



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**ULTRASONOGRAFİK VAJİNAL KALINLIĞIN
MENOPOZ DURUMU VE MENOPOZUN
GENİTOÜRİNER SENDROMU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Sema Türk

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2021



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Fisun Vural

**ULTRASONOGRAFİK VAJİNAL KALINLIĞIN
MENOPOZ DURUMU VE MENOPOZUN
GENİTOÜRİNER SENDROMU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Sema Türk

Tez Danışmanı: Op. Dr. Ayşe Deniz Ertürk Coşkun

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2021

TEŞEKKÜR

Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince gerek teorik gerek cerrahi alanlarda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim kliniğimiz eğitim sorumlusu Sayın Hocam Doç. Dr. Fisun VURAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez yazım aşamalarında desteğini hissettiğim, bilgi ve tecrübesiyle eğitimimde büyük emeğe sahip olan, gelecekte mesleki yaşamımda da daima örnek alacağım tez danışmanım Sayın Op. Dr. Ayşe Deniz ERTÜRK COŞKUN'a,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, bana sınırsız sevgisiyle destek olan ve sonsuz emekle beni yetiştiren sevgili anneme,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sema Türk

İstanbul-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 MENOPOZ	3
2.1.1 Menopoz Tanımı	3
2.1.2 Menopozun Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Menopozal Geçiş Dönemi	5
2.1.4. Menopozda Hormonal Değişiklikler	6
2.1.5. Menopozda Klinik	8
2.1.6. Menopozda Tanı	17
2.1.7. Menopozda Tedavi	18
2.2. VAJİNA	22
2.2.1. Vajinal Anatomi, Fizyoloji ve Histoloji	22
2.2.2. Vulvovajinal atrofi	23
2.3. MENOPOZUN GENİTOÜRİNER SENDROMU	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

AMH	: Anti-Müllerian Hormon
DHEA	: Dehidroepiandrostenedion
DHEA-S	: Dehidroepiandrostenedion Sülfat
DIVA	: Day to Day Impact of Vaginal Aging Questionnaire
DVT	: Derin Ven Trombozu
FDA	: Food and Drug Administration
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
GSM	: Genitourinary Syndrome of Menopause
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HSIL	: High-grade Squamous İntraepithelial Lesion
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
NSD	: Normal Spontan Doğum
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulators
SHBG	: Sex Hormone Binding Globulin
SHG	: Salin İnfüzyon Sonohisterogram
SNRI	: Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor
SSRI	: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STRAW	: Stages of Reproductive Aging Workshop
SWAN	: Study of Women's Health Across the Nation
TAUSG	: Transabdominal Ultrasonografi
TMT	: Total Mucosal Thickness
TVT	: Total Vaginal Thickness
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
VHI	: Vaginal Health Index
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: VHI Skorlaması	26
Tablo 2: Menopoz ve premenopoz grupları arasında demografik özelliklerin değerlendirilmesi	33
Tablo 3: Menopoz ve premenopoz grupları arasında VHI total skoru parametrelerinin değerlendirilmesi	35
Tablo 4: Menopoz ve premenopoz grupları arasında vaginal kalınlıkların değerlendirilmesi	37
Tablo 5: Tüm hastalarda TVT ve TMT parametreleri ile PH ve VHI total skoru arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	38
Tablo 6: Tüm olgularda TVT, TMT, pH ve VHI total skoru değerleri ile yaş ve menopoz yılı arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	40
Tablo 7: Gruplarda ayrı ayrı yaş ve VKİ parametreleri ile TVT, TMT, pH ve VHI total skoru parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	42
Tablo 8: Gruplarda ayrı ayrı sigara kullanımına ve NSD varlığına göre TVT, TMT, VHI total skoru ve pH parametrelerinin değerlendirilmesi	44
Tablo 9: Menopoz grubunda anketin günlük, emosyon, cinsel ve benlik alt parametreleri ile TVT, TMT, pH ve VHI total parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Transabdominal midsagittal planda ultrasonografi ile total vajinal kalınlığın ve total mukozal kalınlığın ölçümü	30
Şekil 2: Menopoz ve premenopoz gruplarındaki olguların endometrial kalınlıklarının kıyaslanması	34
Şekil 3: Menopozda olan ve olmayan kadınlar arasında VHI total skorlarının kıyaslanması	36
Şekil 4: Menopozda olan ve olmayan gruplarda TVT ve TMT ölçümlerinin kıyaslanması	37
Şekil 5: Tüm olguların VHI total skor değerleri ile TVT değerlerinin korelasyonu	38
Şekil 6: Tüm olgularda VHI total skor değerleri ile TMT değerlerinin korelasyonu	39
Şekil 7: Tüm olgularda yaş ile VHI total skoru değerlerinin korelasyonu	40
Şekil 8: Tüm olgularda menopoz yılı ile VHI total skoru değerlerinin korelasyonu	41

ÖZET

ULTRASONOGRAFİK VAJİNAL KALINLIĞIN MENOPOZ DURUMU VE MENOPOZUN GENİTOÜRİNER SENDROMU İLE İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: Menopozun genitoüriner sendromu (Genitourinary Syndrome of Menopause - GSM), östrojen azlığı ile genitoüriner sistemde oluşan semptomlar grubunu kapsayan bir tanımdır. Vajinada oluşan atrofi bulgularının objektif ölçümünü amaçlayan transabdominal ultrasonografi (TAUSG) ile vajinal kalınlık ölçümü, yeni bir teknik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Biz çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal yaş grubu kadınların, abdominal ultrasonografi ile ölçülen total vajinal kalınlık (Total Vaginal Thickness - TVT) ve total mukozal kalınlık (Total Mucosal Thickness - TMT) ölçümlerini karşılaştırmayı ve ölçümlerin menopozun genitoüriner sendromu semptomları ve bulguları ile olan korelasyonunu incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif gözlemsel çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne jinekolojik kontrol amaçlı başvuran kadınlarla gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 80 postmenopozal, 80 premenopozal dönemde toplam 160 kadın dahil edildi. Katılımcıların demografik özellikleri kaydedildi. Rutin jinekolojik muayene ve transvajinal ultasonografi (TVUSG) ile endometrium ölçümü yapıldı. Vaginal Health Index (VHI) skorları, pH değerleri kaydedildi. Transabdominal yolla dolu mesane ile total vajinal kalınlık ve total mukozal kalınlık ölçüldü. Postmenopozal gruptaki kadınlara vajinal yaşlanmanın günlük etkisi ölçeği uygulandı.

Bulgular: Postmenopozal grubun vücut kitle indeksi (VKİ), gravida ve parite değerleri premenopozal gruba göre daha yüksek iken, endometrium kalınlıkları daha düşük ölçülmüştür ($p<0,05$). Postmenopozal grubun VHI total skoru, elastikiyet skoru, sıvı volümü skoru, epitel bütünlük skoru ve nemlilik skorları premenopozal gruba göre daha düşük iken, pH değeri daha yüksektir ($p<0,05$).

Postmenopozal grubun TVT ölçümleri ($6,55 \pm 2,00$ mm) premenopozal gruba ($10,37 \pm 2,11$ mm) göre düşüktür ($p:0.000$; $p<0,05$). Postmenopozal grubun TMT ölçümleri ($1,46 \pm 0,50$ mm) premenopozal gruba göre ($2,19 \pm 0,60$ mm) göre düşüktür ($p:0.000$; $p<0,05$). Tüm katılımcılarda TVT değerleri ile pH değerleri arasında ters yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). TVT değerleri ile VHI total skoru değerleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). TMT değerleri ile pH değerleri arasında ters yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). TMT değerleri ile VHI total skoru değerleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). Vajinal yaşlanmanın günlük etkisi ölçeği tüm alt grup skorları ile TVT, TMT, pH ve VHI total arasında anlamlı korelasyon izlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Postmenopozal kadınlarda TVT ve TMT ölçümleri premenopozal kadınlara göre anlamlı düzeyde incedir. Muayene bulguları ile kalınlık ölçümleri koreledir. Transabdominal ultrasonografi vajinal kalınlığın değerlendirilmesinde kullanılabilecek hasta için rahatsız edici olmayan, uygulanması kolay ve muayene bulguları ile uyumlu sonuç veren bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Vajinal kalınlık, ultrasonografi, menopoz, vajinal atrofi

ABSTRACT

ULTRASONOGRAPHIC MEASUREMENT OF VAGINAL THICKNESS: RELATION TO MENOPAUSAL STATUS AND GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE

Objective: Genitourinary syndrome of menopause includes symptoms of genitourinary system with estrogen deficiency. Transabdominal vaginal thickness measurement is a recent technique to measure the degree of vaginal atrophy objectively. We aimed to compare the total vaginal wall thickness and total mucosal thickness measurements of premenopausal and postmenopausal women measured by abdominal ultrasonography and to determine the association of these measurements to findings and symptoms of genitourinary syndrome of menopause

Materials and Methods: This prospective observational study was carried out with women who had routine gynecological examination at Haydarpaşa Numune Hospital, Gynecology and Obstetrics Outpatient Clinic. A total of 160 women were included in the study, including 80 postmenopausal women and 80 premenopausal women. Demographic characteristics of the participants were recorded. Routine gynecological examination and measurement of the endometrial lining was performed by transvaginal ultrasound. Vaginal Health Index scores and pH values were recorded. Total vaginal thickness and total mucosal thickness were measured with a full bladder transabdominally. The daily impact of vaginal aging scale was administered to women in the postmenopausal group.

Results: The body mass index, gravidity and parity values of the postmenopausal group were higher than the premenopausal group, the endometrial thickness was lower ($p<0.05$). The VHI total score, elasticity score, fluid volume score, epithelial integrity score and moisture scores of the postmenopausal group were lower than the premenopausal group, the pH value was higher ($p<0.05$).

TVT measurements of the postmenopausal group (6.55 ± 2.00 mm) were lower than the premenopausal group (10.37 ± 2.11 mm) ($p:0.000$; $p<0.05$). TMT

measurements of the postmenopausal group (1.46 ± 0.50 mm) were lower than the premenopausal group ($2.19 \pm .60$ mm) ($p:0.000$; $p<0.05$). There was a significant inverse relationship between TVT values and pH values in all participants ($p:0.000$; $p<0.05$). There was a significant positive relationship between TVT values and VHI total score values ($p:0.000$; $p<0.05$). There was a significant inverse relationship between TMT values and pH values ($p:0.000$; $p<0.05$). There was a significant positive relationship between TMT values and VHI total score values ($p:0.000$; $p<0.05$). There was no significant correlation between all subgroup scores of the daily effect of vaginal aging scale and TVT, TMT, pH and VHI total ($p>0.05$).

Conclusion: TVT and TMT measurements in postmenopausal women are significantly lower than premenopausal women. Examination findings and thickness measurements are correlated. Transabdominal ultrasonography is a method that can be used in the evaluation of vaginal thickness which is not disturbing for the patient, is easy to apply and gives results consistent with the examination findings.

Keywords: Vaginal thickness, ultrasonography, menopause, vaginal atrophy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ultrasonografi, jinekoloji pratiğinde uzun süredir uterus ve adnekslerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Son yıllarda pelvik tabana ait değerlendirmelerde de ultrasonografi kullanım alanı bulmuştur. Vajinal kalınlığın ölçümü literatürde öncelikle Panayi ve ark. tarafından transvajinal prob ile tarif edilmiştir. Balica ve ark. ise transabdominal ölçüm ile mesane duvarının ve detrusor kasının ölçüldüğü sagittal planda vajina kalınlığının ölçülebildiğini göstermiştir. Tüm histolojik katmanlardan oluşan total vajina kalınlığı dolu mesane altında çift kat olarak rahatlıkla ölçülebildiği gibi, çok katlı yassı epitelden oluşan mukoza kalınlığı da ayrıca ölçülebilmektedir (1,2).

Menopoz sonrasında östrojen azalmasını takiben vajina epitelinde hücreler arası sıvıdaki glukozaminoglikanların, kolajen ve elastin proteinlerinin azalmasıyla vajina rugalarında silinme, epitel yüzeyinde atrofi ve vajinal pH değerinin asiditesinde azalma meydana gelir. Önceleri vajinal atrofi ya da atrofik vajinit olarak tanımlanan bu durum 2014 yılında daha kapsayıcı bir tanımla menopozun genitoüriner sendromu olarak isimlendirilmiş ve menopoza geçiş ile oluşan hipoöstrojenemiye bağlı olarak dış genitallerde, pelvik taban dokularında, alt üriner sistem organlarında olan değişiklikleri ve seksüel fonksiyon bozuklukları da kapsayan bir tanımlama yapılmıştır (3).

Menopoz dönemindeki kadınların yarısına yakınında menopozun genitoüriner sendromu (Genitourinary Syndrome of Menopause - GSM) semptomları görülmektedir. Yaşla ve menopoz süresiyle birlikte bu oran artmaktadır. Yaşam beklentisinin artması ve yaşlı nüfusun artmasıyla önümüzdeki yıllarda kadınlar için yaşam kalitesini etkileyen bu sorunun da görülme sıklığında artış beklenmektedir. Spekulum muayenesinde atrofi bulgularının görülmesi tanıya yol göstericidir. Fakat ileri atrofi olgularında muayene ağırlı ve güç olabilir. Ultrasonografi vulvovajinal atrofünün değerlendirilmesinde alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir.

Biz çalışmamızda transabdominal ultrasonografi ile ölçülen total vajina kalınlığı (Total Vaginal Thickness – TVT) ve total mukoza kalınlığı (Total Mucosal Thickness - TMT) ölçümlerinin menopoz döneminde olan ve olmayan kadınlardaki karşılaştırmasını yapmayı, muayenede değerlendirilen Vaginal Health Index (VHI)

skorunun ve pH değerinin bu ölçümlerle korelasyonunu görmeyi ve menopoz grubunda GSM semptomlarının günlük yaşama etkisini ölçen Vajinal Yaşlanmanın Günlük Etkisi Ölçeği (Day to Day Impact of Vaginal Aging Questionnaire - DIVA) ile vajinal kalınlık ölçümlerinin korelasyonunu araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MENOPOZ

2.1.1. Menopoz Tanımı

Patolojik ya da iyatrojenik bir neden olmadan overlerin fizyolojik etkinliğini kaybetmesine ve bunun sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak kaybedilmesine menopoz denir. Bu son menstrüel kanama olarak kabul edilir. Klinik olarak tanı koyabilmek için yaklaşık 12 aylık amenore dönemi gerekir.

Menopoz oositlerin orijinal materyalinin progresif atrezisine atfedilebilen oosit sayısında belirgin bir düşüş ile ilişkilidir. Bununla birlikte, şu anda mutlak oosit tükenmesine ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Foliküller sıklıkla atretik olmasına rağmen, bazı postmenopozal kadınların yumurtalıklarında rezidüel oositler ve farklılaşan foliküller tanımlanmıştır (4,5).

2.1.2. Menopozun Epidemiyolojisi

Dünya genelinde menopoz 40 ile 58 yaş aralığında ortaya çıkar ve ortalama yaş 52 yaş olarak kabul edilir. Kadınların ortalama yaşam süresi artmış olmasına rağmen, menopoz yaşı sabit kalmış, önemli derecede bir değişiklik saptanmamıştır (4).

Günümüzde postmenopozal yaşam süresi artmıştır ve postmenopozal kadınlar yaklaşık 30 yıl daha uzun yaşam sürmektedirler. 2005 senesinde Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama yaşam beklentisi kadınlar için 80,7 yıl ve erkekler için 75,4 yıl idi (6). Gelişmiş ülkelerde kadınların doğal menopoz yaşı 50 ila 52 yaş iken, daha az gelişmiş ülkelerde 3 - 4 yaş daha azdır (7). Ülkemizde doğal menopoz yaşı 47 ± 4.2 olarak bildirilmiştir (8).

Menopoz yaşı genetik olarak belirlenmiş gibi görünmektedir ve ırktan ya da menarş yaşından etkilenmemektedir. Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada da görüldüğü üzere aynı aileye mensup kadınlar yaklaşık olarak benzer yaşlarda menopoza girmektedir. Menopoz yaşını etkileyen faktörler arasında; genetik, etnik köken, beslenme şekli, fiziksel aktivite durumu, sosyoekonomik durum, alkol veya kötü madde kullanımı, geçirilmiş cerrahi operasyonlar, sigara içme ve üreme geçmişi dahil olmak üzere bir takım faktörler sayılabilir (9).

Genetik faktörler ve menopoze ele alındığında bu konuda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin bir çalışmada FMR1 geninin erken oluşması, erken yumurtalık yetmezliği ve menopoze yaşının yedi yıla kadar erkene çekilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan başka çalışmalarda menopoze yaşının değişiklik göstermesiyle alakalı genomda bir dizi bölge tanımlamıştır (10).

Hollanda'da 900 menopoze sonrası kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, östrojen reseptör genindeki genetik varyasyonun menopoze yaşının başka bir belirleyicisi olabileceği gösterilmiştir. Menopozda ortalama yaş, östrojen reseptör geninin aynı lokusunda farklı alellere sahip kadınlar arasında 1.1 yıl değişmiştir (11).

Yapılan çok ırklı, iki prospektif kohort çalışmasında, beyaz kadınlarla karşılaştırıldığında İspanyol kökenli kadınlarda fizyolojik menopozun daha erken yaşlarda, Japon Amerikalı kadınlarda ise daha geç yaşlarda meydana geldiği tespit edilmiştir (7).

Üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkileri bilinen gece vardiyasında çalışma, menopoze yaşını da etkileyebilir. 22 yıl izlenen 80.000'den fazla kadınla yapılan prospektif kohort çalışmasında, son iki yılda 20 aydan fazla gece vardiyasında çalışan kadınların, gece vardiyasında çalışmayan kadınlara kıyasla daha erken menopoza girme riski olduğu görülmüştür. Bu risk 45 yaşın altında menopoza girenlerde daha belirgindir. Gece vardiyasında çalışmanın menopoze yaşı üzerindeki etkisinin sebebinin sirkadiyen bozulmaya bağlı veya yorgunluk ve stresle ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir (12).

Histerektominin, oofektomi yapılmamış olsa bile uzun dönemde yumurtalık fonksiyonunu değiştirdiği düşünülmektedir. Gözlemsel veriler, histerektomi geçiren kadınlarda over kan akışının bozulması veya bilinmeyen başka mekanizmalar nedeniyle ameliyat geçirmemiş kadınlardan daha erken menopoze klinik semptomlarının ve laboratuvar bulgularının geliştiğini göstermiştir (13).

Sigaranın menopoze yaşını erkene çektiği, bilinen bir etkidir. Sigara içicisi olan kadınlarda menopoze yaklaşık iki yıl erken görülür. Pasif içiciliği de erken menopoze yaşı ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (14,15).

Menopozal semptomların şiddeti ile parite, sosyoekonomik ve sosyokültürel durum, yaş, sağlık bilinci gibi durumlar arasında bir ilişki bulunmaktadır (13).

