



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM
DALI**

**POSTMENOPUZAL HASTALARDA VAZOMOTOR SEMPTOMLAR
VE METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ**

Dr. SENA SAYAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2016



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM
DALI**

**POSTMENOPUZAL HASTALARDA VAZOMOTOR SEMPTOMLAR
VE METABOLİK SENDOM İLİŞKİSİ**

Dr. SENA SAYAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. TANJU PEKİN

İSTANBUL 2016

ÖNSÖZ

4 yıllık uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bana aktaran ve beni iyi bir hekim olarak yetiştirmek için her zaman destek olan başta tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Tanju PEKİN olmak üzere, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sakıp PEKİN'e, Sayın Prof. Dr. Hüsnü GÖKASLAN'a, Sayın Doç. Dr. Begüm YILDIZHAN'a , Sayın Doç.Dr. Tevfik YOLDEMİR'e, Sayın Doç. Dr. Mehmet VURAL'a, Sayın Doç.Dr. Esra BÜYÜKBAYRAK'a , Sayın Yrd. Doç.Dr. Gökçe A. İLHAN ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Sunullah SOYSAL'a

Asistanlığa başladığım ilk günden beri her zaman yanımda olan, kader ortaklığı yaptığım, dostluklarını ve fedakârlıklarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Op.Dr. Doğukan ANĞIN, Op.Dr. Ayşegül YILDIRIM, Op.Dr. Sedef RAMOĞLU, Op.Dr. Kemal ATASAYAN, Op.Dr.Alper ERASLAN, Op.Dr. Zeynep AKÇÖLTEKİN, Op.Dr. Tea TAVADZE, Op.Dr. Pınar ANĞIN, Op.Dr. Özlem ALDEMİR, Dr.Mahmut YASSA, Dr. Burak ARSLAN, Dr. Günel AKBULUT, başta olmak üzere beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Büyük bir özveriyle bizimle çalışan ve bana yol gösteren değerli uzmanlarımız; Op. Dr. Mehmet GÜÇLÜ, Op. Dr. Elif MALÇOK, Op. Dr. Mehtap ÇETİN, Op. Dr. Koray GÖK, Op. Dr. Cihan KARADAĞ ve nöbetlerde beraber çalıştığım diğer tüm uzmanlarımıza,

4 yıl boyunca beraber çalıştığım tüm hemşire, ebe ve personelimize,

Hayatımın her anında yanımda olan benim bu günlere gelmemi sağlayan, benden maddi ve manevi hiçbir desteği esirgemeyen, bana karşılıksız sevgilerini bağışlayan, sevgili annem Hamiyet SAYAN, sevgili babam Mehmet Emin SAYAN ve sevgili ikiz kardeşim Sina SAYAN'a

Sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sena SAYAN

ÖZET

Postmenopozal Hastalarda Vazomotor Semptom ve Metabolik Sendrom İlişkisi

Amaç: Menopoz; ovaryan aktivitenin sona ermesiyle başlayan menstruasyonun kalıcı olarak kesilmesi durumudur. Östrojen eksikliği veya dalgalanması, sıcak basması ve gece terlemesi gibi vazomotor semptomlara yol açar. Bu semptomlar kadının hayatını bireysel ve sosyal açıdan olumsuz etkileyebilir. Uyku bozukluklarına yol açarak psikolojik ve fiziksel olarak da hayat kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bu semptomlar, bazı kadınlarda daha fazla hissedilirken, bazı kadınlarda çok daha hafif atlatılmaktadır. Biz de postmenopozal kadınlarda vazomotor semptomlarla metabolik sendrom arasında ilişki olup olmadığının araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız; Haziran 2015 - Aralık 2015 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Menopoz polikliniğine başvuran, en az 1 yıldır adet görmeyen (postmenopozal) ve metabolik sendromu olan hasta grubu ve metabolik sendromu olmayan kontrol grubu oluşturularak toplam 200 kişi ile gerçekleştirildi. Vazomotor semptomlar sıcak basması ve gece terlemesi varlığına göre skorlandı. Metabolik sendrom tanısı için UDF + AHA / NHLBI konsensus kriterleri kullanıldı. İki grubun demografik ve metabolik özellikleri ile vazomotor semptomları ve kemik mineral dansiteleri karşılaştırıldı. Çalışmamız prospektif olarak yapıldı. Vaka-kontrol çalışması olarak planlandı.

Bulgular: Çalışma grubunda spinal KMD, femur boynu KMD, femur toplam KMD'si osteopenik olan hastalar ve normal olan hastalar arasında vazomotor semptom şiddeti açısından anlamlı fark görülmedi. Sigara içen ve içmeyen hastalar arasında da vazomotor semptom şiddeti açısından anlamlı fark saptanmadı. Metabolik sendromu olmayan hastalarda metabolik sendromu olan hastalara göre vazomotor semptom şiddeti anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Metabolik sendromu olan grupta metabolik sendromu olmayan gruba göre BMI, AKŞ, spinal KMD, femur boynu KMD anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Metabolik

sendromu olan ve olmayan gruplar arasında hemoglobin , femur toplam KMD için anlamlı fark görülmedi.

Sonuç: Metabolik sendromu olmayan hastalarda metabolik sendromu olanlarla karşılaştırıldığından vazomotor semptomlar daha çok görülmektedir.

Anahtar Kelimeler : menopo2, vazomotor semptomlar, metabolik sendrom



SUMMARY

The Relationship Between Vasomotor Symptoms and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women

Purpose: Menopause is the permanent discontinuance of menstruation that develops after the loss of ovarian activity. Lack of estrogen or fluctuation of estrogen leads to symptoms like hot flushing and night sweats. These symptoms may decrease women's life quality psychologically and physically. Vasomotor symptom episodes vary in frequency and duration in women. This study aimed to evaluate the association between vasomotor symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women.

Material and Methods: We carried out a cross-sectional study of 200 postmenopausal women who were attending a routine health check-up at Marmara Faculty of Medicine Pendik Training and Research Hospital between June 2015-December 2015. Vasomotor symptoms scored as hot flushes and night sweats. Metabolic syndrome was defined by the consensus criteria of IDF and AHA/NHLBI.

Results: In total 200 women were included in analysis. Women with vasomotor symptoms had no metabolic syndrome and were younger ($p < 0.05$). There was no significant difference of vasomotor symptoms between the group of patients with osteopenia in femur neck, femur total and spinal BMD and the the group of normal BMD. Smoker group's and non-smoker group's vasomotor symptoms were similar ($p > 0.05$).

Conclusion: The presence of metabolic symptoms is associated inversely with metabolic syndrome in postmenopausal women. Lipid abnormality and high BMI seem to be important metabolic components associated with these symptoms.

Keywords: Menopause, vasomotor symptoms, metabolic syndrome

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLOLAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Metabolik sendrom.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Metabolik sendrom bileşenleri.....	3
2.1.3. Patofizyoloji.....	6
2.1.4. Metabolik sendrom tanısı.....	7
2.1.5. Metabolik sendrom komplikasyonları.....	10
2.2 Menapoz.....	11
2.2.1. Tanım.....	11
2.2.2. Menapozda hormonal değişiklikler.....	12
2.2.3. Menapoz semptom ve bulguları.....	13
2.2.4. Hormon replasman tedavisi.....	20
2.5. HRT komplikasyonları.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 Hasta Seçimi.....	24
3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri	24
3.1.2. Çalışmaya alınmama kriterleri.....	25
3.1.3. Çalışma protokolü.....	25
3.1.4. Laboratuvar çalışmaları.....	26
3.1.5. Görüntüleme çalışmaları.....	26
3.2 İstatistiksel Yöntem.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	44

7. KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER.....	57
8.1. Hasta Bilgilendirme Formu.....	57
8.2. Hasta Onay Formu.....	58
8.3. Postmenopozal Hastaların Takip ve Değerlendirme Formu.....	59
8.4. Vazomotor semptom değerlendirme ölçütü.....	60



SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA/NHBLI	:	Amerikan Kalp Derneği / Ulusal Kalp Akciğer Enstitüsü
ALT	:	Alanin Aminotransferaz
AST	:	Aspartat Aminotransferaz
BAG	:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BMI	:	Vücut Kitle İndeksi
CETP	:	Kolesterol Ester Transferaz Protein
CSF	:	Koloni Stimulan Faktör
DEXA	:	Dual-energy X-ray Absorpsiyometri
DHEA	:	Dihidroepiandrostenedion
DHEA-S	:	Dihidroepiandrostenedion-Sülfat
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
E1	:	Östron
E2	:	Östradiol
FSH	:	Folikül Stimulan Hormon
GLUT-4	:	Glukoz Taşıyıcı Protein-4
HERS	:	The Heart and Estrogen/Progesteron Replacement Çalışması
HDL	:	Yüksek Danisteli Lipoprotein
HOMA	:	Homeostatik Model Assestment
HRT	:	Hormon Replasman Tedavisi
IL	:	Interlökin
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı

KMD	:	Kemik Mineral Dansitesi
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	:	Lüteinizan Hormon
LPL	:	Lipoprotein Lipaz
MPA	:	Medroksiprogesteron Asetat
NCEP/ATPIII	:	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi

Paneli

PTH	:	Paratiroid hormon
RANK	:	Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör
SERM	:	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SSRI	:	Selektif Serotonin Reseptör İnhibitörü
TG	:	Trigliserid
TNF-α	:	Tümör Nekrotizan Faktör alfa
UDF	:	Uluslararası Diabet Federasyonu
VLDL	:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHI	:	Women's Health Initiative
WHIMS	:	Women's Health Initiative Memory Çalışması

TABLÖLAR

1. DSÖ Kriterleri 1988
2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP/ATPIII) Kriterleri 2001
3. Uluslararası Diabet Federasyonu (UDF) 2005 Kriterleri
4. Amerikan Kalp Derneği/Ulusal Kalp Akciğer Kan Enstitüsü (AHA/NHLBI) 2005 Kriterleri
5. Konsensus (UDF+AHA/NHLBI) 2009 Kriterleri
6. Vazomotor Semptomların Tedavi Seçenekleri
7. Postmenopozal Kanamanın Nedenleri
8. Osteoporozis için Risk Faktörleri
9. Osteoporozis Önlenmesi ve Tedavisi için Seçenekler
10. HRT Endikasyonları
11. HRT Kesin Kontraendikasyonları
12. WHIMS Sonuçları
13. Araştırma Grubunun Kategorik Veri ile İfade Edilen Özellikleri
14. Araştırma Grubunun Ölçümsel Veri ile İfade Edilen Özellikleri
15. Araştırma Grubunun Ölçümsel Veri ile İfade Edilen Laboratuvar Özellikleri
16. Metabolik Sendrom ve Araştırma Grubunun Ölçümsel Veri ile İfade Edilen Özelliklerle Olan İlişkisi
17. Metabolik Sendrom ve Araştırma grubunun Ölçümsel Veri ile İfade Edilen Özellikler ile İlişkisi
18. Sigara içen hastalar ve içmeyen hastaların vazomotor semptomlarının karşılaştırılması

19. Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların vazomotor semptomlarının karşılaştırılması

20. Spinal KMD'si osteopenik olan ve olmayanların vazomotor semptomlarının karşılaştırılması

21. Femur boynu KMD'si osteopenik olan ve olmayanların vazomotor semptomlarının karşılaştırılması

22. Femur toplam KMD'si osteopenik olan ve olmayanların vazomotor semptomlarının karşılaştırılması



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Menopoz kadın hayatında kritik bir fenomendir. Gelişimsel ve fizyolojik bir süreç olarak değerlendirilmesine rağmen menopozun bazı özel durumları postmenopozal kadınları hassas bir gruba sokar. Menopoz tanım olarak son adetten beri en az bir yıl sürenin geçmesidir. Menopozun karmaşıklığı kadınların hayat kalitesini etkiler. Tıptaki gelişmeler ve hayat beklentisinin artması nedeniyle hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde yaşlı nüfus artmaktadır, bunun sonucu olarak her yıl menopoza giren kadın sayısı da artmaktadır. Yaşam beklentisinin artması, ortalama menopoz yaşını değiştirmemiştir.(1) Overlerin fonksiyonlarını yitirmesi ve östrojen düzeylerinin azalması, kadınlarda sıcak basması, gece terlemesi, ruh hali değişiklikleri ve uyku bozuklukları gibi hayat kalitesini olumsuz etkileyen birçok semptomu neden olur. Uzun dönem östrojen eksikliği ayrıca kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz gibi hayatı tehdit eden durumlara yol açabilir. Postmenopozal kadınlarda rahatsızlık oluşturacak şiddetteki vazomotor semptom insidansı %60-80'dir ve bu durum sıklıkla kadınların hayat kalitesini olumsuz etkiler(2). Bu şikayetleri gidermek için bir çok tedavi metodu geliştirilmiştir. Hormon replasman tedavisi çoğunlukla sıcak basması, gece terlemesi ve uykusuzluk cinsel isteksizlik gibi semptomların azaltılmasında en etkili tedavidir(2).

Menopozdaki bireylerde, kan lipid düzeylerinde önemli değişiklikler olur. Premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında, postmenopozal kadınlarda total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeylerinin arttığı, HDL düzeylerinin ise azaldığı gösterilmiştir ve bu durum artmış kardiyovasküler hastalık riski ile birliktelik gösterir(3). Metabolik sendrom; abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, proinflamatuvar ve protrombotik durumlar gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir(4). Metabolik sendrom, artmış kardiyovasküler hastalık riskine sahiptir(2). Menopozla birlikte metabolik sendrom prevalansı artar. Menopoz ile artan kardiyovasküler hastalık riski, metabolik sendrom ile daha da artar. Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir(4) TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH olan bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır(3). Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28,

kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir(5). Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, enfeksiyöz yada çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir endokrinopatidir. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, bu sendromun seyrini alevlendirmektedir.

