık en az  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

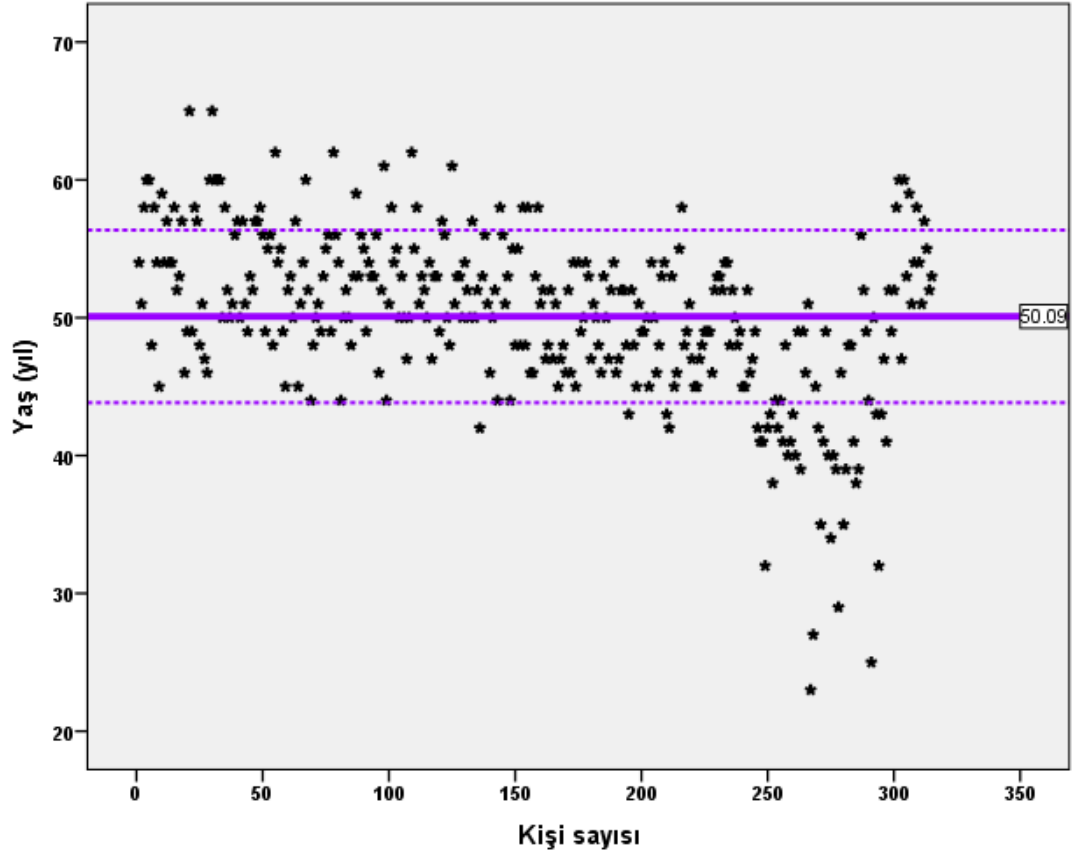
## 4. BULGULAR

Çalışma temmuz 2018 - ekim 2018 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 315 kadın olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 23 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama 50.09±6.26 yıldır.

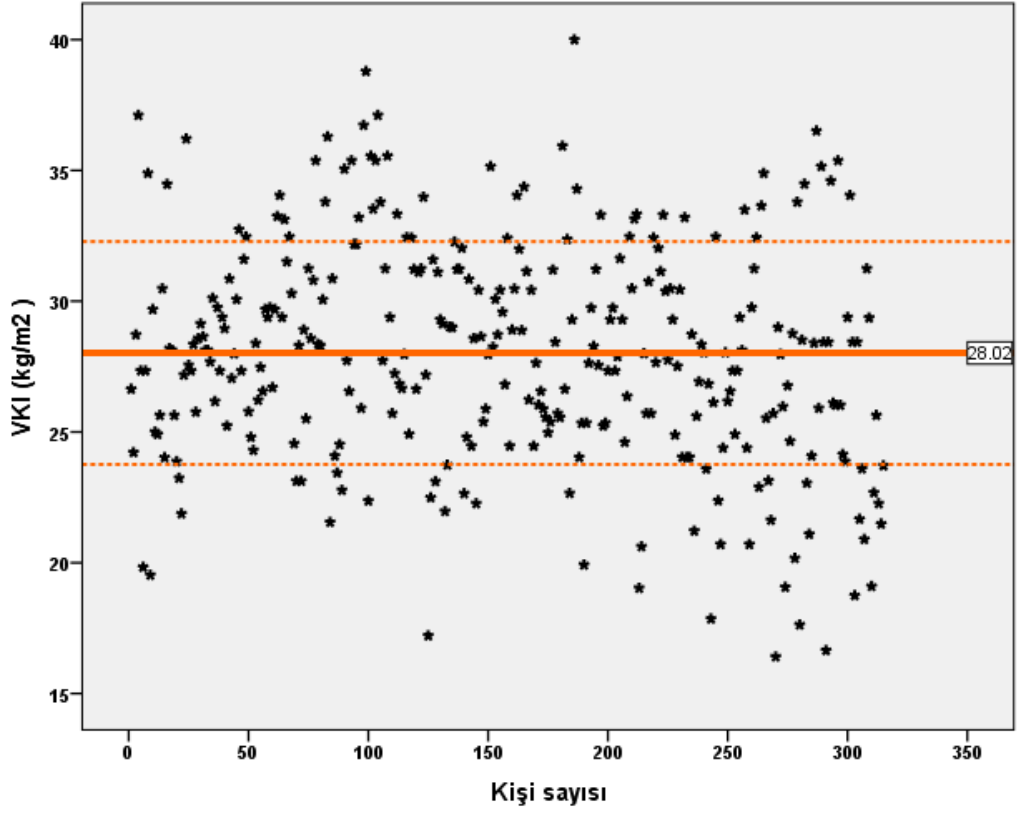
**Tablo 9 : Demografik Özelliklerin Dağılımı**

<b>Demografik özellikler</b>	<b>n (%)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> 23-65 (51) <i>Ort±Ss</i> 50,09±6,26
<b>Kilo (kg)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> 40-105 (72) <i>Ort±Ss</i> 72,75±11,68
<b>Boy (cm)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> 148-180 (160) <i>Ort±Ss</i> 161,14±5,76
<b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> 16,4-40 (28) <i>Ort±Ss</i> 28,02±4,26
<b>Eğitim durumu</b>	<b>Okur-yazar değil</b> 30 (9,5) <b>İlkokul</b> 183 (58,1) <b>Ortaokul</b> 37 (11,7) <b>Lise</b> 27 (8,6) <b>Üniversite</b> 33 (10,5) <b>Yüksek lisans</b> 5 (1,6)
<b>Meslek</b>	<b>Ev hanımı</b> 239 (75,9) <b>İşçi</b> 29 (9,2) <b>Memur</b> 31 (9,8) <b>Emekli</b> 16 (5,1)
<b>Gelir düzeyi</b>	<b>1000-2000 TL</b> 159 (50,5) <b>2000-4000 TL</b> 117 (37,1) <b>≥ 4000 TL</b> 39 (12,4)
<b>Medeni durumu</b>	<b>Evli</b> 315 (100)
<b>Eş yaş (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> 24-70 (54) <i>Ort±Ss</i> 28,02±4,26
<b>Evlilik süresi (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i> 1-47 (29) <i>Ort±Ss</i> 28,83±7,29
<b>Yaşadığı şehir</b>	<b>İl içi (Sakarya)</b> 285 (90,5) <b>İl dışı</b> 30 (9,5)
<b>Sigara kullanımı</b>	116 (36,8)
<b>Alkol kullanımı</b>	12 (3,8)
<b>Düzenli egzersiz</b>	38 (12,1)

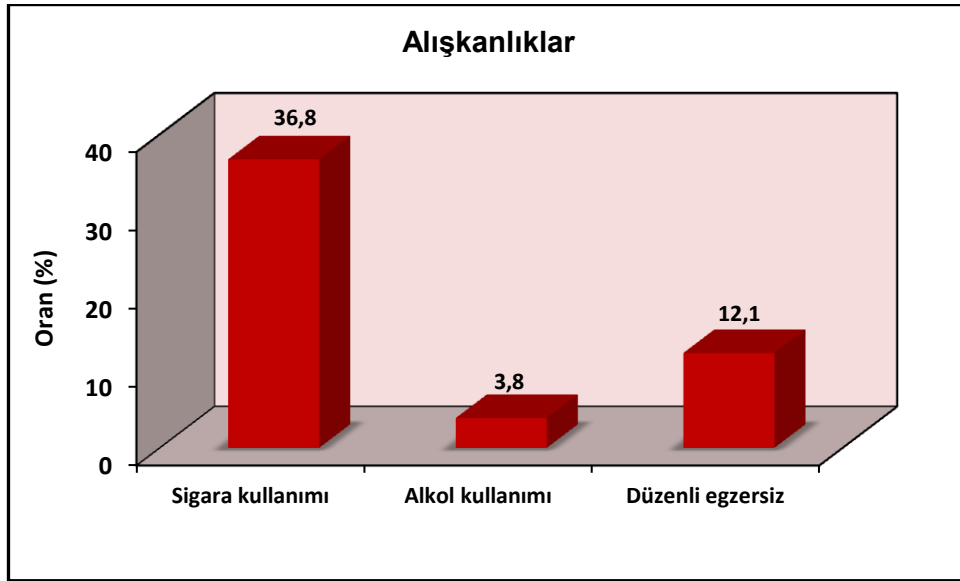
Olguların kilo ölçümleri 40 ile 105 kg arasında değişmekte olup, ortalama  $72.75 \pm 11.68$  kg; boy uzunlukları 148 ile 180 cm arasında değişmekte olup, ortalama  $161.14 \pm 5.76$  cm'dir. Vücut kitle indeksi ölçümleri ise 16.4 ile  $40 \text{ kg/m}^2$  arasında değişmekte olup, ortalama  $28.02 \pm 4.26 \text{ kg/m}^2$  dir.



Şekil 2: Yaş dağılımı

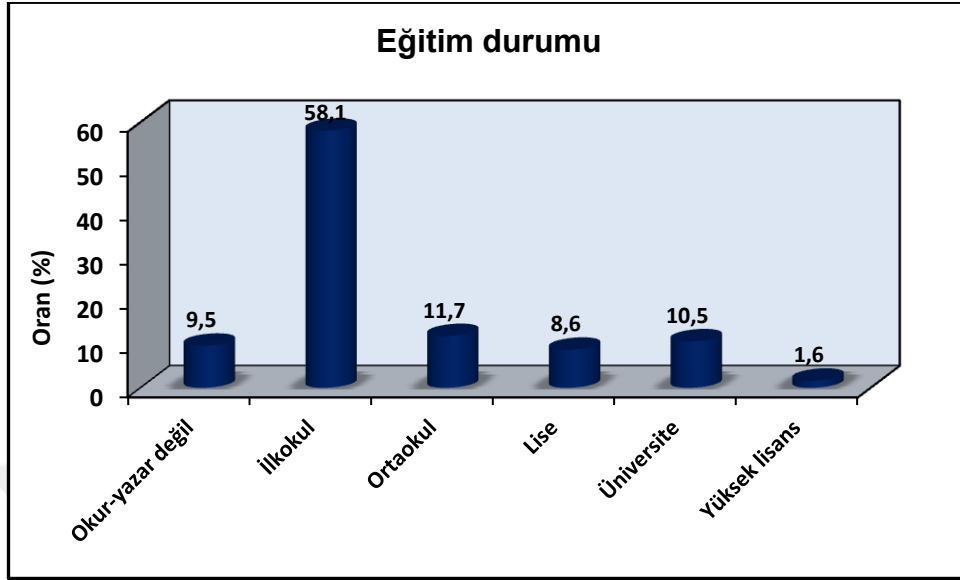


Şekil 3 : Vücut Kitle İndeksi dağılımı



Şekil 4: Alışkanlıklara İlişkin dağılımı

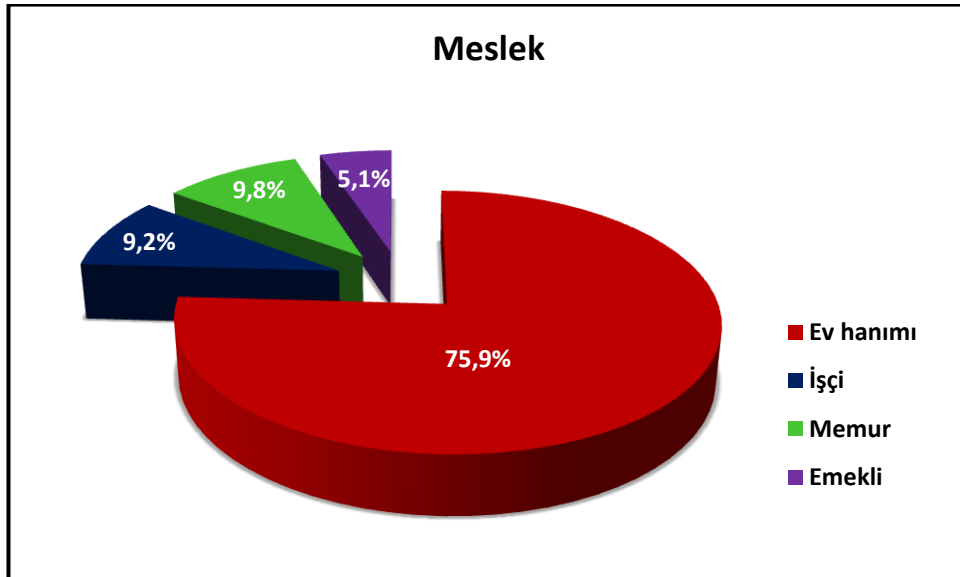
Olguların %36.8'inde (n=116) sigara kullanımı, %3.8'inde (n=12) alkol kullanımı ve %12.1'inde (n=38) düzenli egzersiz görülmektedir.



Şekil 5 : Eğitim durumu dağılımı

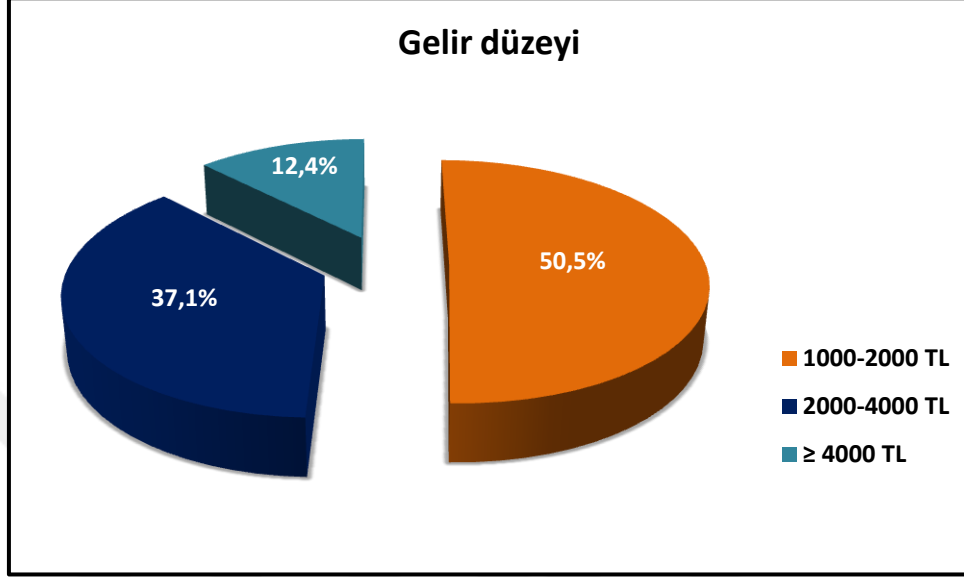
Çalışmaya katılanların %9.5'i (n=30) okur-yazar değilken, %58.1'i (n=183) ilkokul, %11.7'si (n=37) ortaokul, %8.6'sı (n=27) lise, %10.5'i (n=33) üniversite, %1.6'sı (n=5) ise yüksek lisans mezunudur.

Olguların %75.9'u (n=239) ev hanımı, %9.2'si (n=29) işçi, %9.8'i (n=31) memur, %5.1'i (n=16) ise emeklidir.



Şekil 6 : Mesleklerin dağılımı

Olguların %50.5'inin (n=159) geliri 1000-2000 TL, %37.1'inin (n=117) geliri 2000-4000 TL, %12.4'ünün (n=39) ise 4000 TL ve üzerindedir.



Şekil 7 : Gelir düzeyi dağılımı

Olguların hepsi evlidir ve evlilik süreleri 1 ile 47 yıl arasında değişmekte olup, ortalama  $28.83 \pm 7.29$  yıldır. Eşlerinin yaşları 24 ile 70 arasında değişmekte olup, ortalama  $28.77 \pm 8.02$  yıldır.

Çalışmaya katılanların %90.5'i (n=285) il içinden (Sakarya), %9.5'i (n=30) ise il dışındadır.

**Tablo 10 : Obstetrik Özelliklerin Dağılımı**

		<b>n (%)</b>
<b>Doğum yapma durumu</b>	<b>Evet</b>	293 (93,0)
	<b>Hayır</b>	22 (7,0)
<b>Doğum sayısı</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-12 (2)
	<i>Ort±Ss</i>	2,54±1,43
	<b>Yok</b>	22 (7,0)
	<b>1 doğum</b>	31 (9,8)
	<b>2 doğum</b>	112 (35,6)
	<b>3 doğum</b>	95 (30,2)
	<b>≥ 4 doğum</b>	55 (17,5)
<b>Doğum tipi (n=293)</b>	<b>NSD</b>	222 (75,8)
	<b>C/S</b>	31 (10,6)
	<b>NSD+ C/S</b>	40 (13,7)
<b>NSD sayısı</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-12 (2)
	<i>Ort±Ss</i>	2,21±1,59
<b>Sezeryan sayısı</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-3 (0)
	<i>Ort±Ss</i>	0,34±0,70
<b>Düşük sayısı</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-5 (0)
	<i>Ort±Ss</i>	0,28±0,67
<b>Kürtaj sayısı</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-4 (0)
	<i>Ort±Ss</i>	0,19±0,6

Olguların %93.0'ü (n=293) doğum yapmışken, %7.0'si (n=22) doğum yapmamıştır.

Olguların doğum sayıları 0 ile 12 arasında değişmekte olup, ortalama 2.54±1.43 ve medyan 2'dir. Olguların %9.8'inde (n=31) 1 doğum, %35.6'sında (n=112) 2 doğum, %30.2'sinde (n=95) 3 doğum, %17.5'inde (n=55) 4 ve üzeri sayıda doğum görülmektedir.

Olguların %75.8'inin (n=222) doğum tipi NSD iken, %10.6'sının (n=31) C/S, %13.7'sinin (n=40) NSD+ C/S doğumdur.

Olguların NSD doğum sayıları 0 ile 12 arasında değişmekte olup, ortalama 2.21±1.59 ve medyan 2 doğumdur.

Sezaryen sayıları 0 ile 3 arasında değişmekte olup, ortalama 0.34±0.70 ve medyan 0'dır. Düşük sayıları 0 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalama 0.28±0.67

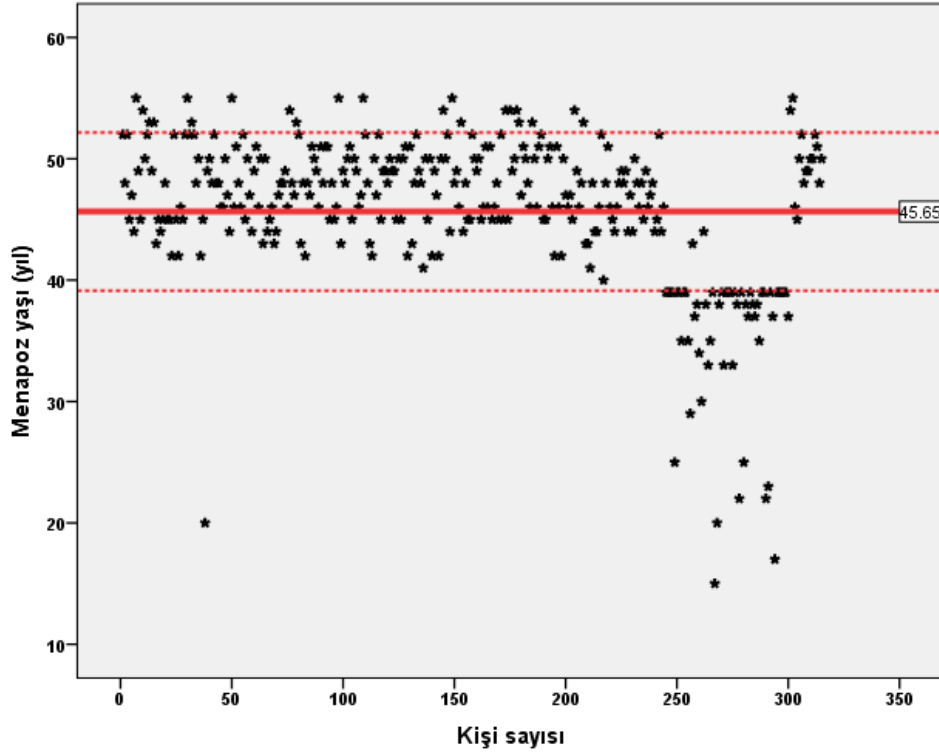
ve medyan 0'dır. Kürtaj sayıları 0 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalama  $0.19 \pm 0.60$  ve medyan 0'dır.

**Tablo 11 : Menopoza İlişkin Bilgilerin Dağılımı**

		<b>n (%)</b>
<b>Menopoz başlangıç yaşı (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	15-55 (47)
	<i>Ort±Ss</i>	45,65±6,51
<b>Menopoz süresi (ay)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-264 (36)
	<i>Ort±Ss</i>	52,13±49,26
<b>Menopoz şekli</b>	<b>Doğal</b>	164 (52,1)
	<b>Cerrahi</b>	100 (31,7)
	<b>Erken</b>	51 (16,2)
<b>Menopoz şikayet süresi (ay)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-264 (36)
	<i>Ort±Ss</i>	49,78±49,63
<b>Ameliyat sonrası şikayet süresi (ay) (n=100)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-12 (2)
	<i>Ort±Ss</i>	2,63±2,68
<b>Ameliyat olma süresi (ay) (n=100)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-146 (12)
	<i>Ort±Ss</i>	26,59±33,39
<b>Ameliyat olma sebebi (n=100)</b>	<b>Myoma uteri</b>	52 (52,0)
	<b>TD-AUK</b>	35 (35,0)
	<b>Adneksiyal kitle</b>	12 (12,0)
	<b>Diğer</b>	1 (1,0)
<b>Şikayetler için tedavi olma durumu</b>	<b>Evet</b>	23 (7,3)
	<b>Hayır</b>	292 (92,7)
<b>Bilinen ek hastalıklar</b>	<b>Yok</b>	198 (62,9)
	<b>Diyabet</b>	14 (4,4)
	<b>Hipertansiyon</b>	39 (12,4)
	<b>Tiroid</b>	11 (3,5)
	<b>Kardiak</b>	2 (0,6)
	<b>Diyabet + hipertansiyon</b>	24 (7,6)
	<b>Diğer</b>	27 (8,6)
<b>Ameliyat olma durumu</b>	<b>Evet</b>	189 (60,0)
	<b>Hayır</b>	126 (40,0)
<b>Kadın hastalıkları ve doğum takibi sıklığı</b>	<b>Düzenli takip yok</b>	197 (62,5)
	<b>6 ayda bir</b>	13 (4,1)
	<b>Yılda bir</b>	37 (11,7)
	<b>Düzensiz</b>	68 (21,6)

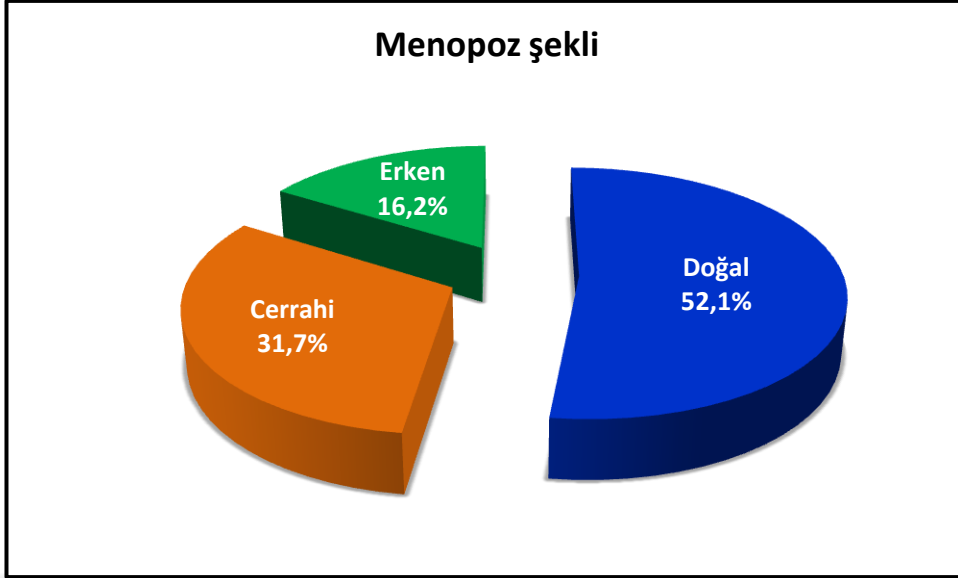


Olguların menopoz başlangıç yaşları 15 ile 55 arasında değişmekte olup, ortalama  $45.65 \pm 6.51$  yıldır. Menopoz süreleri 3 ile 264 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $52.13 \pm 49.26$  ay ve medyan 36 aydır.



Şekil 8 : Menopoz başlangıç yaşlarının dağılımı

Çalışmaya katılanların menopoz şekilleri incelendiğinde; %52.1'inin (n=164) kendiliğinden/ doğal olarak, %31.7'sinin (n=100) cerrahi ile, %16.2'sinin (n=51) ise erken dönemde olduğu görülmektedir



Şekil 9 : Menopoz şekillerine ilişkin dağılım

Olguların menopoz şikayet süreleri 0 ile 264 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $49.78 \pm 49.63$  ay ve medyan 36 aydır.

Cerrahi olan 100 olgunun ameliyat sonrası şikayet süreleri 1 ile 12 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $2.63 \pm 2.68$  aydır. Olguların ameliyat olma süreleri 3 ile 146 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $26.59 \pm 33.39$  ay ve medyan 12 aydır. Ameliyat olma sebepleri incelendiğinde; %52.0'sinin (n=52) Myoma uteri, %35.0'inin (n=35) TD-AUK, %12.0'sinin (n=12) Adneksiyal kitle ve %1.0'inin (n=1) diğer nedenlerdir.

Olguların %7.3'ü (n=23) şikayetleri için tedavi almıştır.

Olguların %62.9'unun (n=198) bilinen ek hastalığı yokken, %4.4'ünde (n=14) diyabet, %12.4'ünde (n=39) hipertansiyon, %3.5'inde (n=11) tiroid, %0.6'sında (n=2) kardiyak, %7.6'sında (n=24) diyabet ve hipertansiyon, %8.6'sında (n=27) diğer hastalıklar görülmektedir.

Olguların %60.0'ı (n=189) daha önce ameliyat olmuştur.

Olguların %62.5'inin (n=197) düzenli kadın hastalıkları ve doğum takibi yokken, %4.1'inin (n=13) 6 ayda bir, %11.7'sinin (n=37) yılda bir, %21.6'sının (n=68) düzensiz şekildedir.

## Beck Depresyon Ölçeği

**Tablo 12 : Beck Depresyon Ölçeğine Verilen Yanıtların Dağılımı**

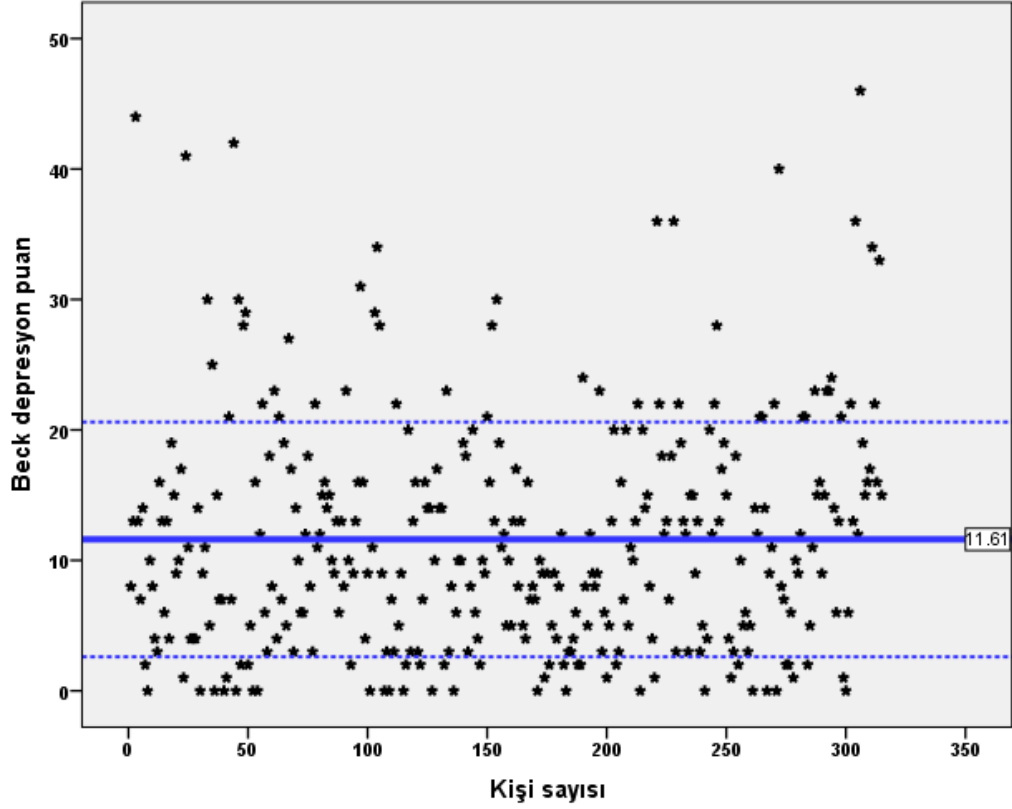
BDÖ	0		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
S1	163	51,7	125	39,7	19	6,0	8	2,5
S2	191	60,6	78	24,8	26	8,3	20	6,3
S3	233	74,0	61	19,4	15	4,8	6	1,9
S4	123	39,0	160	50,8	19	6,0	13	4,1
S5	240	76,2	56	17,8	10	3,2	9	2,9
S6	222	70,5	72	22,9	19	6,0	2	0,6
S7	241	76,5	57	18,1	9	2,9	8	2,5
S8	275	87,3	33	10,5	4	1,3	3	1,0
S9	137	43,5	143	45,4	22	7,0	13	4,1
S10	133	42,2	135	42,9	31	9,8	16	5,1
S11	194	61,6	89	28,3	28	8,9	4	1,3
S12	168	53,3	113	35,9	25	7,9	9	2,9
S13	216	68,6	48	15,2	42	13,3	9	2,9
S14	117	37,1	162	51,4	31	9,8	5	1,6
S15	148	47,0	111	35,2	35	11,1	21	6,7
S16	100	31,7	168	53,3	38	12,1	9	2,9
S17	243	77,1	48	15,2	17	5,4	7	2,2
S18	244	77,5	43	13,7	21	6,7	7	2,2
S19	196	62,2	76	24,1	29	9,2	14	4,4
S20	108	34,3	74	23,5	71	22,5	62	19,7
S21	287	91,1	17	5,4	2	0,6	9	2,9

Beck Depresyon Ölçeğine verilen yanıtların dağılımı Tablo 12’de görülmektedir. Ölçeğin iç tutarlılığını gösteren Cronbach’s alfa değeri 0.900 olup, ölçeğimizin yüksek derece güvenilir olduğunu göstermektedir.