40 yaşından önceki menopoza anormal olarak kabul edilir ve prematür over yetmezliği olarak adlandırılır. Erken menopoza veya prematür over yetmezliği ile ilişkili faktörler arasında toksik maruziyetler, genetik anormallikler, otoimmün bozukluklar ve pelvik cerrahi yer alır. Erken menopoza sebep olan durumlar arasında kemoterapi, pelvik radyasyona maruziyet, sigara içiciliği etkili olan faktörlerdir. Ayrıca ooforektomi ya da histerektomi sonrası da erken menopoza beklenir (16).

2.1.3. Menopozal Geçiş Dönemi

Normal perimenopoza (eski terminoloji), menopozal geçiş dönemi (yeni terminoloji) de denilmektedir. Reprodüktif dönemden nonreprodüktif döneme geçişin olduğu süreyi temsil eder. Genelleme yapılacak olursa menopoza geçiş 47 yaş civarında başlar ve ortalama 5-8 yıl sürer. Menopozun zamanlaması nispeten sabit olmakla birlikte, semptomların hem doğası hem de ciddiyeti, tam olarak anlaşılamamış nedenlerden dolayı farklı etnik kökenlerden ve coğrafi bölgelerden kadınlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir (17).

Yumurtalık fonksiyonundaki aşamalı düşüşün menstrüel döngünün bozulmasına neden olması sebebiyle bu dönem, kişilere bağımlı olarak birkaç yıl sürebilir. Bu süreyi ve evrelerini belirleyen bir standardizasyon 2001 yılına kadar yoktu. Perimenopoz dönemi için Stages of Reproductive Aging Workshop'da (STRAW), 2001 yılında evreleme ile ilgili terminoloji düzenlenmiştir (18). Bu evreleme kriterleri 2010 yılında tekrar gözden geçirilip değişiklikler yapıldı ve 'STRAW +10' olarak isimlendirildi (5). Perimenopoz dönemi için bu evreleme altın standart kabul edilir. STRAW +10 evreleme sistemi üç bölümden ve 7 evreden oluşur; bunlar geç reprodüktif dönem (5 evreden oluşur), menopozal geçiş dönemi (2 evreden oluşur) ve postmenopozal dönemdir (2 evreden oluşur). Bir kadının hayatındaki son menstrüasyon günü '0' olarak kabul edilip bunun öncesi reprodüktif ve geçiş süreci, bunun sonrası ise postreprodüktif dönem olarak kabul edilir. Reprodüktif dönemde erken reprodüktif evre (-5), zirve reprodüktif evre (-4), geç reprodüktif evre (-3a,-3b) bulunur. Menopozal geçiş dönemi ile postmenopozal dönemler ise erken evre ve geç evre olarak ikiye ayrılırlar (5,13).

STRAW Evre -3: Menstrüel siklus evre -3b'de değişmezken, evre -3a'da süre olarak azalır. Serum folikül stimulan hormon (FSH) miktarı ise evre -3b'de

normal düzeylerdeyken, Evre -3a'da artmaya başlar. Anti-müllerian hormon (AMH) ve inhibin B her iki evrede düşüktür.

STRAW Evre -2: Menstrüel siklus sürelerindeki irregülerite artar ve FSH düzeylerinde farklılıklar görülür.

STRAW Evre -1: Bu evrede amenore görülebilir. FSH düzeyi değişkendir ve bazen 25 IU/L üzerinde olabilir. Semptomlar oluşmaya başlar.

STRAW Evre +1: Bu evrede perimenopoz bitmiş kabul edilir ve semptomlar giderek ağırlaşır. Bu evrenin 5-8 yıl aralığında sürdüğü düşünülmektedir.

STRAW Evre +2: Artık hormon değerlerindeki irregülerite sona ererken GSM semptomları daha belirgin bir hal alır (5).

STRAW'da yer alan kanama ve semptom kriterlerinden, hastalara menopozla ilgili danışmanlık sırasında oldukça yararlanılmaktadır, ancak bu kriterlerin menopoz geçişi veya menopoz için tanı kriterlerini temsil ettiği düşünülmemektedir. Menopoz tanısında kullanılmak için doğrulanmamıştır.

Menopozdan ortalama 2-8 yıl önce anovuluar sikluslar görülmeye başlar ve siklus sürelerinde artış olur. Menopozal geçişte adet kanamasında kademeli bir azalma sıklıkla beklense de, yüksek serum östradiol konsantrasyonları ile ilişkili olan ağır ara kanamalarda da görülebilir. Artmakta olan FSH'nın aksine luteinizan hormon (LH) seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmayabilir. Bazı sikluslarda ovulasyon ve korpus luteum da görülebilmesiyle istenmeyen gebelik riskinin hala devam ettiği bir dönemdir (19,20).

2.1.4. Menopozda Hormonal Değişiklikler

Menopozda sadece overlerin fonksiyonlarının azalması ve overyan folikül atrezisi değil, hipotalamo-hipofiz bezi gibi diğer endokrin organların da fonksiyonlarında azalma izlenir. Postmenopozal dönemde salgılanan FSH ve LH'nın karbonhidrat içeriğinin premenopozal döneme kıyasla daha fazla olması bu hormonların serum yarı ömürlerinde uzamaya sebep olmuştur. Fakat bu sebeple serum konsantrasyonları artan bu hormonların ileri yaşlarda aktivitesi azalmıştır. Bir kadında menopozla ilerleyen dönemde overlerdeki folikül miktarında giderek artan ivmeyle azalma görüldükçe, geride kalan foliküllerin de FSH'ya oluşan cevabında direncin artması görülür (21,22).

Geç reproduktif ve erken menopozal geçiş döneminde inhibin sekresyonunun düşmesinin FSH'da oluşturduğu negatif feedback etkisinin kaybolması nedeniyle serum FSH miktarlarında yükselme oluşur. Postmenopozal dönemde serum inhibin - B azalarak <5 pg/ml düzeyine ulaşır (23). Menopozdan sonraki dönemde 1-3 sene içerisinde tepe değeri oluşturan FSH 10-20 katına, LH ise yaklaşık 3 katına yükselebilmesine rağmen, zamanla bu hormonlarda aşamalı bir şekilde azalma izlenir. Gonadotropinlerde yaşla artış oluşturan bu durumun gonadotropin serbestleştirici hormona (Gonadotropin Releasing Hormone - GnRH) olan hassasiyetlerin azalması sonucu olduğu farz edilir. FSH hormonunun, kanda yarıya inme süresi LH'ninkinin 8 katı olması sebebiyle kanda konsantrasyonu LH'ya oranla biraz daha fazla miktardadır (13,24,25). Laboratuvar tetkiklerinde serum FSH sonucu >40 IU/L olarak tespit edildiğinde artık over aktivitesinin kesin olarak son bulmuş olduğundan bahsedilir (26).

Östrojen, menopoz sonrası dönemin özelliklerini ve şiddetini belirleyen ana hormondur. Bunun sebebi menopoz sonrası dönemdeki fizyolojik değişikliklerin ve semptomların östrojen yokluğu ile ilgili olmasıdır. Bu dönemde serumda baskın olan östrojen, östradiolden (10-20 pg/ml) görece daha fazla üretilen östrondur (30-70 pg/ml). Overyan hormon üretimi giderek artan bir ivmeyle azaldığı için östron miktarındaki bu artışın ana kaynağı periferik dokularda androstenedionun östrona aromatize edilmesidir (27). Vücut yağ dokusu ve dolayısıyla beden ağırlığı daha fazla olan kadınlarda androjenin östrojene aromatisasyonu artmıştır. Postmenopozal östradiol ile östron birbirlerine oranlandığında artış östron lehinedir. Bu durum postmenopozal klinikte belirgin rol oynar (28).

Kadınlarda progesteronun esas sentez yeri ovulasyon sonucunda meydana gelen korpus luteum kistidir. Premenopoz ve postmenopozda görülen hızlanmış foliküler atrezi süreci ve bunun sonucunda anovulatuvar siklusların sayısındaki artış sebebiyle progesteron üretimi oldukça azalmıştır ve reproduktif dönemdekini yaklaşık %30'una denk gelir. Başta endometrium ve meme olmak üzere dokulardaki progestajenik etki ve endometrium kanserinden koruyucu olan antiöstrojenik etki zamanla kesilir (26).

Overler, postmenopozal dönemde de androjen sekresyonuna devam etmesine rağmen bu fonksiyonu menopoz öncesi dönemin ancak yarısı kadar yerine

getirebilmektedir. Menopozdan sonra androjen salınımının ana kaynağı adrenal bezlerdir. Over dolaşımdaki androjenin çok az bir kısmını karşılar ve androjenlerin arasından özellikle androstenedionu yapar. Postmenopozla beraber 10 yıllık bir süreçte Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve bunun sülfatının (DHEA-S) konsantrasyonu öncekinin %70'ine ve %74'üne düşer (29,30).

Menopoz sonrası ilk 5 senelik dönemde overde postmenopozal testosteron yapımı %25 oranında düşmesine rağmen reproduktif döneme göre salınım artar. Bazı çalışmalarda gösterilmiş ki, özellikle FSH ve LH'daki artış bu durum için tetikleyici bir nedendir (31,32). Sonuç olarak postmenopozal testosterondaki azalma çok belirgin değildir, nitekim kimi kadında postmenopozal testosteron düzeylerinde herhangi bir farklılık görülmezken, kimisinde ise en fazla %15'lik düşüş izlenmiştir. Kadınlardaki seks hormon taşıyıcı globülin miktarı erkeklere nazaran daha fazla olduğundan dolaşımdaki aktif serbest testosteron oranı bire üç olarak kalır (33,34).

2.1.5. Menopozda Klinik

Menopozal semptomların rahatsız edici düzeyde hissedilmeye başladığı zamanlar özellikle menopozal geçiş ve erken menopoz fazlarıdır. Bu semptomlar içerisinde irregüler sikluslar ve sıcak basmaları diğer semptomlardan sıyrılarak kendini belli eder. Adet düzensizlikleri, çarpıntı, vajinal kuruluk, uykusuzluk, enerji eksikliği, üriner inkontinans ve sızıntı gibi ürogenital atrofi bulguları, cinsel işlev bozukluğu, depresif duygu durum bozuklukları ve yeni başlayan bilişsel ve kognitif sıkıntılar menopozla beraber kadın hayatına giriş yapan diğer sağlık sıkıntıları içerisinde dikkati çekenlerdir (35). Bu semptomların bazıları vazomotor ve ürogenital semptomlara sekonderdir, bazıları ise diğer nedenlere bağlıdır. Menopozun semptomları incelendiğinde bunların erken ve geç dönem semptomları olarak farklılık gösterdiği görülmüştür. Erken dönem semptomlar içerisinde vazomotor semptomlar, genel atrofik değişiklikler ve psikolojik durum değişiklikleri dikkati çekerken, geç semptomlar arasında kardiyovasküler sistem hastalıkları ve osteoporoz sıyrılmıştır. Semptomlar bazı kadınlarda ağır olarak seyrederken, bazı kadınlar ise hafif düzeyde bulgu verir (36).

Menstrüel Siklus Düzensizlikleri:

Menstrüel siklus süresinde oluşan değişiklikler hemen hemen her kadında menopozun yaklaştığına dair uyarıcı bulgudur. Östrojen konsantrasyonundaki eksiklik amenoreik bir sıklusa yol açar, düzgün bir endometrial kalınlık oluşumunu engeller ve luteal faz ortadan kalkar (37).

Menopozal geçiş ve menopozun endokrin ve klinik belirtileriyle ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Menstrüel siklus aralığında oluşmaya başlayan uzamalardan sonra atlanan döngüler, amenoreik döngüler ve giderek sıklaşan anovulatuvar epizodlar ile adet dönemleri kadınlar için oldukça sıkıntılı hal almaya başlar. Bu amenoreik sikluslar sonucu progesteron miktarı azalır ve karşılanmamış östrojen etkisi altında irregüler kanama paterni belirginleşir. Her ne kadar endometrium kanser oranı anormal uterin kanaması olanlarda %10 iken premenopozallerde bu oran yıllık %0.01 de olsa endometrium adenokanser gelişimi ihtimali göz ardı edilmemeli ve bu kanamalar iyi araştırılmalı ve altta yatan neden bulunmalıdır (38,39).

Anormal uterin kanama ile gelen her hasta için ayırıcı tanıdaki nedenler dışlanmalıdır. Menopoz sonrası kadınlara özellikle anormal uterin kanama şikayeti varsa transvajinal ultrasonografi yapılması elzemdir. Ultrasonografi kontrolü sonucunda endometrium kalınlığı 4 mm'nin üstünde olanlara endometrial doku örnekleme önerilir (40). Hastalarda salin infüzyon sonohisterogram (SHG) da iyi bir teşhis yöntemi olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda transvajinal ultrasonografinin lezyon tespitindeki duyarlılık ve özgüllüğü %56-73 bulunurken SHG'ninki %96-100'dür. Dilatasyon ve küretaj (D&C) ile yapılan biyopsi dışında ofis tabanlı histeroskopi yöntemi ile de tanı koyulabilir veya her iki yöntem aynı anda yapılabilir (41).

Vazomotor Semptomlar:

Menopoz sırasında en yaygın semptom, bazı kültürlerde kadınların yüzde 80'ine varan oranlarında ortaya çıkan sıcak basmalarıdır. Vazomotor sıcak basma atakları, genellikle göğüs, boyun ve yüzü içeren çerçeve bölgesinde hissedilen ve sıklıkla terleme, çarpıntı ve endişe hissi ile ilişkilendirilen kendiliğinden ortaya çıkan ani ısı hissidir. Bu his hızla vücuda genelleşir. Bu ataklar sıcak basması, birden

başlayan kızarma ve gece terlemeleri olarak tanımlanır. Terlemelerin ardından bazen bir üşüme ve titreme dönemi de görülebilir. Vazomotor epizotların sıklığı, süresi ve şiddeti değişkendir, bazen tekrar eder ve genellikle 5 dakikadan az sürer. Sıcak ortamlar, sıcak yiyecek veya içecekler ve stres tarafından tetiklenebilirler. Bazı kadınlar için bu olaylar, tıbbi tavsiyeye ihtiyaç duyulacak kadar günlük yaşamı etkiler ve uyku düzenine müdahale eder. Sıcak basmaları özellikle geceleri yaygındır (42,43).

Vazomotor semptomların oluşmasına yol açan olaylar henüz net olarak anlaşılamamıştır. Bir teoriye göre, buna yol açan mekanizmalar içinde azaltılmış östrojen konsantrasyonlarının hipotalamusta norepinefrin ve serotonin salınımını artıran, azalmış endorfin konsantrasyonlarına neden olması yer alabilir. Bu nörotransmitterler, termoregülatör çekirdeklerdeki ayar noktasını düşürür ve uygun olmayan ısı kaybını tetikler (44).

Kadınların bir bölümü ilk olarak geç reproduktif yıllarda daha çok menstrüasyon zamanlarında ortaya çıkan sıcak basmaları geliştirir, ancak bu semptomlar çoğunlukla rahatsız edici değildir ve tedavi gerektirmez. Semptomlar menopoza geçiş dönemi sırasında çok daha yaygın hale gelir, erken menopoza geçiş döneminde yaklaşık %40, geç menopoza geçiş ve erken menopoza fazlarında %60-80'e çıkar (45,46).

Sıcak basma risk faktörleri içerisinde obezite, sosyoekonomik durum, genetik faktörler, azalmış fiziksel aktivite, hormonal değerlerdeki farklılıklar ve etnik köken ile sigarayı dahil edebiliriz. Postmenopozal kadınlarda, yağ dokusunda androstenedionun artan periferik dönüşümü nedeniyle yağ dokusu az olan kadınlardan daha yüksek serum östron konsantrasyonları vardır, ancak paradoksal olarak, bu kadınların sıcak basmaları daha olasıdır (47). Kilo kaybı, sıcak basmalarını azaltmaya yardımcı olabilir (48). Afrikalı Amerikalı kadınlar, Kafkasyalı kadınlarla karşılaştırıldığında sıcak basması şikayetleri daha çokken, Uzakdoğulu kadınlarda şikayet sıklığı azalmaktadır (43).

Postmenopozluların %80'inde sıcak basma şikayetleri en az bir yıl sürmektedir. Bu şikayetler kimi kadınlarda seneler boyunca devam edip, 70 yaşından büyük bazılarında kalıcı hale bile gelebilmektedir (48). Yapılan çalışmalarda serum LH konsantrasyonunu düşüren tedavi alanlarda ve izole gonadotropin serbestleştirici

hormon yokluğu olanlarda bile sıcak basma şikayetlerinin görülmesi bu hormonların mekanizmada etkilerinin varlığı ile ilgili şüpheleri bertaraf etmiştir (49).

Uyku Bozuklukları:

Sıcak basma atakları geceleri daha fazla görülmekle birlikte hastaların uyku düzenini bozarlar. Bu durum postmenopozal kadınlarda uyku kalitesini ciddi düzeyde azaltır. Ancak zaten sıcak basma atakları belirgin olmayan hastalarda bile menopoza bağlı uyku bozukluğu sıkıntıları baş gösterebilir. Çalışmalar göstermiş ki uyku bozukluğu sıklığı ilerleyen yaşla beraber artar (50).

Endişe hissi ve depresif duygu durum bozukluğu uyumada sıkıntı yaşayan hastalarda beraberlik gösteren diğer semptomlardır. Tek başına bunların varlığı uyku bozukluğunun habercisi olduğu bir araştırma sonucunda belirlenmiştir. Aynı araştırmada uyku bozukluğu teşhisi koyulan 102 hastanın %53'ünde huzursuz bacak, uyku apnesi sendromu ayrı ayrı ya da beraber tespit edilmiştir. Sıcak basması şikayetleri olan hastalarda depresif duygu durum bozukluğu riski artmıştır (51,52).

Bu nedenle, uyku bozuklukları bildiren menopoz geçiş dönemi veya sonrası hastalarda, vazomotor sıkıntıları iyileştirmek uyku bozukluklarının görülme oranını düşürecektir. Yine de tedavi kesin çözüm olmayabilir çünkü uyku bozukluğunun organik farklı sebepleri ve tipleri de vardır (51).