Vücuttaki yağ dokusunda, testosteronun östrojene periferik aromatisasyonu düşünüldüğünde metabolik sendromlu hastalarda vazomotor semptomların daha az olabileceği düşünülebilir. Vazomotor semptomlar multifaktöriyel olarak oluşmaktadır(6).

Günümüzde vazomotor semptomların önlenmesinde HRT'nin yeri günümüzde oldukça daraldığından ve semptomları giderecek çok da etkili bir tedavi bulunmadığından semptomları şiddetlendiren sebepleri bularak bu sebepleri ortadan kaldırmak akılcı bir yol gibi görünmektedir. Bu çalışmada metabolik sendromu olan postmenopozal hasta grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta grubunun vazomotor semptomları ve kemik mineral yoğunluklarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.METABOLİK SENDROM

2.1.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Metabolik sendrom, insülin direnci ile başlayan, abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği mortalite riski olan bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördlü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır(7).

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir(4, 5). TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır((5). Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir(5).

2.1.2.Metabolik sendrom bileşenleri

İnsülin direnci: İnsüline karşı biyolojik yanıtsızlıktır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaştan ilerlemesi insülin direncine neden olan sebeplerdendir. Kan şekerini normal değerlerde tutmak için bu dirence karşılık hiperinsülinemi gelişir. Tanı için klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşüktür; 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır(7, 8)

[HOMA: açlık insülini (μ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405]

Diabetes Mellitus: Tüm tip 2 diyabetiklerde insülin direnci yoktur, ancak aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direnci varlığı aranmaz.

- Diabetes mellitus tanı kriterleri:

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;

Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal

Açlık plazma glukozu $100-125$ mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG)

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl = diabetes mellitus (9)

B. OGTT değerlerine göre;

1. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal

2. saat plazma glukozu $140-199$ mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = diabetes mellitus (9)

• Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikar diabetes mellitus gelişme riski artmıştır ve bu hastalar “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır.(9)

Hipertansiyon: Esansiyel hipertansiyonun sebeplerinden birisi insülin direncidir.(8, 10) İnsülin; santral sempatik aktiviteyi artırması ile böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasının yanında fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı etkisiyle tansiyon üzerine etkisi dengelenir; ancak insülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine gelişen direnç nedeni ile hipertansiyon oluştuğu düşünülmektedir(10)

Dislipidemi: Metabolik sendromda trigliserid ve VLDL yüksek, HDL düşük iken, LDL genellikle artmamıştır. İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL değeri ise azalmaktadır. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü, kardiyovasküler hastalık riskini artırır(11)

Obezite: Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergesidir. Ancak insülin dirençli metabolik sendrom olgularının bir kısmında obezite bulunmayabilir. Adipoz doku leptin, rezistin, adiponektin gibi birçok hormon ve sitokin salgılayan (TNF-a, IL-6, IL-8) aktif bir endokrin organdır(8)

Koroner Arter Hastalığı: Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir(10)

Non-alkolik Yağlı Karaciğer: İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit) ve hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler(11)

Polikistik Over Sendromu: İnsülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovülasyon ve hiperandrojenizmle karakterizedir. (12)

Subklinik İnflamasyon: C-reaktif protein düzeyleri; abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü ve yükselmiş kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir. (8)

Endotel Disfonksiyonu: Endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Endotel üzerindeki bu iki etki arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. (8, 10)

Hiperkoagülabilité: İnsülin direnci; plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagülan sistem bileşenlerinin (faktör7, faktör8 ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojenin düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskini artırır (8)

2.1.3. Patofizyoloji

Farklı popülasyonlarda korelasyonun kuvveti çok çeşitli olsa da metabolik sendromun bileşenlerine bağlı esas sorunun insülin direnci olduğuna dair kanıtlar artmaktadır(8)

İnsülin direnci, insülin bağımlı glukoz yıkımına direnç olarak gelişen fizyolojik bir değişimdir(13). İnsülin direnci olan kişiler, glukoz tolerans testinde bozulmuş glukoz metabolizması ya da toleransı gösterirler. Bu da bozulmuş açlık glukoz düzeyi ve insülin bağımlı glukoz yıkımının azalmasıyla görülebilir. Bu durum, sıklıkla kilolu ya da obez insanlarda sedanter hayat tarzı ve aterojenik diyet ile birlikte ortaya çıkar(14). Metabolik sendromda visceral adipozite serbest yağ asitlerinin artmış turnover'ı ile karakterizedir. İnsülin direnci durumunda insülin, depo adipoz dokudan serbest yağ asidi mobilizasyonunu baskılayamaz. Bu da plazmada serbest yağ asidi konsantrasyonunu artırır ve dolayısıyla da pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunun bozulmasına ve özellikle de kas içinde insülinin uyardığı glukoz alımının engellenmesine neden olur(14, 15). İskelet kasında trigliseritlerin artmış birikimi, glukoz transporteri GLUT-4'ün translokasyonunu bozar ve insülinin stimüle ettiği glukoz alımına direnç gelişir(16).

Serbest yağ asitlerinin artarak karaciğere gitmesi VLDL olarak sekrete edilen trigliseritlerin sentez ve depolanmasını artırır(17). Hipertrigliseridemi, kolesterol ester transfer protein (CETP)'in etkisi yüzünden düşük HDL düzeyleriyle ilişkilidir. CETP, trigliseritlerden trigliserit zengin lipoproteinler olan HDL ve LDL oluşmasını sağlayan anahtar bir enzimdir. CETP, hepatik lipaz enzimiyle disintegre olup, böbrekten atılan trigliseritten zengin küçük HDL kolesterol partikülleri oluşturur. İnsülin direnci ayrıca yüksek derecede aterojenik olan küçük, yoğun LDL kolesterol partikülleriyle karakterizedir(14). Lipid metabolizmasında diğer bir önemli enzim lipoprotein lipazdır (LPL) ve farklı dokular arasında lipoprotein içeren serbest yağ asitlerinin dağılımında anahtar rol oynar. İnsan ve hayvan çalışmalarındaki kanıtlar, insülin direncinin iskelet kasında LPL'nin aşırı sentezinin, karaciğer ve adipoz dokuda azalmış LPL aktivitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir(18, 19). Farenin iskelet kasında LPL delesyonu yağ deposunu azaltır ve insülin duyarlılığını artırır ancak karaciğer ve yağ dokusunda insülin direncini artırır(18). İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi hipertansiyonla kuvvetle ilişkilidir. Muhtemel patojenik mekanizmalar arasında obez insanlarda gösterilmiş olan böbrekten artmış

sodyum reabsorpsiyonu, insülinin damar üzerindeki presör ve depresör etkileri arasında dengesizlik, serbest yağ asitlerinin vazokonstriktör etkisi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, vazokonstriktör etkili endotelin 1 artışı ve vazodilatör etkili nitrik oksitin azalması yer almaktadır (14, 20). Obeziteyle hipertansiyonu ilişkilendiren diğer bir mekanizma ise obez hastalardaki adipokin ve leptinin yüksek düzeyi ile leptin direncidir(20). Leptin hipotalamusta santral döngüleri etkiler, gıda alımını baskılar. Artmış gıda alımının ve insülin direncinin doku düzeyindeki leptin direncini arttırarak hızla plazma leptin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum insanda bağımsız olarak kardiyovasküler risk ile ilişkili saptanmıştır(21). Metabolik sendromlu hastalarda hipertansiyon ayrıca yüksek rezistin düzeyleri ve düşük adiponektin düzeyleri ile ilişkilidir(22). Metabolik sendrom ayrıca protrombotik ve proinflatuvar durum olarak düşünülmelidir(23). Yüksek CRP düzeyleri, adipoz hücrelerden artmış sitokin sekresyonu (leptin, rezistin, TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-18 gibi adipokinler) ve adiponektinin azalmış düzeyleri ile ilişkilidir(24, 25). Ayrıca fibrinojen, homosistein ve plasminojen aktivatör 1 düzeylerindeki yükseklikle de ilişkilidir(13, 20, 26, 27)

2.1.4. Metabolik Sendrom Tanısı

Metabolik sendrom, farklı gruplar tarafından çeşitli tanımlamalara sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü 1988 yılında, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III(NCEP/ATPIII) kriterleri 2001 yılında, Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği 2003 yılında, Uluslararası Diabet Federasyonu (UDF) 2005 yılında, Amerikan Kalp Derneği/Ulusal Kalp Akciğer Kan Enstitüsü (AHA/NHLBI) 2005 yılında kendi kriterlerini tanımlamıştır. Ayrıca bu gruplar UDF ve AHA/NHLBI'nin kriterlerini kullanarak bir konsensus oluşturmuşlardır.

Tablo 1. DSÖ KRİTERLERİ 1988 (28, 29)

İnsülin rezistansı :

- tip2 dm(açlık glukozu >126mg/dl,ya da herhangi bir zamanda >200mg/dl)

-bozulmuş açlık glukozu(>100mg/dl)

-bozulmuş glukoz toleransı (ogtt sonrası >140mg/dl ve <200mg/dl)

Ve ek olarak aşağıdakilerden ikisi

-abdominal obezite

-TG>150mg/dl

HDL<40 (erkeklerde), <50(kadınlarda)

Kan basıncı≥140/90

Artmış üriner albumin sekresyonu üriner albumin>20mg/dk,
alb/cr≥30mg/gün

**Tablo 2.Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
(NCEP/ATPIII) kriterleri 2001 (28, 30)**

Aşağıdakilerden herhangi üçü metabolik sendrom tanısı alır

Bel çevresi erkeklerde≥102cm, kadınlarda ≥88cm

TG≥150mg/dl

HDL<40mg/dl erkeklerde, >50 mg/dl kadınlarda

Kan basıncı≥130/85mm/hg

Açlık glukozu ≥110mg/dl

Tablo 3.Uluslararası Diabet Federasyonu (UDF)2005(29-31)

Santral obezite BMI>30kg/m² +

Aşağıdakilerden herhangi ikisi metabolik sendrom tanısı alır

TG≥150mg/dl

HDL<40 (erkeklerde), <50 (kadınlarda)

Kan basıncı≥130/85

Açlık glukozu≥100mg/dl

Tablo 4. Amerikan Kalp Derneği/Ulusal Kalp Akciğer Kan Enstitüsü (AHA/NHLBI) 2005 (29, 30)

Aşağıdakilerden herhangi üçü metabolik sendrom tanısı alır

Bel çevresi≥102cm(erkeklerde), ≥88cm (kadınlarda)

TG≥150mg/dl

HDL<40mg/dl erkek, <50mg/dl kadın

Kan basıncı≥130/85

Açlık glukozu≥100mg/dl

Tablo 5. Konsensus (UDF+AHA/NHLBI) 2009(32)

Aşağıdakilerden herhangi üçü metabolik sendrom tanısı alır.

Artmış bel çevresi ve ya $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$

$TG \geq 150 \text{ mg/dl}$

$HDL < 40$ (erkek), < 50 (kadın)

Kan basıncı $\geq 130/85 \text{ mm/hg}$

Açlık glukozu $\geq 100 \text{ mg/dl}$

Biz de çalışmamızda konsensusla belirlenen kriterleri metabolik sendrom tanısı koymak için kullandık.

2.1.5. Metabolik Sendrom Komplikasyonları

Kardiyovasküler Hastalık: Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Hastalar kardiyovasküler hastalık ilişkili 2-3 kat yüksek mortalite riskine sahiptir(33). 172,573 hasta içeren geniş bir metaanaliz, metabolik sendromlu hastaların kardiyovasküler olay ve ölüm için rölatif riskin 1.78 olduğunu göstermiştir(34). Bir başka çalışmada ise metabolik sendromlu hastalarda inme riskinin 1.5 kat arttığı gösterilmiştir(35). Adolesanlarda bile metabolik sendrom, KAH öncül bulgularından olan artmış karotis intima-media kalınlığıyla ilişkili bulunmuştur(36).

Tip 2 DM: Metabolik sendromlu hastalarda tip 2 DM geliştirme riski 5 kat fazladır(37, 38). Bu yüzden hem metabolik sendrom hem de isülin direnci varlığında tip 2 DM geliştirme riski diğer insanlardan 6-7 kez daha fazladır(39).

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer: Basit steatozdan steatohepatit ve siroza kadar geniş bir spektrumda çeşitlilik gösteren klinikopatolojik bir antitedir. Batı dünyasında genel popülasyonda tahmin edilen prevalansı %20-30 civarındadır(40). Non-alkolik

yağlı karaciğer, metabolik sendromun bileşenleriyle kuvvetle ilişkilidir. İnsülin direnci her iki durumda da anahtar patolojik faktördür(41). Metabolik sendromlu hastaların, gelecekte non-alkolik yağlı karaciğer geliştirme riski 4 - 11 kat daha fazladır(42). Non-alkolik yağlı karaciğer, kardiyovasküler hastalıkla kuvvetle ilişkilidir(43).

İnfertilite: Metabolik sendrom hem erkeklerde hem de kadınlarda hipogonadizm ile ilişkilidir. Hipogonadizm de ayrıca metabolik sendrom ve tip 2 DM için risk faktörüdür. HRT her iki cins için metabolik sendromun özelliklerini iyileştirir(14).

Osteoartrit: Metabolik sendromlu hastalarda obezite özellikle dizlerde osteoartritle kuvvetle ilişkilidir(44).

Gut: Metabolik sendromlu hastalarda obezite gut hastalığıyla kuvvetle ilişkilidir.(44).

