



YAYLIK B.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ

2024

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

**MENOPOZA BAĞLI
PROPRİOSEPTİF DUYU DEĞİŞİMLERİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

BÜŞRA YAYLAK

EDİRNE-2024

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

**MENOPOZA BAĞLI
PROPRİOSEPTİF DUYU DEĞİŞİMLERİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

BÜŞRA YAYLAK

EDİRNE-2024

İÇİNDEKİLER

O N A Y	i
ETİK BEYAN	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Menopoz	2
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi	2
2.1.2. Evreleri	5
2.1.3. Menopoz Fizyolojisi	9
2.1.4. Menopoz Yaşı	12
2.1.5. Menopozal Geçişin Biyobelirteçleri	13
2.1.6. Menopozal Semptomlar	14
2.2. Propriosepsiyon	16
2.2.1. Proprioseptörler ve Fonksiyonları	17
2.2.2. Proprioseptif Nöral Yollar	22
2.2.3. Propriosepsiyonu Etkileyen Faktörler	27
2.2.4. Propriosepsiyonun Değerlendirilmesi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3.1. Çalışma Grubu	29
3.2. Proprioseptif Duyu Değerlendirmesi	30
3.2.1. Açık Yeniden Oluşturma (AYO) Testi	30
3.2.2. Eklem Pozisyonu Eşleştirme (EPE) Testi	31
3.3. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	41
KAYNAKLAR	47

EKLER	I
EK 1: ETİK KURUL ONAY BELGESİ	I
EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	II
EK 3: KATILIMCI DEĞERLENDİRME FORMU	VI
ÖZGEÇMİŞ	VII
BENZERLİK RAPORU	VIII





ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Büşra YAYLAK tarafından tez başlığı “Menopoza Bağlı Proprioseptif Duyu Değişimleri” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı ../.../.... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Yüksek Lisans Tezi**” olarak kabul edilmiştir.

İmza
Unvan Ad Soyad
(Jüri Başkanı)

İmza
Unvan Ad Soyad
(Üye)

İmza
Unvan Ad Soyad
(Üye)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Necdet SÜT
Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

“Menopoza bağlı proprioseptif duyu değişimleri” adlı bana ait olan tez çalışmamın bütün aşamalarında etik dışı davranışının olmadığını, bütün verileri ve bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, verilerde ve sonuçlarda herhangi bir tahrifat yapmadığını, tezimin yazımında yapay zeka yazılımları kullanmadığını, diğer kaynaklardan elde ettiğim bilgi ve yorumlara tezimde uygun şekilde kaynak gösterdiğimi ve kaynaklar bölümünde yer verdiğimi, patent ve telif haklarımı ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Büşra Yaylak

İmza

İTHAF



Annem ve babama ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Merak ve ilgimi bir araştırma sürecine dönüştürmemde bana yol gösteren, yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca sabır ve özveriyle desteğini ve bilgilerini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım danışmanım Sayın Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim. Ayrıca çalışma grubunu oluşturmada yönlendirme ve katkılarından dolayı Trakya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN'a, Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ'e teşekkürlerimi sunarım.



SİMGE VE KISALTMALAR

AMH: Anti-Mülleryen Hormon

AYO: Açı Yeniden Oluşturma

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EPE: Eklem Pozisyon Eşleştirme

FSH: Folikül Stimulan Hormon

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

GTO: Golgi Tendon Organı

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

LH: Luteinleştirici Hormon

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

POY: Prematür Over Yetmezliği

SÂD: Son Âdet Dönemi

STRAW: Stages of Reproductive Aging Workshop

STRAW+10: Stages of Reproductive Aging Workshop +10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

“Menopoza Bağlı Proprioseptif Duyu Değişimleri”, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Edirne, 2024.

Giriş ve Amaç: Menopoz, kadının önemli bir geçiş dönemidir. Kadın cinsiyet hormonları güçlü bir nöroprotektif role sahiptir ve menopozal geçiş nörofizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Menopozla ilişkili hormonal değişiklikler kadınları hareket güçlüğü ve düşmeye bağlı kırıklara yatkın hale getirir. Kadınlarda düşmelerin ilk olarak menopoz döneminde artış gösterdiği saptanmıştır. Propriosepsiyon, postüral dengenin sürdürülmesinde temel olan,, merkezi sinir sistemine motor aktivitelerin seviyesi hakkında bilgi sağlayan bir duyudur. Çalışmamızın amacı, kadınlarda menopoza bağlı proprioseptif duyu değişimlerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz Polikliniği tarafından takip edilen 45-52 yaş arası toplam 37 kadın gönüllü (14 premenopozal, 12 postmenopozal ve 11 menopozal geçiş evresi) çalışmaya dahil edildi. Kadınların menopozal durumu, STRAW +10 evreleme kriterlerine göre belirlenmiştir. Proprioseptif duyu, diz ve ayak bileği ekleminde pozisyon duyusu ölçüm yöntemlerinden olan aktif “açı yeniden oluşturma (AYO)” ve “eklem pozisyonu eşleştirme (EPE)” testleri ile değerlendirildi. Ölçümlerde evrensel gonyometre kullanıldı. Görsel uyaranların katkısını engellemek için katılımcıların gözleri göz bandı ile kapatıldı. İstatistiksel analizde tanımlayıcı istatistik (ortalama \pm standart sapma), gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik veriler için Anova, non-parametrik veriler için Kruskal-Wallis testleri yapıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

Bulgular: Ayak bileği AYO sapma değerleri premenopoz, perimenopoz, postmenopoz gruplarında sırasıyla $1,2\pm 0,9$; $2,5\pm 1,7$; $3,5\pm 2,0$ bulundu ($p=0,005$). Ayak bileği EPE sapma değerleri ise premenopoz, perimenopoz, postmenopoz gruplarında sırasıyla $1,2\pm 0,6$; $3,0\pm 2,1$; $2,7\pm 1,2$ bulundu ($p=0,004$). Menopozun kadınlarda propriosepsiyon açısından ön planda ayak bileği eklemi etkileyebileceği düşünüldü. Ayak bileği propriosepsiyon değerlendirmesinde, AYO testi postmenopoz evresinde daha olumsuz etkilenmişken EPE testinin perimenopozal evrede daha olumsuz etkilendiği görüldü. Premenopozal grup ise tüm değerlendirmelerde hedef açıdan en az sapmayı gösterdi ve bu sonuç yaşla korele bulundu.

Sonuç: Menopoza geçişte özellikle ayak bileği proprioseptif performansının bozulduğu, diz eklemının bu süreçten daha az etkilendiği görüldü. Bu sonuç menopoz sürecindeki kadınlarda postüral dengenin bozulması ve düşme riskiyle ilişkili olması bakımından önemlidir. Ayrıca

menopozal süreçteki kadınlarda egzersiz programlarına denge ve propriosepsiyon egzersizlerinin dahil edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Propriosepsiyon, derin duyu, menopoz, östrojen düşüklüğü, ayak bileği.



ABSTRACT

“Proprioceptive Sensory Changes Related to Menopause”, Trakya University, Institute of Health Science, Department of Physiology, Master Thesis, Edirne, 2024.

Background and Aim: Menopause is an important transition period of woman. Female sex hormones have a robust neuroprotective role and the menopausal transition is associated with neurophysiological changes. Hormonal changes associated with menopause predispose women to mobility difficulties and fall-related fractures. It has been found that falls in women first increase during menopause. Proprioception is a sense that provides information to the central nervous system about the level of motor activities, and it is essential in maintaining postural balance. The aim of our study was to investigate the changes in proprioceptive sensation due to menopause in women.

Material and Methods: A total of 37 female volunteers (14 premenopausal, 12 postmenopausal and 11 menopausal transition stage) aged 45-52 years who were followed up by the Menopause Outpatient Clinic of the Department of Gynaecology and Obstetrics were included in the study. Menopausal status of the women was determined according to STRAW +10 staging criteria. Proprioceptive sensation was evaluated by active angle reproduction (AR) and joint position matching (JPM) tests, which are the methods of position sense measurement in knee and ankle joints. A universal goniometer was used for the measurements. The eyes of the participants were covered with an eye patch to prevent the contribution of visual stimuli. Descriptive statistics (mean \pm standard deviation), ANOVA for parametric data and Kruskal-Wallis tests for non-parametric data were used for statistical analysis. Pearson test was used in correlation analyses. Significance level was adjusted to 0.05.

Results: Ankle AR deviation values in premenopause, perimenopause and postmenopause groups were 1.2 ± 0.9 , 2.5 ± 1.7 , 3.5 ± 2.0 , respectively ($p=0.005$). Ankle JPM deviation values in premenopause, perimenopause and postmenopause groups were 1.2 ± 0.6 , 3.0 ± 2.1 , 2.7 ± 1.2 respectively ($p=0.004$). It was thought that menopause may primarily affect the ankle joint in terms of proprioception in women. In the evaluation of ankle proprioception, it was observed that the AR test was more negatively affected in the postmenopausal phase, while the JPM test was more negatively affected in the perimenopausal phase. The premenopausal group showed the least deviation from the target angle in all evaluations and this result was correlated with age.

Conclusion: It was observed that ankle proprioceptive performance was especially impaired during transition to menopause, while the knee joint was less affected by this process. This result is important because it is related to the deterioration of postural balance and the risk of

falls in menopausal women. It also stresses the importance of incorporating balance and proprioception exercises into exercise programmes of menopausal women.

Keywords: Proprioception, deep sensation, menopause, estrogen deficiency, ankle.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menopoz, bir kadının hayatındaki önemli bir geçiş dönemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) doğal menopozu belirgin başka bir fizyopatolojik nedenin bulunmadığı ve klinik müdahalenin olmadığı ardışık 12 ay amenore durumu olarak tanımlamıştır. Batı ülkelerindeki çoğu kadının doğal menopoz yaşı 40 ile 58 arasında değişir ve ortalama yaş 51-52'dir (1-3). Türkiye'de ortalama menopoz yaşı 47 olarak tespit edilmiştir. Beklenen yaşam süresinin son yüz yılda artmasına karşın menopoza girme yaşında bir değişiklik olmaması ve kadınların menopozda geçirecekleri yaşam sürelerinin artması ile birlikte menopoz önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Menopoz geçişi sırasında başlayan hormonal ve biyokimyasal değişiklikler birçok fizyolojik sistemi etkiler (4). Menopozla ilişkili hormonal değişiklikler, kadınları sarkopeni ve osteoporoz ve menopoz sonrası yaşamlarında hareket güçlüğü ve düşmeye bağlı kırıklara yatkın hale getirir (5). Orta yaştaki kadınlarda düşmelerin ilk olarak menopoz döneminde artış gösterdiği saptanmıştır (6). Fiziksel fonksiyonların azalması, düşme korkusunun artması ve postural instabilite gibi düşme risk faktörleri bu dönem ile ilişkilidir.

Düşme ve düşmeye bağlı yaralanmalar önemli bir sosyal ve mali yüke yol açmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşın ilerlemesiyle ilişkili düşmelerin getirdiği tıbbi maliyetlerin, 2020'de yıllık yaklaşık 55 milyar dolara ulaştığı bildirilmiştir (7). Postüral denge kaybı, düşmeye yol açan en yaygın risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle, postüral dengeyi sürdürme mekanizmalarını anlamak, düşmeyi önleme ve düşme riski değerlendirmesi için çok önemlidir. Postüral dengeyi korumak multisensöriyel bir süreçtir. Proprioepsiyon, postüral dengenin sürdürülmesi için çok önemli olan, merkezi sinir sistemine motor aktivitelerin seviyesi hakkında bilgi sağlayan duyu sistemidir (8). Çevikliği, stabiliteyi, dengeyi ve aktiviteyi doğru ve ahenkli yapmayı sağlayan koordinasyonu veren proprioepsiyondur. Eklem pozisyonunu ve hareketini algılama yeteneğidir (9).

Çalışmamızın amacı, kadınlarda menopoza bağlı propriyoseptif duyu değişimlerini incelemektir. Literatür incelemelerinde bu konuda yayınlanmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Sık görülen ve yaralanma, ölüm, ekonomik kayıplar gibi ciddi sonuçlar oluşturan düşmeyi etkileyebilecek proprioepsiyon duyusundaki değişimleri belirlemenin, menopoz sonrası kadınlarda düşmeleri önlemek açısından yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menopoz

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Menopoz kelime olarak Antik Yunan kökenlidir. Ay anlamındaki $\mu\eta\nu$ (men) ve durma anlamındaki $\pi\alpha\nu\sigma\eta$ (pausis) kelimelerinden türetilmiş olup ovaryen aktivitenin kaybıyla menstrüasyonun kalıcı olarak kesilmesidir. Klinik olarak menopoz, kadınlarda ardışık 12 ay boyunca menstrüasyonun olmaması olarak tanımlanır (10, 11).

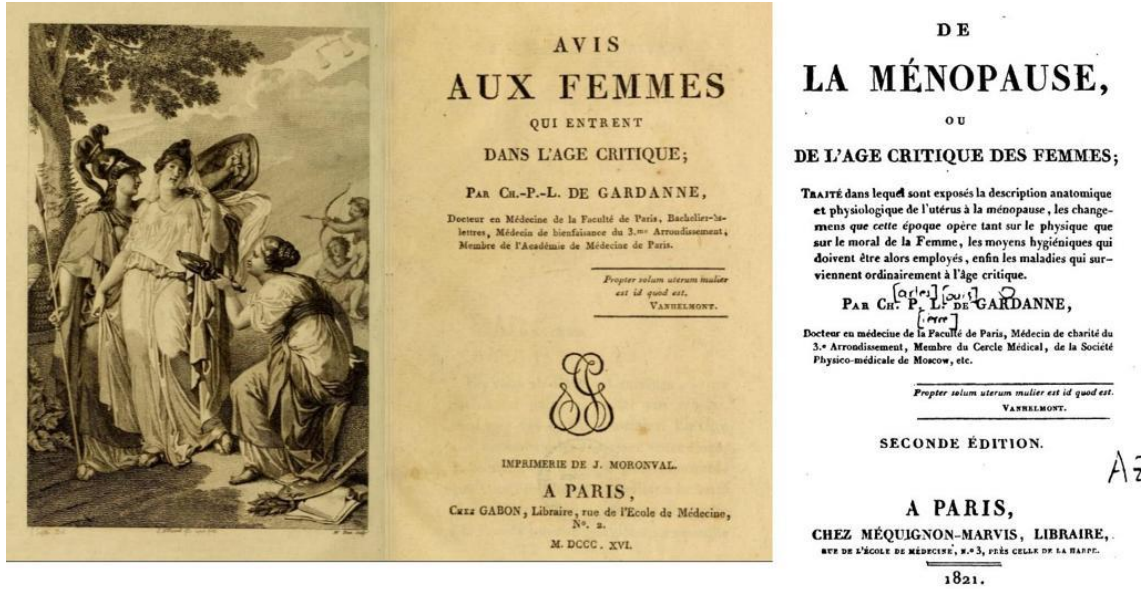
Menopoz terimi ilk kez Fransız bir hekim ve yazar olan Charles Pierre Louis de Gardanne tarafından 1816'da önerilmiştir. Gardanne, menstrüasyonun kesilmesini önce *ménèspausie* olarak adlandırmış ve yeni bir kelime icat etmesinin gerekçesi olarak, gelecekte meslektaşlarının ve kadın hastaların yaşayabileceği kafa karışıklığını göstermiştir (12):

“Beni bu kavrama Yunanca'dan gelen bir isim vermeye ve bu kitap boyunca bu ismi kullanmaya ikna eden şey, çoğu anlamsız olan çok sayıdaki terimi, bilimin ruhuna daha uygun tek bir terimle sabitleme arzusudur. Kritik zaman, kritik aşama, kritik yaş, yaşam değişimi, orta yaş çöküşü, dinç yaşlılık, kadınların cehennemi, kadınların kışı, cinselliğin ölümü vb. sözcükler ne anlama gelmektedir? Bu isimler labirentinde kaybolmuyor muyuz?”

Ménèspausie, o yıllarda derlenmiş bir sözlükte ve 1818'de Paris'te savunulan bir tezde yer almıştır (13). Daha sonra 1821 yılında Gardanne kitabının genişletilmiş ikinci baskısında bu fizyolojik olguyu *ménopause* (menopoz) olarak adlandırmıştır (Şekil 2.1.) (14).

Antik Yunan'da çoğu tıbbi düşünceye hâkim olan humoral teoriye göre mizaç gereği erkeklerden daha soğuk ve nemli olduğuna inanılan kadınların menstrüasyon kanaması ile fazla kanı tasfiye ettiği düşünülmektedir. Menstrüasyonun kritik önemi göz önüne alındığında kaynaklarda menopozdan az söz edilmiş olması ilk bakışta şaşırtıcıdır. Fakat bu görüşe göre kadınlar yaşlandıkça daha kuru bir mizaca sahip olurlar ve böylece artık kanı boşaltmaya ihtiyaç duymazlar. Kadının yaşam döngüsünün büyük bir kısmı yönetilmesi gereken humoral bir dengesizlik durumunda geçmiş olsa da çocukluk ve menopoz sonrası yaşam özel bir zorluk teşkil etmediği için tıbbi incelemelerde büyük ölçüde yer almamaktadır. Antik Yunan tıbbının temeli olan Hippocratic Corpus (Hipokrat Külliyyatı) doğurganlığın 42 yaşına kadar

sürdüğünü belirtmiştir (15). Aristoteles ise kadınlarda üreme yeteneğinin genellikle 40 yaş civarında ve her zaman 50 yaşından önce âdetlerin kesilmesiyle sona erdiğini söylemiştir (16).



Şekil 2.1. Charles Pierre Louis de Gardanne tarafından yazılmış 1816'da *menespausie* ve 1821 tarihli genişletilmiş 2.baskısında *menopause* olarak menopoz teriminin ilk kez kullanıldığı kitapların ön yüzü

Milattan sonra 2. yüzyılın başlarında yaşamış bir hekim olan ve jinekoloji üzerine yazdığı bilimsel eseri ile günümüze ulaşan Soranus, kadınların 15-40 yaşları arasında doğurgan olabileceğini düşünmüş ve çoğu kadında 40-50 yaşları arasında menstrüasyon kanamasının kesildiğini, ancak bazılarında 60 yaşına kadar devam edebileceğini ileri sürmüştür. Soranus kadınlarda aniden menstrüasyonun kesilmesinin tehlikeli olduğunu ve bunun menstrüasyonu uyaran ilaç olan emenagoglarla tedavi edilmesi gerektiğini düşünmüştür. Antik Çağ'da menopozun tıbbi müdahale gerektirebilecek bir durum olduğunu öne süren tek görüş budur. Fakat Soranus'un vurgusu, değişimin birdenbire olması üzerinedir ve menstrüasyonun sona ermesinin kadınların sağlığına zarar vermeyeceğini, aksine onları daha güçlü kılacağını belirtmiştir (15).

Avrupa'da Orta Çağ boyunca, 6. yüzyıldan 15. yüzyıla kadar, bilimsel metinlerde menstrüasyonun sona ermesine çok kez değinilmiştir. Bunların çoğu, menstrüasyonun kalıcı olarak kesilmesini 50 yaşından sonraya bırakmamıştır (17). Orta Çağ hekimleri menopozu bir

hastalık olmadığı için tedaviye ihtiyaç duyulmayan geçişsel doğal bir olgu olarak tanımlamaktadır (18).

Menopozun tıbbileştirilmesine geçiş, 18. yüzyılda birçok semptomu olan patolojik bir durum olarak tanımlanmasıyla başlamıştır (15). O dönemlerde menopoz, çeşitli fiziksel ve ruhsal hastalıklarla birlikte ortaya çıkan bir tür mental bozukluk olarak görülmektedir. 1857 yılında İngiltere'de Edward Tilt tarafından menopoz üzerine ilk spesifik ve kapsamlı kitap olan *The Change of Life in Health and Disease* (Sağlıkta ve Hastalıkta Yaşam Değişimi) yazılmıştır. Bu kitapta menopozun neden olduğu aralarında melankoli, histeri, psödonarkotizm, kontrol edilemeyen huysuzluk, geçici sağırılık gibi semptomların yer aldığı 135 farklı semptom sıralanmıştır (17).

Menopoz, aşına olduğumuz formunu 20. yüzyılın başlarında kan yoluyla dolaşarak vücudun uzak bölgelerine etki eden kimyasallar olan hormonların keşfedilmesiyle almıştır. 1929 yılında Edward Doisy ve Adolph Butenandt o zamanlar östron olarak adlandırılan ilk östrojeni izole etmiş ve bu başarılarından dolayı Nobel Ödülü'ne layık görülmüşlerdir. Bundan sonra menopoz, giderek artan bir şekilde östrojen eksikliği hastalığı olarak görülmeye başlanmış ve genellikle yaşla ilgili birçok problemde de sorumlu tutulmuştur. Ancak o dönemde yeterli miktarda östrojen bulunmadığı için östrojen kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır (15).

1938'de Oxford Üniversitesi'ndeki biyokimyacılar ilk sentetik östrojen olan dietilstilbestrolü (DES) üretmiş ve birkaç yıl sonra Kanadalı ilaç şirketi Ayerst, McKenna and Harrison, gebe kırsak idrarından elde edilen ve Premarin adı altında satılan bir konjuge östrojen geliştirmiştir. Böylece östrojen daha yaygın bir şekilde bulunabilir hale gelmiştir (15). Ancak o dönemlerde menopoz hâlâ çoğu uzman tarafından kadınlar için doğal bir dönüm noktası olarak görülmüştür ve aslında perimenopoz olarak bilinen menopozal geçiş döneminde kadınların semptomlarını görmezden gelme eğilimi fazladır (17).