Kognitif Fonksiyon Bozukluğu:

Elde edilen biyolojik ispatlar göstermiş ki östrojen hormonu kadın beyni ve bilişsel görevleri için kıymetlidir. Kadınlarda deneysel çalışma sonuçları da östrojenin kognitif fonksiyonda bir yeri olduğu fikrine katkı sağlamıştır. Postmenopoz 46 kadınla yapılan randomize bir klinik çalışmada östrojen ve plasebo karşılaştırılmıştır. Bu kadınlara yapılan manyetik rezonans görüntülemeye östrojen verilen grubun bilişsel görevler esnasında zihinsel aktivitelerinde artış olduğu izlenmiştir (53). Benzer bir çalışmada da yine östrojen preparatı kullanan menopoz sonrası hastalarda beyin kan akımında artış izlenmiştir (54). Buna karşılık, kombine östrojen-progestin tedavisinin bilişsel fonksiyonlara faydalı olmadığı gibi bir miktar zarar verdiğini gösteren çalışma mevcuttur. Yaklaşık 4 yıllık bir izlem sürecinden sonra, plasebo ile karşılaştırıldığında kombine östrojen-progestin tedavisi ile bilişsel

işlevde belirgin iyileşme görülmemiş, hatta yapılan kognitif fonksiyon ölçeklerinin puanlamasında plaseboya kıyasla klinik olarak anlamlı düşüşler yaşanmıştır (55).

Perimenopozal dönemde kadınlarda östrojen eksikliğinin başlaması hafızada zayıflama, dikkatte azalma gibi gündelik hayatını da etkileyen sıkıntılara sebep olur. Bu durumu ölçmek için yapılan bir çalışmada bilişsel işlevlerde sıkıntılı durum tespit edilememiştir. Fakat bu çalışmada görüldü ki depresif duygu durum ve endişe bozukluğu tek başına bilişsel performansa kötü etki etmektedir (56).

Duygu Durum Bozuklukları:

Duygu durum bozuklukları, premenopoz ve postmenopoz yıllara göre perimenopozal yıllarda daha yaygındır. Yeni başlayan depresyon riski yaklaşık %30 iken önceden depresyon öyküsü olan kadınlar için risk %60'a yükselir. Postmenopozal dönem ilerledikçe bu risk oranları ve sayılar azalır. Duygu durum bozuklukları tehlikesi postmenopozal grupta fazla olmasına karşın depresyon sorgulama ve tarama oranları azdır. Doktorların 1/3'ünden fazlası muayene esnasında bu sorgulamayı atlamaktadır (57).

Bu popülasyonda tedaviyi belirleyenler arasında depresyon semptomlarının şiddeti ile birlikte sıcak basması semptomlarının da olup olmadığı önem kazanır. Zira premenopoz dönemdeki hastaların çoğunda bu iki semptom birliktelik gösterir. Bu semptomları daha ılımlı geçiren hastalara etkinliği kanıtlanmamış olsa da fiziksel aktivite, nonfarmakolojik yöntemler, akupunktur, yoga ve bilişsel fonksiyonu artıracak eğitimler önerilir. Duygu durum şikayetleri daha ağır seyreden ve gündelik hayatları etkilenen hastalara tedavide selektif serotonin geri alım inhibitörleri (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor - SSRI) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor - SNRI) grubu ilaçları ve hormon tedavisi tercih edilebilir. Depresyon tedavisinde östrojen postmenopozal kadınlarda faydalı görülmemiş, ancak menopozal geçiş dönemindeki hasta popülasyonunda şikayetleri geriletmediği fark edilmiştir. Kimi hastalarda da düşünce biçimini hedef alan sağaltım biçimleri işe yaramıştır. SSRI'lar perimenopozal depresyonda verimli olduğu gibi sıcak basma semptomlarına da orta düzeyde etki oluşturur. Genele bakacak olursak çoğu hasta, şikayetlerinin tedavisi için en uygun yöntemin SSRI ilaçlarının ve hormon tedavisi ilaçlarının beraber kullanılması

gerekliliğini göstermiştir. Premonopoz grubu hastalarda hormon replasman tedavisi (HRT) depresif semptomları ortaya çıkmasını engellemek için kullanılabilmesine rağmen önleme tedavisi olarak kullanımı önerilmiyor (58,59).

Ürogenital Semptomlar:

Menopoz döneminin oluşturduğu östrojen, androjen hormon düzeylerinde meydana gelen fizyolojik değişiklikler vajinada kuruma, yanma, batma, kaşınma ve cinsel ilişki esnasında ağrı gibi ürogenital problemlere yol açarlar. Bu hormonal değişim vajinal kan akımını ve vajinal sekresyonları azaltır, doku değişikliklerine ve vajinal sıvının pH değerinde asidikten nötre doğru değişimine yol açar. Vajinal kuruluk şikayetleri perimenopozdaki kadınların üçte biri tarafından bildirilmekteyken, postmenopozal kadınların da %45'i semptomatik vulvovajinal atrofiden yakınmaktadır (36).

Menopozda östrojen eksikliği sonucunda üretranın epitelinin atrofiye olması üzerine persistan üriner enfeksiyonlar görülür ve zaman içerisinde bunlara bağlı üretral fibrozis gelişebilir. Sık idrara çıkma, idrarda yanma ve sık idrara çıkma isteği gibi semptomlarla karşılaşıldığında akla üretral dokunun fibrozisine bağlı hasarı gelmelidir.

Üretranın ve vajinanın yüzey epiteli östrojene duyarlıdır. Vajinal yüzey epitelinin incelmesinde östrojenin çekilmesinin rolü vardır. Menopozda sıkça görülen vajinada kuruluk hissi, yanma, batma, cinsel aktivite esnasında ağrı ve kaşıntı gibi semptomlar östrojenin azalması sonucu vajinal epitelin gerileyerek atrofiye olmasının sonucudur. Bu östrojen eksikliğinin giderek artması ve vajinal dokuların östrojensiz kalma süresi uzadıkça vajinal atrofi belirti ve bulguları daha da kötüleşir. Kadınlarda sadece cinsel ilişki sırasında değil normal gündelik hayatta normal rutinlerini yaparken bile vajinada kuruluk ve buna katılan bulgular görülür (60).

Artan yaşla beraber vajinal epitel dokusunun glikojen içeriği giderek azalır. Bu da laktik asit oluşumunu negatif etkiler. Hepsi birleşince vajinanın pH değerinde değişiklik oluşturup, vajinada 5.0-7.0'lık pH değerleri meydana getirir. Asidik pH değerindeki değişiklik vajinada laktobasil kolonizasyonu azalır ve vajinal florada değişikliğe yol açar. Artan bakteri çeşitliliği, artan vajinal kuruluk, kaşıntı ve lökore şikayetlerine yol açar (60).

Spekulumla yapılan vajinal muayenede vajinal epitel parlaklığını yitirmiş ve solmuş inspekte edilir, beraberinde vajinal rugaların kaybı, esneklikte azalma, boyda kısılma fark edilir. Topikal östrojen tedavisi verilmese bile cinsel yaşamın sürdürülmesi vajinadaki bu anatomik değişimleri durdurabilir. Vulvada esneklik ve volüm kaybı, perinede tüylenmede kayıp introitusta ve minör labialarda küçülme ve birleşme görülür (3). Ürogenital semptomlar da menopozun diğer sıkıntıları gibi östrojen tedavisinden fayda görür. Bilhassa topikal tedavi daha çok işe yarar.

Stres inkontinans ve urge inkontinansın menopozal dönemdeki kadınlarda biraz daha fazla izlendiğini gösteren çalışmalar vardır (61).

Seksüel Disfonksiyon:

Menopozla birlikte hastalar sıklıkla cinsel yanıt, libido ve cinsel aktivite sıklığında azalma bildirirler. Bu hastalarda özellikle depresyon ve vajinal kuruluk cinsel isteksizliğe sürükleyen ana faktörlerdir. Avustralya’da yapılmış bir kohort çalışmasında östradiol konsantrasyonlarının azalmasının cinsel işlevle korele olduğu belirlense de asıl kayda değer etkiyi önceki cinsel sorunlar ve partner sorunları gösterir (62).

Sebase bezlerden salgıların azalması ve cinsel uyarım sırasında vajinal kayganlığın azalması cinsel disfonksiyonda semptomatolojinin sebebinin oluşturur. Vulvovajinal doku atrofisi kadınlarda cinsel ilişkiye olan ilginin azalmasına ve cinsel aktiviteden kaçınma davranışına sebep olan dispareniye sebep olur (63).

Yapılan bir çalışmada semptomatik vulvovajinal atrofi tanımlayan kadınların %63’ü belirtilerin cinsel ilişki sırasında zevk almalarını engellediğini bildirirken, %43’ü belirtilerin partnerleriyle olan ilişkilerine engel olduğunu belirtti. Aynı çalışmada partneri olmayan kadınların yüzde 12’si semptomları nedeniyle cinsel partner aramadıklarını bildirdi. Benzer başka bir çalışmaya dahil olan kadınların %75’i semptomların cinsel hayatlarına negatif yönde etki ettiğini söylemişlerdir (64,65).

Kronik hastalıklar da cinsel işlevselliği etkileyen sebepler içerisindedir. Bunlar içerisinde hipertansiyon, diyabet, depresyon, nörolojik hastalıklar, idrar kaçırma ve osteoartriti sayabiliriz. Ayrıca vasküler hastalıklar vulvovajinal vazodilatasyonu ve dolayısıyla cinsel uyarılmayı azaltabilir (64).

Eklem ve Kas Problemleri:

Klimakterik dönemde kadınlarda görülen eklem ağrılarının sebebinin romatolojik bir hastalıktan mı kaynaklandığı yoksa östrojenin kademeli azalmasının bir etkisi mi olduğu kesin olarak bilinmiyor. Östrojenin perimenopozal dönemdeki fizyolojik değişikliklerin hepsine direkt ya da dolaylı yoldan fark etmeksizin etkisi olduğu gibi kemik dokusu ve eklem dokusu üzerine de etkisinin olduğu tartışılmaz.

Eklem ağrısı veya sertliği olan kadınlara bir çalışmada verilen kombine hormon veya karşılanmamış östrojen tedavisinin plaseboya nazaran hastalarda iyileşme belirtisine neden olduğu görülmüştür. Eklem ağrısının 45-59 yaş arasındaki kadınlardaki prevalansı %50 ile 60 arasındadır. Eklem ağrısını özellikle fazla kilolu ve depresyona yatkın kadınlar diğer kadınlarla karşılaştırılınca daha fazla hissederler (66).

Menopozal geçiş döneminde özellikle menstrüel migren ve meme ağrısı gibi hormon konsantrasyonlarındaki dalgalanmalardan ciddi şekilde etkilenen semptomlar artan sıklıkta görülüp, sonrasında rahatlarlar (42).

Kardiyovasküler Problemler:

Kısmen obezite, sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon, ailevi yatkınlık, serum lipid değerlerindeki anormallikler gibi kardiyovasküler risk faktörleri kısmen de kan östrojen seviyesindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülerek menopozdan sonraki dönemde kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı kabul edilir (13).

Normal östrojen konsantrasyonlarına sahip olan üreme çağındaki kadınlar kardiyovasküler hastalıklardan erkeklerle kıyaslandığında bu sayede korunurlar. Postmenopozal döneme geldiklerinde durum erkeklerle eşitlenir ve kadınların düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) gibi serum lipid konsantrasyonları ivmeli bir şekilde artar ki bu da onların kardiyovasküler hastalık oluşma ihtimalini ikiyle çarpar (67).

SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) çalışmasına göre yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) reproduktif süreçte yararlanılan koruyucu etkileri menopoz dönemine geçerken zayıflar. Serum HDL değerinin azalması ve 50 mg/dL değerinin altına düşmesi postmenopozal kadınlarda koroner arter hastalığının (KAH) riskini artırdığı için uyarıcı bir ön belirteçtir (13,68).

Menopoz sürecinin KAH'ın risk artışı üzerindeki etkisini nasıl bir yol izleyerek yaptığı kesin bir şekilde belirlenememiştir. Ayrıca hormon HRT'nin KAH için önleyici olmaktan ziyade kötü sonuçlara sebebiyet vermesinin ihtimal dahilinde olduğu görülmüş (69).

Osteoporoz:

Postmenopozal dönemdeki östrojen eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun dönem bulgularından bir diğeri osteoporozdur. Osteoporoz kemiğin mineral dokusunun yaş başta olmak üzere birçok faktöre bağlı kaybı ile giden, kemiğin kütlesi ve materyal niteliğinde azalma olması sonucu kırıklara yatkınlığını artıran sistemik bir patolojidir. Tanısı kemik mineral dansitometri ölçümünün belirli kuruluşlar tarafından hazırlanan kılavuzlara göre yorumlanması ile konur.

Perimenopoz dönemde osteoporoz şiddetini belirleyen bir dizi faktör vardır. Bunlar; östrojen eksikliğine maruziyet süresi, D vitamini eksikliği, yaş, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite düzeyi, alkol-sigara gibi zararlı madde tüketimi, hiperparatiroidi, hiperkalsiüri, ailede osteoporoz öyküsü, geçirilen gravida sayısı, yeme bozuklukları, hiperprolaktinemi, hipopituitarizm, hipogonadotropik hipogonadizm, bazı ilaçlar (glukokortikoidler, antikonvülsanlar, antidepresanlar ve depo medroksiprogesteron asetat), kemoterapi, radyoterapi, bazı kromozomal anomaliler gibi sebeplerdir (70).

Osteoporoz yaşa bağlı olarak artsa da östrojen eksikliği kadınlarda bu bozulmayı daha da hızlandırır, menopoz öncesi dönemde bu konuda erkeklerden bir adım ileride olan kadın, östrojenin korumasından mahrum kalınca avantajını kaybeder. Özellikle femur başı kırığı ihtimali menopozlu kadınlarda görece fazladır. Prematür over yetmezliği, konjenital gonadal disgenezi ve cerrahi menopoz osteoporozun derecesini misliyle artırmaktadır (70).

Bir çalışmada perimenopoz döneminde yükselen serum FSH değerlerinin artmış kemik yıkımı ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak östrojen konsantrasyonları normal sınırın altına düşmediği sürece bunun klinik olarak anlamı yoktur (71).

Postmenopoz kadınlarda osteoklast etkinliği, östrojen eksikliği nedeniyle osteoblast aktivitesini baskılar ve kemik erimesi meydana gelir. Östrojen yokluğunda, IL-6, IL-1, IGF-1, TGF-beta gibi sitokinlerin östrojen kontrolünderken

yerine getirdikleri kemik rezorpsiyonu üzerindeki fonksiyonları teraziye katabolizma tarafa kaydırır (72).

Kırıkla acile başvuran premenopozal kadınlara osteoporoz tanısı ancak ekartasyon tanısı olarak koyulabilir. Öncelikle altta yatan osteomalazi ve diğer patolojik kırık sebepleri incelenmelidir. Bu faktörlerin ekartasyonundan sonra kemik kütle dansitesinden bağımsız olarak kemik gücünde kayıp olarak kabul edilir. Colles kırığı olan premenopozal kadınlar üzerinde yapılmış iki farklı çalışmada kemik kütle dansiteleri ölçülmüş ve bu kadınların radius kemiği, lomber omurga ve femur boynundaki tespit edilen ölçümün, yaşıtı olan sağlam kadınlara oranla ciddi miktarda azalmış olduğu görülmüştür (73,74).

Tedavide etyolojide yer alan risk faktörlerine yönelik tedbir, davranışçı tedavi ve farmakolojik ajanlardan faydalanabilir. Hormon replasman tedavisinin osteoporozu önleme tedavisinde yeri vardır. Tedavide son dönemlerde popüler olan ve üzerinde zamanla daha çok çalışma yapılan selektif östrojen reseptör modölatörleri (Selective Estrogen Receptor Modulators - SERM) preparatlarından Raloksifen, Bazedoksifen östrojen preparatları ile kombine edilip kullanılabilir (13).

2.1.6. Menopozda Tanı:

Menopozda STRAW +10 evrelemesini ve bunun premenopoz ve menopoz süreçlerini ayırt etmeye dair bakış açısını nasıl değiştirdiğine ve menopoz dönemlerini tanımlamada ve ayırımı yapmada ve süreçlerin yönetiminde altın standart olarak belirlendiğine daha önce değinildi. Hastalar menopoz ile ilgili değerlendirildiklerinde bu evreleme sitemindeki belirtiler, laboratuvar bulguları ve kanama paternlerine bakılarak tanı konur (5).

Muayeneye adet döngüsü ve menopozal semptomların sorgulandığı anamnezle başlanır. Hastanın ifade etmeye çekinebileceği göz önüne alınarak seksüel disfonksiyon sorguda mutlaka değerlendirilmeli, hastaya bu konuda bilgi verilmeli, gerekirse tedavi edilmesi önerilmelidir. Spekulum muayenesinde, hastaların vajinal atrofi bulgularının kuruluk, infektif lökore ve koku, kaşınmaya bağlı tahriş, disparoni, pelvik organ prolapsusu gibi değerlendirilmesi gerekir. Pap smear alınması unutulmamalıdır. Overler atrofik olsa bile TVUSG ile değerlendirilebilir. Siklus

değişiklikleri menopoş tanısı ve gidişatı için FSH değerlerinden daha net ve değerli bilgi verdiği SWAN kohort çalışmasında da gösterilmiştir (26).

Perimenopozal bir kadında tek başına siklus bozukluğu, ayırıcı tanılar da ekarte edildikten sonra, bakılan laboratuvar tetkiklerinde kanda FSH konsantrasyonları 15-25 IU/L olarak sonuçlanırsa menopoşdan uzaklaşıp, menopoş geçişi tanısı rahatlıkla koyulabilir. Tanıda klinik bulgular ve 12 aylık amenore süreci tanı koymak için yeterlidir ve yüksek FSH konsantrasyonlarından daha değerlidir. FSH konsantrasyonunun 40 IU/L'nin üzerine çıkması postmenopozal durumla ilişkilidir, tanı için anlamlı olmasa da LH konsantrasyonu da >30 IU/L olarak tespit edilir (5).

Ayırıcı tanıda başta gebelik olmak üzere prolaktin yüksekliği, tiroid fonksiyon bozukluklarından (hipotiroidi, hipertiroidi) şüphelenilmeli ve bunlara yönelik uygun sorgulama, tetkikler ve değerlendirmeler yapılmalıdır. Kognitif fonksiyonlarda bozulma menopoşun komponentlerinden biri olduğundan nörolojik semptomların sorgulanması unutulmamalı, gerekirse hasta nörolojiye yönlendirilmelidir. Yoğun kolajen ve elastin kaybı nedeniyle ciltte fizyolojik değişikliklerin olması beklenir, ancak hastalar ciltteki tehlikeli nevüsler, vulvar distrofiler ve likenoid cilt hastalıkları açısından bir dermatolog tarafından muayene edilmeyi hak eder (13).

2.1.7. Menopozda Tedavi:

Perimenopozal dönemde kullanılan tedavi protokolleri, çoğunlukla semptomlar ve hastanın ihtiyacına yönelik verilebilecek en düşük kar zarar hesaplamasına göre şekil alır. Tedavide verilecek olan hormonun tipi, kombinasyon seçenekleri, veriliş şekli ve miktarı hastaya göre şekillenir. Hormon tedavisi tek seçenek değildir. Bunun yanı sıra semptomlara spesifik yatıştırıcılar, uzun dönem koruyucu ajanlar, alternatif ve doğal tedavi seçenekleri, santral etkili veya hedefe yönelik tedavi seçenekleri mevcuttur.