Kanser: Metabolik sendromlu hastalarda kolorektal, prostat ve meme kanserinin gelişiminin ya da progresyonunun daha fazla olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur(45-47). Kolorektal, prostat ve meme kanserinin de içinde bulunduğu sık görülen birçok kanserin gelişmesiyle obezite arasında önemli bir birliktelik vardır(48). Tip 2 DM de kanser gelişiminde artmış riskle ilişkilidir(49).

2.2. MENOPOZ

2.2.1. Tanım ve Terminoloji

Over fonksiyonlarının sona ererek en az 12 süresince menstruasyonun gerçekleşmemesidir. Fertilitenin sonu anlamına gelir. Bütün kadınlar menopoza girer ancak bu süreç her bireyde farklı özellikler ile yaşanır. Menopozda en sık görülen semptom olan sıcak basması(vazomotor semptom) WHI (Women's Health Initiative) çalışmasına katılan 50-54 yaş arasındaki kadınların %60'ında görülmüştür. Bu prevalans yaşla birlikte azalır. 55-59 yaş arasında %15, 60-69 yaş arasında %6 ve 70 yaş üzerinde %3 olarak bulunmuştur. (50). Kültür ve diyet semptomların ciddiyetini etkileyebilir. Geleneksel olarak düşük yağlı diyet ile beslenen ve vazomotor semptomları daha az sıklıkta izlenen Japon kadınların idrar incelemelerinde Amerikan ve Finlandiyalı kadınlardan 10 kat fazla fitoöstrojen konsantrasyonu bulunmuştur(51). Sıcak basmalarının Japon kadınlardaki düşük prevalansı, fitoöstrojenlerin fazla alımı ve daha az et tüketimiyle ilişkili olabilir; fakat bazı SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) verileri, etnik değişikliklerin gen polimorfizmi ile açıklanabileceğini göstermektedir(52).

Perimenopoz: Perimenopozal geçiş dönemi yaklaşık 2-8 yıl sürer. Bu geçiş döneminin en belirgin klinik bulgusu menstrüel düzensizliklerdir. Kadın yaşı ilerledikçe ortalama siklus uzunluğu kısalır. Perimenopozal dönemin başlarında foliküler fazın kısa olması nedeniyle polimenore hakimdir ancak sonrasında luteal faz defekti oluşmaya başlaması ile oligomenore ortaya çıkar(53)

Menopoz: Menstrüel siklusların tamamen kesildiği dönemdir. Ortalama menopoz yaşı 51'dir.

Postmenopoz: Son menstruasyondan 12 ay geçmesini takip eden dönemdir.

Fizyolojik menopoz: Mevcut oositlerin büyük bir kısmının atrezisi sonucu gelişen tablodur. Menopoz döneminde overde kalan az sayıdaki oositler gonadotropin uyarılarına yanıt vermez.

Artifisyonel menopoz: Cerrahi olarak overlerin çıkarılması veya radyoterapi ve kemoterapi sonrası over fonksiyonlarının kaybolmasıdır. Artifisyonel menopoz sonrası vazomotor semptomlar fizyolojik menopoza göre daha hızlı ve gürültülü gelişir. Overleri cerrahi olarak çıkarılmış hastalarda osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık riski daha yüksektir.

2.2.2. Menopozda Hormonal Değişiklikler

Premenopoz evresinde azalmış ovaryan rezerv itibariyle azalan inhibin düzeylerine bağlı olarak FSH'da kompensatuar bir yükselme olur. Buna bağlı olarak henüz tamamen tükenmemiş foliküllerin follikülogenezi gerçekleşir ve östrojen düzeyleri yükselebilir, buna karşılık LH ve progesteron düzeyleri değişmez. Bu dönem hala kontrasepsiyon ihtiyacının devam ettiği dönemdir. Ancak postmenopozal dönemde tamamına yakını tükenmiş olduğu kabul edilen folliküllerde, artmış FSH'a yanıt oluşmaz ve ovaryan steroid miktarı azalır. Bunun neticesinde gonadotropinler yükselir. FSH düzeyi menopozdan 1-3 yıl sonra tepe yapar(54) Postmenopozal dönemde östrojen üretimi azalır ve östrojen miktarı 10-20 pg/ml'ye düşer. Menopoz öncesi dönemde dolaşımdaki temel östrojen östradiol(E2) iken postmenopozal bir kadında temel östrojen periferik dokularda androstenedionun periferik aromatisasyonu ile sentez edilen östrondur(E1). Postmenopozal bireylerde E1/E2 oranı E1 lehine artar. Overlerin menopoz sonrasında fonksiyonel olarak tükenmesinden sonra östrojen düzeyleri yağ dokusu miktarı ile doğru orantılı hale gelir. Premenopozal evrede dolaşımdaki androstenedionun %45'i ile testosteronun %25'i overlerde sentezlenirken, postmenopozal evrede dolaşımdaki androstenedionun %80'i adrenal, %20'si over kaynaklıdır(1). Postmenopozal dönemde overler temel olarak androjen sekrete ederler. Artan gonadotropinlerin stromal hücreleri uyarıcı etkisi neticesinde postmeopozal overden testosteron sentezi hafif azalarak devam etmektedir. Bu azalma spontan menopozda çok az iken, cerrahi menopozda daha fazladır. Androstenedion düzeyi ilk bir kaç yıl değişmezken takip eden dönemde %50 azalır. Androjenlerin postmenopozal kadınlardaki diğer bir kaynağı da adrenal bezdir. İlerleyen yaşlarda DHEA %60 ve DHEA-S %80 azalır ki buna adrenopoz adı verilir. Postmenopozal dönemde ovulasyon gerçekleşmediğinden progesteron düzeyleri düşüktür. Postmenopozal dönemde progesteron üretimi kesilir, östrojen ise belli bir düzeyde vardır. Bu nedenle postmenopozal dönemde endometrium ve meme kanseri riski mevcuttur (55, 56).

2.2.3. Menopozal Semptom ve Bulgular

Vazomotor semptomlar; menopozdan bir kaç yıl önce başlayabilir ancak perimenopozda daha sıktır. Vazomotor semptomlar perimenopozal kadınların %75'ini

etkilemektedir. Orta ve ciddi vazomotor semptomlar genellikle menopozla birlikte başlar ve ortalama 10 yıl sürer. Orta ve ciddi semptomların en sık görüldüğü yaşlar 45-49 arasındadır. Sıcak basmalarının alındaki fizyoloji mekanizma tamamen açığa kavuşturulamamıştır. Yüksek olasılıkla hipotalamusta başlayan santral bir olay metabolik hızın artmasına, vücut ve cilt ısısının artmasına neden olur. Bu durum da periferik vazodilatasyon ve terlemeye yol açar. Sıcak basması esnasında LH yükselse de neden bu değildir çünkü hipofiz bezi çıkarılmış hastalarda da vazomotor semptomlar oluşur. Vazomotor semptomlar östrojen kesilmesine bağlıdır. Primer östrojen eksikliklerinde sıcak basması semptomları görülmez.(57).

Perimenopozal geçişteki kadınlar vazomotor semptom tedavisinde oral kontraseptiflerden fayda sağlarlar. Oral kontraseptiflerdeki yüksek doz östrojen ve progesteron hem vazomotor semptomları giderir hem de siklik adet kanaması açısından kontrol sağlar. Düşük doz oral esterifie ve konjuge östrojen (0.3mg/gün) veya transdermal östradiol(0.025mg/hafta) sıklıkla etkili olur. Histerektomi yapılmamış kadınlarda bu tedaviye progesteron tedavisi de eklenmelidir(58, 59). Vazomotor semptomlar östrojen eksikliğinden çok östrojen kesilmesinden kaynaklandığı için HRT başlanırsa kesilirken doz azaltılarak kesilmelidir. Hasta östrojen almayı reddederse ya da kontrendikasyon varsa sadece progesteron tedavisi de bir seçenektir. Medroksiprogesteron asetat (MPA 20mg/gün) ve Megesterol asetat (megace 2x20mg/gün) verilebilir(60). Klonidin gibi santral nöroadrenerjik tonusu azaltan ilaçlar sıcak basma şikayetlerinde fayda sağlayabilir. Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda klonidinin vazomotor sempomları anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Oral yolla (0.1-0.2 mg/gün) ve ya haftalık transdermal bantlar (0.1mg/gün) olarak kullanılabilir (61). Selektif serotonin reuptake inhibitörleri(SSRI) de sıcak basması semptomlarını gidermede etkilidir ancak yapılan çalışmalar farklı ilaçlarla farklı sonuçlar çıkarmış ve bütün SSRI'ların vazomotor semptomları gidermede etkili olmadığını göstermiştir. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada paroksetin (12.5ve 25mg/gün) menopozdaki kadınlarda vazomotor semptomların hem sıklığını hem de şiddetini azaltmıştır(62). Venlafaksin (75mg/gün) de sıcak basması semptomlarını plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde azalmıştır(63). Diğer taraftan fluoksetin ve citalopram (10-30mg/gün) ile yapılan çift-kör bir çalışmada vazomotor semptomlarda plasebodan farklı bir iyileşme gösterilmemiştir(64). Gama-butirik asit analogu Gabapentin ile yapılan çift kör randomize kontrollü bir

çalışmalarda vazomotor semptomları plaseboya göre azalttığı gösterilmiştir(65). Migren tedavisinde kullanılan ergotamin, fenobarbital ve belladona alkaloidi kombinasyonu olan Bellergal'in de vazomotor semptomları azalttığı gösterilmiştir(66). Vitamin E (800IU/gün) plasebo kontrollü bir çalışmada sıcak basması şikayetlerine minimal etkili bulunmuştur(67).

Tablo 6. Vazomotor Semptomların Tedavi Seçenekleri (54)

Vazomotor Semptomların Tedavi Seçenekleri:

Hormon Tedavisi

Östrojen tedavisi

Kombine östrojen/progesteron tedavisi

Progesteron tedavisi

Reçete Edilebilen Nonhormonal İlaçlar

Klonidin

Selektif serotonin ve norepinefrin reuptake inhibitörleri

Gabapentin

Reçete Edilmeyen İlaçlar

İzoflavon eklenmesi

Soya ürünleri

Blackcoosh

Vitamin E

Yaşam Stili Değişiklikleri

Vücut ısısını azaltmak

Sağlıklı kiloyu korumak

Sigaranın kesilmesi

Düzenli solunum

Menopozun ilk klinik semptomu menstrüel fonksiyon değişiklikleridir. Menstruasyonun aniden kesilmesi nadirdir. Sıklıkla gözlenen patern, menstruel

kanamanın hem miktarca hem de sürece giderek azalması ve sonuçta kesilmesi şeklindedir(1, 68).

Tablo 7. Postmenopozal kanamanın nedenleri (69, 70)

Postmenopozal kanamanın nedenleri	
Endometrial atrofi	%60-80
Eksojen östrojen kullanımı	%15-25
Endometrial polip	%2-12
Endometrial Hiperplazi	%5-10
Endometrial kanser	%10

Postmenopozal dönemde HRT alınsın veya alınmasına bakılmaksızın uterin bir kanama olması durumunda endometrial biyopsi alınmalıdır. Kanamanın olmadığı durumlarda takip sırasındaki ultrason görüntülemesinde endometrium çift duvar kalınlığı 5mm ve üzerinde ise ya da endometriyel düzensizlik mevcut ise yine endometrial biyopsi alınmalıdır(71, 72).

Kardiyovasküler hastalık kadınlarda en önemli ölüm nedenidir ve kadınlarda mortalitenin yaklaşık %45'inden sorumludur(73) KAH ile ilgili değiştirilemeyen risk faktörleri yaş ve aile hikayesidir; değiştirilebilen risk faktörleri ise sigara, obezite ve yaşam stilidir. Artmış KAH riski ile ilişkili medikal durumlar diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperkolesterolemidir. Kombine Hormon Replasman Tedavisi ve plasebonun karşılaştırıldığı randomize kontrollü WHI çalışması, HRT'nin sağlıklı kadınlarda kalp hastalığı riskini azaltmadığı gibi kardiyovasküler olay riskini de arttırdığını göstermiştir(74) . WHI, National Institutes of Health tarafından desteklenen kalp hastalığı, osteoporoz, meme ve kolon kanserinden korunma yollarını araştıran 15 yıllık bir çalışmadır ve içinde 160.000 sağlıklı postmenopozal 50-79 yaş arası kadını kapsar. 5 yıllık takip sonucunda HRT alan kadınlarda kalp hastalığı ve inme sıklığı sırasıyla %29 ve %41 artmış olarak saptanmıştı. Uterusu olmayan 11.000 kadın sadece östrojen ve plasebo olarak dağıtıldı. 7 yıllık takip sonrasında östrojen

kullananlarda kalp hastalığı riski artmamasına rağmen inme riski %39 ve tromboemboli riski %33 artmış bulunmuştu(75). Halihazırda kalp hastalığı olan kadınlarda da HRT'nin kardiyovasküler riski azaltmadığı gösterilmiştir. Kalp hastalığı açısından sekonder korunmada kombine östrojen ile birlikte verilen progesteronun etkisini araştıran randomize plasebo kontrollü The Heart and Estrogen/progestin Replacement (HERS) çalışması kardiyovasküler olaylarda azalma gösterememiştir(76). Raloksifenin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışma da osteoporozlu 7000 kadında koroner ve serebrovasküler olay açısından plasebo grubuyla anlamlı fark gösterememiştir(77).

