



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAşA NUMUNE
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

CERRAHİ VE DOğAL MENOPOZDA KAROTİS
İNTİMA MEDİA KALINLIğI VE SERUM ENDOKAN
SEVİYELERİNİN PREMENOPAZAL KADINLARLA
KARşILAşILAşTIRILMASI

Dr. Ayşe Derya Topal

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

CERRAHİ VE DOĞAL MENOPOZDA KAROTİS
İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE SERUM ENDOKAN
SEVİYELERİNİN PREMENOPÖZAL KADINLARLA
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşe Derya Topal

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fisun Vural

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, desteğini daima hissettiğim tez danışmanım, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı klinik şefi Prof. Dr. Fisun VURAL'a,

Cerrahinin prensiplerini ve temellerini öğrenme şansı bulduğum Op. Dr. Gültekin KÖSE'ye, her sorumu yanıtlayan her aşamada destek olan abla gibi yanımda olan başasistanımız Op. Dr. Ayşe Deniz ERTÜRK COŞKUN'a,

Her zaman yanımda hissettiğim tek bir dokunuşu ile hayatımda büyük değişikliklere ve şükürlere sebep olan benim için çok değerli tezimde engin radyoloji bilgisiyle desteğini sakınmamış Uzm.Dr. Sibel AYDIN AKSU'ya,

Biyokimya ile ilgili tüm bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösterip tezimle ilgili her aşamada destek olan Doç.Dr. Eray Metin GÜLER'e

Bizlere bildiklerini aktaran, tecrübelerini paylaşan hep örnek aldığım her zaman bir abi abla olan uzmanlarım, Dr. Sezgi SEZGİN, Dr. Göksu ÇITAK ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Beraber ekip ruhuyla çalıştığımız, özverili çalışmalarıyla yardımcı olan Tuba BAY, Hasret Nur DURUM ve tüm hemşire, hastane personeli arkadaşlarıma, sekreterimiz Filiz YILMAZ GENÇAL, Zeynep TOPÇU'ya

Hayatım boyunca, hastalıkta sağlıkta ve yoğun asistanlık sürecimde desteğini hep hissettiğim hep yanımda olan sevgili eşim Hasan TOPAL'a bana hep emek veren, gurur duyduğum annem ve babam Şemsettin KOÇ ve Emine KOÇ'a, canım ablalarıma

En içten saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ayşe Derya Topal

İstanbul / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MENOPOZUN TANIMI VE TİPLERİ	4
2.1.1. Menopozal Geçiş ve Doğal Menopoz	5
2.1.2. Cerrahi Menopoz	6
2.2. MENOPOZDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER	7
2.2.1. Fizyopatoloji ve Endokrin Değişiklikler.....	7
2.2.2. Kardiyovasküler Değişiklikler	9
2.3. ENDOKAN	10
2.3.3 Kardiyovasküler Hastalıklarda Endokan Düzeyleri.....	14
2.4. KAROTİS İNTİMA MEDİA	14
2.4.1. Karotis İntima Media Anatomisi	14
2.4.2. Karotis İntima Media Kalınlığı	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	35
7. KAYNAKÇA	36
8. ÖZGEÇMİŞ	42
9. EKLER.....	43
EK 1: TEZ KONUSU ONAYI.....	43
EK 2: ETİK KURUL ONAYI.....	44

KISALTMALAR

AMH	: Anti Müllerian Hormon
BMI	: Body Mass İndeks
FMP	: Final Menstruel Period
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
KIMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
SAT	: Son Adet Tarihi
STRAW	: Stages of Reproductive Aging Workshop
TG	: Trigliserit
WBC	: White Blood Cell

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Demografik Değişkenler	23
Tablo 2: Katılımcıların Genel Özellikleri Ve Biyokimyasal Değerleri	24
Tablo 3: Katılımcıların Ultrasonografik Kimk Bulguları	26
Tablo 4: Yaş, Kimk Sol, Kolesterol Değerlerinin Naturel Ve Premenopoz Arasındaki İlişkisi	26
Tablo 5: Naturel Ve Premenopozdaki Katılımcıların Genel Özellikler İle Biyokimyasal Değerleri Arasındaki İlişki	27
Tablo 6: Katılımcıların Genel Özellikleri, Biyokimyasal Değerleri, Ultrasonografik Bulgular Arasındaki Korelasyon	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kadınlarda Menstruel Siklusa Göre Hormonal Değişiklikler Grafiği.....	8
Şekil 2: Endokan.....	12
Şekil 3: Karotis Arter Anatomisi Figürü	15
Şekil 4: Plak Oluşumu Figürü.....	15
Şekil 5: Kimk'in Ultrasonografik Ölçümü	17
Şekil 6: Karotis İntimaya Ultrasonografik Bakış.....	20
Şekil 7: Karotis İntima Media Arayüzü Ultrasonografik Görüntüsü.....	21
Şekil 8: Bulbus Ve Kommon Karotis Arterin (Cca) Ultrasonografik Görüntüsü	21

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı naturel ve cerrahi menopozdaki hastaların KIMK ve serum endokan seviyelerini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya toplam 88 gönüllü kadın katıldı. Hastalar cerrahi menopoz (n=32), doğal menopoz (n=30) ve premenopoz (n=26) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Katılımcılar herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kadınlardan seçildi. Tüm hastalara karotis intima media ultrasonografisi yapıldı. Tüm hastalardan kan alınarak serum endokan seviyesi çalışıldı.

Bulgular: Yaş ve Endokan değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Natürel menopozdakilerin yaşlarının premenopozdakilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Endokan değerlerinin cerrahi menopozda en yüksek, premenopozda ise en düşük olduğu görülmüştür. Yaş değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Natürel gruptakilerin yaş ortalamasının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Endokan değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Natürel menopozdakilerin endokan değerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. KIMK sağ ve KIMK sol değişkenleri arasında pozitif yönde güçlü ($p<0,05$), HDL ve LDL değişkenleri arasında negatif yönde orta derece ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Endokanın sağ ve sol KIMK anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Sonuç: Kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede KIMK'na göre endokanın daha erken bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Cerrahi menopozdaki kadınlar premenopoz ve natürel menopoza göre daha yüksek endokan seviyesine sahiptir.

Anahtar kelimeler: Cerrahi, endokan, KIMK, menopoz, natürel

ABSTRACT

Objectives: The aim of our study was to compare CIMT and serum endocan levels of natural and surgical menopausal patients.

Methods: A total of 88 female volunteers participated in this study. The patients were divided into 3 groups as surgical menopause (n=32), natural menopause (n=30), and premenopause (n=26). Participants were selected from healthy women without any systemic disease. Carotid intima media ultrasonography was performed in all patients. Blood was taken from all patients and serum endocan levels were studied.

Results: A statistically significant difference was found in age and endocan variables ($p<0.05$). It has been determined that the ages of those in natural menopause are higher than those in premenopause.

It was observed that endocan values were highest in surgical menopause and lowest in premenopause. A statistically significant difference was found in the age variable ($p<0.05$). It was determined that the average age of those in the natural group was higher. A statistically significant difference was found in the endocan variable ($p<0.05$). It has been determined that the endocan value is higher in those with natural menopause. There was a strong positive ($p<0.05$) relationship between CIMT right and CIMT left variables, and a moderate negative relationship between HDL and LDL variables ($p<0.05$). There is no significant relationship between endocan right and left CIMT.

Conclusion: We think that endocan may be an earlier marker compared to CIMT in determining the risk of cardiovascular disease. Women in surgical menopause have higher endocan levels than premenopausal and natural menopause.

Keywords: CIMT, endocan, menopause, natural, surgery,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerdeki kadınların %95 i yaşamlarının üçte birinden fazlasını menopoza sonrası dönemde olarak geçirmektedir. Menopoz, kadınlarda yalnızca üreme yaşlanması değil beraberinde genel yaşlanmanın da bir göstergesidir. Menopozun ilk klinik belirtisi, adet süresinde uzamadır.

Adet döngüsü birkaç güne kadar azalır ve adet döngüsünün düzensizleşmesi foliküllerdeki azalmaktan kaynaklanır. Menopozun ortalama yaşı 51'dir. 40 ile 60 yıl arasında değişen bir aralıkta olmakla birlikte yaklaşık menopoz yaşı, çeşitli toplumlar arasında neredeyse benzerdir (1)

Üreme dönemindeki kadınlarda, benzer yaştaki erkeklere kıyaslayınca kalp hastalıkları yönünden risk 2,5- 4,5 kat daha azdır. Koroner damar hastalığı görülme durumu 55 yaşındaki kadınlarda, 35-54 yaş grubuna göre 10 kat fazladır. Buna göre kadınlarla erkekler arasında fark menopoz dönemi ile ortadan kalkarak 10 yıl sonra eşitlenmektedir. (2,3)

Dünyada görüldüğü gibi ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar (KVH) hospitalizasyon ve ölümlerin en mühim nedenidir. Gözlemsel çalışmalar, menopoz sırasında kalp hastalıkları riskinde bir artış olduğunu vurgulamaktadır(4,5). Menopozdaki kalp hastalıkları riskindeki artıştan östrojenin azalması sorumlu tutulmuştur. Menopoz sonrasındaki kadınlarda ölümlerin ilk nedeni kalp hastalıklarıdır(2,3).

Orta yaştaki kadınlar, menopozal geçiş sürecinde kardiyovasküler sağlık açısından olumsuz değişiklikler yaşarlar (4,5). Bu değişikliklerin, en azından belli bir noktaya kadar, menopoza geçiş esnasında oluşan hormonal değişiklikler tarafından oluştuğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (6). Kadınların genelinde daha yüksek östrojen kardiyovasküler hastalıklar açısından (KVH) karşı koruyucu olup östrojen azalmasının menopoz sonrası bu koruyuculuğu azalttığı görülmüştür. Subklinik ateroskleroz ne kadar erken tespit edilirse, hastaların kardiyovasküler riski o kadar mühim derecede azalır (7).

Menopoz sonrası dönemde östrojen eksikliğine bağlı olarak geç dönemde, ağır morbidite ve mortaliteye sebep olabilen kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkmaktadır (8). Geniş bir çalışma olan "Nurses' Health Study" de kalp ve damar

hastalıkları riskinin ameliyatla çift taraflı yumurtalıkların alındığı kadınlarda 8 kat arttığı saptanmıştır (9).

“Women Health Initiative” çalışmasında da ameliyatla uterusun alındığı 10 yıllık süreç olarak değerlendirildiğinde kadınlarda koroner hastalıklara ve kalp krizinin sebep olduğu ölüm riskinde bariz artış vardır (10).

Üreme dönemindeki kadınlarda östrojenin kalp ve damar hastalıkları yönünden koruyucu etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Östrojenin kan lipid profili üzerine pozitif etkisinin yanında damar sistemine olan pozitif etkisi ile de risk azalmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (11).

Menopozdan sonra kalp ve damar hastalıkları yönünden ciddi bir artış olduğu bilinmektedir.

Bugüne kadar, menopozal durumun karotis intima-media kalınlığı üzerindeki etkisine ilişkin çok fazla çalışma yapılmamıştır.

Ultrason ile ölçülen karotis intima-media kalınlığı (KIMK), büyük çalışmalarda Sublinik ateroskleroz adına girişimsel olmayan gösterge olarak kullanılmıştır ve KVH nin öngörülmesinde mühim olduğu kanıtlanmıştır (12).

KIMK’ın yetişkinlikte ateroskleroz açısından iyi bir belirteç olup periferik arter hastalıkları, inme ve miyokard infarktüsüyle olumlu yönde korele olduğu pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır (13).

Bazı kanıtlar, KVH lerin gelişimi ve ilerlemesinin ve serum endokan seviyeleri ile doğrudan alakalı olabileceğini öne sürmektedir. Önceki çalışmalar ayrıca Endokan seviyelerinin KIMK ile pozitif korele olduğunu göstermiştir (14,15).

Ayrıca Endokan, endotel hasarını gösteren yeni bir biyolojik belirteçtir (16).

Vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanan Endokan, Endotel hücrelerine özgü molekül-1 biyoaktif molekül olarak da bilinmekte olup vasküler endotel hücrelerince üretilip hücre göçü, çoğalması, neovaskülarizasyonu dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde etkindir (17).