Vazomotor sıkıntıları ciddi olmayan hastalarda primer olarak ilaç tedavisi başlamak yerine giyim şekli değişiklikleri, oda sıcaklığının ayarlanabilir olması, sıcak basmasına yol açan gıda maddelerini dikkatle tüketmek, stresten olabildiğince uzak kalmak gibi basit davranış değişiklikleri denenmelidir. Hastalar alternatif tedavi

seçenekleri ve bilişsel davranışçı terapisinin plasebo etkisinden, E ve K vitamininden, fitoöstrojenler, kilo kaybı ve hipnoz gibi seçeneklerden fayda sağlayabilir (26).

Ateş basması şikayeti orta düzeyin üzerinde seyredenlerde bu alternatif tedaviler çaresiz kaldığı için hasta ile öncelikle östrojen tedavisi konuşulur. Östrojenler merkezi sinir sisteminde opiyat tonusunu artırarak sıcak basmasına fayda gösterir. Meme kanserine yatkınlığı olan kadınlara önerilmemekle birlikte, östrojen tedavisinden kaçınması gereken hastalarda progesteron tedavisi sıcak basmalarını iyi düzeyde baskılayabilmesi nedeniyle bir seçenektir. Bazı hastalarda kısa süreyle östrojen ve progesteron komine tedavi olarak da verilebilir. Fakat tedavi öncesi hastaların ailevi tromboembolik olay yatkınlığı, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık ihtimali, ailede meme kanseri varlığının risk düzeyleri yönünden araştırılmalıdır, HRT'ye aday olamayanlara başka seçenekler sunulmalıdır. Ayrıca HRT'yi bıraktıktan sonra sıcak basması şikayeti devam eden kadınlara da alternatif ilaçlar verilmelidir (75,76).

Sıcak basması için HRT'ye alternatif olabilecek ilaçlar içerisinde;

- SSRI ve SNRI: Eğer hasta HRT kullanamıyorsa ilk alternatif ilaçlardır. Bunlarla ilgili yapılmış birçok çalışmada etkinlikleri kanıtlanmıştır. Meme kanseri geçirmiş hastalarda, cerrahi menopoza veya doğal menopoza olanlarla karşılaştırıldığında yararlanımının aynı olduğu görülmüştür (77). Bu grup içinde ilk tercih olarak Sitalopram önerilir. SSRI grubu ilaçlar başta Paroksetin olmak üzere Tamoksifen alanlara kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar Tamoksifen'in CYP2D6 aracılığıyla aktif metabolitlere ayrılmasını önlemektedir (78).
- Antiepileptikler: Bu grup ilaçlardan özellikle Gabapentin daha sık tercih edilir. Gece olan sıcak basması şikayetlerine SSRI ve SNRI'lara nazaran daha faydalı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, baş ağrısı ve vertigo, ciddi düzeyde sedasyon gibi önemli yan etkilere neden olmuştur (79).
- Klonidin: Bir alfa-2 adrenerjik agonisttir. Ciddi yan etkiler için dikkatli kullanılmalıdır. Plasebo ile kıyaslandığında daha faydalı olduğu tespit edilmiştir. Transdermal preparatları oral tabletlere tercih edilmektedir (80).

- Tibolon: Bir çeşit sentetik steroid türevidir. Östrojenik, progestajenik ve androjenik özelliklere sahiptir. Kemik mineral yoğunluğu üzerine pozitif etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda inme riski, endometrium kanseri ve meme kanserinde artışla alakalı olduğu görülmüştür. Cinsel disfonksiyonda östrojenle karşılaştırıldığında daha etkilidir (81).

Osteoporozda ilk önerilen yaklaşım günlük yeterli kalsiyum ve D vitamini tüketiminin sağlanmasıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Tedavide kullanılan antirezorptif ajanlar bisfosfonatlar (Alendronat, Risendronat, v.b.), Denosumab ve östrojenlerdir.

Bisfosfonatlar kemik kütlesinin artmasına ve kırık riskinin düşmesine yol açar, kemiği koruyucudurlar. Denosumab bir başlangıç tedavisi olarak kullanılmamaya çalışılır. Özellikle başka tedavileri kullanamayan veya fayda görmeyen, böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda tercih edilir (82).

SERM'lerin arasından osteoporoz tedavisinde özellikle Raloksifen tercih edilir, çünkü kemik kaybını önler, kırık ve meme kanseri insidansını azaltırlar. Kombine östrojen tedavisi; meme kanseri, inme ve venöz tromboembolizm ve koroner hastalık insidanslarında yükselme oluşturmaları sebebiyle osteoporoz için primer yaklaşımlar içerisinde kabul görmez (83).

Anabolizan ajanlardan paratiroid hormonu, Romosozumab osteoporoz tedavisinde kullanılabilir. Kalsitonin daha önce osteoporoz tedavileri içerisinde yer alan fakat artık kullanımı çok önerilmeyen ilaçlardandır. Bir başka tartışma konusu olan tedavi türü kombinasyon tedavileridir, yararlılıkları hakkında net bir kanıt henüz yoktur (82).

Uykusuzluk şikayetlerine ek olarak duygu durum bozuklukları ve ateş basması şikayetleri varsa östrojen tedavisi faydalı olabilir. Huzursuz bacak sendromu ve obstrüktif uyku apnesi gibi durumlarda östrojen dışındaki tedaviler kullanılır (51).

Menopozda Hormon Replasman Tedavisi:

HRT olarak östrojenin oral tabletleri, vajinal halka, transdermal bantlar ya da krem şeklinde kullanılan topikal ilaçları ya da östrojenin progesteron ile kombine olduğu haplar şeklindeki preparatlarından yararlanılmaktadır. Hasta eğer histerektomize değilse endometrial hiperplaziden korumak amacıyla östrojenlere

progesteron da eklenir. Progesteron aynı zamanda rahim içi araç olarak ayrı da kullanılabilir (84).

HRT'nin primer amacı ateş basmalarını önlemektir ama menopozun hemen hemen her şikayetinde kullanımı ve faydalanımı mevcuttur. Sıcak basması için östrojenin her tipi etkiliyken özellikle oral formu kullanılır. Atrofik vajinit için ise düşük doz topikal vajinal östrojen ile tedavi uygundur. Oral östrojenler transdermal preparatlara oranla seks hormon bağlayıcı globulinin (SHBG) serum konsantrasyonunu daha fazla yükseltir (85).

17-beta östradiol vücutta yapılan endojen östrojenin yapısal olarak biyoözdeşi olduğu için kombine östrojenler yerine daha çok tercih edilir (76). Östrojen oral, transdermal, implant preparatları halinde, vajinal ve intranazal preparatlar şeklinde kullanılabilir. Östrojen dozu oral kullanımda günlük 1 mg, transdermal kullanımda 0.05 mg olarak ayarlanması semptomların rahatlaması için yeterli görülmüştür. Verilen östrojen dozu azaldıkça yan etkiler de azalır. Bu yan etkiler içerisinde meme ağrısı, vajinal kanama ve tromboemboli sayılabilir (86,87).

Östrojen tedavisi uzun süre verilecekse ve hasta histerektomize değilse progesteron eklenmelidir. Progesteron olarak doğal mikronize progesteron günde 200 mg dozunda ayda sadece 12 gün verilebilir ya da sürekli olarak günde 100 mg verilebilir. Memelerde sızlama, vücutta genel şişkinlik hissi ve duygu durum dalgalanmaları progesteronun kullanımını zorlaştıran yan etkilerindendir. Bunu azaltmak için progesteronun sürekli verildiği rejime geçilmesinden yarar sağlanmıştır. Progesteron vajinal yoldan, rahim içi araç yoluyla ve oral yolla kullanılabilir (88).

Progesteronu tolere edemeyen hastalara sunulan başka bir yöntem de östrojenin Bazedoksifen ile beraber olduğu preparattır. Bazedoksifen progesterona gerek kalmadan östrojenin rahim duvarında yaptığı hiperplaziyi önler.

HRT kontraendikasyonları içerisinde; gebelik, nedeni bilinmeyen uterus kanama, östrojenden beslenen neoplaziler, meme kanseri, vasküler tromboemboli hikayesi, safra kesesi hastalığı, derin ven trombozu (DVT), aktif karaciğer hastalığı, trombofili sayılabilir (75). Bu kontraendikasyonlardan biri tarafından engellenmeyen 60 yaş altı ve menopoz döneminin ilk 10 yılında olan kadınlara semptomatik tedavi olarak HRT önerilir. HRT için önerilen kullanım süresi 3-5

yıldır. Artık koroner kalp hastalığı, bilişsel işlev bozukluğu veya demanstan korunmak için HRT kullanımı önerilmemektedir (89,90).

Tibolon da östrojen preparatlarına kıyasla etkisi daha az olsa da HRT olarak kullanılabilir (81).

2.2. VAJİNA

2.2.1. Vajinal Anatomi, Fizyoloji ve Histoloji:

Vajina, serviks ile vestibül arasında uzunlamasına trapezoid şeklinde yer alan ve kıvrımları olan bir vücut boşluğudur. Ön duvarında serviks, mesane tabanı ve üretra ile arkada ise rektumla temas eder. Yapısı fibromusküler olduğundan elastiktir. Servikse doğru geniş, introitustaki kısmı dar ve vajen çıkışında yine geniş yapılıdır. Vajinanın üst bölümünün 2/3'ü üçüncü ve dördüncü sakral omurlara doğru açı yapar. Vajina ayakta dururken yataydır. Vajinanın üst ve alt eksenleri arasında 130 derecelik açılanma oluşur (91).

Bakılan manyetik rezonans görüntülemelerde vajina ön duvarının medyan uzunluğu 6,3 cm, arka vajinal duvarın medyan uzunluğu 9,8 cm olduğu sonucuna varılmıştır. Vajinal uzunluk, boy ve genişlik kişiden kişiye farklılık gösterse de genellikle ön duvarı arka duvardan daha kısadır. Vajinal genişlik kranial kısmında en geniş, introitusta en dar kısım olacak şekilde boyut değiştirir (92).

Vajinanın kan akımı internal iliak arterin dalları tarafından sağlanır ve internal iliak vene dökülür. Lenfatiklerin akımı ise; proksimal kısmın anterioru ve apeks vajinanın ekternal iliak lenf düğümlerine, vajinanın posterior bölümü alt gluteal, sakral ve anorektal lenf düğümlerine, vajinanın distal bölümü femoral lenf düğümlerine drene olur. Hipogastrik pleksus vajinanın inervasyonunu sağlar (93).

Vajina, potansiyel olarak istilacı birçok mikroorganizmaya karşı bir bariyer görevi görür. Bu bölgede çeşitli yollarla bulaşan enfeksiyonların ana yeri olmasının yanında bu bölgede neoplaziler nispeten nadir izlenir (92).

Vajinal duvar mukozal tabaka, lamina muskularis ve lamina adventisya olarak 3 tabakadan oluşur. Mukoza, lümeni gören yüzdendir, keratinize olmayan skuamöz epitel ile örtülüdür. Bunun altında bez dokusu içermeyen ve içerisinden küçük kan damarları geçen lamina propria vardır. Vajinal sekresyonlar bu bezlerden ve Bartholin ile Skene bezlerinden yapılır. Musküler tabaka ise düz kas lifleri içerir

ve yapısında daha az oranda kolajen ve elastin içerir. Düz kas lifleri damar dokuyla iç içe geçer, fibromusküler katman özelliğindedir. Adventisya tabakası da nörovasküler yapılarla lenfatik damarları bulunduran yoğun kolajen ve elastin içeren yağ dokusudur. Vajinayla buna komşu olan pelvik yapıların arasında yer alan viseral pelvik fasyanın uzantısıdır (94).

Vajina epitelinde bulunan glikojenin önemli besin kaynağını oluşturduğu *Lactobacillus acidophilus* (Döderlein basili), laktik asit üretir ve vajinal sıvıya katar. Bu vajinal sıvıdaki asiditeyi artırır (pH 4-5) ve sıvının bakteriyostatik özellik kazanmasını sağlar. Lökore varlığı, östrojen miktarının az olması, menstrüasyon kanaması ve cinsel ilişki bu asitliği bozar. Menopozdan sonra vajinal mukoza inceler ve enfeksiyonlara karşı direncini kaybeder (95).

Vajinanın skuamöz epitel dörd kısımdan oluşur; bunlardan en altta olan bazal tabaka, üretimin olduğu tabakadır. Bunun üzerinde büyük yuvarlak hücreler ve dezmozomlar içeren suprabazal tabaka vardır. Sonrasında bol miktarda glikojen ve bir miktar yassı hücre üst ara katmanı oluşturur. Son olarak küçük çekirdekli hücrelerin oluşturduğu yüzeyel katman gelir. Skuamöz epitelin alt kısmında bulunan lamina propria, elastik lifler ve sinir yumaklarından ve Langerhans hücrelerinden zengindir (92).

2.2.2. Vulvovajinal atrofi:

Postmenopozda vajinal epitelde östrojen yokluğunda glikojenizasyon sağlanamadığı için atrofik vajinit zemini oluşur. Atrofik vajinitte çoğunlukla vajinal pH 5.0'in üstündedir. Vajinada kuruluk, kaşınma, yanma, batma ve vulvar ağrı gibi belirtilerle beraber muayenede mukozada peteşiyal, küçük noktasal kanamalar izlenir. Sıvı kıvamda akıntı mevcut olabilir.

Atrofik vajinitin histolojisinde primer bulgu epitelin nonglikojenize olmasıdır. Epitelin kalınlığı normal da olabilir azalmış da olabilir. Birlikte inflamasyon mevcutsa High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) ile ayrımı sadece Ki-67 ile yapılabilir (96).

2.3. MENOPOZUN GENİTOÜRİNER SENDROMU (GSM)

Uluslararası Kadın Cinsel Sağlığı Çalışmaları Derneği ve Kuzey Amerika Menopoz Derneği 2014 senesinde atrofik vajinit terimi yerine Menopozun Genitoüriner Sendromunu ifadesini önermiştir. Menopozun genitoüriner sendromu, vajinal atrofi ve menopoz ile ilişkili alt idrar yolu sıkıntılarından oluşur (3).

Östrojenin genitoüriner sistemde perine, vajina, üretra ve mesane trigonunda reseptörleri vardır. Östrojen bunlar vasıtasıyla bu dokuların kan akımını korur, extraselüler matriks elemanları olup dokunun canlılığını sağlayan mukopolisakkaritlerin ve hyalüronik asidin epitel yüzeyinde durmasını sağlar, epitelin kolajen miktarını koruyarak kalınlık ve esnekliğini devam ettirir. Epitel dokunun östrojene yanıtı glikojenden zenginleşmek ve engebeli olmaktır. Bu glikojen dokuda laktik asit artışına ve asidik ortama yol açarak normal vajinal floranın korunmasını sağlar. Ayrıca vajina ve idrar yolu enfeksiyonlarından koruyucudur (97).

Postmenopozal dönemde serum östradiol konsantrasyonları yaklaşık 5 pg/mL seviyelerinde sabit kalır, bu sebeple vajina yüzeyi incelerek kurur ve solgunlaşır, ayrıca vajinanın boyu kısalır, daralır ve rijiditesi artar. Yüzeysel epitel hücrelerinin üst tabakası inceler, rugalarda azalma, elastikiyetin azalması görülür. Kahverengine benzer ya da sarımsı akıntı oluşabilir. Ayrıca ölçülen vajinal pH artar (3). Vajinal pH, özellikle östrojen tedavisi almayanlarda 5.5 ila 6.8 hatta daha fazla olabilir. Postmenopozal kadınların %45'i vulvovajinal semptom tariflerler. Vajinal kuruluk en sık bildirilen semptomdur, bunu dispareni ve irritasyon izlemektedir (64,65).

Menopozun genitoüriner sendromu tanısında laboratuvar testleri diğer sebepleri dışlamak dışında gerekli değildir. GSM'nin ayırıcı tanısında vajinit, vulvar dermatit, vulvar liken sklerosis, vulvovajinal liken planus, Chron hastalığı, vajinal travma ve yara izi, vulvodini ve sık tekrarlayan enfeksiyonlar sayılabilir (98).

Vajinal atrofi sadece postmenopozda görülen bir durum değildir. Menopoz öncesi kadınlarda da doğum sonrası, emzirme, hipotalamik amenore ya da östrojen eksikliğine yol açan ilaç kullanımı gibi sebeplerle ortaya çıkabilir.

Tedavide tahrişi azaltmak için cinsel ilişkiden önce kayganlaştırıcılar kullanılır. Vajinal kuruluk için düzenli şekilde nemlendiriciler kullanılabilir. GSM için etkisi kanıtlanmış bir probiyotik tedavi yoktur. Lokal uygulanan östrojenler

sistemiklerden daha etkilidir. 1-3 ay içerisinde hastaların %80'i tedaviden fayda görür. Topikal östrojenin doza bağımlı görülen yan etkileri içerisinde memelerde hassasiyet, vajinal kanama ve vulvar ağrı bulunur. Vajinal östrojenlerin düşük miktarlarda kullanımı ile DVT arasında bağlantı bulunamamıştır (99).

Ospemifen, vajina epitelinde östrojen agonisti olan bir SERM türevidir. Meme ve endometrial dokuya neredeyse hiç etkisi yoktur. Özellikle vajinal kuruluk ve dispareniye faydalıdır (89).

Vajinal DHEA yani Prasteron, GSM sebepli dispareni için tedavide kullanılan etkisi yeterli olan bir preparattır. Ancak etkisini vajinal östrojen ile kıyaslayacak bir çalışma yoktur. Testosteronun vajinal mukozayı uyarıp vajinal atrofi belirtilerini iyileştirebileceği ile ilgili çalışmalar olsa da Food and Drug Administration (FDA) onayı yoktur (76).

Tedavide vajinal dokunun yeniden şekillenmesini sağladığı düşünülen lazer uygulamaları da kullanılabilir. Fakat bu konuda yapılan çalışmalar yeterli değildir (100).

Menopozun genitoüriner sendromu, klinik olarak koyulan bir tanıdır. Hipoöstrojenemisi olan ve karakteristik semptom ve bulguları gösteren kadınlarda tanı konur. Tanıda laboratuvar testleri gerekli değildir. Fakat çalışmalarda bilimsel amaçlarla kullanılan objektif yöntemler içerisinde vajinal pH ölçümü ve maturasyon indeksi sayılabilir.