Osteoporoz; düşük kemik yoğunluğu ve kemik dokudaki mikro-defektlerle karakterize kompleks bir iskelet hastalığıdır. Bu durum neticesinde kemik kırıklarında artış görülür(78). Osteoporoz daha çok postmenopozal kadınlarda görülür. Kemik gücü sadece kemik yoğunluğuyla değil, kemik turnover ve kemik mineralizasyonu ile belirlenir. Kemik gücünü belirlemede DEXA haricinde onaylanmış bir araç yoktur(79). Kemik fragilitesi sadece düşük kemik kitlesi ya da azalmış kemik yoğunluğuyla açıklanamaz. Kemik kalitesi ve kemiğin mikromimarisi de kemik gücüne katkı sağlar. Kemik mimarisinin kalitesinin önemli belirleyicileri kemik yeniden yapılandırılması ve mineralizasyonudur. Kemik, mekanik streslere ve hormonal değişikliklere cevap olarak sürekli yeniden yapılanan aktif bir dokudur(80). Kemik yeniden yapılandırılması kemik rezorpsiyonuyla başlar. Kemik yapılanmasında başlangıçta osteositler birincil rol oynar(81). Öncelikle osteoklastlar kemik matriksini rezorbe eder ve görevleri osteoblastlara sinyal yollanarak son bulur(82). Ardından osteoblastlar kemik matriksini sentezler ve mineralizasyon gerçekleşir. Epidemiyolojik çalışmalar osteoporotik çalışmaların nefrolitiyazisli hastalarda daha sık olduğunu göstermiştir(83). Kemik yeniden yapılanması, IL-1, IL-6, IL-11, koloni stimulan faktör (CSF) ve PTH, 1,25-OH vitamin D, kalsitonin ve östrojen gibi kalsitrofik hormonlarla regüle olur. TNF ve TNF reseptör süper ailesinin üyeleri, reseptör aktivatör nükleer faktör-kappa B(RANK), RANK ligand (RANKL), ve osteoprotegerin (OPG), postmenopozal osteoporozda osteoklastik kemik rezorbsiyonunda esansiyel rol oynar(84). RANKL, osteoblastlar tarafından eksprese edilir ve osteoklastlar da RANK reseptörleriyle etkileşir. OPG, osteoblastlarda sekrete edilir ve RANK'ın RANKL tarafından indüklenerek aktivasyonunu doğal olarak inhibe eder. Osteoporoz, kemik yeniden yapılanmasındaki dengesizlikle karakterize

kompleks bir bozukluktur. Kemik yeniden yapılanmasındaki bu dengesizlik düşük kemik yoğunluğu ve kalitesine ve sonrasında da kemik kırıklarına yol açar. Dual x-ray absorpsiyometri (DXA), kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde altın standart tanı yöntemidir(79)

t-skoru: Sağlıklı ve genç (28 yaş) popülasyon ile hasta birey arasındaki standart deviasyonu gösterir.

T skoru	-1 ile + 1 arasında	NORMAL
	-1 ile -2.5 arasında	OSTEOPENİ
	-2.5'dan daha az	OSTEOPOROZ (85)

DEXA ile kemik mineral dansitesi (KMD) değerlendirilmesi, risk faktörlerine bakılmaksızın 65 yaş ve üzeri hastalarda ve beyaz ırk ve menopoz dışında 1 ve ya daha fazla risk faktörü olan daha genç postmenopozal kadınlarda önerilir (86). Menopozdaki kadınlar günlük 1000-1500 mg kalsiyum ve 400-800 IU D vitamini almalıdır. (79) Sigarayı bırakma ve düzenli egzersiz osteoporoz riskini azaltan faktörlerdendir..Östrojen tedavisinin, menopozdan hemen sonra ve uzun süre devam edilirse osteoporozla ilgili kırıkları yaklaşık %50 azalttığı gösterilmiştir(79). Hali hazırda osteoporotik olan kadınlarda da kırık oranını anlamlı derecede azaltır(87). Women's Health Initiative (WHI) randomize kontrollü çalışmasında hormon replasman tedavisi (konjuge equine östrojen 0.626 mg ile MPA 5 mg) alan sağlıklı kadınlarda kalça kırığında anlamlı bir azalma görülmüştür(74). Ayrıca çok düşük doz östrojen tedavisinin (estradiol 0.25mg/gün; konjuge equine östrojen 0.3mg/gün ve MPA 1.5mg/gün; transdermal östradiol 0.025mg/gün) 0.014 mg/gün kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu ile beraber kemik mineral dansitometrisinde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı artış sağladığı görülmüştür(88, 89). Alendronat (35-70mg/hafta), Risendronat (35mg/hafta) ve ibandronat (150mg/ay) içeren bifosfonatların özellikle kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğu görülmüştür(90, 91). Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) dokuya göre hem östrojen agonisti hem de antagonisti olarak etki eden bileşiklerdir. Bir SERM olan Raloksifen (60mg), osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır(92). Raloksifen kemik doku ve lipid metabolizmasında meme ve endometriumu stimule etmeden östrojen benzeri etki gösterir.

Tablo 8. Osteoporozis için Risk Faktörleri (93)

Osteoporozis için Risk Faktörleri
Değiştirilemeyen Faktörler
Yaş
İrk(Kafkas, asya)
Küçük vücut yapısı
Erken menopoz
Geçirilmiş kırık
Osteoporozis için aile hikayesi
Değiştirilebilen Faktörler
Yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı
Sigara
Düşük vücut kilosu
Aşırı alkol kullanımı
Sedanter yaşam stili
Eşlik Eden Medikal Durumlar
Hipertiroidizm
Hiperparatiroidizm
Kronik renal yetmezlik
Sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren durumlar

Tablo 9. Osteoporozis Önlenmesi ve Tedavisi için Seçenekler(79, 93)

Osteoporozis Önlenmesi ve Tedavisi için Seçenekler

Bifosfonatlar

Alendronat(35-70mg/hafta)

Risendronat(35mg/hafta)

İbandronat(150mg/ay)

Hormon Tedavisi

Östrojen veya Östrojen/Progesteron Tedavisi

Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)

Raloksifen (60mg/gün)

Diğer

Kalsitonin (200IU/gün intranazal ve ya 100IU subkutan ve ya intramuskuler)

Teriparatide (20µg/gün subkutan)

Vajinal kuruluk, kaşıntı ve dispareni postmenopozal bireylerde sıklıkla görülür ve östrojen düzeylerinin azalmasıyla ilişkilidir. Vajinal atrofi de gelişebilir. Menopozal kadınların %10-50'sinde görülür(94). Kuru, soluk ve vajinal mukoza rugaların azalması postmenopozda görülebilen fizyolojik değişikliklerdir. Ancak bu durum pruritis, dispareni ve üriner istem enfeksiyonlarına yol açabilir.

Uyku bozuklukları; Menopozla ilişkili olan uyku bozuklukları gece terlemeleriyle daha da kötüleşir.

2.2.4. Hormon Replasman Tedavisi

Sıcak basması olan kadınlarda HRT oldukça etkili bir seçenektir ve özellikle menopozun ilk 10 yılı içerisinde olan ve 60 yaşından küçük kadınlarda tercih edilmelidir ve en düşük efektif dozda ve en kısa süreli tedavi amaçlanmalıdır.

Tablo 10. HRT Endikasyonları

HRT Endikasyonları
Vazomotor semptomlar
Üriner sistem atrofi
Genital sistem atrofi
Osteoporoz profilaksisi ve tedavisi

Tablo 11. HRT'nin Kesin Kontraendikasyonları

HRT'nin Kesin Kontraendikasyonları
Bilinen ve ya şüphelenilen meme kanseri
Bilinen ve ya şüphelenilen endometrium kanseri
Tanı konmamış uterin kanama
Akut tromboembolik hastalıklar
Karaciğer fonksiyon bozuklukları
Akut safra kesesi hastalıkları
Hipertrigliseridemi (>500mg/dl)

Tablo 12. WHIMS sonuçları (75, 95)

WHIMS sonuçları	
10.000 kişi-yıl östrojen+ progesteron bağlanan risk	
10.000 kişi-yıl için	
Artmış Risk	Ek vakalar
Koroner kalp hastalığı	7
İnme	8
Pulmoner Emboli	8
İnvaziv Meme Kanseri	8
Demans (WHIMS) (65 yaşın üstü)	23
Azalmış Risk	Daha az vakalar
Kalça kırığı	5
Kolorektal kanser	6
10.000 kişi-yıl sadece östrojen (histerektomize kadınlar) için risk	
10.000 kişi-yıl için	
Artmış Risk	Ek vakalar
İnme	12
Derin Ven trombozu	6
Azalmış Risk	Daha az vakalar
Kalça kırığı	6
Fark yok	
Koroner kalp hastalığı	
İnvaziv meme kanseri	
Kolorektal kanseri	

Yalnız östrojen: Östrojen tedavisi hastada kontrendikasyon yoksa ve yaşam değişikliği ile sıcak basması şikayetleri giderilemedi ise kullanılabilir(96). Östrojen vazomotor semptomları gidermede en etkili tedavidir ve sıcak basmalarını %80-90 oranında azaltır(54). Bununla birlikte inme, tromboembolik olay, safra kesesi hastalıkları ve üriner inkontinans riskinin artışıyla ilişkilidir(97).

Oral östrojen+progestin Kombinasyon Terapisi: Uterusu olan bir kadında hormon tedavisi endometrial hiperplazisi ve kanserden korunma amacıyla progestini de içermelidir.(98)

1) Devamlı günlük östrojen ve progestin rejimi

2) Siklik rejim çok çeşitli şekillerde olabilir:

-östrojen ve progestin 25 gün kullanılıp 5 gün bırakılır.

-östrojen 1-21 gün arasında, progestin 7-21 günler arasında kullanılır ve 7 gün bırakılır.

Transdermal ya da Topikal Östrojen: Transdermal östrojen, trombotik riski yüksek, başka ilaç kullanan, trigliserit düzeyleri sınırda, safra taşına sahip ya da günlük hap kullanamayan kadınlarda tercih edilebilir. İlk geçiş etkisi olmadığından transdermal östrojen, oral östrojenden daha az tromboemboli riski taşımaktadır. Topikal östrojen jel de kullanılabilir. 12 haftalık çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmada plaseboyla karşılaştırıldığında transdermal östrojenin menopozal kadınlarda sıcak basması şikayetini anlamlı derecede düşürdüğünü gösterilmiştir(99).

2.2.5. HRT Komplikasyonları

1)Endometrium kanseri (98)

2)Meme kanseri; 5 yıldan uzun süre, özellikle de kombine HRT alanlarda risk artar.(100)

3)Miyokard infarktüsü (kombine HRT alanlarda olur.)(74)

4)İnme(101)

5)Venöz tromboemboli; Transdermal preparatlarda risk artışı yoktur(101)

6)Alzhemier, demans ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etki(95, 102)

7)Kolelitiyazis(103)

WHI çalışmasının sonuçları:

HRT'nin kalp hastalıkları, osteoporoz, meme ve kolorektal kanser olan olası etkilerini araştırmak için planlanmıştır. Bir grup kadına östrojen ve progesteron, histerektomize olan diğer gruba da östrojen verilerek sonuçlar değerlendirilmiştir.

Östrojen ve progesteron alan grupta; koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler olay, pulmoner emboli, invazif meme kanseri, demans riski artmıştır. Kalça kırığı ve kolorektal kanser riski azalmıştır. WHI ve HERS (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) çalışmalarında kombine hormon replasman tedavisinin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilememiştir(75) WHI çalışmasında menopozun ilk 10 yılı içinde veya 50-59 yaş arasında hormon replasman tedavisi alan kadınlarda koroner kalp hastalığı görülme riskinde artış saptanmamıştır(104).

Sadece östrojen alan grupta serebrovasküler olay, derin ven trombozu riski artmıştır. Kalça kırığı riski azalmıştır. Koroner kalp hastalığı, invaziv meme kanseri ve kolorektal kanser riski değişmemiştir(75, 95)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız; Haziran 2015 - Aralık 2015 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Menopoz polikliniğine başvuran, en az 1 yıldır adet görmeyen (postmenopozal) ve metabolik sendromu olan hasta grubu ve metabolik sendromu olmayan kontrol grubu oluşturularak toplam 200 kişi ile gerçekleştirildi. Vazomotor semptomlar sıcak basması ve gece terlemesi varlığına göre skorlandı. Metabolik sendrom tanısı için UDF + AHA / NHLBI konsensus kriterleri kullanıldı. İki grubun demografik ve metabolik özellikleri ile vazomotor semptomları ve kemik mineral dansiteleri karşılaştırıldı. Çalışmamız prospektif olarak yapıldı. Vaka-kontrol çalışması olarak planlandı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri

Vaka ve kontrol grubuna hastanemizin menopoz polikliniğine başvuran en az 1 yıldır adet görmeyen ve kan FSH değeri >40IU/L olan hastalar dahil edildi. Metabolik sendrom tanısı için Uluslararası Diyabet Federasyonu(UDF) ve Amerikan Kalp Derneği/Ulusal Kalp Akciğer Kan Enstitüsü (AHA/NHLBI) 'nın kriterleri kullanılarak oluşturulan 2009 Konsensus Kriterleri kullanıldı. Vazomotor semptomları sorgularken sıcak basması ve gece terlemesi varlığı ve yokluğuna bakıldı ve 10 üzerinden hayat kalitesini etkilemesi açısından değerlendirme istenerek hafif (1-5/10), orta (5-7/10) veya şiddetli (7-10/10) olarak gruplandırıldı. Çalışmaya katılan tüm kadınlara yapılan çalışma ile ilgili ayrıntılı olarak bilgi verildi. Hepsine yazılı olarak hasta bilgilendirme formu verildi ve okuyup çalışmaya katılmaya karar verdikten sonra aydınlatılmış onam formlarına imzaları alındı.

Tablo 5. Konsensus (UDF+AHA/NHLBI) 2009 (32)

Aşağıdaki 5 kriterden herhangi üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı alır.