Doğal ve cerrahi menopoz sonrası, yumurtalık hormonlarındaki kesilme sırasıyla doğal menopozda yavaş yavaş, cerrahi menopozda bir anda oluşur. Cerrahi ve doğal menopozu takip eden süreçte metabolik değişiklikler değişiklik gösterir ve KVH için farklı risk etmenleriyle ilişkilidir. Bu çalışma doğal ve cerrahi

menopozdaki hastalarda KIMK ve serum endokan seviyelerini karşılaştırmayı amaçlamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Kadınların yaşamında üreme döneminden yaşlılık dönemine geçerken menopozun klimakteriumda bir nokta olduğu söylenebilir. Kadınların menstrüel dönemleri düzenli ovulatuvar döngülerle olup menopoza beraber overler yaşlanıp endokrinolojik olarak son mens döneminin olduğu ilerleyici bir menopozal sürece girer. Kadınlar hayatının nerdeyse üçte birinde menopoza olur. Bu menopozal geçişle sonrasındaki süreçte kadınların yaşam kalitesini iyileştirerek hastalıklarını önlemek ve bu ikisini birlikte değerlendirmek mühimdir (18).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verileri baz alındığında, Türkiye de kadınların yüzde 45,1'i 48-49 yaş arasında menopoza giriş yapmaktadır (19). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2020 verileriyle kadınlarda hayat süresinin ortalama olarak 81,3 yaş olduğu görülmüştür (20). Dünyada ve ülkemizde menopozdaki kadın nüfusunun, uzamakta olan yaşam süresi ile nüfusun önemli bir parçasını oluşturacağı öngörülmektedir. Bu sürecin insan yaşamında geçirilen süre açısından uzunluğu, kadın sağlığındaki etkileri göz önünde bulundurulduğunda, menopozal dönem kadın yaşamında önemli bir yere sahiptir (21).

2.1. MENOPOZUN TANIMI VE TİPLERİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) menopozdaki dönemi “over faaliyetlerinin kaybedilerek kalıcı bir biçimde menstrüasyonun bitmesi” olarak tanımlamaktadır. Fizyolojik bir dönemi göstermenin yanı sıra menopoza terimi, histerektomi ve ooforektomi gibi operatif işlem sonucunda veya radyoterapi ve kemoterapi tesiriyle iatrojenik olarak görülen reproduktif kaybı da gösterir (22). Hormonal farklılıkların kendini göstermeye başladığı ve menopoza sonrası gelen düzensiz tekrarlayan sürece çoğunlukla perimenopoz adı verilir.

Menopoz kelimesi; Yunanca olarak pausis (sonlanma) ve men (ay) kelimelerini içermektedir. Adet döneminin bitişiyle başlayan ya da son adetten kısa dönem önce ortaya çıktığı görüşü menopoza adına günümüzde bırakılmıştır. Menopoz, geçmişe yönelik bir ifadedir. Eğer bu süreçteki kadın 1 yıl kadar mens sürecine girmemişse, kadın için gördüğü son adet menopoza olarak adlandırılır. Bu dönemden

sonra olan süreç postmenopozik süreç, bundan önce olan süreçse premenopozik süreç olarak ifade edilir (22).

Klimakteriyum kelimesiyse; Yunanca ‘merdiven’ manasında olup üreme döneminde menopoz sonrası döneme kadar geçmekte olan zamanı tanımlar. Klimakteriyum ifadesi perimenopozal geçişi, menopozu ve menopoz sonrası süreci içine almaktadır. Kadında klimakteriyum, fizyolojik bir dönemi kapsamaktadır. Bu dönem reproduktif çağın sonlandığı, overlerin çalışma yetisini yitirdiği ve kadının doğurma yetisinin yok olduğu yepyeni dönemdir. Kadınlar bu dönemde, bazı erken ve geç belirtiler yaşamaktadır (22). Klimakteriumdaki tüm etkilerin östrojendeki azalmanın sebep olduğu düşünülmektedir (8). 40 yaş ve üzeri klimakteriumdaki dönemi göstermektedir. Bu yaştan önce görülünce, ‘Erken menopoz’ ya da ‘prematur menopoz’ olarak ifade edilir ve bu topluluk tüm menopozların nerdeyse %4’ünü oluşturur. DSÖ, klimakteriumla perimenopozu nerdeyse eş anlamda kullanmaktadır. DSÖ perimenopoz ifadesini ‘yaklaşan menopozal yönelik olarak menopoz öncesinde endokrinolojik, biyolojik ve klinik işaretlerinden birinin başlangıcından en son adetten sonraki bir senelik süreç’ olarak tanımlar (23). Perimenopoz; süresi değişmekle birlikte, 40 ve üzeri yaşlarda over aktivite düzeyinin azalmasıyla gelişen 1 senelik mens olmayan dönemi gösteren son 7 yılı göstermektedir (24). Longitudinal Massachusetts kadın sağlığı çalışmasında, adet düzensizlikleri başlayan kadınlarda, perimenopozal süreçte oldukları düşünülmüştür. Bu sürecin giriş yaşı ortalama 47,5 olup bu kadınların onda birinde, düzensizlik dönemi olmadan adetler bitmiştir (25). Treloar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaklaşık 45,1 olarak perimenopozal dönemdeki geçiş yaşını belirtmiştir. Bu kadınların yüzde olarak 95 inde yaş dağılımı 39 ile 51 yaşları arasındadır (26). Perimenopozal dönem, 2-8 yıl arasında sürmektedir (27). Menopozda yaş genetik olarak kodlanmaktadır. Irk ve beslenme durumuyla ilişkisi bulunmamaktadır. Sigara içen ve histerektomi olanlarla doğum yapmamış olan kadınlarda menopoz erken oluşur (24).

2.1.1. Menopozal Geçiş ve Doğal Menopoz

Ortalama olarak 51,5 olan son adet kanamasının yaşı iken menopoza geçişteki sürecin başlangıç yaşı yaklaşık olarak 47 dir. Bu geçiş süreci 4 ile 7 yıllık arası bir süredir (28). Ülkemizde; çeşitli araştırmalara göre menopoza giriş yaşı 46,5 dir. (8).

Üreme Yaşlarının Evrelemeleri Çalıştayı (Stages of Reproductive Aging Workshop; STRAW) 2001 yılında kadın üreme hayatında ilk kez standardize olmasına olanak verdiği sınıflamayı yapmıştır. STRAW kararlarının maksadı kadının normal üreme sürecini tanımlamak ve evreleri bölümlendirmektir. Her evre her bireyde görülmeyebilir ya da aynı sıra ile oluşmayabilir (29). STRAW bildirisinde değişmez nokta son adet kanamasıdır. Evrelerin her birinin süre ile yaşı farklılık gösterir. Son olarak gerçekleşen adet kanamasının önceki süreç 5, sonraki süreci 2 evreye ayrılmaktadır. Evre -1 geç menopozal geçiş sürecini, evre -2 erken menopozal geçişi ifade eder. Evre -3 geç üreme süreci iken evre 3 -5 erken üreme dönemini, -4 üreme piki olan kısmı ifade eder. Menopoz sonrası 2 ile 5 yıllık dönem evre +1b olup son adet kanaması sonrası 1 yılı evre +1a şeklindedir. Evre +2 ise; daha sonraki menopoz sonrası yıllardır.

Evre -2 kadınların adetlerinin hala düzenli olduğu menopozal erken geçiş dönemidir. Ancak adetler arasındaki süre 7 gün veya daha fazla sayıda gün olarak değişkenlik göstermektedir. Karakteristik bir şekilde mens süresi azalır. Bu dönemdeki kadınlarda genç kadınlara kıyasla, FSH (folikül stimulan hormon) seviyeleri artmaktadır. Anovuluar döngüler de ovuluar döngüler arasında bu geçiş dönemi süresince görülebilir. 60 gün veya üzeri adet kanamasının görülmemesi ya da anovuluar dönemin uzayarak ardışık olarak 2 veya daha çok adet döngüsünün izlenmemesi, geç menopozal dönemde tipiktir (30).

Foliküler faz döngü uzunluğunda ana belirleyici faktördür. Menopoz öncesi bu döngülerdeki farklılık; normal LH (luteinize hormon), azalmış inhibin, hafif yükselmiş estradiol ve artmış FSH seviyeleri ile karakteristiktir (31). Estradiol seviyesi foliküler gelişme ve büyümenin kesilmesinden 1 sene öncesine kadar aynı düzeyde hatta biraz yükselmiştir. Bu dönemde estradiol kademeli azalmaz (32). Perimenopozal geçiş sürecindeki kadında artmış estradiol seviyesi overyan foliküllerin artmış FSH a yanıtı gibi düşünülmüştür. Menopoz yaştan bağımsız olarak folikül sayısı 1000 in altında olduğunda olmaktadır.

2.1.2. Cerrahi Menopoz

Cerrahi menopoz ameliyatla çift taraflı overlerin çıkarılıp kadının menopoza girmesidir. Doğal olarak menopoza giriş yaşına göre cerrahi süreçle menopoza giriş

yaşı daha düşük seviyededir. Natürel menopoza foliküllerin yok olması beş on yıllık bir süreçte hızlı gerçekleşir. Vücut buna kendini hazırlayacak zaman bulur. Fakat cerrahi menopoza androjen, progesteron, östrojen azalmasıyla geçiş süreci olmaz.

Bu sebeple menopoza belirtileri, ani şekilde ortaya çıkarak doğal menopoza göre daha yoğun bir şekilde görülebilir. Serum gonadotropin miktarlarının artması, androjen seviyelerinin azalması overlerin çıkarılması sonrası görülür. Genellikle ameliyatı takip eden bir aylık dönemde bu değerler natürel menopozdaki miktara ulaşmaktadır (33).

Abdominal histerektomi ameliyatı olan kadınlarda over kan akışı bozulduğu için menopoza yaşı biraz daha erkene çekilmektedir (34).

2.2. MENOPOZDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

2.2.1. Fizyopatoloji ve Endokrin Değişiklikler

Kadın reproduktif hayatı süresince medial bazal hipotalamusun arcuat çekirdek kısmında düzenli olarak GnRH (gonadotropin releasing hormon) salgılanır. Bu hormon döngüsel olarak FSH ve LH salınımını düzenlemektedir(35)

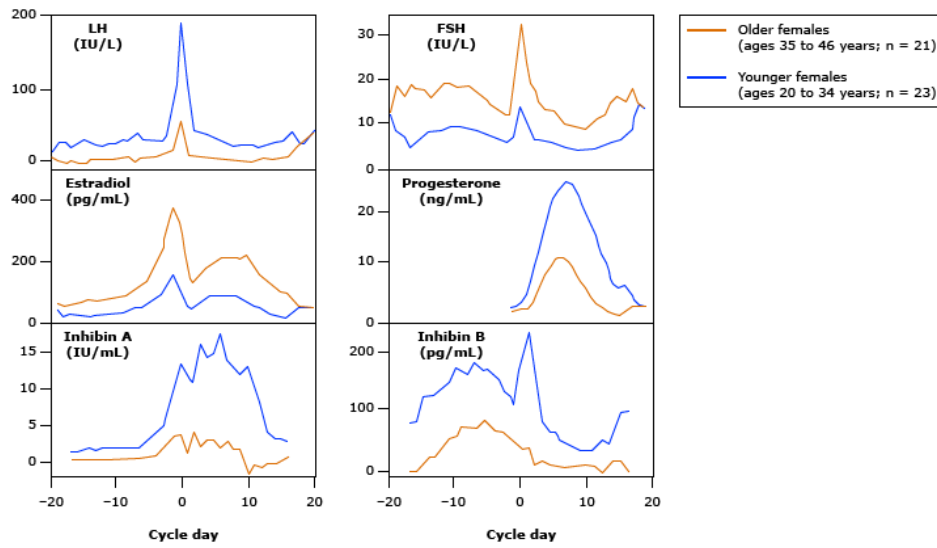
Inhibin, progesteron ve östrojen benzeri over steroidlerinin salınımını gonadotropinler tetikler. Östrojen ve progesteron reproduktif süreç boyunca olumsuz yönde ve olumlu yönde feedback etki ile hipofizde gonadotropinlerin üretimi ve GnRH salınımının amplitüdüyle sıklığını düzenlemektedir. Granüloza hücrelerinde üretilmekte olan inhibinin de FSH üzerinde manalı olarak olumsuz yönde feedback etkisi vardır. Düzenli adet döngüsü bu denge ile sağlanır (35)

Erken menopoza geçiş sürecinde (evre-2) ovuluar süreçten menopoza geçiş kırklı yaşların sonunda olur. FSH miktarı biraz yükselir. Bu başta yüksek östrojen miktarına sebep olarak artmış overyan folikül yanıtını sağlar. Östrojen miktarları geç menopoza geçiş dönemine kadar fazla düşüklük göstermemektedir Perimenopozal süreçteki kadınlarda değişen FSH düzeyleriyle birlikte östrojen seviyeleri dalgalanmalar gösterebilir. Bu durum yaşı 35'ten küçük kadınlardaki miktarlardan daha şiddetli değerlere ulaşabilir(35)

Perimenopozal süreçteki yükselen FSH miktarları azalmış östrojenden ziyade azalmış inhibin miktarları sebep olmaktadır. Progesteron düzeyi; düzenli adete sahip

olan ve üreme yaşlarının ortasında bulunan kadınlara göre, menopozal geçiş döneminin başındaki kadınlarda daha düşüktür. Testosteron düzeyinde manalı bir değişiklik izlenmez (35).

Geç menopozal geçiş sürecinde kadınlarda folikülogenez bozulur ve anovulasyon sık görülmeye başlar. Hızlı bir şekilde artan kayıp süreci overyan foliküllerde yaşanır. Bu değişimler FSH miktarındaki artışla beraber yaşanan foliküllerin inhibin salgılama yeteneğinin azaldığını göstermektedir.