1963 yılında Doktor Robert A. Wilson ve eşi Thelma makalesinde östrojen azalmasının hipertansiyon, hiperkolesterolemi, koroner ateroskleroz, osteoporoz gibi sistemik hastalıklara yol açtığını iddia etmişler ve popüler medya Wilson'ların iddialarını hızla kamuoyuna duyurmuştur (19). Robert Wilson 1966'da yazdığı *Feminine Forever* adlı kitabıyla menopozu diyabet gibi bir eksiklik hastalığı olarak tanımlamış ve menopozla kadınların sadece sağlıklarını değil, gençliklerini, kadınlıklarını ve cinselliklerini de kaybettiğini vurgulamıştır. Bu hastalığı hem tedavi edebilecek hem de önleyebileceği

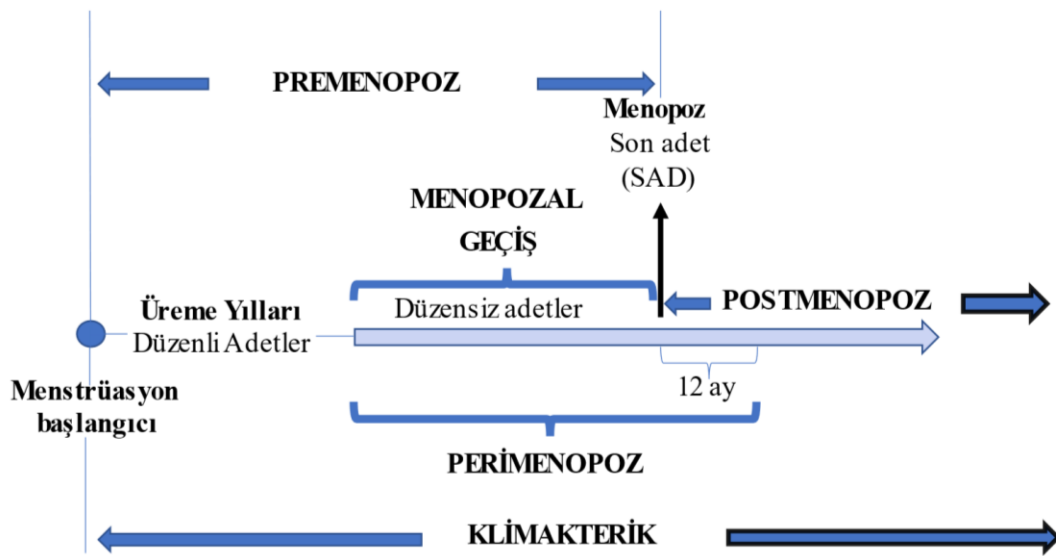
konusunda östrojenin mucizevi bir tedavi olduğunu şiddetle desteklemiştir. Ancak östrojen tedavisini endometriyal kanserle ilişkilendiren kanıtlar arttığından, östrojen ve progesterinden oluşan kombine bir rejim önermiştir. Günümüzde hormon replasman tedavisi (HRT) denildiğinde bu rejim anlaşılakta ve Wilson HRT için kilit bir rol oynamaktadır (15, 20, 21). 1975 yılına gelindiğinde Premarin piyasada en çok reçete edilen ikinci ilaç olmuştur (17).

2002 yılında bir çalışma östrojen veya östrojen+progesterin alan kadınlarda plasebo alan kadınlara göre meme kanseri, kalp krizi, inme ve emboli riskinin arttığını gösterdiği için durdurulmuş ve böylece birçok kadın HRT almayı bırakmıştır (17). Günümüzde menopozal HRT ile ilgili çok sayıda soru ve araştırma devam etmekte, farklı östrojen ve progesteron türleri veya tedavinin zamanlaması ve süresi gibi konular incelenmektedir. DSÖ Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC- International Agency for Research on Cancer) östrojenleri kanserojen olarak tanımlamış, bunu önce tek başına östradiol ve esteri için, daha sonra da HRT ve kombine kontraseptifler dahil progesteronlarla kombinasyonu için ileri sürmüştür. Fakat bir grup araştırmacı östrojenlerin, replikasyon hatalarının başlaması ve bunun sonucunda mutasyonların meydana gelmesi için proliferasyon/apoptoz oranını artırmak üzere stromal faktörler veya progesteronlar gibi ek faktörlere ihtiyaç duyması ve bazı östrojen metabolitlerinin karsinoprotektifliği sebebiyle DSÖ açıklamalarına katılmamaktadır (22). Uluslararası Menopoz Derneği (International Menopause Society) ve Uluslararası Jinekolojik Endokrinoloji Derneği (International Society of Gynecological Endocrinology) gibi topluluklar da DSÖ açıklamasını kabul etmemiştir (22). Tüm bu bilgiler ışığında günümüzde menopoz artık kadınlığın sonu olarak görülmemekte ve östrojen de her kadın için uygun, mucizevi bir tedavi aracı olarak değerlendirilmemektedir.

2.1.2. Evreleri

Dünya Sağlık Örgütü'nün "Menopoz Araştırmaları Bilimsel Grubu" tarafından oluşturulan kılavuzlara göre doğal menopoz, ovaryen foliküler aktivitenin kaybıyla menstrüasyonun kalıcı olarak kesilmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Art arda 12 gerçekleşmeyen menstrüel siklustan sonra ancak geriye dönük kesin olarak bilinebilen son âdet döneminde (SÂD) meydana gelir. İndüklenmiş menopoz ise, her iki yumurtalığın cerrahi olarak çıkarılması (ooferektomi) veya ovaryum fonksiyonunun durmasına neden olan tıbbi müdahaleler (kemoterapi veya radyoterapi) sonrası menstrüasyonun durması olarak tanımlanmaktadır (23).

Premenopoz, bazı araştırmacılar tarafından menopozdan hemen önceki 1-2 yılı belirtmek için kullanılsa da DSÖ'nün önerisi SÂD'a kadar olan tüm üreme döneminin tamamını belirtecek biçimde kullanılmasıdır. *Postmenopoz*, menopozun indüklenmiş veya doğal olmasına bakılmaksızın SÂD'dan itibaren tanımlanır. *Perimenopoz*, menstrüasyon döngüsündeki değişikliklerle başlayan menopozal geçiş dönemiyle SÂD'dan 12 ay sonraki süreci ifade etmek için kullanılır. *Menopozal geçiş* ise menstrüel siklustaki değişkenliğin genellikle arttığı SÂD'dan önceki zaman dilimidir (Şekil 2.2.) (23, 24).



Şekil 2.2. Menopozla ilişkili zaman dilimleri (23'üncü kaynaktan esinlenerek oluşturulmuştur.)

Önceden perimenopoz ile birbirinin yerine kullanılan “klimakterik” teriminin karışıklığı önlemek adına kullanımının bırakılması tavsiye edilmiştir. Fakat kelimenin yaygın kullanımı sebebiyle 1999 yılında Uluslararası Menopoz Derneği'nin Afiliye Menopoz Dernekleri Konseyi (*The Council of Affiliated Menopause Societies*) tarafından yeniden kullanılmaya başlanmıştır. Klimakterik terimi yunanca basamak anlamına gelen *κλιμακτήρη* (klimater) kelimesinden türemiştir ve aşamaları olan bir süreci ifade eder. Uluslararası Menopoz Derneği bu süreci üreme evresinden üreme dışına geçiş olarak tanımlar. (Şekil 2.2.) (11, 25).

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Menopoz Derneği'nin Afiliye Menopoz Dernekleri Konseyi tanımlarına göre kadın üreme yaşlanmasının aşamalarını tanımlamak için net ve objektif kriterlerin olmaması, 2001 yılında “Üreme Yaşlanmasının Evreleri Çalıştayı

(STRAW- *Stages of Reproductive Aging Workshop*)” yapılmasına yol açmıştır (25). Bu çalıştayda menopoz boyunca üreme yaşlanmasının her bir evresini tanımlamak için belirli kriterleri içeren bir isimlendirme sistemi önerilmiştir. STRAW kriterleri menopozu evrelemede altın standart olarak kabul edilmiştir. Sonraki 10 yılda yapılan araştırmalar SÂD’dan önce ve sonra meydana gelen hipotalamus-hipofiz-over aksındaki değişiklikleri gözden geçirmiş ve bu değişimler 2011 yılında “Üreme Yaşlanmasının Evrelendirilmesinde Bitmemiş Gündemin Ele Alınması (STRAW+10 -*Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging*)” başlıklı bir çalıştayın konusunu oluşturmuştur (26).

Bu çalıştayda revize edilen kriterlere göre yetişkin bir kadının hayatı “üreme, menopozal geçiş ve postmenopoz evresi” olmak üzere 3 büyük aşamadan oluşur. Menopoz, STRAW evreleme sisteminin merkezinde yer alır ve sıfır noktası (0) olarak kabul edilir. Sözü edilen 3 büyük aşama; SÂD’dan önce 6 aşama (-5, -4, -3b, -3a, -2, -1) ve SÂD’dan sonra 4 aşama (+1a, +1b, +1c, +2) olmak üzere 10 alt aşamayı içerir. -5, -4, -3b ve -3a aşamaları “üreme”; -2 ve -1 “menopozal geçiş” ve +1a, +1b, +1c, +2 aşamaları ise “postmenopoz” evresini tanımlar (Tablo 2.1) (25, 26). Ayrıca bu çalıştayda perimenopoz ve klimakterik terimlerini eş anlamlı olarak bilimsel çalışmalarda değil de yalnızca hastalarla veya halkla birlikte kullanımı önerilmiştir (25).

Tablo 2.1’deki evreleme sistemi kadınlarda yaş, demografik faktörler, vücut kitle indeksi (VKİ) veya yaşam tarzı özelliklerinden bağımsız olarak geçerlidir. STRAW+10 modeli evreyi belirlemek için yaşı bir kriter olarak kullanmaz. Ancak Prematür Over Yetmezliği (POY: En az 1 ay arayla yapılmış 2 serum FSH (Folikül Stimülan Hormon) düzeyi menopozal aralıkta olan, en az 4 ay amenore görülmüş, 40 yaş altı olanlar) tanılı kadınlarda üreme yaşlanmasının seyri, normalden çok daha değişken olabileceğinden bu modele uymayabilirler. Çünkü bu popülasyondaki kadınların büyük bir kısmında tanı doğrulandıktan sonra bile menstrüel fonksiyon kendiliğinden yeniden başlamaktadır. Bu kadınlarda reproduktif yaşlanma süreci ve seyrinin POY etiyolojisine göre farklılık gösterip göstermediğini daha iyi anlamak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 2.1. Revize edilmiş reproduktif yaşlanma evreleme sistemi: STRAW+10 (26'ncı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.)

	Menarş					SAD (0)				
EVRELER	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminoloji	ÜREME				MENOPOZAL GEÇİŞ		POSTMENOPOZ			
	Erken	Zirve	Geç		Erken	Geç	Erken			Geç
					Perimenopoz					
Süre	Değişken				Değişken	1-3 yıl	2 yıl (1+1)		3-6 yıl	Kalan ömrü kadar
ES AS KRİTERLER										
Menstrüelsiklus	Değişken-düzenli	Düzenli	Düzenli	Miktar/süre de hafif değişiklikler	Ardışık sikluslarda ≥ 7 gün olan değişiklikler	≥ 60 gün amenore süresi				
DESTEKLEYİCİ KRİTERLER										
<i>Endokrin</i> FSH AMH İnhibin B			Normal Düşük Düşük	Değişken Düşük Düşük	↑Değişken Düşük Düşük	↑>25IU/L Düşük Düşük	↑Değişken Düşük Düşük	Stabil Çok düşük Çok düşük		
Antral Folikül Sayısı			Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Çok düşük	Çok düşük		
TANIMLAYICI KRİTERLER										
Semptomlar						Vazomotor semptomlar <i>Muhtemel</i>	Vazomotor semptomlar <i>Kuvvetle muhtemel</i>			Artan ürogenital atrofi semptomları

*SÂD: Son Âdet Dönemi, FSH: Folikül Stimulan Hormon, AMH: Anti-Mülleryen Hormon

Histerektomi veya endometriyal ablasyon geçirmiş kadınlar menstrüel kanama kriterlerine göre evrelendirilemez yalnızca üreme yaşlanmasının biyobelirteçleri olan destekleyici kriterler ile değerlendirilebilir. Pelvik ameliyatların FSH seviyelerini geçici olarak yükseltebileceğine dair kanıtlar göz önüne alındığında endokrin durumu değerlendirmek için operasyondan sonra en az 3 ay bekleme süresi önerilmektedir. FSH ve estradiol ölçümü için tek bir numune belirsiz veya yanıltıcı olabilir ve genellikle tekrarlanan bir ölçüm gereklidir (26).

Polikistik over sendromu (PKOS) tanılı kadınlar yaşça uyumlu kontrollere kıyasla daha düşük serum FSH düzeyine sahip olup menopoza birkaç yıl daha geç girmektedirler (27). Ayrıca reproduktif yaşlanmaya bağlı olmayan oligomenore yaşamaktadır. Bu nedenle STRAW kriterleri bu popülasyon için geçerli değildir. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV -*Human Immunodeficiency Virus*) veya Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS -*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) gibi kronik hastalıkları olan kadınlar da kanama paternleri ve hormonal belirteçlerin güvenilir olmaması nedeniyle üreme yaşlanmasının evrelendirilmesinde sorun teşkil etmektedir. HIV gibi kronik hastalığı olan ve kanser tedavisi gören kadınlarda evrelemenin daha isabetli olması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (26).

2.1.3. Menopoz Fizyolojisi

Kadınlar yaşlandıkça overlerindeki oositlerin sayısı ve kalitesi azalır. Genç kadınlarla karşılaştırıldığında, 35 yaşın üzerindeki kadınların over endokrin fonksiyonlarının önemli ölçüde azaldığı ve infertilite, düşük, erken doğum, gebelik komplikasyonları ve doğumsal anomali olasılığının arttığı gösterilmiştir. Yaşa bağlı olarak doğurganlıktaki bu düşüş reproduktif yaşlanma olarak bilinir (28). Menopoz ise kadınların reproduktif yaşlanma sürecinin kritik bir aşaması olup bu evrede kadınlar doğurganlıklarını kaybederler (29). Menopoz döneminde meydana gelen fizyolojik değişiklikleri daha iyi anlayabilmek için kadınlarda üreme yaşlanmasını gözden geçirmek önemlidir.

Kadın üreme dönemi fizyolojisi: Yeni doğan kız çocuğu overleri yaklaşık 1-2 milyon primer oosit içerir. Puberte dönemine kadar bazı primordial folliküllerin atrezisi ile bu sayı 400.000'e düşer (30). Primordial foliküller puberte başlangıcına kadar mayoz bölünmenin Profaz 1 evresinde dinlenim halindedir. Puberte, pulsatil FSH ve luteinleştirici hormon (LH) salgısından sorumlu, ortalama her 90 dakikada bir hipotalamustan pulsatil salınan

gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) etkisi ile başlar (31). Hipotalamusun arkuat çekirdeğindeki kisspeptin, nörokinin B ve dinorfin'i birlikte eksprese eden nöronlar (KNDy nöronları), GnRH salınımında ana düzenleyici rol üstlenir. GnRH salınımı başlangıcı kisspeptin ve nörokinin B, sonlandırması ise dynorphin salınımıyla düzenlenir (32, 33).

Puberte başlangıcı ile her menstrüel döngüde ön hipofiz bezinden salgılanan gonadotropin (FSH ve LH) konsantrasyonu artar. FSH ve LH'ın birbirlerini tamamlayıcı etkileri olmakla birlikte, FSH foliküler gelişimde LH ise ovulasyonda temel rol oynamaktadır. Ovulasyon öncesi foliküler fazda, her iki hormon etkisiyle 6-12 folikül gelişmeye başlar. Etrafını saran granüloza hücrelerinin sayısı artar. Bu hücrelerin üzerinde de teka hücreleri oluşur. Teka hücrelerinde üretilen ve granüloza hücrelerine aktarılan androjenler (adrostenedion ve testosteron), FSH etkisiyle ve aromataz enzimi yardımıyla östrojenlere dönüştürülür (31, 34). Kadınlarda baskın cinsiyet steroid hormonları östron (E1), östradiol (E2) ve östriol (E3) gibi östrojenlerdir. Östradiol menopozdan önce dolaşımdaki ana cinsiyet hormonu iken, östron menopozdan sonra önemli bir rol oynar (35).

Foliküler evrede yavaşça artan 17β -östradiol ve ovaryumlardan inhibin B sekresyonu, negatif geri bildirim etkisi ile FSH salgısını kısmen inhibe eder. FSH reseptörü daha yüksek olan baskın folikül, azalan FSH'tan daha çok faydalanır. Foliküllerin geri kalanı ise atrezi ile kaybedilir. Ovulasyona hazır tek bir folikülün gelişmesine yol açan bu dengedir (36, 37).

Foliküler evrenin son aşamasında ilk mayoz bölünme tamamlanır. Mayoz bölünme ile oluşan sekonder oositte ikinci mayoz bölünme dönemi başlar. Metafaz 2 evresinde asılı kalan bu bölünme ise ancak fallop tüpünde sperm fertilizasyonu gerçekleşirse tamamlanır (35). Ovulasyondan yaklaşık 18 saat önce ani östrojen artışı, pozitif geri bildirim etkisi ile FSH ve LH ani artışına sebep olur. Özellikle LH patlaması etkisiyle ovulasyon gerçekleşir ve folikül yırtılır. Ovum, üreme kanallarına gitmek üzere periton boşluğuna atılır (38).

Ovumun folikülden atılmasını takiben korpus luteumun geliştiği luteal faz başlar. Korpus luteumun çoğunu oluşturan granüloza hücreleri progesteron ve östrojen salgılar. Yüksek steroid hormon salgılanması, negatif geri bildirim etkisi ile GnRH ve hipofizer gonadotropinleri inhibe eder. Böylece yeni bir foliküler evrenin başlamasına mâni olur. Progesteron uterus endometriyumunun gebelik için hazırlanmasında ve implantasyonda önemli rol oynar (37).

Oyum döllendir ve bir gebelik oluşursa korpus luteum varlığı devam eder. Plasentaya bu işlevi devredene kadar steroid hormonları salgılayarak (özellikle progesteron ile) gebeliğin ilk trimesterinin devamlılığını sağlar. Gebe kalınmadığında, korpus luteum involüsyona uğrar, progesteron ve östradiol seviyeleri düşer. FSH ve LH salgısı artarak menstrüasyon ile yeni bir döngü başlar (38).

Menopozda ovaryen ve endokrin değişiklikler: Kadın, yumurtalıklarında folikül kaybını hayatı boyunca yaşar. Yaklaşık 400 folikül ovulasyon yoluyla atılırken geri kalanı ise atrezi yoluyla kaybedilir. Folikül sayısı 500 civarına düştüğünde, östrojen uyarısı endometriyumu menstrüasyon için hazırlamaya yeterli olmaz ve düzenli âdet kanamaları gerçekleşemez (39). Menopozal geçişte, hipotalamus-hipofiz aksı östrojenin pozitif ve negatif geri bildirimine karşı duyarlılığını kaybeder ve menstrüel döngüler anovulatar gerçekleşmeye başlar. Kanama hacminde artış ile döngüler düzensizleşir (40).

Foliküllerin donanımını yansıtan yumurtalık rezervinin (overlerde dinlenme ve gelişme halindeki folikül sayısı) azalmasıyla östradiol seviyeleri düşer. GnRH ve ön hipofiz üzerine östrojenin negatif geri bildirim etkisinin kaybıyla FSH ve LH düzeyi artar. FSH seviyesi LH'tan daha fazla yükselir. Bunun nedeni inhibin kaybı olabilir. Folikül sayısı ve over fonksiyonu azaldıkça inhibin B seviyeleri de düşer. Yükselen FSH, foliküllerin daha fazla toplanmasını sağlar. Böylece perimenopoz sırasında kaybedilen folikül oranı artar (41).

Foliküllerdeki granüloza hücreleri tarafından, glikoprotein yapıları inhibin A ve B'den başka, AMH da üretilir. AMH, istirahat halindeki foliküllerin büyüyen folikül havuzuna alınması için uyarıcı olan FSH'm etkisini inhibe eder. Folikül sayısı azaldıkça AMH seviyeleri de azalır ve menopozda tespit edilemeyecek kadar düşük seviyelerdedir (41). Folikül kaybı süreci başlangıçta düşük AMH ve inhibin B, aralıklı olarak yükselen FSH ile telafi edilir. Daha sonra menopozda folikül tükenmesi tamamlandığında telafi edilemez hale gelir (42). Dolaşımdaki testosteron seviyeleri ise erken menopozal geçiş sırasında önemli ölçüde değişmez ve bu durum androjenler ile östrojenler arasındaki oranı değiştirerek bazı kadınlarda androjen fazlalığı semptomlarına yol açar (43).

Menopozda hipotalamik değişiklikler: Ovaryen yaşlanma ve bunun hormonal sonuçlarından başka, hipotalamus-hipofiz aksının da yaşlanmadan etkilendiği ve gonadal geri bildirimden bağımsız olarak menopoza katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Menopozda GnRH salınım frekansının azaldığı, ancak genel GnRH seviyelerinin telafi edici bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Otopsi çalışmaları, menopozdan sonra medial bazal hipotalamusta

GnRH ekspresyonunda bir artış olduğunu doğrulamaktadır. Bu etkiye uyarıcı nöropeptidler olan nörokinin B ve kisspeptin'deki artışın ve inhibitör nöropeptid olan dynorphin'deki azalmanın aracılık ettiği öne sürülmüştür (41).

Menopozla ilişkili nöroendokrin değişiklikler karmaşıktır ve halen üzerinde çalışılmaktadır. Bugüne kadar anladığımız, yaşlanmayla birlikte folikül sayısının ve yumurtalık rezervinin azaldığıdır. Bu durum inhibin B ve östradiol seviyelerinin düşmesine, bu da normal over fonksiyonunu korumak amacıyla FSH seviyelerinin yükselmesine yol açmaktadır.