Artmış bel çevresi ve/veya BMI>30kg/m²

TG≥150mg/dl

HDL <40(erkek), <50(kadın)

Kan basıncı ≥130/85mm/hg

Açlık glukozu ≥100mg/dl

3.1.2. Çalışmaya alınmama kriterleri

Çalışmaya son menstruasyon tarihinden 10 yıldan fazla süre geçen hastalar genellikle vazomotor semptom sıklığının 10 yıldan sonra azalması sebebiyle alınmadı. Tiroid fonksiyon testlerinde hipotiroidi yada hipertiroidi çıkan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca herhangi bir malignite veya malignite şüphesi olan hastalar da çalışmaya alınmamıştır.

3.1.3.Çalışma Protokolü

Tüm hastaların yaşı, gebelikleri, sigara ve alkol kullanımı, menopoz ve menarş yaşları, sıcak basması ve gece terlemesi şikayetleri , obstetrik, jinekolojik, medikal ve cerrahi özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulanarak ayrıntılı anamnez alındı. Çalışmaya katılan bütün kadınların boy ve kiloları poliklinikte ölçülerek vücut kitle indeksleri (BMI) hesaplandı. Tüm katılımcıların spekulum muayenesi, smear alımı, pelvik muayene, transvajinal ultrasonu da içeren ayrıntılı fizik muayene yapıldı, ardından hastaların bilateral mamografileri çekildi. Tansiyon ölçümü polikliniklerimizde bulunan Omron M2 dijital tam otomatik tansiyon aleti (Omron Healthcare; Kyoto, Japan) ile hasta dinlenmiş halde iken oturur pozisyonda sağ koluna uygun şekilde manşon yerleştirilip brakiyal arterden yapıldı. Tüm bu veriler hasta değerlendirme formuna not edildi.

3.1.4. Laboratuvar alışmaları

Çalışmaya katılan tüm kadınlardan venöz kan örnekleri, 8-10 saat açlık sonrasında sabah 08.00 ile 10.00 arasında açlık kan şekeri, kan üre azotu, kan kreatinin, AST, ALT, hemogram, LDL, HDL, Trigliserid, total kolesterol, Tiroid Stimulan Hormon düzeylerini belirlemek için alındı ve bütün bu testlere spektrofotometrik olarak (Roche Diagnostic Gmbh, D-68298) bakıldı.

3.1.5. Görüntüleme alışmaları

Osteoporoz tanısı için kemik mineral yoğunluğu, tüm hastalarda aynı cihazla dual enerji X-ray absorpsiyometre (Lunar DPX-L model; Lunar, Madison, Wisconsin, USA) ile tespit edildi. Lumbar vertebra taraması supin pozisyonda yapıldı. Dünya Sağlık rgtnn sınıflamasına uyularak kemik yoğunluğu T skoruna göre -1ile -2.5 arası osteopeni, -2.5 ya da daha az kemik yoğunluğu osteoporoz olarak tanımlandı.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, min., mak., oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizi ise Mann-Whitney U test , bağımsız örneklem t test kullanıldı. Korelasyon analizinde pearson ve spearman korelasyon analizi kullanıldı. Etki düzeyi lojistik regresyon kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır. P değeri <0.05 i

4.BULGULAR

Çalışmaya son 12 aydır adet görmeyen ve kan FSH düzeyi > 40 IU/ml olan 200 hasta alındı. 10 yıl üzerinde postmenopozal olan hastalar 10 yıldan sonra vazomotor semptomların azalması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Hastaların metabolik sendromu olup olmadığı çalışmaya katıldıklarında bilinmiyordu. Metabolik sendrom tanısı Konsensus (UDF+AHA/NHLBI) 2009(32) kriterlerine göre konuldu. Bu kriterlere göre 200 hastanın 48'ine metabolik sendrom tanısı kondu. Katılımcıların hepsine tiroid fonksiyon testleri bakıldı ve çalışmaya alınan hastaların tümü ötiroidik idi. Metabolik sendromu olmayan hastaların 18'i(18/152), metabolik sendromu olmayanların 1'i(1/48) sigara içiyordu. Hastaların 145'i şiddetli vazomotor semptom tariflerken, 17'si orta şiddette semptom tarifledi. 38 hasta hiç vazomotor semptom tariflemedi. Hastaların çocuk sayıları sırasıyla hiç çocuğu olmayan 10kişi, 1 çocuğu olan 11 kişi, 2 çocuğu olan 75 kişi, 3 çocuğu olan 57 kişi, 4 çocuğu olan 31 kişi, 5 çocuğu ve üzeri sayıda çocuğu olan 8 kişi mevcuttu. Demografik özellikler Tablo 1. de gösterilmiştir.

Tablo 13. Araştırma Grubunun Kategorik Veri ile İfade Edilen Özellikleri

Değişken	Kategori	f (sıklık)	%
Çocuk Sayısı	yok	18	5,2
	1 çocuk	11	5,7
	2 çocuk	75	39,1
	3 çocuk	57	29,7
	4 çocuk	31	16,1
	5 ve üzeri çocuk	8	4,2
	Toplam	192	100
Sigara içme	İçiyor	19	9,5
	İçmiyor	181	90,5
	Toplam	200	100
Metabolik Sendrom	Var	48	24
	Yok	152	76
	Toplam	200	100
Vazomotor Semptom	Şiddetli	145	72,5
	Orta	17	8,5
	Yok	38	19
	Toplam	200	100

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 51,2 idi. Katılımcıların en büyüğü 66 yaşında iken en küçüğü 34 yaşında idi. Katılımcıların BMI ortalaması 30,05 idi. Çalışmaya katılanlar arasında en büyük BMI 44,44 iken en küçüğü 19,53 idi. Katılımcıların menopoza yaş ortalaması 46,8 iken menarş yaş ortalaması 12,8 idi. En geç menopoza giren katılımcı 55 yaşında en erken giren katılımcı 27 yaşında menopoza girmiştir. En geç menarş yaşı 17 iken en erken menarş yaşı 10 idi. Çalışmaya katılanların boy ortalaması 160 cm, katılanların en uzun boylu olanı 180 cm en kısa olanı 150 cm boyundaydı. Kilo ortalaması 76,9 iken en kilolu katılımcı 110 kilo, en zayıf katılımcı 50 kilo ağırlığındaydı. Katılımcıların sistolik kan basıncı ortalaması 123 iken, diastolik kan basıncı ortalaması 80,2 idi. Araştırma grubunun bu özellikleri tablo 2 'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Araştırma grubunun ölçümsel veri ile ifade edilen özellikleri

Değişken	ort	Standart sapma	Min-max	Ortalamanın standart hatası
yaş	51,9	5,65	34-66	0,07606
BMI	30,05	4,32181	19,53-44,44	0,30560
Menopoz	46,8	5,24452	27-55	0,37084
Menarş	12,8850	1,16126	10-17	0,08211
boy	160,1950	5,67078	150-180	0,40098
kilo	76,9900	10,53875	50-110	0,74520
SBP	123,4500	9,62083	100-140	0,68030
DBP	80,2500	6,75765	60-100	0,47784

Çalışmaya katılanların ortalama LDL kolesterol düzeyi 141,6, en yüksek LDL düzeyi 235, en düşük LDL düzeyi 68 mg/dl idi. Katılımcıların ortalama HDL kolesterol düzeyi 58,17 , en düşük HDL 12 iken en yüksek HDL düzeyi 86 mg/dl idi. Total kolesterol ortalaması 232, en yüksek kolesterol düzeyi 336, en düşük total kolesterol düzeyi 102 mg/dl idi. Ortalama açlık kan şekeri düzeyi 95 mg/dl, en düşük 62mg/dl, en yüksek 195 mg/dl idi. Ortalama hemoglobin düzeyi 13,1g/dl, en yüksek hemoglobin değeri 15,5 g/dl iken en düşük 8,5 g/dl idi. Katılımcıların ortalama spinal KMD T- skoru -0,42 (min -2,7, max 4,8), femur boynu KMD T-skoru -0,2 (min -2,9, max 2,3), femur toplam KMD T skoru -0,4 (min -6, max 2,8) idi. Araştırma grubunun bu özellikleri tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Araştırma grubunun ölçümsel veri ile ifade edilen laboratuvar özellikleri

Değişken	Ortalama	Standart Sapma	Min-Max	Ortalamanın standart hatası
LDL	141,69	32,31	68-235	2,28523
HDL	58,17	10,73	12-86	0,75875
T.Kolesterol	232,45	38,35	102-336	2,71237
Glukoz	95,75	16,16	62-195	1,14336
Hemoglobin	13,11	5,63	8,5-15,5	0,398
Spinal KMD	-0,4260	1,88	(-2,70)-(4,8)	0,08406
Femur boynu KMD	-0,2040	1,05	(-2,9)-(2,30)	0,07484
Femur Toplam KMD	-0,4020	1,29	(-6)-(2,80)	0,9125

Metabolik sendromlu grubun yaş ortalaması 53,41 iken, metabolik sendromu olmayan grubun yaş ortalaması 51,4 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,033$). Menopoz yaşı ortalaması metabolik sendromlu grupta 47,3 iken metabolik sendromu olmayan grupta 46,6 idi. Bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0,465$). Menarş yaşı ortalaması metabolik sendromlu grupta 13,1 gr/dl iken metabolik sendromu olmayan grupta 12,8 g/dl idi ve fark anlamlı bulunmadı ($p=0,074$). BMI ortalaması metabolik sendromlu grupta 33,2 kg/m² iken metabolik sendromu olmayan grupta 29,02 kg/m² idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$). Sistolik kan basıncı ortalaması metabolik sendromu olan grupta 130,9 mmhg iken metabolik sendromu olmayan grupta 121,08mmhg idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$). Diastolik kan basıncı ortalaması yine metabolik sendromlu grupta 84,8 iken metabolik sendromu olmayan grupta 78,78mmhg idi ve bu fark anlamlı bulundu ($p=0,005$). Çalışma grubunun bu özellikleri tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 16. Metabolik Sendrom ve Araştırma Grubunun Ölçümsel Veri ile İfade Edilen Özelliklerle Olan İlişkisi

Değişken	Metabolik Sendrom(+)			Metabolik Sendrom (-)			t	p	%95 güven aralığı	
	n	Ort.	St. sapma	n	Ort.	St. sapma			alt	üst
yaş	48	53,41	5,189	152	51,42	5,721	2,152	0,033	-3,82	-0,16
Menopoz yaşı	48	47,33	4,922	152	46,69	5,348	0,732	0,465	-2,35	1,07
Menarş yaşı	48	13,14	1,184	152	12,80	1,145	1,795	0,074	-0,72	0,03
BMI	48	33,28	3,794	152	29,03	3,972	6,524	0,005	-5,52	-2,96
SBP	48	130,93	9,030	152	121,08	8,552	6,864	0,005	-12,68	-7,02
DBP	48	84,89	6,801	152	78,78	6,062	5,911	0,005	-8,15	-4,07

Metabolik sendromlu grupta açlık kan şekeri ortalaması 108,1 mg/dl iken,metabolik sendromu olmayan grupta 91,8 mg7dl idi ve bu fark anlamlı bulundu (p=0,005). Metabolik sendromu olan grupta hemoglobin ortalaması 12,8g/dl iken metabolik sendromu olmayan grupta bu ortalama 12,6 g/dl idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,691). Metabolik sendromlu grupta spinal KMD T skoru ortalaması -0,36 iken, metabolik sendromu olmayan grupta -0,44 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,033). Metaboik sendromu ola grupta femur boynu KMD T skoru ortalaması -0,08 iken, metabolik sendromu olmayan grupta -0,24 idi ve bu fark anlamlı bulundu (p=0,002). Metabolik sendromu olan grupta femur toplam KMD T skoru ortalaması 0,09 iken metabolik sendromu olmayan grupta bu ortalama -0,08 idi ve bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,122). Bu özellikler tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 17. Metabolik Sendrom ve Araştırma grubunun Ölçümsel Veri ile İfade Edilen Özellikler ile İlişkisi

Değişken	Metabolik Sendrom (+)			Metabolik Sendrom (-)			t	p	%95 Güven aralığı	
	n	Ort	St. sapma	n	Ort.	St. sapma			alt	üst
AKŞ	48	108,1	23,3	152	91,8	10,4	6,738	0,005	-21,08	-11,53
Hb	48	12,8	1,15	152	12,6	1,07	0,862	0,691	-0,51	0,20
Spinal KMD	48	-0,36	1,44	152	-0,44	1,10	0,396	0,033	-0,46	0,31
Femur boynu KMD	48	-0,08	1,27	152	-0,24	0,98	0,859	0,002	-0,49	0,19
Femur Toplam	48	0,09	1,37	152	-0,08	1,26	0,823	0,122	-0,59	0,24

Çalışma grubunda vazomotor semptomu olmayan hastaların 2'si sigara içerken 36'sı sigara içmemektedir. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı($p=0,348$). Orta şiddette vazomotor semptomu olan hastaların 3'ü sigara içerken 14'ü sigara içmemektedir. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,336$). Şiddetli vazomotor semptomu olan hastaların 14'ü sigara içerken 131'i sigara içmemektedir. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,578$) (tablo 6).

Tablo 18. Sigara içen hastalar ve içmeyen hastaların vazomotor semptomlarının karşılaştırılması

		Sigara içmeyenler	Sigara içenler	P değeri
Vazomotor semptom şiddeti	yok	36(19,9%)	2(%10,5)	0,348
	orta	14(7,7%)	3(%15,8)	0,366
	şiddetli	131 (72,4%)	14(%73,7)	0,578

Çalışma grubunda vazomotor semptomu olmayan hastaların 14'ünde metabolik sendrom var iken 24'ünde metabolik sendrom yoktu. İki grup arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0,037$). Orta şiddette vazomotor semptomu olan hastaların 1'inde metabolik sendrom var iken, 16'sında metabolik sendrom yoktu. İki grup arasındaki bu fark anlamlı bulundu ($p=0,026$). Şiddetli vazomotor semptomu olan hastaların 33'ünde metabolik sendrom varken, 112'sinde metabolik sendrom yoktu. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,164$) (tablo 7).