Şekil 1: Kadınlarda Menstruel Siklusa Göre Hormonal Değişiklikler Grafiği

Turuncu ile gösterilen Daha yaşlılarda (35 ila 46 yaş; n = 21) ve mavi ile gösterilen daha genç kadınlarda (20 ila 34 yaş; n = 23) günlük ortalama gonadotropin, seks steroidleri ve inhibin seviyeleri.

FSH: folikül uyarıcı hormon; LH: luteinizan hormon (36).

Üreme yıllarının sonuna gelindiğinde düzenli foliküler aktivasyon hızlanmaktadır. 30'lu yaşların sonu, 40' lı yaşların başında; hızlı bir şekilde over folikülleri azalmaktadır. Bu süreçte overdeki folikül sayısı 25000 olup bu süreç folikül olmayan menopoza değin devam etmektedir. Yaştan bağımsız olarak menopoz overdeki folikül sayısı 1000'in altında olmaktadır. Nadiren bu süreçte korpus luteum işlevi devam edebilir. Perimenopozal kadınlar LH (>30 IU/L), FSH (>20 IU/L) düzeylerini görene kadar korunmalıdır.

2.2.2. Kardiyovasküler Değişiklikler

Kadın ölümlerindeki en baş neden kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir kısım ana damarlarda gerçekleşen ateroskleroz sebebiyledir. Kadın ile erkek cinsiyetleri açısından risk faktörleri benzerlik gösterir.

Değiştirilemez etmenler yaş ve aile öyküsü olup değiştirilebilir etmenler kötü beslenme, yüksek tansiyon, obezite, sigara, dislipidemi, glukoz direnci, yetersiz aktivite olarak görülmektedir. Aynı yaştaki erkeklerle kıyaslandığında kadınlar; menopozdan önceki süreçte, KVH bakımından daha az miktarda riske sahiptir (37)

Kadınları, menopoz öncesi dönemde KVH' dan koruyan sebepler komplike olup östrojen efektiyle yüksek olan HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)'ye bağlı olabilir. Yetişkin yaşamı boyunca kan HDL - kolesterol seviyesi kadınlarda ortalama olarak 10 mg/dl daha çoktur; bu fark menopoz sonrası seneler süresince boyunca devam eder. Menopoz öncesi kadınlarda LDL (düşük dansiteli lipoprotein) seviyeleri erkeklere oranla daha düşüktür ancak yaşla beraber bu seviye yavaş yavaş artmakta olup menopozla bu artış ivmelenir (37). Menopozda (cerrahi ya da natürel) görülmekte olan lipid düzeyindeki farklılıklar östrojen tedavisi sayesinde geri dönüşlü olabilir (38). Postmenopozal 70 ve üzeri yaşlarda bu koruyucu efekt kaybolmakta ve aynı yaştaki erkeklerle risk düzeyi benzer olmaktadır (39).

2873 kadını içeren Framingham kohort çalışmasında Menopoz ve KVH arasında ilişki ilk kez incelenmiştir (40). Aynı yaş grubundaki menopoz öncesi ve sonrası kadınlar kıyaslandığında menopoz sonrası kadınlarda KVH açısından risk 2 ile 6 kat fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca bu artışın menopozdaki yaştan bağımsız olduğu görülmektedir. Bu ve diğer veriler östrojendeki azalmanın KVH riskinde artışla birlikte olduğunu destekler niteliktedir (40)

Total kolesterol düzeyi düşük veya normal seviyede olan kadınlara kıyasla 265 mg/dl'den fazla olan kadınlarda düşük 3 kademe daha fazla koroner kalp hastalığı riskine sahiptir. Kadınlardaki koroner kalp hastalığı yönünden en mühim gösterge düşük HDL- kolesterol düzeyleridir (41). Kadınlardaki HDL- kolesterol ortalaması 55-60 mg/dl'dir. HDL-kolesterol seviyesinde 10 mg/dl kadar olan bir azalış, koroner kalp hastalığı riskinde %40-50 oranında artış göstermektedir (42). Koroner arter hastalığına sahip kadınlardaki yüksek HDL- kolesterol düzeyi nadirdir

ancak görülebilmektedir. HDL- kolesterolün en şiddetli belirleyiciliği; HDL- kolesterol değeri düşük olan bireylerde koroner kalp hastalığı yönünden görülen bir risk artışının olmasıdır. HDL-kolesterol seviyesi 50mg/dl'den düşüğe endişelenmek lazımdır.

Aterojenik lipidlerin düzeyindeki bu farklılıklar postmenopozal olmasına rağmen, Kolesterol ve LDL seviyeleri; lipid düşürücü ilaçlar, diyet değişikliği, östrojen tedavisi yardımı ile düşürülebilir (43).

Yaşın ilerlemesiyle pıhtılaşma değerlerinde farklılıklar oluşur. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1, fibrinojen, faktör -7 artış eğilimde olup pıhtılaşmaya meyilli bir ortam oluşur. Bu durum da serebrovasküler hastalık ve KVVH açısından yaşlı kadınlarda artışa sebep olur(43).

2.3. ENDOKAN

Endokan; endotel cell spesifik molekül-1 (ECM-1) olan bir proteoglikandır. Endokan iki kısımdan oluşmaktadır. Birincisi sistein bakımından zengin olan 110 aminoasit ile olan N-terminali ve ikincisi ise sisteince zayıf C-terminalidir. N-terminali dermatan sülfatın tekli zincirinden oluşmaktadır(44)

Genetik olarak bakıldığında Endokan Esm-1 geninin transkripyonu sonucu oluşmaktadır. Esm geni 5. kromozomun uzun kolundaki baş kısmında bulunmaktadır(44)

Hücre kültürleri üzerinde ilk Endokan üretimi gerçekleştirildi. Umbilikal ven endotelial hücreleri bu hücre kültürleri için kullanılmıştır. Sonrasında yapılan çalışmalarla birlikte karaciğer ve bronş mukozal bezleri, böbrek tübülleri ve vasküler endotelial hücrelerinde de üretilbildiği görülmüştür. Endokan seviyesi farklı biçimlerde düzenlenmektedir. Büyüme faktörleri ve sitokinler bu düzenlemede görev almaktadır.(44)

İlk olarak 1996 yılında Lassale ve arkadaşları tarafından Endokan umbilikal ven hücrelerinden ayrılmıştır (44). İnsan DNA'sının 5. kromozomunda bulunan ECM-1 geni kodu ile üretilir. Endokan hücreye has molekül-1 olarak isimlendirilir. 50 kDa ağırlığındadır. 165 aminoasit vardır ve 137. dizilimde yer alan serin aminoasitinin üzerinde kovalent bağlı olarak tek bir dermatan sülfat zinciri yer alır. Ayrıca endotelial büyüme faktörü benzeri bir bölge, fenilalanin açısından zengin bir

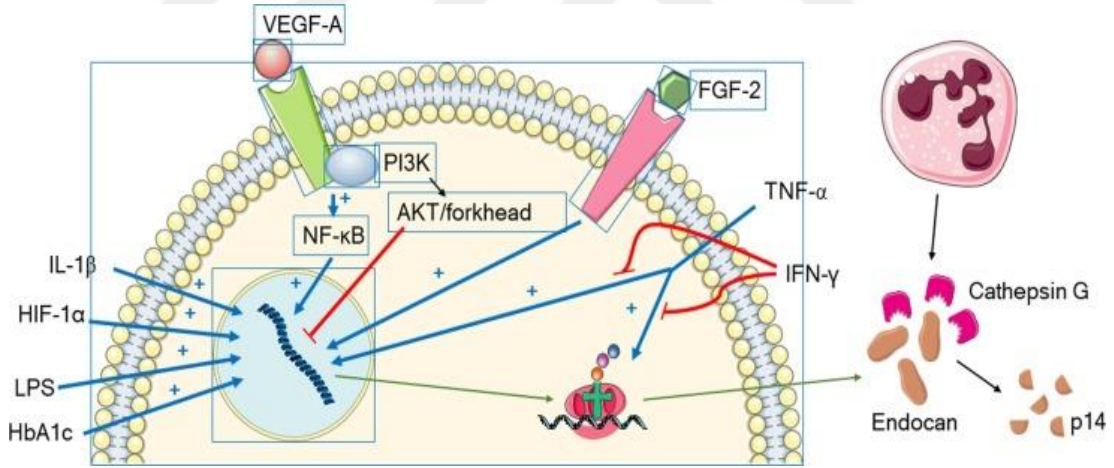
alan ve bir C terminal bölgesi içerir (45). Glikozaminoglikan zinciri, bir amino şeker (N-asetil glukozamin, çeşitli N-ikameli glukozamin veya N-asetilgalaktozamin) ve bir üronik asitten oluşan 32 disakkarit kalıntısı içerir. Disakkarit kalıntıları 3/7 oranında glukaronik veya iduronik asitten meydana gelmiştir (46). Endotel hücreleri aktif olduğunda Endokan üretir ve salarlar. Endokanın endotel disfonksiyonunda oluşan inflamasyon dizininde diğer inflamatuvar mediatörlerin ve hücrelerin endotele yapışmayı sağlamada mühim olduğu bilinmektedir (47,48). Sitokinle alakalı inflamasyonda değerli bir rolü vardır.

Endokan, hücre adezyonu, hareketi, çoğalması, neovaskülarizasyon gibi biyolojik dönemlerin düzenlenmesiyle organa has inflamasyon ve endotele bağlı patolojik dönemlerde lazım olan biyolojik olarak aktif dönemlerin yaygın moleküler etkileşimlerinde bulunmaktadır (49). Ayrıca makrofajlardan salınan; TNF, IL-1 ile enfeksiyon alanında bulunan küçük kan damar endotelinden ICAM-1, P-Selektin, E-Selektin gibi integrin ligandlarının salınmasını sağlamaktadır (49). Enfeksiyona cevaben aktivasyon döneminde, E-ligandlar, P- selektinleri, lökositleri ile lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1'e (LFA-1) yani yüksek afiniteli integrinlere sahip olur. Selektinler kendi ligandına bağlandığında; endotelyal yüzey boyunca, dolaşımda bulunan lökositler yuvarlanır ve LFA-1 yardımıyla lökositlerin ICAM-1'e bağlanmasının sonucu olarak çevresel dokulardan lökosit göçü dönemi enfeksiyon bölgesine başlamaktadır. Endokanın kor proteininin LFA-1 ile bağlanması, LFA-1 ile endotelyal ICAM-1 etkileşimi üzerinde negatif etkisi vardır. Bu sayede Endokan, lökositlerin göçünü ve inflamasyon bölgesine gidişini inhibe eder (50).

Son çalışmalara göre Endokan salınımı; tümör neovaskülarizasyonunda, arteriyel remodellinge benzer biçimde endotel- mezenkimal geçişte ve kök hücrelerin anjiyogenez gelişiminde ilişkili olarak bulunmuştur (51). Birkaç çalışmada, Endokanın mitojenik olduğu ifade edilmiştir. Endokan salınımının aktive olmasını sağlayan pro-anjiogenik faktörlerin (VEGF, FGF-2) kanser türlerinin bazılarında salınımı artmıştır (45).

Diğer çalışmalardaki bilgilere göre, diğer araçlarla birlikte Endokanın belirgin hücre proliferasyonu ve yara onarımı ve tümör gelişiminde mühim rolü olabileceği görülmüştür (45). Son çalışmalar, Endokanın üretim ve bir dizi sinyal iletim yolları ve biyolojik aktif maddelerin olduğunu göstermektedir. Endokan

salınımı, IL-1, VEGF-A, TNF- α , VEGF-C, FGF-2, büyüme faktörü- β 1 ile artarken; interferon- γ ve phosphatidylinositide 3-kinazlar (PI3K) ile azalır (44). Vasküler endoteldeki VEGF ilişkili hücre göçü, mitojenik gibi etkiler açısından bu durum; Endokanın değerli rolü olduğunu göstermektedir (50). Mikro dizi analizi ile diğer bölümlerle kıyaslandığında damarların anjiyogeneziz olan kısımlarında tip cell'lerde daha fazla Endokan salındığı gösterilmiştir (51). Dinlenme halinde bulunan damar endotelinde Endokanın bu bulgularla düşük seviyede olduğu bulunmuştur. Bu nedenle Endokan salınımı, dormant ve aktif endoteli ayırt etmek amacıyla kullanılabilir. Frahm ve arkadaşları Endokan immunoreaktivitesini fare beynindeki yeni oluşan kan damarlarını tanımlamak amacıyla kullanmışlardır (52). Kanser hastalarının dokularında ve kan dolaşımında bulunan anjogenezizle ilgili endotel içerikli belirteçler yapılan araştırmalarda keşfedilmiştir. Bu belirteçler, VEGF, VEGFR ve mikrovasküler yoğunluk değerlendirilmesi ve benzeri sitokinlerin ölçmek için olan yöntemlere dayanır (53).