2.1.4. Menopoz Yaşı

Doğal menopoz yaşı, fetal gelişim sırasında oluşan, yenilenemeyen ve üreme yaşlılığıyla sürekli olarak tükenen ovaryen rezerv tarafından belirlenir (44). Genetik etmenler, sigara, egzersiz şiddeti, beslenme, VKİ, etnik köken ve diğer sosyoekonomik faktörler, eş zamanlı sağlık sorunları, medeni durum, coğrafi konum gibi birçok faktör menopoz yaşını etkilemektedir (40, 43). Bu nedenle bir kadının ne zaman menopoza gireceği tahmin edilemez. Fakat kadınların %95'inden fazlası 40-58 yaşları arasında menopoza girmektedir. Ortalama menopoz yaşı ise 47-53 arasında değişir (45). Yüksek gelirli ülkelerde menopoz genellikle 51 yaş civarında oluşurken orta ve düşük gelirli ülkelerde ise genelde daha erken olup ortalama 46-48 yaşdır (21).

Türkiye istatistiklerine göre ortalama menopoza girme yaşı yaklaşık 46-49'dur. Menopozdaki kadınların yüzdesi yaşla birlikte artmaktadır; 46-47 yaş arası kadınlar grubun %31,2'sini oluştururken 48-49 yaş arası kadınlar %45,1'ini oluşturur (46). Kadınlar için beklenen yaşam süresi ise 80,7'dir. Yaşam süresinin artmasına paralel olarak yaşlı nüfus artmakta ve menopoz sonrası dönemde geçirilen süre uzamaktadır (47).

Kadınlar, SÂD'ni 40-44 yaşları arasında yaşarlarsa erken menopoza girmiş olarak tanımlanırlar. Uzun süreli amenore, artmış gonadotropin seviyeleri ve östrojen eksikliği sonrasında POY tanısı konan kadınlar 40 yaşından önce menopoza girebilir. Bu durum prematüre menopoz olarak adlandırılır. Prematüre menopoz veya POY, genetik bozukluklar, otoimmün bozukluklar, kemoterapi ve radyoterapiden kaynaklanabilir. Kadınların yaklaşık %1'inde görülür (48). Erken menarş (≤ 11 yaş) ve nulliparitede (iki veya daha fazla çocuğu olan kadınlara kıyasla), prematüre menopoz riski beş kattan fazla, erken menopoz riski ise iki kat artar (40).

Menopoz yaşı, kronik hastalık riski ile bağlantılı olduğundan genel sağlığın bir göstergesi olabilir. Menopoza girme yaşının erken olması, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz ve erken ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir. Geç menopoz yaşı ise meme ve endometriyal kanser riskinin artması ile ilişkilidir (45).

2.1.5. Menopozal Geçişin Biyobelirteçleri

Yumurtalık rezervinin azaldığını gösteren biyobelirteçler menopozal geçişi tespit etmek için kullanılabilir (49). Bunlar arasında FSH, östradiol, inhibin B ve AMH bulunur. Menopoz tahmininde kronolojik yaş, aile öyküsü, in vitro fertilizasyona (IVF) zayıf yanıt, AMH ve FSH düzeyi, antral folikül sayısı; östradiol, progesteron, LH ve aktivin konsantrasyonuna göre daha iyi işlev görür (50). Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin hiçbirinin yeterli tahmin doğruluğuna sahip olmadığı bulunmuştur (25, 49, 50). Genetik profillerin kullanımı ise biyobelirteçlerin doğruluğuna katkıda bulunabilir (50).

Günümüzde FSH, yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir. Menopozdan önceki son 10 yıl boyunca, erken foliküler fazdaki FSH seviyeleri, fonksiyonel foliküllerin tükenmesi, düşük östrojen seviyeleri ve dolayısıyla negatif geri bildirim azalması nedeniyle artar. Ancak FSH bir hipofiz hormonu olduğu için, yumurtalık rezervini dolaylı olarak ölçer (39, 50, 51).

Menopozda FSH tanısal sınır değerleri kullanılan kılavuza göre değişmekle birlikte en yaygın kabul gören eşik $>40\text{IU/L}$ 'dir (29, 52). Kuzey Amerika Menopoz Derneği (NAMS- *North American Menopause Society*) ve Ulusal Sağlık ve Bakım Hizmetleri Geliştirme Enstitüsü (NICE- *National Institute for Health and Care Excellence*) kılavuzlarına göre bu eşik $>30\text{IU/L}$ 'dir (53, 54). Tipik menopoz semptomları olan 45 yaş üstü kadınlarda, menopoz tanısı koymak için rutin hormon kan testleri zorunlu değildir (43). 40-45 yaşları arasında veya 40 yaş altı olup menopoz semptomları ile adet düzeninde değişiklikler varsa FSH seviyeleri değerlendirilmelidir (55).

AMH seviyesi özellikle ilerleyen yaşla ve kalan foliküllerin giderek azalmasıyla düşer. AMH, foliküller tarafından üretildiğinden, yumurtalık rezervini doğrudan yansıtır. Seviyesi adet döngüsü boyunca sabittir ve herhangi bir zamanda ölçülebilir. Bu sebeplerden dolayı menopozal geçişin tespitinde FSH'a göre avantajlı olabilir (39, 49, 51).

48 yaşından küçük ve AMH değeri <10 pg/mL olan bir kadının önümüzdeki 12 ay içinde son menstrüasyonunu geçirme olasılığı %51 iken 51 yaş ve üzeri kadınlarda bu oran %79'a çıkar. AMH >100 pg/mL olan 48 yaşından küçük bir kadının önümüzdeki 12 ay içinde son âdetini görmeme olasılığı %97 iken \geq 51 yaş kadınlarda bu oran %90'dır. (51). Tespit edilemeyen AMH konsantrasyonları ise menopoz tanısında güçlü bir kanıttır (52).

Antral folikül sayısının değerlendirilmesi için transvajinal ultrason gerekliliği nedeniyle, klinik ortamda menopoz tahmininde kullanımı daha zor olabilir (52). Düşük veya ölçülemeyen inhibin B teorik olarak menopozun yakın olduğunu gösterebilir. Östradiol, SÂD'dan 2 yıl önce belirgin şekilde azalır ve 20 pg / mL'den düşük olması menopoza geçişi gösterebilir (11, 29). Fakat inhibin B ve östradioldeki bu değerler menopozun gerçekleşmesinden kısa süre önce gerçekleşeceği için uzun vadeli tahminde kullanımı yetersiz olacaktır (49).

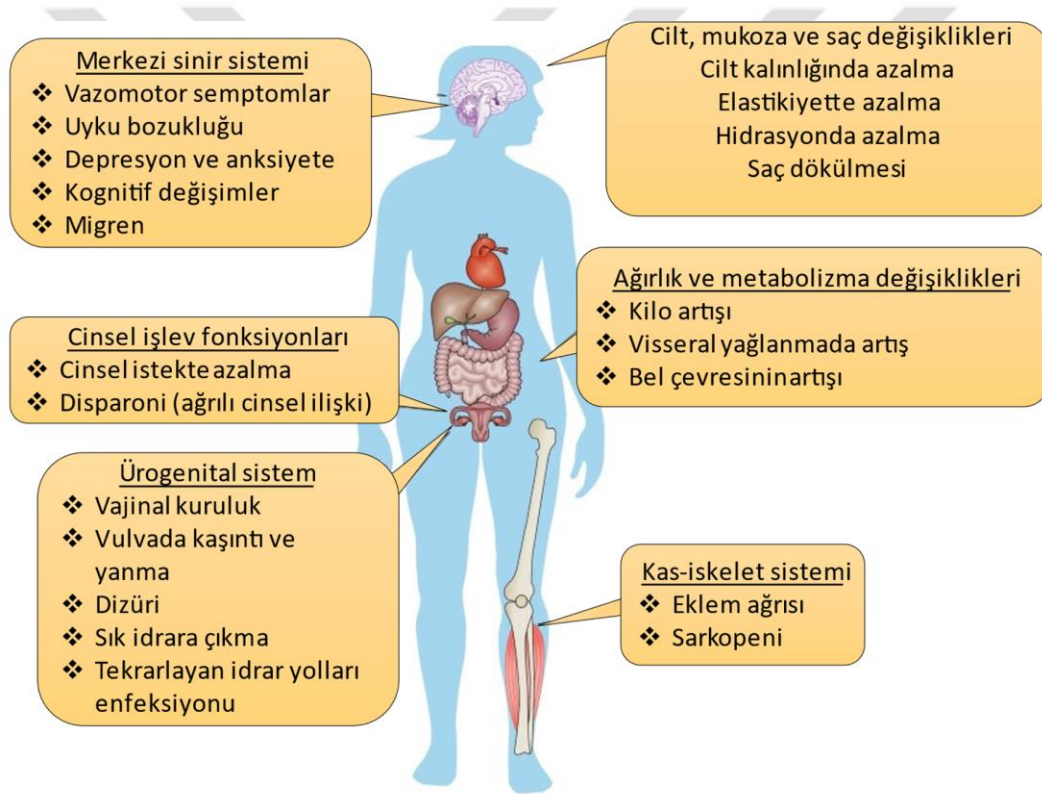
2.1.6. Menopozal Semptomlar

Kadın cinsiyet hormonlarının (östradiol, progesteron ve kısmen androjenler) azalması bir dizi semptomla ilişkilendirilmekte olup vazomotor semptomlar (sıcak basması, gece terlemesi) temel olarak kabul edilir (Şekil 2.3) (29, 42, 56). Östrojen, serotonin ve norepinefrinin sentezini, metabolizmasını ve reseptör aktivitesini düzenleyerek antidepresan özellikler gösterir (42). Perimenopoz evresindeki kadınlar artmış duygudurum ve anksiyete bozukluğu, cinsel işlev bozuklukları, uyku bozukluğu, migren ve kas-iskelet sistemi ağrıları riskine sahiptir (11, 42).

Yumurtalık fonksiyonlarının azalması ve durması, yıllar alan doğal bir süreçtir. Bu uzun süreçte, kadınlar yaşam kalitesini bozan semptomlar gösterecek ve kronik hastalıklar için risk faktörlerinde artış olacaktır. Bazı kadınlarda bu geçişin tipik özelliği olan androjen/östrojen oranındaki artış ve hiperkortizolizm, insülin direnci, hiperinsülinemi ve metabolik sendromu tetikleyebilir (29) Östrojen azalmasının uzun vadeli sonucu olarak ürogenital atrofi, osteoporoz ve sarkopeni gelişebilir (57).

Menopoz ve kas-iskelet sistemi semptomları: Menopozun genel kas-iskelet sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi vardır. Östrojen konsantrasyonundaki azalma, kemik ve iskelet kası fonksiyonlarını azaltarak osteoporoz ve sarkopeniye neden olur (58).

Menopoz döneminde, kas-iskelet sisteminde meydana gelen önemli bir değişiklik kemik mineral yoğunluğundaki kayıptır. Kemik yapısının korunması osteoblastik ve osteoklastik aktivite arasındaki denge ile sağlanır. Östrojenlerin osteoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyardığı, dolayısıyla kemik matriksinin birikimini ve mineralizasyonunu teşvik ettiği ve ayrıca osteoklastlarda apoptozu indükleyebildiği bilinmektedir. Menopozda östrojen eksikliği ile her kemik yeniden modelleme döngüsü sırasında, osteoklastik aktivite baskınlaşır ve kemik kütlesi azalır. Böylece, kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kortekste incelme, gözenekliliğin artması gibi kemik yapısının değişmesiyle karakterize dejeneratif bir kemik hastalığı olan osteoporoz gelişebilir (57, 58).



Şekil 2.3. Menopozla ilişkili semptomlar (57'nci kaynaktan esinlenerek oluşturulmuştur.)

İskelet kas kütlesi, gücü ve fonksiyonelliğinin azalmasıyla karakterize olan sarkopeni patogenezinin çok faktörlü olduğu görülmektedir (58). Yaşa bağlı fizyolojik değişikliklerle, örneğin kas kütlesinin korunmasında rol oynayan büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP3) konsantrasyonlarında düşüşle ve menopozla başlar (57). Bunlar birlikte kas protein sentezinin

bozulmasına, mitokondriyal fonksiyonun azalmasına, kas kütlesinin, gücünün ve kemik yoğunluğunun azalmasına neden olur. Kadınlarda sarkopeni başlangıcı menopozla yakından bağlantılı görünmektedir. Sarkopeninin menopozla ilişkili mekanizması kısmen belirsizliğini korusa da bu dejeneratif sürecin yaşlı kadınlarda yaşlı erkeklere göre daha belirgin olduğu ve menopozdan sonra sürecin daha hızlandığı bilinir (58).

Özellikle büyüme hormonu salgılanması östrojen seviyelerinden önemli ölçüde etkilenir. Bu da muhtemelen MSS'de α östrojen reseptörü uyarımı yoluyla gerçekleşir. Büyüme hormonu üretiminin yaşla birlikte kademeli olarak azaldığı kanıtlanmıştır. Dolayısıyla, östrojen eksikliği büyüme hormonu konsantrasyonlarının yaşlanmaya bağlı düşüşüne katkıda bulunabilir (57). Östrojenin bir antioksidan ve sarkolemma membran stabilizatörü olduğu, bunun da iskelet kasının kasılma özelliklerini olumlu yönde etkileyebileceği ve kas hasarına karşı koruma sağlayabileceği bildirilmiştir (59).

2.2. Proprioepsiyon

Proprioepsiyon, “algı” anlamına gelen *perception* ile Latince “kendine ait” anlamına gelen *proprius* kelimelerinden türemiştir (60). İlk kez 1907’de Charles Scott Sherrington tarafından kullanılmıştır. Sherrington, deri ve görsel reseptörler gibi vücuda çevreden gelen uyarıları algılayan eksteroseptif reseptörler ile organizmanın kendi iç eylemlerini algılayan interoseptif reseptörleri tanımlamıştır. Vücut segmentlerinin hareketini ve pozisyonunu algılayan interoseptif reseptörler için "proprioseptörler" terimini kullanmıştır (61).

Proprioepsiyon, görsel uyarının olmadığı durumlarda uzuv ve eklemlerin, mekanik ve uzaysal durumunun farkındalığıdır. Eklem pozisyon duyusu, kinestezi (hareket duyusu), kuvvet duyusu ve hızdaki değişim duyusu alt modalitelerini içerir. Eklem pozisyon duyusu, eklem açılarını aktif veya pasif olarak yeniden üretme yeteneği olarak kabul edilir. Kinestezi, bir eklemdaki aktif veya pasif hareketleri tespit edebilmeyi sağlayan duyudur. Kuvvet hissi, bir ekleme uygulanan veya o eklemda üretilen kuvveti algılama, yorumlama ve istenen bir kuvvet seviyesini üretebilmeye yarar. Hızdaki değişim duyusu ise bir eklemi çevreleyen uzvun birim zamandaki yer değiştirme oranının farkındalığıdır (62). Denge duyusu da genellikle proprioepsiyona dahil edilir. Esas olarak vestibüler sistem tarafından kontrol edilse de dik bir duruşun sürdürülmesi, vücuda göre baş pozisyonunun belirlenmesi ve uygun postüral ayarlamaların yapılması, proprioseptif sistemden girdi gerektirir (63, 64).

2.2.1. Proprioseptörler ve Fonksiyonları

Propriosepsiyon, bir tür somatik duydur. Vücut bölümlerinin konum ve hareketinin bilgisini sağlar (65). Proprioseptif nöronların hücre gövdeleri dorsal kök gangliyonlarında, trigeminal gangliyonlarda ve mezensefalik trigeminal çekirdekte bulunur. Aksonları ise kas-iskelet sistemi ve periferik dokularda bulunan reseptörler aracılığıyla proprioseptif bilgiyi toplar. Bu bilgi, merkezi sinir sistemine (MSS) iletilir. Proprioseptif bilgi işlendikten sonra, uygun bir motor yanıt hedef dokulara gönderilir (66).

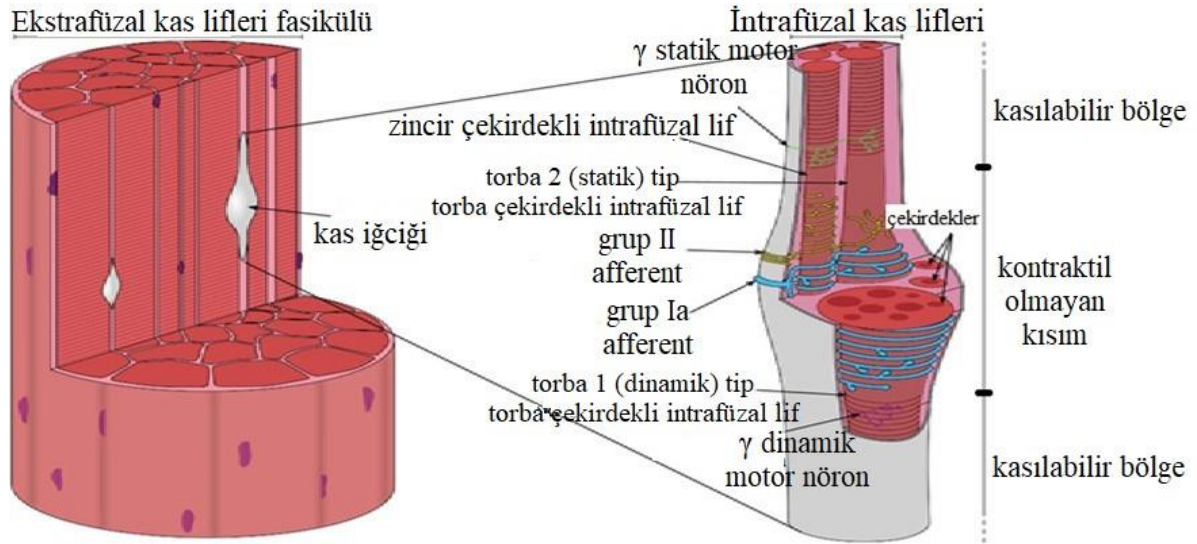
Kas-iskelet sisteminde, biri muskulotendinöz dokularda (kas içiği ve golgi tendon organı), diğeri eklem kapsülü ve ligamentlerde olmak üzere iki proprioseptör popülasyonu bulunur. Ayrıca, ekteroseptif olarak adlandırılan görsel ve kutanöz duyular, vücut parçalarının hem birbirlerine hem de çevredeki nesnelere göre konumu ve hareketi hakkında bilgi sağlar. Kutanöz reseptörlerin, mekanik veya elektriksel olarak uyarılmalarının hareket duyusunu uyardığı gösterilmiş olup propriosepsiyonda önemli bir role sahip oldukları kabul edilmiştir (61,67).

Kas içiği: Kas içiği, iskelet kaslarında ektrafüzal kas liflerine paralel uzanan kapsüllü bir yapıdır. Ana bileşenleri intrafüzal kas lifleri, duysal akson uçları ve motor akson uçlarıdır. Yapısındaki intrafüzal lifler, zincir çekirdekli ve torba çekirdekli lifler olmak üzere 2 çeşittir. Torba çekirdekli intrafüzal lifler, “torba 1/dinamik” ve “torba 2/statik” isimli 2 alt tipe sahiptir. Bir kas içiğinde, yaklaşık 2-3 adet torba çekirdekli, 5 adet zincir çekirdekli intrafüzal lif bulunur (68).

İntrafüzal liflerin orta kısmı, miyofibril içermediğinden kasılamaz. Bu bölge, kas içiğinin duysal innervasyonunu sağlayan duyu nöronlarının aksonlarını içerir. İntrafüzal lifler, iki tip duysal sonlanmaya sahiptir. Grup Ia duysal akson (büyük çaplı, iletim hızı yüksek), tüm intrafüzal kas liflerini uyararak birincil duysal sonlanmayı oluşturur. Grup II duysal akson (orta çaplı, iletim daha yavaş), zincir çekirdekli lifleri ve torba çekirdekli liflerin statik türünü (torba 2 tip) innerve ederek ikincil duysal sonlanmalar olarak görev yapar (Şekil 2.4) (64,68). Grup Ia afferentleri, fizyolojik erişimlerinin nispeten kolay olması nedeniyle, uzun zamandır deneysel inceleme için tercih edilen proprioseptör olmuştur (66).

Kas içiği birincil duysal sonlanmaları, kas uzunluğu değişimiyle uyarılır ve değişimin hızına (hareket) duyarlıdır. Kas uzunluğunda ani değişiklikler olduğunda, birincil sonlanmalar sayesinde hızlı düzeltici reaksiyonlar mümkün olur. İkincil duysal sonlanmalar

ise uzunluk değişiminin hızına daha az duyarlıdır ve hareket olmadığında da ateşlenmeye devam eder. İkincil sonlanmalar, MSS'ye kasların statik uzunluğu hakkında sinyaller sağlar ve hareketten ziyade pozisyon hissine katkıda bulunur (67). Birincil ve ikincil duyuşal sonlanmalar, titreşime karşı da hassastır. Birincil sonlanmalar, doğrudan kas gövdesine veya tendona uygulanan titreşime karşı çok hassasken sekonder sonlanmalar, özellikle tipik olarak psikofiziksel çalışmalarda kullanılan titreşim genlikleri ve frekanslarına (~1 mm, 80-100 Hz) duyarlıdır (64). Kas iğcikleri, dolaylı olarak eklemlerin açılşal konumu, hızı, ivmesi, kasların kuvveti ve tonusunda rol oynar (69).