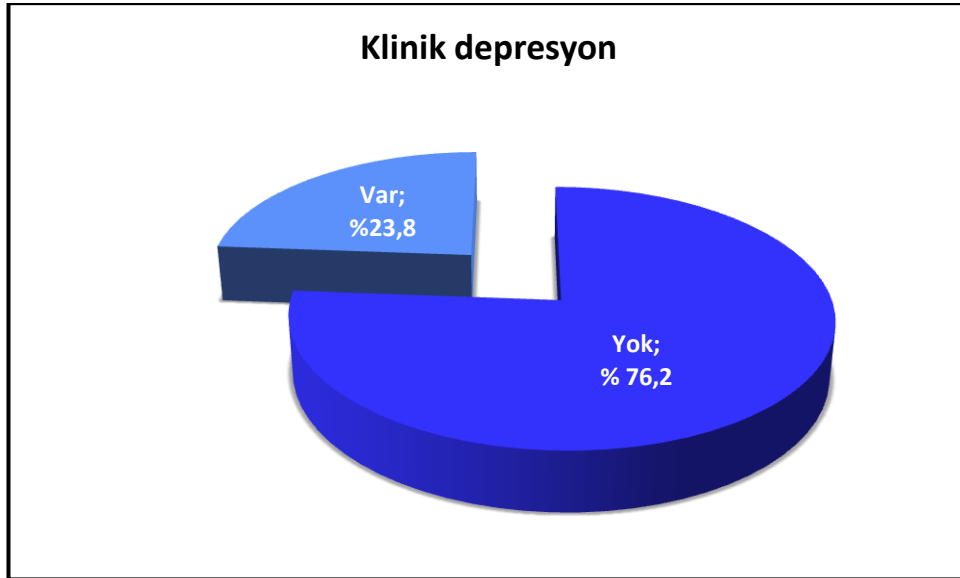
**Tablo 13 : Beck Depresyon Ölçeğine İlişkin Puan Dağılımı**

Beck depresyon ölçeği	Soru sayısı	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	Cronbach’s Apha
<b>Toplam puan</b>	21	0-46 (10)	11,61±9,00	0,900
Depresyon yok (< 17 puan)	240 (76,2)			
Depresyon var (≥ 17 puan)	75 (23,8)			

Olguların Beck depresyon ölçeği toplam puanları 0 ile 46 arasında değişmekte olup, ortalama  $11.61 \pm 9.00$  puandır; %76.2'sinde (n=240) depresyon görülmezken, %23.8'inde (n=75) depresyon görülmektedir.



Şekil 10 : Beck depresyon ölçeğine ilişkin toplam puan dağılımı



Şekil 11 : Beck depresyon ölçeğine göre depresyon görülme oranları dağılımı

## Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği

Tablo 14 : Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeğine Verilen Yanıtların Dağılımı

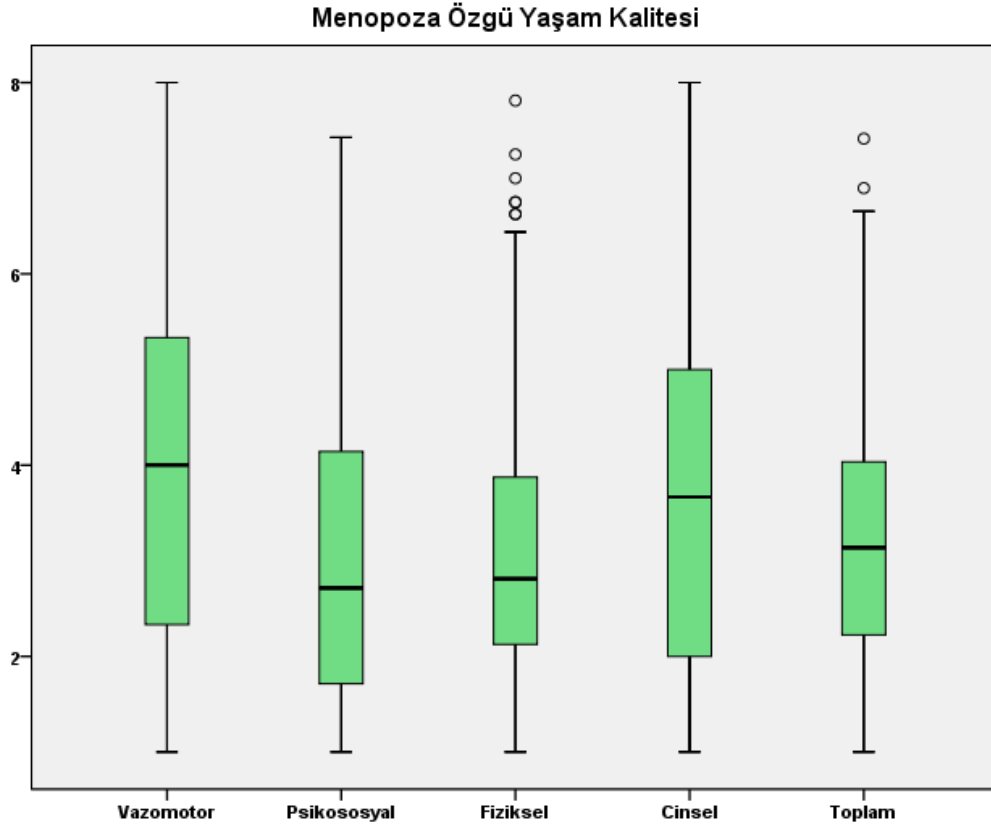
MÖYKÖ	1		2		3		4		5		6		7		8	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
S1	36	11,4	40	12,7	45	14,3	47	14,9	50	15,9	35	11,1	30	9,5	32	10,2
S2	65	20,6	51	16,2	41	13,0	44	14,0	32	10,2	44	14,0	24	7,6	14	4,4
S3	63	20,0	49	15,6	41	13,0	49	15,6	37	11,7	37	11,7	22	7,0	17	5,4
S4	114	36,2	53	16,8	52	16,5	36	11,4	14	4,4	16	5,1	14	4,4	16	5,1
S5	78	24,8	57	18,1	59	18,7	40	12,7	30	9,5	27	8,6	9	2,9	15	4,8
S6	98	31,1	56	17,8	47	14,9	46	14,6	26	8,3	16	5,1	11	3,5	15	4,8
S7	110	34,9	58	18,4	53	16,8	32	10,2	21	6,7	18	5,7	11	3,5	12	3,8
S8	88	27,9	56	17,8	53	16,8	43	13,7	20	6,3	28	8,9	12	3,8	15	4,8
S9	114	36,2	54	17,1	55	17,5	34	10,8	16	5,1	17	5,4	10	3,2	15	4,8
S10	127	40,3	36	11,4	48	15,2	40	12,7	18	5,7	21	6,7	8	2,5	17	5,4
S11	129	41,0	49	15,6	66	21,0	28	8,9	10	3,2	18	5,7	3	1,0	12	3,8
S12	53	16,8	54	17,1	64	20,3	44	14,0	27	8,6	28	8,9	19	6,0	26	8,3
S13	36	11,4	51	16,2	68	21,6	41	13,0	43	13,7	28	8,9	23	7,3	25	7,9
S14	95	30,2	39	12,4	49	15,6	33	10,5	31	9,8	25	7,9	16	5,1	27	8,6
S15	64	20,3	58	18,4	55	17,5	38	12,1	23	7,3	32	10,2	17	5,4	28	8,9
S16	65	20,6	52	16,5	68	21,6	39	12,4	30	9,5	28	8,9	16	5,1	17	5,4
S17	68	21,6	50	15,9	61	19,4	52	16,5	26	8,3	31	9,8	12	3,8	15	4,8
S18	72	22,9	54	17,1	72	22,9	32	10,2	22	7,0	34	10,8	16	5,1	13	4,1
S19	154	48,9	44	14,0	35	11,1	34	10,8	18	5,7	9	2,9	9	2,9	12	3,8
S20	98	31,1	36	11,4	59	18,7	46	14,6	17	5,4	19	6,0	18	5,7	22	7,0
S21	184	58,4	39	12,4	27	8,6	27	8,6	11	3,5	10	3,2	6	1,9	11	3,5
S22	174	55,2	46	14,6	41	13,0	26	8,3	10	3,2	10	3,2	3	1,0	5	1,6
S23	79	25,1	55	17,5	71	22,5	41	13,0	22	7,0	13	4,1	16	5,1	18	5,7
S24	60	19,0	48	15,2	72	22,9	50	15,9	25	7,9	21	6,7	19	6,0	20	6,3
S25	124	39,4	54	17,1	34	10,8	36	11,4	19	6,0	18	5,7	14	4,4	16	5,1
S26	150	47,6	34	10,8	49	15,6	31	9,8	16	5,1	11	3,5	12	3,8	12	3,8
S27	73	23,2	42	13,3	42	13,3	43	13,7	47	14,9	30	9,5	16	5,1	22	7,0
S28	75	23,8	33	10,5	43	13,7	49	15,6	49	15,6	28	8,9	16	5,1	22	7,0
S29	70	22,2	32	10,2	37	11,7	49	15,6	40	12,7	26	8,3	24	7,6	37	11,7

Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeğine verilen yanıtların dağılımı Tablo 14’de görülmektedir. Ölçeğin iç tutarlılığını gösteren Cronbach’s alfa değerleri incelendiğinde; alt boyutların değerleri 0.882 ile 0.911 arasında değişmektedir. Ölçeğin toplamına ilişkin Cronbach’s alfa değeri ise 0.936 olup, ölçeğimizin yüksek derece güvenilir olduğunu göstermektedir.

**Tablo 15 : Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeğine İlişkin Puan Dağılımı**

Menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeği	Soru sayısı	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	Cronbach's Apha
Vazomotor	3	1-8 (4)	3,93±1,97	0,904
Psikososyal	7	1-7,4 (2,7)	2,99±1,57	0,882
Fiziksel	16	1-7,8 (2,8)	3,12±1,34	0,911
Cinsel	3	1-8 (3,7)	3,79±2,05	0,901
<b>Toplam puan</b>	<b>29</b>	<b>1-7,4 (3,1)</b>	<b>3,24±1,24</b>	<b>0,936</b>

Olguların menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeği alt boyut puanları incelendiğinde; Vazomotor puanı 1 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama  $3.93 \pm 1.97$  puan; Psikososyal puanı 1 ile 7.4 arasında değişmekte olup, ortalama  $2.99 \pm 1.57$  puan; Fiziksel puanı 1 ile 7.8 puanı 1 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama  $3.12 \pm 1.34$ ; Cinsel puanı 1 ile 8 puanı 1 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama  $3.79 \pm 2.05$  puandır. Menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeği toplam puan ise 1 ile 7.4 arasında değişmekte olup, ortalama  $3.24 \pm 1.24$  puandır.



**Şekil 12 : Menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeğine ilişkin puanların dağılımı**

## Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI)

Tablo 16 : Kadın Cinsel İşlev Ölçeğine Verilen Yanıtların Dağılımı (FSFI)

FSFI	0		1		2		3		4		5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
S1	0	0,0	114	36,2	75	23,8	82	26,0	35	11,1	9	2,9
S2	0	0,0	99	31,4	95	30,2	98	31,1	18	5,7	5	1,6
S3	20	6,3	97	30,8	73	23,2	69	21,9	34	10,8	22	7,0
S4	20	6,3	82	26,0	83	26,3	95	30,2	24	7,6	11	3,5
S5	20	6,3	96	30,5	111	35,2	16	5,1	56	17,8	16	5,1
S6	22	7,0	93	29,5	75	23,8	60	19,0	45	14,3	20	6,3
S7	21	6,7	89	28,3	81	25,7	61	19,4	38	12,1	25	7,9
S8	25	7,9	86	27,3	39	12,4	52	16,5	80	25,4	33	10,5
S9	26	8,3	80	25,4	82	26,0	69	21,9	27	8,6	31	9,8
S10	26	8,3	69	21,9	42	13,3	71	22,5	44	14,0	63	20,0
S11	24	7,6	85	27,0	104	33,0	68	21,6	3	1,0	31	9,8
S12	24	7,6	86	27,3	44	14,0	63	20,0	61	19,4	37	11,7
S13	24	7,6	72	22,9	72	22,9	70	22,2	55	17,5	22	7,0
S14	25	7,9	81	25,7	68	21,6	55	17,5	51	16,2	35	11,1
S15	26	8,3	76	24,1	70	22,2	49	15,6	70	22,2	24	7,6
S16	25	7,9	81	25,7	63	20,0	44	14,0	74	23,5	28	8,9
S17	26	8,3	125	39,7	46	14,6	66	21,0	50	15,9	2	0,6
S18	27	8,6	81	25,7	11	3,5	59	18,7	87	27,6	50	15,9
S19	25	7,9	70	22,2	13	4,1	65	20,6	97	30,8	45	14,3

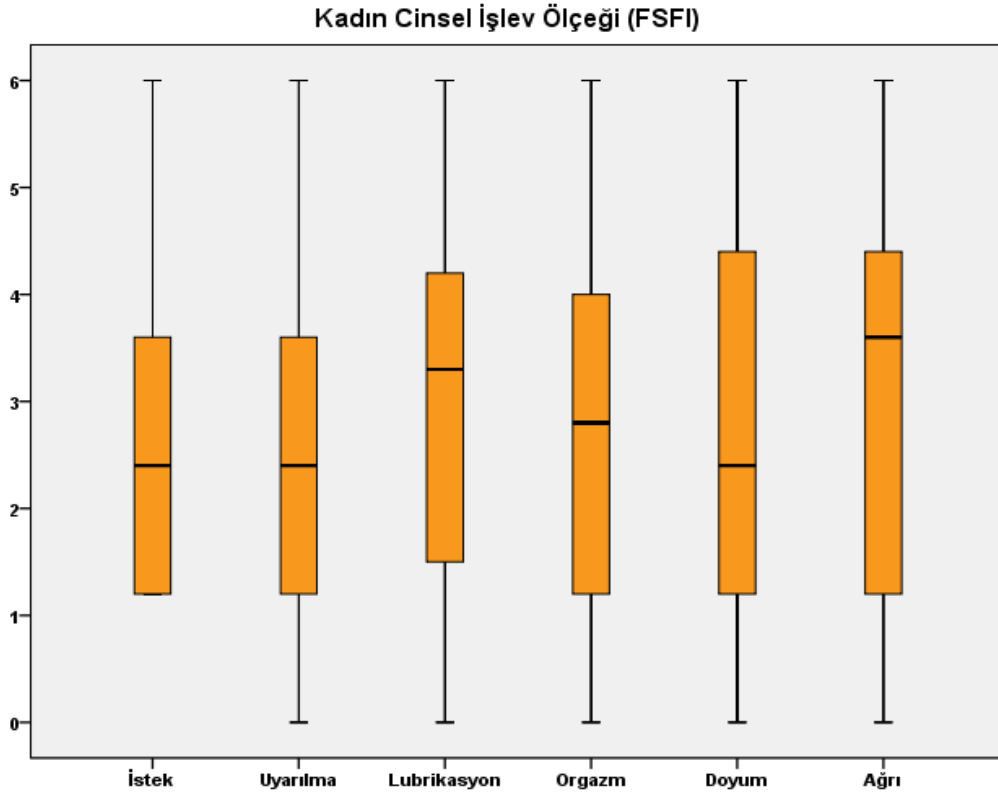
Kadın Cinsel İşlev Ölçeğine verilen yanıtların dağılımı Tablo 8’de görülmektedir. Ölçeğin iç tutarlılığını gösteren Cronbach’s alfa değerleri incelendiğinde; alt boyutların değerleri 0.848 ile 0.970 arasında değişmektedir. Ölçeğin toplamına ilişkin Cronbach’s alfa değeri ise 0.978 olup, ölçeğimizin yüksek derece güvenilir olduğunu göstermektedir.

**Tablo 17 : Kadın Cinsel İşlev Ölçeğine İlişkin Puan Dağılımı**

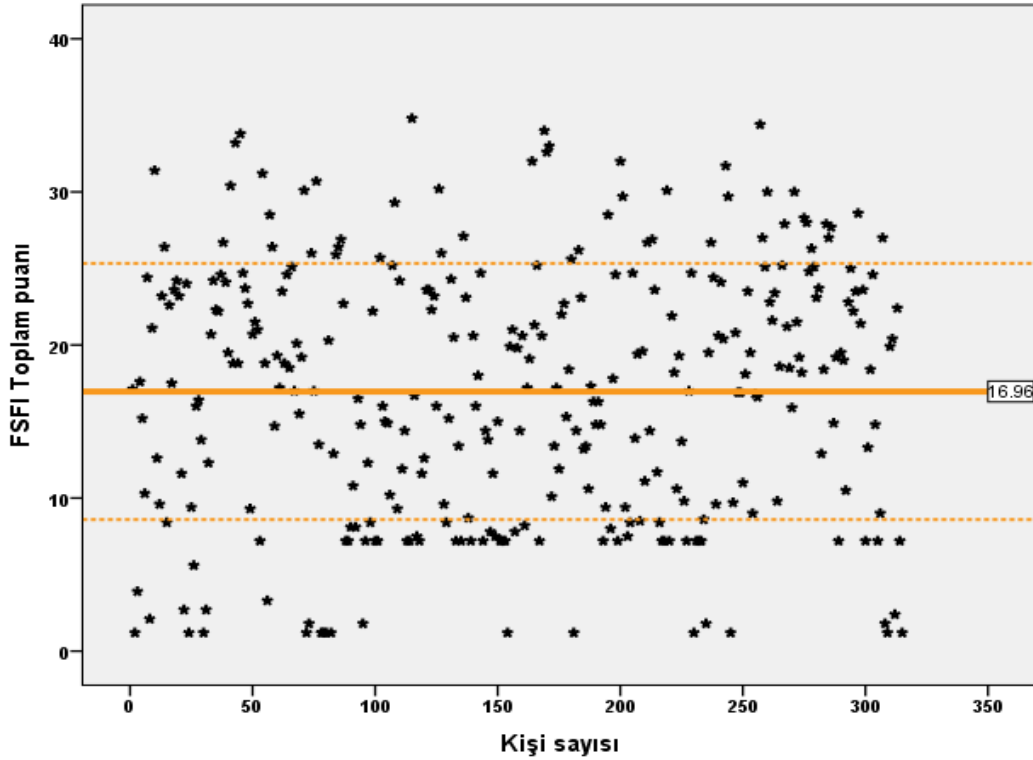
<b><i>Kadın cinsel işlev ölçeği (FSFI)</i></b>	<b>Soru sayısı</b>	<b>Min-Mak (Medyan)</b>	<b>Ort±Ss</b>	<b>Cronbach's Apha</b>
<b>İstek</b>	2	1,2-6 (2,4)	2,62±1,21	0,886
<b>Uyarılma</b>	4	0-6 (2,4)	2,62±1,47	0,955
<b>Lubrikasyon</b>	4	0-6 (3,3)	2,94±1,59	0,916
<b>Orgazm</b>	3	0-6 (2,8)	2,81±1,57	0,920
<b>Doyum</b>	3	0-6 (2,4)	2,92±1,73	0,970
<b>Ağrı</b>	3	0-6 (3,6)	3,06±1,59	0,848
<b>Toplam puan</b>	19	1,2-34,8 (17,6)	16,97±8,38	0,978

Olguların kadın cinsel işlev ölçeği alt boyut puanları incelendiğinde; İstek puanı 1.2 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama 2.62±1.21 puan; Uyarılma puanı 0 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama 2.62±1.47 puan; Lubrikasyon puanı 0 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama 2.94±1.59 puan; Orgazm puanı 0 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama 2.81±1.57 puan; Doyum puanı 0 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama 2.92±1.73 puan; Ağrı puanı 0 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama 3.06±1.59 puandır. Kadın cinsel işlev ölçeği toplam puan ise 1.2 ile 34.8 arasında değişmekte olup, ortalama 16.97±8.38 puandır.





Şekil 13 : Kadın cinsel işlev ölçeğine ilişkin alt boyut puanlarının dağılımı



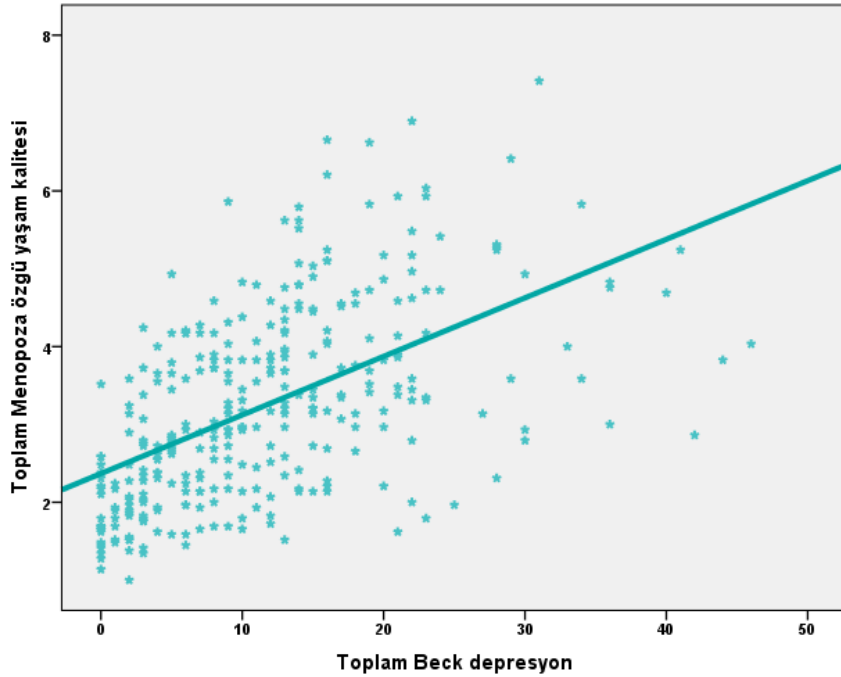
Şekil 14 : Kadın cinsel işlev ölçeğine ilişkin toplam puan dağılımı

**Tablo 18 : Ölçek Toplam Puanlarının Birbiri ile İlişkisi**

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Toplam Beck depresyon &amp; Toplam Menopoza özgü yaşam kalitesi puanları</b>	0,602	<b>0,001**</b>
<b>Toplam Beck depresyon &amp; Toplam Kadın cinsel işlev puanları</b>	-0,295	<b>0,001**</b>
<b>Toplam Menopoza özgü yaşam kalitesi &amp; Toplam Kadın cinsel işlev puanları</b>	-0,296	<b>0,001**</b>

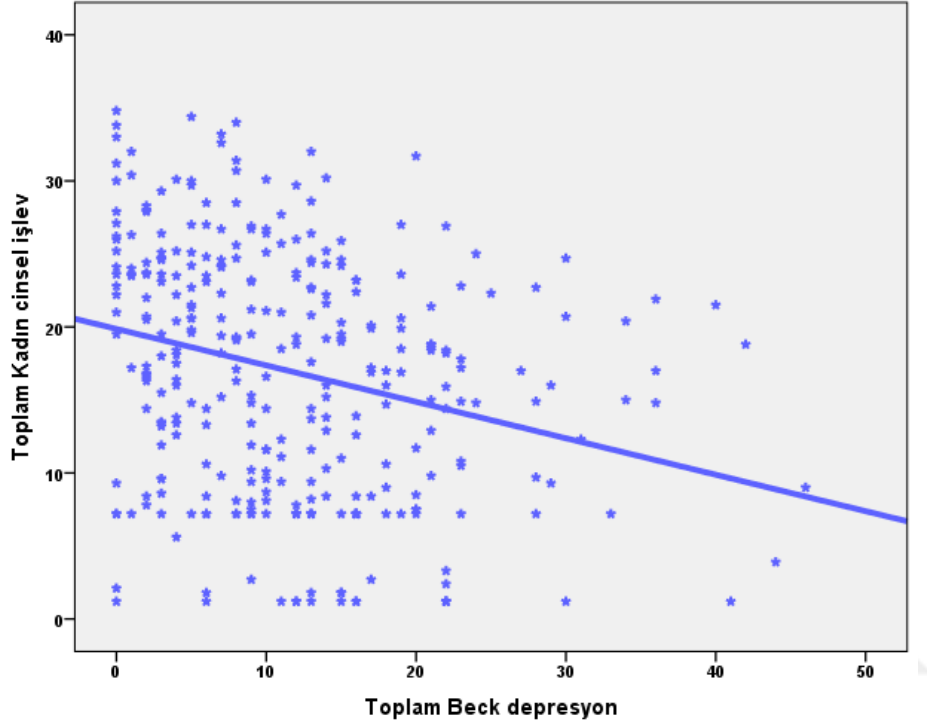
*r: Spearman's Korelasyon Katsayısı*

Olguların toplam beck depresyon puanları ile toplam menopoza özgü yaşam kalitesi puanları arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r: 0.602$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Buna göre olguların depresyon düzeyleri arttıkça, menopoza özgü yaşam kaliteleri (yakınmaların şiddeti) de artış göstermektedir.



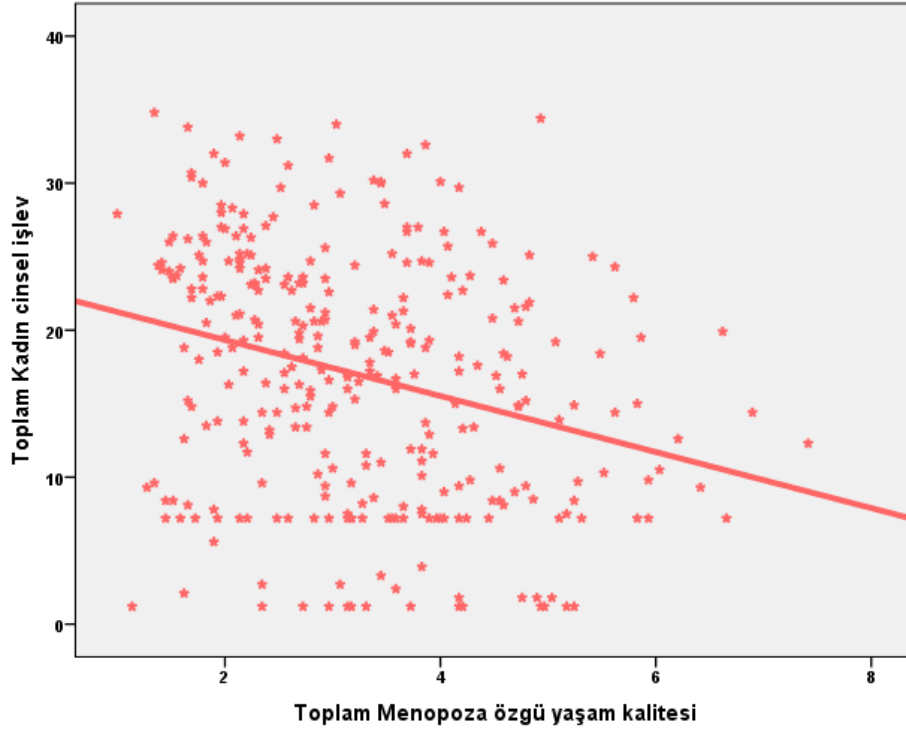
**Şekil 15 : Toplam beck depresyon puanları ile toplam menopoza özgü yaşam kalitesi puanları ilişkisi**

Olguların toplam beck depresyon puanları ile toplam kadın cinsel işlev puanları arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r:-0.295$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Buna göre olguların depresyon düzeyleri arttıkça, kadın cinsel işlev puanları düşüş göstermektedir.



Şekil 16 : Toplam beck depresyon puanları ile toplam kadın cinsel işlev puanları ilişkisi

Olguların toplam menopoza özgü yaşam kalitesi puanları ile toplam kadın cinsel işlev puanları arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r:-0.296$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Buna göre olguların menopoza özgü yaşam kalitesi puanı (yakınmaların şiddeti) arttıkça, kadın cinsel işlev puanları düşüş göstermektedir.