Şekil 2: Endokan (54)

Endokan seviyesi agresif tümörlerde daha yüksektir. Neovaskülarizasyonla alakalı hastalıkların tanısında potansiyel olarak kullanılabilir. 51 Gen ekspresyon çalışmalarında; çeşitli kanserlerin vasküler ağlarında, 'tip cell'lerden Endokanın en çok salınan gen olduğu görülmüştür. Bu sebeple yapılan çalışmalar göstermiştir ki bazı inflamatuvar, kanser durumlarında hastalık şiddetini, aktivasyonunu, prognozunu, tedaviye yanıtını tayin etmede ayrıca kullanılabileceği gösterilmiştir (51).

Serum Endokan seviyelerindeki artışın, inflamatuvar hastalıklarda ve tümör progresyonunda endotel disfonksiyonuyla aktivasyonunun gösteren bir belirteç olabileceğini çalışmalar göstermiştir. Bu çalışmalara dayanarak Menon ve arkadaşları, içerisinde Apo lipoprotein olmayan yağdan zengin olarak beslenen farelerdeki aterosklerotik özellikteki plaklarda Endokan salınımının arttığını göstermiş olup Endokanın aterosklerotik lezyonlarla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (55).

Endokan ve kardiyovasküler hastalıklar riski yönünden olan ilişkiyi gösteren çalışmalar son zamanlarda yayınlanmaya başlamıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 164 hipertansiyon tanısı almış olan hastada serum Endokan seviyelerini değerlendirilerek bu hastalarda Endokan seviyeleriyle kardiyovasküler hastalığın şiddeti ve varlığı arasında bağımsız şekilde korelasyon olduğunu gösterilmiştir (56). Yılmaz ve arkadaşları kardiyovasküler hastalıklarla kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki mortaliteye sebep olan bütün olayların serum Endokan düzeylerini bağımsız bir faktör olarak bulmuştur (55). Kose ve arkadaşları ise kontrol grubuyla akut koroner sendrom (AKS) olgularını kıyasladıklarında serum Endokan seviyelerini; daha yüksek düzeyde bulmuşlar fakat AKS ve kardiyovasküler hastalık arasında, serum Endokan seviyelerinde korelasyon görmemişlerdir (14).

Yapılan başka bir çalışmada hipertansiyonlu hastalarda serum Endokan seviyeleri kardiyovasküler hastalık yönünden bağımsız risk faktörüdür (56). Balta ve arkadaşlarının buna benzer bir çalışmasında, henüz tanı almış hipertansiyon hastalarının serum Endokan seviyelerinin antihipertansif tedavi sonrasında düşme eğiliminde olduğu, ayrıca serum Endokan seviyeleriyle hsCRP ve KIMK arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (47). Dolaşımdaki Endokan düzeyini belirlemek amacıyla bir sandwich Elisa test geliştirilmiştir. Tanısal amaçlı da araştırma amaçlı da dolaşımdaki Endokanın saptanması için piyasada ELISA ticari kiti mevcuttur. Normal insan serumunda Endokanın in vivo olarak ortalama miktarı 1 ng/ml civarındadır (55).

2.3.3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Endokan Düzeyleri

Kardiyovasküler hastalıklarda Endokanın seviyesinin artış eğiliminde olup doğrudan ilişkili olduğunu Zhao ve arkadaşları (57) 1839 hasta ve 1258 kişilik kontrol vakası ile 15 çalışmadan alınan meta analizle ortaya koymuşlardır.

Endokan seviyesi yavaş akımı olan beyin damarlarında yüksek bulunmuştur (58). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda Endokan seviyelerinin direkt olarak artan kan basıncı değerleri ile ilişkisi gösterilmiştir (59). Endotelyal iltihaplanmanın dolaşımdaki lökositler arasındaki etkileşimler ile tetiklenen süreçte, inflamasyonu tetiklediği patogeneze gösterilmiştir (60).

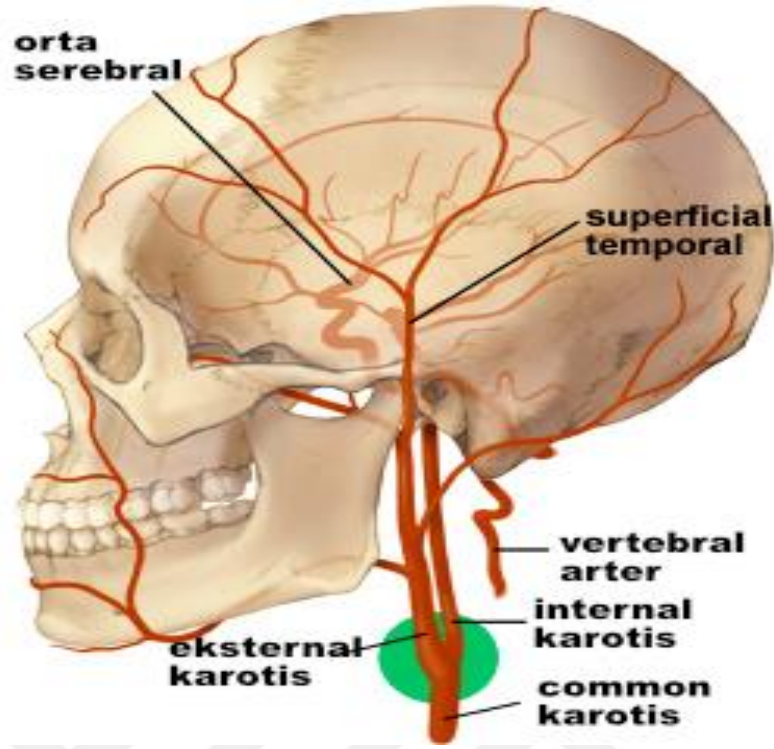
Tansiyonu normal olan hastalarla hipertansif hastalar kıyaslandığında hipertansif hastalar yüksek seviyede serum E-selektin, P-selektin ve ICAM-1 düzeylerine sahiptirler. İnflamasyonun obezite halinde görüldüğü bilinmektedir. Fakat bu hal düşük düzeylerde seyretmektedir. Obeziteyle ilişkili inflamasyon sürecinde adipokin ve adezyon molekülü HAYM-1'in ekspresyonunda artma eğiliminde olduğu görülmüştür. Ne ilginçtir ki obez hastalarda dolaşımdaki Endokan düzeyleri azalmaktadır (61).

2.4. KAROTİS İNTİMA MEDİA

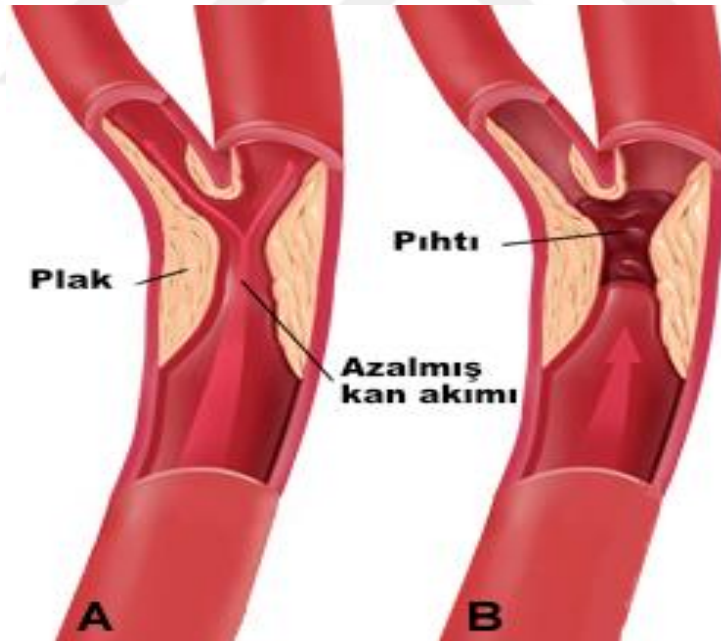
2.4.1. Karotis İntima Media Anatomisi

Karotis sistemi üç ana damardan oluşur: Aort arkusundan sol ana karotis doğrudan çıkarken eksternal karotis arter (EKA), internal karotis arter (İKA), Ana karotis arter (AKA), sağ ana karotis arter, innominat (brakiyosefalik) arterden çıkar. Boyunda C4 seviyesinde hemen mandibula altında her iki AKA yükselmekte olup damar eksternal ve internal olarak ikiye ayrılır (62).

EKA'nın dalları fasiyal, assendan faringeal, internal maksiller, oksipital, superfisial temporal, lingual, süperior tiroid, posterior aurikuler şeklindedir. Assendan faringeal arter; oksipital arter ya da orta meningeal arterle anastomoz halinde olabilir. Değerli bir kollateral dolaşımı Oksipital arter vertebral arterle ekstra kranial bölümde anastomoz yaparak sağlamış olur. Bazı kolleteral dallar, ekstrakraniyel internal karotis tıkanmalarında çalışabilir(63).



Şekil 3: Karotis Arter Anatomisi Figürü(64)



Şekil 4: Plak Oluşumu Figürü(64)

Karotis arter sendromlu olguların %1 oranından daha azında AKA tıkanması sorumlu olup geri kalan 27 olguda internal karotis arterin tutulumu sorumludur. İnternal karotis arterin aterosklerozyyla üzerine eklenen trombotik oklüzyonunda;

inmeye yol açan, mekanizma iki çeşittir. İlk karotisteki oklüzyonun internal karotis arterinin distaldeki dallarına yönelip emboliye sebep olabilmesidir. Daha nadir görülen ikincisi karotis arterinin tıkanmasının majör dallar arasında bulunan en düşük seviyedeki perfüzyona sahip alan ile distal sulama alanında (watershed) iskemiye yol açmasıdır (62).

2.4.2. Karotis İntima Media Kalınlığı

Kardiyovasküler hastalıklardaki ilk belirtiler, ateroskleroz ilerleyince meydana çıkar. Ancak arter duvarında oluşan gelen değişiklikler sessizce ilerleyen uzun bir süreçte oluşur. Bu süreç geniş biçimde intimal kalınlaşma ile başlar. Erken dönemdeki bu değişikliklerin ölçümü yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi yardımıyla karotis arterlerin intima media kalınlığı ile saptanabilir (65,66).

Aterosklerozun değerlendirilmesinde non-invaziv, ucuz güvenilir, tekrarlanabilir olduğundan dolayı yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi kullanılmaktadır. Karotis arterler intima medya kalınlığı ölçümü için en uygun damarlardır.

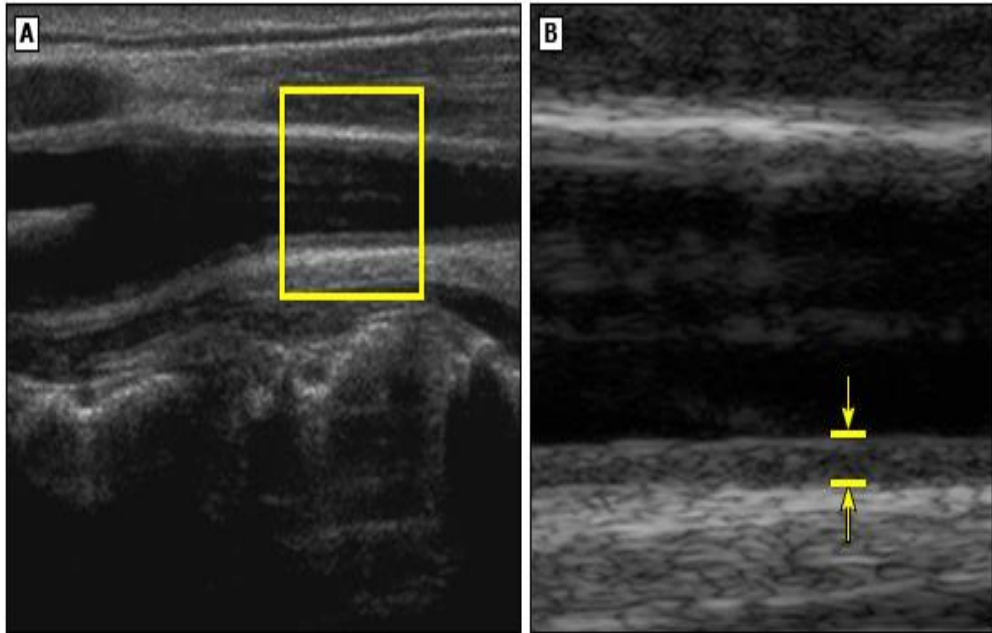
En sık olarak karotis arterlerin kullanılmasının sebebi olarak hareketsiz ve yüzeysel olmaları, büyüklükleri ve görüntülenmelerinin kolay olması söyleyebiliriz. Görece hareketin olmadığı damarlar olması da görüntülemeyi kolay hale getirir. KIMK yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografiyle ölçülmekte olup bu ölçüm kalsifikasyon derecesi, plakların varlığı, lümen çapları erken aterosklerozu saptamada kullanılan bir değerlendirmedir. İlk olarak 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı ölçülmüştür (67–69). Arter duvarındaki üç tabakada en dışta adventisya, en içte intima, ortada media bulunur. Tek sıra endotel hücrelerinden intima tabakası meydana gelir. Aterosklerozun geliştiği yer intima tabakasıdır. Media katmanında düz kas hücreleri, elastik ve kollajen lifleri bulunurken, adventisya ise bu üç katman içinde en değişken katman olup içerisinde yoğun kollajen, elastik lifler bulunmaktadır. İntima media kalınlığı, plak oluşumuna sebep olabilecek lipid yoğunluğunu, konnektif dokuyu, endotel hücrelerini, düz kas hücrelerini göstermede etkili yöntemdir (70).