Maturasyon indeksi; vajinal epitel hücre tiplerinin oranlarını ölçmede kullanılan bir indekstir. Vajinanın üst üçte ikisinden alınan sürüntünün yaymasında görülen her 100 hücredeki parabazal, intermediate ve süperfisyal hücrelerin toplama oranıdır. Östrojen düzeyi yeterli olan kadınlarda, intermediate ve süperfisyal hücreler çoğunluktadır. Bu kadınlarda maturasyon indeksi tipik olarak 40-70 intermediate hücre, 30-60 süperfisyal hücre ve 0 parabazal hücredir. Vajinal atrofi olan kadınlarda parabazal hücrelerde artış ve süperfisyal hücrelerde azalma gözlenir. Erken menopozdaki kadınlar tipik olarak 65 parabazal hücre, 30 intermediate hücre ve 5 süperfisyal hücre maturasyon indeksine sahiptir. Kadınlar yaşlandıkça parabazal hücreler artmaya devam edecek ve olgunlaşma indeksi sonunda tamamen parabazal hücrelerden oluşabilmektedir (101).

Subjektif değerlendirme yöntemleri arasında vajinal atrofinin fiziksel bulgularının değerlendirilmesi ve semptomları değerlendiren hasta anketleri sayılabilir. Bulguları değerlendirmede en sık kullanılan yöntemlerden biri VHI'tir (102).

Vaginal Health Index:

Klinisyenlerin muayenede eksternal genital ve vajinal bölge atrofi derecesini değerlendirmesinde kullanılan bir ölçektir. New Jersey Üniversitesi'nde Bachmann ve meslektaşları tarafından vajinal atrofinin derecesinin ölçüm standardizasyonunu sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Spekulum muayenesi sırasında vajina değerlendirilir. VHI, şu beş bileşeni 1 ile 5 arasında bir ölçekte analiz eder: elastikiyet, sıvı hacmi, pH, epitel bütünlüğü ve nem. Parametreler ölçekte değerlendirilir. Ölçümden alınabilecek en düşük değer 1 puandır, en yüksek değer 5 puandır. Toplamda alınabilecek en düşük değer 5 puandır ve bu şiddetli vulvovajinal atrofiyi gösterir. Alınabilecek en yüksek değer olan 25 puan ise vulvovajinal atrofi olmadığını gösterir (Tablo 1) (103).

Tablo 1: VHI Skorlaması

Skor	1	2	3	4	5
Elastikiyet	Hiç yok	Zayıf	Yeterli	İyi	Mükemmel
Sıvı Volümü	Hiç yok	Cüzi	Az	Orta	Normal
pH	≥ 6.1	5.6-6.0	5.1-5.5	4.7-5.0	≤ 4.6
Epitel Bütünlüğü	Temas olmadan peteşi olması	Hafif temasla peteşi olması	Sürtme ile kanama	İnce, normal epitel	Normal
Nemlilik	Yok, inflame yüzey	Yok, yüzey inflame değil	Minimal	Makul düzeyde	Normal

Hastaların semptomlarını sorgulamak için kullanılan anketlerden bazıları; Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksleri (Female Sexual Function Indexes - FSFI), Most Bothersome Symptom (MBS) ve Vajinal Yaşlanmanın Günlük Etkisi Ölçeği'dir (Day to Day Impact of Vaginal Aging Questionnaire - DIVA).

Vajinal Yaşlanmanın Günlük Etkisi Ölçeği (Day to Day Impact of Vaginal Aging Questionnaire - DIVA):

Bu ölçek farklı ırklardan menopoz sonrası dönemdeki hastalar baz alınarak vajinal şikayetlerin kadınların günlük hayatlarındaki işlevselliği etkileme derecesinin birçok açıdan ele alınması amacıyla yapılandırılmıştır. 2014 yılında Huang ve ark. tarafından oluşturulan "Day to Day Impact of Vaginal Aging Questionnaire (DIVA)" anketi 22 sorudan oluşur. Kadınların menopoz sonrası semptomları sorgulanarak kendi hayat kalitesini nasıl algıladığı ile ilgili bilgi sunar. Anketin 2018 yılında Aktaş ve ark. tarafından Türkçe validasyonu yapılmıştır (EK 2) (104,105).

Bu ölçekteki sorular menopozdaki vajinal sıkıntıların kadınların günlük aktivitelerini, psikolojik durumunu, cinsel hayatını, özsaygısı ve bedeni hakkındaki düşüncelerini ne kadar etkilediğini belirler. Her sorunun 5'li likert tipi yanıt seçeneği vardır ve her soru 0-4 arası puan almaktadır. Soruların puanlaması 0 "hiç", 1 "biraz", 2 "orta düzeyde", 3 "oldukça fazla", 4 "aşırı derecede" şeklindedir. Toplam 23 soru 4 alt gruba ayrılmıştır. Günlük yaşam aktiviteleri alt boyutunda 5 soru, ruhsal iyilik durumu alt boyutunda 4 soru, cinsel fonksiyon alt boyutunda 8 soru ve benlik kavramı ve beden imajı alt boyutunda 5 soru bulunmaktadır. Cinsel fonksiyon alt boyutunun son 4 haftalık dönemde cinsel ilişkisi olmayan kadınlara yönelik 5 maddelik kısa versiyonu da mevcuttur.

Bu ölçekte alt boyutların sorularının puanları toplanarak o alt boyut için ortalaması alınır. Her alt boyut için yapılan bu hesaplamada alınan puanların artması bu vajinal belirtilerin hayat kalitesine olan kötü etkisinin artışını gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup, çalışma tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur (Karar no: HNEAH-KAEK 2021/KK/13). Bir prospektif gözlemsel çalışma olarak planlanan bu çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Nisan ve Mayıs 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm kadınlara çalışma dizaynı anlatıldı. Bilgilendirilmiş onay formunu onaylayan gönüllülerle çalışma gerçekleştirildi.

Çalışma menopoz olan (n:80) ve olmayan (n:80) toplam 160 sağlıklı kadın ile gerçekleştirildi. En az 1 yıllık amenoresi olan kadınlar menopozda olarak kabul edildi. 18 yaş altı hastalar, gebe olanlar, postpartum ilk 6 ayında olanlar, malignitesi olanlar, acil jinekoloji hastaları, mevcut vajinal enfeksiyonu olan hastalar, genitoüriner sistem cerrahisi geçirmiş olanlar, aktif vajinal kanaması olanlar, pelvik organ prolapsusu olanlar, hormon tedavisi alanlar, endokrinolojik hastalığı olanlar, kolajen doku hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Temel Sonuçlar: Ultrasonografi ile ölçülen vajina kalınlığının yaş ve menopoz durumu ile ilişkisinin incelenmesi.

İkincil sonuçlar: Vajina kalınlığının menopozun genitoüriner sendromunun semptomlarıyla ilişkisinin incelenmesi.

I. Hikaye: Hastaların yaşı, boyu ve kilosu, medikal özgeçmişi, sigara kullanımı olup olmadığı, kaç yıldır menopozda olduğu, gebelik ve doğum sayısı, doğum şekli sorgulandı ve kaydedildi.

II. Vajinal pH ölçümü: Diğer ölçümler ve vajinal ultrasonografi öncesinde VHI'nın bir bileşeni olan vajinal pH ölçümü yapıldı. Isolab Laborgerate GnbH marka pH indikatör bantları vajina yan duvarlarına temas ettirilerek renk değişimi sağlandı, pH renk skalasından kıyaslama yöntemiyle pH tayin edildi.

III. Fizik muayene: Hastaların fizik muayenesi jinekolojik masada dorsolitotomi pozisyonunda yapıldı. Pelvik organ prolapsusu olan hastalar çalışma

dışında bırakıldı. Yapılan pH ölçümünün ardından rutin spekulum muayenesi ile vajinal inspeksiyon yapılarak VHI skorlaması not edildi.

VHI skorlaması:

Litotomi pozisyonunda spekulum ile yapılan muayenede elastikiyet değerlendirmesinde; hiç yok: 1 puan, zayıf:2 puan, yeterli:3 puan, iyi:4 puan, mükemmel:5 puan olacak şekilde değerlendirildi. Arka fornikte biriken sıvı volümü; hiç yok:1 puan, cüzi miktarda (arka forniksin tümünü kaplamayacak miktarda): 2 puan, az miktarda (arka forniksin tümünü yüzeyel kaplayacak şekilde):3 puan, orta miktarda:4 puan, normal miktarda:5 puan olarak değerlendirildi. pH değeri; ≥ 6.1 değeri: 1 puan, 5.6-6.0 değeri: 2 puan, 5.1-5.5 değeri: 3 puan, 4.7-5.0 değeri: 4 puan, ≤ 4.6 değeri: 5 puan olarak hesaplandı. Epitel bütünlüğünde; temas olmadan peteşi olması: 1 puan, hafif temasla peteşi olması: 2 puan, sürtme ile kanama olması: 3 puan, epitelin normal ama incelmış olması: 4 puan, epitelin normal olması: 5 puan olarak değerlendirildi. Son olarak nemliliğe bakıldığında; nemliliğin olmadığı ve yüzeyin inflame olduğu durum: 1 puan, inflamasyon ve nemlilik olmayan yüzeyin olduğu durum: 2 puan, nemliliğin minimal olduğu durum: 3 puan, nemlilik makul düzeyde olduğu durum: 4 puan, nemliliğin normal olduğu durum: 5 puan olarak değerlendirildi.

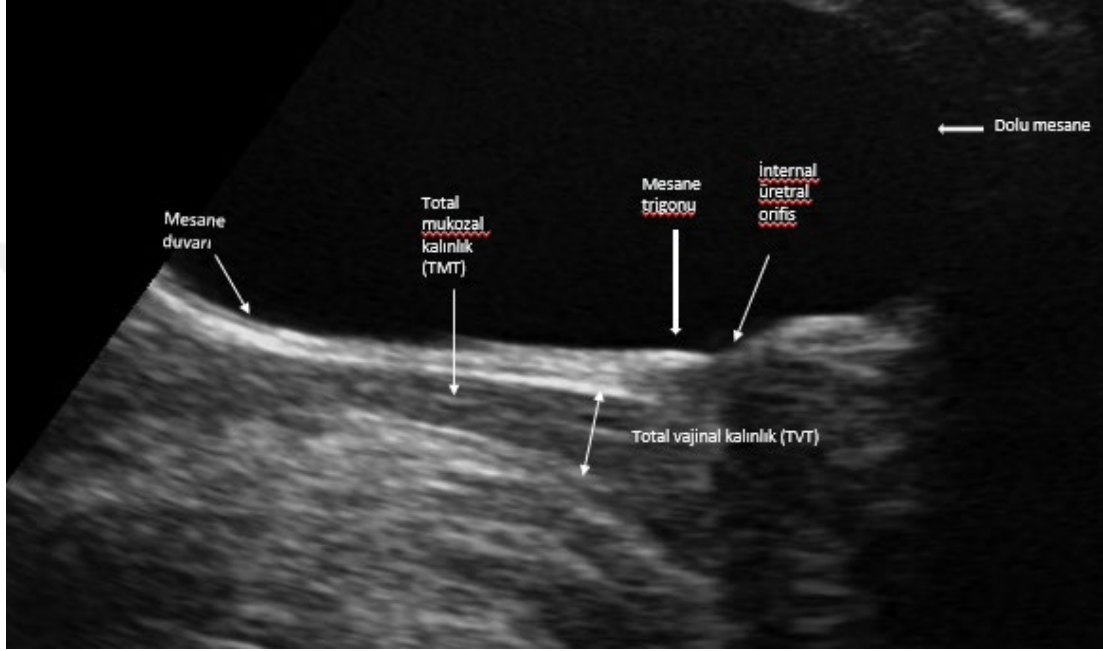
IV. Ultrasonografik muayene: Hastaların muayeneleri sırasında rutin olarak yapılan transvajinal USG ile değerlendirmeleri MİNDRAY DC 7 cihazı ile litotomi pozisyonunda vajinal prob (V 10-4B, 6.5 MHz) ile yapıldı. Sagital planda çift kat endometrium ölçümü kaydedildi. Daha sonra transabdominal prob (C 5-2, 5 MHz) ile midsagittal düzlemde vajinal kalınlık ve mukozal kalınlık ölçüldü.

Vajinal kalınlık ölçümü:

Mesane dolumu sağlandıktan sonra aynı pozisyonunda cihazın transabdominal probu (C 5-2, 5 MHz) ile suprapubik alandan midsagittal kesitte internal üretral açıklık bulunarak mesane trigonunun yeri tespit edildi. Ardından Dietz ve ark.'nın mesane duvar kalınlığı ve detrusor kalınlığı ölçümü için tarif ettiği planda Balica ve ark. tarif ettiği şekilde mesane-vajina duvarları arasında ekojenik bir çizgi olarak izlenen vajina ön duvar adventisyasından, vajina rektum duvarları arasında ekojenik bir çizgi olarak izlenen vajina arka duvar adventisyasına kaliperler yerleştirilerek çift

duvar total vajinal kalınlık ölçüldü. Total mukozal kalınlık ise aynı görüntüde vajinal duvarların hipoekoik musküler kısımları arasındaki ince ekojenik kısmın kalınlığı olarak ölçüldü (Şekil 1).

Ölçümlerin standardizasyonu için çalışma öncesinde 20 hasta ile pilot ölçümler yapıldı. Tüm ölçümler tek gözlemci tarafından (S. Türk) yapıldı.



Şekil 1: Transabdominal midsagittal planda ultrasonografi ile total vajinal kalınlığın ve total mukozal kalınlığın ölçümü

V. Vajinal Yaşlanmanın Günlük Etkisi Ölçeği (Day to Day Impact of Vaginal Aging Questionnaire - DIVA): Menopozal hastalarda semptom ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi için sadece menopoz grubunda olan 80 olguya, vajinal yaşlanmanın günlük etkisi ölçeği formları kadınların kendilerine verilerek doldurmaları istenmiştir. Olgulara yalnız kalabilecekleri bir oda ayrılmıştır. Hastalara gerek duyduklarında açıklama yapılmıştır.

İSTATİSTİK İNCELEME

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile

değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışma 80'i (%50) menopozda olan ve 80'i (%50) premenopozda olan olmak üzere toplam 160 kadın ile yapılmıştır. Olguların yaşları 19 ile 75 arasında değişmekte olup, yaşları ortalaması 47.18 ± 13.23 'dür. Menopoz grubunda olan kadınların yaş ortalaması $57,41 \pm 6,94$ iken, premenopoz grubunda olan kadınların yaş ortalaması $36,94 \pm 9,58$ yıldır ($p < 0,05$).

Tüm katılımcılar VKİ değerleri 15.6 ile 47.6 arasında değişmekte olup, tüm olguların ortalaması 28.20 ± 5.25 'dir. Menopoz grubundaki kadınların VKİ ortalaması $30,04 \pm 5,37$, premenopozda olanların VKİ ortalaması $26,36 \pm 4,43$ 'dür. Menopozda olanların VKİ ortalamaları, premenopozda olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p < 0.05$).

Tüm katılımcıların gebelik sayısı (gravida) ortalaması $3,48 \pm 2,56$ 'dır. Menopoz grubundaki kadınların gebelik sayısı ortalaması $4,89 \pm 2,42$, premenopozda olanların gebelik sayısı ortalaması $2,07 \pm 1,81$ 'dir. Menopozda olanların gebelik sayısı değerleri, premenopozda olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p < 0.05$).

Tüm katılımcıların doğum sayısı (parite) ortalaması $2,39 \pm 1,72$ 'dir. Menopoz grubundaki kadınların doğum sayısı ortalaması $3,20 \pm 1,65$, premenopozda olanların doğum sayısı ortalaması $1,57 \pm 1,39$ 'dur. Menopozda olanların doğum sayısı değerleri, premenopozda olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p < 0.05$).

Toplamda 54 kişi sigara kullanmaktadır (%33,75). Menopozda olanların sigara kullanma oranı (%18.8), premenopozda olanlardan (%48.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p < 0.05$).

160 katılımcıdan 116'sı normal doğum (NSD) yapmıştır. Menopoz grubundaki kadınların %92,50'si ($n=74$), premenopoz grubundaki kadınların ise %52,50'si ($n=42$) normal doğum yapmıştır. Menopozda olanların normal doğum yapma oranı, premenopozda olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p < 0.05$). Tüm katılımcıların genel özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Menopozda olan kadınların menopoz süreleri 1 ile 30 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 10.27 ± 7.07 ve medyanı 9 yıldır.

Menopozda olan kadınlara uygulanan vajinal yaşlanmanın günlük yaşama olan etkisi ölçeğinin sonuçlarına göre günlük yaşam aktiviteleri alt boyutu skoru sonuçları ortalama $3.52 \pm .93$ 'dür. Ölçeğin emosyonel iyilik alt boyutu skoru sonuçları ortalama $0.87 \pm .97$ 'dir. Ölçeğin cinsel fonksiyon alt boyutu skoru sonuçları ortalama 1.95 ± 1.43 'dür. Ölçeğin benlik kavramı ve beden imajı alt boyutu skoru sonuçları ortalama 1.05 ± 1.01 'dir.

Tablo 2: Menopoz ve premenopoz grupları arasında demografik özelliklerin değerlendirilmesi

		Menopoz	Premenopoz	Total	p
		Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş		57,41 $\pm$ 6,94	36,94 $\pm$ 9,58	47,18 $\pm$ 13,23	¹ 0,000*
VKİ		30,04 $\pm$ 5,37	26,36 $\pm$ 4,43	28,2 $\pm$ 5,25	¹ 0,000*
G (Gebelik sayısı) (medyan)		4,89 $\pm$ 2,42 (4,5)	2,08 $\pm$ 1,81 (2)	3,48 $\pm$ 2,56 (3)	² 0,000*
P (Doğum sayısı) (medyan)		3,2 $\pm$ 1,65 (3)	1,58 $\pm$ 1,39 (2)	2,39 $\pm$ 1,72 (2)	² 0,000*
		n (%)	n (%)	n (%)	
Sigara	Var	15 (%18,8)	39 (%48,8)	54 (%33,8)	³ 0,000*
	Yok	65 (%81,3)	41 (%51,2)	106 (%66,3)	
NSD (Normal doğum)	Yok	6 (%7,5)	38 (%47,5)	44 (%27,5)	³ 0,000*
	Var	74 (%92,5)	42 (%52,5)	116 (%72,5)	

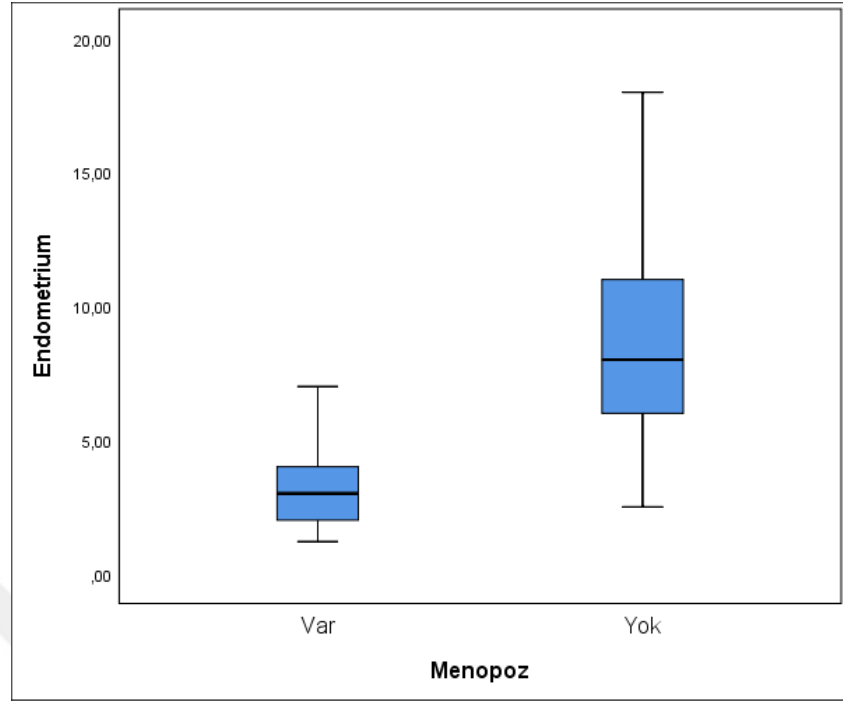
¹Student t Test

²Mann Whitney U Test

³Continuity (Yates) Düzeltmesi

*p<0.05

Tüm olguların endometrial kalınlık ortalaması 6.11 ± 3.88 mm'dir. Menopozda olan olguların endometrial kalınlık ortalaması 3.68 ± 2.51 mm iken premenopozda olan olguların endometrial kalınlık ortalaması 8.54 ± 3.46 mm'dir ve bu değerler kıyaslandığında endometrial kalınlık menopoz grubunda, premenopoz olan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 2).