Şekil 17 : Toplam menopoza özgü yaşam kalitesi puanları ile toplam kadın cinsel işlev puanları ilişkisi

## MENOPOZ TIPLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRMELER

**Tablo 19 : Demografik Özelliklere Göre Menopoz Tiplerinin Değerlendirilmesi**

		Menopoz tipi			<i>p</i>
		Doğal (n=164)	Cerrahi (n=100)	Erken (n=51)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	42-65 (53)	42-58 (49)	23-56 (41)	<sup>a</sup> <b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	53,13±4,51	49,46±3,66	41,53±6,91	
<b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	17,2-38,8 (28,4)	17,9-40 (28)	16,4-36,5 (26,1)	<sup>a</sup> <b>0,013*</b>
	<i>Ort±Ss</i>	28,39±4,25	28,22±3,78	26,43±4,87	
<b>Eğitim durumu</b>	<b>Okur-yazar değil</b>	12 (7,3)	14 (14,0)	4 (7,8)	<sup>b</sup> <b>0,035*</b>
	<b>İlkokul</b>	98 (59,8)	62 (62,0)	23 (45,1)	
	<b>Ortaokul</b>	16 (9,8)	8 (8,0)	13 (25,5)	
	<b>Lise</b>	16 (9,8)	7 (7,0)	4 (7,8)	
	<b>Üniversite/ yüksek lisans</b>	22 (13,4)	9 (9,0)	7 (13,7)	
<b>Meslek</b>	<b>Ev hanımı</b>	116 (70,7)	84 (84,0)	39 (76,5)	<sup>b</sup> <b>0,006**</b>
	<b>İşçi</b>	14 (8,5)	8 (8,0)	7 (13,7)	
	<b>Memur</b>	18 (11,0)	8 (8,0)	5 (9,8)	
	<b>Emekli</b>	16 (9,8)	0 (0,0)	0 (0)	
<b>Gelir</b>	<b>1000-2000 TL</b>	85 (51,8)	44 (44,0)	30 (58,8)	<sup>b</sup> <b>0,205</b>
	<b>2000-4000 TL</b>	57 (34,8)	46 (46,0)	14 (27,5)	
	<b>≥ 4000 TL</b>	22 (13,4)	10 (10,0)	7 (13,7)	
<b>Evlilik süresi (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	20-47 (31)	16-44 (29)	1-36 (21)	<sup>a</sup> <b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	31,50±5,87	29,03±5,13	19,84±7,99	
<b>Yaşadığı şehir</b>	<b>Sakarya</b>	144 (87,8)	91 (91,0)	50 (98,0)	<sup>b</sup> <b>0,092</b>
	<b>Sakarya dışı</b>	20 (12,2)	9 (9,0)	1 (2,0)	
<b>Sigara kullanımı</b>	<b>Evet</b>	66 (40,2)	29 (29,0)	21 (41,2)	<sup>b</sup> <b>0,144</b>
	<b>Hayır</b>	98 (59,8)	71 (71,0)	30 (58,8)	
<b>Alkol kullanımı</b>	<b>Evet</b>	7 (4,3)	4 (4,0)	1 (2,0)	<sup>c</sup> <b>0,852</b>
	<b>Hayır</b>	157 (95,7)	96 (96,0)	50 (98,0)	
<b>Düzenli egzersiz</b>	<b>Evet</b>	11 (6,7)	17 (17,0)	10 (19,6)	<sup>b</sup> <b>0,009**</b>
	<b>Hayır</b>	153 (93,3)	83 (83,0)	41 (80,4)	

<sup>a</sup>Oneway ANOVA Test

<sup>b</sup>Pearson Ki-kare Test

<sup>c</sup>Fisher-Freeman-Halton Test

\*\**p*<0.01

\**p*<0.05

Menopoz tiplerine göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; doğal menopoz grubu olguların yaşları, cerrahi ve erken menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Cerrahi menopoz grubu olguların yaşları da erken menopoz grubundan daha yüksektir ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

Menopoz tiplerine göre olguların vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.013$ ;  $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların vücut kitle indeksi ölçümleri, erken menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.012$ ;  $p=0.041$ ;  $p<0.05$ ). Doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların vücut kitle indeksi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Eğitim durumlarına göre menopoz tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.035$ ;  $p<0.05$ ). Cerrahi menopoz grubun ilkökul mezunu olma oranı, erken menopoz grubundan daha yüksektir; erken menopoz grubun ise ortaokul mezunu olma oranı, doğal ve cerrahi menopoz gruplardan daha yüksek saptanmıştır.

Mesleklerine göre menopoz tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.006$ ;  $p<0.01$ ). Cerrahi menopoz grubun ev hanımı olma oranı, doğal menopoz grubundan daha yüksektir; doğal menopoz grubun emekli olma oranı da, cerrahi ve erken menopoz gruplardan daha yüksek saptanmıştır.

Menopoz tiplerine göre olguların evlilik süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; doğal menopoz grubu olguların evlilik süreleri, cerrahi ve erken menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.004$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Cerrahi menopoz grubu olguların evlilik süreleri de erken menopoz grubundan daha yüksektir ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

Menopoz tiplerine göre olguların gelir düzeyleri ve yaşadıkları şehirlerin oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Menopoz tiplerine göre olguların sigara ve alkol kullanım oranları da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Düzenli egzersiz yapma durumuna göre menopoz tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.009$ ;  $p<0.01$ ). Cerrahi ve erken menopoz grubun düzenli egzersiz yapma oranı, doğal menopoz grubundan daha yüksek saptanmıştır.

**Tablo 20 : Obstetrik Özelliklere Göre Menopoz Tiplerinin Değerlendirilmesi**

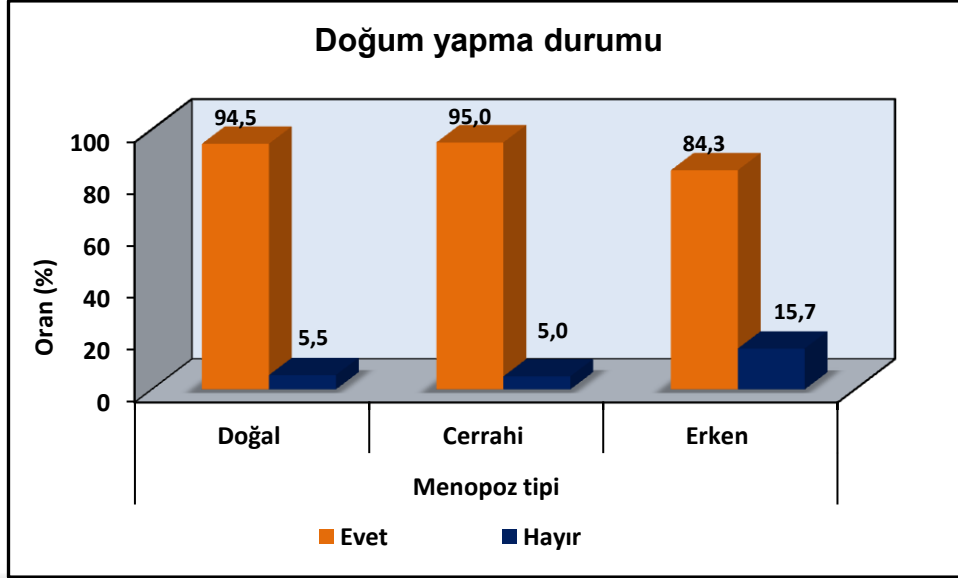
		Menopoz tipi			p
		Doğal (n=164)	Cerrahi (n=100)	Erken (n=51)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Doğum yapma durumu</b>	<b>Evet</b>	155 (94,5)	95 (95,0)	43 (84,3)	<sup>b</sup> 0,028*
	<b>Hayır</b>	9 (5,5)	5 (5,0)	8 (15,7)	
<b>Doğum sayısı</b>	<i>Min-Mak (Med-yan)</i>	0-8 (2)	0-12 (3)	0-7 (2)	<sup>d</sup> 0,002**
	<i>Ort±Ss</i>	2,61±1,39	2,72±1,48	1,94±1,32	
	<b>Yok</b>	9 (5,5)	5 (5,0)	8 (15,7)	
	<b>1 doğum</b>	17 (10,4)	5 (5,0)	9 (17,6)	
	<b>2 doğum</b>	59 (36,0)	35 (35,0)	18 (35,3)	
	<b>3 doğum</b>	44 (26,8)	38 (38,0)	13 (25,5)	
	<b>≥ 4 doğum</b>	35 (21,3)	17 (17,0)	3 (5,9)	
<b>Doğum tipi (n=293)</b>	<b>NSD</b>	125 (80,6)	70 (73,7)	27 (62,8)	<sup>b</sup> 0,002**
	<b>C/S</b>	7 (4,5)	13 (13,7)	11 (25,6)	
	<b>NSD+ C/S</b>	23 (14,8)	12 (12,6)	5 (11,6)	
<b>NSD sayısı</b>	<i>Min-Mak (Med-yan)</i>	0-8 (2)	0-12 (2)	0-7 (1)	<sup>d</sup> 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	2,39±1,46	2,3±1,74	1,45±1,49	
<b>Sezeryan sayısı</b>	<i>Min-Mak (Med-yan)</i>	0-3 (0)	0-3 (0)	0-3 (0)	<sup>d</sup> 0,032*
	<i>Ort±Ss</i>	0,23±0,56	0,42±0,82	0,51±0,81	
<b>Düşük sayısı</b>	<i>Min-Mak (Med-yan)</i>	0-4 (0)	0-3 (0)	0-5 (0)	<sup>d</sup> 0,009**
	<i>Ort±Ss</i>	0,18±0,52	0,42±0,77	0,29±0,86	
<b>Kürtaj sayısı</b>	<i>Min-Mak (Med-yan)</i>	0-4 (0)	0-3 (0)	0-2 (0)	<sup>d</sup> 0,765
	<i>Ort±Ss</i>	0,22±0,67	0,19±0,56	0,12±0,38	

<sup>b</sup>Pearson Ki-kare Test<sup>d</sup>Kruskal Wallis Test

\*\*p&lt;0.01

\*p&lt;0.05

Menopoz tiplerine göre olguların doğum yapma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.028; p<0.05); doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların doğum yapma oranları, erken menopoz grubundan daha yüksektir.



Şekil 18 : Menopoz tiplerine göre olguların doğum yapma oranları dağılımı

Menopoz tiplerine göre olguların doğum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.002$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; erken menopoz grubu olguların doğum sayıları, doğal ve cerrahi menopoz grubundan daha düşüktür (sırasıyla  $p=0.005$ ;  $p=0.002$ ;  $p<0.01$ ). Doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların doğum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Menopoz tiplerine göre olguların doğum tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.002$ ;  $p<0.01$ ). Doğal menopoz grubu olguların NSD doğum oranı, erken menopoz grubundan daha yüksektir; cerrahi ve erken menopoz grubu olguların C/S doğum yapma oranları, doğal menopoz grubundan daha yüksek saptanmıştır.

Menopoz tiplerine göre olguların NSD doğum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; erken menopoz grubu olguların NSD doğum sayıları, doğal ve cerrahi menopoz grubundan daha düşüktür (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.003$ ;  $p<0.01$ ). Doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların NSD doğum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Menopoz tiplerine göre olguların sezeryan doğum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.032$ ;  $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; erken menopoz grubu olguların sezeryan doğum sayıları, doğal menopoz grubundan daha yüksektir ( $p=0.042$ ;  $p<0.05$ ). Diğer grupların sezeryan doğum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).



Menopoz tiplerine göre olguların düşük sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.009$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; cerrahi menopoz grubu olguların düşük sayıları, doğal menopoz grubundan daha yüksektir ( $p=0.007$ ;  $p<0.01$ ). Diğer grupların düşük sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Menopoz tiplerine göre olguların kürtaj sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 21 : Menopoz Özelliklerine Göre Menopoz Tiplerinin Değerlendirilmesi**

		Menopoz tipi			p
		Doğal (n=164)	Cerrahi (n=100)	Erken (n=51)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Menopoz başlangıç yaşı (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	20-55 (48)	34-55 (47)	15-39 (38)	<sup>a</sup> <b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	47,99±4,03	47,32±3,75	34,86±6,56	
<b>Menopoz süresi (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	12-264 (48)	3-156 (12)	12-264 (72)	<sup>a</sup> <b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	59,40±45,39	26,70±34,26	78,63±63,36	
<b>Menopoz şikayet süresi (ay)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-264 (48)	2-144 (10,5)	0-264 (48)	<sup>a</sup> <b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	58,65±46,33	24,07±33,05	71,69±65,10	
<b>Şikayet için tedavi alma durumu</b>	<b>Evet</b>	2 (1,2)	0 (0)	21 (41,2)	<sup>b</sup> <b>0,001**</b>
	<b>Hayır</b>	162 (98,8)	100 (100)	30 (58,8)	
<b>Ek hastalık varlığı</b>	<b>Yok</b>	102 (62,2)	62 (62,0)	34 (66,7)	<sup>b</sup> <b>0,827</b>
	<b>Var</b>	62 (37,8)	38 (38,0)	17 (33,3)	
	<i>Diyabet</i>	6 (3,7)	6 (6,0)	2 (3,9)	
	<i>Hipertansiyon</i>	24 (14,6)	11 (11,0)	4 (7,8)	
	<i>Tiroid</i>	4 (2,4)	5 (5,0)	2 (3,9)	
	<i>Kardiak</i>	1 (0,6)	1 (1,0)	0 (0)	
	<i>Diyabet+hipertansiyon</i>	13 (7,9)	9 (9,0)	2 (3,9)	
	<i>Diğer</i>	14 (8,5)	6 (6,0)	7 (13,7)	
<b>Ameliyat olma durumu</b>	<b>Evet</b>	63 (38,4)	100 (100)	26 (51,0)	<sup>b</sup> <b>0,001**</b>
	<b>Hayır</b>	101 (61,6)	0 (0)	25 (49,0)	
<b>Kadın hastalıkları ve doğum takibi sıklığı</b>	<b>Düzenli takip yok</b>	96 (58,5)	66 (66,0)	35 (68,6)	<sup>b</sup> <b>0,509</b>
	<b>6 ayda bir</b>	5 (3,0)	6 (6,0)	2 (3,9)	
	<b>Yılda bir</b>	22 (13,4)	9 (9,0)	6 (11,8)	
	<b>Düzensiz</b>	41 (25,0)	19 (19,0)	8 (15,7)	

<sup>a</sup>Oneway ANOVA Test

<sup>b</sup>Pearson Ki-kare Test

<sup>d</sup>Kruskal Wallis Test

\*\* $p<0.01$

Menopoz tiplerine göre olguların menopoz başlangıç yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların menopoz başlangıç yaşları, erken menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların menopoz başlangıç yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Menopoz tiplerine göre olguların menopoz süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; doğal ve erken menopoz grubu olguların menopoz süreleri, cerrahi menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Doğal ve erken menopoz grubu olguların menopoz süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Menopoz tiplerine göre olguların menopoz şikayet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; doğal ve erken menopoz grubu olguların menopoz şikayet süreleri, cerrahi menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Doğal ve erken menopoz grubu olguların menopoz şikayet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Menopoz tiplerine göre olguların şikayet için tedavi alma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Erken menopoz grubu olguların şikayet için tedavi alma oranları, doğal ve cerrahi menopoz grubundan daha yüksektir.

Menopoz tiplerine göre olguların ameliyat olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Cerrahi menopoz grubu olguların ameliyat olma oranları, doğal ve erken menopoz grubundan daha yüksektir.

Menopoz tiplerine göre olgularda ek hastalık görülme oranları ile kadın hastalıkları ve doğum takibi sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 22 : Menopoz Tiplerine Göre Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi**

		Menopoz tipi			p
		Doğal (n=164)	Cerrahi (n=100)	Erken (n=51)	
<b>Beck depresyon ölçeği</b>					
<b>Toplam puan</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-46 (10)	0-36 (9)	0-40 (11)	<sup>d</sup> 0,658
	<i>Ort±Ss</i>	12,17±9,70	10,66±7,75	11,67±8,97	
<b>Depresyon</b>	<b>Yok</b>	124 (75,6)	80 (80)	36 (70,6)	<sup>b</sup> 0,425
	<b>Var</b>	40 (24,4)	20 (20)	15 (29,4)	
<b>Menopozu özgü yaşam kalitesi ölçeği</b>					
<b>Vazomotor</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-8 (3)	1-8 (5)	1-8 (4)	<sup>d</sup> 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	3,47±2,02	4,78±1,64	3,73±1,87	
Sıcak basması ya da yüzde kızarıklık	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-8 (3,5)	1-8 (5)	1-8 (4)	<sup>d</sup> 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	3,88±2,24	5,24±1,81	4,02±2,02	
Gece terlemesi	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-8 (2)	1-8 (5)	1-8 (4)	<sup>d</sup> 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	3,18±2,20	4,66±1,83	3,57±1,99	
Terleme	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-8 (3)	1-8 (4)	1-8 (4)	<sup>d</sup> 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	3,35±2,17	4,45±1,97	3,59±2,04	
<b>Psikososyal</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-7,3 (2,6)	1-6,4 (2,9)	1-7,4 (2,9)	<sup>d</sup> 0,438
	<i>Ort±Ss</i>	2,89±1,55	3,04±1,47	3,23±1,78	
<b>Cinsel</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-8 (3)	1-8 (4)	1-8 (3,3)	<sup>d</sup> 0,065
	<i>Ort±Ss</i>	3,59±2,19	4,10±1,81	3,86±1,96	
<b>Fiziksel</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,1-7,8 (2,7)	1-7 (2,9)	1-6,6 (2,8)	<sup>d</sup> 0,687
	<i>Ort±Ss</i>	3,09±1,34	3,15±1,25	3,16±1,51	
<b>Toplam puan</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,1-7,4 (2,9)	1,4-6,6 (3,3)	1-6 (3,1)	<sup>d</sup> 0,074
	<i>Ort±Ss</i>	3,13±1,29	3,39±1,06	3,31±1,38	
<b>Kadın cinsel işlev ölçeği (FSFI)</b>					
<b>İstek</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,2-6 (2,4)	1,2-6 (2,4)	1,2-4,2 (3)	<sup>d</sup> 0,153
	<i>Ort±Ss</i>	2,59±1,21	2,56±1,31	2,84±0,93	
<b>Uyarılma</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-6 (2,4)	0-6 (2,4)	0-5,1 (3)	<sup>d</sup> 0,015*
	<i>Ort±Ss</i>	2,53±1,56	2,55±1,44	3,06±1,15	
<b>Lubrikasyon</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-6 (3)	0-6 (3)	0-6 (3,9)	<sup>d</sup> 0,003**
	<i>Ort±Ss</i>	2,76±1,69	2,90±1,47	3,61±1,36	
<b>Orgazm</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-6 (2,8)	0-6 (2,4)	0-6 (3,6)	<sup>d</sup> 0,002**
	<i>Ort±Ss</i>	2,66±1,66	2,70±1,47	3,49±1,33	
<b>Doyum</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-6 (2,4)	0-6 (2,4)	0-6 (3,6)	<sup>d</sup> 0,006**
	<i>Ort±Ss</i>	2,78±1,80	2,81±1,67	3,60±1,48	
<b>Ağrı</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-6 (3,6)	0-6 (3,6)	0-5,2 (4)	<sup>d</sup> 0,070
	<i>Ort±Ss</i>	2,97±1,68	2,92±1,58	3,60±1,15	
<b>Toplam puan</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,2-34,8 (16,9)	1,2-34 (15,8)	1,2-30 (21,4)	<sup>d</sup> 0,006**
	<i>Ort±Ss</i>	16,28±8,73	16,44±8,31	20,20±6,54	

<sup>b</sup>Pearson Ki-kare Test

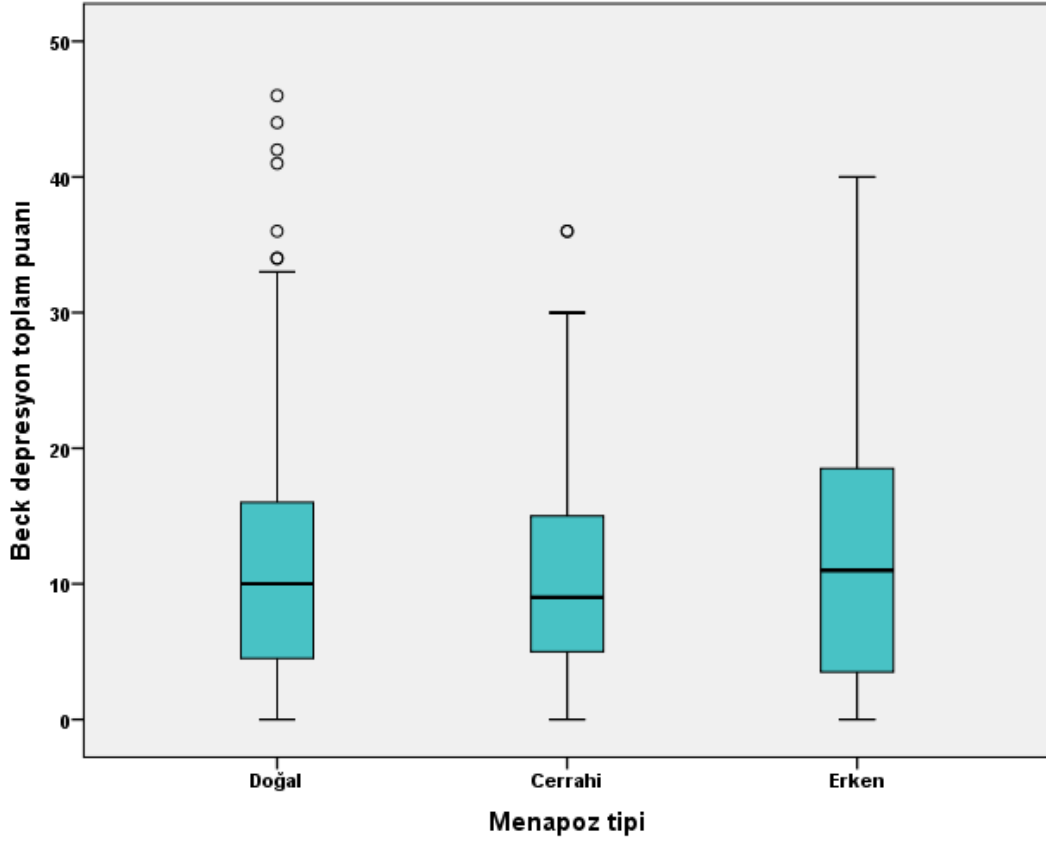
<sup>d</sup>Kruskal Wallis Test

\*\*p<0.0

### ***Beck depresyon ölçeğine ilişkin değerlendirmeler***

Menopoz tiplerine göre olguların beck depresyon toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

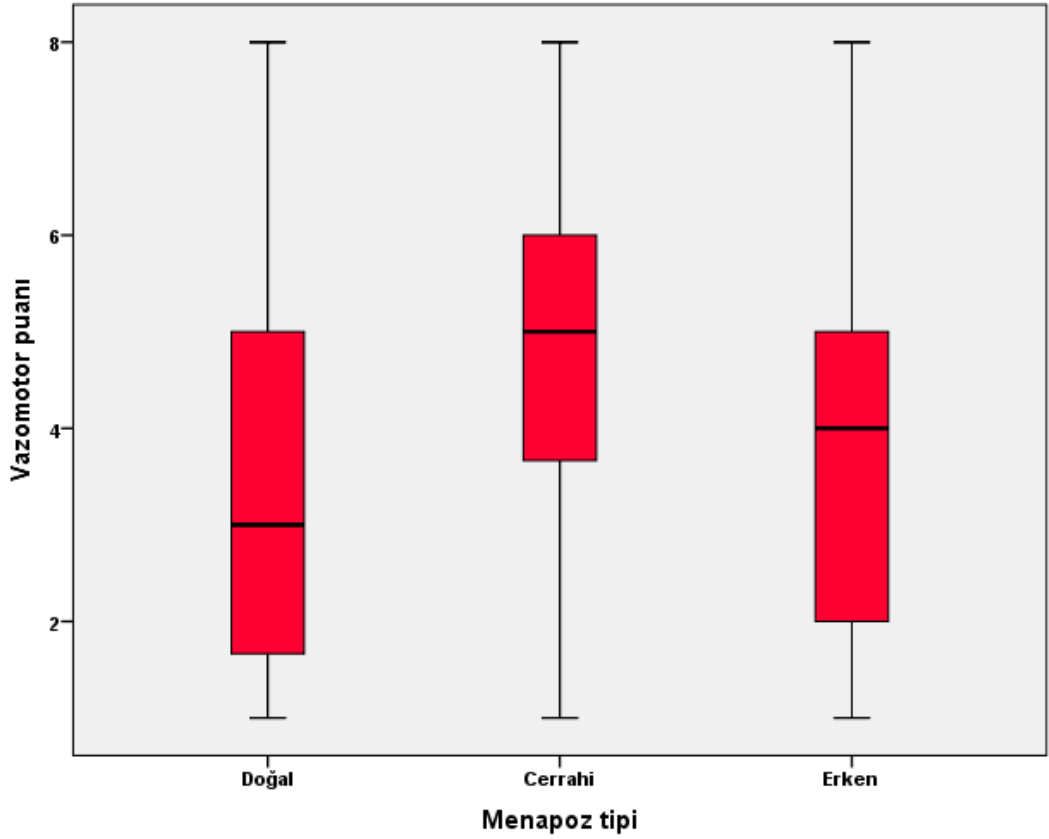
Menopoz tiplerine göre olgularda depresyon görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).



Şekil 19 : Menopoz tiplerine göre olguların beck depresyon toplam puanları dağılımı

### ***Menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeğine ilişkin değerlendirmeler***

Menopoz tiplerine göre olguların vazomotor puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; cerrahi menopoz grubu olguların vazomotor puanları, doğal ve erken menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.004$ ;  $p<0.01$ ). Doğal ve erken menopoz grubu olguların vazomotor puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).



Şekil 20 : Menopoz tiplerine göre olguların vazomotor puanları dağılımı

Menopoz tiplerine göre olguların psikososyal, cinsel, fiziksel ve toplam puanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

### *Vazomotor semptomlarına ilişkin değerlendirilmeler*

Menopoz tiplerine göre olguların sıcak basması ya da yüzde kızarıklık puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; cerrahi menopoz grubu olguların sıcak basması ya da yüzde kızarıklık puanları, doğal ve erken menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.003$ ;  $p<0.01$ ). Doğal ve erken menopoz grubu olguların sıcak basması ya da yüzde kızarıklık puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

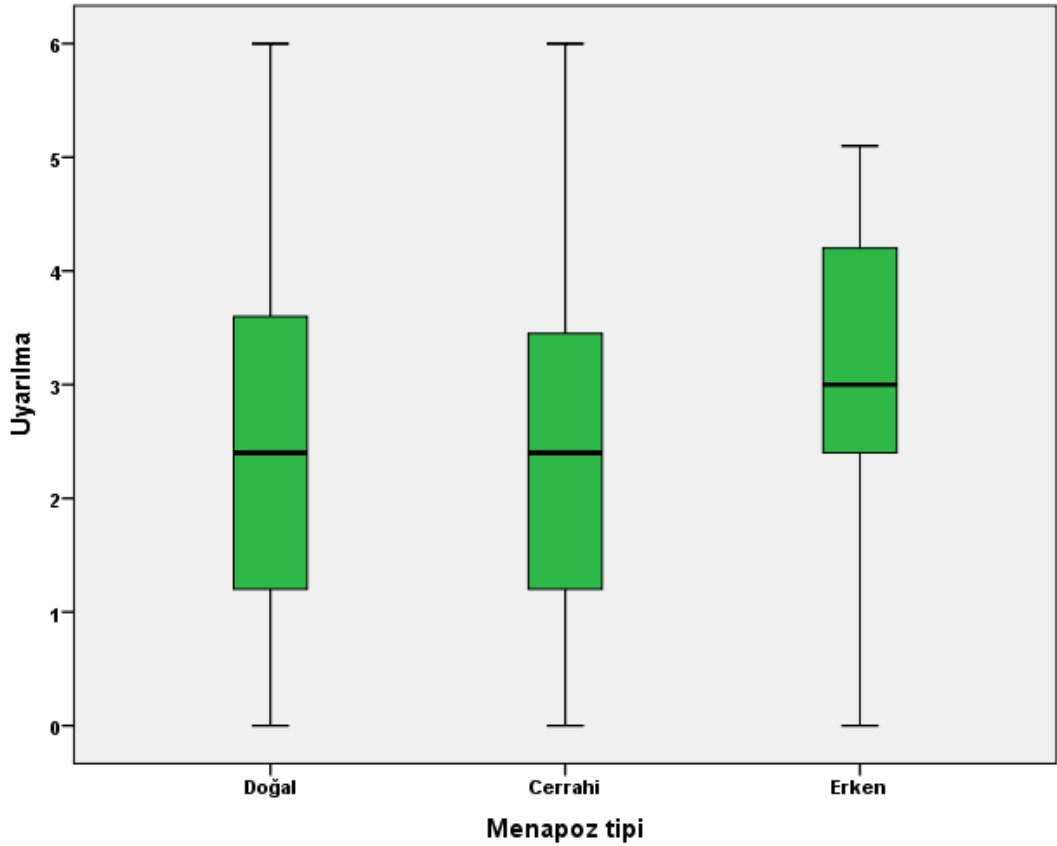
Menopoz tiplerine göre olguların gece terlemesi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; cerrahi menopoz grubu olguların gece terlemesi puanları, doğal ve erken menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.007$ ;  $p<0.01$ ). Doğal ve erken menopoz grubu olguların gece terlemesi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Menopoz tiplerine göre olguların terleme puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; cerrahi menopoz grubu olguların terleme puanları, doğal menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Diğer grupların terleme puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

### ***Kadın cinsel işlev ölçğine ilişkin değerlendirmeler (FSFI)***

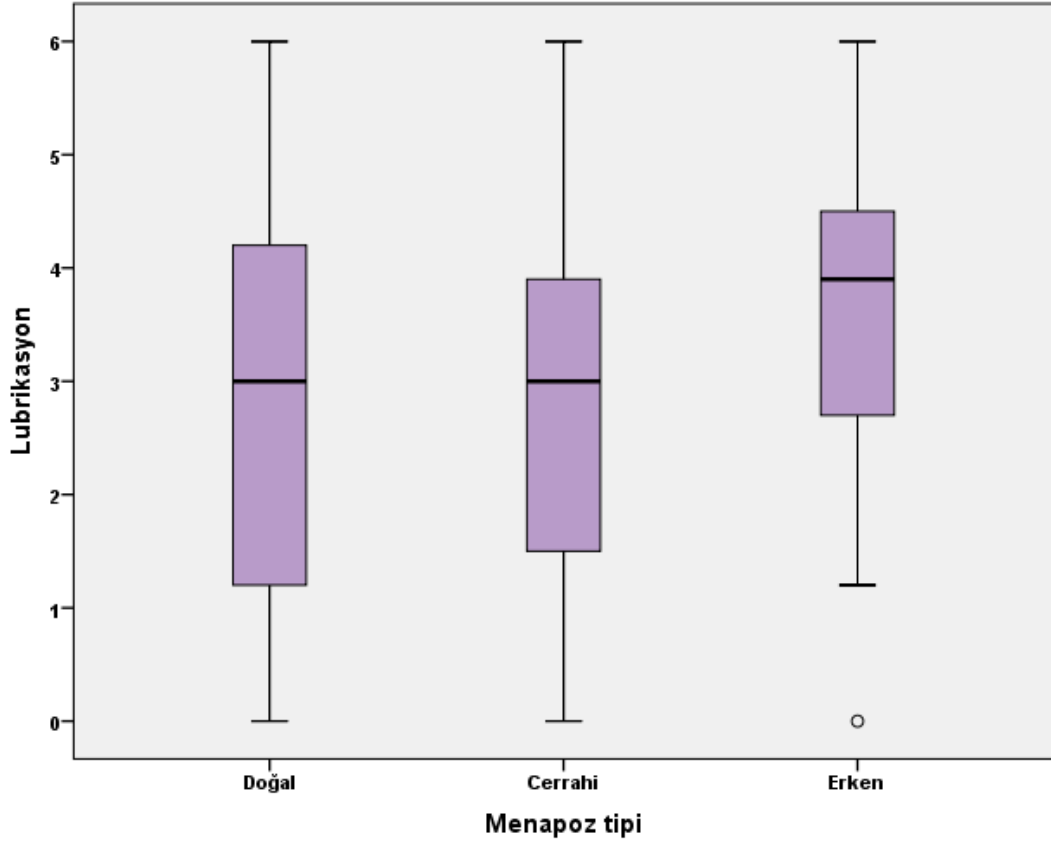
Menopoz tiplerine göre olguların istek ve ağrı puanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Menopoz tiplerine göre olguların uyarılma puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.015$ ;  $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; erken menopoz grubu olguların uyarılma puanları, doğal ve cerrahi menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.017$ ;  $p=0.033$ ;  $p<0.05$ ). Doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların uyarılma puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).