Media ve intima birbirinden ayırt edilemezken karotis intima media kalınlığı, ultrasonografiyle değerlendirilebilir. İntima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucu olarak intima media kalınlığında artış meydana gelmektedir (71).

Karotis intima media kalınlığı bakımından eşik olabilecek bir değer tayin edilememiştir. Sağlıklı bireylerde 0,25- 1.0 mm değerleri arasında normal kabul edilmekle birlikte; her yıl 0,01-0,02 mm artma eğilimindedir. 0,9 mm ve üzerin değerler ise genel popülasyonda patolojik olarak değerlendirilmektedir (72). Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışması intima media kalınlığı ile miyokard infarktüsü arasında bulunan ilişkiyi araştırmıştır. Bu araştırmada var olan inme ile koroner arter hastalığı bulunmayan, 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi; 6 ile 9 yıl arasında takip altına alınmıştır. Miyokard infarktüsü belirlemede sağ ve sol ana karotis arterler diğer bölgelere kıyasla daha üstün bulunmuştur. Bununla beraber KIMK vücut kitle indeksi, yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, LDL kolesterol, sigara ile olan ilişkisi gösterilmiştir (73).

(A) Karotis artere ultrasonografik genel bakış

(B) Oklarla gösterildiği gibi lümen-intima arayüzü ile medya-adventisya arayüzü arasındaki mesafe (74)



Şekil 5: KIMK'ın ultrasonografik ölçümü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 18.07.2022 ile 18.02.2022 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran premenopoz ve menopoz hastalar dahil edildi. Bu prospektif ve gözlemsel çalışmanın onayı 05.12.2022 tarihli Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunca 2022/188 karar nolu karar ile verildi.

Çalışmamızda örnekleme dahil edilmesi gereken gözlem sayısı Yıldız ve arkadaşları (15) tarafından gerçekleştirilen çalışmanın verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalar sonucunda; 0,90 düzeyinde her iki grupta 30 olmak üzere toplam 90 hasta örnekleme dahil edilmiştir.

Bu çalışmamızda amacımız cerrahi ve doğal menopoz olan kadınlarda KIMK ve serum Endokan seviyelerinde fark olup olmadığını araştırmaktır.

Dahil edilme kriterleri; menopozun üzerinden beş yıldan fazla süre geçmemiş olan, 45-60 yaş arasındaki, onam formunu okuyup araştırmaya katılmayı kabul eden menopozdaki kadınlar şeklindedir.

Hariç tutma kriterleri ise; sigara, alkol, diyabet, tiroid fonksiyon bozukluğu, endokrin hastalık, obezite, 60 yaş üzerinde ve 45 yaş altı kadınlar, hiperlipidemi, hormon replasman tedavisi, insülin direnci olanlar, hipertansiyon hastaları, steroidli ilaç kullanımı, menopoz süresi 5 yıldan fazla olanlar ve hormon tedavisinin kullanımı şeklinde tanımlanmıştır. Dışlama kriterleri hastaların tıbbi kayıtları ve tıbbi öykü dikkate alınarak doğrulandı.

Natürel postmenopozal kadınlar şu şekilde tanımlanmıştır: başka bir tıbbi sebep olmaksızın az 12 ay ardışık amenore ile folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyi 40 mIU/mL'ye eşit veya üzerinde olan kadınlar olarak tanımlanmıştır. Cerrahi menopoz ise adet gören hastanın histerektomi ile bilateral salpingo oferektomi operasyonu geçirmiş olmasıdır.

Hastaların demografik özellikleri vücut kitle indeksi, bel/kalça oranları ve medikal komorbiditeleri olup olmadığı değerlendirildi. Kadınların tansiyonları 5 dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonunda uygun kaf ölçüsü ile cıvalı tansiyon

aleti (ERKAmer 3000; ERKA, Bad Tölz, Almanya) kullanılarak sol koldan ölçüldü. Kadınlar bacakları çapraz olmayacak şekilde konumlandırıldı ve sırt ve kol, manşetin orta hattı gelecek şekilde desteklenerek onu örten giysiler kaldırılıp sağ atrium seviyesinde kaf yerleştirildi. Cıva sütunu 2–3 mm/s ve ilk ve son duyulabilir ses sırasıyla sistolik kan basıncı (SBP) ve diyastolik kan basıncı (DBP) olarak tanımlandı. İki ölçüm ortalaması elde edildi. Ek olarak, kadınların boy ve kilosu öğrenilerek Vücut kitle indeksi (BMI), ağırlığın (kg) yüksekliğin karesi ile (m²) bölünmesiyle hesaplandı.

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında; bir gecelik açlıktan sonra sabah aç olacak şekilde hastalardan antekubital bölgeden 5cc kadar venöz kan örnekleri alındı.

Serum Örneklerinin Toplanması

Hastalardan alınan kan örnekleri jelli aktivatörlü biyokimya tüplerine aktararak 3000 x g de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra, elde edilen serum örnekleri alikotlanarak çalışma analiz edilinceye kadar -80 °C de saklandı.

Rutin Biyokimyasal Parametreler

Jelli biyokimya tüpüne ve K 2 EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri ile hemogram ve lipid profilleri rutin otoanalizörde ölçüldü.

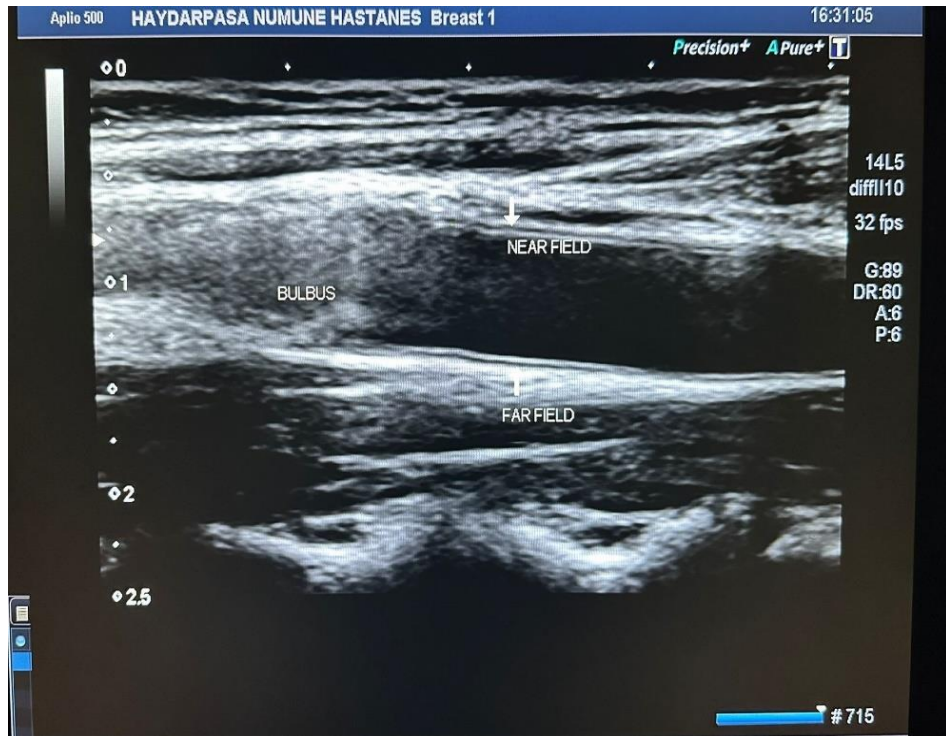
Endokan Ölçümü

Serumdaki endokan düzeyleri enzime bağlı immünosorbent assay (ELISA) kiti (Human Endocan ELISA Kit, Mybiosource - MBS824849, pg/mL) ile üreticinin talimatlarına göre uygulandı. Mikroplaka kuyulara 40 µL serum örneklerinden ve 10 µL anti endokan antikoru eklendi. Ardından her kuyuya 50 µL streptavidin-HRP eklendi. Bu karışım 37°C etüvde 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, kuyular 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Boş kuyulara 50 µL substrat. A ve 50 µL substrat B eklenip karanlık bir ortamda 37°C etüvde 10 dakika tekrar inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından her kuyuya 50 µL stop solüsyonu eklendi. Örnekler 450 nm dalga boyunda spektrofotometri (BioTek, Synergy™ HTX

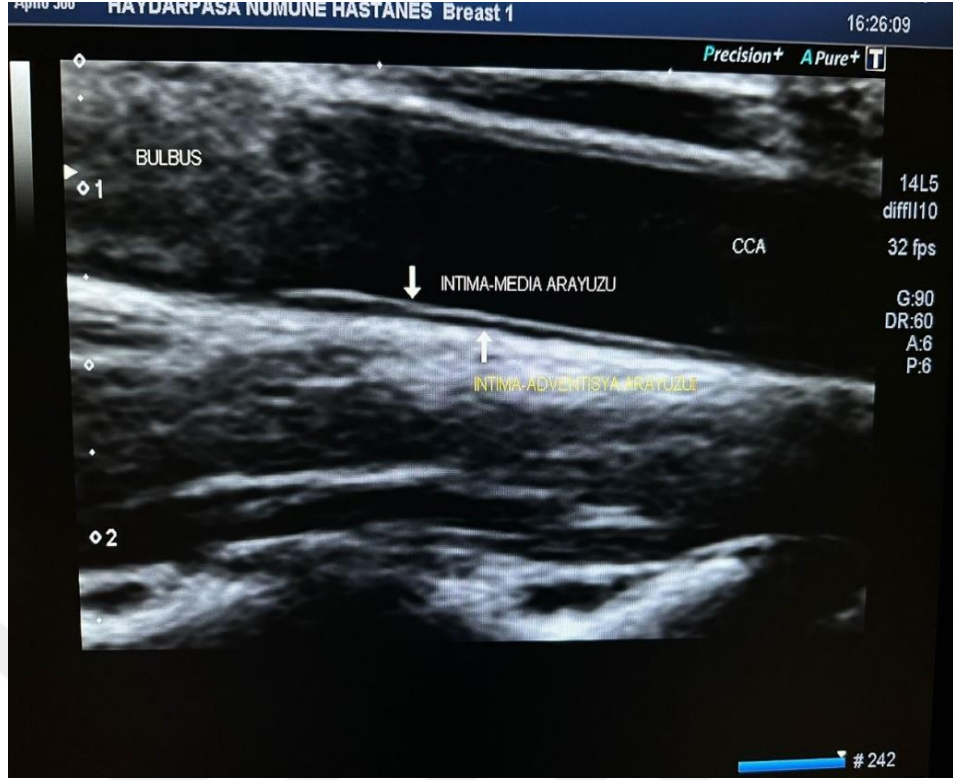
Flaş Çok Modlu Okuyucu) ile ölçüldü. Örneklerdeki endokan düzeyleri, bir endokan standart eğrisi ile karşılaştırılarak belirlendi.

Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçülmesi

Çalışmaya dahil edilen olgular, yarı karanlık odada, muayene masasında yatar durumda, baş incelenecek tarafın karşı yönüne 45 derece açıyla dönük ve hafif hiperekstansiyonda iken, Applio 500 (Toshiba Medical Systems Corporation, Tochigi, Japan) tanısal renkli doppler-ultrason cihazı ile, işlem öncesi su bazlı bir jel uygulanarak, 17,5 MHz lineer transdüser kullanılarak, deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirildi. Prob artere paralel konumda boyuna yerleştirilerek arterin longitudinal planda ön ve arka duvarlarının iyice görülebilir olması sağlandı. Her iki tarafta da A. Carotis Communis, Bulbus Caroticus ve A. Carotis Interna'nın ekstrakranial parçası görüntülendi. Kan-intima ara yüzüne ait hiperekojenite ile media-adventisya ara yüzüne ait hiperekojenite arası uzaklık, karotis-intima-media kalınlığı olarak ölçüldü. Ortalama karotis-intima kalınlığı, her iki tarafta da karotid bulbusun 1 cm. proksimal kısmından ölçülen iki ardışık değerın ortalaması alınarak hesaplandı. (şekil 6, 7, 8)



Şekil 6: Karotis İntima ya ultrasonografik bakış



Şekil 7: Karotis intima media arayüzü ultrasonografik görüntüsü



Şekil 8: Bulbus ve Kommon karotis Arter (CCA) in ultrasonografik görüntüsü

İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 25.0 programı kullanılarak elde edilmiştir. Değişkenlerin normalliği Shapiro Wilk's testi ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenler ortalama±std değerleri ile gösterilirken normal dağılım göstermeyen nicel değişkenler medyan(min-max) ile gösterilmiştir. Normal dağılım gösteren iki nicel değişken grubu arasındaki farklılık Bağımsız Örneklem t testi ile normal dağılmayanlar Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren 3 grup ANOVA testi ile incelenirken normal dağılım göstermeyenler Kruskal Wallis H testi ile analiz edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyon analizi ile incelenmiştir. Analizlerde güven düzeyi %95 olarak alınmıştır. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya yaşları 45-60 yaş arasında olan toplam 90 sağlıklı kadın gönüllü olarak katılmıştır. Ancak katılımcıların 2 tanesinin kan analizinde serum endokan sonucunda hemolizli olması sebebi ile çalışma dışı bırakılmıştır. Katılımcıların hiçbirinde kronik hastalık bulunmamaktadır. Hastaların vücut kitle indeksleri 21,10 kg/ m² ve 30,00 kg / m² arasında değişmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 88 sağlıklı kadının 30'u natürel 32'si cerrahi 26'sı premenopozal dönemdeki kadınları içermektedir.