Şekil 2: Menopoz ve premenopoz gruplarındaki olguların endometrial kalınlıklarının kıyaslanması

Tüm olgularda VHI total skoru ortalama değeri $14,76 \pm 7,50$ olarak tespit edilmiştir. Menopozda olan olgularda VHI total skor ortalama değeri $7,80 \pm 2,88$ iken premenopozda olan olgularda VHI total skor ortalama değeri $21,72 \pm 2,62$ olarak bulunmuştur. Menopoz olanların VHI total skor değerleri, premenopoz olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$) (Şekil 3, Tablo 3).

Vajinal elastikiyet için bütün olguların değerlerinin ortalaması $3,02 \pm 1,75$ olarak bulunmuştur. Vajinal elastikiyet değeri menopoz grubunda ($1,43 \pm ,76$) premenopoz olan gruba kıyasla ($4,61 \pm ,67$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p:0.000$; $p<0.05$).

Vajinal sıvı volümü için bütün olguların değerlerinin ortalaması $2,97 \pm 1,72$ olarak tespit edilmiştir. Menopoz olan grubun ortalama vajinal sıvı volümü değerleri ($1,40 \pm ,69$), premenopoz grubundan ($4,54 \pm ,69$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

Vajinal epitel bütünlüğü için bütün katılımcıların değerlerinin ortalaması $2,82 \pm 1,60$ olarak bulunmuştur. Menopoz grubunun ortalama vajinal epitel bütünlük

değerleri ($1,42\pm,76$), premenopoz grubundan ($4,21\pm,81$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

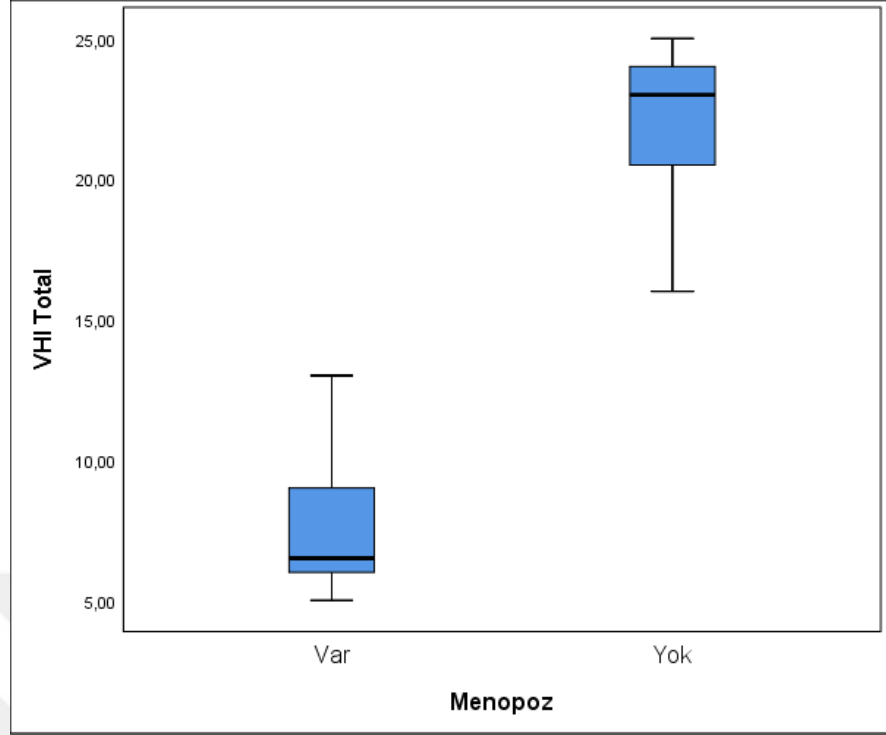
Vajinal nemlilik için bütün olguların değerlerinin ortalaması $2,97\pm1,76$ olarak bulunmuştur. Menopoz grubunun ortalama vajinal nemlilik değeri ($1,36\pm,68$), premenopoz grubundan ($4,59\pm,69$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0.000$; $p<0.05$).

Vajinal pH değeri için bütün olguların değerlerinin ortalaması $5,50\pm,65$ olarak bulunmuştur. Menopoz grubunun pH rakamsal değerleri ($5,92\pm,52$), premenopoz grubuna ($5,08\pm,49$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Menopoz ve premenopoz grupları arasında VHI total skoru parametrelerinin değerlendirilmesi

	Menopoz	Premenopoz	Total	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
VHI total skoru	7,8 $\pm$ 2,88 (6,5)	21,73 $\pm$ 2,62 (23)	14,76 $\pm$ 7,5 (15)	0,000*
Elastikiyet	1,43 $\pm$ 0,76 (1)	4,61 $\pm$ 0,67 (5)	3,02 $\pm$ 1,75 (3)	0,000*
Sıvı volümü	1,4 $\pm$ 0,69 (1)	4,54 $\pm$ 0,69 (5)	2,97 $\pm$ 1,72 (3)	0,000*
Epitel bütünlük	1,43 $\pm$ 0,76 (1)	4,21 $\pm$ 0,81 (4)	2,82 $\pm$ 1,6 (3)	0,000*
Nemlilik	1,36 $\pm$ 0,68 (1)	4,59 $\pm$ 0,69 (5)	2,98 $\pm$ 1,76 (3)	0,000*
pH (rakamsal değer)	5,92 $\pm$ 0,52 (6)	5,08 $\pm$ 0,49 (5)	5,5 $\pm$ 0,65 (5,5)	0,000*

Mann Whitney U Test * $p<0.05$



Şekil 3: Menopozda olan ve olmayan kadınlar arasında VHI total skorlarının kıyaslanması.

Menopozda olan kadınların ve premenopoz grubundaki kadınların arasında transabdominal ultrasonografi ile ölçülen parametrelerin karşılaştırması Tablo 4’de gösterilmiştir. Tüm katılımcılara bakıldığında ortalama TVT değeri $8,46 \pm 2,81$ ’dir ve ortalama TMT değeri $1,82 \pm 0,66$ ’dır.

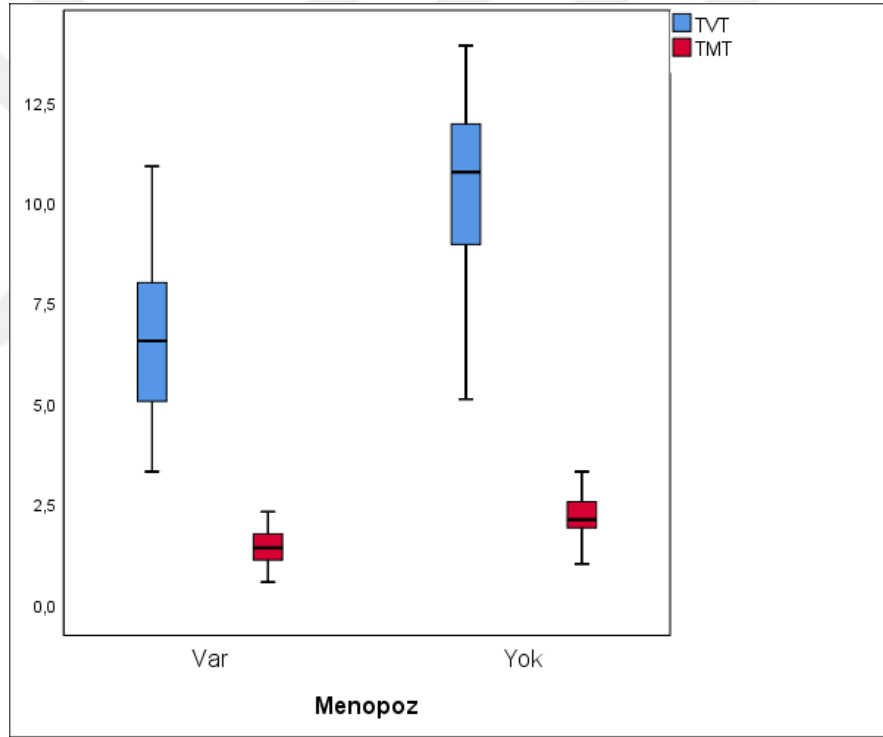
TVT değeri menopozda olan kadınlarda ortalama $6,55 \pm 2,00$ ölçülmüş olup premenopozda olan kadınlarda ölçülen ortalama $10,37 \pm 2,11$ olan değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

TMT değeri ise menopozda olan kadınlarda ortalama $1,46 \pm 0,50$ olarak ölçülmüştür ve premenopozda olan kadınlarda ölçülen ortalama $2,19 \pm 0,60$ olan değerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$) (Tablo 4, Şekil 4).

Tablo 4: Menopoz ve premenopoz grupları arasında vaginal kalınlıkların değerlendirilmesi

	Menopoz	Premenopoz	Total	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
TVT (Total vajinal kalınlık)	6,55±2	10,37±2,11	8,46±2,81	¹ 0,000 *
TMT (Total mukozal kalınlık)	1,46±0,5	2,19±0,6	1,82±0,66	² 0,000 *
(medyan)	(1,4)	(2,1)	(1,8)	

¹Student t Test ²Mann Whitney U Test *p<0.05



Şekil 4: Menopozda olan ve olmayan gruplarda TVT ve TMT ölçümlerinin kıyaslanması

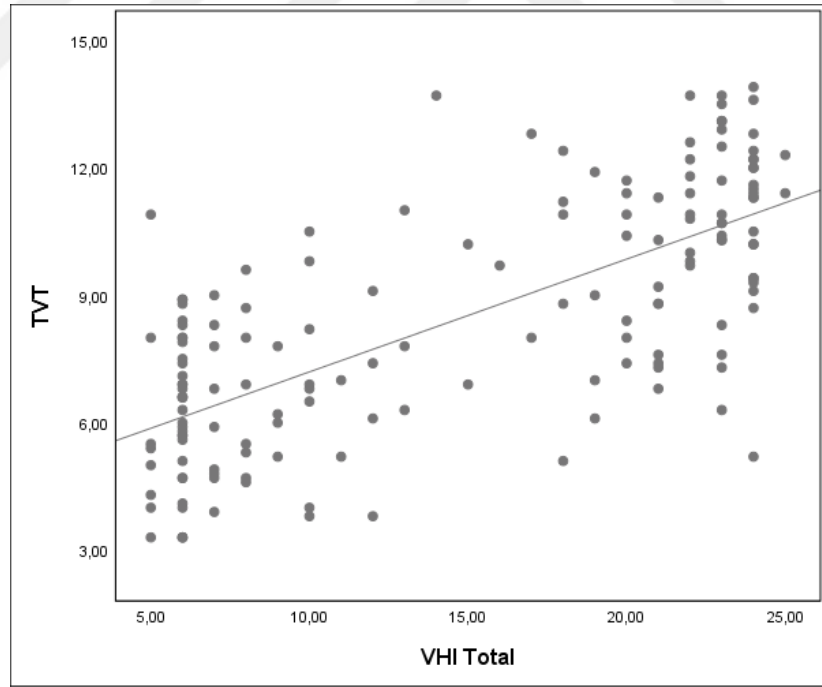
Tablo 5’de Spearman Korelasyon Testi sonuçlarının yorumlanmasına bakıldığında; tüm katılımcılarda TVT değerleri ile pH değerleri arasında ters yönlü, %53 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). TVT değerleri ile VHI total skoru değerleri arasında pozitif yönlü, %71 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05) (Şekil 5). TMT

değerleri ile pH değerleri arasında ters yönlü, %50.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$). TMT değerleri ile VHI total skoru değerleri arasında pozitif yönlü, %59.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.000$; $p<0.05$) (Tablo 5, Şekil 6).

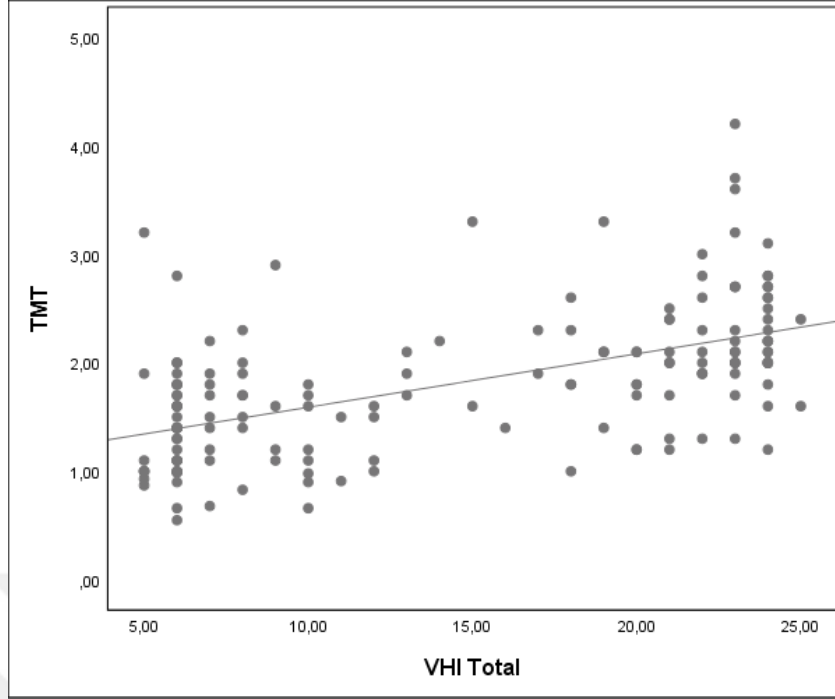
Tablo 5: Tüm hastalarda TVT ve TMT parametreleri ile PH ve VHI total skoru arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

		TVT	TMT ⁺
pH (rakamsal değer)	r	-0,530	-0,503
	p	0,000*	0,000*
VHI total skoru	r	0,710	0,591
	p	0,000*	0,000*

Pearson Korelasyon Analizi ⁺SpearmanRho Korelasyon Analizi * $p<0.05$



Şekil 5: Tüm olguların VHI total skor değerleri ile TVT değerlerinin korelasyonu



Şekil 6: Tüm olgularda VHI total skor değerleri ile TMT değerlerinin korelasyonu

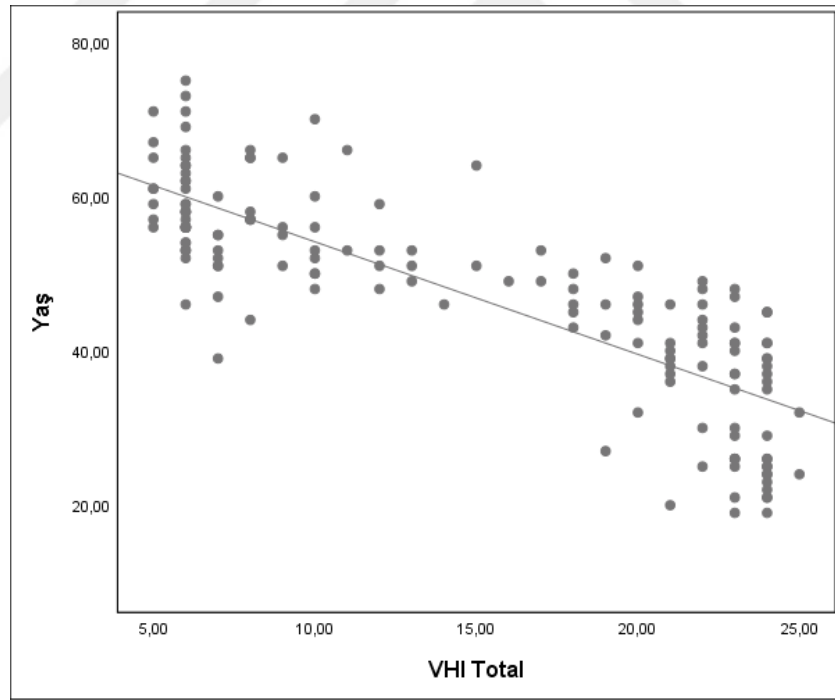
Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildiğinde; tüm olgularda TVT değerleri ile yaş arasında ters yönlü, %63,5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,001$). Tüm olgularda TVT değerleri ile menopoş süresi arasında ters yönlü, %24,2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,030$). Tüm olgularda TMT değerleri ile yaş arasında ters yönlü, %59,8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,001$). Tüm olgularda TMT değerleri ile menopoş süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p<0,206$) (Tablo 6).

Tüm olgularda pH ile yaş arasında pozitif yönlü, %71,9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,001$). Menopoş süresi ile pH değerleri arasında pozitif yönlü, % 38,2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,001$). Tüm olgularda VHI total skoru değeri ile yaş arasında ters yönlü, %85,9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,001$) (Şekil 7). VHI total skoru değeri ile menopoş süresi arasında ters yönlü, %40,1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,001$) (Tablo 6, Şekil 8).