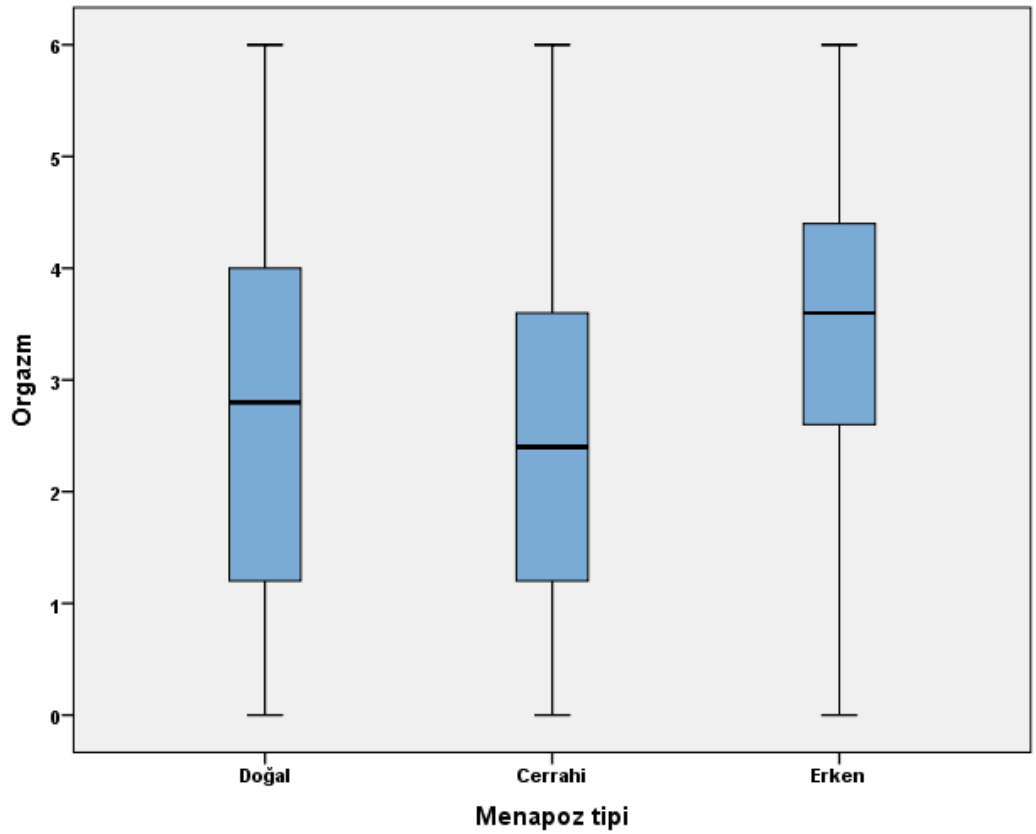
Şekil 21 : Menopoz tiplerine göre olguların uyarılma puanları dağılımı

Menopoz tiplerine göre olguların lubrikasyon puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.003$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; erken menopoz grubu olguların lubrikasyon puanları, doğal ve cerrahi menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.002$ ;  $p=0.018$ ;  $p<0.05$ ). Doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların lubrikasyon puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).



Şekil 22 : Menopoz tiplerine göre olguların lubrikasyon puanları dağılımı

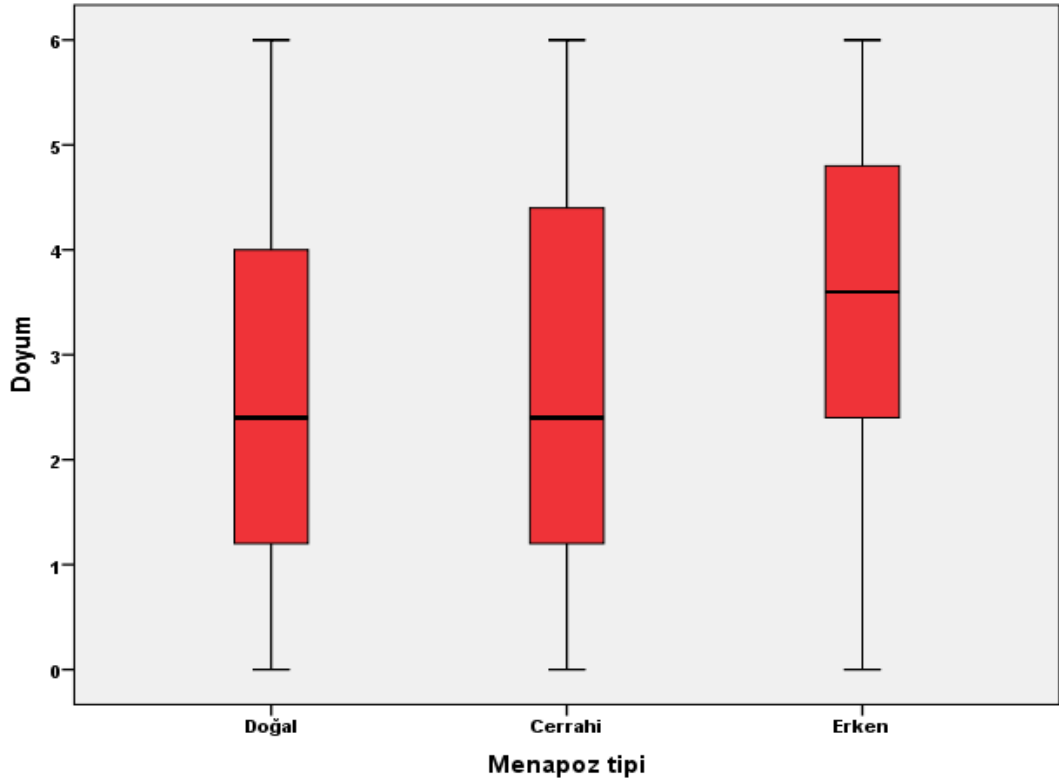
Menopoz tiplerine göre olguların orgazm puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.002$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; erken menopoz grubu olguların orgazm puanları, doğal ve cerrahi menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.003$ ;  $p=0.006$ ;  $p<0.01$ ). Doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların orgazm puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).



Şekil 23 : Menopoz tiplerine göre olguların orgazm puanları dağılımı

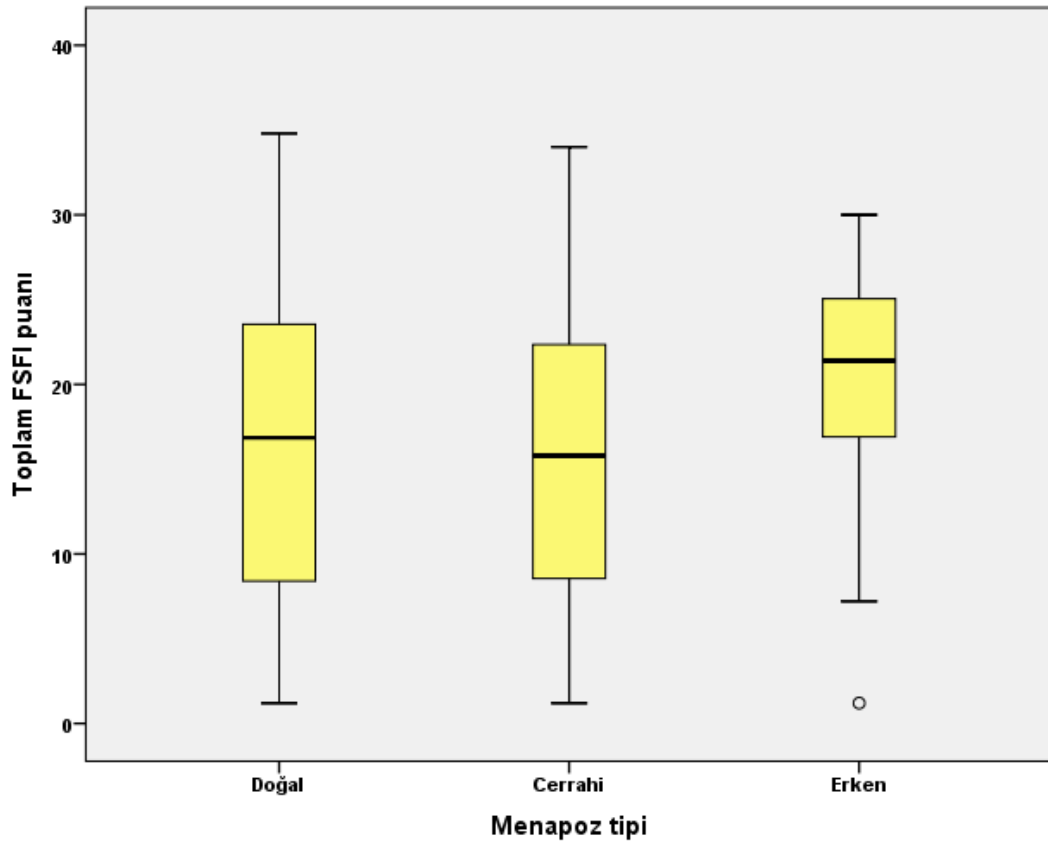


Menopoz tiplerine göre olguların doyum puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.006$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; erken menopoz grubu olguların doyum puanları, doğal ve cerrahi menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.006$ ;  $p=0.015$ ;  $p<0.05$ ). Doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların doyum puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).



Şekil 24 : Menopoz tiplerine göre olguların doyum puanları dağılımı

Menopoz tiplerine göre olguların toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.006$ ;  $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; erken menopoz grubu olguların toplam puanları, doğal ve cerrahi menopoz grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0.007$ ;  $p=0.012$ ;  $p<0.05$ ). Doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).



Şekil 25 : Menopoz tiplerine göre olguların toplam FSFI puanları dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Kadınlar hayatlarının üçte birini perimenopozal ve postmenopozal dönemde geçirirler. Bu dönemde menopoza bağlı yaşanan semptomlar kadının yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara yol açabilmektedir. Bu çalışmada kadınlar menopoza giriş şekli ve zamanlamasına göre 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmada kadınların doğal, cerrahi ya da erken menopoz grubunda olmaları yaşam kalitesi, depresyon düzeyleri ve seksüel fonksiyonlar üzerinde bir farklılık oluşturuyor mu ve nasıl etkiliyor ortaya konmak istenmiştir.

Çalışmaya dahil olan kadınların yaş aralığı 23 ve 65 yaşları arasında olup ortalama 50 yaşdır. Menopoza giriş yaşı ise 15 ve 55 yaşları arasında değişmekte olup ortalama 45 yaş olarak bulunmuştur. Massachusetts çalışmasında ortalama menopoz başlangıç yaşı 51,3'tür (Sonja M. McKinlay, Brambilla, and Posner 1992). SWAN çalışmasında ise ortalama menopoz başlangıç yaşı 51,4'tür (E. B. Gold et al. 2001). Bizim çalışmamızda ortalama yaş erken menopoz grubunun yaş ortalaması daha düşük olduğu için ve ayrıca cerrahi menopoz grubu da doğal menopoz grubuna göre daha düşük yaş ortalamasına sahip olduğu için daha düşük bulunmuştur.

Çalışma grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında doğal menopoz grubundaki 164 kadının menopoz başlangıç yaşı  $47,9 \pm 4$ , cerrahi menopoz grubundaki 100 kadının menopoz başlangıç yaşı  $47,3 \pm 3,7$  ve erken menopoz grubundaki 51 kadının menopoz başlangıç yaşı ortalama  $34,8 \pm 6,5$  idi. Erken menopoz grubundaki menopoz başlangıç yaşı beklenildiği gibi doğal ve cerrahi menopoz grubundaki ortalama başlangıç yaşından düşüktür ancak doğal menopoz ve cerrahi menopoz ortalama başlangıç yaşları arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir. Bu çalışmada Türk kadının doğal menopoz yaşı SWAN çalışmasındaki Amerikan kadınlarının menopoz yaşına göre daha düşük bulunmuştur. Türk kadının menopoz yaşının değerlendirildiği 1500 kadını içeren bir çalışmada ortalama menopoz başlangıç yaşı  $47,8 \pm 4$  dir.(Neslihan Carda et al. 1998). Yine Türk kadınlarıyla yapılan bir çalışmada menopoz dönemindeki 243 kadının menopoz başlangıç yaşı  $47,7 \pm 4,5$  bulunmuştur (Uludağ et al. 2014). Bizim çalışmamızdaki menopoz başlangıç yaşı yapılan diğer çalışmalarla uyumludur.

Doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların vücut kitle indeksi (VKI) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Çeşitli etnik kökenden 40-55 yaşları arası 16065 kadının değerlendirildiği longitudinal bir çalışmada cerrahi menopoz grubundaki kadınların VKI: 28,2 iken doğal menopoz grubundaki kadınların VKI:27,4 saptanmıştır (K. Matthews et al. 2001b). Bizim çalışmamızda ise doğal menopoz grubunun VKI: 28,3, cerrahi menopoz grubunun ise VKI: 28,2

idi. Doğal ve cerrahi menopoz grubu olgularının vücut kitle indeksi ölçümleri, erken menopoz grubundan daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.012$ ;  $p=0.041$ ;  $p<0.05$ ). Erken menopoz grubunun VKI: 26,4 idi.

Çalışmaya dahil olan kadınların %93'ü doğum yapmıştır. Doğum oranı doğal menopoz grubunda %94,5, cerrahi menopoz grubunda %95 ve erken menopoz grubunda ise %84,3'tür. Menopoz tiplerine göre olguların doğum yapma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.028$ ;  $p<0.05$ ); doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların doğum yapma oranları, erken menopoz grubundan daha yüksektir. Erken menopoz grubundaki hastaların infertilite durumuyla karşılaşılabileceği gerçeği doğum yüzdesinin az olmasını beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkarır.

Cerrahi menopoz grubundaki 100 kadında ameliyattan sonra ortalama 26,5 ay geçtiği ve menopoz şikayetlerinin ortalama 2,6 ayda başladığı görülmüştür. Histrektomi ve bilateral salpingoofektomi sonrası östrojen  $\leq 10$  pg/ml ve testosteron 5 ng/dl seviyelerine düşmekte ve hasta postmenopozal semptomlar yaşamaktadır (Christopher Longcope 1986). Yapılan bir çalışmada cerrahi sonrası hormon seviyelerinin yaklaşık 10 gün içinde postmenopozal seviyelere düştüğü ve vazomotor semptomların yaklaşık 2 - 3 hafta içinde başladığı görülmüştür (Collaris, Sidhu, and Chan 2010). Bizim çalışmamızda ise semptomlar yaklaşık 10 hafta sonra başlamıştır. Hastaların histerektomi ve bilateral oofektomi olma sebepleri %52 myoma uteri, %35 tedaviye dirençli anormal uterin kanama, %12 adneksiyal kitle ve %1 diğer sebeplerle şeklinde saptanmıştır.

Menopozal şikayetler için tedavi durumu incelenmiş ve gruplar arası anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Hormon replasman tedavisi erken menopoz grubunda %41 oranında iken doğal menopoz grubunda kadınların sadece %1,2'si tedavi almaktadır. Cerrahi grubundaki 100 kadından hiçbiri tedavi almamaktadır. Hormon replasman tedavisi bir dönem çok popüler olmasına rağmen yapılan geniş ölçekli WHI gibi çalışmaların sonuçları doğrultusunda daha temkinli yaklaşılacak tedavi seçenekleri oldu. Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil olan tüm hastaların %7,3'ü hormon replasman tedavisi almaktadır ve tedavi alan grubun büyük çoğunluğu erken menopoz grubu tarafından oluşturulmaktadır. Massachusetts'te 2425 kadınla yapılan çalışmada HRT oranı %12,3 bulunmuştur (Johannes et al. 1994). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise postmenopozal HRT oranı %16,4'tür (Biri et al. 2004). Yapılan çeşitli çalışmalarda HRT kullanımını değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada HRT kullanımının oldukça düşük olduğu görülmüştür.

Sigara kullanımı çalışmaya katılan kadınların %36,8'inde mevcuttur. Sigara ve alkol kullanımı ile ilgili üç grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. Düzenli egzersiz yapma durumu tüm kadınlarda %12,1 iken erken menopoz grubunda %19,6, cerrahi menopoz grubunda %17 ve doğal menopoz grubunda %6,7'dir. Cerrahi ve

erken menopoz grubunun düzenli egzersiz yapma durumu doğal menopoz grubundan daha yüksektir. Düzenli egzersiz Avrupa ülkelerinde Hollanda'da %56, Almanya'da %53 ve İngiltere'de %41 oranındadır (Bottenburg, Rijnen, and Sterkenburg 2005) . Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın yaptığı çalışmaya göre ise toplam düzenli egzersiz oranı % 3,5'tir (Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2008). 1033 kadının değerlendirildiği Türkiye'de yapılan bir çalışmada son 3 yıl boyunca düzenli egzersiz yapan kadın oranı %12,3 bulunmuştur (Çeker, Çekin, and Ziyagil 2013). Bizim çalışmamız da Çeker ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur.

Toplumların menopoza bakış açılarında farklılıklar vardır . Asyalı kadınlar menopozal dönemi daha olumlu algılarlar ve daha rahat geçiriler. Batılı kadınlarla Asyalı kadınlarda yapılan karşılaştırma çalışmaları Asyalı kadınların daha az semptomatik olduğunu göstermiştir (Boulet et al. 1994). Batılı kadınlarda menopozal dönem yaşlılık belirtisi, güzellik ve güç kaybı olarak algılanır. Doğu toplumunda ise kadın yaşı ile toplumsal saygınlık ve sözü geçer bir statü sağlamaktadır. Türk toplumunda ise Asyalı kadınlara göre menopoz daha olumsuz algılanmaktadır. Türk kadının menopozu olumsuz algılamasının nedenleri arasında annelik rolünün kaybı, evlilik ilişkisinin ve kadınlık cazibesinin kaybı, vücut şeklinde değişiklikler, fiziksel güç kaybı ve cinsel yaşamın sonu biçimindeki algılama sayılabilir (K 1984). Bu gibi sebeplerle veya menopozun direkt olarak kendisinin depresyona sebep olabileceği düşünülmüştür.

SWAN çalışmasında ruhsal durum değişiklikleri incelenmiş ve premenopozal dönemde prevalans %10 iken erken postmenopozal dönemde %16,5 olduğu saptanmış (Bromberger et al. 2003). Bu değişikliğin sebebinin postmenopozal dönemde azalmış olan östrojenin ruhsal durumu etkileyen nörotransmitterleri etkilemesi; bu dönemde ortaya çıkan vazomotor semptomlar ya da bu yaş döneminde yaşanabilecek sosyal problemlerden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalar menopozun psikiatrik hastalıklarla ilişkilendirilemeyeceğini göstermiştir (Kaufert, Gilbert, and Tate 1992; Gath et al. 1987). Penn Over Yaşlanması Çalışmasında 8yıl boyunca daha önce depresyon öyküsü bulunmayan 436 kadın takip edildi ve hormonal değişiklikler ile depresif modun başlangıcı arasında bağlantı olup olmadığı araştırıldı. Kadınların %26'sı depresif bozukluk tanısı aldı (Freeman et al. 2006). Bizim çalışmamızda 316 kadın Beck Depresyon Envanteri ile değerlendirildi ve kadınların %23,8'inde depresyon saptandı. Doğal menopoz grubunda depresyon oranı %24,4, cerrahi menopoz grubunda depresyon oranı %20 ve erken menopoz grubunda ise depresyon oranı %29,4 idi. Üç grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Yapılan bir çalışmada 15 - 49 yaş arası 232 Türk kadını değerlendirilmiş ve depresyon oranı %25,8 bulunmuştur (Kayahan and Karabilgin 2003). Menopozdan bağım-

sız yapılan bu çalışma ile bizim menopozal dönemdeki 315 kadını değerlendirdiğimiz çalışma kadınlarda benzer oranda depresyon düzeyleri saptamıştır.

Literatürde cerrahi ve doğal menopoza karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır (Sözeri Varma et al. 2005; Karlıdere, Özşahin, and Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı 2008). Bu çalışmalarda da bizi çalışmamızda olduğu gibi depresyon düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde erken menopoz grubunun diğer gruplarla karşılaştırıldığı bir çalışma görülmemekle birlikte bizim çalışmamızda erken menopoz grubunun depresyon düzeyinin, cerrahi ve doğal menopoz grubunun depresyon düzeyleri ile arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Menopoz yaşı ve postmenopozal depresyonla ilgili 2016 yılında yayınlanan bir meta analizde erken menopozun daha az endojen östrojen maruziyeti, daha kısa yaşanan reproduktif dönem ve postmenopozal daha yüksek depresyon seviyeleri ile ilgili olduğu görülmüştür (Georgakis et al. 2016).

Çalışmamızda Beck Depresyon Envanterinden alınan puan arttıkça menopoza özgü yaşam kalitesi anket formundan alınan puanlarda yani yakınmaların şiddeti de artmaktadır. Yine Beck Depresyon Envanterinden alınan puan arttıkça kadın cinsel işlev ölçeğinden alınan puan azalmaktadır.

Biz çalışmamızda Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi (MÖYKÖ) anket formunu kullandık. Anket vazomotor semptomlar, psikososyal semptomlar, cinsel fonksiyonlar ve fiziksel semptomlarla ilgili 4 başlık altında hastalardan veri elde edilmesini sağladı. Çalışma sonuçlarına göre doğal, cerrahi ve erken menopoz gruplarında psikososyal, fiziksel ve cinsel yönden istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Vazomotor semptomlar ise cerrahi menopoz grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Menopozal semptomların incelendiği çalışmalarda kadının yaşam kalitesinin vazomotor semptomlar, uyku düzensizlikleri ve yaşadığı hayat ile ilgili problemlerden etkilendiği görülmüştür (N E Avis et al. 2001). Verilen hormon replasman tedavisi ile vazomotor semptomlardaki rahatlama bağlı yaşam kalitesinin arttığı görülmüştür. Bu durum menopozal dönemde yaşam kalitesini etkileyen major semptomlardan birinin vazomotor semptomlar olduğunu destekler niteliktedir.

Vazomotor semptomlar sıcak basmaları, kızarıklık ve terleme şikayetlerinden oluşur. Kronenberg (1990) yayınlanmış tüm epidemiyolojik çalışmaları derleyerek menopozal geçiş döneminde kadınların %11 ile 60'ında vazomotor semptomlar olduğu sonucuna varmıştır. Gece görülen sıcak basması atakları ile uyku kalitesi bozulmaktadır (Woodward and Freedman 1994).

Artan yaşla birlikte kronik hastalıkların görülme oranında artma, eklem ağrıları, ürogenital semptomlar da kadının hayat kalitesinde bozulmaya yol açar. Bizim ça-

İşmamızda MÖYKÖ'nün fiziksel, cinsel ve psikososyal semptomları sorguladığımız alanlarında erken ,cerrahi ve doğal menopoz grupları arasında farklılık saptanmamıştır. Vazomotor semptomlar cerrahi menopoz grubunda doğal ve erken menopoz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puanlanmıştır (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.004$ ;  $p<0.01$ ). Erken ve doğal cerrahi grubunda zamanla değişim gösteren hormon seviyeleri olmasına rağmen cerrahi menopoz grubunda hastalar bu geçiş sürecini yaşamadıkları için semptomların daha şiddetli yaşandığı düşünülür.

Yapılan bir çalışmada cerrahi menopoz ve doğal menopoz şeklinde iki grup oluşturulmuş ve serum östrojen seviyeleri görülmüş; aynı zamanda hastaların menopozal semptomları karşılaştırılmış ve sonuç olarak cerrahi menopoz grubundaki kadınlarda serum östrojen seviyeleri daha düşük ve sıcak basmaları başta olmak üzere menopozal semptomlar daha şiddetli bulunmuştur (Kaur, Malla, and Gupta 2017). yine cerrahi ve doğal menopozun karşılaştırıldığı bir çalışmada serum FSH ve LH seviyeleri cerrahi menopozda daha yüksek ve vazomotor semptomlar da daha fazla görülmüştür (Naik, Chandel, and Abichandani 2014).

Doğal menopoz ve cerrahi menopozda görülen semptomlar ve hayat kalitesi yapılan çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Hayat kalitesi genel olarak cerrahi menopozda daha düşük saptanmıştır (Bhattacharya and Jha 2010; Benschushan et al. 2009; Kaur, Malla, and Gupta 2017). Yapılan bir çalışmada vazomotor semptomlar en sık cerrahi menopoz grubunda görülsede yaşam kalitesi doğal menopoz, erken menopoz ve menopozal geçiş dönemindeki kadınlarla benzer bulunmuştur (Çalışkan et al. 2010). Bizim çalışmamızda MÖYKÖ'den alınan toplam puanda üç grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktur fakat vazomotor semptomlar anlamlı derecede cerrahi menopoz grubunda yüksek puanlanmıştır.

Çalışmaya alınan kadınların menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeğinde aldığı toplam puan değeri arttıkça kadın cinsel işlev ölçeğinden aldıkları puan düşmektedir. Olguların toplam menopoza özgü yaşam kalitesi puanları ile toplam kadın cinsel işlev puanları arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r:-0.296$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

Menopozla birlikte cinsel fonksiyonlarda bozulma olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir (L Dennerstein, Dudley, and Burger 2001; L Dennerstein et al. 1999). Yaşla birlikte değişmekle beraber prevelansı yaklaşık %15-%90 arasındadır.(Peeyananjarassri et al. 2008; Öberg, Fugl-Meyer, and Fugl-Meyer 2004; Çayan et al. 2004). 29 ülkede 40-80 yaşları arasında bulunan 27500 kadın ve erkekte yapılan çalışmada kadınların yaklaşık yarısında cinsel fonksiyonlarda bozulma görüldüğü belirlenmiştir (Moreira et al. 2005).

Menopozla birlikte cinsel fonksiyonlardaki değişikliğin menopoza giriş şekliyle alakalı değişiklik gösterebileceği düşüncesiyle çalışmaya katılan kadınlar anket formu ile değerlendirildi. Çalışmamızda Female Sexual Function Index (FSFI) anket for-

munu kullandık. Anket formunda istek, ağrı, uyarılma, orgazm, lubrikasyon ve doyum alt başlıklarıyla cinsel fonksiyonlar değerlendirildi. Her üç grupta da cinsel fonksiyonlarda azalma gözlemlendi. Toplam FSFI puanı erken menopoz grubunda doğal ve cerrahi menopoz grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çalışmamızda FSFI'nin istek ve ağrı alt başlıklarında doğal, cerrahi ve erken menopoz gruplarında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Uyarılma, orgazm, lubrikasyon, doyum ve toplam puan erken menopoz grubunda diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu.

Menopozla birlikte yaşanan hormonal değişiklikler özellikle östrojen seviyesindeki azalma vajinal semptomlara yol açar. Vajinal sekresyonlarda üretim ve hacim azalması olurken vajinal elastikiyet ve epitel kalınlığı da azalır. Yaş ve menopozal dönemin getirdiği değişikliklerle beraber yaşanan vajinal atrofi ; dispareni, kuruluk, ilişki esnasında acı ve lekelenme gibi semptomlara yol açar.

Menopozal dönemdeki kadında yaşam kalitesi ve cinsel fonksiyonlar üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yaşam kalitesi azaldıkça cinsel fonksiyonlarda bozulma gözlenmiştir (Var et al. 2018; Victoria L. Handa et al. 2004).