Katılımcıların yaşları 45-60 yaş arasında olup (ortalaması 50,77±3,92), %34,1 i natürel menopoz, %36,4 ü cerrahi menopoz %29,5 u premenopoz olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılanların genel karakteristik özelliklerinin ortalama değerlerine bakıldığında sırasıyla; SAT 599,64±531,13, BMI 27,4±2,3, bel uzunluğu 75,61±8,85, kalça 98,72±5,48, sistolik tansiyon 114,87±9,53 ve diyastolik tansiyon 70,58±7,19 olduğu bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: Katılımcıların Genel Özellikleri

	Mean±SD*
Yaş	50,77±3,92
SAT (son adet tarihi/gün)	599,64±531,13
BMI (kg/m ²)	27,4±2,3
Bel(cm)	75,61±8,85
Kalça(cm)	98,72±5,48
Bel/Kalça	0,76±0,05
Sistolik Tansiyon(mmHg)	114,87±9,53
Diyastolik Tansiyon(mmHg)	70,58±7,19
Menopoz Şekli	Frekans (%)
Natürel	30(%34,1)
Cerrahi	32(%36,4)
Premenopoz	26(%29,5)

*SD: Standart deviasyon

Katılımcıların genel özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin menopozal durum ile karşılaştırılması tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Katılımcıların genel özellikleri ve biyokimyasal değerleri

	naturel (n=30)	Cerrahi (n=32)	premenopoz (n=26)	P*	Farklılık
Yaş	52,5 (45-60)	50 (45-60)	49 (45-55)	0,003	1>3
SAT (son adet tarihi/gün)	365 (15-1825)	456,25 (7-1825)	456,25 (7-1825)	0,576	
BMI (kg/m ²)	28,4 (21,1-29,9)	27,4 (22,5-30)	27,55 (22-30)	0,937	
Sistol (mm Hg)	115 (100-140)	110 (100-140)	112,5 (100-135)	0,352	
Diyasto l (mmHg)	71 (60-90)	70 (60-88)	70 (60-80)	0,398	
LDL (mg/dl)	122,4 (75-400)	124,6 (22-228)	115,3 (60,4-400)	0,236	
TG (mg/dl)	110,5 (54-453)	138,5 (50-481)	118 (28-855)	0,466	
Kolesterol (mg/dl)	198 (98-289)	209,5 (90-267)	195,5 (69-293)	0,547	
Endokan (pg/ml)	290,99 (223,61-532,59)	415,64 (247,33-571,62)	237,53 (133,87-732,65)	0,001	2>1>3
WBC (10 ³ /μl)	7,51 (4,18-11,3)	7,86 (4,31-16,65)	6,48 (4,53-13,55)	0,514	
NLR	2,35 (1,18-8,8)	1,99 (0,89-5,51)	1,89 (0,99-5,36)	0,164	

(1: natürel, 2: cerrahi, 3: premenopoz), *: Kruskal Wallis H

Bu doğrultuda natural menopoz şekline göre kadınların genel özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin ortalamasına bakıldığında sırasıyla yaş 52,5(45-60), SAT 365(15-1825), BMI 28,4(21,1-29,9), sistol 115(100-140), diyastol 71(60-90), LDL 122,4(75-400), TG 110,5(54-453), kolesterol 198(98-289), endokan 290,99

(223,61- 532,59), WBC 7,51(4,18-11,3) ve NLR 2,35(1,18-8,8) olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Aynı kadınların cerrahi menopoş şekline göre genel özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin ortalamasına bakıldığında sırasıyla yaş 50(45-60), SAT 456,25(7-1825), BMI 27,4(22,5-30), sistol 110(100-140), diyastol 70(60-88), LDL 124,6(22-228), TG 138,5(50-481), kolesterol 209,5(90-267), endokan 415,64(247,33-571,62), WBC 7,86(4,31-16,65) ve NLR 1,99(0,89-5,51) olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Son olarak kadınların premenopoş şekline göre genel özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin ortalamasına bakıldığında sırasıyla yaş 49(45-55), SAT 456,25(7-1825), BMI 27,55(22-30), sistol 112,5(100-135), diyastol 70(60-80), LDL 115,3(60,4-400), TG 118(28-855), kolesterol 195,5(69-293), endokan 237,53(133,87-732,65), WBC 6,48(4,53-13,55) ve NLR 1,89(0,99-5,36) olarak bulunmuştur (Tablo 2).

SAT, BMI, Bel/Kalça, HDL, LDL, TG, Kolesterol, WBC, NLR, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Yaş ve Endokan değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yaş değişkeninin de natürel menopoş olanların yaşlarının premenopoş olanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Endokan değişken değerlerinde ise cerrahi menopoş grubunda en yüksek premenopoş grubunda olanların ise en düşük Endokan değerine sahip grup olduğu görülmüştür. ($p=0,001$)

Katılımcıların ultrasonografik olarak değerlendirilen KIMK bulguları Tablo 3'te verilmiştir. Her bir ölçüm sağda ve solda olmak üzere iki kez alınmıştır.

KIMK Sağ1, KIMK Sağ2, KIMK Sağ Ortalama, KIMK Sol1, KIMK Sol2, KIMK Sol ortalama değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 3: Katılımcıların ultrasonografik KIMK bulguları

	Natürel (n=30)	Cerrahi (n=32)	Premenopoz (n=26)	p* değeri
KIMK Sağ1(mm)	0,75(0,4-0,9)	0,75(0,5-1,2)	0,7(0,5-1,1)	0,307
KIMK Sağ2(mm)	0,7(0,4-1,2)	0,7(0,5-0,9)	0,7(0,4-1,2)	0,891
KIMK Sağ Ortalama(mm)	0,7(0,45-1,05)	0,7(0,5-0,95)	0,7(0,45-1,15)	0,529
KIMK Sol1(mm)	0,7(0,5-1)	0,7(0,5-1,1)	0,7(0,5-1)	0,837
KIMK Sol2(mm)	0,7(0,4-1)	0,7(0,5-0,9)	0,7(0,4-1)	0,768
KIMK Sol Ortalama(mm)	0,7(0,45-1)	0,68(0,5-1)	0,68(0,5-0,95)	0,936

*: Kruskal Wallis H

Tablo 4'te naturel ve premenopozdaki iki grubun genel özellikler ile biyokimyasal değerlerinin Mann Whitney U testine göre istatistiksel analizi gösterilmiştir.

Tablo 4: Naturel ve premenopozdaki katılımcıların genel özellikler ile biyokimyasal değerleri arasındaki ilişki

	Natürel (30)	Premenopoz (26)	p* değeri
SAT (son adet tarihi/gün)	365(15-1825)	456,25(7-1825)	0,504
Bel/Kalça	28,4(21,1-29,9)	27,55(22-30)	0,474
Sistol (mmHg)	115(100-140)	112,5(100-135)	0,212
Diyastol(mmHg)	71(60-90)	70(60-80)	0,207
LDL (mg/dl)	122,4(75-400)	115,3(60,4-400)	0,087
TG (mg/dl)	110,5(54-453)	118(28-855)	0,749
Endokan(pg/ml)	290,99(223,61-532,59)	237,53(133,87-732,65)	0,001
WBC($10^3/\mu\text{l}$)	7,51(4,18-11,3)	6,48(4,53-13,55)	0,393
NLR	2,35(1,18-8,8)	1,9(0,99-5,14)	0,23

*: Mann Whitney U

SAT, Bel/Kalça, BMI, HDL, LDL, TG, WBC, NLR, sistolik tansiyon ve diyastolik tansiyon değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Endokan değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Menopoz grubundakilerin Endokan değerinin premenopozdakinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5 ‘te natürel menopoz ve premenopozdaki iki grubun KIMK ultrasonografik bulgularının Mann Whitney U testine göre istatistiksel analiz sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 5: KIMK’ın ultrasonografik değerlendirme sonuçları

	Natürel (n=30)	Premenopoz (n=26)	p* değeri
KIMK Sağ1(mm)	0,75(0,4-0,9)	0,7(0,5-1,1)	0,196
KIMK Sağ2(mm)	0,7(0,4-1,2)	0,7(0,4-1,2)	0,655
KIMK Sağ (mm)	0,7(0,45-1,05)	0,7(0,45-1,15)	0,335
KIMK Sol1(mm)	0,7(0,5-1)	0,7(0,5-1)	0,872
KIMK Sol2(mm)	0,7(0,4-1)	0,7(0,4-1)	0,669

*: Mann Whitney U

KIMK Sağ1, KIMK Sağ2, KIMK Sağ Ortalama, KIMK Sol1, KIMK Sol2, değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 6: Katılımcıların genel özellikleri, biyokimyasal değerleri ve ultrasonografik bulgular arasındaki korelasyon analizi

	Yaş	BMI (kg/m ²)	Bel/ Kalça	KIMK Sağ Ort. (mm)	KIMK Sol Ort. (mm)	KIMK Ort. (mm)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Kolesterol (mg/dl)	Endokan (pg/ml)	WBC	NLR
Yaş	1												
BMI (kg/m ²)	0,039	1											
Bel/Kalça	0,079	,889**	1										
KIMT Sağ Ortalama (mm)	,219*	-0,044	0,004	1									
KIMK Sol Ortalama (mm)	0,18	0,077	0,108	,782**	1								
KIMK Ortalama (mm)	0,209	0,014	0,061	,936**	,945**	1							
HDL (mg/dl)	0,005	-0,206	-,212*	-0,052	-0,045	-0,05	1						
LDL (mg/dl)	,263*	0,032	0,033	0,169	,266*	,244*	-0,023	1					
TG (mg/dl)	0,165	,232*	,263*	0,043	0,087	0,079	-,554**	,243*	1				
Kolesterol (mg/dl)	,275**	0,023	0,046	0,171	,217*	,216*	0,157	,828**	,372**	1			
Endokan (pg/ml)	0,174	-0,105	-0,016	0,043	-0,034	0,019	0,002	-0,008	0,137	0,075	1		
WBC	,221*	0,117	0,151	,231*	0,119	0,192	-,306**	,211*	,361**	0,195	0,063	1	
NLR	-0,044	0,076	0,146	0,041	0,04	0,054	-0,09	0,064	-0,003	-0,027	0,061	,334**	1

**p<0,01; *: p<0,05

KIMK sağ ve KIMK sol değişkenleri arasında pozitif y6nl6 g6çl6 ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

HDL ve LDL değişkenleri arasında negatif y6nl6 orta derece ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Endokanla KIMK ortalama değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.



5. TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde uzamakta olan yaşam süresi ile menopozdaki kadın nüfusunun, nüfusun önemli bir parçasını oluşturacağı öngörülmektedir. Bu sürecin uzunluğu, kadın sağlığındaki etkileri göz önünde bulundurulduğunda, menopoz süreci kadın sağlığı açısından çok önemlidir (21).

Kadınların menstrüel dönemleri düzenli ovulatuar döngülerle olup menopozla beraber overler yaşlanıp endokrinolojik olarak, son mens döneminin olduğu ilerleyici bir menopozal sürece girer. Kadınlar hayatının nerdeyse 1/3 ünde menopozda olur. Bu menopozal geçişle sonrasındaki süreçte kadınların yaşam kalitesini iyileştirerek hastalıklarını önlemek ve bu ikisini birlikte değerlendirmek önemlidir (18).

Üreme dönemdeki kadınlarda, benzer yaştaki erkeklere kıyaslayınca kalp hastalıkları yönünden risk 2,5- 4,5 kat daha azdır. Koroner damar hastalığı görülme durumu 55 yaşındaki kadınlarda, 35-54 yaş grubuna göre 10 kat fazladır. Buna göre kadınlarla erkekler arasında fark menopoz dönemi ile ortadan kalkarak 10 yıl sonra eşitlenmektedir. Menopozdaki kalp hastalıkları riskindeki artıştan östrojenin azalması sorumlu tutulmuştur. Menopoz sonrasındaki kadınlarda ölümlerin ilk nedeni kalp hastalıklarıdır (2,3).