Tablo 19. Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların vazomotor semptomlarının karşılaştırılması

		Metabolik Sendrom var	Metabolik Sendrom yok	P değeri
Vazomotor semptom şiddeti	yok	14(%29,2)	24 (%15,8)	0,037
	orta	1 (%2,1)	16 (%10,5)	0,026
	şiddetli	33(% 68,8)	112 (%73,7)	0,164

Çalışma grubunda vazomotor semptomu olmayan hastaların 16'sının spinal KMD'si osteopenik iken 22'sinin spinal KMD'si normaldi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,382$). Orta şiddette vazomotor semptomu olan hastaların 4'ünün spinal KMD'si osteopenik iken 13'ünün spinal KMD'si normaldi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,359$). Şiddetli vazomotor semptomu olan hastaların 58'inin spinal KMD'si osteopenik iken 87'sinin spinal KMD'si normaldi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,961$) (tablo 8).

Tablo 20. Spinal KMD'si osteopenik olan ve olmayanların vazomotor semptomlarının karşılaştırılması

		Spinal KMD osteopenik	Spinal KMD N	P değeri
Vazomotor semptom şiddeti	yok	16 (%20,5)	22 (%18)	0,382
	orta	4 (%5,1)	13 (%10,7)	0,359
	şiddetli	58 (%74,4)	87(%71,3)	0,961

Çalışma grubunda vazomotor semptomu olmayan hastaların 9'unun femur boynu KMD'si osteopenik iken 29'unun femur boynu KMD'si normaldi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,804$). Orta şiddette vazomotor semptomu olan hastaların 4'ünün femur boynu KMD'si osteopenik iken 13'ünün femur boynu KMD'si normaldi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,801$). Şiddetli vazomotor semptomu olan hastaların 41'inin femur boynu KMD'si osteopenik iken 104'ünün femur boynu KMD'si normaldi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,533$) (tablo 9).

Tablo 21. Femur boynu KMD'si osteopenik olan ve olmayanların vazomotor semptomlarının karşılaştırılması

		Femur boynu KMD osteopenik	Femur boynu KMD N	P değeri
Vazomotor semptom şiddeti	yok	9(%16,7)	29 (%19,9)	0,804
	orta	4 (%7,4)	13 (%8,9)	0,801
	şiddetli	41 (%75,8)	104 (%71,2)	0,533

Çalışma grubunda vazomotor semptomu olmayan hastaların 12'sinin femur toplam KMD'si osteopenik iken 26'sının femur toplam KMD'si normaldi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,791$). Orta şiddette vazomotor semptomu olan hastaların 5'inin femur toplam KMD'si osteopenik iken 12'sinin femur toplam KMD'si normaldi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,794$). Şiddetli vazomotor semptomu olan hastaların 38'inin femur toplam KMD'si osteopenik iken 107'sinin femur toplam KMD'si normaldi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,495$) (tablo 10).

Tablo 22. Femur toplam KMD'si osteopenik olan ve olmayanların vazomotor semptomlarının karşılaştırılması

		Femur toplam KMD osteopenik	Femur toplam KMD N	P değeri
Vazomotor semptom şiddeti	yok	12 (%21,8)	26 (%17,9)	0,791
	orta	5 (%9,1)	12 (%8,3)	0,794
	şiddetli	38 (69,1)	107 (%73,8)	0,495

5.TARTIŞMA

Menopoz, ovaryan aktivitenin sona ermesi nedeniyle menstruasyonun kalıcı olarak kesilmesidir. Son menstruasyondan 1 yıl geçmesine kadar menopoz tanısı konamaz. Bu geçiş sürecinde fizyolojik değişimler başlar. Vazomotor semptomlar özellikle yüz, boyun, göğüs olmak üzere vücudun üst kısmında hissedilen aşırı ısı hissidir. Bu ataklar tipik olarak 1-5 dk sürer. Bunun yanında terleme, anksiyete, çarpıntı da görülebilir ve bazı kadınlarda uyku bozukluklarına da yol açabilir(105).

Metabolik sendrom prevalansı menopozdan sonra artar. Abdominal obezite, insülin rezistansı, lipid profilinin bozulması, hipertansiyona yol açar ve bu sendrom sıklıkla diyabet gelişimine ve kardiyovasküler olay riskinin iki kat artmasına yol açar (30).

Bu çalışmada postmenopozal hastaların metabolik sendromu olan hasta grubunun ve olmayan kontrol grubunun vazomotor semptomlarının şiddeti karşılaştırıldı. Bunun yanı sıra hastaların kemik mineral yoğunlukları da karşılaştırıldı.

Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda metabolik sendrom ve menopoz ilişkisi, kemik mineral yoğunluğu ve metabolik sendrom ilişkisi araştırılmıştır. Yoldemir ve ark.'nın postmenopozal 180 ve premenopozal 53 hasta inceledikleri çalışmada postmenopozal kadınların 35'i (35/180 , % 19) metabolik sendromlu iken, premenopozal kadınların 8'i (8/53, % 15) metabolik sendromlu bulunmuştur. Menopozal geçişin metabolik sendrom üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Premenopozal grupta bel /kalça oranı anlamlı derecede büyük iken LDL kolesterol ve total kolesterol anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (106). Jouyandeh ve ark. Tahran'da 118 postmenopozal hastada yaptıkları araştırmada ATPIII kriterlerini kullanarak metabolik sendrom prevalansını %30,1 olarak bulmuşlardır. Ayrıca hastalarda bel çevresi arttıkça metabolik sendrom tanı kriterlerinden daha çok komponente sahip olduklarını görmüşlerdir(107).

Bizim çalışmamızda metabolik sendromu olan ve metabolik sendromu olmayan iki grup arasında menopoz ve menarş yaşları arasında fark gözlenmedi. BMI, kan basıncı, açlık kan şekeri, spinal KMD, femur boynu KMD, anlamlı olarak farklılık gösterdi. Diüer yandan metabolik sendromu olan ve olmayan grup arasında hemoglobinin, femur toplam KMD, arasında fark görülmedi. Ancak metabolik sendromu olan hastaların yaş ortalaması metabolik sendromu olmayan grubunkine ile

karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti. Bu diğer karşılaştırmalar için olumsuz bir taraf olmuştur.

Joo ve ark. 2241 premenopozal (846) ve postmenopozal (1395) hastada metabolik sendrom insidansını ve serum ürik asit düzeylerini araştırmışlardır. Premenopozal hastaların (846) 63'ünde, postmenopozal grubun (1395) da 333'ü metabolik sendromlu olarak belirlenmiştir. Premenopozal ve postmenopozal hastaların TG, serbest yağ asidi, LDL, açlık glukozu, ürik asit, insülin, BMI, ve kan basınçları anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Bu parametreler postmenopozal hastalarda daha yüksektir. Serum ürik asit düzeyi her iki grupta da metabolik sendromlu hastalarda anlamlı derece yüksek bulunmuştur; ancak metabolik sendromlu hastalarda premenopozal ve postmenopozal hastalarda fark görülmemiştir. Ayrıca yaş ve serum ürik asit düzeyi metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur(108). Rice ve ark. Meksika'da yaptıkları bir araştırmada 789 premenopozal hastanın 293'ünde, 322 postmenopozal hastanın da 143'ünde metabolik sendrom bildirmişlerdir(109).

Özelçi ve ark. 2015'de Ankara 'da 315 postmenopozal kadını içeren retrospektif çalışmalarında postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 315 hastanın 92'si metabolik sendromlu idi. Metabolik sendromlu gruptaki kadınların yaşları metabolik sendromu olmayanlara kıyasla anlamlı olarak fazla idi. Metabolik sendromu olmayan grupla karşılaştırıldığında BMI, bel çevresi, DBP ve SBP, açlık kan şekeri, trigliserid ve kalsiyum düzeyleri anlamlı derecede yüksekken HDL kolesterol düzeyleri daha düşüktü. Ayrıca sigara içen hasta sayısı metabolik sendromlu grupta anlamlı derecede fazla idi. Metabolik sendromlu hasta grubunda, metabolik sendromu olmayanlarla karşılaştırıldığında Femur boynu T-skoru anlamlı derecede yüksekti ancak lomber vertebra kemik mineral yoğunlukları arasında fark bulunmamıştır. Düşük HDL kolesterol seviyesi olan grupta lomber KMD anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(110). Muhlen ve ark. 671 kadında yaptıkları çalışmada metabolik sendromlu kadınların vertebra ve kalçada daha yüksek KMD sahip olduklarını ve metabolik sendromun osteoporozdan koruyucu bir faktör olduğunu ancak metabolik sendromlu hasta grubunda vertebra dışı kırıklarda artış olduğunu da göstermişlerdir(111). Yoldemir ve ark. 2011'de 180 postmenopozal hastada kemik mineral yoğunluğu ve metabolik sendrom ilişkisini araştırmıştır. 50-60 yaş arasındaki

180 postmenopozal kadının 35'i NCEP/ATPIII kriterlerine göre metabolik sendromlu idi. BMI kadınlarda KMD'nin önemli bir prediktör faktörü olarak bilirse de (112) her iki grup arasında lumbar vertebraların T ve Z skorları arasında anlamlı fark saptanmadı(113). Çakmak ve ark. 270 kişide yaptıkları araştırmada sistolik ve diastolik kan basınçları ile lumbar vertebra T skoru, lumbar vertebra Z skoru ve proksimal femoral T skoruyla ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, sırasıyla).(114).

Tural ve ark. 79 postmenopozal kadında vazomotor semptomu olan(46) ve olmayanlar(33) arasında kemik mineral yoğunluğunu karşılaştırmışlardır. Vazomotor semptomu olan hastalarda kemik mineral yoğunluğu vazomotor semptomu olmayan grupla karşılaştırıldığında vertebra ve femur boynu için anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Ayrıca vazomotor semptom tarifleyen grupta FSH düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır(115). Crandall ve ark.vazomotor semptom şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Ancak vazomotor semptom şiddetinin femur boynu ve lumbar spinal vertebra KMD'si ile ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir($p=0,004$, $p=0,045$, sırasıyla). (116). Gast ve ark. da 5600 kadında yaptıkları araştırmada vazomotor semptomları şiddetli olan kadınların KMD'lerinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulmuşlardır ($p=0.0001$).(117). Bizim çalışmamızda ise Spinal KMD'si osteopenik olan hastalar ile normal olan hastalar vazomotor semptom şiddetlerine göre değerlendirildi. Vazomotor semptomu şiddetli, orta şiddette ve vazomotor semptomu olmayan hastalar karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında anlamlı farklar bulunamadı ($p=0,961$, $p=0,359$, $p=0,382$, sırasıyla). Femur boynu KMD'si osteopenik olan hastalar ile normal olan hastalar da yine vazomotor semptom şiddetlerine göre değerlendirildi. Vazomotor semptomu şiddetli, orta şiddette ve vazomotor semptomu olmayan hastalar karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında anlamlı farklar bulunamadı ($p=0,533$, $p=0,801$, $p=0,804$, sırasıyla). Femur toplam KMD'si osteopenik olan hastalar ile normal olan hastalar da yine vazomotor semptom şiddetlerine göre değerlendirildi. Vazomotor semptomu şiddetli, orta şiddette ve vazomotor semptomu olmayan hastalar karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında anlamlı farklar bulunamadı ($p=0,495$, $p=0,794$, $p=0,791$, sırasıyla).

Ryu ve ark. Kore'de 1906 postmenopozal hastada yaptıkları araştırmada vazomotor semptomlar ve metabolik sendrom ilişkisini araştırmıştır. Hastaların

ortalama yaşı 54 idi ve ortalama 4 yıldır menopoza olan hastalar idi. Hastaların 801'inde vazomotor semptom yokken 1105 hasta vazomotor semptom tariflemiştir. Vazomotor semptom varlığı, genç yaş, kısa menopoza süresi, yüksek BMI, yüksek bel çevresi, kötü lipid profili, ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuşlardır. Ayrıca vazomotor semptomu olan grupta (%22.2) metabolik sendrom oranı vazomotor semptomu olmayanlar grubuyla(%15.6) karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti. Vazomotor semptom varlığı, vazomotor semptomu olmayan grupla karşılaştırıldığında yüksek HDL kolesterol düzeyi, düşük trigliserid düzeyi ile anlamlı derece ilişkili bulunmuştur. Metabolik sendromlu hastalarda komponent sayısı arttıkça vazomotor semptom görülme oranı da anlamlı derecede artmıştır(118).