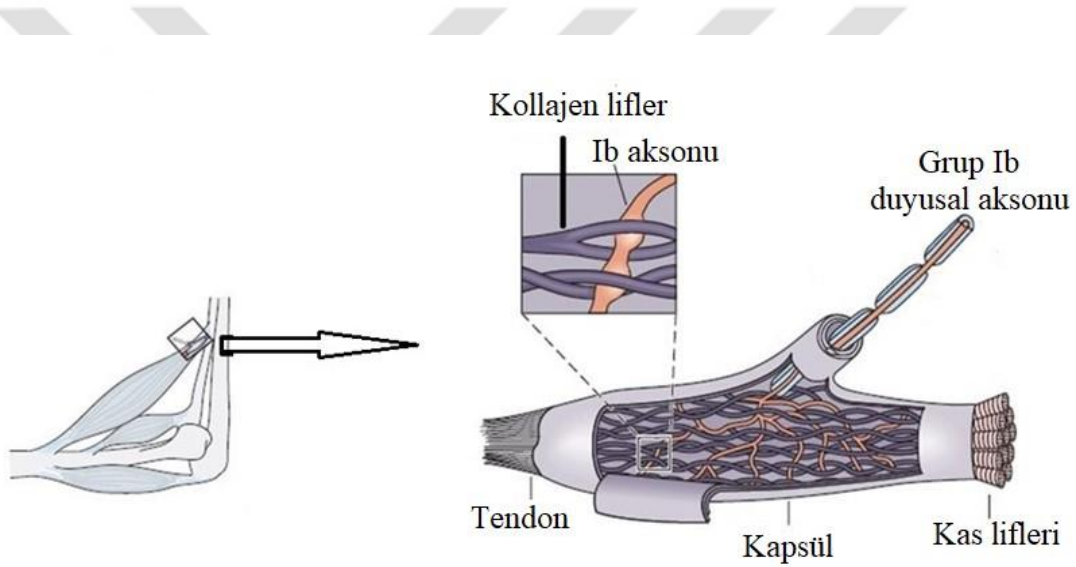


Şekil 2.4. Kas iğciklerinin morfolojisi (69'uncu kaynaktan düzenlenerek alınmıştır.)

Somatosensoryel sistemde kendi motor innervasyonlarına (γ -motor nöronlar) sahip olan tek mekanoreseptör olmaları bakımından kas iğcikleri benzersizdir (64). Gama motor nöronlar, intrafüzal liflerin kasılabilen uç (polar) bölgelerini innerve eder. İğcikliğin uçları kasılarak intrafüzal lifin merkez bölgesini her iki taraftan çeker. Bu da duyuşal aksonların ateşleme hızında bir artışa ya da kasın gerilmesine yanıt olarak aksonların ateşleme olasılığının artmasına yol açar. Böylece, γ -motor nöronlar kas iğciklerinin duyarlılığını düzenler. İntrafüzal lifleri iki tip motor nöron innerve eder. Dinamik γ -motor nöronlar, sadece torba 1/dinamik torba çekirdekli liflerin; statik γ -motor nöronlar ise zincir çekirdekli ve torba 2/statik torba çekirdekli liflerin innervasyonunu sağlar (68).

Yirminci yüzyılın ortalarına kadar, pozisyon sensörü olarak eklemlerdeki reseptörlerin en büyük paya sahip olduğu düşünülürken günümüzde kas içiğinin pozisyon duyusunun temel sorumlusu olduğu gösterilmiştir (70,71). Modern görüşe göre kas içikleri başlıca proprioseptörlerdir (71).

Golgi tendon organı: Golgi Tendon Organı (GTO), iskelet kaslarıyla ilişkili bir başka kapsüllü propriyoseptif reseptör sınıfıdır. Ektrafüzal kas liflerinin tendonlara veya aponevrozlara bağlandığı birleşim bölgesinde (miyotendinöz bağlantılarda) bulunur. GTO, grup Ib duyusal aksonu tarafından innerve edilir. GTO kapsülünün içinde, bu aksonlar kollajen fasikülleri ile iç içe geçer (Şekil 2.5) (67).



Şekil 2.5. Golgi tendon organının şematik gösterimi. Golgi tendon organı gerildiğinde, Ib afferent aksonu kollajen lifler tarafından sıkıştırılır ve ateşleme hızı artar (68'nci kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.)

Tipik bir GTO, 10 veya daha fazla kas lifi ile bağlıdır (71). Kollajen lif demetine bağlı kas liflerinin kasılması, GTO için güçlü bir uyarıcıdır. Bu nedenle GTO'lar normal hareketler sırasında kolayca aktive olur. Sinir uçları kollajen liflerle çok yakın ilişkili olduğundan, tendonların çok küçük gerilmeleri bile Ib sinir uçlarını etkileyip ateşlenmesine neden olur (68).

Kas içikleri en çok kas uzunluğundaki değişikliklere duyarlıyken, GTO daha çok kas gerginliğindeki değişikliklere duyarlıdır (68). Bu nedenle, öncelikle kas kuvvetinin sensörleri

olarak kabul edilirler (66). Ayrıca hem kas içiciklerinin hem de GTO'nun kuvvet ve efor duyularına katıldığına dair kanıtlar vardır (72). Titreşime yanıt verenin esas olarak kas içiciklerinin birincil uçları olduğu kanıtlanmış olsa da özellikle hafifçe gerilmiş bir kasta GTO'nun tendon veya kas titreşimine yanıt verdiği de iyi bilinmektedir (71).

Eklem reseptörleri: Eklem reseptörleri Pacini/Paciniform cisimciği, Ruffini sonlanması ve Golgi benzeri reseptörlerden oluşur (73,74). Her bir eklem reseptörünün belirli bir aktivasyon açısı vardır. Bu, eklem hareket sınırına yakın bir açıdır ve reseptörlerin eklem kapsülü içindeki konumlarına bağlı olarak değişir (70).

Pacini/Paciniform cisimciği (tip II), eklem kapsülünün derin katmanlarında bulunur. Eklem pozisyonundaki mekanik değişikliklere yanıt verir. Eklem hareketlerinin yönü ve hızı hakkında bilgi sağlar. Ruffini mekanoreseptörleri (tip I) yüzeysel kapsül ve ligamentlerin kollajen liflerinin etrafında yer alır. Statik eklem pozisyonu, eklem içi basınç değişimleri, hareketin yönü, genliği ve hızını bildirir. Golgi benzeri reseptörler (Golgi-Mazzoni cisimciği, tip III), eklem kapsülü ve ligamentlerde bulunan bir başka mekanoreseptördür. Eklem hareketi sırasında ligamentler gerildiğinde ve büküldüğünde yanıt verir. Ağırlık taşıma sırasında eklem kompresyonunu tespit eder (75,76). Serbest sinir uçları (tip IV) nosiseptördür. İnflamatuvar veya zararlı uyaranlara tepki verir. Bu reseptörlerin uyarılması kas kasılmasıyla sonuçlanır ve eklemlerdeki hareketleri koordine eder (76).

Eklem reseptörleri, eklem hareketinin sınırlarına yakın konum hissine katkıda bulunduğu için eklem hareket sınırı dedektörüdür (63,67). Reseptörler, hareketin orta noktalarında inaktiftir (67). Bu nedenle, bu reseptörler normal hareket aralığı içinde proprioseptif geri bildirim çok az katkıda bulunur (73). Diğer somatosensoryel kaynaklardan gelen girdilerin yokluğunda eklem pozisyonu hakkında bilgi sağlanamaz. Bir eklem yapay bir eklemle değiştirildiğinde (artroplasti) ise proprioseptif keskinlik kayda değer ölçüde etkilenmez (64).

Kutanöz reseptörler: Kutanöz reseptörler hem proprioseptör hem de eksteroseptör olarak işlev görebilirler. Örneğin, dirsek eklemi üzerindeki derinin gerilmesi, proprioseptif bir duyum olan dirsek hareketini algılamayı sağlar. Dirseklerin harici nesnelere teması ise eksteroseptör olarak görev yapan deri reseptörleri tarafından sinyalle edilir (77).

Merkel diskleri, Meissner, Pacini ve Ruffini cisimcikleri derinin mekanoreseptörleridir. Bu reseptörler, birincil propriosepsiyon kaynağı değildir fakat

proprioseptif duyuya katkı sağlar. Merkel diskleri ve Meissner korpüskülleri deri tabakalarında daha yüzeysel yerleşmiştir. İnce dokunma, hafif basınç ve düşük frekanslı titreşimde rol alırlar. Ruffini uçları derideki derin basıncı ve gerilmeyi algılar. Deride daha derin tabakada bulunan Pacini cisimcikleri ise derin basınç, gıdıklanma ve yüksek frekanslı titreşimle ilgilidir (78).

Günümüzde deri reseptörlerinin pozisyon hissindeki rolü daha iyi kavranmıştır. Alt bacak kaslarının kas içciklerinden yoksun olduğu bilinen ve histolojik çalışmalarla derilerindeki mekanoreseptörlerin varlığı ortaya konmuş “Hereditör duyuşsal ve otonomik nöropati (HSAN III)” tanılı hastaların, her iki dizine kinezyolojik bant uygulandığında, eklem pozisyonu eşleştirme (EPE) testindeki sonuçlarında iyileşme görölmüştür. Kinezyolojik bant, kutanöz sinyalin boyutunu arttırmış ve deri reseptörleri kısmen kas içciklerinin rolünü devralmıştır. Bir başka deneyde, kinezyolojik bantlama uygulamasından önce nöropatik grup ile kontrol grubunun ön kol pozisyon duyusu değeriendirilmiştir. Nöropatik deneklerdeki pozisyon hissinin kontrol grubundan neredeyse farksız olduğu görölmüştür. Kinezyolojik bantlama ise iki grupta da performansı iyileştirmemiştir. Nöropatik grubun kas içciği içermediği göz önünde bulundurulduğunda, ön kolda pozisyon sensörleri olarak tamamen kutanöz reseptörlerin rol üstlendiği sonucuna varılabilir. Muhtemelen, bantlama kutanöz reseptörlerin uyarımını arttırmıştır. Ancak eşleştirme görevi için yeterli olandan fazlasının mühim bir etkisi olmamıştır (70, 79).

Tüm proprioseptif afferentlerin kritik bir özelliği, Piezo2 proteini ekspresyonudur (66). Transmembran iyon kanallarının Piezo protein ailesi, yakın zamanda Ardem Patapoutian ve meslektaşları tarafından, mekanik duyunun moleküler aracıları olarak tanımlanmıştır (68). Piezo2 iyon kanalı, kas ve kutanöz afferent aksonlarının miyelinden yoksun terminal bölgesinde bulunur. Mekanik deformasyon, afferent uçlardaki bu kanallar tarafından tespit edilir. Mekanik gerilimin membran depolarizasyonuna dönüştürülmesinde ve dolayısıyla aksiyon potansiyellerinin üretilmesinde Piezo2 birincil rol üstlenmesine rağmen, diğer moleköl veya kanallar da (örn. glutamat, voltaj kapılı sodyum kanalları) sürece dahil olabilir (64,66). Örneğin, kutanöz reseptörlerden Merkel hücresi afferenti Piezo2 içerirken Ruffini ucu ve Pacini cisimciğinde yoktur. Bu afferentlerde mekanotransdüksiyondan sorumlu başka gerilmeye duyarlı iyon kanalları vardır (64).

Piezo2 geninde nadir mutasyonlara sahip insanlar, proprioepsiyon duyusunun kaybını içeren derin mekanik duyu kusurlarına sahiptir (80). Piezo2 kaybının motor koordinasyonda ciddi bozukluklarla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (66).

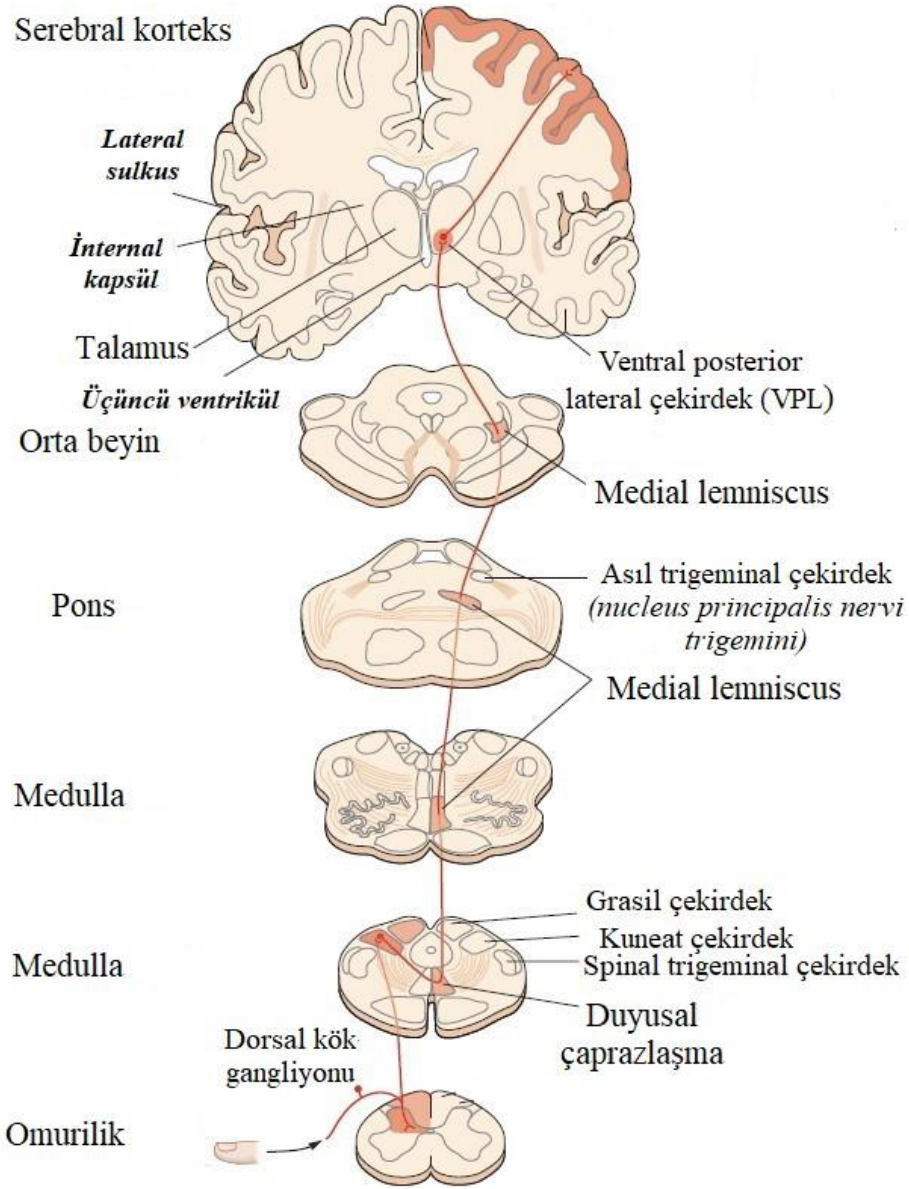
2.2.2. Proprioseptif Nöral Yollar

Proprioseptif nöral yollar, proprioseptörlerden sinyalleri alarak proprioepsiyon ile ilgili merkez alanlara taşır. MSS'de kortekse kadar ulaşabilen kısmı bilinçli proprioepsiyonu oluştururken, subkortikal bölgelerde (örneğin, serebellum) sonlanan sinyaller ise bilinçsiz proprioseptif duyuyu meydana getirir. Bilinçsiz proprioepsiyon spinoserebellar yollar aracılığıyla serebelluma taşınırken, bilinçli proprioepsiyon dorsal kolon-medial lemniskal yol ve talamus tarafından serebral kortekse taşınır (71, 81).

Dorsal kolon-medial lemniskal yol, taktil ve proprioseptif sinyalleri ileten en hızlı yoldur (Şekil 2.6) (73). Somatosensoryel bilgi, merkezi sinir sistemine dorsal kök ganglion hücreleri aracılığıyla girer. Omurilikte, dokunma ve proprioepsiyon için lifler ayrılır. Bir dal ipsilateral spinal gri maddeye gider. Lokal dallar, lokal refleks devrelerini aktive eder. Diğer ipsilateral dorsal kolonda medullaya yükselir ve medulla seviyesinde dorsal kolon çekirdekleriyle sinaps yapar (Şekil 2.6) (68).

Dorsal kolon çekirdekleri, birinci derece nöronlardan girdi alan üç temel çekirdekten oluşur. Üst gövdeden gelen sinyaller kuneat ve dış kuneat çekirdeklere, alt gövdeden gelen sinyaller ise grasil çekirdeğe aktarılır. Kuneat çekirdek öncelikli olarak kutanöz afferentlerden girdi alırken, dış kuneat çekirdek proprioseptif duyuyu alır (82).

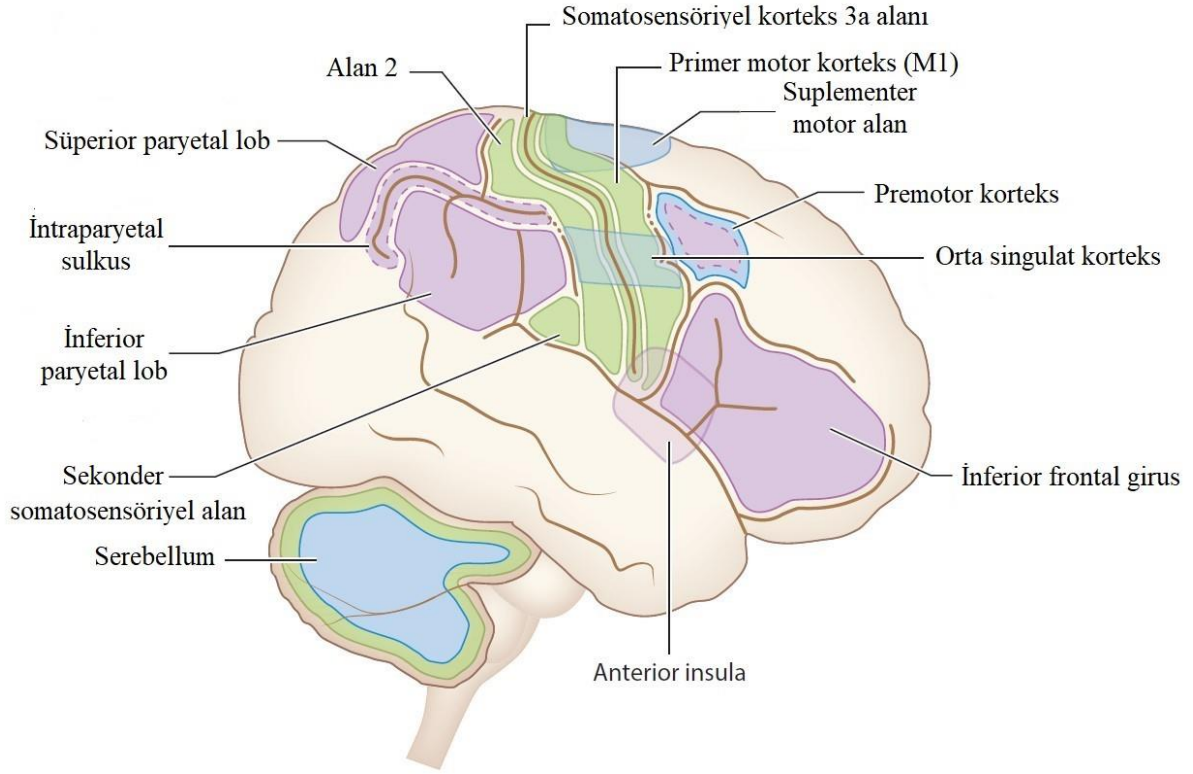
Dorsal kolon çekirdeklerindeki nöronlardan gelen lifler medullada orta hattı geçer. Kontralateral medial lemniskustan talamusa doğru yükselir. Burada talamik çekirdeklerde sonlanır. Bu çekirdekler taktil ve proprioseptif bilgileri primer somatosensoryel kortekse (S1) iletir (Şekil 2.6) (73). Hayvan çalışmaları ile koldan gelen proprioseptör afferentlerin dorsal kolon-lemniskal yol üzerinden kuneat çekirdeğe yükseldiği ve daha sonra talamusun ventral posterolateral (VPL) çekirdeği üzerinden primer somatosensoryel korteksin 3a alanında sonlandığı gösterilmiştir (79).



Şekil 2.6. Somatosensöriyel kortekse çıkan dorsal kolon-medial lemniskal yol (68'inci kaynaktan düzenlenerek alınmıştır.)

Propriosepsiyonda, primer somatosensöriyel korteks dahil olmak üzere parietal korteksteiki bölgeler rol oynar (79). Kas içiği afferentlerinden gelen bilgiler esas olarak primer somatosensöriyel korteksin Brodmann 3a alanını hedef alırken, kutanöz afferentler primer somatosensöriyel korteksin 3b alanına projeksiyon yapar (73). Proprioseptör sinyaller buradan özellikle posterior parietal kortekse iletilir (79). Ayrıca nörogörüntüleme çalışmaları ile proprioseptif uyarımların, primer motor korteks (M1), premotor korteks dahil olmak üzere

frontal korteksi, orta singulat korteksi ve insulanın bazı kısımlarını da aktive ettiği gösterilmiştir (Şekil 2.7) (66, 83).

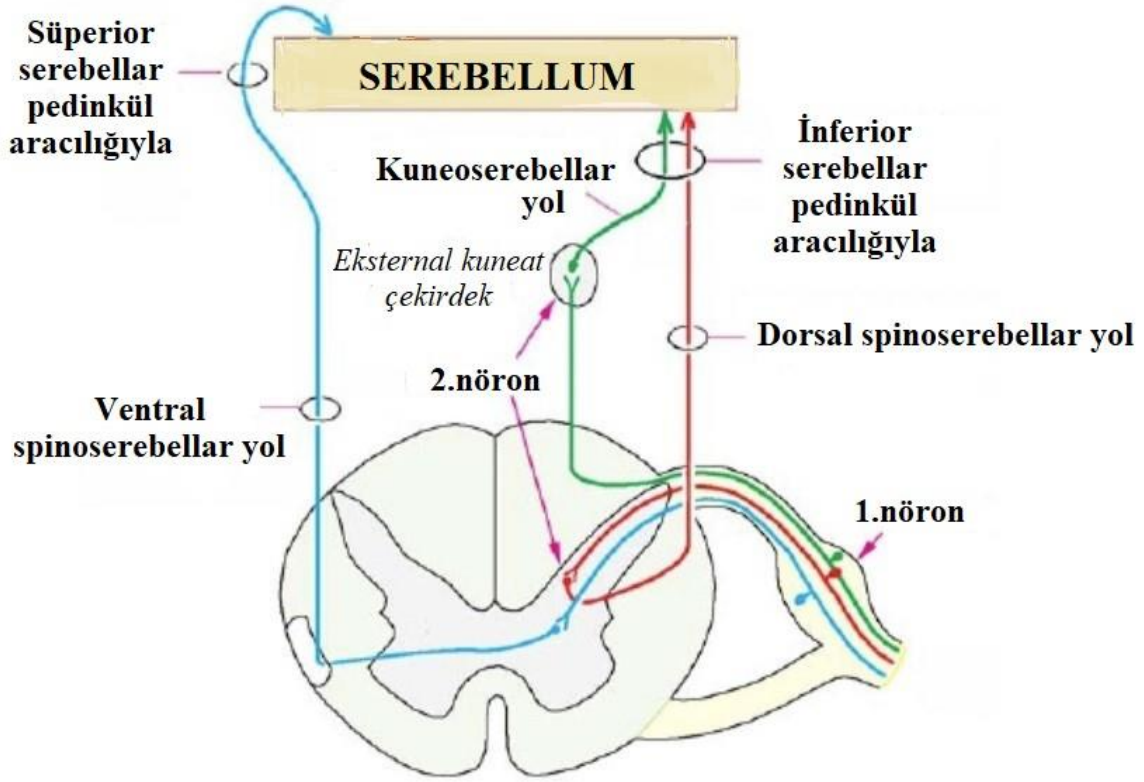


Şekil 2.7. Proprioseptif duyu ile aktive olan alanların şematik gösterimi (66'ncı kaynaktan düzenlenerek alınmıştır.)