Kardiyovasküler risk faktörleri aynı olmasına rağmen erkeklerde kardiyovasküler hastalıklar daha sık görülmekte ve daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda ise premenopozal süreç koruyucu etkisi ile kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır. Fakat 80'li yaşlara gelindiğinde erkek ve kadın kardiyovasküler hastalık riski yaklaşık olarak aynı olup %20-30 seviyelerindedir(75)

Sublinik ateroskleroz ne kadar erken tespit edilirse, hastaların kardiyovasküler riski o kadar mühim derecede azalır (7)

Yakın zamanlı bir metaanalizde erken menopozdaki kadınların (45 yaş öncesi) geç menopozdaki kadınlara kıyasla %50 daha fazla koroner hastalık riski olduğu öne sürülmüştür (76). Bu sebeple menopozdaki hastalarda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi önemli bir halk sağlığı problemidir.

Menopoz sonrası dönemde östrojen eksikliğine bağlı olarak geç dönemde, ağır morbidite ve mortaliteye sebep olabilen kardiovasküler hastalıklar ortaya çıkmaktadır (8).

Kadınlarda KVH riski menopoz sonrası dönemde artış göstermektedir. Koroner arter hastalık riski normal yaşta menopoza girmiş kadınlara kıyasla daha erken yaşta menopoza giren kadınlarda daha yüksektir. Kısmen bu risk artışı santral obezite, diyabet, metabolik sendrom, hiperlipidemiye karşı over hormonlarının protektif etkisinin ortadan kalkmasıyla ilişkilendirilmiştir (77).

KVH, erkek ve kadınlarda değişik biçimlerde kendini göstererek, sessiz iskemi ve fark edilmeyen miyokart enfarktüsü kadınlarda daha yüksek oranda olup angina sıklığı her iki cinsiyette benzer rastlanmaktadır (77). Kadın ölümlerindeki en baş neden kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir kısım ana damarlarda gerçekleşen ateroskleroz sebebiyledir. Kadın ile erkek cinsiyetleri açısından risk faktörleri benzerlik gösterir.

Değiştirilemez etmenler yaş ve aile öyküsü olup değiştirilebilir etmenler kötü beslenme, yüksek tansiyon, obezite, sigara, dislipidemi, glukoz direnci, yetersiz aktivite olarak görülmektedir. Aynı yaştaki erkeklerle kıyaslandığında kadınlar; menopozdan önceki süreçte, KVH bakımından daha az miktarda riske sahiptir. Biz de bu verilerden hareketle çalışmamızda kronik hastalık, yüksek tansiyon, sigara kullanımı, BMI>30 kg/m² olan kadınları çalışma dışı bırakarak özellikle menopoz sürecinin östrojen aracılığı ile gelişmekte olan kardiyovasküler hastalık sürecine katkısını anlamak istedik.

Görgel ve Çakıroğlunun yaptığı bir çalışmada östrojenin çeşitli mekanizmalar aracılığı ile KVH riskini azalttığından bahsedilmektedir. Buna göre östrojenin antioksidan özelliği sayesinde arterdeki endothelial hücreler oksidize olarak düşük dansiteli lipoproteinlerden koruyarak trombosit adhezyon ve agresyonunu engellemektedir. Yine östrojenin lipid metabolizması üzerinde de etkileri bulunmaktadır (78).

Premenopozal evrede östrojen azalmaya başlar ve menopoz sonrası dönemde daha da azalır. Total kolesterol, trigliserid, LDL artma eğiliminde iken HDL yavaşça düşme eğilimindedir. Bu değişim KVH riskini artırır (78,79). Kadınları, menopoz öncesi dönemde KVH' dan koruyan sebepler komplike olup östrojen efektiyle yüksek

olan HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)'ye bağlı olabilir. Yetişkin yaşamı boyunca kan HDL - kolesterol seviyesi kadınlarda ortalama olarak 10 mg/dl daha çoktur; bu fark menopoza sonrası seneler süresince boyunca devam eder(37). Çalışmamızda katılımcıların kan örneklerinden HDL, LDL, TG, kolesterol de çalışılarak menopoza ve öncesi dönemin kolesterolle ilişkisini değerlendirmek istedik. Bizim popülasyonumuzda gruplar arası kan yağları düzeyleri benzerdi.

Literatürde KVH tanısında karotis intima-media kalınlığının bir gösterge olarak çalışıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Turğut ve arkadaşlarının yaptığı koroner arter hastalığı ve KIMK'ın arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada hastalarda koroner hastalığı yönünden Gensini skorlaması yapılmış cinsiyetle Gensini skorlaması arasında anlamlı bir korelasyon saptandığını belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada karotis arterdeki plağın koroner arter hastalığı varlığı ile ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir (80). Endotel disfonksiyonu veya intima-media katmanlarının beraber etkilenmesi aterosklerozun erken bulgusu olarak düşünülmüş ve özellikle KIMK'ın araştırılabileceği öne sürülmüştür (81). Ancak KIMK'ın ölçümünün bir standardizasyonu yapılamamıştır. KIMK koroner hadiselerin, strok ve transiskemik atağın bağımsız belirleyicisidir (82) .

Japonya' da yapılan bir çalışmada; ana karotis arter intima media kalınlığının, koroner arter hastalığı olan grupta sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna göre orta yaşlı grupta en az 0,7 mm; yaşlı grupta en az 1 mm değerlerinin koroner arter hastalığı açısından spesifik, pozitif öngörü değeri olduğu bulunmuştur (83). Bunun yanında O'Leary ve ark. KIMK'ın; klinik olarak aşikar koroner arter hastalığının öncüsü olarak, yaşlı erişkinlerde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (84)

Bazı kanıtlar, KVH lerin gelişimi ve ilerlemesinin ve serum Endokan seviyeleri ile doğrudan alakalı olabileceğini öne sürmektedir. Önceki çalışmalar ayrıca Endokan seviyelerinin KIMK ile pozitif korele olduğunu göstermiştir (14,85). Çalışmamıza dahil olan katılımcıların KIMK ultrasonu KVH yönünden bir belirteç olarak düşünülerek yapılmış ve endokanla ilişkisi değerlendirilmiştir.

Ayrıca Endokan, endotel hasarını gösteren yeni bir biyolojik belirteçtir (16). Endotel hücreleri aktif olduğunda Endokan üretir ve salarlar. Endokanın endotel disfonksiyonunda oluşan inflamasyon dizininde diğer inflamatuvar mediatörlerin ve

hücrelerin endotele yapışmayı sağlamada mühim olduğu bilinmektedir (47,48). Endokanın sitokinle alakalı inflamasyonda değerli bir rolü vardır. Endokan, hücre adezyonu, hareketi, çoğalması, neovaskülarizasyon gibi biyolojik dönemlerin düzenlenmesiyle organa has inflamasyon ve endotele bağlı patolojik dönemlerde lazım olan biyolojik olarak aktif dönemlerin yaygın moleküler etkileşimlerinde bulunmaktadır (49). Diğer çalışmalardaki bilgilere göre, diğer araçlarla birlikte Endokanın belirgin hücre proliferasyonu ile yara onarımı ve tümör gelişiminde mühim rolü olabileceği görülmüştür (45). Menon ve arkadaşları, içerisinde Apo lipoprotein olmayan yağdan zengin olarak beslenen farelerdeki aterosklerotik özellikteki plaklarda Endokan salınımının arttığını göstermiş olup Endokanın aterosklerotik lezyonlarla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (55).

Endokan ile ilgili Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sistolik ve diyastolik kan basıncı, üre, kreatinin, AST, TC, TG LDL, HDL ve LDH seviyeleri, BMI postmenopozal kadınlarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,007$) Bu çalışmada menopoz öncesi ve sonrası gruplar serum Endokan düzeyi ve KIMK ölçümleri açısından karşılaştırıldı. Serum Endokan düzeyleri menopoz sonrası grupta menopoz öncesi gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Postmenopozal grupta premenopozal gruba göre ortalama KIMK önemli ölçüde daha yüksekti (kohort $0,70 \pm 0,14$ mm ve $0,58 \pm 0,11$ mm, $p < 0,001$, sırasıyla). Yine bu çalışmada serum Endokan seviyeleri ile çalışma grubundaki klinik, hormonal ve metabolik parametreler arasında korelasyon analizleri yapıldı. Postmenopozal serum Endokan seviyeleri ile BMI, Sistolik kan basıncı, KIMK ölçümleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Ancak yaş, diyastolik kan basıncı, kolesterol seviyeleri ile postmenopozal Endokan seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ek olarak ise premenopozal serum Endokan seviyeleri ile diyastolik kan basıncı, total kolesterol ve KIMK arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (15)

Bizim çalışmamızda ise hastaların son adet tarihi, beden kitle indeksi, bel kalça oranı, KIMK sağ, sol ve ortalama değeri, hdl, ldl, tg, kolesterol, wbc, nlr, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Ancak Bu 3 grup arasında cerrahi menopozdaki serum Endokan değeri en yüksek değerde olup istatistiksel olarak diğer iki gruba kıyaslandığında anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,05$)

Natürel menopo ve premenopozdaki kadınların normal dağılımlı olmayan istatistiksel analizinde son adet tarihi, bel/kalça, BMI, KIMK, HDL, LDL, TG, WBC, NLR, sistol kan basıncı ve diastol kan basıncı arasında anlamlı bir fark bulamadık($p>0,05$). Ancak serum Endokan değerleri açısından natürel menopo ve premenopoz kadınlar arasında anlamlı fark var idi. ($p<0,05$)

Balta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yeni tanı hipertansif hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığında serum endokan seviyelerinin hipertansif hastalarda daha yüksek olduğu vurgulanmış olup bu çalışmalarında serum endokan ve sistolik-diastolik kan basıncında bir bağlantı bulamamışlardır (47). Bizim çalışmamızda da hem natürel menopo hem de premenopoz hastalarda sistol kan basıncı ve diastol kan basıncı ile endokan arasında bir bağlantı bulamadık.

Takashi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada reproduktif yaş ile KIMK değerinin arasında güçlü bir ilişki bulunmamış olup kronolojik yaş ile KIMK arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (83). Bizim çalışmamızda ise yaş değişkeninin diğer değişkenlerle anlamlı bir ilişkisi bulunamamış olup tek başına Yaş değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda Natürel gruptakilerin yaş ortalamasının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada kronolojik yaş KIMK ve endokanla ilişkili bulunmamıştır.

Yine Clayton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada premenopoz dönemi de kapsayan reproduktif yaş grubunu KIMK daki değişikliğin veya aterosklerozla güçlü ilişkili risk faktörlerinin (Sistolik kan basıncı, HDL olmayan kolesterol, trigliseritler) bağımsız olarak etkilemediğini göstermiştir (86). Bizim çalışmamızda KIMK, hastaların LDL ve kolesterol düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı vaka sayısının azlığı ve gruplar arası yaşların benzer olmasıdır. Çalışmamızın güçlü yönleri ise tüm ultrason ölçümlerinin tek kişi tarafından yapılması, katılımcıların kronik hastalığının olmaması, hastaların BMI, sistolik/diastolik kan basınç ve kan yağlarının benzer olması avantajlarıdır. Literatürde bulduğumuz kadarıyla cerrahi ve natürel menopozda endokan ve KIMK karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Endokan düzeylerinin, cerrahi menopozda KIMK benzer olduğu halde artmış olması endokanın kardiyovasküler hastalıkların bir belirteci olarak kullanılmasında gelecek vaat etmektedir.

6. SONUÇLAR

Biz bu çalışmamızda doğal ve cerrahi menopozdaki hastalarda KIMK ve serum endokan seviyelerini karşılaştırmayı amaçladık. Literatürde kardiyovasküler hastalık riskini öngörmeye serum endokan ve KIMK yeri ile ilgili birçok çalışma mevcuttu. Menopoz dönemindeki hormonal değişikliklere bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riskinin arttığına dair çalışmalar da var idi. Ancak cerrahi menopoz ve naturel menopoz arasında kardiyovasküler hastalığı öngörmeye serum endokan ve KIMK'ın yeri olup olmadığına dair çok fazla çalışma bulunmuyordu. Verilerimizle yaptığımız istatistiksel analizlerde endokan değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<,05$). Sırasıyla cerrahi menopoz grubundakilerle naturel menopoz grubundakilerin premenopoz grubuna göre endokan değerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca naturel menopozla premenopoz kıyaslandığında naturel menopoz grubundakilerin endokan değerinin daha yüksek olduğu de görülmüştür. Endokanın ise KIMK ile herhangi bir ilişkisi olduğu tespit edilememiştir. Çalışmamızda serum endokan değerinin kardiyovasküler hastalık riskini öngörmeye cerrahi ve naturel menopozdaki hastalarda yeri olduğunun kanısındayız. İlerde yapılacak olan çalışmalarla bu konu daha iyi aydınlanabilecektir.