Vazomotor semptomlar arasında en sık görülen semptom olan sıcak basması semptomu östrojen eksikliği ve ya östrojen dalgalanmasını da içeren menopozal değişikliklerin neden olduğu termoregülatuar olaylarla açıklanabilir (119). Daha önceki çalışmalar testosteronun adipoz dokuda östrojenlere aromatize edilmesi nedeniyle obezitenin vazomotor semptomlara karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini göstermişlerdir(6). Bununla birlikte son yapılan çalışmalar obez kadınların zayıf kadınlara oranla daha çok vazomotor semptom bildirdiğini göstermiştir. Artmış vücut yağ oranı vücut sıcaklığını artırarak bu semptomlara yol açıyor olabilir (120, 121). Ayrıca vazomotor semptomlarla yüksek BMI ve bel çevresi arasında ilişki bulunmuştur. Bu yüzden obezite, metabolik sendrom ve vazomotor semptomlar için ortak faktör olarak düşünülebilir. Vazomotor semptomu olan postmenopozal kadınlar genellikle semptomsuz kadınlardan daha kötü bir lipid profiline sahiptir (120, 122, 123). Bizim çalışmamızda metabolik sendromu olmayan hastaların vazomotor semptom şiddeti açısından BMI'nin 30 un üzerinde olanlar ile olmayanlar arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca metabolik sendromu olan hastalar arasında da BMI açısından vazomotor semptom şiddeti arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,787 ve p: 0,827; p> 0,005). Metabolik sendromu olan grupta trigliserid yüksekliği vazomotor semptomların şiddetini etkilememiştir(p=0,151). Metabolik sendromu olan grupta trigliserid düzeyinin artmış olması vazomotor semptomları etkilememiştir(p=0,335). Metabolik sendromu olmayan grupta HDL kolesterol yüksekliği vazomotor semptomları etkilememiştir (p=0,220). Metabolik sendromu olan grupta da HDL düzeyi vazomotor semptomları etkilememiştir(p=0,115). Metabolik sendromu olan ve olmayan her iki grupta da açlık kan şekeri yüksekliği

vazomotor semptomları etkilememiştir($p=0,446$, $p=0,246$ sırasıyla). Metabolik sendromu olan ve olmayan grupta da yine kan basıncı yüksekliği vazomotor semptomları etkilememiştir ($p=0,578$, $p=0,771$ sırasıyla).

Ryu ve ark.'larının yaptığı çalışmada ayrıca yüksek trigliserid düzeyi ve düşük HDL kolesterolü vazomotor semptomlarla ilişkili iken kan basıncı ve açlık glukozuyla vazomotor semptomlar arasında ilişki görülemedi(118). Gast ve ark. terlemenin yüksek BMI, bel/kalça oranı, total kolesterol, LDL kolesterol düzeyi, trigliserid düzeyi, glukoz düzeyi gibi bir çok metabolik komponentler ilişkili bulunmuşlardır. Katılımcıların hepsi postmenopozal olmadığı için terlemenin her durumda postmenopozal terleme olduğunu söyleyememekteyiz(122). Lee ve ark. 183 postmenopozal hastada yaptıkları çalışmada metabolik sendromu olan ve olmayan grupları karşılaştırdıklarında metabolik sendromu olan grupta vazomotor semptomların daha çok olduğunu göstermişlerdir($p=0,034$). Ayrıca metabolik sendrom komponent sayısı arttıkça trigliserid yüksekliğinde vazomotor semptomların daha şiddetli olduğunu göstermişlerdir($p=0,039$, $p=0,044$).(124). Cagnacci ve ark. 951 kadında yaptıkları retrospektif çalışmada total kolesterol/HDL kolesterol oranını vazomotor semptomlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir ($p=0,0001$). Trigliserid ve glukoz yüksekliğinin de vazomotor semptom şiddetliyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir($p=0,0001$, $p=0,0001$). Ancak kan basıncı ile vazomotor semptomlar arasında bir ilişki gösterememişlerdir(125). Bizim çalışmamızda ise çalışma grubunda metabolik sendromu olan ve metabolik sendromu olmayan hastalar vazomotor semptomların şiddetine göre gruplandırılarak karşılaştırıldı. Şiddetli vazomotor semptomu olan hastalar arasında metabolik sendromlu grup ve metabolik sendromu olmayan grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,164$). Ancak orta şiddette vazomotor semptomu olan ve hiç vazomotor semptomu olmayan hastalar arasında metabolik sendromu olanların sayısı metabolik sendromu olmayanların sayısından anlamlı derecede azdı. ($p=0,026$, $p=0,037$, sırasıyla).

6. SONUÇ

Metabolik sendromu olan ve olmayan her iki grup arasında menopoz ve menarş yaşları arasında anlamlı fark bulunmadı. Metabolik sendromu olan grupta olmayan gruba göre BMI, açlık kan şekeri, spinal KMD, femur boynu KMD arasında anlamlı farklılık görüldü. Metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında hemoglobin, femur toplam KMD için anlamlı fark görülmedi. Metabolik sendromu olmayan grupta $BMI < 30$ ya da $BMI \geq 30$ olması vazomotor semptom şiddetini etkilememiştir. Metabolik sendromu olan grupta $BMI < 30$ ya da $BMI \geq 30$ olması vazomotor semptom şiddetini etkilememiştir. Metabolik sendromu olmayan grupta trigliserid yüksekliği vazomotor semptom şiddetini etkilememiştir. Metabolik sendromu olan grupta trigliserid yüksekliği vazomotor semptom şiddetini etkilememiştir. Metabolik sendromu olmayan grupta HDL düzeyi vazomotor semptom şiddetini etkilememiştir. Metabolik sendromu olan grupta HDL düzeyi vazomotor semptom şiddetini etkilememiştir. Metabolik sendromu olmayan grupta açlık kan şekeri düzeyi vazomotor semptom şiddetini etkilememiştir. Metabolik sendromu olan grupta açlık kan şekeri düzeyi vazomotor semptom şiddetini etkilememiştir. Metabolik sendromu olmayan grupta kan basıncı düzeyi vazomotor semptom şiddetini etkilememiştir. Metabolik sendromu olan grupta kan basıncı düzeyi vazomotor semptom şiddetini etkilememiştir. Metabolik sendromu olan grubun yaş ortalaması metabolik sendromu olmayan gruptan anlamlı derecede yüksektir.

Çalışma grubunda sigara içen ve içmeyen hastalar arasında vazomotor semptom şiddetleri değerlendirildi. Vazomotor semptomu şiddetli, orta şiddette ve vazomotor semptomu olmayan hastalar karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında anlamlı farklar bulunamadı. Spinal KMD'si osteopenik olan hastalar ile normal olan hastalar vazomotor semptom şiddetlerine göre değerlendirildi. Vazomotor semptomu şiddetli, orta şiddette ve vazomotor semptomu olmayan hastalar karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında anlamlı farklar bulunamadı. Femur boynu KMD'si osteopenik olan hastalar ile normal olan hastalar da yine vazomotor semptom şiddetlerine göre değerlendirildi. Vazomotor semptomu şiddetli, orta şiddette ve vazomotor semptomu olmayan hastalar karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında anlamlı farklar bulunamadı. Femur toplam KMD'si osteopenik olan hastalar ile normal olan hastalar da yine vazomotor semptom şiddetlerine göre değerlendirildi. Vazomotor semptomu şiddetli, orta şiddette ve

vazomotor semptomu olmayan hastalar karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında anlamlı farklar bulunamadı.

Çalışma grubunda metabolik sendromu olan ve metabolik sendromu olmayan hastalar vazomotor semptomların şiddetine göre gruplandırılarak karşılaştırıldı. Şiddetli vazomotor semptomu olan hastalar arasında metabolik sendromlu grup ve metabolik sendromu olmayan grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,164$). Ancak orta şiddette vazomotor semptomu olan ve hiç vazomotor semptomu olmayan hastalar arasında metabolik sendromu olanların sayısı metabolik sendromu olmayanların sayısından anlamlı derecede azdı. ($p=0,026$, $p=0,037$, sırasıyla).



7. KAYNAKLAR

1. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2338-47. PubMed PMID: 17135587.
2. Reid R, Abramson BL, Blake J, Desindes S, Dodin S, Johnston S, et al. Managing menopause. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Sep;36(9):830-8. PubMed PMID: 25222364.
3. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis*. 1993 Jan 4;98(1):83-90. PubMed PMID: 8457253.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):356-9. PubMed PMID: 11790215.
5. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Apr;61(4):548-53. PubMed PMID: 17119546.
6. Campagnoli C, Morra G, Belforte P, Belforte L, Prelato Tousijn L. Climacteric symptoms according to body weight in women of different socio-economic groups. *Maturitas*. 1981 Dec;3(3-4):279-87. PubMed PMID: 7334937.
7. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97. PubMed PMID: 11368702.
8. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Feb;20(2):538-44. PubMed PMID: 10669654.
9. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S5-S10. PubMed PMID: 14693921.
10. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 2002 Dec;165(2):285-92. PubMed PMID: 12417279.
11. Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, Palaoglu KE, Atagunduz P, Ozbayrakci S, et al. Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. *J Lipid Res*. 1999 Mar;40(3):432-8. PubMed PMID: 10064731.
12. Madani T, Hosseini R, Ramezanali F, Khalili G, Jahangiri N, Ahmadi J, et al. Metabolic syndrome in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Feb 23. PubMed PMID: 26910626.

13. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002 Jul 16;106(3):286-8. PubMed PMID: 12119239.
14. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):777-822. PubMed PMID: 18971485.
15. Langin D. Diabetes, insulin secretion, and the pancreatic beta-cell mitochondrion. *N Engl J Med*. 2001 Dec 13;345(24):1772-4. PubMed PMID: 11742055.
16. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000 Jul;106(2):171-6. PubMed PMID: 10903330. Pubmed Central PMCID: PMC314317.
17. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care*. 1996 Apr;19(4):390-3. PubMed PMID: 8729170.
18. Wang H, Knaub LA, Jensen DR, Young Jung D, Hong EG, Ko HJ, et al. Skeletal muscle-specific deletion of lipoprotein lipase enhances insulin signaling in skeletal muscle but causes insulin resistance in liver and other tissues. *Diabetes*. 2009 Jan;58(1):116-24. PubMed PMID: 18952837. Pubmed Central PMCID: PMC2606858.
19. Preiss-Landl K, Zimmermann R, Hammerle G, Zechner R. Lipoprotein lipase: the regulation of tissue specific expression and its role in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Oct;13(5):471-81. PubMed PMID: 12352010.
20. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Liberopoulos EN, et al. The role of renin-angiotensin system inhibition in the treatment of hypertension in metabolic syndrome: are all the angiotensin receptor blockers equal? *Expert Opin Ther Targets*. 2007 Feb;11(2):191-205. PubMed PMID: 17227234.
21. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;19(4):525-46. PubMed PMID: 16311215.
22. Papadopoulos DP, Perrea D, Thomopoulos C, Sanidas E, Daskalaki M, Papazachou U, et al. Masked hypertension and atherogenesis: the impact on adiponectin and resistin plasma levels. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009 Feb;11(2):61-5. PubMed PMID: 19222669.
23. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA, American Heart A, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004 Feb 3;109(4):551-6. PubMed PMID: 14757684.
24. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*. 2004 Feb;30(1):13-9. PubMed PMID: 15029093.

25. Inadera H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *Int J Med Sci.* 2008;5(5):248-62. PubMed PMID: 18773088. Pubmed Central PMCID: PMC2528071.
26. Kakafika AI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, Athyros VG, Mikhailidis DP. Dyslipidaemia, hypercoagulability and the metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2006 Jul;4(3):175-83. PubMed PMID: 16842135.
27. Bellia C, Bivona G, Scazzone C, Ciaccio M. Association between homocysteinemia and metabolic syndrome in patients with cardiovascular disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Dec;3(6):999-1001. PubMed PMID: 18516267. Pubmed Central PMCID: PMC2387296.
28. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421. PubMed PMID: 12485966.
29. Taslim S, Tai ES. The relevance of the metabolic syndrome. *Ann Acad Med Singapore.* 2009 Jan;38(1):29-5. PubMed PMID: 19221668.
30. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C, American Heart A, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004 Jan 27;109(3):433-8. PubMed PMID: 14744958.
31. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):469-80. PubMed PMID: 16681555.
32. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5. PubMed PMID: 19805654.
33. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002 Dec 4;288(21):2709-16. PubMed PMID: 12460094.
34. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jan 30;49(4):403-14. PubMed PMID: 17258085.
35. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2008 Jan;39(1):30-5. PubMed PMID: 18063821. Pubmed Central PMCID: PMC2677015.

36. Reinehr T, Wunsch R, Putter C, Scherag A. Relationship between carotid intima-media thickness and metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr*. 2013 Aug;163(2):327-32. PubMed PMID: 23485031.
37. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 21;47(6):1093-100. PubMed PMID: 16545636.
38. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008 Sep;31(9):1898-904. PubMed PMID: 18591398. Pubmed Central PMCID: PMC2518368.
39. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1219-25. PubMed PMID: 17259468.
40. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):44-52. PubMed PMID: 15895401.
41. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001 Aug;50(8):1844-50. PubMed PMID: 11473047.
42. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):722-8. PubMed PMID: 16287793.
43. Volzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Ludemann J, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol*. 2005 Mar 28;11(12):1848-53. PubMed PMID: 15793879. Pubmed Central PMCID: PMC4305889.
44. Magliano M. Obesity and arthritis. *Menopause Int*. 2008 Dec;14(4):149-54. PubMed PMID: 19037063.
45. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer*. 2006 Jul 1;107(1):28-36. PubMed PMID: 16721800.
46. Lund Haheim L, Wisloff TF, Holme I, Nafstad P. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol*. 2006 Oct 15;164(8):769-74. PubMed PMID: 16952929.
47. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer*. 2006 Jul 1;119(1):236-8. PubMed PMID: 16450399.
48. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug;4(8):579-91. PubMed PMID: 15286738.
49. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based

cohort study in Japan. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1871-7. PubMed PMID: 17000944.

50. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*. 2005 May;105(5 Pt 1):1063-73. PubMed PMID: 15863546.

51. Adlercreutz H, Honjo H, Higashi A, Fotsis T, Hamalainen E, Hasegawa T, et al. Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogens in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet. *Am J Clin Nutr*. 1991 Dec;54(6):1093-100. PubMed PMID: 1659780.

52. Crandall CJ, Crawford SL, Gold EB. Vasomotor symptom prevalence is associated with polymorphisms in sex steroid-metabolizing enzymes and receptors. *Am J Med*. 2006 Sep;119(9 Suppl 1):S52-60. PubMed PMID: 16949389.

53. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001 Nov;76(5):874-8. PubMed PMID: 11704104.

54. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan;123(1):202-16. PubMed PMID: 24463691.

55. Mettlin C. Global breast cancer mortality statistics. *CA Cancer J Clin*. 1999 May-Jun;49(3):138-44. PubMed PMID: 10445013.

56. Gunnarsdottir HK, Kjaerheim K, Boffetta P, Rafnsson V, Zahm SH. Women's Health: Occupation, Cancer, and Reproduction. A conference overview. *Am J Ind Med*. 1999 Jul;36(1):1-5. PubMed PMID: 10361580.

57. . !!! INVALID CITATION !!! (53, 54).

58. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*. 2001 Jun;75(6):1065-79. PubMed PMID: 11384629.

59. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. Transdermal Estradiol Investigator Group. *Obstet Gynecol*. 1999 Sep;94(3):330-6. PubMed PMID: 10472854.

60. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, Ryan KJ. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA*. 1980 Sep 26;244(13):1443-5. PubMed PMID: 6775094.

61. Nagamani M, Kelder ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Mar;156(3):561-5. PubMed PMID: 3826200.

62. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jun 4;289(21):2827-34. PubMed PMID: 12783913.

63. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000 Dec 16;356(9247):2059-63. PubMed PMID: 11145492.
64. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, Bloigu R, Karjalainen E, Haiva-Mallinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause*. 2005 Jan-Feb;12(1):18-26. PubMed PMID: 15668596.
65. Guttuso T, Jr., Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003 Feb;101(2):337-45. PubMed PMID: 12576259.
66. Bergmans MG, Merkus JM, Corbey RS, Schellekens LA, Ubachs JM. Effect of Bellergal Retard on climacteric complaints: a double-blind, placebo-controlled study. *Maturitas*. 1987 Nov;9(3):227-34. PubMed PMID: 3323851.
67. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 1998 Feb;16(2):495-500. PubMed PMID: 9469333.
68. Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med*. 2001 Feb;52(3):345-56. PubMed PMID: 11330770.
69. 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. PubMed PMID: 3716779.
70. Fortier KJ. Postmenopausal bleeding and the endometrium. *Clin Obstet Gynecol*. 1986 Jun;29(2):440-5. PubMed PMID: 3522012.
71. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? *Clin Obstet Gynecol*. 1992 Mar;35(1):28-39. PubMed PMID: 1544246.
72. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000 Oct 15;89(8):1765-72. PubMed PMID: 11042572.
73. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1992 Dec 15;117(12):1016-37. PubMed PMID: 1443971.
74. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. PubMed PMID: 12117397.
75. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with

hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004 Apr 14;291(14):1701-12. PubMed PMID: 15082697.

76. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998 Aug 19;280(7):605-13. PubMed PMID: 9718051.

77. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hosszowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. JAMA. 2002 Feb 20;287(7):847-57. PubMed PMID: 11851576.

78. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993 Jun;94(6):646-50. PubMed PMID: 8506892.

79. Neff MJ, American College of O, Gynecologists. ACOG releases guidelines for clinical management of osteoporosis. Am Fam Physician. 2004 Mar 15;69(6):1558, 60. PubMed PMID: 15053420.

80. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev. 2000 Apr;21(2):115-37. PubMed PMID: 10782361.

81. Turner CH, Robling AG, Duncan RL, Burr DB. Do bone cells behave like a neuronal network? Calcif Tissue Int. 2002 Jun;70(6):435-42. PubMed PMID: 12149636.

82. Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. Endocr Rev. 1992 Feb;13(1):66-80. PubMed PMID: 1555533.

83. Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. Kidney Int. 2011 Feb;79(4):393-403. PubMed PMID: 21124301. Pubmed Central PMCID: PMC3088506.

84. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. Curr Opin Pharmacol. 2005 Dec;5(6):618-25. PubMed PMID: 16188502.

85. American Association of Clinical Endocrinologists Osteoporosis Task F. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. Endocr Pract. 2001 Jul-Aug;7(4):293-312. PubMed PMID: 11508261.

86. Elliott ME, Meek PD, Kanous NL, Schill GR, Weinswig PA, Bohlman JP, et al. Osteoporosis screening by community pharmacists: use of National Osteoporosis Foundation resources. J Am Pharm Assoc (Wash). 2002 Jan-Feb;42(1):101-10; quiz 10-1. PubMed PMID: 11833500.

87. Cauley JA, Zmuda JM, Ensrud KE, Bauer DC, Ettinger B, Study of Osteoporotic Fractures Research G. Timing of estrogen replacement therapy for

optimal osteoporosis prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12):5700-5. PubMed PMID: 11739424.

88. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Aug 27;290(8):1042-8. PubMed PMID: 12941676.

89. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA.* 2002 May 22-29;287(20):2668-76. PubMed PMID: 12020302.

90. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998 Dec 23-30;280(24):2077-82. PubMed PMID: 9875874.

91. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999 Oct 13;282(14):1344-52. PubMed PMID: 10527181.

92. Birkhauser M. [Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis]. *Ther Umsch.* 2012 Mar;69(3):163-72. PubMed PMID: 22403109. Selektive Östrogen-Rezeptormodulatoren (SERMs) zur Prävention und Therapie der Postmenopausalen Osteoporose.

93. Morgan SL, Kitchin B. Osteoporosis: handy tools for detection, helpful tips for treatment. *J Fam Pract.* 2008 May;57(5):311-20. PubMed PMID: 18460296.

94. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013 Sep;20(9):888-902; quiz 3-4. PubMed PMID: 23985562.

95. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 May 28;289(20):2651-62. PubMed PMID: 12771112.

96. North American Menopause S. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012 Mar;19(3):257-71. PubMed PMID: 22367731. Pubmed Central PMCID: PMC3443956.

97. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med.* 2012 Jul 17;157(2):104-13. PubMed PMID: 22786830.

98. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Menopause Study Group. Obstet Gynecol.* 1994 May;83(5 Pt 1):686-92. PubMed PMID: 8164926.
99. Archer DF, Pickar JH, MacAllister DC, Warren MP. Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. *Menopause.* 2012 Jun;19(6):622-9. PubMed PMID: 22282101.
100. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1997 Oct 11;350(9084):1047-59. PubMed PMID: 10213546.
101. Rott H. Prevention and treatment of venous thromboembolism during HRT: current perspectives. *Int J Gen Med.* 2014;7:433-40. PubMed PMID: 25210472. Pubmed Central PMCID: PMC4155999.
102. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004 Jun 23;291(24):2959-68. PubMed PMID: 15213207.
103. Nordenvall C, Oskarsson V, Sadr-Azodi O, Orsini N, Wolk A. Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of cholecystectomy: a prospective cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Jan;49(1):109-13. PubMed PMID: 24256204.
104. Woods NF, Rillamas-Sun E, Cochrane BB, La Croix AZ, Seeman TE, Tindle HA, et al. Aging Well: Observations From the Women's Health Initiative Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016 Mar;71 Suppl 1:S3-S12. PubMed PMID: 26858322.
105. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;592:52-86; discussion 123-33. PubMed PMID: 2197954.
106. Yoldemir T, Erenus M. The prevalence of metabolic syndrome in pre- and post-menopausal women attending a tertiary clinic in Turkey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Oct;164(2):172-5. PubMed PMID: 22765975.
107. Jouyandeh Z, Nayeibzadeh F, Qorbani M, Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12(1):1. PubMed PMID: 23497470. Pubmed Central PMCID: PMC3598172.
108. Joo JK, Hong GP, Han SE, Lee YJ, Kim SC, Kim CW, et al. The Association between Serum Uric Acid Level and Incidence of Metabolic Syndrome according to Menopausal Status in Korean Women. *J Menopausal Med.* 2014 Dec;20(3):126-32. PubMed PMID: 25580424. Pubmed Central PMCID: PMC4286657.
109. Rice MS, Biessy C, Lajous M, Bertrand KA, Tamimi RM, Torres-Mejia G, et al. Metabolic syndrome and mammographic density in Mexican women. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013 Jul;6(7):701-10. PubMed PMID: 23682074. Pubmed Central PMCID: PMC4227611.

110. Ozelci R, Dilbaz B, Ozkaya E, Cirik DA, Zengin T, Mollamahmutoglu L. Association between bone mineral density and metabolic syndrome in Turkish women who were postmenopausal. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Jan 22. PubMed PMID: 26868072.
111. von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int*. 2007 Oct;18(10):1337-44. PubMed PMID: 17492393.
112. Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based U.S. sample. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4161-4. PubMed PMID: 17785365.
113. Yoldemir T, Erenus M. The impact of metabolic syndrome on bone mineral density in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2012 May;28(5):391-5. PubMed PMID: 22114946.
114. Cakmak HA, Cakmak BD, Yumru AE, Aslan S, Enhos A, Kalkan AK, et al. The relationships between blood pressure, blood glucose, and bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1641-8. PubMed PMID: 26586948. Pubmed Central PMCID: PMC4634834.
115. Tural A, Yoldemir T, Erenus M. Assessment of bone mineral density should be considered earlier in perimenopausal women with vasomotor symptoms. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Nov;107(2):114-6. PubMed PMID: 19666170.
116. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, Manson JE, LeBlanc E, Wallace R, et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):524-34. PubMed PMID: 25522264. Pubmed Central PMCID: PMC4318890.
117. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, et al. Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. *Menopause*. 2009 Mar-Apr;16(2):231-8. PubMed PMID: 19034053.
118. Ryu KJ, Park HT, Kwon DH, Yang KS, Kim YJ, Yi KW, et al. Vasomotor symptoms and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. *Menopause*. 2015 Nov;22(11):1239-45. PubMed PMID: 25899005.
119. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med*. 2005 May;23(2):117-25. PubMed PMID: 15852197.
120. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2008 Jun;51(6):1492-8. PubMed PMID: 18391100.
121. Thurston RC, Sowers MR, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Lewis TT, Edmundowicz D, et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause*. 2008 May-Jun;15(3):429-34. PubMed PMID: 18204407. Pubmed Central PMCID: PMC2875947.

122. Gast GC, Samsioe GN, Grobbee DE, Nilsson PM, van der Schouw YT. Vasomotor symptoms, estradiol levels and cardiovascular risk profile in women. *Maturitas*. 2010 Jul;66(3):285-90. PubMed PMID: 20400247.
123. Park JK, Lim YH, Kim KS, Kim SG, Kim JH, Lim HG, et al. Body fat distribution after menopause and cardiovascular disease risk factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013 Jul;22(7):587-94. PubMed PMID: 23746280.
124. Lee SW, Jo HH, Kim MR, Kwon DJ, You YO, Kim JH. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Feb;285(2):541-8. PubMed PMID: 21853251.
125. Cagnacci A, Cannoletta M, Palma F, Zanin R, Xholli A, Volpe A. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause. *Climacteric*. 2012 Apr;15(2):157-62. PubMed PMID: 22141325.



8. EKLER

8.1. HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menapoz polikliniğine başvuran hastalarda ‘ Menapozdaki hastalarda vazomotor semptomlar ve metabolik sendrom ilişkisi isimli bir çalışma yürütmekteyiz. Bu çalışmanın amacı menopozdaki hastalarda sıcak basması ve terleme gibi şikayetlerin tansiyon, şeker, obezite gibi durumlarla ilişkili olup olmadığını belirlemektir. sıcak basması ve terleme gibi menopozal şikayetlere kadınlık hormonlarının eksikliği neden olmaktadır. Bu hormonların eksikliğinin aynı zamanda tansiyon, şeker , şişmanlık gibi durumlara yol açıp açmadığı araştırılacak. Bu çalışmaya katıldığınız takdirde sizden fazladan herhangi bir tahlil ya da tetkik istenmeyecektir. Bu çalışma için tedavinizde herhangi bir değişiklik yapılmayacak ve ek bir işleme maruz kalmayacaksınız. Çalışma sırasında ve sonrasında isminiz gizli tutulacaktır. Tetkikler için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmaya katılıp katılmamak sizin isteğinize bağlıdır. Kararınız tedavi sürecini etkilemeyecektir.

Bu çalışma süresince sormak istediğiniz sorular ve tüm sağlık sorunlarınızı Prof. Dr. Tanju Pekin’e ve ya Dr. Sena Sayan’a iletebilirsiniz.

Tel: (216) 625 45 45 – 6801

8.2. HASTA ONAM FORMU

PROJE ADI: Menapozdaki kadınlarda vazomotor semptomların metabolik sendromla ilişkisi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürütülen 'Menapozdaki kadınlarda vazomotor semptomların metabolik sendromla ilişkisi ' isimli bir çalışma ile ilgili tarafıma gerekli bilgiler verilmiştir.

Bu çalışmaya katılmayı kendi rızamla kabul ediyorum.

Tarih:

Katılımcı

Ad Soyad:

İmza:

Araştırmacı

Ad Soyad:

İmza:

8.3.MENOPOZDAKİ HASTALARIN TAKİP VE DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI:

YAŞI:

TC KİMLİK NO:

BAŞVURU TARİHİ:

ÇOCUK SAYISI:

MEDİKAL ÖZELLİK:

CERRAHİ ÖZELLİK:

MENOPOZ YAŞI:

MENARŞ YAŞI:

BOY: KİLO: BMI:

SBP: DBP:

LDL/HDL/T.KOLESTEROL:

AKŞ:

HB:

KEMİK YOĞUNLUĞU:

FEMUR BOYNU

FEMUR TOPLAM

SPİNAL

SICAK BASMASI:

GECE TERLEMESİ:

SİGARA KULLANIMI:

ALKOL KULLANIMI:

8.4 Vazomotor semptom değerlendirme ölçütü

0: yok

1-4: hafi

5-7 orta

8-10 şiddetli