Afferentlerden gelen bilginin algılanması ve kaba lokalizasyonunun gerçekleştiği yer somatosensöriyel kortektir (79). İnsula, bilişsel ve algısal süreç için entegrasyon merkezi olarak görülse de ön insulanın vücut farkındalığı ve zaman algısı ile ilgisi vardır (66). Primer motor korteks, kas içiği afferentinin kinestetik olarak işlenmesinde ana sorumlu olmakla birlikte primer somatosensöriyel korteksteki Brodmann alan 2 de kinestezide rol alır. Pozisyon duyusundan ise daha geniş bir beyin alanları ağı sorumludur (79, 84).

Spinocerebellar yol serebelluma bilinçsiz proprioepsiyon bilgisini taşır (85). Proprioseptif duyuusal nöronlar tarafından tespit edilen kas ve tendon bilgileri, omurilikteki ikinci nöronlar tarafından entegre edilir ve hem doğrudan hem de dolaylı spinocerebellar yollar aracılığıyla serebelluma iletilir. Bu duyuusal sinyaller uzuv pozisyonu, eklem açıları, kas gerginliği ve uzunluğu ile ilgili bilgileri içerir. Kas tonusu, hareket ve duruşun serebellum

kontrolüne rehberlik eder. Doğrudan spinoserebellar yollar, ipsilateral olarak yükselen dorsal ve kontralateral olarak yükselen ventral spinoserebellar yollardan oluşur (86). Ventral spinoserebellar yol hem omurilikte hem de serebellumda çaprazlaşma yapar. Bu nedenle yine vücudun ipsilateralinden bilgi taşınır (38).



Şekil 2.8. Spinoserebellar yolların ana hatlarının şematik gösterimi (<https://www.brainkart.com/> internet sitesinden düzenlenerek oluşturulmuştur.)

Gövde ve bacağın alt kısmından alınan propriyoseptif duyu dorsal spinoserebellar yol aracılığıyla taşınır. Dorsal kök gangliyon hücreleri dorsal çekirdeklerde sinaps yapar ve inferior serebellar pedinkül vasıtasıyla serebelluma girer (87). Dorsal spinoserebellar yola en büyük katkı, somaları torakalden üst lomber omuriliğe kadar uzanan Clarke kolonu nöronlarından gelir (85,86). Ventral spinoserebellar yol da alt ekstremitelerden girdi alır. Fakat superior serebellar pedinkül vasıtasıyla serebelluma girer (87). Aynı zamanda kortikospinal ve vestibülospinal yollar da dahil olmak üzere inen yollardan kollateral projeksiyonlar alır. Böylece çıkan bilginin supraspinal modülasyonunu sağlar (73). Üst ekstremité için ise servikal omurgadan çıkan dorsal kök gangliyonları kuneoserebellar yolu

oluşturarak eksternal kuneat çekirdeğe çıkar ve inferior serebellar pedinkül vasıtasıyla serebelluma ulaşır (Şekil 2.8) (87).

Dolaylı spinoserebellar yollar, spino-lateral retiküler yol ve spino-olivar yoldan oluşur. Spino-lateral retiküler yol nöronları, medulladaki lateral retiküler çekirdeğe ipsilateral ve kontralateral olarak projekte olur. Duruş, uzanma ve kavrama ile ilgilidirler. Spino-olivar nöronlar medulladaki *inferior olive* çekirdeklerine kontralateral olarak projekte olurlar. *Inferior olive* nöronlarının, motor komutların zamanlamasında, motor öğrenmede ve hata düzeltmede rol oynadığı düşünülmektedir (86).

Propriosepsiyon, kas içcikleri, GTO, kutanöz ve eklem reseptörlerinden gelen periferik girdiler gibi, efferent motor komutlardan merkezi girdileri de (doğal deşarjlar) içerir. Doğal deşarjlar (*corollary discharge*), serebral korteksin proprioseptif bölgelerine iletilen üst motor nöron bilgisidir. Kortiko-kortikal bağlantı olarak gösterilse de kesin nöroanatomi bilinmemektedir. İstimli kas hareketleri sırasında, analitik düzenlemelerde rol oynar. Proprioseptif serebral korteks, periferik proprioseptif afferent geri bildirim ek bir doğal deşarj ile pozisyon ve hareketi daha iyi algılayabilir. Pasif hareket sırasında üst motor nöron ve dolayısıyla doğal deşarj sinyalleri üretilmediğinden pasif pozisyon algısı genellikle aktif pozisyon algısından daha kötüdür. Bu nedenle, klinisyenlerin mümkün oldukça aktif pozisyon duyusu testlerini kullanmaları önerilmiştir (88,89).

Merkezi sinir sisteminde işlenen proprioseptif bilgi, inen yollarla hedef dokuya ulaşır. Motor ve premotor kortikal alanlar vestibüler çekirdeklere, mezensefalik lokomotor bölgeye, retiküler formasyona ve omuriliğe doğrudan projeksiyonlara sahiptir. Vestibüler çekirdekler, primer motor (alan 4), premotor ve suplemer motor alanlardan (alan 6) ve primer somatosensoryel duyu korteksten (alan 3b, 3a ve 2) geniş projeksiyonlar alır. Benzer şekilde, retiküler formasyon primer motor, premotor ve suplemer motor alanlardan doğrudan projeksiyonlar alır. Bu, vestibülospinal, retikülospinal ve spinal internöronların hem harekete hazırlık hem de hareketin gerçekleştirilmesiyle ilgisini ortaya koymaktadır (73).

Proprioseptörlerden gelen duyu geri bildirim olmadığında kaba hareketler korunsa da koordine hareket bozulur (85). Kas tonusu etkilenebilir, postüral refleksler, motor planlama ve hareketin uzaysal/zamansal yönleri bozulabilir (60,90). Düzgün motor çıktı için uygun proprioseptif duyu şarttır (61,85). Ayrıca proprioseptif duyu sadece vücut hareketleriyle ilgili değildir. Beden imajımızın oluşmasına da katkıda bulunur. Dolayısıyla, bedensel farkındalıkta önemli bir rol oynar (63,71).

2.2.3. Proprioepsiyonu Etkileyen Faktörler

Proprioseptif sistem yaşlanmayla birlikte önemli yapısal ve işlevsel değişikliklere uğrar. Yaşlanma, sarkopeniden kaynaklanan kas güçsüzlüğü, kas içciklerindeki intrafüzal liflerin sayısında azalma, kapsül kalınlığında artma ve denervasyon ile seyreder. Özellikle 50 yaşın üzerinde, kas kuvveti ve proprioepsiyon azalır (60,91).

Birçok araştırma, cinsiyet ve baskın ekstremitenin proprioseptif duyuyu etkilemediğini bildirmiştir (92,93,94). Fakat cinsiyete göre farklılıklar olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bunların çoğu, kadınların erkeklere kıyasla daha düşük proprioseptif keskinliğe sahip olduğunu belirtir (95,96,97,98). Kadınlar arasında ise menstrüel siklusunun ovulatuvar ve luteal fazında olanların foliküler fazında olanlara kıyasla daha yüksek alt ekstremitte proprioepsiyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (98).

Görsel, işitsel, vestibüler duyular ve dokunma, ağrı, sıcaklık gibi somatosensoryel duyular da proprioseptif duyu üzerinde etkilidir (99). Örneğin, elastik bandaj uygulaması deri reseptörlerini uyararak proprioepsiyonu artırır. Sıcak uygulama proprioseptif duyuyu olumlu etkilerken soğuk uygulama olumsuz yönde etkiler (100). Ağrı durumlarında ise proprioepsiyonun azaldığı bilinir (60,101).

Travmatik veya travmatik olmayan ortopedik durumlarda, proprioepsiyon azalır (90,91,101). Çalışmalar ön çapraz bağ kopması gibi eklem yaralanmalarından sonra sensorimotor değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Bel fitiği, artrit, kronik ayak bileği instabilitesi, hipermobile sendromu ve bazı ameliyat sonrası durumlarda proprioepsiyonun azaldığı bildirilmiştir (60,90,91). Kısa süreli egzersizlerin proprioepsiyonu artırdığı gösterilmişken kas yorgunluklarının proprioepsiyonu bozduğu saptanmıştır (100,101). Ayrıca eklemlerde efüzyon da proprioepsiyonu olumsuz etkiler (101).

Primer proprioseptif nöronlar kalıtsal, gelişimsel, dejeneratif, toksik, inflamatuvar ve otoimmün patolojiden etkilenebilir. Çeşitli nörolojik hastalıklarda (inme, periferik nöropati, diyabetik nöropati, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, fokal distoni, multipl skleroz (MS), amiyotrofik lateral skleroz (ALS), otizm spektrum bozukluğu gibi) proprioseptif duyu bozulur (60,90,91). Uykusuzluğun ise proprioepsiyonu bozduğu ve telafi uykusu sonrasında proprioseptif duyuda artış olduğu gösterilmiştir (102).

2.2.4. Proprioepsiyonun Değerlendirilmesi

Proprioepsiyon, oklu duysal doğasından (görme, vestibüler ve özellikle dokunma duysusu ile ilişkisi) ve mekanoreseptörlerden kortikal alanlara kadar çok sayıda fizyolojik yapıyı içermesinden dolayı değerlendirilmesi zor bir duydur (71,103). Herhangi bir duyu sistemini doğru bir şekilde değerlendirebilmek için onu diğer duyu sistemlerinden izole etmek gerekir. Proprioepsiyon değerlendirmesinde, eklem pozisyon duysusu, kinestezi veya kuvvet duysusu ölçülür. Laboratuvarında, özel yapıım cihazlar veya maliyetli bilgisayar destekli cihazlar sıklıkla kullanılır, ancak tipik olarak klinik ortamda uygulanamazlar (101).

Proprioepsiyonun klinik değerlendirmesi gonyometreler, eğim ölçerler (inklinometreler), lazer işaretçiler ve basınç sensörleri kullanılarak yapılabilir. Gonyometre ve inklinometre içeren akıllı telefonlar, Kinect, Wii Balance Board ve diğer video tabanlı teknolojiler de kullanılabilir (101). Klinik testler, statik pozisyonun algılanması ve hareketin algılanması olmak üzere 2 ana proprioseptif fonksiyonu değerlendirir. Bunlar spesifik proprioseptif testlerdir (60).

Hareketin algılanması testi genellikle pasif olarak gerçekleştirilir. Hareketi algılamak için gereken eşik hareket miktarı/hızı ve hareket yönünün algılanmasını (örneğin, fleksiyon veya ekstansiyon) içerir. Pozisyon duysusu, aktif/pasif olarak pozisyon kopyalama (aı yeniden oluşturma (AYO)) veya eklem pozisyonu eşleştirme (EPE) görevleri ile tespit edilir (60). Çalışmamızda, pozisyon duysusu değerlendirme yöntemlerinden aktif AYO ve aktif EPE testleri kullanılmıştır. Bu testlerin fizyolojik temeli, ana kaynak olarak kas iğciğinin hem afferent hem de efferent aktivitesini, deri gerilme reseptörlerini (Ruffini) ve eklem reseptörlerini (limit dedektörleri) içerir (60). Kullanılan yöntemler metod kısmında detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.06.2021 tarih ve 14/05 karar numarası ile (TÜTF-BAEK 2021/297) etik onay alınmıştır (Ek-1). Çalışmanın deneysel aşamaları Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dallarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışma Grubu

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı menopoz polikliniğine menopozal semptomlar ile başvuran ve bu çalışma için uygun olduğu düşünülen kadınlar, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalına yönlendirildi.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri

	Dahil etme kriterleri	Dışlama kriterleri (Tüm gruplar için)
Premenopozal grup	<ul style="list-style-type: none">- 45-52 yaş aralığında olan,- Menstrüel döngüleri düzenli ya da minimal değişiklik (ardışık döngüleri arasında en fazla 7 gün olması) olan kadınlar.	<ul style="list-style-type: none">- Oral kontraseptif kullananlar.- Cerrahi menopoz geçirenler,- 5 yıldan fazla süredir menopozda olan kadınlar.- Geçirilmiş alt ekstremitte kırığı veya operasyonu öyküsü olanlar,
Menopozal geçiş grubu	<ul style="list-style-type: none">- 45-52 yaş aralığında olan,- Henüz 12 ay kesintisiz amenore gözlenmemiş fakat menstrüel döngüleri ve endokrin belirteçleri belirgin değişikliğe uğramış kadınlar.	<ul style="list-style-type: none">- Alt ekstremitede nörolojik defisiti olan,- Eklemde akut inflamasyon varlığı
Postmenopozal grup	<ul style="list-style-type: none">- 45-52 yaş aralığında olan,- Menopoza girdiği tıbbi olarak doğrulanmış kadınlar.	<ul style="list-style-type: none">- Test sırasında alt ekstremitede kas yorgunluğu veya ağrı olanlar,- Genel sağlık durumu kötü olanlar (kalp yetmezliği, ileri astım, malignite öyküsü vb.)- Polinöropatiye neden olabilecek bir endokrin hastalığı olan kadınlar.

Gönüllülere çalışma süreci detaylı biçimde anlatılarak bilgilendirme yapıldıktan sonra karar vermeleri için süre tanındı. Gönüllü olmayı kabul edenlere çalışma için hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. Değerlendirme için laboratuvara alınan kadınların proprioseptif duyuyu etkileyebilecek faktörler açısından tıbbi özgeçmişleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmamız 39 kadın gönüllü ile gerçekleştirilmiştir. Ancak menopozal geçiş evresinde olan 2 katılımcının hormon replasman tedavisi aldığı tespit edildiğinden dışlanmıştır. 45-52 yaş aralığında 14 premenopozal kadın, menopoza girdiği belirlenmiş 12 postmenopozal kadın ve menopozal geçiş evresinde olan 11 kadın olmak üzere toplam 37 gönüllü çalışma grubunda yer almıştır. Kadınların menopozal durumu, STRAW +10 evreleme kriterlerine göre belirlenmiştir. Dahil etme ve dışlama kriterleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir. Değerlendirmeler sonucunda dışlama kriterleri açısından engel durumu olmayanlar çalışmaya dahil edildi ve proprioseptif duyu değerlendirmesi yapıldı.

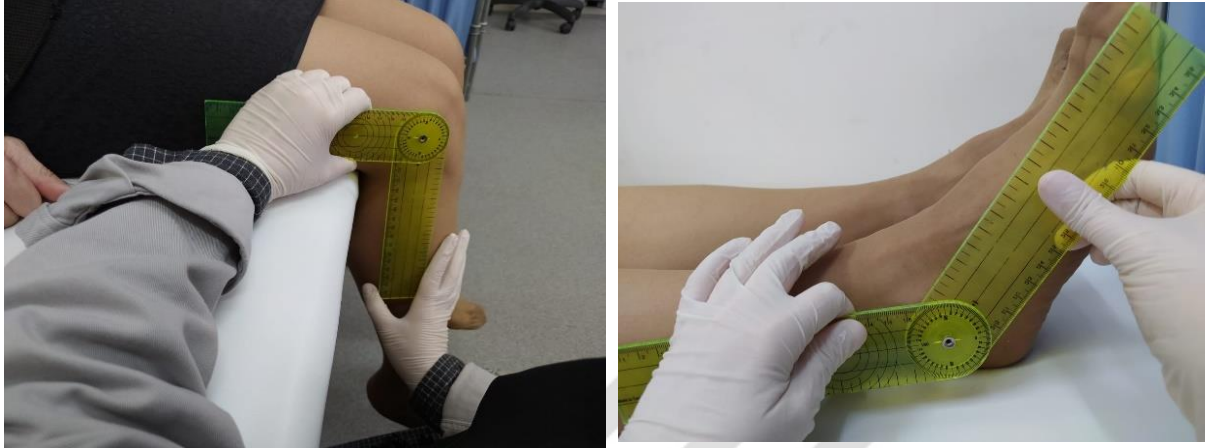
3.2. Proprioseptif Duyu Değerlendirmesi

Proprioseptif duyu, eklem pozisyon duygusu değerlendirme yöntemlerinden olan aktif “açı yeniden oluşturma” ve “eklem pozisyonu eşleştirme” ile ölçülmüştür. Görsel uyaranların katkısını engellemek için katılımcıların gözleri göz bandı ile kapatılmıştır. Ölçümlerde evrensel gonyometre kullanılmıştır. Aktif eklem hareket açıklığını ölçmede evrensel gonyometre için güvenilirlik yüksek bulunmuştur (104). Verilerin objektifliği açısından ölçümler aynı kişi tarafından benzer saatlerde ve öğretim/ölçüm denemeleri 3 tekrar üzerinden yapılmıştır. Katılımcının aktif olarak ürettiği açıların ortalaması ile hedef açı arasındaki fark mutlak hata olarak belirlenmiştir (105). Bacak baskınlığının proprioseptiyon üzerinde yanıtıcı etkisi ihtimaline karşı ölçümler tüm kadınlarda dominant bacdant alınmıştır.

3.2.1. Açı Yeniden Oluşturma (AYO) Testi

Diz eklemi proprioseptiyon ölçümü için, teste alınan kişi rahat bir pozisyonda, ayakkabısız ve ayakları yere değmeyecek şekilde oturtulduktan sonra dominant bacak diz eklemi başlangıç noktası olarak 90° fleksiyon pozisyonuna alındı. Sonra pasif olarak 50° diz fleksiyonu pozisyonuna getirildi ve 5 saniye bekledikten sonra yeniden 90° diz fleksiyonuna getirildi. Burada pivot nokta femurun lateral kondili, referans noktası ise lateral malleol olarak

belirlendi. İkinci denemede teste alınan kişiden diz eklemine aktif olarak aynı pozisyona alması istendi ve bu aşamada 50°'den sapmalar derece cinsinden kaydedildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Diz ve ayak bileği propriyosepsiyon ölçüm pozisyonları ve pivot noktalar

Ayak bileği propriyosepsiyon ölçümü için katılımcı yatak üzerinde uzun oturma pozisyonuna alınarak ayak bileğinin nötral pozisyonu sağlandı. Katılımcının dizlerinin altına ince bir yastık konularak gastroknemius kasının gevşetilmesi sağlandı. Sonra dominant taraf ayak bileği pasif olarak 20° plantar fleksiyona getirildi ve 5 saniye bekledikten sonra yeniden başlangıç noktasına getirildi. Fibulanın lateral malleolü pivot nokta, 5.metatarsal kemiğin lateral orta çizgisi ise referans nokta olarak belirlendi. İkinci denemede teste alınan kişiden hedef açığı (20° plantar fleksiyon) bulması istendi ve hedef açıdaki sapmalar kaydedildi (Şekil 3.1).

3.2.2. Eklem Pozisyonu Eşleştirme (EPE) Testi

Çalışmamızda kontralateral eşleştirme yöntemi kullanıldı. Kontralateral eşleştirme, bir referans eklem açısının kontralateral uzuv ile eşleşmesini içerir. Bu durumda, önceden oluşturulmuş hedef eklem açısı, eşleştirme boyunca referans konumunda kalır. Teste alınan kişi rahat bir pozisyonda, ayakkabısız ve ayakları yere değmeyecek şekilde oturtulduktan sonra dominant olmayan diz eklemi başlangıç noktası olarak 90° diz fleksiyonu pozisyonuna alındı. Sonra aynı diz 120° fleksiyon pozisyonuna alınarak katılımcıdan dominant taraf diz eklemine aktif olarak diğer diz eklemi ile aynı pozisyona getirmesi istendi. Sağ ve sol diz arasındaki açısal sapmalar derece cinsinden kaydedildi (Şekil 3.1).

Ayak bileği proprioepsiyon ölçümü için teste alınan kişi yatak üzerinde uzun oturma pozisyonuna alınarak ayak bileği için nötral pozisyon sağlandı. Yine katılımcının dizlerinin altına ince bir yastık konularak gastroknemius kasının gevşetilmesi sağlandı. Dominant olmayan taraf ayak bileği eklemi 10° dorsi fleksiyon pozisyonuna getirildi ve katılımcıdan baskın taraf ayak bileği eklemine aktif olarak diğer ayak bileği ile aynı pozisyona getirmesi istendi. Sağ ve sol ayak bileği arasındaki açısız sapmalar derece cinsinden kaydedildi. Bu ölçümler için kullanılan referans noktaları açısı yeniden oluşturma testlerinin ölçümünde kullanılan referans noktaları ile aynıdır (şekil 3.1).