Yapılan çalışmalarda cerrahi ve doğal menopoz karşılaştırılmış ve cerrahi menopozda cinsel fonksiyonların daha olumsuz etkilendiği görülmüştür (Topatan and Yıldız 2012; Alarşlan et al. 2011). Başka bir çalışmada ise doğal ve cerrahi menopoz arasında cinsel doyum yönünden farklılık tespit edilememiştir (Sözeri Varma et al. 2005). Bizim çalışmamızda doğal ve cerrahi menopoz arasında cinsel fonksiyonlarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Erken menopozdaki 24- 39 yaşları arasında 40 kadının aynı yaş grubundaki normal over fonksiyonları olan kadınlarla FSFI kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada erken menopoz ve normal over fonksiyonları olan kadınlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Aydın et al. 2017). Bu çalışmada erken menopoz grubundaki hastaların FSFI skoru 23,6 iken normal overyan fonksiyonları olan kadınların FSFI skoru 24,8'dir. Çalışmaya dahil edilen kadınlar hormon replasman tedavisi almamaktaydı. Bizim çalışmamızda değerlendirilen 51 kadının FSFI skoru ise 20,2 idi ve çalışmamızdaki kadınların %41,2'si hormonal tedavi almamaktaydı. Bizim çalışmamızda hormonal tedavi alan ve almayan erken menopoz grubu hastaları kendi içinde FSFI skorlarında farklılık görülebilme ihtimali yönünden karşılaştırılmadı.

Erken menopoz hastalarının normal ovaryan fonksiyonları olan kadınlarla karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada; en az 3 ay hormonal tedavi almış olan erken menopoz hastalarında anket formu ile seksüel fonksiyonlar değerlendirilmiş ve erken menopoz grubundaki kadınların çoğunun seksüel fonksiyonları normal aralıkta bulunmuştur. Fakat normal overyan fonksiyonları olan kadınlardan daha düşük anket skorlarına sahiptirler (Kalantaridou et al. 2008).



Katılımcılarının erken menopoz, premenopoz, cerrahi menopoz ve doğal menopoz şeklinde 4 gruba ayrıldığı ve cinsel fonksiyonlar ile yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada toplam yaşam kalitesi skoru ve cinsel disfonksiyon skorları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu çalışmada anorgazmi en sık cerrahi menopoz olgularında; yaşam kalitesinin alt formlarında da psikolojik sağlık alanında en fazla bozulma erken menopoz grubunda görülmüştür (Çalışkan et al. 2010).

Bizim çalışmamızda erken menopoz grubunda cinsel fonksiyonların daha yüksek olmasının sebebi bu gruptaki kadınların daha genç olmaları, eğitim düzeylerinin daha yüksek olması ve hormonal tedavi yöntemlerinden daha fazla yararlanıyor olmaları olabilir.

En az ortaokul ve üzeri bir eğitim düzeyine sahip olma durumu erken menopoz grubunda %47, doğal menopoz grubunda %33 ve cerrahi menopoz grubunda %24 bulunmuştur. Vazomotor semptomlar en sık cerrahi grupta görülmekle birlikte bu grupta menopozal semptomlar için herhangi bir tedavi alan kadın bulunmamaktadır.

## 6. SONUÇ

Menopoza bağlı yaşanan semptomlar kadının yaşam kalitesinde ciddi bozumalara yol amaktadırdır. Kadınlar hayatlarının yaklaşık üçte birini perimenopozal ve postmenopozal dönemde geirmekteadırdırler. Türk kadınlarında ortalama menopoz başlangıç yaşı 47'dir ki bu yaş , ortalama menopoz başlangıç yaşı 51 olan amerikalı kadınlara göre daha erkendir.

Kadınlarda menopoz, giriş şekli ve zamanına göre doğal, cerrahi ve erken menopoz olmak üzere üç şekilde karşımıza çıkar. Biz de bu çalışmamızda, bu üç ayrı menopoz grubunda kadınların yaşam kalitesi, depresyon düzeyleri ve cinsel fonksiyonları açısından değerlendirilip, gruplar arasındaki farklılıkları ortaya koymayı amaçladık.

Doğal ve cerrahi menopoz grubu olgularının vücut kitle indeksi ölçümleri, erken menopoz grubundan daha yüksek bulundu.Doğal ve cerrahi menopoz grubu olguların doğum yapma oranları, erken menopoz grubundan daha yüksektir. Erken menopoz grubundaki hastaların infertilite durumuyla karşılaşabileceği gerçeği doğum yüzdesinin az olmasını beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkarır.

Hormon replasman tedavisinin postmenopozal semptomlarda azalma ile yaşam kalitesi ve cinsel fonksiyonlarda iyileşmeye yardımcı olduğu birçok çalışmayla sabit olsa bile yapılan geniş ölçekli WHI gibi çalışmaların sonuçları hormon replasman tedavisi ile ilgili ekincede sebep olmuştur. bizim çalışmamızda %7.3 olan HRT oranı düşüktür. Erken menopoz grubunda tedavi alma oranı doğal menopoz grubundan daha yüksek iken cerrahi menopoz grubunda HRT alan kadın bulunmamaktadır. kadınların HRT almamasının ana sebebi HRT ile ilgili duyumlarından kaynaklanan ekinceleleridir.

Çalışmamızda düzenli egzersiz oranı Türk kadınlarıyla yapılan araştırmalardaki oranlarla yakın seviyelerde bulunmuştur. Doğal menopoz grubunda düzenli egzersiz oranı diğer gruplardan daha düşüktür. Bu yaşla birlikte egzersiz yapma oranının azaldığını düşündürebilir bir sonuçtur. Tüm gruplardaki egzersiz oranı batılı kadınların egzersiz oranınının nerdeyse 1/3- 1/4 ü kadardır.

Menopozal döneme olan bakış aışı toplumsal farklılıklar gösterir. Asyalı kadınlarda ödül olarak görülen bu dönem batılı kadınlarda kayıplar dönemidir. Türk kadını ise bu döneme batılı kadınlar gibi kayıplar dönemi olarak bakar. Bu durum depresyona yatkınlık olusturur. Literatürde erken menopozun yüksek depresyon seviyeleriyle birlikte oldugunu gösteren çalışmalar mevcuttur fakat diğer menopoz türleriyle karşılaştırma yapılmış çalışma sayısı azdır.

Bizim çalışmamızda doğal menopoz grubunda depresyon oranı %24,4, cerrahi menopoz grubunda %20, en yüksek depresyon oranı %29,4 ile erken menopoz grubunda idi. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Erken menopoz grubunda yüksek depresyon seviyeleri erken yaşta doğurganlık özelliğinin kaybı ile ilgili olabilir. Çalışmamızda mevcut olduğu üzere erken menopoz grubunun doğum yapma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede diğer gruplardan düşüktür.

Çalışmamızda yaşam kalitesini değerlendirmek üzere menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeği (MÖYKÖ) kullanılmış olup anketin psikososyal, cinsel ve fiziksel alt başlıklarında menopozal gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır, vazomotor semptomların değerlendirildiği alt başlıkta cerrahi menopozun, doğal ve erken menopoz gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Sıcak basması, kızarıklık ve terleme semptomlarından oluşan vazomotor semptomların cerrahi menopoz grubunda diğer gruplardan daha şiddetli yaşanması, bu gruptaki kadınların zaman içerisinde menopozal geçişi yaşayarak değil, birden menopozal durum ile karşı karşıya kalmalarına bağlanmaktadır.

Çalışmamızda tüm gruplarda cinsel fonksiyonlarda azalma izlendi. cerrahi ve doğal menopoz grubu arasında anlamlı derecede, istatistiksel farklılık izlenmezken erken menopoz grubunda cinsel fonksiyonların diğer iki gruptan daha iyi olduğu gözlemlendi. bunun nedeni ise bu gruptaki kadınların daha genç olmaları, eğitim düzeylerinin daha yüksek olması ve hormonal tedavi yöntemlerinden daha fazla yararlanıyor olmaları olabilir.

Çalışmamızda beck depresyon envanterinden alınan puan arttıkça menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeğinden alınan puanlarda artma ve FSFI'dan alınan puanlarda azalma gözlemlenmiştir. Menopoza özgü yaşam kalitesi ölçeğinden alınan puanlar arttıkça da FSFI'dan alınan puanlar azalmıştır.

Sonuç olarak premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönem, özellikle ortalama yaşam süresinin arttığı günümüzde, kadın yaşamının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Her üç dönemde de yaşam kalitesini arttırmaya yönelik tedbirler alınmalıdır.

Üç menopoz grubu içinde yaşam kalitesi, depresyon düzeyi ve cinsel fonksiyonlar açısından menopozun sebebi ve zamanlamasına bağlı farklılıklar olduğu görülmüştür. Bu farklılıklar menopozal dönemdeki her kadına bireysel olarak farklı yaklaşımlar gerektirir. menopoz gruplarının birbiriyle kıyaslandığı çalışma sayısı azdır. Bu sebeple çalışmamız literatüre katkı sağlamaktadır. bu konuyla ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz

## 7. ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Bu çalışmada menopoza giriş şeklinin yaşam kalitesi, depresyon düzeyleri ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniğine başvuran 164'ü doğal menopoz, 100'ü cerrahi menopoz ve 51'i erken menopoz olmak üzere toplam 316 kadın dahil edildi. Çalışmaya katılan kadınlara Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (MÖYKÖ), Beck Depresyon Envanteri Ve Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI) uygulandı.

**BULGULAR:** Çalışmaya dahil olan kadınların yaş aralığı 23 ve 65 yaşları arasında olup ortalama 50 yaşdır. Çalışmada depresyon sıklığı %23,8 iken üç hasta grubu arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeğinden (MÖYKÖ) alınan toplam puanları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken; cerrahi menopoz grubunda vazomotor semptomların doğal ve erken menopoz grubuna göre anlamlı derece yüksek bulunduğu görülmüştür (sırasıyla  $p=0.001$ ;  $p=0.004$ ;  $p<0.01$ ). Female Sexual Function Index (FSFI) 'de erken menopoz grubunun toplam puanı doğal ve cerrahi menopoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken doğal ve cerrahi menopoz grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. FSFI'nin alt başlıklarından istek ve ağrı puanları üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

**SONUÇ:** Sonuç olarak premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönem, özellikle ortalama yaşam süresinin arttığı günümüzde, kadın yaşamının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Her üç dönemde de yaşam kalitesini arttırmaya yönelik tedbirler alınmalıdır.

Üç menopoz grubu içinde yaşam kalitesi, depresyon düzeyi ve cinsel fonksiyonlar açısından menopozun sebebi ve zamanlamasına bağlı farklılıklar olduğu görülmüştür. Bu farklılıklar menopozal dönemdeki her kadına bireysel olarak farklı yaklaşımlar gerektirir. Menopoz gruplarının birbiriyle kıyaslandığı çalışma sayısı azdır. Bu sebeple çalışmamız literatüre katkı sağlamaktadır. Bu konuyla ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz

**Anahtar Kelimeler:** Cinsel fonksiyonlar, Depresyon düzeyi, Menopoz, Yaşam kalitesi

## 8. SUMMARY

### **The Effect Of Natural Menopause, Surgical Menopause And Premature Menopause On Life Quality, Sexual Functions And Depression**

**Abstract Objective:** The aim of this study was to evaluate the effect of menopause timing on quality of life, depression levels and sexual functions.

**Material And Methods :** A total of 316 women were included in the study, 164 were natural menopause, 100 were surgical menopausal and 51 were premature menopause. The Menopause Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL), Beck Depression Inventory and Female Sexual Function Index (FSFI) were applied to the women who participated in the study.

**Results :** The age range of the women included in the study is between the ages of 23 and 65 and the average age is 50 years. The frequency of depression was 23.8% and no statistically significant difference was found between the three groups. While there was no statistically significant difference between the total scores obtained from the Menopause Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL); vasomotor symptoms were significantly higher in surgical menopause group compared to the natural and early menopause group ( $p = 0.001$ ;  $p = 0.004$ ;  $p < 0.01$ , respectively). In the Female Sexual Function Index (FSFI), the total score of the premature menopausal group was statistically higher than that of the natural and surgical menopause group, while there was no significant difference between the natural and surgical menopause group. There was no statistically significant difference between the three groups in the FSFI sub-headings ; request and pain ( $p > 0.05$ ).

**Discussion and Conclusion :** As a result, premenopausal, menopausal and postmenopausal period is an important part of women's life, especially when the average life expectancy increases. Measures should be taken to increase the quality of life in all three periods. In the three menopausal groups, there were differences in the quality of life, the level of depression, and sexual functions, depending on the cause and timing of menopause. These differences require different approaches to every woman in the menopausal period. The number of studies in which menopause groups are compared with each other is small. Therefore, our study contributes to the literature. We need more comprehensive studies on this subject.

**Key Words :** Sexual functions, Depression level, Menopause, Quality of life

## KAYNAKLAR

- (Baruch) Lidor, A., B. Ismajovich, E. Confino, and M. P. David. 1986. "Histopathological Findings in 226 Women with Post-Menopausal Uterine Bleeding." *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 65 (1): 41–43. doi:10.3109/00016348609158227.
- Al-Azzawi, F, H M Buckler, and United Kingdom Vaginal Ring Investigator Group. 2003. "Comparison of a Novel Vaginal Ring Delivering Estradiol Acetate versus Oral Estradiol for Relief of Vasomotor Menopausal Symptoms." *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society* 6 (2): 118–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12841882>.
- Alarслан, Demet, Asli Sarandol, Candan Cengiz, and Osman H Develioglu. 2011. "Androgens and Sexual Dysfunction in Naturally and Surgically Menopausal Women." *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 37 (8): 1027–34. doi:10.1111/j.1447-0756.2010.01479.x.
- Alzubaidi, Nahrain H, Heather L Chapin, Vien H Vanderhoof, Karim Anton Calis, and Lawrence M Nelson. 2002. "Meeting the Needs of Young Women with Secondary Amenorrhea and Spontaneous Premature Ovarian Failure." *Obstetrics and Gynecology* 99 (5 Pt 1): 720–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978278>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. 2006. "ACOG Committee Opinion. No. 338: Screening for Fragile X Syndrome." *Obstetrics and Gynecology* 107 (6): 1483–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738187>.
- Anasti, James N. 1998. "Premature Ovarian Failure: An Update." *Fertility and Sterility* 70 (1). Elsevier: 1–15. doi:10.1016/S0015-0282(98)00099-5.
- Anderson, Garnet L, Marian Limacher, Annlouise R Assaf, Tamsen Bassford, Shirley A A Beresford, Henry Black, Denise Bonds, et al. 2004. "Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy." *JAMA* 291 (14): 1701. doi:10.1001/jama.291.14.1701.
- Andersson, J K, and G Rybo. 1990. "Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device in the Treatment of Menorrhagia." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 97 (8): 690–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2119218>.
- Archer, D F, J H Pickar, and F Bottiglioni. 1994. "Bleeding Patterns in Postmenopausal Women Taking Continuous Combined or Sequential Regimens of Conjugated Estrogens with Medroxyprogesterone Acetate. Menopause Study Group." *Obstetrics and Gynecology* 83 (5 Pt 1): 686–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8164926>.
- Archer, David F., Vivian Lewis, Bruce R. Carr, Sophie Olivier, and James H. Pickar. 2009. "Bazedoxifene/Conjugated Estrogens (BZA/CE): Incidence of Uterine Bleeding in Postmenopausal Women." *Fertility and Sterility* 92 (3): 1039–44.

- doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.093.
- Avis, N E, D Brambilla, S M McKinlay, and K Vass. 1994. "A Longitudinal Analysis of the Association between Menopause and Depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study." *Annals of Epidemiology* 4 (3): 214–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8055122>.
- Avis, N E, S Crawford, R Stellato, and C Longcope. 2001. "Longitudinal Study of Hormone Levels and Depression among Women Transitioning through Menopause." *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society* 4 (3): 243–49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588948>.
- Avis, Nancy E, and Sybil Crawford. 2000. "Is There an Association between Menopause Status and Sexual Functioning? OASIS-Older Adult Safety and Surgery View Project LARGOS SUPERVIVIENTES FIS View Project." doi:10.1097/00042192-200007050-00004.
- Aydın, Serdar, Seda Ateş, Çağrı Arıoğlu Aydın, Gonca Batmaz, İlhan Şanverdi, Enis Özkaya, Tayfun Kutlu, et al. 2018. "The Role of Premature Ovarian Failure Awareness in Female Sexual Functions and Distress Non Invasive Prediction of Implantation Window in Controlled Hyperstimulation Cycles:Can the Time from the Menstrual Day at Embryo Transfer to Expected Menstrual Cycle Give a Clue ?&quot;" Accessed December 26. <https://search.proquest.com/openview/8332b1afb52861c505a531112d7c8962/1?pq-origsite=gscholar&cbl=106061>.
- Aygın, Dilek, and fatma eti Aslan. 2005. "Kadın Cinsel İşlev Ölçeği'nin Türkçeye Uyarlaması." *Turkiye Klinikleri J Med Sci*.
- Bachmann, A. Gloria. 1994. "The Changes before 'the Change.'" *Postgraduate Medicine* 95 (4). Taylor & Francis: 113–24. doi:10.1080/00325481.1994.11945822.
- Bachmann, Gloria A. 2005. "Menopausal Vasomotor Symptoms: A Review of Causes, Effects and Evidence-Based Treatment Options." *The Journal of Reproductive Medicine* 50 (3): 155–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841927>.
- Baker, V L. 1994. "Alternatives to Oral Estrogen Replacement. Transdermal Patches, Percutaneous Gels, Vaginal Creams and Rings, Implants, Other Methods of Delivery." *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 21 (2): 271–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7936545>.
- Ballinger, C B. 1990. "Psychiatric Aspects of the Menopause." *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science* 156 (June): 773–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2207508>.
- Bar-Shavit, Zvi. 2007. "The Osteoclast: A Multinucleated, Hematopoietic-Origin, Bone-Resorbing Osteoimmune Cell." *Journal of Cellular Biochemistry* 102 (5). Wiley-Blackwell: 1130–39. doi:10.1002/jcb.21553.
- Barlow, D H. 1992. "Hormone Replacement Therapy and Other Menopause Associated Conditions." *British Medical Bulletin* 48 (2). Oxford University Press: 356–67. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072551.
- Barrett-Connor, E, R Young, M Notelovitz, J Sullivan, B Wiita, H M Yang, and J Nolan. 1999. "A Two-Year, Double-Blind Comparison of Estrogen-Androgen and

- Conjugated Estrogens in Surgically Menopausal Women. Effects on Bone Mineral Density, Symptoms and Lipid Profiles." *The Journal of Reproductive Medicine* 44 (12): 1012–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10649811>.
- Barton, D L, C L Loprinzi, S K Quella, J A Sloan, M H Veeder, J R Egner, P Fidler, et al. 1998. "Prospective Evaluation of Vitamin E for Hot Flashes in Breast Cancer Survivors." *Journal of Clinical Oncology* 16 (2): 495–500. doi:10.1200/JCO.1998.16.2.495.
- Behl, C, T Skutella, F Lezoualc'h, A Post, M Widmann, C J Newton, and F Holsboer. 1997. "Neuroprotection against Oxidative Stress by Estrogens: Structure-Activity Relationship." *Molecular Pharmacology* 51 (4): 535–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106616>.
- Benshushan, A., N. Rojansky, M. Chaviv, S. Arbel-Alon, A. Benmeir, T. Imbar, and A. Brzezinski. 2009. "Climacteric Symptoms in Women Undergoing Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy." *Climacteric* 12 (5): 404–9. doi:10.1080/13697130902780846.
- Beral, Valerie, and Million Women Study Collaborators. 2003. "Breast Cancer and Hormone-Replacement Therapy in the Million Women Study." *Lancet (London, England)* 362 (9382): 419–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12927427>.
- Berning, B, C V Kuijk, J W Kuiper, H J Bennink, P M Kicovic, and B C Fauser. 1996. "Effects of Two Doses of Tibolone on Trabecular and Cortical Bone Loss in Early Postmenopausal Women: A Two-Year Randomized, Placebo-Controlled Study." *Bone* 19 (4): 395–99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8894146>.
- Bhatia, Narendra N., Arieh Bergman, and Mickey M. Karram. 1989. "Effects of Estrogen on Urethral Function in Women with Urinary Incontinence." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 160 (1). Elsevier: 176–81. doi:10.1016/0002-9378(89)90114-2.
- Bhattacharya, Sudhindra Mohan, and Ayan Jha. 2010. "A Comparison of Health-Related Quality of Life (HRQOL) after Natural and Surgical Menopause." *Maturitas* 66 (4). Elsevier: 431–34. doi:10.1016/j.maturitas.2010.03.030.
- BİRİ, Aydan, Coşkun BAKAR, Işıl MARAL, M. Ali BUMİN, and Haldun GÜNER. 2004. "4 Yaş Üzeri Kadınların Menopoz Dönemi İle İlgili Bilgileri, Menopozla İlgili Yakınmaları ve Hormon Replasman Tedavisi Kullanma Durumları." *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology* 14 (2). Türkiye Klinikleri: 75–83. <http://www.jcog.com.tr/article/en-the-knowledge-of-women-over-4-years-of-age-about-menopause-their-complaints-about-menopause-and-status-of-hormone-replacement-therapy-usage-33337.html>.
- Birks, J, and J Grimley Evans. 2007. "Ginkgo Biloba for Cognitive Impairment and Dementia." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, edited by Jacqueline Birks, CD003120. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/14651858.CD003120.pub2.
- Blackman, Janine A., Patricia F. Coogan, Lynn Rosenberg, Brian L. Strom, Ann G. Zauber, Julie R. Palmer, Patricia Langenberg, and Samuel Shapiro. 2002. "Estrogen Replacement Therapy and Risk of Lung Cancer." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 11 (7): 561–67. doi:10.1002/pds.733.



- Bottenburg, M van, B Rijnen, and JC van Sterkenburg. 2005. "Sports Participation in the European Union: Trends and Differences." [https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/305728/Maarten\\_van\\_Bottenburg\\_et\\_al.\\_2005\\_Sports\\_participation\\_in\\_the\\_EU.pdf?sequence=1](https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/305728/Maarten_van_Bottenburg_et_al._2005_Sports_participation_in_the_EU.pdf?sequence=1).
- Boulet, M J, B J Oddens, P Lehert, H M Vemer, and A Visser. 1994. "Climacteric and Menopause in Seven South-East Asian Countries." *Maturitas* 19 (3): 157–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799822>.
- Bozkurt, Özlem Demirel, and Ümran Sevil. 2018. "Menopoz ve Cinsel Yaşam." *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 3 (4). Accessed December 3. <http://dergipark.gov.tr/cbusbed/issue/26662/280128>.
- Brincat, M, S Kabalan, J W Studd, C F Moniz, J de Trafford, and J Montgomery. 1987. "A Study of the Decrease of Skin Collagen Content, Skin Thickness, and Bone Mass in the Postmenopausal Woman." *Obstetrics and Gynecology* 70 (6): 840–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3120067>.
- Brincat, M, C F Moniz, J W Studd, A J Darby, A Magos, and D Cooper. 1983. "Sex Hormones and Skin Collagen Content in Postmenopausal Women." *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 287 (6402). British Medical Journal Publishing Group: 1337–38. doi:10.1136/BMJ.287.6402.1337.
- Bromberger, Joyce T, Susan F Assmann, Nancy E Avis, Miriam Schocken, Howard M Kravitz, and Adriana Cordal. 2003. "Persistent Mood Symptoms in a Multiethnic Community Cohort of Pre- and Perimenopausal Women." *American Journal of Epidemiology* 158 (4): 347–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915500>.
- Brunner, D, J Weisbort, N Meshulam, S Schwartz, J Gross, H Saltz-Rennert, S Altman, and K Loebel. 1987. "Relation of Serum Total Cholesterol and High-Density Lipoprotein Cholesterol Percentage to the Incidence of Definite Coronary Events: Twenty-Year Follow-up of the Donolo-Tel Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study." *The American Journal of Cardiology* 59 (15): 1271–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3591679>.
- Bruschi, Fiorenza, Michele Meschia, Maurizio Soma, Donatella Perotti, Rodolfo Paoletti, and Pier Giorgio Crosignani. 1996. "Lipoprotein(a) and Other Lipids after Oophorectomy and Estrogen Replacement Therapy." *Obstetrics & Gynecology* 88 (6). No longer published by Elsevier: 950–54. doi:10.1016/S0029-7844(96)00349-3.
- Brynhildsen, Jan, and Mats Hammar. 2005. "Lipids and Clotting Factors during Low Dose Transdermal Estradiol/Norethisterone Use." *Maturitas* 50 (4): 344–52. doi:10.1016/j.maturitas.2004.10.001.
- Burger, Henry G., Emma C. Dudley, Jisheng Cui, Lorraine Dennerstein, and John L. Hopper. 2000. "A Prospective Longitudinal Study of Serum Testosterone, Dehydroepiandrosterone Sulfate, and Sex Hormone-Binding Globulin Levels through the Menopause Transition <sup>1</sup>." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85 (8): 2832–38. doi:10.1210/jcem.85.8.6740.
- Burger, Henry G., Georgina E. Hale, Lorraine Dennerstein, and David M. Robertson. 2008. "Cycle and Hormone Changes during Perimenopause." *Menopause* 15 (4): 603–12. doi:10.1097/gme.0b013e318174ea4d.

- Caillouette, James C., Charles F. Sharp, Grenith J. Zimmerman, and Subir Roy. 1997. "Vaginal PH as a Marker for Bacterial Pathogens and Menopausal Status." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 176 (6). Mosby: 1270–77. doi:10.1016/S0002-9378(97)70345-4.
- ÇALIŞKAN, Eray, Aydın ÇORAKÇI, Emek DOĞER, Ebru COŞKUN, Semih ÖZEREN, and Aytül ÇORAPÇIOĞLU. 2010. "Evaluation of Sexual Function and Quality of Life in Menopausal Transition and Menopause in a Cohort of Turkish Women." *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 30 (5). Turkiye Klinikleri: 1517–23. doi:10.5336/medsci.2008-9799.
- CAMPOS, HANNIA, JUDITH R. MCNAMARA, PETER W. F. WILSON, JOSE M. ORDOVAS, and ERNST J. SCHAEFER. 1988. "Differences in Low Density Lipoprotein Subfractions and Apolipoproteins in Premenopausal and Postmenopausal Women\*." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 67 (1): 30–35. doi:10.1210/jcem-67-1-30.
- Canalis, E. 1996. "Clinical Review 83: Mechanisms of Glucocorticoid Action in Bone: Implications to Glucocorticoid-Induced Osteoporosis." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81 (10). Oxford University Press: 3441–47. doi:10.1210/jcem.81.10.8855781.
- Castelo-Branco, C, J J Vicente, F Figueras, A Sanjuan, M J Martínez de Osaba, E Casals, F Pons, J Balasch, and J A Vanrell. 2000. "Comparative Effects of Estrogens plus Androgens and Tibolone on Bone, Lipid Pattern and Sexuality in Postmenopausal Women." *Maturitas* 34 (2): 161–68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714911>.
- Çayan, Selahittin, Erdem Akbay, Murat Bozlu, Bülent Canpolat, Deniz Acar, and Ercüment Ulusoy. 2004. "The Prevalence of Female Sexual Dysfunction and Potential Risk Factors That May Impair Sexual Function in Turkish Women." *Urologia Internationalis* 72 (1): 52–57. doi:10.1159/000075273.
- ÇEKER, Abdullah, Resul ÇEKİN, and Mehmet Akif ZİYAGİL. 2013. "Farklı Yaş Gruplarındaki Kadın ve Erkeklerin Düzenli Fiziksel Aktiviteye Katılım Davranışının Değişim Basamakları." *CBÜ Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* 8 (1): 11–20. <http://dergipark.gov.tr/cbubesbd/issue/32236/357817>.
- Chen, F P, N Lee, Y K Soong, and K E Huang. 2018. "Comparison of Transdermal and Oral Estrogen-Progestin Replacement Therapy: Effects on Cardiovascular Risk Factors." *Menopause (New York, N.Y.)* 8 (5): 347–52. Accessed December 13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528361>.
- Chenoy, R, S Hussain, Y Tayob, P M O'Brien, M Y Moss, and P F Morse. 1994. "Effect of Oral Gamolenic Acid from Evening Primrose Oil on Menopausal Flushing." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 308 (6927): 501–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8136666>.
- Chlebowski, Rowan T., Susan L. Hendrix, Robert D. Langer, Marcia L. Stefanick, Margery Gass, Dorothy Lane, Rebecca J. Rodabough, et al. 2003. "Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women." *JAMA* 289 (24): 3243. doi:10.1001/jama.289.24.3243.
- Chu, Micheline C., Pippa Cosper, Gary S. Nakhuda, and Rogerio A. Lobo. 2006. "A