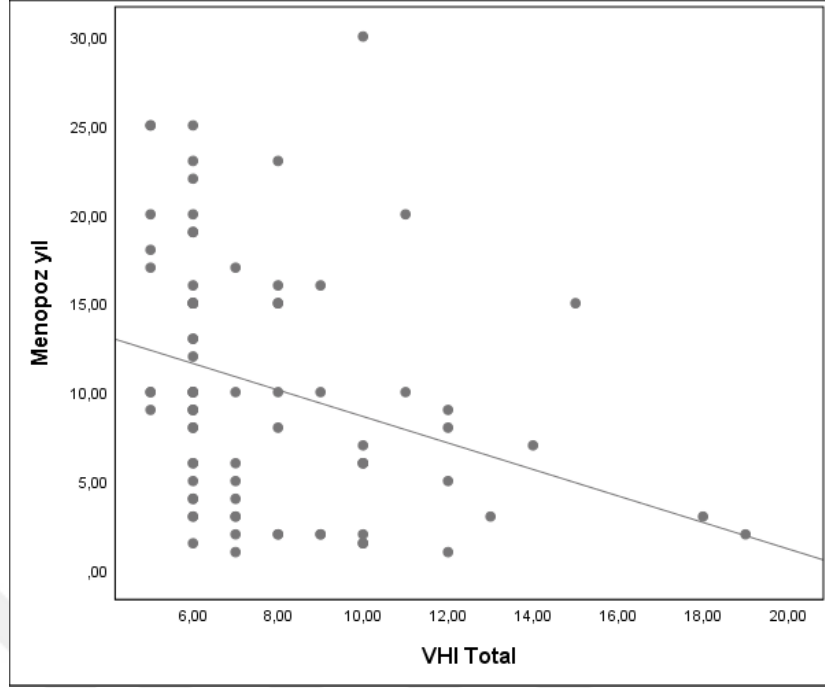
Tablo 6: Tüm olgularda TVT, TMT, pH ve VHI total skoru değerleri ile yaş ve menopoz yılı arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

		Yaş	Menopoz yılı
TVT	r	-0,635	-0,242
	p	<0,001	0,030
TMT	r	-0,598	-0,143
	p	<0,001	0,206
pH (gerçek değer)	r	0,719	0,382
	p	<0,001	<0,001
VHI Index total	r	-0,859	-0,401
	p	<0,001	<0,001

Spearman Korelasyon Testi



Şekil 7: Tüm olgularda yaş ile VHI total skoru değerlerinin korelasyonu



Şekil 8: Tüm olgularda menopoz yılı ile VHI total skoru değerlerinin korelasyonu

Tablo 7’de Pearson korelasyon analizi kullanılarak her iki grup için ayrı ayrı yaş ve VKİ parametreleri ile TAUSG bulguları, pH ve VHI total skoru arasındaki korelasyona bakıldığında;

Menopoz grubunda;

Yaş ile pH değerleri arasında pozitif yönlü, %31.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.005$; $p<0.05$). Yaş ile VHI total skoru değerleri arasında ters yönlü, %30 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.007$; $p<0.05$). Yaş ile TVT değerleri arasında ters yönlü, %19.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur. Yaş ile TVT ve TMT parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

VKİ ile TVT, TMT, pH ve VHI total skoru parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Premenopoz grubunda;

Yaş ile TMT değerleri arasında ters yönlü, %22.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.049$; $p<0.05$). Yaş ile pH değerleri arasında

pozitif yönlü, %42.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Yaş ile VHI total skoru değerleri arasında ters yönlü, %58.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Yaş ile TVT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

VKİ ile pH değerleri arasında pozitif yönlü, %31.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.004; p<0.05). VKİ ile VHI total skoru değerleri arasında ters yönlü, %33.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.002; p<0.05). VKİ ile TVT ve TMT parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7: Gruplarda ayrı ayrı yaş ve VKİ parametreleri ile TVT, TMT, pH ve VHI total skoru parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

			Yaş	VKİ
Menopoz	TVT	r	-0,198	-0,046
		p	0,078	0,687
	TMT	r	-0,185	-0,131
		p	0,101	0,246
	pH (rakamsal değer)	r	0,311	0,080
		p	0,005*	0,482
	VHI total skoru	r	-0,300	0,010
		p	0,007*	0,927
Premenopoz	TVT	r	-0,080	-0,022
		p	0,481	0,845
	TMT	r	-0,221	-0,128
		p	0,049*	0,257
	pH (rakamsal değer)	r	0,424	0,318
		p	0,000*	0,004*
	VHI total skoru	r	-0,589	-0,336
		p	0,000*	0,002*

Pearson Korelasyon Analizi

*p<0.05

Tablo 8’de her iki grup için ayrı ayrı sigara kullanımı ve NSD sayısı ile TAUSG bulguları, VHI total skoru ve pH arasında kıyaslama yapıldığında;

Menopoz grubunda;

Sigara kullananların pH değerleri, kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.005$; $p<0.05$). Sigara kullananlar ve kullanmayanlar arasında TVT, TMT ve VHI total skoru parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Normal doğum yapanlar ve yapmayanlar arasında TVT, TMT, pH ve VHI total skoru parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Premenopoz grubunda;

Sigara kullananların TMT değerleri, kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.007$; $p<0.05$). Sigara kullananlar ve kullanmayanlar arasında TVT, pH ve VHI total skoru parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Normal doğum yapanların VHI total skoru değerleri, normal doğum yapmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.008$; $p<0.05$). Normal doğum yapanlar ve yapmayanlar arasında TVT, TMT ve pH parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplarda ayrı ayrı sigara kullanımına ve NSD varlığına göre TVT, TMT, VHI total skoru ve pH parametrelerinin değerlendirilmesi

		TVT		TMT	VHI total skoru	pH (rakamsal değer)
		Ort±SS	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
Menopoz	Sigara	Var	5,81±2,21	1,35±0,54 (1,3)	7,4±1,92 (7)	5,59±0,46 (5,5)
		Yok	6,72±1,92	1,49±0,5 (1,4)	7,89±3,06 (6)	5,99±0,51 (6)
		p	¹ 0,114	² 0,447	² 0,888	² 0,005*
	NSD (Normal doğum)	Yok	7,25±3,44	1,58±0,41 (1,6)	8,83±3,19 (8,5)	5,63±0,48 (5,8)
		Var	6,49±1,86	1,45±0,51 (1,4)	7,72±2,86 (6)	5,94±0,52 (6)
		p	¹ 0,375	² 0,360	² 0,260	² 0,135
Premenopoz	Sigara	Var	10,68±2,12	2,35±0,64 (2,3)	21,67±2,69 (23)	5,13±0,51 (5)
		Yok	10,09±2,08	2,03±0,53 (2)	21,78±2,58 (23)	5,04±0,47 (5)
		p	¹ 0,212	² 0,007*	² 0,926	² 0,759
	NSD (Normal doğum)	Yok	10,3±1,97	2,22±0,58 (2,2)	22,5±2,02 (23)	5,01±0,41 (5)
		Var	10,44±2,25	2,15±0,63 (2,1)	21,02±2,91 (22)	5,15±0,55 (5)
		p	¹ 0,776	² 0,379	² 0,008*	² 0,215

¹Student t Test

²Mann Whitney U Test

*p<0.05

Sadece menopoz grubuna uygulanan DIVA ölçeğinin alt grupları ile TVT, TMT, pH ve VHI total skoru değerleri arasındaki korelasyonu saptamak için yapılan Spearman Rho korelasyon analizi sonuçlarının yorumlanması Tablo 9’da verilmiştir.

Buna göre; Ölçeğin günlük yaşam aktiviteleri alt boyutu değerleri ile TVT, TMT, pH ve VHI total skoru parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05). Ölçeğin emosyonel iyilik alt boyutu değerleri ile TVT, TMT, pH ve VHI total skoru parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05). Ölçeğin cinsel fonksiyon alt boyutu değerleri ile TVT, TMT, pH ve VHI total skoru parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05). Ölçeğin benlik kavramı ve beden imajı alt boyutu değerleri ile TVT, TMT, pH ve VHI total skoru parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 9).

Tablo 9: Menapoz grubunda anket-günlük, emosyon, cinsel ve benlik parametreleri ile TVT, TMT, pH ve VHItotal parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

		Anket-Günlük	Anket-Emosyon	Anket-Cinsel	Anket-Benlik
TVT	r	-0,026	0,040	0,082	0,088
	p	0,820	0,726	0,469	0,437
TMT⁺	r	-0,147	0,094	0,111	0,158
	p	0,192	0,409	0,329	0,163
pH (rakamsal değer) ⁺	r	-0,033	-0,017	0,141	0,020
	p	0,772	0,883	0,211	0,859
VHI total⁺	r	-0,219	0,145	-0,036	0,120
	p	0,051	0,199	0,748	0,288
<i>Pearson Korelasyon Analizi</i>		<i>⁺SpearmanRho Korelasyon Analizi</i>			

5. TARTIŞMA

Menopozun genitoüriner sendromu, postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen azalmasına bağlı alt üriner sistem ve genital sistemde görülen değişiklikleri kapsayan bir tabir olarak son yıllarda vulvovajinal atrofi ve atrofik vajinit tabirleri yerine kullanılmaktadır (3). Menopoz süresi arttıkça semptomların da artması beklenir. Kadınların yaşam kalitesini etkileyen vajinada ve vulvada yanma, kaşıntı, kuruluk cinsel ilişkide zorluk benzeri semptomlar ve tedavi yöntemleri literatürde fazlaca çalışma yapılan alanlardır. Fakat semptomlara yol açan değişiklikleri objektif olarak değerlendiren yöntem arayışı sürmektedir. Pelvik tabanda kullanımı yaygınlaşan ultrasonografi ile vajina kalınlığı ölçülebilmektedir. Biz çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadın gruplarında transabdominal ultrasonografi ile vajinanın total kalınlığı ve mukoza kalınlıklarını kıyaslamayı, bu ölçümlerin muayenede değerlendirilen VHI, pH ve subjektif semptomları değerlendiren vajinal yaşlanmanın günlük etkisi ölçeği ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Menopozun genitoüriner sendromu sıklıkla hekim tarafından sorgulandığında kadınların dile getirdiği yanma, akıntı, kaşıntı, kuruluk, irritasyon, cinsel ilişkide ağrı gibi semptomlar ile kendini ortaya koyar. Muayenede vajinada izlenen değişiklikler tanıda yardımcıdır. Fakat GSM değerlendirilmesinde yaygın kullanılan objektif metot yoktur. Bilimsel çalışmalarda sıklıkla kullanılan objektif yöntemler olarak sitoloji ile vajinal hücrelerin değerlendirilmesi vajinal maturasyon indeksi ve vajinal pH ölçümü sayılabilir (102). Biz çalışmamızda VHI skorunun bir parçası olan pH ölçümünü hem VHI skoru içinde hem de rakamsal değer olarak değerlendirdik. Kliniğimizde vajinal maturasyon indeksinin, rutinde yapılan Pap-smear testinin bir parçası olarak değerlendirilmesi artık terk edildiği için çalışmamızda sitoloji değerlendirmesi yapmadık. Davila ve ark. vajinal semptomlar ile vajinal maturasyon indeksi arasında korelasyon gösterememiştir. VHI ile vajinal maturasyon indeksi arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon bildirmişlerdir (106). Bizim çalışmamızda objektif değerlendirme amacıyla kullandığımız pH ise Simon ve ark. tarafından yapılan çalışmada süperfisial ve parabazal hücre oranları ile, semptomlarla ve VHI ile korele bulunmuştur (107). Al-Saqi ve ark. vajinal biyopsi yaparak

tedavinin vajina üzerine etkisini sitoloji ve histoloji inceleyerek yaptıkları çalışmalarında histolojik olarak epiteldeki hücre katmanı sayısı ve glikojen düzeyi gibi parametrelerin sadece hücre maturasyonunu değerlendirmekten daha bilgilendirici olabileceğini belirtmişlerdir (108). Literatürde bilimsel çalışmalarda objektif değerlendirme parametresi olarak sıklıkla kullanılan pH ve maturasyon indeksi vajina epitelinin histolojik yapısı hakkında sınırlı bilgi vermektedir.

Postmenopozal kadınların kendi semptomlarını subjektif olarak değerlendirdiği çok sayıda anket çalışmalarda kullanılmaktadır. Sonia ve ark. GSM' nin klinik çalışmalarda değerlendirilmesinde kullanılan metotları derledikleri çalışmalarında birçok farklı subjektif değerlendirme olduğunu vurgulamış. Belirgin şekilde öne çıkan bir anket/sorgu olmamasına rağmen Most Bothersome Symptom (MBS) ve Female Sexual Function Index (FSFI) ve Verbal Rating Scale (VRS) bahsi geçen bazı anketlerdir. Biz çalışmamızda sadece cinsel fonksiyona etkisini değil daha kapsamlı etkilerini de sorgulamak amacıyla 2015 yılında Huang ve ark. tarafından geliştirilmiş Day to day Impact of Vaginal Aging anketinin 2018 yılında Türkçe validasyonu yapılmış halini kullandık (104,105). Vajinal yaşlanmanın etkilerinin günlük yaşam aktiviteleri, ruhsal iyilik durumu, cinsel fonksiyon ve benlik algısı ve beden imajı alt gruplarında farklı sorularla değerlendirildiği bu ankete verilen yanıtlar, özellikle günlük yaşam aktivitelerine etki alanında maksimum 4 puan üzerinden ortalama 3.52 puanlık etki ile en belirgin olumsuz sonuçları verirken, cinsel fonksiyonlara olumsuz etki 1.95 puan ile orta düzeyde, benlik algısı ve beden imajına olumsuz etki 1.05 puan, ruhsal iyilik durumuna olumsuz etki 0.87 puan daha az düzeyde ölçülmüştür.

Vajinal kalınlığının ultrasonografik ölçümü konusunda literatürde bilinen ilk çalışma Panayi ve ark.'ın 2010 yılında yayınladığı çalışmadır. Çalışmacılar transvajinal prob kullanarak vajina ön duvarında 3 noktadan ve vajina arka duvarında 3 noktadan ölçümler yapmışlardır (1). Gözlemciler arası ve gözlemci içi uyumun iyi düzeyde bulunduğu çalışmada ayrıca kadavradan alınan histolojik örnek ve ultrasonografik ölçüm, histolojik örnek için yapılan işlemlerdeki küçülme dikkate alınarak kıyaslandığında uyumlu olarak değerlendirilmiş ve vajinal kalınlık ölçümü için uygun bir yöntem olarak bildirilmiştir (1). Balica ve ark.'nın 2016 yılında tanımladıkları yöntem ise transabdominal yolla vajinal kalınlık ölçümünü tarif

etmektedir (2). Biz de çalışmamızda bu çalışmada tarif edilen tekniği kullandık. Transvajinal ölçümdeki farklı noktalardan alınması gereken 6 ölçüme göre tek planda tek seferde alınabilen ölçüm uygulayıcı için daha pratiktir. Bu ölçüm planı mesane duvar kalınlığının ve detrusor duvar kalınlığının transabdominal yolla ölçüldüğü trigon üzerindeki sagittal planda yapıldığı için daha önce bu ölçümlerde tecrübesi olan uygulayıcı için kolaylıkla öğrenilen bir ölçümdür (2). Bu çalışma 22-69 yaş arası (ortalama 44.3 ± 11.8) 69 kadın ile yapılmıştır ve TVT ortalama değeri 14.5 mm ($\pm 4.2 \text{ mm}$), TMT ortalama değeri ise 1.4 mm ($\pm 0.4 \text{ mm}$) olarak bildirilmiştir (2). Bu ilk tanımlayıcı çalışmada çalışmaya dahil edilen kadınlarda menopoz durumu dikkate alınmamıştır (2). Balica ve ark.'nın bir sonraki çalışmasında ise vajinal kalınlığın menopoz durumu ile ilişkisini tespit etmek amaçlanmış ve çalışmalarına yaşları 18-70 arasında değişen 21 postmenopozal kadını (ortalama yaş: 58.9 ± 5.9) ve 54 premenopozal kadını (ortalama yaş : 37.9 ± 9.3) dahil etmişlerdir (109). Premenopozal kadınlarda; TVT ortalama 15.3 mm , TMT ortalama 1.4 mm , postmenopozal kadınlarda; TVT ortalama 12.3 mm , TMT ortalama 1.3 mm olarak bildirilmiştir. Çalışmacılar TVT'nin premenopoz ve postmenopoz gruplarda anlamlı fark gösterirken TMT de bu farkın görülmediği sonucunu vurgulamıştır (109).

Kanmaz ve ark. 2020 yılında yayınladıkları, 60 premenopozal genç kadın (yaş 24-35) ve 60 postmenopozal kadın olmak üzere toplam 120 kadının dahil olduğu çalışmalarında menopozdaki vajinal atrofinin tanısında transabdominal ultrasonografinin yerini incelemişlerdir (110). Postmenopozal gruptaki tüm kadınların vajinal sürüntüsünde atrofi bulguları teyit edilmiştir. Transabdominal ultrasonografi ile Balica ve ark.'nın tarif ettiği teknikle total vajinal kalınlık ve total mukozal kalınlık ölçümü yapılmıştır. Bu çalışmada Total vajinal kalınlık (TVT) ortalaması postmenopozal kadınlarda $8,11 \pm 0,5 \text{ mm}$ olarak, premenopozal kadınlara $11,7 \pm 4,6 \text{ mm}$ olarak bildirilmiş, postmenopozal kadınlarda istatistiksel olarak daha ince TVT ölçümü tespit edilmiştir (110). Vajinal atrofinin tespitinde TVT'nin eşik değeri 8.55 mm (%61,90 duyarlılık, %88,89 özgüllük) olarak hesaplanmıştır (110). Aynı çalışmada gruplar arasında TMT ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (premenopozal; ortalama 1.8 ± 0.65 , postmenopozal; ortalama 1.3 ± 0.65) (110). Biz çalışmamızda hem TVT hem TMT ölçümlerini postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre anlamlı olarak ince tespit ettik (TVT

premenopozal kadınlarda ortalama 10.37 ± 2.11 iken postmenopozal kadınlarda ortalama 6.55 ± 2 'dir; TMT premenopozal kadınlarda ortalama 2.19 ± 0.6 iken postmenopozallerde 1.46 ± 0.5 'dir). Kanmaz ve ark. çalışmalarının postmenopoz grubuna sadece vajinal semptomları olan ve sürüntüde atrofi bulguları olan kadınları dahil etmişlerdir (110).

Balica ve ark.'nın daha yakın tarihli bir başka çalışması ise postmenopozal kadınlarda semptomlar ile vajinal kalınlık ölçümlerinin ilişkisini incelemeyi amaçlamıştır (111). Çalışmalarına 44 postmenopozal kadını dahil etmiş ve vulvovajinal semptom sorgu formundan uyarlanmış sorular ile kuruluk, kaşıntı, yanma, dispareni benzeri semptomları olan ve olmayan olarak kadınları ayırmışlardır (111). Çalışmacılar pilot çalışma olarak yaptıkları ve power analizi yapılmamış olan bu çalışma sonucunda semptomatik ve asemptomatik kadınlar arasında TVT ve TMT ölçümlerinde anlamlı fark tespit edememiştir (111). Dolayısıyla kadınların GSM semptomlarının varlığı ve ağırlığını değerlendirmede tek seferlik abdominal ultrasonografiyi bir yöntem olarak önerememişlerdir (111). Biz de çalışmamızda GSM semptomları ile vajinal kalınlıkların ilişkisini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla postmenopozal kadınlara vajinal yaşlanmanın günlük yaşama etkisi anketini uyguladık. Anketin hiçbir alt boyutunun skorunun TVT ve TMT ölçümü ile anlamlı korelasyonunu tespit edemedik.