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmamızda bağımsız 3 grup bulunmaktadır. Grupların tanımlayıcı bilgileri ortalama \pm standart sapma ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik test koşullarını sağlayan değişkenler için tek yönlü ANOVA, parametrik olmayan değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Katılımcıların gruplar arası sayısal ölçümle belirtilen sonuçları tek yönlü ANOVA testi, sözel olarak ifade edilen kategorik sonuçları ise Ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. ANOVA testine göre sonucun anlamlı olması üzerine grupları ikişerli karşılaştırmak için Post hoc Tukey testi uygulandı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon analizi ile gerçekteştirildi. Verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Otuz yedi kadın gönüllüden oluşan çalışma grubu 3 alt gruba (Grup 1, premenopozal grup; Grup 2, perimenopozal grup; Grup 3, postmenopozal grup) ayrıldı. Çalışma alt gruplarının demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1. Çalışma grubunun demografik ve antropometrik özellikleri*

	Premenopozal grup(n=14)	Perimenopozal grup(n=11)	Postmenopozal 1 grup(n=12)	p değeri
Yaş, yıl	45,6±1,0	46,6±1,6	49,4±1,6	0,001
Boy, cm	162,2±6,4	158,5±1,6	160,8±6,0	0,260
Kilo, kg	70,8±13,6	69,4±9,8	66,8±8,7	0,651
VKİ, kg/m ²	26,9±5,3	27,6±4,2	25,9±3,8	0,632
Dominant Bacak (Sağ/Sol)	13/1	13/0	12/0	
Medeni durum [n (%)]				
• Evli	11 (%78,6)	12 (%92,3)	8 (%66,7)	0,283 [#]
• Bekar	3 (%21,4)	1 (%7,7)	4 (%33,3)	
Öğrenim Düzeyi [n (%)]				
• İlkokul	3 (%21,4)	2 (%15,4)	4 (%33,3)	
• Ortaokul	0	1 (%7,7)	1 (%8,3)	
• Lise	4 (%28,6)	6 (%46,2)	3 (%25,0)	0,707 [#]
• Önlisans ve üzeri	7 (%50,0)	4 (%30,8)	4 (%33,3)	

Kısaltmalar: VKİ, Vücut kitle indeksi. *Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi. [#] Ki-kare Testi.

Tüm grupların yaş ortalaması 46,9±2,5 yıl olarak hesaplandı. Katılımcıların yaş aralığı 45-52 yıl idi. Dahil edilen gönüllülerin yaş aralığının nispeten dar sınırlarda olduğu görüldü. Bu durum yaşa bağlı meydana gelebilecek farklılıkların ortadan kaldırılması bakımından bir avantaj olarak değerlendirildi. Boy, kilo ve vücut kitle indeksi açısından üç grup benzer özellikler gösterdi. Gönüllülerin neredeyse tamamının sağ bacağı baskındı. Her üç grupta da evli kadın sayısı bekar kadın sayısından daha yüksekti. Evli/bekar kadın oranları (gönüllülerin

medeni halleri) gruplar arasında benzer özellikler gösterdi. Gruplar arasında öğrenim düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Çalışma grubunun hormon düzeyleri Tablo 4.2’de verildi. Katılımcıların FSH, LH ve östradiol düzeylerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Postmenopozal grubun FSH ve LH düzeyi diğer gruplardan belirgin derecede yüksekken östradiol seviyesi ise belirgin biçimde düşüktü. Gönüllülerin progesteron ve prolaktin düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.2. Çalışma grubunun hormon düzeyleri*

	Premenopozal grup(n=14)	Perimenopozal grup(n=11)	Postmenopozal grup(n=12)	p değeri
FSH, IU/L	9,2±3,0	36,6±44,1	82,2±28,3	0,001
LH, IU/L	8,6±2,8	19,1±20,2	52,1±8,6	0,001
Östradiol, ng/L	89,9±32,6	61,1±43,1	8,1±10,1	0,003
Progesteron, µg/L	0,3±0,3	0,6±1,0	0,1±0,04	0,469
Prolaktin, µg/L	11,4±4,2	14,4±11,2	14,7±6,2	0,747

Kısaltmalar: **FSH**, Folikül Stimülan Hormon; **LH**, Luteinleştirici Hormon. *Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

Gönüllülerin FSH, LH ve östradiol seviyelerinde saptanan farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için *post-hoc* testlerinden *Tukey HSD* testi kullanılarak ikili karşılaştırmalar yapıldı. Karşılaştırmaların sonuçları Tablo 4.3’te gösterildi.

Katılımcıların FSH, LH ve östradiol düzeyleri, premenopozal-postmenopozal grup ile perimenopozal-postmenopozal grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu. Premenopozal ve perimenopozal gruplar arasında ise bu hormon düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.3. Çalışma grubunun hormon düzeylerinde *post-hoc* ikili karşılaştırmalar*

Karşılaştırma	FSH düzeyi p değeri	LH düzeyi p değeri	Östradiol düzeyi p değeri
Grup 1 vs Grup 2	0,262	0,365	0,311
Grup 1 vs Grup 3	0,001	0,001	0,003
Grup 2 vs Grup 3	0,015	0,001	0,025

Kısaltmalar: FSH, Folikül Stimulan Hormon, LH, Luteinleştirici Hormon. *Tukey HSD Testi.

Propriosepsiyon duyusunu değerlendirmek için uygulanan AYO ve EPE testlerinin sonuçları Tablo 4.4'te verildi. ANOVA testinde menopozal gruba göre ayak bileği ekleminde AYO ve EPE ortalama değerleri ile bu testlerin hata ortalamalarında anlamlı fark saptandı. Diz eklemi propriyoseptif duyu ölçümünde ise istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilmedi.

Tablo 4.4. Menopozal gruplara göre propriyoseptif duyu değerlendirmesi karşılaştırmaları*

	Premenopozal grup(n=14)	Perimenopozal grup(n=11)	Postmenopozal grup(n=12)	p değeri
Diz eklemi				
AYO	49,9±2,7	49,4±3,3	48,5±4,7	0,616
AYO sapma	1,7±2,0	2,0±2,5	4,1±2,3	0,025
EPE	123,2±2,4	123,0±4,2	121,6±5,7	0,582
EPE sapma	3,5±1,8	4,6±2,0	5,2±2,2	0,107
Ayak bileği				
AYO	20,3±1,6	22,3±2,1	23,5±2,0	0,001
AYO sapma	1,2±0,9	2,5±1,7	3,5±2,0	0,005
EPE	10,1±1,4	12,6±2,7	11,2±2,8	0,043
EPE sapma	1,2±0,6	3,0±2,1	2,7±1,2	0,004

Kısaltmalar: AYO, açı yeniden oluşturma; EPE, eklem pozisyonu eşleştirme. *Tek Yönlü ANOVA. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

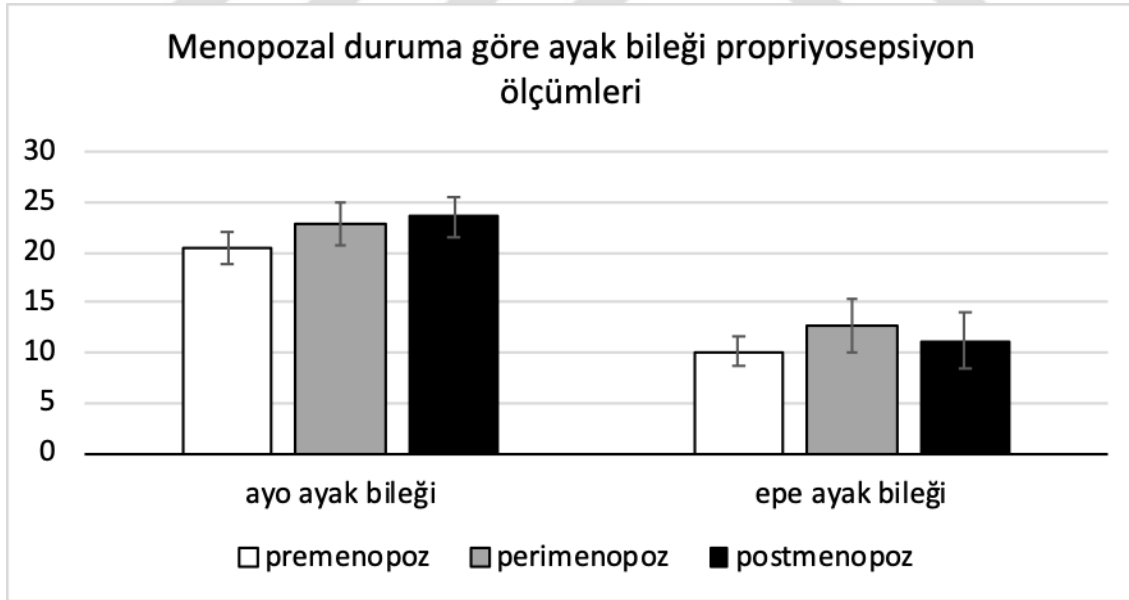
Ayak bileği ekleminde, AYO ve EPE testlerinde ortaya çıkan farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için *post-hoc* testlerinden *Tukey HSD* testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Karşılaştırma sonuçları Tablo 4.5'te gösterildi.

Tablo 4.5. Çalışma grubunun propriyosepsiyon değerlendirmesinde *post-hoc* ikili karşılaştırmalar*

Karşılaştırma	AYO ayak bileği p değeri	EPE ayak bileği p değeri
Grup 1 vs Grup 2	0,039	0,034
Grup 1 vs Grup 3	0,001	0,469
Grup 2 vs Grup 3	0,306	0,344

Kısaltmalar: AYO, açı yeniden oluşturma; EPE, eklem pozisyonu eşleştirme; **Grup 1**, premenopozal grup; **Grup 2**, perimenopozal grup; **Grup 3**, postmenopozal grup. *Tukey HSD Testi.

Premenopozal ve perimenopozal gruplar arasında ayak bileği ekleminde AYO ve EPE testlerinde anlamlı fark bulundu. Premenopozal ve postmenopozal grup arasında ayak bileği ekleminde AYO testinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuşken EPE testinde anlamlı bir fark yoktu. Perimenopozal ve postmenopozal gruplar arasında ayak bileği ekleminde AYO ve EPE testlerinde anlamlı bir fark bulunmadı.



Şekil 4.1. Ayak bileği eklemi propriyosepsiyon ölçümlerinin menopozal gruplara göre değişim grafiği. AYO: Açı yeniden oluşturma, EPE: Eklem pozisyonu eşleştirme.

Kadınlarda menopozal gruplara göre anlamlı fark saptanan ayak bileği propriyosepsiyon ölçümleri grafik haline getirildi ve Şekil 4.1’de karşılaştırmalı olarak verildi.

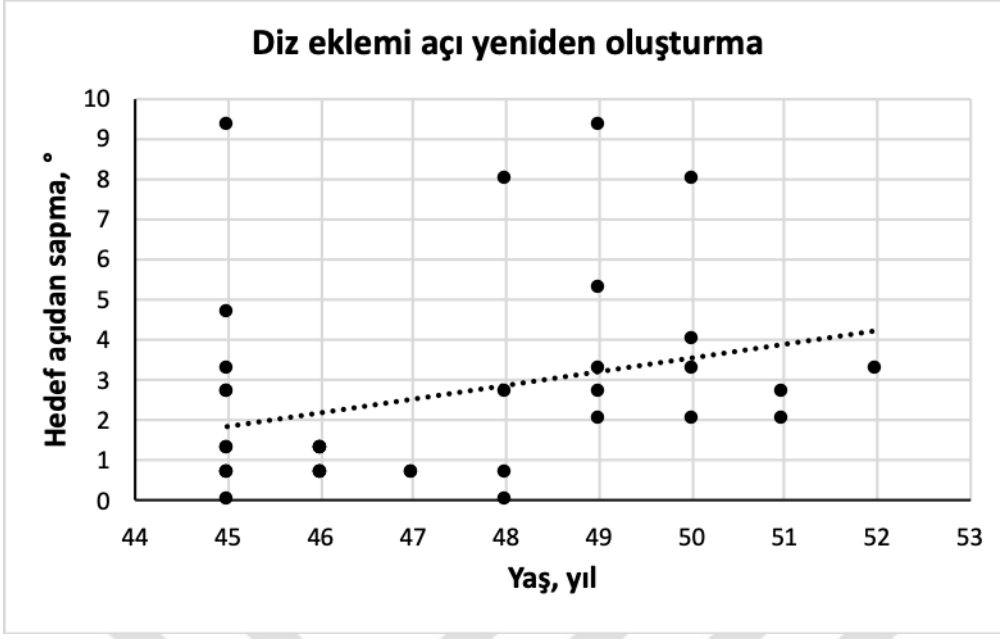
Propriyosepsiyon ve menopoz arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek amacıyla propriyoseptif duyuya etki edebilecek yaş ve VKİ ile propriyoseptif test sonuçları arasında korelasyon analizi de yapıldı. Korelasyon katsayıları tüm grup için olmak üzere Tablo 4.6’da verildi. Tüm grupta diz eklemi AYO testi ile VKİ arasında ve ayak bileği eklemi AYO testi ile yaş arasında anlamlı korelasyon saptandı. Diğer testler ile yaş ve VKİ arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Tablo 4.6. Propriyosepsiyon ile yaş ve VKİ arasındaki korelasyon analizi sonuçları

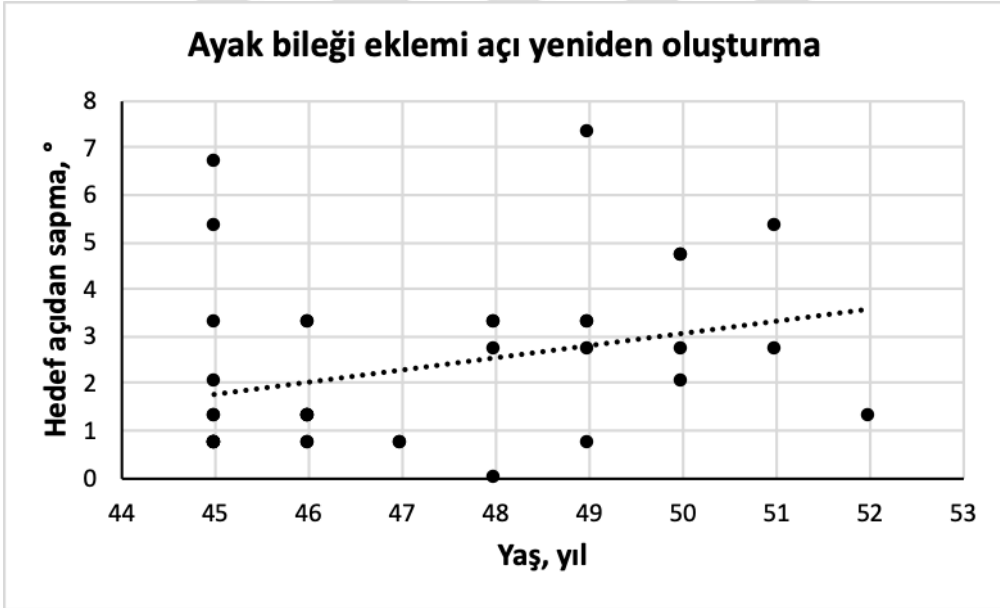
	Ortalama	Standart sapma	Yaş	VKİ
			R	R
Diz eklemi				
AYO	49,3	3,6	-0,186	0,392*
AYO sapma	2,6	2,5	0,298	-0,177
EPE	122,6	4,2	0,113	0,247
EPE sapma	4,4	2,1	0,288	0,277
Ayak bileği				
AYO	21,9	2,3	0,418**	0,004
AYO sapma	2,4	1,8	0,307	0,060
EPE	11,1	2,6	0,029	0,197
EPE sapma	2,3	1,6	0,231	0,048

Pearson korelasyon. *p<0,05, **p<0,01 **Kısaltmalar:** AYO, açılı yeniden oluşturma; EPE, eklem pozisyonu eşleştirme; VKİ, vücut kitle indeksi; R, korelasyon katsayısı.

Yaş ile propriyoseptif duyu değerlendirme testleri sapma dereceleri arasındaki ilişkiyi gösteren x-y grafikleri de hazırlandı. Diz ve ayak bileği AYO testindeki sapma miktarı ile yaş arasındaki grafik Şekil 4.2’de, EPE testi sapma düzeyi ile yaş arasındaki grafik ise Şekil 4.3’te verildi.

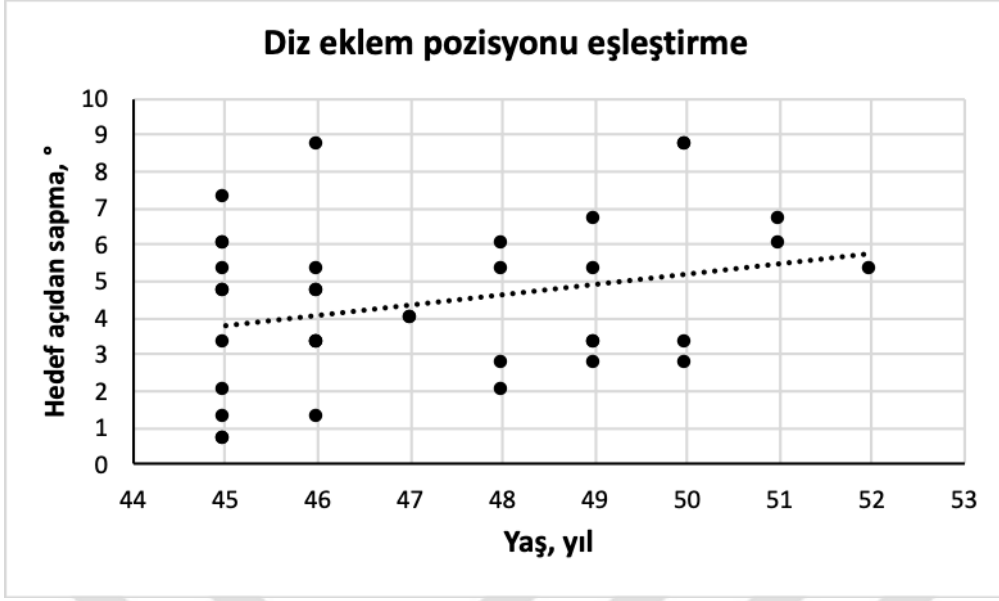


A

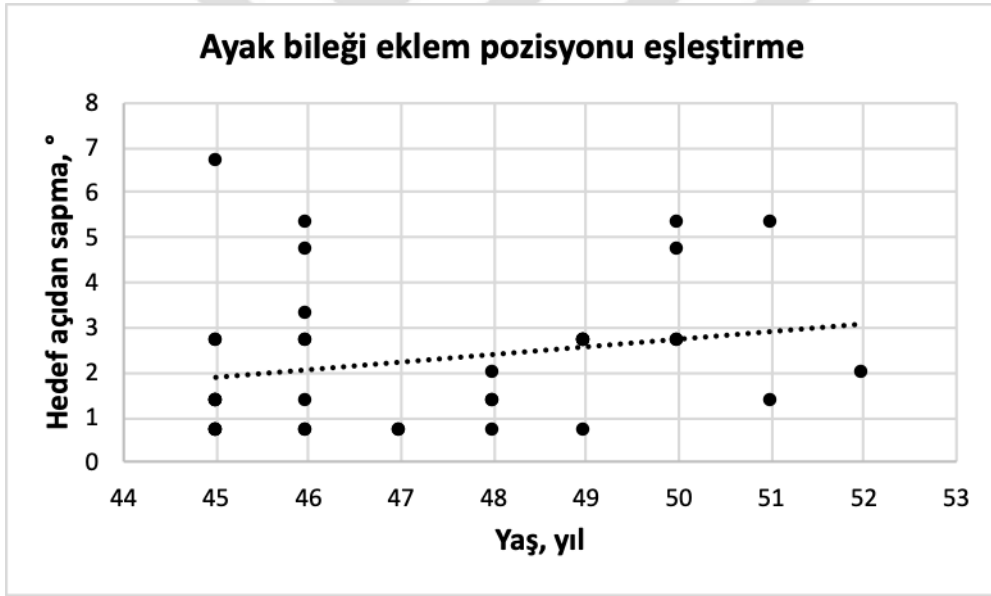


B

Şekil 4.2. Diz (A) ve ayak bileği (B) propriyosepsiyon değerlendirme açısı yeniden oluşturma testinde hedeflenen ölçüden sapma ile yaş arasındaki korelasyon grafikleri



A



B

Şekil 4.3. Diz (A) ve ayak bileği (B) propriyosepsiyon değerlendirme eklem pozisyonu eşleştirme testinde hedeflenen ölçümden sapma ile yaş arasındaki korelasyon grafikleri

Gönüllülerin FSH, LH, östradiol düzeyleri ile propriyoseptif test sonuçları arasında korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon katsayıları tüm grup için olmak üzere Tablo 4.7’de verildi.

Tablo 4.7. Propriyosepsiyon ile hormon düzeyleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları

	Ortalama	Standart sapma	FSH	LH	Östradiol
			R	R	R
Diz eklemi					
AYO	49,3	3,6	-0,360	-0,139	0,271
AYO sapma	2,6	2,5	0,364	0,398	-0,528*
EPE	122,6	4,2	-0,045	-0,145	-0,003
EPE sapma	4,4	2,1	-0,008	0,150	-0,489*
Ayak bileği					
AYO	21,9	2,3	0,297	0,390	-0,346
AYO sapma	2,4	1,8	0,231	0,344	-0,362
EPE	11,1	2,6	-0,064	-0,153	-0,147
EPE sapma	2,3	1,6	0,075	-0,063	-0,209

Pearson korelasyon. * $p < 0,05$ **Kısaltmalar:** **AYO**, açılı yeniden oluşturma; **EPE**, eklem pozisyonu eşleştirme; **FSH**, folikül stimulan hormon; **LH**, luteinleştirici hormon; **R**, korelasyon katsayısı.