- Comparison of Oral and Transdermal Short-Term Estrogen Therapy in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome." *Fertility and Sterility* 86 (6): 1669–75. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.04.043.
- Collaris, Ron, Kiren Sidhu, and Joe M. Chan. 2010. "Prospective Follow-up of Changes in Menopausal Complaints and Hormone Status after Surgical Menopause in a Malaysian Population." *Menopause* 17 (2): 351–58. doi:10.1097/gme.0b013e3181bcd6f8.
- Conway, G S. 1997. "Premature Ovarian Failure." *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 9 (3): 202–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9263705>.
- Côté, Jean. 1994. "Skin Care and Abnormal Lesions." In , 351–57. Springer, New York, NY. doi:10.1007/978-1-4612-4330-4\_33.
- Csizmadi, I, J-P Collet, A Benedetti, J-F Boivin, and J A Hanley. 2004. "The Effects of Transdermal and Oral Oestrogen Replacement Therapy on Colorectal Cancer Risk in Postmenopausal Women." *British Journal of Cancer* 90 (1): 76–81. doi:10.1038/sj.bjc.6601438.
- Cummings, Jennifer A, and Louann Brizendine. 2018. "Comparison of Physical and Emotional Side Effects of Progesterone or Medroxyprogesterone in Early Postmenopausal Women." *Menopause (New York, N.Y.)* 9 (4): 253–63. Accessed December 13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12082361>.
- Cummings, S R, S Eckert, K A Krueger, D Grady, T J Powles, J A Cauley, L Norton, et al. 1999. "The Effect of Raloxifene on Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results from the MORE Randomized Trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation." *JAMA* 281 (23): 2189–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376571>.
- Cummings, Steven R., Bruce Ettinger, Pierre D. Delmas, Peter Kenemans, Victoria Stathopoulos, Pierre Verweij, Mirjam Mol-Arts, et al. 2008. "The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women." *New England Journal of Medicine* 359 (7): 697–708. doi:10.1056/NEJMoa0800743.
- Cushman, Mary, Lewis H Kuller, Ross Prentice, Rebecca J Rodabough, Bruce M Psaty, Randall S Stafford, Steven Sidney, Frits R Rosendaal, and Women's Health Initiative Investigators. 2004. "Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis." *JAMA* 292 (13): 1573. doi:10.1001/jama.292.13.1573.
- Dallman, Mary F., Susanne E. la Fleur, Norman C. Pecoraro, Francisca Gomez, Hani Houshyar, and Susan F. Akana. 2004. "Minireview: Glucocorticoids—Food Intake, Abdominal Obesity, and Wealthy Nations in 2004." *Endocrinology* 145 (6). Oxford University Press: 2633–38. doi:10.1210/en.2004-0037.
- Davis, Susan R. 1996. "Premature Ovarian Failure." *Maturitas* 23 (1). Elsevier: 1–8. doi:10.1016/0378-5122(95)00966-3.
- Dawson-Hughes, B., A. N. A. Tosteson, L. J. Melton, S. Baim, M. J. Favus, S. Khosla, R. L. Lindsay, and National Osteoporosis Foundation Guide Committee. 2008. "Implications of Absolute Fracture Risk Assessment for Osteoporosis Practice Guidelines in the USA." *Osteoporosis International* 19 (4): 449–58. doi:10.1007/s00198-008-0559-5.
- Delmas, Pierre D., Kristine E. Ensrud, Jonathan D. Adachi, Kristine D. Harper, Somnath Sarkar, Carlo Gennari, Jean-Yves Reginster, et al. 2002. "Efficacy of

- Raloxifene on Vertebral Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Four-Year Results from a Randomized Clinical Trial." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87 (8): 3609–17. doi:10.1210/jcem.87.8.8750.
- Dennerstein, L, E Dudley, and H Burger. 2001. "Are Changes in Sexual Functioning during Midlife Due to Aging or Menopause?" *Fertility and Sterility* 76 (3): 456–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532464>.
- Dennerstein, L, P Lehert, H Burger, and E Dudley. 1999. "Factors Affecting Sexual Functioning of Women in the Mid-Life Years." *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society* 2 (4): 254–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11910659>.
- Dennerstein, Lorraine, and Richard D. Hayes. 2005. "Confronting the Challenges: Epidemiological Study of Female Sexual Dysfunction and the Menopause." *The Journal of Sexual Medicine* 2 (September). John Wiley & Sons, Ltd: 118–32. doi:10.1111/j.1743-6109.2005.00128.x.
- Dennerstein, Lorraine, Philippe Lehert, and Henry Burger. 2005. "The Relative Effects of Hormones and Relationship Factors on Sexual Function of Women through the Natural Menopausal Transition." *Fertility and Sterility* 84 (1): 174–80. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.01.119.
- Dennerstein, Lorraine, Anthony M.A. Smith, and Carol Morse. 1994. "Psychological Well-Being, Mid-Life and the Menopause." *Maturitas* 20 (1). Elsevier: 1–11. doi:10.1016/0378-5122(94)90095-7.
- "Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. The Women's Health Initiative Study Group." 1998. *Controlled Clinical Trials* 19 (1): 61–109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9492970>.
- Draper, Michael W., David E. Flowers, William J. Huster, Julie A. Neild, Kristine D. Harper, and Claude Arnaud. 2009. "A Controlled Trial of Raloxifene (LY139481) HCl: Impact on Bone Turnover and Serum Lipid Profile in Healthy Postmenopausal Women." *Journal of Bone and Mineral Research* 11 (6): 835–42. doi:10.1002/jbmr.5650110615.
- Dugal, R, K Hesla, T Sørdal, K H Aase, O Lilleidet, and E Wickstrøm. 2000. "Comparison of Usefulness of Estradiol Vaginal Tablets and Estriol Vagitories for Treatment of Vaginal Atrophy." *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 79 (4): 293–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10746845>.
- Eckardstein, A von, K Schmidem, A Hövels, E Gülbahçe, S Schuler-Lüttmann, J Elbers, F Helmond, H J Bennink, and G Assmann. 2001. "Lowering of HDL Cholesterol in Post-Menopausal Women by Tibolone Is Not Associated with Changes in Cholesterol Efflux Capacity or Paraoxonase Activity." *Atherosclerosis* 159 (2): 433–39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11730824>.
- Erlik, Y, D R Meldrum, and H L Judd. 1982. "Estrogen Levels in Postmenopausal Women with Hot Flashes." *Obstetrics and Gynecology* 59 (4): 403–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7078891>.
- Ertüngealp, Erdoğan, and Hakan Seyisoğlu. 2000. *Klimakterium ve Menopoz*. istanbul: ulusal menopoz ve osteoporoz derneği.

- Espeland, Mark A., Marcia L. Stefanick, Donna Kritz-Silverstein, S. Edwin Fineberg, Myron A. Waclawiw, Margaret K. James, and Gail A. Greendale. 1997. "Effect of Postmenopausal Hormone Therapy on Body Weight and Waist and Hip Girths<sup>1</sup>." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (5). Oxford University Press: 1549–56. doi:10.1210/jcem.82.5.3925.
- Everson, S A, K A Matthews, D S Guzick, R R Wing, and L H Kuller. 1995. "Effects of Surgical Menopause on Psychological Characteristics and Lipid Levels: The Healthy Women Study." *Health Psychology : Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 14 (5): 435–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498115>.
- Faddy, M.J., R.G. Gosden, A. Gougeon, Sandra J. Richardson, and J.F. Nelson. 1992. "Accelerated Disappearance of Ovarian Follicles in Mid-Life: Implications for Forecasting Menopause." *Human Reproduction* 7 (10). Oxford University Press: 1342–46. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137570.
- Faulkner, K G, E von Stetten, and P Miller. 1999. "Discordance in Patient Classification Using T-Scores." *Journal of Clinical Densitometry : The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry* 2 (3). Elsevier: 343–50. doi:10.1385/JCD:2:3:343.
- Fedele, L, S Bianchi, R Raffaelli, and G Zanconato. 2000. "A Randomized Study of the Effects of Tibolone and Transdermal Estrogen Replacement Therapy in Postmenopausal Women with Uterine Myomas." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 88 (1): 91–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10659924>.
- Fenske, Neil A., and Clifford W. Lober. 1986. "Structural and Functional Changes of Normal Aging Skin." *Journal of the American Academy of Dermatology* 15 (4). Mosby: 571–85. doi:10.1016/S0190-9622(86)70208-9.
- Freedman, R R, S Woodward, and S C Sabharwal. 1990. "Alpha 2-Adrenergic Mechanism in Menopausal Hot Flashes." *Obstetrics and Gynecology* 76 (4): 573–78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2170883>.
- Freedman, Robert R. 2001. "Physiology of Hot Flashes." *American Journal of Human Biology* 13 (4). Wiley-Blackwell: 453–64. doi:10.1002/ajhb.1077.
- Freedman, Robert R. 1998. "Biochemical, Metabolic, and Vascular Mechanisms in Menopausal Hot Flashes." *Fertility and Sterility* 70 (2). Elsevier: 332–37. doi:10.1016/S0015-0282(98)00137-X.
- Freeman, Ellen W., Mary D. Sammel, Hui Lin, and Deborah B. Nelson. 2006. "Associations of Hormones and Menopausal Status With Depressed Mood in Women With No History of Depression." *Archives of General Psychiatry* 63 (4): 375. doi:10.1001/archpsyc.63.4.375.
- Gallagher, J. C., David J. Baylink, Ruth Freeman, and Michael McClung. 2001. "Prevention of Bone Loss with Tibolone in Postmenopausal Women: Results of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Studies." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86 (10): 4717–26. doi:10.1210/jcem.86.10.7937.
- Gallagher, J. Christopher, Prema B. Rapuri, Gleb Haynatzki, and Jeff R. Detter. 2002. "Effect of Discontinuation of Estrogen, Calcitriol, and the Combination of Both

- on Bone Density and Bone Markers." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87 (11). Oxford University Press: 4914–23. doi:10.1210/jc.2002-020727.
- Garnett, T, J Studd, N Watson, M Savvas, and A Leather. 1992. "The Effects of Plasma Estradiol Levels on Increases in Vertebral and Femoral Bone Density Following Therapy with Estradiol and Estradiol with Testosterone Implants." *Obstetrics and Gynecology* 79 (6): 968–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1579324>.
- Gath, D, M Osborn, G Bungay, S Iles, A Day, A Bond, and C Passingham. 1987. "Psychiatric Disorder and Gynaecological Symptoms in Middle Aged Women: A Community Survey." *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 294 (6566): 213–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3101815>.
- Geller, Stacie E., Lee P. Shulman, Richard B. van Breemen, Suzanne Banuvar, Ying Zhou, Geena Epstein, Samad Hedayat, et al. 2009. "Safety and Efficacy of Black Cohosh and Red Clover for the Management of Vasomotor Symptoms." *Menopause* 16 (6): 1156–66. doi:10.1097/gme.0b013e3181ace49b.
- Genazzani, A R, L J Benedek-Jaszmann, D M Hart, L Andolsek, P M Kicovic, and L Tax. 1991. "Org OD 14 and the Endometrium." *Maturitas* 13 (3): 243–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1943832>.
- Georgakis, Marios K., Thomas P. Thomopoulos, Andreas-Antonios Diamantaras, Eleni I. Kalogirou, Alkistis Skalkidou, Stella S. Daskalopoulou, and Eleni Th Petridou. 2016. "Association of Age at Menopause and Duration of Reproductive Period With Depression After Menopause." *JAMA Psychiatry* 73 (2): 139. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2653.
- Gerber, Linda M., Lynnette Leidy Sievert, Katherine Warren, Thomas G. Pickering, and Joseph E. Schwartz. 2007. "Hot Flashes Are Associated with Increased Ambulatory Systolic Blood Pressure." *Menopause* 14 (2): 308–15. doi:10.1097/01.gme.0000236938.74195.c6.
- Girdler, Susan S., Alan L. Hinderliter, Ellen C. Wells, Andrew Sherwood, Karen M. Grewen, and Kathleen C. Light. 2004. "Transdermal Versus Oral Estrogen Therapy in Postmenopausal Smokers: Hemodynamic and Endothelial Effects." *Obstetrics & Gynecology* 103 (1): 169–80. doi:10.1097/01.AOG.0000103998.48122.0b.
- Gislason, Thorarinn, Bryndís Benediktsdóttir, Julius K. Björnsson, Gudbrandur Kjartansson, Matthías Kjeld, and Helgi Kristbjarnarson. 1993. "Snoring, Hypertension, and the Sleep Apnea Syndrome: An Epidemiologic Survey of Middle-Aged Women." *Chest* 103 (4). Elsevier: 1147–51. doi:10.1378/CHEST.103.4.1147.
- Gold, E. B., Joyce Bromberger, Sybil Crawford, Steve Samuels, Gail A. Greendale, Sioban D. Harlow, and Joan Skurnick. 2001. "Factors Associated with Age at Natural Menopause in a Multiethnic Sample of Midlife Women." *American Journal of Epidemiology* 153 (9). Oxford University Press: 865–74. doi:10.1093/aje/153.9.865.
- Gold, Ellen B, Alicia Colvin, Nancy Avis, Joyce Bromberger, Gail A Greendale, Lynda Powell, Barbara Sternfeld, and Karen Matthews. 2006. "Longitudinal Analysis

- of the Association between Vasomotor Symptoms and Race/Ethnicity across the Menopausal Transition: Study of Women's Health across the Nation." *American Journal of Public Health* 96 (7). American Public Health Association: 1226–35. doi:10.2105/AJPH.2005.066936.
- Goldberg, R M, C L Loprinzi, J R O'Fallon, M H Veeder, A W Miser, J A Mailliard, J C Michalak, A M Dose, K M Rowland, and N L Burnham. 1994. "Transdermal Clonidine for Ameliorating Tamoxifen-Induced Hot Flashes." *Journal of Clinical Oncology* 12 (1): 155–58. doi:10.1200/JCO.1994.12.1.155.
- Goldenberg, R L, J M Grodin, D Rodbard, and G T Ross. 1973. "Gonadotropins in Women with Amenorrhea. The Use of Plasma Follicle-Stimulating Hormone to Differentiate Women with and without Ovarian Follicles." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 116 (7). Elsevier: 1003–12. doi:10.1016/S0002-9378(16)33850-9.
- Gonzales, Gustavo F., and Carlos Carrillo. 1993. "Blood Serotonin Levels in Postmenopausal Women: Effects of Age and Serum Oestradiol Levels." *Maturitas* 17 (1). Elsevier: 23–29. doi:10.1016/0378-5122(93)90120-7.
- Gooyer, Marcel E de, Godefrides H Deckers, Willem G E J Schoonen, Herman A M Verheul, and Helenius J Kloosterboer. 2003. "Receptor Profiling and Endocrine Interactions of Tibolone." *Steroids* 68 (1): 21–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475720>.
- Gracia, Clarisa R., Ellen W. Freeman, Mary D. Sammel, Hui Lin, and Marjori Mogul. 2007. "Hormones and Sexuality During Transition to Menopause." *Obstetrics & Gynecology* 109 (4): 831–40. doi:10.1097/01.AOG.0000258781.15142.0d.
- GRADY, D, T GEBRETSADIK, K KERLIKOWSKE, V ERNSTER, and D PETITTI. 1995. "Hormone Replacement Therapy and Endometrial Cancer Risk: A Meta-Analysis." *Obstetrics & Gynecology* 85 (2): 304–13. doi:10.1016/0029-7844(94)00383-O.
- GREENDALE, GAIL A., PATRICIA HOGAN, SALLY SHUMAKER, and POSTMENOPAUSAL ESTROGEN/PROGESTIN INTERVENTIONS TRIAL (PEPI) INVESTIGATORS. 1996. "Sexual Functioning in Postmenopausal Women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial." *Journal of Women's Health* 5 (5): 445–58. doi:10.1089/jwh.1996.5.445.
- Guinot, Christiane, Denis Malvy, Laurence Ambroisine, Julie Latreille, Emmanuelle Mauger, Sabine Guehenneux, Frederique Morizot, and Erwin Tschachler. 2005. "Effect of Hormonal Replacement Therapy on Skin Biophysical Properties of Menopausal Women." *Skin Research and Technology* 11 (3). John Wiley & Sons, Ltd: 201–4. doi:10.1111/j.1600-0846.2005.00121.x.
- Guthrie, J. R., L. Dennerstein, and E. C. Dudley. 1999. "Weight Gain and the Menopause: A 5-Year Prospective Study." *Climacteric* 2 (3). Taylor & Francis: 205–11. doi:10.3109/13697139909038063.
- Guthrie, Janet R, Lorraine Dennerstein, John R Taffe, Philippe Lehert, and Henry G Burger. 2005. "Hot Flashes during the Menopause Transition: A Longitudinal Study in Australian-Born Women." *Menopause* 12 (4): 460–67. doi:10.1097/01.GME.0000155200.80687.BE.
- Halbreich, U, LA Lumley, S Palter, ... C Manning - Journal of psychiatric, and

- undefined 1995. 2018. "Possible Acceleration of Age Effects on Cognition Following Menopause." *Elsevier*. Accessed December 9.  
[https://scholar.google.com/tr/scholar?hl=tr&as\\_sdt=0%2C5&q=halbreich+possible+acceleration+of+age+effects&btnG=](https://scholar.google.com/tr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=halbreich+possible+acceleration+of+age+effects&btnG=).
- Hale, Georgina E., Xue Zhao, Claude L. Hughes, Henry G. Burger, David M. Robertson, and Ian S. Fraser. 2007. "Endocrine Features of Menstrual Cycles in Middle and Late Reproductive Age and the Menopausal Transition Classified According to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Staging System." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92 (8). Oxford University Press: 3060–67. doi:10.1210/jc.2007-0066.
- Handa, V L, K E Bachus, W W Johnston, S J Robboy, and C B Hammond. 1994. "Vaginal Administration of Low-Dose Conjugated Estrogens: Systemic Absorption and Effects on the Endometrium." *Obstetrics and Gynecology* 84 (2): 215–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041532>.
- Handa, Victoria L., Lynn Harvey, Geoffrey W. Cundiff, Sohail A. Siddique, and Kristen H. Kjerulff. 2004. "Sexual Function among Women with Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 191 (3). Mosby: 751–56. doi:10.1016/J.AJOG.2003.11.017.
- Harman, SM, EA Brinton, M Cedars, R Lobo, JE Manson, GR Merriam, VM Miller, F Naftolin, and N Santoro. 2005. "KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study." *Climacteric* 8 (1). Taylor & Francis: 3–12. doi:10.1080/13697130500042417.
- Hashimoto, S, M Katou, Y Dong, K Murakami, S Terada, and M Inoue. 1997. "Effects of Hormone Replacement Therapy on Serum Amyloid P Component in Postmenopausal Women." *Maturitas* 26 (2): 113–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9089560>.
- Henderson, V W. 1997. "The Epidemiology of Estrogen Replacement Therapy and Alzheimer's Disease." *Neurology* 48 (5 Suppl 7): S27-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9153164>.
- Henriksson, L, M Stjernquist, L Boquist, I Cedergren, and I Selinus. 1996. "A One-Year Multicenter Study of Efficacy and Safety of a Continuous, Low-Dose, Estradiol-Releasing Vaginal Ring (Estring) in Postmenopausal Women with Symptoms and Signs of Urogenital Aging." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 174 (1 Pt 1): 85–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8572039>.
- Herrington, David M., David M. Reboussin, K. Bridget Brosnihan, Penny C. Sharp, Sally A. Shumaker, Thomas E. Snyder, Curt D. Furberg, et al. 2000. "Effects of Estrogen Replacement on the Progression of Coronary-Artery Atherosclerosis." *New England Journal of Medicine* 343 (8): 522–29. doi:10.1056/NEJM200008243430801.
- Herrington, David M, Eric Vittinghoff, Feng Lin, Josephine Fong, Fran Harris, Donald Hunninghake, Vera Bittner, et al. 2002. "Statin Therapy, Cardiovascular Events, and Total Mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)." *Circulation* 105 (25): 2962–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081988>.



- Hirata, J D, L M Swiersz, B Zell, R Small, and B Ettinger. 1997. "Does Dong Quai Have Estrogenic Effects in Postmenopausal Women? A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Fertility and Sterility* 68 (6): 981–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9418683>.
- Hisli, N. (1989). Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji dergisi*, 7(23), 3-13. n.d. "No Title."
- Hisli, Nesrin. 1988. "Beck Depresyon Ölçeği'nin Bir Türk Örnekleminde Geçerlilik ve Güvenilirliği." *Psikoloji Dergisi*, no. 6: 118–22.
- Hodis, Howard N., Wendy J. Mack, Stanley P. Azen, Roger A. Lobo, Donna Shoupe, Peter R. Mahrer, David P. Faxon, et al. 2003. "Hormone Therapy and the Progression of Coronary-Artery Atherosclerosis in Postmenopausal Women." *New England Journal of Medicine* 349 (6): 535–45. doi:10.1056/NEJMoa030830.
- Hodis, Howard N., Wendy J. Mack, Victor W. Henderson, Donna Shoupe, Matthew J. Budoff, Juliana Hwang-Levine, Yanjie Li, et al. 2016a. "Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol." *New England Journal of Medicine* 374 (13). Massachusetts Medical Society: 1221–31. doi:10.1056/NEJMoa1505241.
- . 2016b. "Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol." *New England Journal of Medicine* 374 (13): 1221–31. doi:10.1056/NEJMoa1505241.
- Holick, Michael F. 2007. "Vitamin D Deficiency." *New England Journal of Medicine* 357 (3): 266–81. doi:10.1056/NEJMra070553.
- Huber, J, S Palacios, L Berglund, W Hänggi, S M Sathanandan, S Christau, and F Helmond. 2002. "Effects of Tibolone and Continuous Combined Hormone Replacement Therapy on Bleeding Rates, Quality of Life and Tolerability in Postmenopausal Women." *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 109 (8): 886–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12197367>.
- Hulley, S, D Grady, T Bush, C Furberg, D Herrington, B Riggs, and E Vittinghoff. 1998. "Randomized Trial of Estrogen plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group." *JAMA* 280 (7): 605–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718051>.
- Hulley, Stephen, Curt Furberg, Elizabeth Barrett-Connor, Jane Cauley, Deborah Grady, William Haskell, Robert Knopp, et al. 2002. "Noncardiovascular Disease Outcomes during 6.8 Years of Hormone Therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II)." *JAMA* 288 (1): 58–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090863>.
- Hunter, M. 1992. "The South-East England Longitudinal Study of the Climacteric and Postmenopause." *Maturitas* 14 (2): 117–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565020>.
- Iqbal, P K, and M E Paterson. 1997. "Endometrial Carcinoma after Endometrial Resection for Menorrhagia." *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 104 (9): 1097–98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307544>.

- ISTRE, O, P HOLMNIENSEN, T BOURNE, and A FORMAN. 1996. "Hormone Replacement Therapy after Transcervical Resection of the Endometrium." *Obstetrics & Gynecology* 88 (5): 767–70. doi:10.1016/0029-7844(96)00308-0.
- Jacobs, D R, I L Mebane, S I Bangdiwala, M H Criqui, and H A Tyroler. 1990. "High Density Lipoprotein Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease Mortality in Men and Women: The Follow-up Study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study." *American Journal of Epidemiology* 131 (1): 32–47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2293751>.
- Johannes, Catherine B., Sybil L. Crawford, Jennifer G. Posner, and Sonja M. McKinlay. 1994. "Longitudinal Patterns and Correlates of Hormone Replacement Therapy Use in Middle-Aged Women." *American Journal of Epidemiology* 140 (5). Oxford University Press: 439–52. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117266.
- K, Güler. 1984. *Menopoz ve Hemşirelik Yaklaşımı. Hemşirelik Bülteni*.
- Kalantaridou, Sophia N., Vien H. Vanderhoof, Karim A. Calis, Emily C. Corrigan, James F. Troendle, and Lawrence M. Nelson. 2008. "Sexual Function in Young Women with Spontaneous 46,XX Primary Ovarian Insufficiency." *Fertility and Sterility* 90 (5): 1805–11. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.08.040.
- Kanis, J. A., O. Johnell, A. Oden, C. De Laet, A. Dawson, and B. Jonsson. 2001. "Ten Year Probabilities of Osteoporotic Fractures According to BMD and Diagnostic Thresholds." *Osteoporosis International* 12 (12). Springer-Verlag London Limited: 989–95. doi:10.1007/s001980170006.
- Kannel, W B. 1987. "Metabolic Risk Factors for Coronary Heart Disease in Women: Perspective from the Framingham Study." *American Heart Journal* 114 (2): 413–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3604900>.
- Karlıydere, Tunay, Aytekin Özpahin, and Gata Týp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalý. 2018. "Menopozda Semptom Örüntüsünün Anksiyete, Depresyon Düzeyleri ve Sosyal Destek Ile Ýliþkisinin Ýncelenmesi The Relationship of Menopausal Symptomatology with Anxiety and Depression Levels and Social Supports." Accessed December 24. [https://www.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD\\_11\\_4\\_159\\_166.pdf](https://www.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD_11_4_159_166.pdf).
- Kasteren, Y M van, R D Hundscheid, A P Smits, F P Cremers, P van Zonneveld, and D D Braat. 1999. "Familial Idiopathic Premature Ovarian Failure: An Overrated and Underestimated Genetic Disease?" *Human Reproduction (Oxford, England)* 14 (10): 2455–59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10527968>.
- Kaufert, P A, P Gilbert, and R Tate. 1992. "The Manitoba Project: A Re-Examination of the Link between Menopause and Depression." *Maturitas* 14 (2): 143–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565022>.
- Kaur, Navdeep, Veena G. Malla, and Sonal Gupta. 2017. "Serum Estradiol Level and Postmenopausal Symptoms in Surgical and Natural Menopause." *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 6 (9): 3920. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20174035.
- Kayahan, Bülent, and Özlem Sürel Karabilgin. 2018. "On Beş-Kırk Dokuz Yaşları Arasındaki Kadınlarda Depresyon Prevalansı ve Depresyon Şiddeti Ile Risk Faktörleri Arasındaki İlişki The Lack of Association between Catechol-O-

- Methyltransferase (COMT) Val108/158Met and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met Polymorphisms and Schizophrenia in a Group of Turkish Population View Project TurkSch View Project." Accessed December 24. <https://www.researchgate.net/publication/266531808>.
- Keck, and Breckwoldt. 2002. "Predictive Factors Determining Menopausal Age." *Therapeutische Umschau* 59 (4): 189–92. doi:10.1024/0040-5930.59.4.189.
- Kessler, R C, K A McGonagle, M Swartz, D G Blazer, and C B Nelson. 2018. "Sex and Depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime Prevalence, Chronicity and Recurrence." *Journal of Affective Disorders* 29 (2–3): 85–96. Accessed December 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8300981>.
- Kiebzak, Gary M., and Paul D. Miller. 2003. "Determinants of Bone Strength." *Journal of Bone and Mineral Research* 18 (2). Wiley-Blackwell: 383–84. doi:10.1359/jbmr.2003.18.2.383.
- Kim, H L, J Streltzer, and D Goebert. 1999. "St. John's Wort for Depression: A Meta-Analysis of Well-Defined Clinical Trials." *The Journal of Nervous and Mental Disease* 187 (9): 532–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10496508>.
- Kirkham, C, P M Hahn, D A Van Vugt, J A Carmichael, and R L Reid. 1991. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-over Trial to Assess the Side Effects of Medroxyprogesterone Acetate in Hormone Replacement Therapy." *Obstetrics and Gynecology* 78 (1): 93–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1828550>.
- Klein, N A, P J Illingworth, N P Groome, A S McNeilly, D E Battaglia, and M R Soules. 1996. "Decreased Inhibin B Secretion Is Associated with the Monotropic FSH Rise in Older, Ovulatory Women: A Study of Serum and Follicular Fluid Levels of Dimeric Inhibin A and B in Spontaneous Menstrual Cycles." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81 (7). Oxford University Press: 2742–45. doi:10.1210/jcem.81.7.8675606.
- Kloosterboer, H J. 2018. "Tibolone: A Steroid with a Tissue-Specific Mode of Action." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 76 (1–5): 231–38. Accessed December 14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11384882>.
- Knauff, Erik A. H., Marinus J. C. Eijkemans, Cornelius B. Lambalk, Marianne J. ten Kate-Booij, Annemieke Hoek, Catharina C. M. Beerendonk, Joop S. E. Laven, et al. 2009. "Anti-Müllerian Hormone, Inhibin B, and Antral Follicle Count in Young Women with Ovarian Failure." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94 (3): 786–92. doi:10.1210/jc.2008-1818.
- Knight, D. C., J. B. Howes, and J. A. Eden. 1999. "The Effect of Promensil™, an Isoflavone Extract, on Menopausal Symptoms." *Climacteric* 2 (2): 79–84. doi:10.3109/13697139909025570.
- Komi, Janne, Kari S. Lankinen, Michael DeGregorio, Jorma Heikkinen, Seppo Saarikoski, Marjo Tuppurainen, Kaija Halonen, et al. 2006. "Effects of Ospemifene and Raloxifene on Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women." *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 24 (4): 314–18. doi:10.1007/s00774-006-0689-9.
- Kostenuik, Paul J. 2005. "Osteoprotegerin and RANKL Regulate Bone Resorption, Density, Geometry and Strength." *Current Opinion in Pharmacology* 5 (6).

- Elsevier: 618–25. doi:10.1016/J.COPH.2005.06.005.
- Krall, E. A., B. Dawson-Hughes, A. Papas, and R. I. Garcia. 1994. "Tooth Loss and Skeletal Bone Density in Healthy Postmenopausal Women." *Osteoporosis International* 4 (2). Springer-Verlag: 104–9. doi:10.1007/BF01623233.
- Krebs, Erin E., Kristine E. Ensrud, Roderick MacDonald, and Timothy J. Wilt. 2004. "Phytoestrogens for Treatment of Menopausal Symptoms: A Systematic Review." *Obstetrics & Gynecology* 104 (4): 824–36. doi:10.1097/01.AOG.0000140688.71638.d3.
- KRONENBERG, FREDI. 1990. "Hot Flashes: Epidemiology and Physiology." *Annals of the New York Academy of Sciences* 592 (1). Wiley/Blackwell (10.1111): 52–86. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb30316.x.
- Kuh, Diana L., Michael Wadsworth, and Rebecca Hardy. 1997. "Women's Health in Midlife: The Influence of the Menopause, Social Factors and Health in Earlier Life." *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 104 (8). Wiley/Blackwell (10.1111): 923–33. doi:10.1111/j.1471-0528.1997.tb14352.x.
- LABARBERA, ANDREW R., MICHAEL M. MILLER, CAROLE OBER, and ROBERT W. REBAR. 1988. "Autoimmune Etiology in Premature Ovarian Failure." *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology* 16 (3). John Wiley & Sons, Ltd: 115–22. doi:10.1111/j.1600-0897.1988.tb00180.x.
- Labrie, Fernand, Alain Bélanger, Lionel Cusan, José-Luis Gomez, and Bernard Candas. 1997. "Marked Decline in Serum Concentrations of Adrenal C19 Sex Steroid Precursors and Conjugated Androgen Metabolites During Aging." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (8): 2396–2402. doi:10.1210/jcem.82.8.4160.
- Laufer, L R, Y Erlik, D R Meldrum, and H L Judd. 1982. "Effect of Clonidine on Hot Flashes in Postmenopausal Women." *Obstetrics and Gynecology* 60 (5): 583–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7145250>.
- Laumann, Edward O., Anthony Paik, and Raymond C. Rosen. 1999. "Sexual Dysfunction in the United States." *JAMA* 281 (6). American Medical Association: 537. doi:10.1001/jama.281.6.537.
- LeBoeuf, Faye J., and Stefanie G. Carter. 1996. "Discomforts of the Perimenopause." *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing* 25 (2). John Wiley & Sons, Ltd: 173–80. doi:10.1111/j.1552-6909.1996.tb02422.x.
- Leiserowitz, G S, J L Gumbs, R Oi, J L Dalrymple, L H Smith, J Ryu, S Scudder, and A H Russell. 2018. "Endometriosis-Related Malignancies." *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* 13 (4): 466–71. Accessed December 14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911723>.
- Levine, Kristen B., Rachel E. Williams, and Katherine E. Hartmann. 2008. "Vulvovaginal Atrophy Is Strongly Associated with Female Sexual Dysfunction among Sexually Active Postmenopausal Women." *Menopause* 15 (4): 661–66. doi:10.1097/gme.0b013e31815a5168.
- Lobo, R A. 1987. "Absorption and Metabolic Effects of Different Types of Estrogens and Progestogens." *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 14 (1): 143–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306517>.