Obezitenin endojen östrojen düzeylerini artırdığı bilgisi doğrultusunda postmenopozal kadınlarda VKİ yüksekliği ile vajina kalınlığı arasında bağlantı olabileceği öngörüsüyle çalışmamızda bu ilişkiyi de araştırdık. Premenopozal ve postmenopozal kadınlar kendi grupları içinde değerlendirilerek VKİ ile vajinal kalınlık ölçümleri arasında korelasyon araştırdığımızda her iki grupta VKİ ile TVT ve TMT arasında korelasyon izlenmedi. Balica ve ark. sadece postmenopozal kadınlarla yaptıkları çalışmalarında GSM semptomları olmayan kadınlarda VKİ'nin daha düşük tespit edildiğini bildirmişlerdir, vajinal kalınlık ölçümleri ile korelasyonu değerlendirilmemiştir (111).

Çalışmamızın limitasyonları gözden geçirildiğinde deskriptif amaçla yapılan çalışmada olguların toplumdan seçilmesi daha ideal olabilirdi. Biz olguları jinekoloji polikliniğine pap-smear aldırarak veya rutin jinekolojik kontrolünü yaptırmak için gelen hasta popülasyonundan seçerek ve dışlanma kriterlerine uygun hastaları dahil

ederek, topluma benzer bir grup ile çalışmayı yaptık. Vajinal atrofiyi değerlendiren çalışmaların bir kısmında objektif bir yöntem olarak kullanılan vajinal maturasyon indeksini kliniğimizde rutin pap-smear değerlendirmesinin bir parçası olmaması nedeniyle dahil etmedik. Çalışmamızda kullandığımız VHI skorunun alt bileşeni olan pH değeri ile bu objektif değerlendirmeyi sağladığımızı düşünüyoruz. Çalışmanın sadece beyaz ırka mensup lokal bir grup kadınla yapılması benzer grup kadınlar için bilgilendirici iken daha geniş popülasyonlara uygunluğu bilinmemektedir. Çalışmamızda tüm ölçümlerin aynı araştırmacı tarafından yapılmasının gözlemciler arası varyasyonları engellediğini düşünüyoruz.

Menopozda östrojen azalması ile birlikte kadınların önemli bir kısmında yaşam kalitesini etkileyen olumsuz semptomların görüldüğü GSM'nin jinekoloji pratiğinde tanı alması ve tedavi edilmesi yaşanan nüfusla birlikte daha da önem kazanmaktadır. Kadınların semptomları ile muayene bulguları her zaman örtüşmeyebilir. Semptom sorgulanması halen tanıda önemli yer tutmaktadır. Spekulum muayenesinde bulguların izlenmesi özellikle de bulguların ileri düzeyde olduğu, vajina çapının daralıp elastikiyetini kaybettiği, epitel yüzeyinin aşırı frajil olduğu kadınlarda mümkün olmayabilir veya hasta açısından rahatsız edici ve ağrılı olabilir. Çalışmamızda spekulum muayene bulguları (VHI skoru) ile vajinal kalınlık ölçümleri arasında korelasyon izlenmiş olması spekulum muayenesinin zorlukla yapılabildiği bu grup hastalarda TAUSG ile vajinal atrofinin değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Semptom sorgu ölçekleri ile vajinal kalınlık ölçümleri arasında çalışmamızda ve literatürde korelasyon izlenmemiş olması katılımcı sayısının kısıtlılığı ile açıklanabileceği gibi vajinal atrofi halinin her zaman semptom ile örtüşmemesinden de kaynaklanabilir. Biz ultrasonografik vajinal kalınlık ölçümünün günlük jinekoloji pratiğinde semptom sorgulaması veya spekulum muayenesinin yerini alacak bir alternatif olarak kullanılacağını düşünmüyoruz. Vajinal atrofiyi objektif değerlendirmede biyopsi alınıp histoloji değerlendirilmesi az sayıda çalışmada kullanılan altın standart olarak kabul edilirse, ona yakın invazif olmayan bir objektif değerlendirme yöntemi ihtiyacı mevcuttur. Son yıllarda literatürde GSM'nin tedavisi ile ilgili farmakolojik, ısı ve enerji bazlı tedavi seçeneklerinin başarılarını ölçen yayınlar artmaktadır. Transabdominal ultrasonografinin tedavi yanıtlarını değerlendirmede kullanımı ile ilgili çalışmalar bu konuda objektif bir

ölçüm yöntemi olarak kullanımı konusunda aydınlatıcı olabilir. Vajinal kalınlığın yıllar içerisinde doğal değişimi ve tedavi sonrası değişimi gelecek çalışmalara konu olabilir.



6. SONUÇ

Transabdominal ultrasonografi ile ölçülen total vajinal kalınlık (TVT) ve total mukozal kalınlıklar (TMT) postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla anlamlı düzeyde incedir. Bu kalınlıklar muayene bulgularını değerlendiren VHI skoru ve pH değeri ile koreledir. Postmenopozal kadınlarda GSM semptomlarının değerlendirildiği vajinal yaşlanmanın günlük yaşama etkisi sorgu ölçeği skorları TVT, TMT, VHI ve pH ile korelasyon göstermemektedir.

Ürojinekolojide kullanımı yaygınlaşan ultrasonografi vajinal kalınlığın değerlendirilmesinde de kullanılabilecek hasta için rahatsız edici olmayan, uygulanması kolay ve muayene bulguları ile uyumlu sonuç veren bir yöntemdir. Toplum tabanlı geniş kadın grupları ile yapılacak çalışmalar ile ölçümlerin standardizasyonu sağlanarak gelecekte vajinal atrofinin değerlendirilmesinde objektif bir yöntem olarak yer alacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Panayi DC, Digesu GA, Tekkis P, Fernando R, Khullar V. Ultrasound measurement of vaginal wall thickness: a novel and reliable technique. *Int Urogynecology J*. 2010;21(10):1265-70.
2. Balica A, Schertz K, Wald-Spielman D, Egan S, Bachmann G. Transabdominal sonography to measure the total vaginal and mucosal thicknesses. *J Clin Ultrasound JCU*. 2017;45(8):461-4.
3. Portman DJ, Gass MLS, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause N Y N*. 2014;21(10):1063-8.
4. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, vd. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):70-83.
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, vd. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause N Y N*. 2012;19(4):387-95.
6. Heron MP, Tejada-Vera B. Deaths: Preliminary Data for 2006. *Natl Vital Stat Rep*. 2008;56(16):1.
7. Gold EB. Factors Associated with Age at Natural Menopause in a Multiethnic Sample of Midlife Women. *Am J Epidemiol*. 2001;153(9):865-74.
8. Ozdemir O, Cöl M. The age at menopause and associated factors at the health center area in Ankara, Turkey. *Maturitas*. 2004;49(3):211-9.
9. De Bruin JP, Bovenhuis H, Van Noord PA, Pearson PL, Van Arendonk JAM, Te Velde ER, vd. The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod*. 2001;16(9):2014-8.
10. He C, Kraft P, Chen C, Buring JE, Paré G, Hankinson SE, vd. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet*. 2009;41(6):724-8.
11. Weel AE, Uitterlinden AG, Westendorp IC, Burger H, Schuit SC, Hofman A, vd. Estrogen receptor polymorphism predicts the onset of natural and surgical menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3146-50.
12. Stock D, Knight JA, Raboud J, Cotterchio M, Strohmaier S, Willett W, vd. Rotating night shift work and menopausal age. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2019;34(3):539-48.
13. Hugh S Taylor, Marc A Fritz, Lubna Pal, Emre Seli. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9. bs. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
14. Fleming LE, Levis S, LeBlanc WG, Dietz NA, Arheart KL, Wilkinson JD, vd. Earlier age at menopause, work, and tobacco smoke exposure. *Menopause N Y N*. 2008;15(6):1103-8.
15. Ertunc D, Tok EC, Aytan H, Gozukara YM. Passive smoking is associated with lower age at menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2015;18(1):47-52.

16. Nelson LM. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606-14.
17. Roberts H, Hickey M. Managing the menopause: An update. *Maturitas*. 2016;86:53-8.
18. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, vd. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001;76(5):874-8.
19. Hale GE, Manconi F, Luscombe G, Fraser IS. Quantitative measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle- and late-reproductive age and the menopausal transition. *Obstet Gynecol*. 2010;115(2 Pt 1):249-56.
20. Metcalf MG, Livesey JH. Gonadotrophin excretion in fertile women: effect of age and the onset of the menopausal transition. *J Endocrinol*. 1985;105(3):357-62.
21. Cömert NB. Cerrahi Menopoza Giren Hastalarla Doğal Menopoza Giren Hastalar Arasında Cinsel Fonksiyonların Ve Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]. [İstanbul]: T.C.Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği; 2019.
22. Kızıltepe S. Hormon Tedavisi Alan Prenenapozal Ve Postmenapozal Kadınların Mamografi Bulgularındaki Değişiklikler [Uzmanlık Tezi]. [Adana]: TC Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum; 2006.
23. Prof.Dr. Turgay Atasü, Prof.Dr. Ümit Özekici, Doç.Dr. Nezih Hekim. Menopoz Tedavisi ve Kanseri. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001.
24. Ertüngealp e., Seyisoğlu H. Klimakterum ve Menopoz. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitapevi; 1996. 1319-1351 s.
25. SHERMAN BM, WEST JH, KORENMAN SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42(4):629-36.
26. Berek JS, editör. Berek & Novak's gynecology. 16th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. 1 s.
27. Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD. Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1982;59(6):680-6.
28. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Menopause and postmenopausal hormone therapy. C. 5. Clinical gynecologic endocrinology and infertility; 1994. 583-649 s.
29. Parker Jr CR, Slayden SM, Azziz R, Crabbe SL, Hines GA, Boots LR, vd. Effects of aging on adrenal function in the human: responsiveness and sensitivity of adrenal androgens and cortisol to adrenocorticotropin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):48-54.
30. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2832-8.
31. Jabara S, Christenson LK, Wang CY, McAllister JM, Javitt NB, Dunaif A, vd. Stromal cells of the human postmenopausal ovary display a distinctive biochemical and molecular phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):484-92.

32. Sluijmer AV, Heineman MJ, De Jong FH, Evers JL. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(7):2163-7.
33. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Gomez J-L, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2396-402.
34. Jiroutek MR, Chen MH, Johnston CC, Longcope C. Changes in reproductive hormones and sex hormone-binding globulin in a group of postmenopausal women measured over 10 years. *Menopause N Y N.* 1998;5(2):90-4.
35. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 12B:14-24.
36. Avis NE, Brockwell S, Colvin A. A universal menopausal syndrome? *Am J Med.* 2005;118 Suppl 12B:37-46.
37. Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids.* 2011;76(7):627-35.
38. Randolph JF, Zheng H, Sowers MR, Crandall C, Crawford S, Gold EB, vd. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):746-54.
39. (Baruch) Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. Histopathological Findings in 226 Women with Post-Menopausal Uterine Bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(1):41-3.
40. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(9):799-816.
41. Bulletins—Gynecology COP. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):176-85.
42. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000;96(3):351-8.
43. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, vd. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health.* 2006;96(7):1226-35.
44. Casper RF, Yen SSC. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985;22(3):293-312.
45. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):489-501.
46. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):1003-13.
47. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):264-72.

48. Huang AJ, Subak LL, Wing R, West DS, Hernandez AL, Macer J, vd. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flushes in women. *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1161-7.
49. Yıldırım A, Hassa H. Menopozda oluşan fizyolojik değişiklikler. *Klin Menopoz Değerlendirme Ve Önetim Organon.* 1996;1-13.
50. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause N Y N.* 2003;10(1):19-28.
51. Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause N Y N.* 2007;14(5):826-9.
52. Juang K-D, Wang S-J, Lu S-R, Lee S-J, Fuh J-L. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas.* 2005;52(2):119-26.
53. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Skudlarski P, Mencl WE, vd. Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA.* 1999;281(13):1197-202.
54. Resnick SM, Maki PM, Golski S, Kraut MA, Zonderman AB. Effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and neuropsychological performance. *Horm Behav.* 1998;34(2):171-82.
55. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, vd. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(20):2663-72.
56. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):519-35.
57. Raglan GB, Schulkin J, Juliano LM, Micks EA. Obstetrician-gynecologists' screening and management of depression during perimenopause. *Menopause N Y N.* 2020;27(4):393-7.
58. Xiao C, Mou C, Zhou X. [Effect of mindfulness meditation training on anxiety, depression and sleep quality in perimenopausal women]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2019;39(8):998-1002.
59. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, vd. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause N Y N.* 2018;25(10):1069-85.
60. Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, Hammond J-A, McMillan A, Vongsa R, vd. Vaginal Microbiome and Epithelial Gene Array in Post-Menopausal Women with Moderate to Severe Dryness. Highlander SK, editör. *PLoS ONE.* 2011;6(11):e26602.
61. Waetjen LE, Ye J, Feng W-Y, Johnson WO, Greendale GA, Sampselle CM, vd. Association Between Menopausal Transition Stages and Developing Urinary Incontinence. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):989-98.
62. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Guthrie J. Sexuality. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 12B:59-63.

63. Society NAM. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902.
64. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women: Findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) Survey. *J Sex Med*. 2013;10(7):1790-9.
65. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause*. 2013;20(10):1043-8.
66. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, vd. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. *Maturitas*. 2013;75(1):94-100.
67. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1989;321(10):641-6.
68. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. *Menopause N Y N*. 2011;18(4):376-84.
69. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, vd. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
70. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, vd. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014;25(10):2359-81.
71. Guthrie JR, Ebeling PR, Hopper JL, Barrett-Connor E, Dennerstein L, Dudley EC, vd. A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women. *Osteoporos Int*. 1998;8(3):282-90.
72. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2000;21(2):115-37.
73. Hung LK, Wu HT, Leung PC, Qin L. Low BMD is a risk factor for low-energy Colles' fractures in women before and after menopause. *Clin Orthop*. 2005;(435):219-25.
74. Wigderowitz CA, Cunningham T, Rowley DI, Mole PA, Paterson CR. Peripheral bone mineral density in patients with distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85(3):423-5.
75. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause N Y N*. 2012;19(3):257-71.
76. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, vd. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.
77. Bardia A, Novotny P, Sloan J, Barton D, Loprinzi C. Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis. *Menopause N Y N*. 2009;16(3):477-83.

78. Cronin-Fenton DP, Damkier P, Lash TL. Metabolism and transport of tamoxifen in relation to its effectiveness: new perspectives on an ongoing controversy. *Future Oncol Lond Engl*. 2014;10(1):107-22.
79. Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause N Y N*. 2006;13(4):576-83.
80. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, vd. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057-71.
81. Cayan F, Dilek U, Pata O, Dilek S. Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol + drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. *J Sex Med*. 2008;5(1):132-8.
82. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, vd. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623-30.
83. Johnston CC, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH, vd. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 2000;160(22):3444-50.
84. Boardman LA. What is new in hormonal management and menopause?: Best articles from the past year. *Obstet Gynecol*. 2014;123(3):661-3.
85. Bergendal A, Kieler H, Sundström A, Hirschberg AL, Kocoska-Maras L. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause N Y N*. 2016;23(6):593-9.
86. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*. 2004;291(13):1610-20.
87. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, vd. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
88. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol*. 2005;105(4):779-87.
89. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, vd. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
90. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143.
91. Funt MI, Thompson JD, Birch H. Normal vaginal axis. *South Med J*. 1978;71(12):1534-5, 1552.
92. Bean S, Prat J, Robboy S. Pathology of the Female Reproductive Tract. 3. bs. Elsevier Limited; 2014. 132-159 s.

93. Masters WH, Johnson VE. The artificial vagina: anatomic, physiologic, psychosexual function. *West J Surg Obstet Gynecol.* 1961;69:192-212.
94. Boreham MK, Wai CY, Miller RT, Schaffer JI, Word RA. Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(1):56-63.
95. Ham AW, Cormack DH. Ham's histology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott; 1987. 732 s.
96. Selvaggi SM. Atrophic vaginitis versus invasive squamous cell carcinoma on ThinPrep cytology: can the background be reliably distinguished? *Diagn Cytopathol.* 2002;27(6):362-4.
97. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci.* 1997;314(4):228-31.
98. Santoro N, Komi J. Prevalence and Impact of Vaginal Symptoms among Postmenopausal Women. *J Sex Med.* 2009;6(8):2133-42.
99. Long C-Y, Liu C-M, Hsu S-C, Wu C-H, Wang C-L, Tsai E-M. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause.* 2006;13(5):737-43.
100. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, Karram MM, vd. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause N Y N.* 2020;27(1):50-6.
101. Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Pharmacotherapy.* 2001;21(4):464-80.
102. Lima SMRR, Honorato JV. Critical analysis of methods for assessing genitourinary syndrome of menopause used in clinical trials. *Menopause.* 2019;26(12):1436-42.
103. Bachmann GA. Vaginal dryness in menopausal women: Clinical characteristics and non-hormonal treatment. *Clin Pract Sex.* 1991;7:25-32.
104. Aktaş MK. Vajinal Yaşlanmanın Günlük Etkisi Soru Formunun Türkçe Uyarlamasının Güvenirlilik ve Geçerlik Çalışması [Yüksek Lisans Tezi]. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi; 2018.
105. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, Nakagawa S, Van Den Eeden SK, Brown JS, vd. Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. *Menopause N Y N.* 2015;22(2):144-54.
106. Davila GW, Singh A, Karapanagiotou I, Woodhouse S, Huber K, Zimberg S, vd. Are women with urogenital atrophy symptomatic? *Am J Obstet Gynecol.* Şubat 2003;188(2):382-8.
107. Simon JA, Archer DF, Kagan R, Bernick B, Graham S, Constantine GD, vd. Visual improvements in vaginal mucosa correlate with symptoms of VVA: data from a double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause N Y N.* Eylül 2017;24(9):1003-10.
108. Al-Saqi SH, Jonasson AF, Naessén T, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin improves cytological and histological profiles of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Post Reprod Health.* Mart 2016;22(1):25-33.

109. Balica A, Wald-Spielman D, Schertz K, Egan S, Bachmann G. Assessing the thickness of the vaginal wall and vaginal mucosa in pre-menopausal versus post-menopausal women by transabdominal ultrasound: A feasibility study. *Maturitas*. Ağustos 2017;102:69-72.
110. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Budak A, Töz E, Alan M, vd. Transabdominal ultrasonography: A non-invasive method for diagnosing vaginal atrophy. *Post Reprod Health*. Aralık 2020;26(4):220-6.
111. Balica AC, Cooper AM, McKevitt MK, Schertz K, Wald-Spielman D, Egan S, vd. Dyspareunia Related to GSM: Association of Total Vaginal Thickness via Transabdominal Ultrasound. *J Sex Med*. Aralık 2019;16(12):2038-42.