Propriyosepsiyon değerlendirme yöntemlerinden diz eklemi AYO ve EPE testi sapma miktarı ile östradiol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulundu. Diğer propriyoseptif değerlendirme yöntemleri ile FSH, LH ve östradiol hormon düzeyleri arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada menopoza bağlı proprioseptif duyu değişimlerini incelemek amacıyla aynı yaş aralığındaki ve üç farklı menopozal durumdaki (premenopoz, perimenopoz, postmenopoz) kadınlarda, diz/ayak bileği pozisyon duyusu değerlendirmesi (AYO ve EPE testleri) yapıldı. Menopozla birlikte diz eklemünde değişim saptanmazken, ayak bileği proprioseptif duyusunun anlamlı derecede bozulduğu saptandı. Menopozun kadınlarda propriosepsiyon açısından ön planda ayak bileği eklemine etkileyebileceği düşünüldü. Ayak bileği propriosepsiyon değerlendirmesinde, AYO testi postmenopoz evresinde daha olumsuz etkilenmişken EPE testinin perimenopozal evrede daha olumsuz etkilendiği görüldü. Premenopozal grup ise tüm değerlendirmelerde hedef açıdan en az sapmayı gösterdi ve bu sonuç yaşla korele değildi. Menopoz sürecinde proprioseptif duyu değişiklikleri çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Bunlar arasında hormon profilinin değişmesi, kas kütlesi değişimleri veya sinir sisteminde meydana gelen değişimler sayılabilir (7).

Menopoz önemli hormonal değişikliklerle seyreden ve yaklaşık 5 yıllık bir döneme yayılan fizyolojik bir süreçtir. Özellikle östrojen, progesteron düzeylerinde azalma ve buna eşlik eden FSH ve LH düzeylerinde artma tipiktir (26). Bu hormonların proprioseptif duyu üzerinde etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte rol oynayan mekanizmalar hâlâ açık değildir. Östrojenin proprioseptif duyu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalardan birinde Khan ve ark., östrojen ilişkili reseptör-2 (ERR2/ ERR β) ve östrojen ilişkili reseptör-3 (ERR3/ERR γ) adlı nükleer reseptörlerin kaybıyla, proprioseptif hareket kontrolü ile yürüyüş ve hassas hareketlerin bozulduğunu göstermiştir (106). Kadınlarda adet döngüsünün farklı evrelerinde (foliküler, ovulasyon, luteal) östrojen ve progesteron hormonlarının eklem pozisyon duyusuna etkisi de incelenmiştir. Dolaşımdaki östrojen ve progesteron hormon seviyelerinin düşük olduğu regl döneminde eklem pozisyon duyusunun en çok bozulduğu (107), hatta ön çapraz bağ yaralanmalarının en sık regl döneminin 1. ve 2. günlerinde meydana geldiği (108) saptanmıştır. Yine Aydog ve ark. (109), eklem pozisyon duyusunun foliküler ve erken luteal fazlara kıyasla menstrüasyon döneminde önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Motor becerilerin de menstrüasyon döneminde azaldığı bildirilmiştir (110). Östrojenin azalmasının nöromüsküler fonksiyonla ilişkili bazı performans parametreleri üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (107). Biz de menopoza girmiş kadınların premenopozal kadınlara kıyasla ayak bileğinde açığı yeniden oluşturma ve eklem pozisyonu

eşleştirme testlerinde daha kötü performans gösterdiklerini saptadık. Diğer bir deyişle, proprioseptif duyuya dayalı motor performansın ayak bileği eklemünde olumsuz etkilendiğini göstermiş olduk. Eklem pozisyon duyusunun menstrüel döngü boyunca değişmediğini bildiren çalışmalar da (111,112) vardır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer bir eklem bölgesi de diz eklemiydi. Ancak diz proprioepsiyon testlerinde çalışma grupları arasında anlamlı fark saptamadık. Bu durum menopozla birlikte diz ve ayak bileği eklemünde proprioseptif etkilenmenin farklı olduğunu düşündürmektedir. Bu fark birtakım faktörler ve mekanizmalarla açıklanabilir.

Diz ve ayak bileği eklemleri yapı ve işlev bakımından önemli farklar içermektedir. Örneğin, her iki eklemde stabiliteyi sağlayan kas ve ligamentlerin sayısı ve özelliklerinin farklı olması proprioseptörlerin dağılımını değiştirebilir. Diğer yandan zemin reaksiyon kuvvetleri, yürüme ve ayakta durma sırasında her iki eklem grubu üzerine farklı ağırlıklarda yansıyabilir. Bu da söz konusu eklemlerin proprioseptif duyu donanımlarının farklı hassasiyet ve kapasitede olmalarını gerektirmektedir. Hassasiyetin farklı olduğu bölgelerde etkilenme oranının da farklı olmasını beklemek doğaldır. Kas içciklerinden gelen afferent bilgi proprioepsiyon için en önemli girdiyi sağlarken diğer proprioseptif bilgi kaynakları da distal vücut segmentlerinin pozisyonunu ve ayrıca hareket aralığının sınırlarını belirlemek için oldukça önemlidir (113). Ayak bileği eklemi proprioseptif duyu kaynakları arasında diz ekleminden farklı olarak ayak tabanından gelen basınç duyusu da yer alır. Bunlara ek olarak diz ve ayak bileği eklemlerinin fizyolojik hareket açıklıklarının farklı olması ölçüme giren bireyin performansını etkileyebilir. Yukarıda sıraladığımız tüm bu farklar çalışmamızda elde ettiğimiz diz ve ayak bileği test sonuçlarının benzer olmamasını açıklayabilir.

Menopozda östrojen seviyelerinin düşmesi ve reseptörlerinin azalması kas kaybı, kas atrofisi ve sarkopeni gelişiminde rol oynayabilir (114). Özellikle tip II kas liflerinde östrojen reseptörlerinin varlığını gösteren çalışmalar, menopozun kas dokusu üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür. Menopozda östradiol seviyesindeki azalmanın menopoza bağlı kas kütleindeki azalmalarda en önemli faktör olduğu ileri sürülmektedir (115). Başta östradiol (E2) olmak üzere östrojen, iskelet kasında östrojen reseptörlerine bağlanarak doğrudan olabileceği gibi büyüme hormonu, insülin büyüme faktörü 1 (IGF-1) salgılanmasını etkileyerek dolaylı olarak da kas metabolizmasında rol oynayabilir. Son zamanlarda, östrojenle ilişkili reseptörler, iskelet kası homeostazının kontrolünde kritik bir transkripsiyonel merkez olarak ortaya çıkmıştır. Bu reseptörler egzersiz, hipoksi, açlık ve

diyet faktörleri gibi çeşitli hücre dışı değişikliklere yanıt vererek iskelet kasındaki gen ifadesini düzenler (57). Diyabet ve musküler distrofi gibi durumlar ise iskelet kasındaki östrojenle ilişkili reseptörlerin ekspresyonunu baskılayarak hastalığın ilerlemesine neden olabilir (115). Östrojen reseptörleri yoluyla östradiol sinyali, kas kasılması sırasında miyozinin aktine bağlanmasını desteklediğinden, östrojen seviyelerinin düşmesi iskelet kasının içsel kalitesini azaltabilir ve böylece kas liflerinin kuvvet üretme kapasitesi azalabilir (57). Bir başka potansiyel açıklama da kas östrojen reseptörlerinin kaybıdır. Kaslardaki östrojen reseptör konsantrasyonları çocuklarda ve üreme çağındaki kadınlarda menopoz sonrası kadınlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (114). Collins ve ark. ise östrojen eksikliğinin uydu hücrelerinin (kas kök hücresi) korunmasını ciddi şekilde tehlikeye attığını, ayrıca kendini yenilemeyi ve kas liflerine farklılaşmayı bozduğunu göstermiştir (116). Başka bir çalışmada östrojenle ilişkili reseptör- β (ERR β) sinyalinin anabolik yolları uyararak, uydu hücrelerini aktive ederek ve immün yanıtları modüle ederek iskelet kası büyümesi ve rejenerasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Perimenopozdan postmenopoza geçen kadınlarda östradiol düşüşüne uydu hücreleri kaybının eşlik ettiği biyopsi çalışmalarıyla da doğrulanmıştır (117). Yaşın sarkopeni üzerindeki etkisini izole ederek spesifik olarak hormonal değişimin etkisinin incelendiği bir çalışmada, 40 yaşından küçük POY tanıli popülasyonda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük kas kütlesi saptanmıştır (118).

Progesteronun kas kütlesinin korunmasındaki rolü daha az araştırılmıştır. Bu az sayıda çalışmadan birinde menopoz sonrası kadınlarda progesteron uygulamasının protein sentezini arttırdığı gösterilmiş ve özellikle östradiol ile kombine edildiğinde sinir sistemi üzerine de faydalı etkileri olduğu vurgulanmıştır (119). Gonadotropinlerin (FSH ve LH) sarkopeni, obezite ve osteoporoz gibi pek çok hastalık ve sendromun ortaya çıkmasında potansiyel rolü anektodal olarak bilinmekte ancak sınırlı sayıda çalışma vardır. İskelet kaslarında FSH reseptörlerinin varlığını bildiren çalışmalar (120), FSH'nin kaslar üzerindeki doğrudan etkisinin düşünülmesini sağlar. Park ve ark. (121), menopoz evreleri boyunca apendiküler kas kütlesindeki azalmanın daha yüksek FSH seviyeleri ile ilişkili olduğunu bulmuştur.

Menopozda östrojen seviyelerindeki azalma ile sarkopeni ve osteoporoz sıklıkla bir arada görülür. Kemik ve iskelet kası arasında güçlü bir ilişkinin olduğu, her iki dokudaki kayıpların benzer bir yol izlediği gösterilmiş ve 'osteosarkopeni' olarak adlandırılan bir sendrom tanımlanmıştır (122). Kemik ve iskelet kası anatomik ve fizyolojik olarak birbirine

bağlıdır. Mekanotransdüksiyon sinyalleri kemik ve iskelet kasının sırasıyla osteokinler ve miyokinler olarak adlandırılan biyokimyasal faktörleri üretmesine neden olur. Osteokinler (osteokalsin, fibroblast büyüme faktörü-23 ve sklerostin) iskelet kası metabolizmasını düzenler. Miyokinler (interlökin-6, irisin ve β -aminoizobütirik asit) de kemik dokusunu etkiler. Belirtilen sitokinlerin kemik ve kas arasındaki iletişimde köprü görevi gördüğü düşünülmektedir. Östrojen eksikliği, bu biyokimyasal faktörler ve hedefleri aracılığıyla kemik/kas metabolizmasını ve işlevini etkiler. Bu nedenle menopoza, kadınlarda kemik metabolizmasının özel bir aşamasıdır (123). Östrojen eksikliği karşısında kemik döngüsünde artış görülür. Bu artış, temel çok hücreli birimin (*basic multicellular unit*) aktivitesinin artışından kaynaklanmaktadır. Ayrıca osteoblastlarda apoptoz artar, kemik oluşum süresi ve osteoklastik apoptoz azalır. Bu nedenle, kemik rezorpsiyonu kemik oluşumunu aşar (124). Bir çalışmada menopoza sonra kemik rezorpsiyon belirteçlerinin (tip 1 kollajenin N-telopeptidi ve C-terminal telopeptidi, piridinolin çapraz bağları) dolaşımdaki seviyeleri %90 oranında artarken, kemik oluşum belirteçlerinin yalnızca %45 oranında arttığı gösterilmiştir(125). Diğer bir çalışmada, 5 pg/mL altındaki östradiol konsantrasyonu, kırıklarda 2,5 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (126).

Menopoz eklem anormalliklerinde artışla da ilişkili olabilir. Asemptomatik rotator manşet yırtıklarının prevalansı, postmenopozal dönemde artmaktadır (127). Eklem laksitesi, ergenlik sonrası kadınlarda aynı yaştaki erkeklerle karşılaştırıldığında daha fazla bulunmuş fakat menopoz sonrası kadınlar ve benzer yaş grubu erkekler arasında bir fark görülmemiştir. Ayrıca, uzun süreli östrojen replasman tedavisi kullanan histerektomi yapılmış kadınlarda çok düşük östrojen seviyelerine sahip aynı yaştaki postmenopozal kadınlara kıyasla tendon kollajen sentezi daha yüksek ve patellar tendonun göreceli sertliği daha düşük bulunmuştur. Östrojenin tendondaki tip I kollajen sentezi üzerinde uyarıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. Özetle, östrojen reseptörleri eklem dokularında da bulunur ve östrojen düşüşü kırıkta, periartiküler kemik, bağlar ve eklem kapsülünü etkileyebilir. Östrojen, eklem kırıktağının tahribatını engelleyebilir ve osteoartrit gelişiminde koruyucu etkisi olabilir (128).

Nöroendokrinolojik bir süreç olan menopozda, östrojendeki düşüş ile bazı beyin bölgelerinde hem işleyiş hem de yapı değişir. Örneğin motor koordinasyonda önemli yapılardan biri olan serebellumun östrojen için bir hedef doku olabileceği son çalışmalarla anlaşılmıştır (129). Bütün duyular için ortak ara istasyon olan talamusta perimenopozal kadınlarda daha düşük gri madde dansitesi saptanmıştır. Aynı çalışmada uzamsal

pozisyonlama ve algıda rol oynayan prekuneus bölgesinin perimenopoz döneminde bozulduğu, takibinde menopozun gerçekleşmesi ile yeniden stabilize olduğu da gösterilmiştir (130). Diğer bir deyişle, belli nöronal süreçler menopoza geçişin dalgalı ortamında bozulmakta daha sonra organizmanın stabilize olması (bir yerde dalgaların durulmasıyla) ile toparlanmaktadır. Prekuneus bölgesi proprioseptif duyu bakımından önem kazanabilir. Çünkü bu alanın duyu-motor entegrasyonundan sorumlu olduğu bilinmektedir. Tahmin edilen ve gerçek duysal geri bildirim arasındaki sapmaların hesaplanmasında görev alabileceği bildirilmiştir (131,132).

Perimenopozal dönemin değişken ve geçiş özelliği gösteren yapısı daha büyük beceri gerektiren motor performansların basit olanlara göre daha fazla etkilenmesine yol açabilir. Çalışmamızda AYO testi ile EPE testi sonuçları arasında bu görüşü destekleyen nitelikte farklar saptadık. AYO testi tek ekstremitte dolayısıyla tek hemisfer işlevini gerektirirken EPE testi her iki ekstremitenin dolayısıyla her iki hemisferin koordinasyonunu gerektirmektedir. Bu bakımdan EPE testinin dalgalı ortama daha duyarlı olabileceği düşünülebilir. Gerçekten de ölçümlerimizde perimenopozal grupta EPE test sonuçlarının AYO testine kıyasla daha fazla etkilenmiş olduğunu gözlemledik. Mosconi ve arkadaşlarının çalışması perimenopoz dönemi kadınlarda kortikal gri madde yoğunluğunda azalma olduğunu göstermiştir (130). Bu durum yüksek bilişsel fonksiyonlarda çeşitli derecelerde kayıp anlamına geliyorsa çalışmamızda aynı grup kadınlarda neden EPE testinin daha fazla etkilenme gösterdiğini de açıklayabilir.

Propriosepsiyonla ilişkili duyu sistemleri içinde en önemlileri görme ve iç kulak vestibüler duyularıdır. Menopozun semisirküler kanal fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla 40-60 yaşları arasındaki erken menopozal ve geç menopozal kadınlara video baş impuls testi (vHIT) uygulanmıştır. Postmenopozal kadınlarda semisirküler kanalların fonksiyonu normal bulunmuştur. Denge bozukluklarının vestibüler sistem kaynaklı değil de merkezi kaynaklı olabileceği ve kökenini ayırt etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Menopozal süreçte iç kulak denge sistemlerinin etkilenmediğinin gösterilmesi çalışma grubunda iç kulakla ilişkili bir değerlendirme yapma zorunluluğunu ortadan kaldırmıştır (133). Diğer yandan bizim tercih ettiğimiz AYO ve EPE testleri ayakta değil oturur pozisyonda yapılan testler olduğu için bu sistemin test sonuçlarını etkileyebilme olasılığı da zaten düşüktü.

Alt ekstremitte propriosepsiyonu denge için çok önemlidir. Denge çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Sağlıklı vestibüler sistem ve görme yanısıra proprioseptif girdiler de normal

dengein sürdürülmesi için gerekli bileşenlerdendir. Postmenopozal kadınların östrojen tedavisinden önce ve sonra dinamik posturografi ile dengeleri değerlendirilmiş ve denge sorunlarının östrojen tedavisi ile önemli ölçüde iyileştiği gösterilmiştir (133). Bulgularımız menopoz sonrası kadınlarda denge sorunlarının proprioseptif duyu bozulmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Proprioseptif geri bildirimde oluşan aksaklıklar postüral stabilitede değişikliklere yol açarak düşme riskinin artmasına da neden olur. Düşmeler ve düşmeye bağlı yaralanmaların ise fonksiyonel bağımsızlık ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri vardır; artan morbidite, mortalite ve sağlıkla ilgili maliyetlerle ilişkilidir (134). Literatürde menopozun doğrudan proprioseptif duyu ile ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmadığı için elde edilen bulgular, kadınların bu fizyolojik döneminde düşme riski ve önleyici yaklaşımları belirlemek açısından önemlidir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi proprioseptif değerlendirmeye aldığımız eklem bölgelerinin manyetik rezonans görüntüleme ile anatomik durumunu belgeleyemedik. Bu durum özellikle diz ekleminde gonartroz gibi durumların dışlanmasını güçleştirmektedir. Ancak bu kısıtlılığın etkisini azaltmak amacıyla detaylı fizik muayene ve eklem muayenesi gerçekleştirdik. İlgili eklemlerde ağırlı durumları ya da hareket kısıtlılığı olanları dışladık. Diğer bir kısıtlılık, dahil ettiğimiz gönüllülerde osteoporoz yokluğunun doğrulanması için kullandığımız dosya bilgilerinde yer alan dual x-ray absorpsiyometri ölçümlerinin güncel olmamasıydı. Bu çalışma dahilinde dual x-ray absorpsiyometri ölçümleri ölçümleri yenilenmedi. Ancak dosyada var olan ölçümlerin en eski tarihli olanı 1 yıldan daha eski olmadığı için bu süre içerisinde ciddi bir kayıp olmayacağı düşünüldü.

Sonuç olarak, bu çalışmada ilk defa menopoz sürecinde proprioseptif duyu değerlendirmesine yönelik AYO ve EPE testleri kullanıldı ve alt ekstremitede ayak bileği test performansının menopoz grubunda diğer gruplara göre daha kötü olduğu saptandı. Bu sonuç menopoz sürecindeki kadınlarda postür kontrolünün bozulması ve düşme riskiyle ilişkili olması bakımından önemlidir. Ayrıca menopozal süreçteki kadınlarda egzersiz programlarına denge ve proprioepsiyon egzersizlerinin dahil edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Marlatt KL, Beyl RA, Redman LM. A qualitative assessment of health behaviors and experiences during menopause: A cross-sectional, observational study. *Maturitas*. 2018;116:36-42. doi:10.1016/j.maturitas.2018.07.014.
2. Shifren JL, Gass ML. NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014(10):1038-62. doi:10.1097/GME.0000000000000319.
3. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Kuh D, Crawford SL, et al. Body mass index and age at natural menopause: an international pooled analysis of 11 prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2018(8):699-710. doi:10.1007/s10654-018-0367-y.
4. Ceylan B, Özerdoğan N. Factors affecting age of onset of menopause and determination of quality of life in menopause. *Turk J Obstet Gynecol*. 2015;12(1):43-49. doi:10.4274/tjod.79836.
5. Sipilä S, Törmäkangas T, Sillanpää E, Aukee P, Kujala UM, Kovanen V, et al. Muscle and bone mass in middle-aged women: role of menopausal status and physical activity. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):698-709. doi:10.1002/jcsm.12547.
6. Bieles JS, Bruce SA, Woledge RC. Menopause alters temperature sensitivity of muscle force in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(3):1117-22. doi:10.1007/s00421-011-2061-6.
7. Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Cruz-Díaz D, Pérez-López FR. Fall prevention in postmenopausal women: the role of Pilates exercise training. *Climacteric*. 2016;19(3):229-33. doi:10.3109/13697137.2016.1139564.
8. Chen X, Qu X. Age-Related Differences in the Relationships Between Lower-Limb Joint Proprioception and Postural Balance. *Hum Factors*. 2019;61(5):702-711. doi:10.1177/0018720818795064.
9. Henry M, Baudry S. Age-related changes in leg proprioception: implications for postural control. *J Neurophysiol*. 2019;122(2):525-538. doi:10.1152/jn.00067.2019.
10. Suzuki H, Kondo K. Chronic kidney disease in postmenopausal women. *Hypertens Res*. 2012;35(2):142-7. doi:10.1038/hr.2011.155.
11. Blümel JE, Lavín P, Vallejo MS, Sarrá S. Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? *Climacteric*. 2014;17(3):235-41. doi:10.3109/13697137.2013.838948.
12. Gardanne CPL. Avis aux femmes qui entrent dans l'âge critique. Gabon: J. Moronval; 1816. p.6.
13. Théré C, Kramer R. Life change and change of life: asymmetrical attitudes towards the sexes in medical discourse in France (1770-1836). *Clio. Women, Gender, History*. 2015;42:52-76. <https://www.jstor.org/stable/26273657>.
14. Gardanne CPL. De la ménopause, ou de l'âge critique des femmes, 2nd Ed. Paris: Méquignon-Marvis; 1821. p.17-104.