7. KAYNAKÇA

1. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016 Nov;254:282-290. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27745704.
2. Fahreneus L. The effects of östradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Obst And Gynecol* 1989;18-25.
3. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve Menopoz. In: Kişnişçi HA (Ed). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara, Güne Kitabevi; 1996; p:1319- 1351.
4. Kannel WB, Hjortland MC, McNAMARA PM, Gordon T. Menopause and Risk of Cardiovascular Disease The Framingham Study [Internet]. Vol. 85, *Annals of Internal Medicine*. 1976. Available from: <http://annals.org/>
5. Rosano GMC, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: The evidence. In: *Climacteric*. 2007. p. 19–24.
6. Modena MG, Rossi R, Grimaldi T, Origliani G, Fantini G, Coppi F, et al. Menopause and cardiovascular risk [Internet]. 2002. Available from: www.Karger.com/journals/pht
7. Li Y, Zhao D, Wang M, Sun J yi, Liu J, Qi Y, et al. Association of menopause with risk of carotid artery atherosclerosis. *Maturitas* [Internet]. 2021;143:171–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851222030400X>
8. Atasü T, Sezar Ş. Klimakterium ve menopoz, Jinekoloji (Kadın Hastalıkları). *Üniversal Bilimsel Yayınları*, 1996: 635-641.
9. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1987 Apr 30;316(18):1105-10. doi: 10.1056/NEJM198704303161801. PMID: 3574358.
10. Hsia J, Barad D, Margolis K, et al. Usefulness of prior hysterectomy as an independent predictor of Framingham risk score (The Women’s Health Initiative). *Am J Cardiol* 2003; 92:264-269. .
11. Anand SS ISRAFMSKYA et al. Risk factors for MI in women and men: Insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008; 29: 932-40. .
12. Ieamtairat P, Soontrapa S, Kaewrudee S, Promsorn J, Takong W, Somboonporn W. Difference in carotid intima-media thickness between pre and postmenopausal women. *Menopause*. 2019;26(1):39–44.
13. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O’leary D, et al. Prevalence of Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Disease and Association with Risk Factors in the Cardiovascular Health Study. Vol. 139, *American Journal of Epidemiology*. 1994.
14. Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, et al. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2015 Sep 18;66(8):727–31.

15. Yıldız Ş, Kaya C, Gedikbaşı A, Cengiz H, Alay İ, Öztürk E, et al. Endocan as a predictor of increased cardiovascular risk during the menopausal transition period. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jun 1;301(6):1553–60.
16. Efe SC, Demirci K, Ozturk S, Gurbuz AS, Poci N, Kilicgedik A, et al. Serum endocan levels in patients with cardiac syndrome X. *Herz*. 2018 Jun 1;43(4):359–63.
17. Stéphane S, Claude-Alain M, Dominique D, Philippe L, Maryse D. Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. Vol. 2, *Journal of Cancer Science and Therapy*. 2010. p. 47–52.
18. Lund KJ. Menopause and the Menopausal Transition. Vol. 92, *Medical Clinics of North America*. 2008. p. 1253–71.
19. TNSA 2018. (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması.
20. TÜİK. (2020, Mart) İstatistiklerle Kadın 2020.
21. Üniversitesi H, Dergisi HF, Atatürk *, Sağlık Ü, Fakültesi B. Klimakterik Dönemdeki Kadınların Yaşadıkları Menopozal Semptomlar ve Etkileyen Faktörler Women's Menopausal Symptoms and Factors Affecting it During Climacteric Period (Araştırma). 2014.
22. Atasü T. Menopoz ve hormon replasman tedavisinin tarihçesine bir bakış, menopoz tedavisi ve kanser. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:1-11.
23. Research on the menopause in the 1990s: Report of a WHO Scientific Group. World Health Organisation Technical Report Series 866, WHO, Geneva, 1996.
24. Berek JS, çeviri: Çorakçı A. Novak Jinekoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004:1109-1139.
25. McKinlay SM BDPJG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14:103.
26. Treloar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas* 1981; 3:249.
27. Speroff L FMA. Menopause and the perimenopausal transition, clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 2005;17:621-688.
28. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: The key role of ovarian function. In: *Menopause*. 2008. p. 603–12.
29. Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(8):3060–7.
30. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Special Contribution Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW).
31. Accelerated Disappearance of Ovarian Follicles in Mid-Life: Implications for Forecasting Menopause.” *Human Reproduction* 7 (10). Oxford University Press: 1342–46. Accelerated Disappearance of Ovarian Follicles in Mid-Life: Implications for Forecasting Menopause.” *Human Reproduction* 7 (10). Oxford University Press: 1342–46. .
32. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The Menopausal Transition: Analysis of LH, FSH, Estradiol, and Progesterone Concentrations During Menstrual Cycles of Older Women.

33. Bozkurt ÖD and ÜSevil 2018. "Menopoz ve Cinsel Yaşam." Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 3 (4). Accessed December 3. <http://dergipark.gov.tr/cbusbed/issue/26662/280128>.
34. Sarrel P, Whitehead M, Til MRCOG. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review*. Vol. 47. 1987.
35. Santoro N, Lasley B, McConnell D, Allsworth J, Crawford S, Gold EB, et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) daily hormone study. In: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004. p. 2622–31.
36. Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female Reproductive Aging Is Marked by Decreased Secretion of Dimeric Inhibin*. Vol. 84, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Printed. 1999.
37. Campos H, Mcnamara JR, Wilson PWF, Ordovas JM, Schaefer EJ, Schaefer EJ. Differences in Low Density Lipoprotein Subfractions and Apolipoproteins in Premenopausal and Postmenopausal Women*. Vol. 67, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1988.
38. Meschza M, Soma M, Perotti D, Paoletti R, Giorgio Crosignani P. Lipoprotein(a) and Other Lipids after Oophorectomy and Estrogen Replacement Therapy.
39. "Menopause and Risk Factors for Coronary Heart Disease." New England Journal of Medicine 321 (10): 641–46. doi:10.1056/NEJM198909073211004. Matthews, Karen A, Elaine Meilahn, Lewis H Kuller, Sheryl F Kelsey, Arlene W Caggiula, and Rena R Wing 1989 .
40. Kannel, W B. 1987. "Metabolic Risk Factors for Coronary Heart Disease in Women: Perspective from the Framingham Study." American Heart Journal 114 (2): 413–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3604900>.
41. Brunner D, Weisbort J, Meshulam N, Schwartz S, Gross J, Saltz-Rennert H, et al. Relation of Serum Total Cholesterol and High-Density lipoprotein Cholesterol Percentage to the Incidence of Definite Coronary Events: Twenty-Year Follow-Up of the Donolo-Tel Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study. Vol. 59, Am J Cardiol. 1987.
42. W B Kannel. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study W B Kannel.
43. Karen A. Matthews PRRWPLHKMD et al Elaine NMDPPMAAAIMed 1994;154(20):2349 2355. doi:10. 1001/archinte. 1994. 00420200105011. Influence of the Perimenopause on Cardiovascular Risk Factors and Symptoms of Middle-aged Healthy Women.
44. Lassalle P, Molet S, Janin A, Van der Heyden J, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. Journal of Biological Chemistry. 1996;271(34):20458–64.
45. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. Vol. 1765, Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer. 2006. p. 25–37.

46. Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR. Endocan in cancers: A lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *International Journal of Cell Biology*. 2013.
47. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M, et al. Endocan - A novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: A pilot study. *Angiology*. 2014 Oct 1;65(9):773–7.
48. Cox LAE, Van Eijk LT, Ramakers BPC, Dorresteyn MJ, Gerretsen J, Kox M, et al. Inflammation-induced increases in plasma endocan levels are associated with endothelial dysfunction in humans in vivo. *Shock*. 2015 Apr 16;43(4):322–6.
49. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoeze G, Bertheau P, et al. Characterization of the Secreted Form of Endothelial-Cell-Specific Molecule 1 by Specific Monoclonal Antibodies [Internet]. Vol. 37, *J Vasc Res*. 2000. Available from: www.karger.com/journals/jvr
50. Béchard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, et al. Human Endothelial-Cell Specific Molecule-1 Binds Directly to the Integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and Blocks Binding to Intercellular Adhesion Molecule-1. *The Journal of Immunology*. 2001 Sep 15;167(6):3099–106.
51. Del Toro R, Prahst C, Mathivet T, Siegfried G, Kaminker JS, Larrivee B, et al. Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):4025–33.
52. Frahm KA, Nash CP, Tobet SA. Endocan immunoreactivity in the mouse brain: Method for identifying nonfunctional blood vessels. *J Immunol Methods*. 2013;398–399(1):27–32.
53. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, et al. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis. *Cancer Res*. 2013 Feb 1;73(3):1097–106.
54. Bessa J, Albino-Teixeira A, Reina-Couto M, Sousa T. Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Oct 1;509:310–35.
55. Alıncak E., 2013. Akut Lenfoblastik lösemi(ALL) ve Akut Myeloblastik lösemi(AML) hastalarında febril nötropenide serum Endocan düzeyi. *Tıpta Uzmanlık Tezi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı Bölümü, Eskişehir, Türkiye*, s.46-52.
56. Wang XS, Yang W, Luo T, Wang JM, Jing YY. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015 Mar 1;19(3):124–7.
57. Zhao T, Kecheng Y, Zhao X, Hu X, Zhu J, Wang Y, et al. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: A meta-analysis. Vol. 97, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
58. Osman Karakaya AKAMERKIB. Impaired Cerebral Circulation in Patients with Slow Coronary Flow.

59. Xiong C ZZ w, CZ y, et al. Elevated human endothelial cell-specific molecule-1 level and its association with coronary artery disease in patients with hypertension. *J Investig Med*. 2015; 63(7): 867-870.
60. Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, Ennen J, Tadzic A, Drenjancevic I. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on ca-channel blocker therapy. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(2–3):103–15.
61. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, et al. Adipose tissue and circulating endothelial cell specific molecule-1 in human obesity. *Horm Metab Res*. 2006; 38(1): 28–33.
62. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. *Cerebrovascular Diseases*. In: Adams and Victor's *Principles of Neurology*, 10e [Internet]. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2014. Available from: neurology.mhmedical.com/content.aspx?aid=57622711
63. Kumral K, Kumral E. *Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları*. Ege Üniversitesi; 1993.
64. Martha Headworth MS Martha Headworth medical illust. mayfield clinic brain & spain.
65. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol*. 2002 Feb 21;89(4A):32B-38B; discussion 38B-39B. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02329-3. PMID: 11879666.
66. Skilton MR, Sérusclat A, Sethu AH, Brun S, Bernard S, Balkau B, et al. Noninvasive Measurement of Carotid Extra-Media Thickness. Associations With Cardiovascular Risk Factors and Intima-Media Thickness. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Feb;2(2):176–82.
67. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging [Internet]. Vol. 74, *Circulation*. 1986. Available from: <http://circ.ahajournals.org/>
68. Centurión OA. Carotid intima-media thickness as a cardiovascular risk factor and imaging pathway of atherosclerosis. *Crit Pathw Cardiol*. 2016;15(4):152–60.
69. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. Vol. 21, *Journal of the American Society of Echocardiography*. Mosby Inc.; 2008. p. 93–111.
70. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993 Mar;87(3 Suppl):II56-65. PMID: 8443925.
71. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? 2002.
72. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaidis AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30(4):841-50.
73. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Richey Sharrett A, et al. Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and

- Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993
Downloaded from [Internet]. Vol. 146. 1997. Available from: <http://aje.oxfordjournals.org/>
74. Graphic 91735 Version 1.0 © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.
75. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham A Statement for Healthcare Professionals From the AHA Task Force on Risk Reduction [Internet]. 1998. Available from: <http://circ.ahajournals.org/>
76. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016 Oct 1;1(7):767–76.
77. Kalp A, Stratejisi S, Projesi S, Ve Kalp K, Hastalıkları D. Kadın Kalbinde Kırmızı Alarm.
78. Evren Bayraktar Görgel FPÇ. Menopoz Döneminde Kadın. 2004.
79. Neslişah Rakıcıoğlu Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü H. MENOPOZDA BESLENME [Internet]. 2012. Available from: www.reklamkurdu.org
80. Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi S, Kliniği R. Koroner Arter Hastalığı ile Karotis İntima-Media Kalınlığı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Vol. 12, Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal. 2011.
81. Hennekens CH. Increasing Burden of Cardiovascular Disease Current Knowledge and Future Directions for Research on Risk Factors [Internet]. 1998. Available from: <http://circ.ahajournals.org/>
82. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond ; M Gene, Luther ;, Clark T, et al. Prevention Conference V Beyond Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention Noninvasive Tests of Atherosclerotic Burden Writing Group III [Internet]. 2000. Available from: <http://www.circulationaha.org>
83. Takashi W, Tsutomu F, Kentaro F. Ultrasonic Correlates of Common Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease.
84. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, Tracy R, Gardin JM, Price TR, Furberg CD. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke.* 1996 Feb;27(2):224-31. doi: 10.1161/01.str.27.2.224.
85. Yıldız Ş, Kaya C, Gedikbaşı A, Cengiz H, Alay İ, Öztürk E, et al. Endocan as a predictor of increased cardiovascular risk during the menopausal transition period. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Jun 1;301(6):1553–60.
86. Clayton GL, Soares AG, Kilpi F, Fraser A, Welsh P, Sattar N, et al. Cardiovascular health in the menopause transition: a longitudinal study of up to 3892 women with up to four repeated measures of risk factors. *BMC Med.* 2022 Dec 1;20(1).