- Lobo, R A, C M March, U Goebelsmann, R M Krauss, and D R Mishell. 1980. "Subdermal Estradiol Pellets Following Hysterectomy and Oophorectomy. Effect upon Serum Estrone, Estradiol, Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, Corticosteroid Binding Globulin-Binding Capacity, Testosterone-Estradiol Binding Globulin-Binding Capacity, Lipids, and Hot Flushes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 138 (6): 714–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6776814>.
- Lobo, Rogerio A., JoAnn V. Pinkerton, Margery L.S. Gass, Maxine H. Dorin, Sheila Ronkin, James H. Pickar, and Ginger Constantine. 2009. "Evaluation of Bazedoxifene/Conjugated Estrogens for the Treatment of Menopausal Symptoms and Effects on Metabolic Parameters and Overall Safety Profile." *Fertility and Sterility* 92 (3): 1025–38. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.03.113.
- Lock, M. 1991. "Contested Meanings of the Menopause." *Lancet (London, England)* 337 (8752). Elsevier: 1270–72. doi:10.1016/0140-6736(91)92931-Q.
- Longcope, C, W Jaffee, and G Griffing. 1981. "Production Rates of Androgens and Oestrogens in Post-Menopausal Women." *Maturitas* 3 (3–4): 215–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7334933>.
- Longcope, Christopher. 1986. "1 Adrenal and Gonadal Androgen Secretion in Normal Females." *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 15 (2). Baillière Tindall: 213–28. doi:10.1016/S0300-595X(86)80021-4.
- Looker, Anne C., Eric S. Orwoll, C. Conrad Johnston, Robert L. Lindsay, Heinz W. Wahner, William L. Dunn, Mona S. Calvo, Tamara B. Harris, and Stephen P. Heyse. 1997. "Prevalence of Low Femoral Bone Density in Older U.S. Adults from NHANES III." *Journal of Bone and Mineral Research* 12 (11). Wiley-Blackwell: 1761–68. doi:10.1359/jbmr.1997.12.11.1761.
- Lopez, Oscar L., William J. Jagust, Corinne Dulberg, James T. Becker, Steven T. DeKosky, Annette Fitzpatrick, John Breitner, et al. 2003. "Risk Factors for Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study." *Archives of Neurology* 60 (10). American Medical Association: 1394. doi:10.1001/archneur.60.10.1394.
- Lund, Kirsten J. 2008. "Menopause and the Menopausal Transition." *Medical Clinics of North America* 92 (5). Elsevier: 1253–71. doi:10.1016/J.MCNA.2008.04.009.
- Markiewicz, L, and E Gurbide. 1990. "In Vitro Evaluation of Estrogenic, Estrogen Antagonistic and Progestagenic Effects of a Steroidal Drug (Org OD-14) and Its Metabolites on Human Endometrium." *Journal of Steroid Biochemistry* 35 (5): 535–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2355729>.
- Marshall, D, O Johnell, and H Wedel. 1996. "Meta-Analysis of How Well Measures of Bone Mineral Density Predict Occurrence of Osteoporotic Fractures." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 312 (7041). British Medical Journal Publishing Group: 1254–59. doi:10.1136/BMJ.312.7041.1254.
- Mashchak, C. Ann, Rogerio A. Lobo, Ryoko Dozono-Takano, Peter Eggena, Robert M. Nakamura, Paul F. Brenner, and Daniel R. Mishell. 1982. "Comparison of Pharmacodynamic Properties of Various Estrogen Formulations." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 144 (5). Mosby: 511–18. doi:10.1016/0002-9378(82)90218-6.

- Matthews, KA, B Abrams, S Crawford, T Miles, R Neer, LH Powell, and D Wesley. 2001a. "Body Mass Index in Mid-Life Women: Relative Influence of Menopause, Hormone Use and Ethnicity." *International Journal of Obesity* 25 (6). Nature Publishing Group: 863–73. doi:10.1038/sj.ijo.0801618.
- . 2001b. "Body Mass Index in Mid-Life Women: Relative Influence of Menopause, Hormone Use and Ethnicity." *International Journal of Obesity* 25 (6). Nature Publishing Group: 863–73. doi:10.1038/sj.ijo.0801618.
- Matthews, Karen A., Elaine Meilahn, Lewis H. Kuller, Sheryl F. Kelsey, Arlene W. Caggiula, and Rena R. Wing. 1989. "Menopause and Risk Factors for Coronary Heart Disease." *New England Journal of Medicine* 321 (10): 641–46. doi:10.1056/NEJM198909073211004.
- Matthews, Karen A., Rena R. Wing, Lewis H. Kuller, Elaine N. Meilahn, and Pam Plantinga. 1994. "Influence of the Perimenopause on Cardiovascular Risk Factors and Symptoms of Middle-Aged Healthy Women." *Archives of Internal Medicine* 154 (20). American Medical Association: 2349. doi:10.1001/archinte.1994.00420200105011.
- McCoy, N L, and J M Davidson. 1985. "A Longitudinal Study of the Effects of Menopause on Sexuality." *Maturitas* 7 (3). Elsevier: 203–10. doi:10.1016/0378-5122(85)90041-6.
- McKinlay, S M. 1996. "The Normal Menopause Transition: An Overview." *Maturitas* 23 (2). Elsevier: 137–45. doi:10.1016/0378-5122(95)00985-X.
- McKinlay, Sonja M., Donald J. Brambilla, and Jennifer G. Posner. 1992. "The Normal Menopause Transition." *American Journal of Human Biology* 4 (1). Wiley-Blackwell: 37–46. doi:10.1002/ajhb.1310040107.
- MEHTA, AASTA, and GLORIA BACHMANN. 2008. "Vulvovaginal Complaints." *Clinical Obstetrics and Gynecology* 51 (3): 549–55. doi:10.1097/GRF.0b013e3181809a26.
- Meldrum, D R, B J Davidson, I V Tataryn, and H L Judd. 1981. "Changes in Circulating Steroids with Aging in Postmenopausal Women." *Obstetrics and Gynecology* 57 (5): 624–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7219911>.
- Melton III, L. J., E. J. Atkinson, C. Cooper, W. M. O'Fallon, and B. L. Riggs. 1999. "Vertebral Fractures Predict Subsequent Fractures." *Osteoporosis International* 10 (3). Springer-Verlag London Limited: 214–21. doi:10.1007/s001980050218.
- Meyer, John S., Gaiane M. Rauch, Kate Crawford, Ronald A. Rauch, Shizuko Konno, Hisanao Akiyama, Yasuo Terayama, and A. Haque. 1999. "Risk Factors Accelerating Cerebral Degenerative Changes, Cognitive Decline and Dementia." *International Journal of Geriatric Psychiatry* 14 (12). Wiley-Blackwell: 1050–61. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199912)14:12<1050::AID-GPS56>3.0.CO;2-Z.
- Miles, R A, R J Paulson, R A Lobo, M F Press, L Dahmouh, and M V Sauer. 1994. "Pharmacokinetics and Endometrial Tissue Levels of Progesterone after Administration by Intramuscular and Vaginal Routes: A Comparative Study." *Fertility and Sterility* 62 (3): 485–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8062942>.
- Milewicz, A., B. Bidzińska, and A. Sidorowicz. 1996. "Perimenopausal Obesity." *Gynecological Endocrinology* 10 (4). Taylor & Francis: 285–91.

doi:10.3109/09513599609012322.

- Miller, Paul D, Christopher F Njeh, Larry G Jankowski, Leon Lenchik, and International Society for Clinical Densitometry Position Development Panel and Scientific Advisory Committee. 2002. "What Are the Standards by Which Bone Mass Measurement at Peripheral Skeletal Sites Should Be Used in the Diagnosis of Osteoporosis?" *Journal of Clinical Densitometry : The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry* 5 Suppl (3). Elsevier: S39-45. doi:10.1385/JCD:5:3S:S39.
- Molnar, G W. 1981. "Menopausal Hot Flashes: Their Cycles and Relation to Air Temperature." *Obstetrics and Gynecology* 57 (6 Suppl): 52S-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7243124>.
- Moreira, E.D., G. Brock, D.B. Glasser, A. Nicolosi, E.O. Laumann, A. Paik, T. Wang, and C. Gingell. 2005. "Help-Seeking Behaviour for Sexual Problems: The Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors." *International Journal of Clinical Practice* 59 (1). John Wiley & Sons, Ltd (10.1111): 6-16. doi:10.1111/j.1742-1241.2005.00382.x.
- Morito, K, T Hirose, J Kinjo, T Hirakawa, M Okawa, T Nohara, S Ogawa, S Inoue, M Muramatsu, and Y Masamune. 2001. "Interaction of Phytoestrogens with Estrogen Receptors Alpha and Beta." *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 24 (4): 351-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11305594>.
- Murkies, Alice L., Gisela Wilcox, and Susan R. Davis. 1998. "Phytoestrogens <sup>1</sup>." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83 (2): 297-303. doi:10.1210/jcem.83.2.4577.
- MYERS, L. S., J. DIXEN, D. MORRISSETTE, M. CARMICHAEL, and J. M. DAVIDSON. 1990. "Effects of Estrogen, Androgen, and Progestin on Sexual Psychophysiology and Behavior in Postmenopausal Women\*." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 70 (4): 1124-31. doi:10.1210/jcem-70-4-1124.
- Naessen, Tord, and Kenny Rodriguez-Macias. 2002. "Endometrial Thickness and Uterine Diameter Not Affected by Ultralow Doses of 17beta-Estradiol in Elderly Women." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186 (5): 944-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015519>.
- Nagamani, M, M E Kelder, and E R Smith. 1987. "Treatment of Menopausal Hot Flashes with Transdermal Administration of Clonidine." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 156 (3): 561-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3826200>.
- Naik, Raviraj R, Rittu S Chandel, and Leela G Abichandani. 2014. "Comparative Study of Gonadotropin Levels and Clinical Presentation in Surgical and Natural Menopause." *International Journal of Medical Research & Health Sciences* 3 (1): 149. doi:10.5958/j.2319-5886.3.1.029.
- Neslihan Carda, S, S A Bilge, T N Oztürk, G Oya, O Ece, and B Hamiyet. 1998. "The Menopausal Age, Related Factors and Climacteric Symptoms in Turkish Women." *Maturitas* 30 (1). Elsevier: 37-40. doi:10.1016/S0378-5122(98)00041-3.
- Notelovitz, Morris. 1989. "Estrogen Replacement Therapy: Indications,

- Contraindications, and Agent Selection." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 161 (6). Mosby: 1832–41. doi:10.1016/S0002-9378(89)80003-1.
- Öberg, K, A R Fugl-Meyer, and K S Fugl-Meyer. 2004. "On Categorization and Quantification of Women's Sexual Dysfunctions: An Epidemiological Approach." *International Journal of Impotence Research* 16 (3). Nature Publishing Group: 261–69. doi:10.1038/sj.ijir.3901151.
- Oger, Emmanuel, Martine Alhenc-Gelas, Karine Lacut, Marie-Thérèse Blouch, Nathalie Roudaut, Véronique Kerlan, Michel Collet, et al. 2003. "Differential Effects of Oral and Transdermal Estrogen/Progesterone Regimens on Sensitivity to Activated Protein C Among Postmenopausal Women." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23 (9): 1671–76. doi:10.1161/01.ATV.0000087141.05044.1F.
- Oğuz, Kayaalp. 1992. "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji." *Feryal Matbaacılık, Ankara*, 2069–70.
- Oldenhave, A, L J Jazmann, A A Haspels, and W T Everaerd. 1993. "Impact of Climacteric on Well-Being. A Survey Based on 5213 Women 39 to 60 Years Old." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 168 (3 Pt 1): 772–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8456878>.
- Øverlie, I., A. Finset, and A. Holte. 2002. "Gendered Personality Dispositions, Hormone Values, and Hot Flushes during and after Menopause." *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 23 (4). Taylor & Francis: 219–27. doi:10.3109/01674820209074676.
- Owens, Jane F, and Karen A Matthews. 1998. "Sleep Disturbance in Healthy Middle-Aged Women." *Maturitas* 30 (1). Elsevier: 41–50. doi:10.1016/S0378-5122(98)00039-5.
- Paganini-Hill, A, and V W Henderson. 1996. "Estrogen Replacement Therapy and Risk of Alzheimer Disease." *Archives of Internal Medicine* 156 (19): 2213–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8885820>.
- Palacios, S, C Menendez, A R Jurado, R Castaño, and J C Vargas. 1995. "Changes in Sex Behaviour after Menopause: Effects of Tibolone." *Maturitas* 22 (2): 155–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8538485>.
- Palomba, S, P Affinito, G A Tommaselli, and C Nappi. 1998. "A Clinical Trial of the Effects of Tibolone Administered with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for the Treatment of Uterine Leiomyomata." *Fertility and Sterility* 70 (1): 111–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9660431>.
- Parazzini, F, C La Vecchia, E Negri, S Franceschi, S Moroni, L Chatenoud, and G Bolis. 1997. "Case-Control Study of Oestrogen Replacement Therapy and Risk of Cervical Cancer." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 315 (7100): 85–88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240046>.
- Parker, William H., Michael S. Broder, Eunice Chang, Diane Feskanich, Cindy Farquhar, Zhimae Liu, Donna Shoupe, Jonathan S. Berek, Susan Hankinson, and JoAnn E. Manson. 2009. "Ovarian Conservation at the Time of Hysterectomy and Long-Term Health Outcomes in the Nurses' Health Study." *Obstetrics & Gynecology* 113 (5): 1027–37. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a11c64.
- Pearce, J, K Hawton, F Blake, D Barlow, M Rees, J Fagg, and J Keenan. 1997.



- “Psychological Effects of Continuation versus Discontinuation of Hormone Replacement Therapy by Estrogen Implants: A Placebo-Controlled Study.” *Journal of Psychosomatic Research* 42 (2): 177–86.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076645>.
- Peeyananjarassri, Krantarat, Tippawan Liabsuetrakul, Karanrat Soonthornpun, Thanapun Choobun, and Penchit Manopsilp. 2008. “Sexual Functioning in Postmenopausal Women Not Taking Hormone Therapy in the Gynecological and Menopause Clinic, Songklanagarind Hospital Measured by Female Sexual Function Index Questionnaire.” *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet* 91 (5): 625–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18672623>.
- Pickar, James H., I-Tien Yeh, Gloria Bachmann, and Leon Speroff. 2009. “Endometrial Effects of a Tissue Selective Estrogen Complex Containing Bazedoxifene/Conjugated Estrogens as a Menopausal Therapy.” *Fertility and Sterility* 92 (3): 1018–24. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.094.
- Pickar, James H, I Tien Yeh, James E Wheeler, Mary F Cunnane, and Leon Speroff. 2003. “Endometrial Effects of Lower Doses of Conjugated Equine Estrogens and Medroxyprogesterone Acetate: Two-Year Substudy Results.” *Fertility and Sterility* 80 (5): 1234–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607581>.
- Pinkerton, JoAnn V., Wulf H. Utian, Ginger D. Constantine, Sophie Olivier, and James H. Pickar. 2009. “Relief of Vasomotor Symptoms with the Tissue-Selective Estrogen Complex Containing Bazedoxifene/Conjugated Estrogens.” *Menopause* 16 (6): 1116–24. doi:10.1097/gme.0b013e3181a7df0d.
- Pinkerton, JoAnn V, Dale W Stovall, and Rebecca S Kightlinger. 2009. “Advances in the Treatment of Menopausal Symptoms.” *Women’s Health* 5 (4). SAGE PublicationsSage UK: London, England: 361–84. doi:10.2217/WHE.09.31.
- Polo-Kantola, P, R Erkkola, H Helenius, K Irjala, and O Polo. 1998. “When Does Estrogen Replacement Therapy Improve Sleep Quality?” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 178 (5): 1002–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609575>.
- Post, Marinka S., M. Christella, L.G.D. Thomassen, Marius J. van der Mooren, W. Marchien van Baal, Jan Rosing, Peter Kenemans, and Coen D.A. Stehouwer. 2003. “Effect of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Hemostatic Variables Associated With Venous Thrombosis.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23 (6): 1116–21.  
doi:10.1161/01.ATV.0000074146.36646.C8.
- Pradhan, Aruna D, JoAnn E Manson, Jacques E Rossouw, David S Siscovick, Charles P Mouton, Nader Rifai, Robert B Wallace, Rebecca D Jackson, Mary B Pettinger, and Paul M Ridker. 2002. “Inflammatory Biomarkers, Hormone Replacement Therapy, and Incident Coronary Heart Disease: Prospective Analysis from the Women’s Health Initiative Observational Study.” *JAMA* 288 (8): 980–87.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12190368>.
- Pschera, Helmut, Anders Hjerpe, and Kjell Carlström. 1989. “Influence of the Maturity of the Vaginal Epithelium upon the Absorption of Vaginally Administered Estradiol-17 $\beta$  and Progesterone in Postmenopausal Women.”

- Gynecologic and Obstetric Investigation* 27 (4): 204–7. doi:10.1159/000293657.
- Randolph, John F., MaryFran Sowers, Irina Bondarenko, Ellen B. Gold, Gail A. Greendale, Joyce T. Bromberger, Sarah E. Brockwell, and Karen A. Matthews. 2005. "The Relationship of Longitudinal Change in Reproductive Hormones and Vasomotor Symptoms during the Menopausal Transition." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90 (11). Oxford University Press: 6106–12. doi:10.1210/jc.2005-1374.
- Rannevik, G, S Jeppsson, O Johnell, B Bjerre, Y Laurell-Borulf, and L Svanberg. 1995. "A Longitudinal Study of the Perimenopausal Transition: Altered Profiles of Steroid and Pituitary Hormones, SHBG and Bone Mineral Density." *Maturitas* 21 (2): 103–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7752947>.
- Rapkin, Andrea J. 2007. "Vasomotor Symptoms in Menopause: Physiologic Condition and Central Nervous System Approaches to Treatment." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 196 (2). Mosby: 97–106. doi:10.1016/J.AJOG.2006.05.056.
- Rebar, Robert W., and Heidi V. Connolly. 1990. "Clinical Features of Young Women with Hypergonadotropic Amenorrhea\*\*Supported by Grant HD-19542 from the National Institutes of Health, Bethesda, Maryland." *Fertility and Sterility* 53 (5). Elsevier: 804–10. doi:10.1016/S0015-0282(16)53513-4.
- Reimnitz, C, E Brand, R K Nieberg, and N F Hacker. 1988. "Malignancy Arising in Endometriosis Associated with Unopposed Estrogen Replacement." *Obstetrics and Gynecology* 71 (3 Pt 2): 444–47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3279356>.
- Rennert, Gad, Hedy S. Rennert, Mila Pinchev, Ofer Lavie, and Stephen B. Gruber. 2009. "Use of Hormone Replacement Therapy and the Risk of Colorectal Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 27 (27): 4542–47. doi:10.1200/JCO.2009.22.0764.
- Reyes, F I, J S Winter, and C Faiman. 1977. "Pituitary-Ovarian Relationships Preceding the Menopause. I. A Cross-Sectional Study of Serum Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Prolactin, Estradiol, and Progesterone Levels." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 129 (5): 557–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/910845>.
- Rice, M M, A B Graves, S M McCurry, and E B Larson. 1997. "Estrogen Replacement Therapy and Cognitive Function in Postmenopausal Women without Dementia." *The American Journal of Medicine* 103 (3A): 26S–35S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9344404>.
- Rigg, Lee A., Harold Hermann, and Samuel S. C. Yen. 1978. "Absorption of Estrogens from Vaginal Creams." *New England Journal of Medicine* 298 (4): 195–97. doi:10.1056/NEJM197801262980406.
- Rivera, Cathleen M., Brandon R. Grossardt, Deborah J. Rhodes, Robert D. Brown, Véronique L. Roger, L. Joseph Melton, and Walter A. Rocca. 2009. "Increased Cardiovascular Mortality after Early Bilateral Oophorectomy." *Menopause* 16 (1): 15–23. doi:10.1097/gme.0b013e31818888f7.
- Rivera, Cathleen M., Brandon R. Grossardt, Deborah J. Rhodes, and Walter A. Rocca. 2009. "Increased Mortality for Neurological and Mental Diseases Following

- Early Bilateral Oophorectomy." *Neuroepidemiology* 33 (1): 32–40. doi:10.1159/000211951.
- Rossouw, Jacques E., Ross L. Prentice, JoAnn E. Manson, Lieling Wu, David Barad, Vanessa M. Barnabei, Marcia Ko, Andrea Z. LaCroix, Karen L. Margolis, and Marcia L. Stefanick. 2007. "Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause." *JAMA* 297 (13): 1465–77. doi:10.1001/jama.297.13.1465.
- Rossouw, Jacques E, Garnet L Anderson, Ross L Prentice, Andrea Z LaCroix, Charles Kooperberg, Marcia L Stefanick, Rebecca D Jackson, et al. 2002a. "Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial." *JAMA* 288 (3): 321–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>.
- . 2002b. "Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial." *JAMA* 288 (3): 321–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>.
- Roy, S, J.C Caillouette, T Roy, and J.S Faden. 2004. "Vaginal PH Is Similar to Follicle-Stimulating Hormone for Menopause Diagnosis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190 (5). Mosby: 1272–77. doi:10.1016/J.AJOG.2003.12.015.
- Rymer, J, D Crook, M Sidhu, M Chapman, and J C Stevenson. 1993. "Effects of Tibolone on Serum Concentrations of Lipoprotein(a) in Postmenopausal Women." *Acta Endocrinologica* 128 (3): 259–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8480476>.
- Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2008. *Kalp ve Damar Hastalıklarının Önleme ve Kontrol Programı : Risk Faktörlerine Yönelik Plan ve Eylem Planı*. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. <https://docplayer.biz.tr/327417-Turkiye-hastalik-yuku-calismasi-2004.html>.
- ŞAHİN, Nevin HOTUN, Sema B. Kharbouch, and Nevin H. Şahin. 2014. "Menopozal Dönemlerdeki Yaşam Kalitesinin Belirlenmesi." *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi* 15 (59): 82–90. <http://dergipark.gov.tr/fnjn/issue/9022/112475>.
- Salonia, Andrea, Giuseppe Zanni, Rossella E. Nappi, Alberto Briganti, Federico Dehò, Fabio Fabbri, Renzo Colombo, et al. 2004. "Sexual Dysfunction Is Common in Women with Lower Urinary Tract Symptoms and Urinary Incontinence: Results of a Cross-Sectional Study." *European Urology* 45 (5). Elsevier: 642–48. doi:10.1016/J.EURURO.2003.11.023.
- Salpeter, Shelley R., Judith M. E. Walsh, Elizabeth Greyber, and Edwin E. Salpeter. 2006. "Brief Report: Coronary Heart Disease Events Associated with Hormone Therapy in Younger and Older Women." *Journal of General Internal Medicine* 21 (4): 363–66. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x.
- Santoro, Nanette, Bill Lasley, Dan McConnell, Jenifer Allsworth, Sybil Crawford, Ellen B. Gold, Joel S. Finkelstein, et al. 2004. "Body Size and Ethnicity Are Associated with Menstrual Cycle Alterations in Women in the Early Menopausal Transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily

- Hormone Study." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89 (6). Oxford University Press: 2622–31. doi:10.1210/jc.2003-031578.
- Sarrel, Philip M. 2000. "Effects of Hormone Replacement Therapy on Sexual Psychophysiology and Behavior in Postmenopause." *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine* 9 (supplement 1). Mary Ann Liebert, Inc. : 25–32. doi:10.1089/152460900318830.
- Schabath, Matthew B, Xifeng Wu, Rena Vassilopoulou-Sellin, Ara A Vaporciyan, and Margaret R Spitz. 2004. "Hormone Replacement Therapy and Lung Cancer Risk: A Case-Control Analysis." *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 10 (1 Pt 1): 113–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734459>.
- Schiff, I, Q Regestein, D Tulchinsky, and K J Ryan. 1979. "Effects of Estrogens on Sleep and Psychological State of Hypogonadal Women." *JAMA* 242 (22): 2405–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/226735>.
- Schiff, Isaac, Dan Tulchinsky, Daniel Cramer, and Kenneth J. Ryan. 1980. "Oral Medroxyprogesterone in the Treatment of Postmenopausal Symptoms." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 244 (13). American Medical Association: 1443. doi:10.1001/jama.1980.03310130021021.
- Schmidt, Günther, Sven-Börje Andersson, Örjan Nordle, Carl-Johan Johansson, and Per Olov Gunnarsson. 1994. "Release of 17-Beta-Oestradiol from a Vaginal Ring in Postmenopausal Women: Pharmacokinetic Evaluation." *Gynecologic and Obstetric Investigation* 38 (4): 253–60. doi:10.1159/000292492.
- Schmidt, P J, and D R Rubinow. 1991. "Menopause-Related Affective Disorders: A Justification for Further Study." *American Journal of Psychiatry* 148 (7): 844–52. doi:10.1176/ajp.148.7.844.
- Seeman, Ego, John L. Hopper, Leon A. Bach, Mark E. Cooper, Elizabeth Parkinson, John McKay, and George Jerums. 1989. "Reduced Bone Mass in Daughters of Women with Osteoporosis." *New England Journal of Medicine* 320 (9): 554–58. doi:10.1056/NEJM198903023200903.
- Sendag, F, N Karadadas, S Ozsener, and O Bilgin. 2002. "Effects of Sequential Combined Transdermal and Oral Hormone Replacement Therapies on Serum Lipid and Lipoproteins in Postmenopausal Women." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 266 (1): 38–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11998963>.
- Shelton, R C, M B Keller, A Gelenberg, D L Dunner, R Hirschfeld, M E Thase, J Russell, et al. 2001. "Effectiveness of St John's Wort in Major Depression: A Randomized Controlled Trial." *JAMA* 285 (15): 1978–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11308434>.
- Sherburn, Margaret, Janet R Guthrie, Emma C Dudley, Helen E O'Connell, and Lorraine Dennerstein. 2001. "Is Incontinence Associated with Menopause?" *Obstetrics & Gynecology* 98 (4). No longer published by Elsevier: 628–33. doi:10.1016/S0029-7844(01)01508-3.
- SHERMAN, BARRY M., JOANNE H. WEST, and STANLEY G. KORENMAN. 1976. "The Menopausal Transition: Analysis of LH, FSH, Estradiol, and Progesterone Concentrations During Menstrual Cycles of Older Women." *The Journal of*

- Clinical Endocrinology & Metabolism* 42 (4). Oxford University Press: 629–36. doi:10.1210/jcem-42-4-629.
- SHERMAN, BARRY, ROBERT WALLACE, JUDY BEAN, and LAUREL SCHLABAUGH. 1981. "Relationship of Body Weight to Menarcheal and Menopausal Age: Implications for Breast Cancer Risk\*." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 52 (3): 488–93. doi:10.1210/jcem-52-3-488.
- Sherwin, B B. 1997. "Estrogen Effects on Cognition in Menopausal Women." *Neurology* 48 (5 Suppl 7): S21-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9153163>.
- Siddle, N, P Sarrel, and M Whitehead. 1987. "The Effect of Hysterectomy on the Age at Ovarian Failure: Identification of a Subgroup of Women with Premature Loss of Ovarian Function and Literature Review." *Fertility and Sterility* 47 (1): 94–100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3539646>.
- Simsek, T, C Karakus, and B Trak. 2002. "Impact of Different Hormone Replacement Therapy Regimens on the Size of Myoma Uteri in Postmenopausal Period: Tibolone versus Transdermal Hormonal Replacement System." *Maturitas* 42 (3): 243–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12161049>.
- Siris, Ethel S, Steven T Harris, Richard Eastell, Jose R Zanchetta, Stefan Goemaere, Adolfo Diez-Perez, John L Stock, et al. 2005. "Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study." *Journal of Bone and Mineral Research* 20 (9): 1514–24. doi:10.1359/JBMR.050509.
- Slemenda, Charles W., Joe C. Christian, Christopher J. Williams, James A. Norton, and C. Conrad Johnston. 2009. "Genetic Determinants of Bone Mass in Adult Women: A Reevaluation of the Twin Model and the Potential Importance of Gene Interaction on Heritability Estimates." *Journal of Bone and Mineral Research* 6 (6): 561–67. doi:10.1002/jbmr.5650060606.
- Słopeń, R., B. Męczekalski, and A. Warenik-Szymankiewicz. 2003. "Relationship between Climacteric Symptoms and Serum Serotonin Levels in Postmenopausal Women." *Climacteric* 6 (1). Taylor & Francis: 53–57. doi:10.1080/cmt.6.1.53.57.
- Soules, M. R., S. Sherman, E. Parrott, R. Rebar, N. Santoro, W. Utian, and N. Woods. 2001. "Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)." *Climacteric* 4 (4). Taylor & Francis: 267–72. doi:10.1080/cmt.4.4.267.272.
- Sözeri Varma, Gülfizar, Nalan Kalkan Ođuzhanođlu, Filiz Karadađ, Osman Özdel, Tarkan Amuk, and Pamukkale Üniversitesi Týp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalý. 2018. "Dođal ve Cerrahi Menopozda Depresyon ve Anksiyete Düzeyleri Ile Cinsel Doyum Arasýndaki Ýlipki The Relationship Between Depression and Anxiety Levels and Sexual Satisfaction for Natural and Surgical Menopause." Accessed December 24. [https://www.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD\\_8\\_3\\_109\\_115.pdf](https://www.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD_8_3_109_115.pdf).
- Speroff, L, J Rowan, J Symons, H Genant, and W Wilborn. 1996. "The Comparative Effect on Bone Density, Endometrium, and Lipids of Continuous Hormones as Replacement Therapy (CHART Study). A Randomized Controlled Trial." *JAMA* 276 (17): 1397–1403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892714>.

- Speroff, Leon. 2003. "Efficacy and Tolerability of a Novel Estradiol Vaginal Ring for Relief of Menopausal Symptoms." *Obstetrics and Gynecology* 102 (4): 823–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551014>.
- . 2007. "Gonads Are the Heart of the Matter." *Menopause PAP* (3 Pt 1): 342–44. doi:10.1097/GME.0b013e31803816ec.
- Speroff, Leon, and marc a. Fritz. 2014a. *Menopoz ve Perimenopozal Geçiş*. Edited by Günalp Serdar. 8.
- . 2014b. *Postmenopausal Hormone Therapy*. Edited by Leon Speroff and marc a. Fritz. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 8.
- Stahlberg, Claudia, Elsebeth Lynge, Zorana Jovanovic Andersen, Niels Keiding, Bent Ottesen, Fritz Rank, Yrsa Andersen Hundrup, Erik B Obel, and Anette Tønnes Pedersen. 2005. "Breast Cancer Incidence, Case-Fatality and Breast Cancer Mortality in Danish Women Using Hormone Replacement Therapy—a Prospective Observational Study." *International Journal of Epidemiology* 34 (4): 931–35. doi:10.1093/ije/dyi103.
- Stefanick, Marcia L., Garnet L. Anderson, Karen L. Margolis, Susan L. Hendrix, Rebecca J. Rodabough, Electra D. Paskett, Dorothy S. Lane, et al. 2006. "Effects of Conjugated Equine Estrogens on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women With Hysterectomy." *JAMA* 295 (14): 1647. doi:10.1001/jama.295.14.1647.
- Stein, Emily, and Elizabeth Shane. 2003. "Secondary Osteoporosis." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 32 (1): 115–34, vii. doi:10.1016/S0889-8529(02)00062-2.
- STEINGOLD, K. A., D. W. MATT, D. DEZIEGLER, J. E. SEALEY, M. FRATKIN, and S. REZNIKOV. 1991. "Comparison of Transdermal to Oral Estradiol Administration on Hormonal and Hepatic Parameters in Women with Premature Ovarian Failure." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 73 (2). Oxford University Press: 275–80. doi:10.1210/jcem-73-2-275.
- Strom, Brian L., Rita Schinnar, Anita L. Weber, Greta Bunin, Jesse A. Berlin, Mona Baumgarten, Angela DeMichele, et al. 2006. "Case-Control Study of Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Endometrial Cancer." *American Journal of Epidemiology* 164 (8): 775–86. doi:10.1093/aje/kwj316.
- Sturdee, D W, L G Ulrich, D H Barlow, M Wells, M J Campbell, M P Vessey, B Nielsen, M C Anderson, and A J Bragg. 2000. "The Endometrial Response to Sequential and Continuous Combined Oestrogen-Progestogen Replacement Therapy." *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 107 (11): 1392–1400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117768>.
- Suhonen, S, S Sipinen, P Lähteenmäki, H Laine, J Rainio, and H Arko. 1993. "Postmenopausal Oestrogen Replacement Therapy with Subcutaneous Oestradiol Implants." *Maturitas* 16 (2): 123–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8483424>.
- Taner, M. Zeki, Erdinc Ozpolat, Cagatay Taskiran, M. Anil Onan, Turkiz Gursel, Erdem Karabulut, Rifat Gursoy, and Ozdemir Himmetoglu. 2006. "Effects of Four Different Regimens of Hormone Replacement Therapy on Hemostatic Parameters: A Prospective Randomized Study." *Maturitas* 53 (3): 267–73.

- doi:10.1016/j.maturitas.2005.05.010.
- Teschke, Rolf, Ruediger Bahre, Johannes Fuchs, and Albrecht Wolff. 2018. "Black Cohosh Hepatotoxicity: Quantitative Causality Evaluation in Nine Suspected Cases." *Menopause (New York, N.Y.)* 16 (5): 956–65. Accessed December 14. doi:10.1097/GME.0b013e31819d3904.
- Tham, Doris M., Christopher D. Gardner, and William L. Haskell. 1998. "Potential Health Benefits of Dietary Phytoestrogens: A Review of the Clinical, Epidemiological, and Mechanistic Evidence<sup>1</sup>." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83 (7): 2223–35. doi:10.1210/jcem.83.7.4752.
- Thurston, R. C., M. R. Sowers, Y. Chang, B. Sternfeld, E. B. Gold, J. M. Johnston, and K. A. Matthews. 2007. "Adiposity and Reporting of Vasomotor Symptoms among Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation." *American Journal of Epidemiology* 167 (1). Oxford University Press: 78–85. doi:10.1093/aje/kwm244.
- Topatan, S., and H. Yildiz. 2012. "Symptoms Experienced by Women Who Enter Into Natural and Surgical Menopause...: Sakarya Üniversitesi Akademik Arama Motoru." *Great Britain: Taylor & Francis, 2012*. <http://proxy.sakarya.deep-knowledge.net/MuseSessionID=0212f4db9/MuseProtocol=http/MuseHost=eds.b.ebscohost.com/MusePath/eds/detail/detail?vid=1&sid=7ab2f56e-946d-4ccf-a67b-5edad726a85c%40sessionmgr104&bdata=Jmxhbm9dHlmc2l0ZT1lZHMtbGl2ZSZzY29wZT1zaXRI#AN=>.
- Traupmann, J, E Eckels, and E Hatfield. 1982. "Intimacy in Older Women's Lives." *The Gerontologist* 22 (6): 493–98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7152307>.
- Trévoux, R, P Dieulangard, and A Blum. 1983. "Efficacy and Safety of Org OD 14 in the Treatment of Climacteric Complaints." *Maturitas* 5 (2): 89–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6633272>.
- Troisi, R, C Schairer, W H Chow, A Schatzkin, L A Brinton, and J F Fraumeni. 1997. "A Prospective Study of Menopausal Hormones and Risk of Colorectal Cancer (United States)." *Cancer Causes & Control : CCC* 8 (2): 130–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9134236>.
- Tungphaisal, Somchai, Verapol Chandeying, Sonthit Sutthijumroon, Oermporn Krisanapan, and Pichet Udomratn. 2010. "Postmenopausal Sexuality in Thai Women\*." *Asia-Oceania Journal of Obstetrics and Gynaecology* 17 (2). Wiley/Blackwell (10.1111): 143–46. doi:10.1111/j.1447-0756.1991.tb00038.x.
- Uludağ, Ayşegül, Ayşegül Uludağ, Emine Coşar, Erkan Melih Şahin, and Meryem Gencer. 2014. "Another Period of Women's Life: Menopause and Its Impact on Quality of Life." *Turkiye Aile Hekimligi Dergisi* 18 (1). Medikal Akademi: 25–30. doi:10.2399/tahd.14.38415.
- Vaillant, L, and A Callens. 1996. "[Hormone Replacement Treatment and Skin Aging]." *Therapie* 51 (1): 67–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8762222>.
- Var, Turgut, Ayşe Figen Turkcapar, Canan Efe, and Ayla Aktulay. 2018. "SEXUAL FUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN A SAMPLE OF POSTMENOPAUSAL WOMEN

ADM...: Sakarya Üniversitesi Akademik Arama Motoru." *TURKISH JOURNAL OF GERIATRICS-TURK GERIATRI DERGISI*; <http://proxy.sakarya.deep-knowledge.net/MuseSessionID=0212f4db9/MuseProtocol=http/MuseHost=eds.b.ebscohost.com/MusePath/eds/detail/detail?vid=5&sid=072d4660-1f86-4fc6-b932-8241bf1e5512%40sessionmgr103&bdata=Jmxhbm9dHlmc2l0ZT1lZHMtbGl2ZS5yZ29wZT1zaXRI#db=>.

- Varila, E, T Wahlström, and I Rauramo. 2001. "A 5-Year Follow-up Study on the Use of a Levonorgestrel Intrauterine System in Women Receiving Hormone Replacement Therapy." *Fertility and Sterility* 76 (5): 969–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704119>.
- Vecchia, C La, E Negri, P Bruzzi, G Dardanoni, A Decarli, S Franceschi, D Palli, and R Talamini. 1992. "The Role of Age at Menarche and at Menopause on Breast Cancer Risk: Combined Evidence from Four Case-Control Studies." *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 3 (8): 625–29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1450044>.
- Vereide, A B, M Arnes, B Straume, J M Maltau, and A Ørbo. 2003. "Nuclear Morphometric Changes and Therapy Monitoring in Patients with Endometrial Hyperplasia: A Study Comparing Effects of Intrauterine Levonorgestrel and Systemic Medroxyprogesterone." *Gynecologic Oncology* 91 (3): 526–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675671>.
- Vries, C.S. de, S.E. Bromley, and R.D.T. Farmer. 2006. "Myocardial Infarction Risk and Hormone Replacement: Differences between Products." *Maturitas* 53 (3): 343–50. doi:10.1016/j.maturitas.2005.06.004.
- Waetjen, L Elaine, Jingjing Ye, Wen-Ying Feng, Wesley O Johnson, Gail A Greendale, Carolyn M Sampsel, Barbara Sternfeld, Siobàn D Harlow, Ellen B Gold, and Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). 2009. "Association between Menopausal Transition Stages and Developing Urinary Incontinence." *Obstetrics and Gynecology* 114 (5). NIH Public Access: 989–98. doi:10.1097/AOG.0b013e3181bb531a.
- Walsh, B W, L H Kuller, R A Wild, S Paul, M Farmer, J B Lawrence, A S Shah, and P W Anderson. 1998. "Effects of Raloxifene on Serum Lipids and Coagulation Factors in Healthy Postmenopausal Women." *JAMA* 279 (18): 1445–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9600478>.
- Waring, S C, W A Rocca, R C Petersen, P C O'Brien, E G Tangalos, and E Kokmen. 1999. "Postmenopausal Estrogen Replacement Therapy and Risk of AD: A Population-Based Study." *Neurology* 52 (5): 965–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10102413>.
- Weiss, N S, and D A Hill. 1996. "Postmenopausal Estrogens and Progestogens and the Incidence of Gynecologic Cancer." *Maturitas* 23 (2): 235–39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8735361>.
- Wells, Michael, David W Sturdee, David H Barlow, Lian G Ulrich, Karen O'Brien, Michael J Campbell, Martin P Vessey, and Anthony J Bragg. 2002. "Effect on Endometrium of Long Term Treatment with Continuous Combined Oestrogen-Progestogen Replacement Therapy: Follow up Study." *BMJ (Clinical Research*



- Ed.) 325 (7358): 239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12153918>.
- Whittemore, A S, R Harris, and J Itnyre. 1992. "Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk: Collaborative Analysis of 12 US Case-Control Studies. II. Invasive Epithelial Ovarian Cancers in White Women. Collaborative Ovarian Cancer Group." *American Journal of Epidemiology* 136 (10): 1184–1203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1476141>.
- Wiklund, I K, L A Mattsson, R Lindgren, and C Limoni. 1999. "Effects of a Standardized Ginseng Extract on Quality of Life and Physiological Parameters in Symptomatic Postmenopausal Women: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Swedish Alternative Medicine Group." *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 19 (3): 89–99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10761538>.
- Wiklund, I, J Karlberg, and L A Mattsson. 1993. "Quality of Life of Postmenopausal Women on a Regimen of Transdermal Estradiol Therapy: A Double-Blind Placebo-Controlled Study." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 168 (3 Pt 1): 824–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8456888>.
- Wilbur, J, A M Miller, A Montgomery, and P Chandler. 1998. "Sociodemographic Characteristics, Biological Factors, and Symptom Reporting in Midlife Women." *Menopause (New York, N.Y.)* 5 (1): 43–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9689194>.
- Wildemeersch, D, M Dhont, M Temmerman, W Delborge, E Schacht, and M Thiery. 1999. "GyneFix-LNG: Preliminary Clinical Experience with a Copper and Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System." *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care : The Official Journal of the European Society of Contraception* 4 (1): 15–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367191>.
- Wines, Nina, and Elizabeth Willsted. 2001. "Menopause and the Skin." *Australasian Journal of Dermatology* 42 (3). Wiley/Blackwell (10.1111): 149–60. doi:10.1046/j.1440-0960.2001.00524.x.
- Wittenberger, Michael D., Randi J. Hagerman, Stephanie L. Sherman, Allyn McConkie-Rosell, Corrine K. Welt, Robert W. Rebar, Emily C. Corrigan, Joe Leigh Simpson, and Lawrence M. Nelson. 2007. "The FMR1 Premutation and Reproduction." *Fertility and Sterility* 87 (3): 456–65. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.09.004.
- Woodruff, J D, and J H Pickar. 1994a. "Incidence of Endometrial Hyperplasia in Postmenopausal Women Taking Conjugated Estrogens (Premarin) with Medroxyprogesterone Acetate or Conjugated Estrogens Alone. The Menopause Study Group." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 170 (5 Pt 1): 1213–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8178840>.
- . 1994b. "Incidence of Endometrial Hyperplasia in Postmenopausal Women Taking Conjugated Estrogens (Premarin) with Medroxyprogesterone Acetate or Conjugated Estrogens Alone. The Menopause Study Group." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 170 (5 Pt 1): 1213–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8178840>.
- Woodward, Suzanne, and Robert R. Freedman. 1994. "The Thermoregulatory

Effects of Menopausal Hot Flashes on Sleep.” *Sleep* 17 (6). Oxford University Press: 497–501. doi:10.1093/sleep/17.6.497.

Woolley, C S, N G Weiland, B S McEwen, and P A Schwartzkroin. 1997. “Estradiol Increases the Sensitivity of Hippocampal CA1 Pyramidal Cells to NMDA Receptor-Mediated Synaptic Input: Correlation with Dendritic Spine Density.” *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (5): 1848–59.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9030643>.


Yaffe, K, M Haan, A Byers, C Tangen, and L Kuller. 2000. “Estrogen Use, APOE, and Cognitive Decline: Evidence of Gene-Environment Interaction.” *Neurology* 54 (10): 1949–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822435>.




## EKLER

EK -1 : Etik Kurul Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 02/07/2018-E.9272





T.C.  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ**  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/174  
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul  
Başvuru Dosyası Hk.


Sayın Asis. Dr. Funda TOZLU  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İlgi : 12.06.2018 tarihli 108 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Menopoz Tipinin Yaşam Kalitesi, Depresyon Düzeyi ve Seksüel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.





**Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER**  
Etik Kurulu Başkanı

**Yücel DEMİR**  
Etik Kurulu Sekr.  


Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı ile Aynıdır.  
02.07.2018.

Evrak Doğrulama İpni : <http://593.140.253.232/environ Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=8E9N00A1T>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Konuk Kampüsü, Körüçük, Adapazarı/Sakarya  
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629  
E-Posta: tlp@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tlp.sakarya.edu.tr

EK -2: Çalışma Formu

MENOPOZ TİPİNİN YAŞAM KALİTESİ , DEPRESYON DÜZEYİ VE SEKSÜEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ ANKET FORMU

Ad Soyad:

Yaş:

Tel No:

Yaşadığı Şehir:

Boy : kilo : vücut kitle indeksi :

1) Eğitim Düzeyi :

Okuryazar Değil  İlkokul  Ortaokul  Lise  Üniversite  Yüksek Lisans

2) İş Durumu :

Ev Hanımı  İşçi  Memur  Emekli

3) Aylık aile gelir düzeyi:

1000-2000  2000-4000  4000 ve üzeri

4) Evlilik durumu:

Evli  boşanmış  eşi vefat etmiş  hiç evlenmemiş

5) Evli iseniz Eşinizin yaşı :

kaç yıllık evlisiniz :

6) Sigara kullanımı :

evet

hayır

7) Alkol kullanımı :

evet

hayır

8) Düzenli egzersiz :

evet

hayır

9) Hiç doğum yaptınız mı ?

evet

hayır

10) Doğum yaptıysanız kaç doğum yaptınız ? :.....

11) Doğumlarınız normal doğum mu sezeryan mı ?

Normal Doğum sayısı ..... Sezaryen sayısı..... Düşük sayısı..... Kürtaj sayısı....

12) Menopoz girme yaşı kaç? .....

13) Kaç yıldır menopozdasınız ? .....

- 14) Menopoza girme şekli ? kendiliğinden  ameliyat ile
- 15) Menopoz şikayetleri ne zamandır var ? .....
- 16) Ameliyat sonrası menopoza girdiyseniz şikayetler ameliyattan ne kadar zaman sonra başladı ?.....
- 17) Rahim ve yumurtalıklar alındı ise :  
Kaç yıl önce :  
Ne sebeple :
- 18) Menopoz şikayetleri için hiç tedavi aldınız mı ? evet  ha-  
yır
- 19) Menopoz için kullandığınız ilaç varsa ismi nedir ?.....
- 20) Bildiğiniz bir hastalığınız var mı ?  
.....
- 21) Var ise bu sebeple kullandığınız ilaç var mı? Varsa isimleri nelerdir?  
.....
- 22) Hiç ameliyat oldunuz mu ? evet   
hayır
- 23) Kadın hastalıkları ve doğum takibinizi ne sıklıkla olursunuz ?  
Düzenli takibim yok  6 ayda bir  yılda bir  dü-  
zensiz

### EK -3: Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği

#### Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (MÖYKÖ)

Aşağıda verilen her bir sorun için geçen ay bir sorun yaşayıp yaşamadığınızı belirtiniz. Eğer yaşadığınız bunun sizi ne derece rahatsız ettiğini işaretleyiniz.

1-Bu konuda hiçbir sıkıntı yaşamıyorum 2- Evet sorun var fakat beni rahatsız etmiyor  
3 ve 8 arası sorun rahatsızlık derecesini ifade ediyor

	1	2	3	4	5	6	7	8
1.Sıcak basması ya da yüzde kızarıklık								
2.Gece terlemesi								
3. Terleme								
4. Hayatından memnun olmama								
5. Endişeli ve gergin hissetme								
6. Hafızada zayıflama hissetme								
7. Kendini eskisinden daha az başarılı hissetme								
8. Depresif hüzünlü ya da bezgin hissetme								
9. Diğer insanlara tahammülsüzlük (Hoşgörüsüz olma)								
10. Yalnız kalma isteği								
11. Gaz çıkarma ya da gaz ağrıları								
12. Kas ve eklemlerde ağrı								
13. Yorgun ve yıpranmış								
14. Uyuma güçlüğü								
15. Baş ve boyun arkasında ağrılar								
16. Fiziksel güçte azalma								
17. Dayanma gücünde azalma								
18. Enerjide azalma hissi								
19. Ciltte kuruluk								
20. Kilo alma								
21. Yüz tüylerinde artma								
22. Cildin görünümünde, esnekliğinde ve renginde değişiklik								
23. Şişkinlik hissi								
24. Bel ağrısı								
25. Sık idrara çıkma								
26. Öksürürken ya da gülerken idrar kaçıрма								
27. Cinsel istekte değişiklik								
28. Cinsel ilişki sırasında vajinada (haznede ) kuruluk								
29. Cinsellikten kaçınma								

## EK -4: Beck Depresyon Envanteri

### BECK DEPRESYON ENVANTERİ-BDE

Hastanın Soyadı, Adı:..... Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- |  |   |
|--|---|
| <p>1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.<br/>(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.<br/>(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.<br/>(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.</p> <p>2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.<br/>(1) Gelecek için karamsarım.<br/>(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.<br/>(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.</p> <p>3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.<br/>(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.<br/>(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.<br/>(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.</p> <p>4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.<br/>(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.<br/>(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.<br/>(3) Her şeyden sıkılıyorum.</p> <p>5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.<br/>(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.<br/>(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.<br/>(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.</p> <p>6 (0) Kendimden memnunum.<br/>(1) Kendimden pek memnun değilim.<br/>(2) Kendime kızgım.<br/>(3) Kendimden nefrete ediyorum.</p> <p>7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.<br/>(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünüyorum.<br/>(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.<br/>(3) Her şeyi yanlış yapıyoruşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahatli buluyorum</p> <p>8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.<br/>(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.<br/>(2) Kendimi öldürmek isterdim.<br/>(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.</p> <p>9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.<br/>(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.<br/>(2) Çoğu zaman ağlıyorum.<br/>(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum</p> <p>10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkılan ve sinirli değilim.<br/>(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.<br/>(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.<br/>(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızmıyorum.</p> | <p>11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.<br/>(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.<br/>(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.<br/>(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.</p> <p>12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.<br/>(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.<br/>(2) Eskiyse kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.<br/>(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.</p> <p>13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.<br/>(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.<br/>(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.<br/>(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.</p> <p>14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.<br/>(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.<br/>(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.<br/>(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.</p> <p>15 (0) Uyku her zamanki gibi.<br/>(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.<br/>(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.<br/>(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.</p> <p>16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.<br/>(1) Eskiyse oranla daha çabuk yoruluyorum.<br/>(2) Her şey beni yoruyor.<br/>(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.</p> <p>17 (0) İştahım her zamanki gibi.<br/>(1) Eskisinden daha iştahsızım.<br/>(2) İştahım çok azaldı.<br/>(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.</p> <p>18 (0) Son zamanlarda zayıfladım.<br/>(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.<br/>(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.<br/>(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.</p> <p>19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.<br/>(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni basalandırıyor.<br/>(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.<br/>(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.</p> <p>20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.<br/>(1) Eskisine oranla seksle ilgim az.<br/>(2) Cinsel isteğim çok azaldı.<br/>(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.</p> <p>21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıp sanmıyorum.<br/>(1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.<br/>(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.<br/>(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.</p> |
|--|---|

Toplam BECK-Dskoru:.....

# Kadın Cinsel İşlev Ölçeği

## (Female Sexual Function Index [FSFI])

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sayın katılımcı; son dört haftada süregelen cinsel işlevlerinizi belirlemeye yönelik olarak hazırlanan bu ölçekte 19 madde bulunmaktadır. Sizden istenen her bir maddede size uyan tek bir seçeneği işaretlemenizdir. Lütfen tüm sorulara cevap veriniz.

1. Son 4 hafta içinde, ne sıklıkta cinsel istek duyduunuz?

- <sub>5</sub> Hemen hemen her zaman  
<sub>4</sub> Çoğu zaman (15 günden fazla)  
<sub>3</sub> Bazen (15 günde)  
<sub>2</sub> Birkaç kez (15 günden az)  
<sub>1</sub> Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

2. Son 4 hafta içinde, cinsel istek veya ilgi düzeyinizi (derecenizi) nasıl değerlendirirsiniz?

- <sub>5</sub> Çok yüksek  
<sub>4</sub> Yüksek  
<sub>3</sub> Orta  
<sub>2</sub> Düşük  
<sub>1</sub> Çok düşük veya hiç

3. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkta uyanıldığınızı hissettiniz?

- <sub>0</sub> Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.  
<sub>5</sub> Hemen hemen her zaman  
<sub>4</sub> Çoğu zaman (15 günden fazla)  
<sub>3</sub> Bazen (15 günde)  
<sub>2</sub> Birkaç kez (15 günden az)  
<sub>1</sub> Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

4. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasındaki uyanılma düzeyinizi nasıl derecelendirirsiniz?

- <sub>0</sub> Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.  
<sub>5</sub> Çok yüksek  
<sub>4</sub> Yüksek  
<sub>3</sub> Orta  
<sub>2</sub> Düşük  
<sub>1</sub> Çok düşük veya hiç

5. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında cinsel bakımdan uyanılacağınızdan ne derecede emindiniz?

- <sub>0</sub> Hiç cinsel aktivitede bulunmadım  
<sub>5</sub> Çok emindim  
<sub>4</sub> Emindim  
<sub>3</sub> Oldukça emindim  
<sub>2</sub> Az emindim  
<sub>1</sub> Çok az / hiç emin değildim

6. Son 4 hafta boyunca, cinsel aktivite veya cinsel birleşme sırasında tahrik olma/uyanılma durumunuzdan ne sıklıkla memnun oldunuz ?

- <sub>0</sub> Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.  
<sub>5</sub> Hemen hemen her zaman  
<sub>4</sub> Çoğu zaman (15 günden fazla)  
<sub>3</sub> Bazen (15 günde)  
<sub>2</sub> Birkaç kez (15 günden az)  
<sub>1</sub> Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

7. Son 4 hafta boyunca, cinsel aktivite veya cinsel birleşme sırasında, lubrikasyon (kayganlaşma/ıslaklık) durumu ne sıklıkla gerçekleşti ?

- <sub>0</sub> Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.  
<sub>5</sub> Hemen hemen her zaman  
<sub>4</sub> Çoğu zaman (15 günden fazla)  
<sub>3</sub> Bazen (15 günde)  
<sub>2</sub> Birkaç kez (15 günden az)  
<sub>1</sub> Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

8. Son 4 hafta boyunca, cinsel aktivite veya cinsel birleşme sırasında lubrikasyon (kayganlaşma/ıslaklık) durumu oluşması ne kadar zor oldu ?

- <sub>0</sub> Hiç cinsel aktivitede bulunmadım  
<sub>1</sub> Çok çok zor veya imkansızdı  
<sub>2</sub> Çok zordu  
<sub>3</sub> Zordu  
<sub>4</sub> Biraz zordu  
<sub>5</sub> Hiç zorluk çekmedim

9. Son 4 hafta boyunca, lubrikasyon (kayganlaşma/ıslaklık) durumunuzu cinsel aktivite veya cinsel birleşme sonuna kadar ne sıklıkla sürdürdünüz ?

- <sub>0</sub> Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.  
<sub>5</sub> Hemen hemen her zaman  
<sub>4</sub> Çoğu zaman (15 günden fazla)  
<sub>3</sub> Bazen (15 günde)  
<sub>2</sub> Birkaç kez (15 günden az)  
<sub>1</sub> Hemen hemen hiç / hiçbir zaman



## Kadın Cinsel İşlev Ölçeği Sayfa-2

10. Son 4 hafta boyunca, lubrikasyon (kayganlaşma/ıslaklık) durumunuzu cinsel aktivite veya cinsel birleşme sonuna kadar korumanız ne kadar zor oldu ?

- 0 Cinsel aktivitem olmadı
- 1 Aşırı derecede zordu veya imkansızdı
- 2 Çok zordu
- 3 Zordu
- 4 Oldukça zordu
- 5 Zor değildi

11. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma veya cinsel ilişkide ne sıklıkta orgazm oldunuz?

- 0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- 1 Hemen hemen her zaman
- 2 Çoğu zaman (15 günden fazla)
- 3 Bazen (15 günde)
- 4 Birkaç kez (15 günden az)
- 5 Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

12. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında orgazma ulaşmak sizin için ne kadar zordu?

- 0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- 1 Çok çok zordu / imkansızdı
- 2 Çok zordu
- 3 Zordu
- 4 Biraz zordu
- 5 Hiç zor değildi

13. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında orgazma ulaşmanız ne kadar tatminkardı?

- 0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- 1 Çok tatminkardı
- 2 Genellikle tatminkardı
- 3 Yarılarında tatminkardı, yarılarında tatminkar değildi
- 4 Genellikle tatminkar değildi
- 5 Hiç tatminkar değildi

14. Son 4 hafta boyunca, cinsel aktivite sırasında siz ve partneriniz arasında yaşanan duygusalılık düzeyi konusunda ne kadar memnun oldunuz ?

- 0 Cinsel aktivitem olmadı
- 1 Çok memnun oldum
- 2 Orta derecede memnun oldum
- 3 Hemen hemen eşit olarak memnun oldum ve memnun olmadım
- 4 Orta derecede memnun olmadım
- 5 Hiç memnun olmadım

15. Son 4 hafta boyunca, partneriniz ile olan cinsel ilişkinizden ne kadar memnun oldunuz?

- 0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- 1 Çok memnun oldum
- 2 Orta derecede memnun oldum
- 3 Hemen hemen eşit olarak memnun oldum ve memnun olmadım
- 4 Orta derecede memnun olmadım
- 5 Hiç memnun olmadım

16. Son 4 hafta boyunca, genel olarak tüm cinsel yaşamınızdan ne kadar memnun oldunuz?

- 0 Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- 1 Çok memnun oldum
- 2 Orta derecede memnun oldum
- 3 Hemen hemen eşit olarak memnun oldum ve memnun olmadım
- 4 Orta derecede memnun olmadım
- 5 Hiç memnun olmadım

17. Son 4 hafta boyunca, vajinal birleşme sırasında ne sıklıkla rahatsızlık veya ağrı yaşadınız ?

- 0 Cinsel birleşme girişimim olmadı
- 1 Hemen hemen her zaman veya her zaman
- 2 Çoğu zaman (%50'den fazla)
- 3 Bazen (%50 kadar)
- 4 Bir kaç kez (%50'den az)
- 5 Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman

18. Son 4 hafta boyunca, vajinal birleşme sonrasında ne sıklıkla rahatsızlık veya ağrı yaşadınız?

- 0 Cinsel birleşme girişimim olmadı
- 1 Hemen hemen her zaman veya her zaman
- 2 Çoğu zaman (%50'den fazla)
- 3 Bazen (%50 kadar)
- 4 Bir kaç kez (%50'den az)
- 5 Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman

19. Son 4 hafta boyunca, rahatsızlık veya ağrı seviyeniz (dereceniz) nasıldı ?

- 0 Cinsel birleşme girişimim olmadı
- 1 Vajinal birleşme sırasında veya sonrasında çok yüksekti
- 2 Yüksekti
- 3 Orta derecedeydi
- 4 Düşüktü
- 5 Çok düşüktü veya hiç yoktu

2005 Temmuz Sendrom: Kadın cinsel fonksiyon indeksi Türkiye uyarlamasının geçerlilik ve güvenirlik analizi Ergün Öksüz Sinton Malhao ISSN 1016-5134