15. Mattern S. The slow moon climbs: The science, history, and meaning of menopause. Princeton: Princeton University Press; 2019. p.258-9, 265-9, 288-90.
16. Thompson DW. The works of Aristotle volume IV: *Historia Animalium*. In: Smith JA, Ross WD (Eds.). Oxford: Clarendon Press; 1910. p.585b.
17. Roush K. What nurses know...menopause. New York: Demoshealth; 2011. p.6, 108-9.
18. Foxcroft L. Hot flushes, cold science: A history of the modern menopause. London: Granta Books; 2010. p.47.F
19. Wilson RA, Wilson TA. The fate of the nontreated postmenopausal woman: A plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave. *J Am Geriatr Soc.* 1963;11:347-62. doi:10.1111/j.1532-5415.1963.tb00068.x.
20. Houck JA. "What do these women want?": Feminist responses to *Feminine Forever*, 1963-1980. *Bull Hist Med.* 2003;77(1):103-32. doi:10.1353/bhm.2003.0023.
21. Hickey M, Hunter MS, Santoro N, Ussher J. Normalising menopause. *BMJ.* 2022;377:e069369. doi:10.1136/bmj-2021-069369.
22. Ruan X, Mueck AO. The WHO claims estrogens are 'carcinogenic': is this true? *Climacteric.* 2023;26(3):263-270. doi:10.1080/13697137.2023.2196002.
23. World Health Organization. Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organ Tech Rep Ser. 1996;866:1-107.
24. Collins S, Arulkumaran S, Hayes K, Arambage K, Impey L. Oxford handbook of obstetrics and gynaecology. 4th ed. New York, Oxford: Oxford University Press; 2023. p.724-38.
25. Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. A review of menopause nomenclature. *Reprod Health.* 2022;19(1):29. doi:10.1186/s12978-022-01336-7.
26. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric.* 2012;15(2):105-14. doi:10.1210/jc.2011-3362.
27. Sharma S, Mahajan N. Polycystic Ovarian Syndrome and Menopause in Forty Plus Women. *J Midlife Health.* 2021;12(1):3-7. doi:10.4103/jmh.jmh_8_21.
28. Liu Y, Gao J. Reproductive aging: biological pathways and potential interventive strategies. *J Genet Genomics.* 2023;50(3):141-150. doi:10.1016/j.jgg.2022.07.002.
29. Vaccaro CM, Capozzi A, Ettore G, Bernorio R, Cagnacci A, Gambacciani M et al. What women think about menopause: An Italian survey. *Maturitas.* 2021;147:47-52. doi:10.1016/j.maturitas.2021.03.007.
30. Yatsenko SA, Rajkovic A. Genetics of human female infertility. *Biol Reprod.* 2019;101(3):549-566. doi:10.1093/biolre/iox084.
31. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Editör: Yeğen BÇ. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2013. 201-28 p.599-609, 1027-41.
32. Moore AM, Coolen LM, Lehman MN. Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KNDy) cells as integrators of diverse internal and external cues: evidence from viral-based monosynaptic tract-tracing in mice. *Sci Rep.* 2019;9(1):14768. doi:10.1038/s41598-019-51201-0.

33. Weems PW, Coolen LM, Hileman SM, Hardy S, McCosh RB, Goodman RL et al. Evidence That Dynorphin Acts Upon KNDy and GnRH Neurons During GnRH Pulse Termination in the Ewe. *Endocrinology*. 2018;159(9):3187-3199. doi:10.1210/en.2018-00435.
34. Costanzo LS. *Fizyoloji*. Editör: Öztürk L. Hipokrat Kitabevi; 2018.p.69-116, 395-460.
35. Krajnik K, Mietkiewska K, Skowronska A, Kordowitzki P, Skowronski MT. Oogenesis in Women: From Molecular Regulatory Pathways and Maternal Age to Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6837. doi:10.3390/ijms24076837.
36. Casarini L, Lazzaretti C, Paradiso E, Limoncella S, Riccetti L et al. Ovarian Follicle Survival Is Determined by Follicle-Stimulating Hormone Receptor (FSHR) and Estrogen Receptor (GPER) Heteromers. *J Endocr Soc*. 2020;4(Suppl 1):OR24-04. doi:10.1016/bs.vh.2022.12.005.
37. Berne RM, Levy MN. *Berne&Levy Physiology*. Ed. Koeppen BM, Stanton BA. 7 ed. Amsterdam: Elsevier; 2017.p.230-44, 1515-45.
38. Açar E. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği: İnsan Fizyolojisi*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021.p.524-70, 703-21, 999-1012.
39. Tanbo TG, Fedorcsak PZ. Can time to menopause be predicted? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(11):1961-1968. doi:10.1111/aogs.14253.
40. Cano A. *Menopause: A Comprehensive Approach*. Switzerland: Springer; 2017.p.12-42.
41. Hall JE. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):485-96. doi:10.1016/j.ecl.2015.05.010.
42. Allshouse A, Pavlovic J, Santoro N. Menstrual cycle hormone changes associated with reproductive aging and how they may relate to symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):613-628. doi:10.1016/j.ogc.2018.07.004.
43. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:3-7. doi:10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003.
44. Ruth KS, Day FR, Hussain J, Martínez-Marchal A, Aiken CE, Azad A et al. Genetic insights into biological mechanisms governing human ovarian ageing. *Nature*. 2021;596(7872):393-397. doi:10.1038/s41586-021-03779-7.
45. Scime NV, Shea AK, Faris PD, Brennand EA. Association of lifetime lactation and age at natural menopause: a prospective cohort study. *Menopause*. 2022;29(10):1161-1167. doi:10.1097/GME.0000000000002046.
46. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK; 2019. p.58,66.
47. Koçak DY, Beji NK. Modeling the risk factors of women with very severe menopausal symptoms. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(4):1264-1272. doi:10.1111/jog.15556.
48. Lett C, Valadares ALR, Baccaro LF, Pedro AO, Filho JL et al. Is the age at menopause a cause of sexual dysfunction? A Brazilian population-based study. *Menopause*. 2018;25(1):70-76. doi:10.1097/GME.0000000000000952.
49. De Kat AC, Broekmans FJM, Lambalk CB. Role of AMH in Prediction of Menopause. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:733731. doi:10.3389/fendo.2021.733731.

50. Lambalk CB, van Disseldorp J, de Koning CH, Broekmans FJ. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas*. 2009;63(4):280-91. doi:10.1016/j.maturitas.2009.06.007.
51. Finkelstein JS, Lee H, Karlamangla A, Neer RM, Sluss PM et al. Antimüllerian Hormone and Impending Menopause in Late Reproductive Age: The Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e1862–71. doi:10.1210/clinem/dgz283.
52. Kim C, Slaughter JC, Wang ET, Appiah D, Schreiner P, Leader B, Calderon-Margalit R, Sternfeld B, Siscovick D, Wellons M. Anti-Müllerian hormone, follicle stimulating hormone, antral follicle count, and risk of menopause within 5 years. *Maturitas*. 2017;102:18-25. doi:10.1016/j.maturitas.2017.04.018.
53. The North American Menopause Society. “How do I know when I’m in menopause?” [Cited Date: 20.08.2023]. Available from: <https://www.menopause.org/for-women/menopauseflashes/menopause-symptoms-and-treatments/how-do-i-know-when-i'm-in-menopause-#:~:text=When%20a%20woman's%20FSH%20blood,that%20she%20has%20reached%20menopause>.
54. Kunicki M, Kruszewska J, Skórska J, Laudy-Wiaderny H, Wrona M, Smolarczyk R. Does the Value of FSH Predict Severity of Metabolic Complications in Females with POI? *J Clin Med*. 2022;11(7):2024. doi:10.3390/jcm11072024.
55. Hollands P. From taboo to wellness: The facts behind menopause. Singapore: Bentham Science Publishers; 2023. p.16.
56. McCormick CA, Brennan A, Hickey M. Managing vasomotor symptoms effectively without hormones. *Climacteric*. 2020;23(6):532-538. doi:10.1080/13697137.2020.1789093.
57. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause-global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):199-215. doi:10.1038/nrendo.2017.180.
58. Landi F, Calvani R, Cesari M, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, et al. Sarcopenia: an overview on current definitions, diagnosis and treatment. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(7):633-638. doi:10.2174/1389203718666170607113459.
59. Hansen M. Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proc Nutr Soc*. 2018;77(1):32-41. doi:10.1017/S0029665117001951.
60. Hillier S, Immink M, Thewlis D. Assessing proprioception: a systematic review of possibilities. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(10):933-49. doi:10.1177/1545968315573055.
61. Prochazka A. Proprioception: Clinical relevance and neurophysiology. *Curr Opin Physiol* 2021;23:100440. doi:10.1016/j.cophys.2021.05.003.
62. Ager AL, Borms D, Deschepper L, Dhooghe R, Dijkhuis J, Roy JS, et al. Proprioception: How is it affected by shoulder pain? A systematic review. *J Hand Ther*. 2020;33(4):507-516. doi:10.1016/j.jht.2019.06.002.
63. Proske U. Exercise, fatigue and proprioception: a retrospective. *Exp Brain Res*. 2019;237(10):2447-2459. doi:10.1007/s00221-019-05634-8.

64. Macefield, VG. The roles of mechanoreceptors in muscle and skin in human proprioception. *Curr Opin Physiol.* 2021;21:48-56. doi:10.1016/j.cophys.2021.03.003.
65. Xia Y, Tanaka K, Yang M, Izumi S. Body representation underlies response of proprioceptive acuity to repetitive peripheral magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci* 2022;16:924123. doi:10.3389/fnhum.2022.924123.
66. Marasco PD, de Nooij JC. Proprioception: A New Era Set in Motion by Emerging Genetic and Bionic Strategies? *Annu Rev Physiol* 2023;85:1-24. doi:10.1146/annurev-physiol-040122-081302.
67. Rezaei N, Saghadzadeh A. Biophysics and neurophysiology of the sixth sense. Switzerland: Springer Nature; 2019. p.85-91.
68. Kandel ER, Koester JD, Mack SH, Siegelbaum SA. Principles Of Neural Science. 6 ed. New York: McGraw Hill; 2021.p.385-470.
69. Santuz A, Akay T. Muscle spindles and their role in maintaining robust locomotion. *J Physiol.* 2023;601(2):275-285. doi:10.1113/JP282563.
70. Proske U. A reassessment of the role of joint receptors in human position sense. *Exp Brain Res.* 2023;241(4):943-949. doi:10.1007/s00221-023-06582-0.
71. Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev.* 2012;92(4):1651-97. doi:10.1152/physrev.00048.2011.
72. Proske U, Allen T. The neural basis of the senses of effort, force and heaviness. *Exp Brain Res.* 2019;237(3):589-599. doi:10.1007/s00221-018-5460-7.
73. Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF. Handbook of clinical neurology. In: Day BL, Lord SR (Eds.). Balance, gait and falls vol.159 (3rd series), Amsterdam: Elsevier; 2018.ch 1.p.7-8.
74. Kaya D, Yosmaoglu B, Doral MN. Proprioception in orthopaedics, sports medicine and rehabilitation. Switzerland: Springer; 2018.p.5-6.
75. O'Kane BJ, Barritt LC. Neuroscience for dentistry. New York: Thieme Medical Publishers; 2022.p.160-96.
76. Ertürk C, Koçarslan S, Büyükdoğan H, Altay MA. Investigation of sensory nerve endings in pulvinar, ligamentum teres, and hip joint capsule: A prospective immunohistochemical study of 36 cases with developmental hip dysplasia. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2021;55(1):33-37. doi:10.5152/j.aott.2021.18332.
77. Proske U. The role of muscle proprioceptors in human limb position sense: a hypothesis. *J Anat* 2015;227(2):178-83. doi:10.1111/joa.12289.
78. Taylor AW. Physiology of exercise and healthy aging. 2nd ed. USA: Human Kinetics; 2022.p.70-3.
79. Proske U, Chen B. Two senses of human limb position: methods of measurement and roles in proprioception. *Exp Brain Res.* 2021;239(11):3157-3174. doi:10.1007/s00221-021-06207-4.
80. Nagel M, Chesler AT. PIEZO2 ion channels in proprioception. *Curr Opin Neurobiol.* 2022;75:102572. doi:10.1016/j.conb.2022.102572.

81. Alonso I, Scheer I, Palacio-Manzano M, Frézel-Jacob N, Philippides A, Prsa M. Peripersonal encoding of forelimb proprioception in the mouse somatosensory cortex. *Nat Commun.* 2023;14(1):1866. doi:10.1038/s41467-023-37575-w.
82. Delhaye BP, Long KH, Bensmaia SJ. Neural Basis of Touch and Proprioception in Primate Cortex. *Compr Physiol.* 2018;8(4):1575-1602. doi:10.1002/cphy.c170033.
83. Jang SH, Kwon YH, Lee MY, Lee DY, Hong JH. Termination differences in the primary sensorimotor cortex between the medial lemniscus and spinothalamic pathways in the human brain. *Neurosci Lett.* 2012;516(1):50-3. doi:10.1016/j.neulet.2012.03.053.
84. Naito E, Roland PE, Grefkes C, Choi HJ, Eickhoff S, Geyer S, Zilles K, Ehrsson HH. Dominance of the right hemisphere and role of area 2 in human kinesthesia. *J Neurophysiol.* 2005;93(2):1020-34. doi:10.1152/jn.00637.2004.
85. Yuengert R, Hori K, Kibodeaux EE, McClellan JX, Morales JE, Huang TP, Neul JL, Lai HC. Origin of a Non-Clarke's Column Division of the Dorsal Spinocerebellar Tract and the Role of Caudal Proprioceptive Neurons in Motor Function. *Cell Rep.* 2015;13(6):1258-1271. doi:10.1016/j.celrep.2015.09.064.
86. Pop IV, Espinosa F, Blevins CJ, Okafor PC, Ogujiofor OW et al. Structure of Long-Range Direct and Indirect Spinocerebellar Pathways as Well as Local Spinal Circuits Mediating Proprioception. *J Neurosci.* 2022;42(4):581-600. doi:10.1523/JNEUROSCI.2157-20.2021.
87. Röijezon U, Clark NC, Treleaven J. Proprioception in musculoskeletal rehabilitation. Part 1: Basic science and principles of assessment and clinical interventions. *Man Ther.* 2015;20(3):368-77. doi:10.1016/j.math.2015.01.008.
88. Stillman BC. Making sense of proprioception: The meaning of proprioception, kinaesthesia and related terms. *Physiotherapy.* 2002;88(11):667-76. doi:10.1016/S0031-9406(05)60109-5.
89. Chilvers MJ, Low TA, Dukelow SP. Beyond the Dorsal Column Medial Lemniscus in Proprioception and Stroke: A White Matter Investigation. *Brain Sci.* 2022;12(12):1651. doi:10.3390/brainsci12121651.
90. Aman JE, Elangovan N, Yeh IL, Konczak J. The effectiveness of proprioceptive training for improving motor function: a systematic review. *Front Hum Neurosci.* 2015;8:1075. doi:10.3389/fnhum.2014.01075.
91. Vega JA, Cobo J. Structural and Biological Basis for Proprioception. *Proprioception [E-Book].* IntechOpen; 2021.p.1-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.92928>.
92. Busch A, Bangerter C, Mayer F, Baur H. Reliability of the active knee joint position sense test and influence of limb dominance and sex. *Sci Rep.* 2023;13:152. doi:10.1038/s41598-022-26932-2.
93. Azevedo J, Rodrigues S, Seixas A. The influence of sports practice, dominance and gender on the knee joint position sense. *Knee.* 2021 Jan;28:117-123. doi:10.1016/j.knee.2020.11.013.
94. Cug M, Wikstrom EA, Golshaei B, Kirazci S. The Effects of Sex, Limb Dominance, and Soccer Participation on Knee Proprioception and Dynamic Postural Control. *J Sport Rehabil.* 2016;25(1):31-9. doi:10.1123/jsr.2014-0250.

95. Vafadar AK, Côté JN, Archambault PS. Sex differences in the shoulder joint position sense acuity: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:273. doi:10.1186/s12891-015-0731-y.
96. Lee SJ, Ren Y, Kang SH, Geiger F, Zhang LQ. Pivoting neuromuscular control and proprioception in females and males. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(4):775-84. doi:10.1007/s00421-014-3062-z.
97. Nagai T, Sell TC, Abt JP, Lephart SM. Reliability, precision, and gender differences in knee internal/external rotation proprioception measurements. *Phys Ther Sport.* 2012;13(4):233-7. doi:10.1016/j.ptsp.2011.11.004.
98. Hu X, Li J, Wang L. Sex differences in lower limb proprioception and mechanical function among healthy adults. *Motor Control.* 2020;24(4):571-87. doi:10.1123/mc.2020-0015.
99. Costa A, Villalba E. Horizons in neuroscience research. In: İnal SH. Assessment of proprioception vol.17, New York: Nova Sci Publ; 2015.ch.8.p.123-43. 100.
100. Kaynak H, Altun M, Özer M, Akseki D. Sporda Proprioepsiyon ve Sıcak-Soğuk Uygulamalarla İlişkisi. *CBÜ Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi.* 2015; 10(1): 10-35.
101. Clark NC, Röijezon U, Treleven J. Proprioception in musculoskeletal rehabilitation. Part 2: Clinical assessment and intervention. *Man Ther.* 2015;20(3):378-87. doi:10.1016/j.math.2015.01.009.
102. Çetin B. Sağlıklı Genç Erişkin Bireylerde Uykusuzluğun Proprioepsiyon Üzerine Etkileri. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019.
103. Hadamus A, Białoszewski D. Objective Assessment of Knee Proprioception and Sensorimotor Function in Patients with Primary Gonarthrosis before and after Knee Replacement. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2017;19(5):403-414. doi:10.5604/01.3001.0010.5820.
104. Brosseau L, Balmer S, Tousignant M, O'Sullivan JP, Goudreault C, Goudreault M, et al. Intra- and intertester reliability and criterion validity of the parallelogram and universal goniometers for measuring maximum active knee flexion and extension of patients with knee restrictions. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(3):396-402. doi:10.1053/apmr.2001.19250.
105. Alghadir AH, Zafar H, Khan M. Acute effects of muscle vibration on elbow joint position sense in healthy young men: A randomized trial. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(36):e35017. doi:10.1097/MD.00000000000035017.
106. Khan MN, Cherukuri P, Negro F, Rajput A, Fabrowski P, Bansal V, et al. ERR2 and ERR3 promote the development of gamma motor neuron functional properties required for proprioceptive movement control. *PLoS Biol.* 2022;20(12):e3001923. doi:10.1371/journal.pbio.3001923.
107. Fouladi R, Rajabi R, Naseri N, Pourkazemi F, Geranmayeh M. Menstrual cycle and knee joint position sense in healthy female athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(8):1647-52. doi: 10.1007/s00167-011-1811-7.
108. Slauterbeck JR, Fuzie SF, Smith MP, Clark RJ, Xu K, Starch DW et al. The Menstrual Cycle, Sex Hormones, and Anterior Cruciate Ligament Injury. *J Athl Train.* 2002;37(3):275-278.

109. Aydoğ ST, Hasçelik Z, Demirel HA, Tetik O, Aydoğ E, Doral MN. The effects of menstrual cycle on the knee joint position sense: preliminary study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2005;13(8):649-53. doi: 10.1007/s00167-004-0604-7.
110. Faustino Lacerda de Souza R, Borges de Araujo Lima LA, Almeida Silveira Mendes TM et al. Implicit motor imagery performance and cortical activity throughout the menstrual cycle. *Sci Rep.* 2022;12:21385. doi:10.1038/s41598-022-25766-2.
111. Ikarashi K, Iguchi K, Yamazaki Y, Yamashiro K, Baba Y, Sato D. Influence of Menstrual Cycle Phases on Neural Excitability in the Primary Somatosensory Cortex and Ankle Joint Position Sense. *Womens Health Rep (New Rochelle).* 2020;1(1):167-178. doi:10.1089/whr.2020.0061.
112. Harriell K. The menstrual cycle does not influence joint position sense, joint kinesthesia, or dynamic balance. [Doctoral thesis]. Florida: University of Miami; 2010.
113. Wakkar A, Patil SP. Assessment of knee and ankle proprioception during the third trimester of pregnancy and postpartum period among primiparous women: An observational longitudinal study. *J Educ Health Promot.* 2022;11:241. doi:10.4103/jehp.jehp_311_22.
114. Buckinx F, Aubertin-Leheudre M. Sarcopenia in Menopausal Women: Current Perspectives. *Int J Womens Health.* 2022;14:805-819. doi:10.2147/IJWH.S340537.
115. Sopariwala D, Nguyen H, Narkar V. Estrogen-related Receptor Signaling in Skeletal Muscle Fitness. *Int J Sports Med.* 2023;44(9):609-617. doi:10.1055/a-2035-8192.
116. Collins BC, Arpke RW, Larson AA, Baumann CW, Xie N, Cabelka CA, et al. Estrogen Regulates the Satellite Cell Compartment in Females. *Cell Rep.* 2019;28(2):368-381.e6. doi:10.1016/j.celrep.2019.06.025.
117. Velders M, Schleipen B, Fritzscheier KH, Zierau O, Diel P. Selective estrogen receptor- β activation stimulates skeletal muscle growth and regeneration. *FASEB J.* 2012;26(5):1909-20. doi:10.1096/fj.11-194779.
118. Li S, Ma L, Huang H, Lou Z, Qi T, Huang Y, Zou Y, Zhou J. Loss of muscle mass in women with premature ovarian insufficiency as compared with healthy controls. *Menopause.* 2023;30(2):122-127. doi:10.1097/GME.0000000000002120.
119. Juppi HK, Sipilä S, Cronin NJ, Karvinen S, Karppinen JE, Tammelin TH, et al. Role of Menopausal Transition and Physical Activity in Loss of Lean and Muscle Mass: A Follow-Up Study in Middle-Aged Finnish Women. *J Clin Med.* 2020;9(5):1588. doi:10.3390/jcm9051588.
120. Liu P, Ji Y, Yuen T, Rendina-Ruedy E, DeMambro VE, Dhawan S, et al. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat. *Nature.* 2017;546(7656):107-112. doi:10.1038/nature22342.
121. Park YM, Jankowski CM, Ozemek C, Hildreth KL, Kohrt WM, Moreau KL. Appendicular lean mass is lower in late compared with early perimenopausal women: potential role of FSH. *J Appl Physiol (1985).* 2020;128(5):1373-1380. doi:10.1152/jappphysiol.00315.2019.
122. Clynes MA, Gregson CL, Bruyère O, Cooper C, Dennison EM. Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2):529-537. doi:10.1093/rheumatology/keaa755.

123. Colaïanni G, Storlino G, Sanesi L, Colucci S, Grano M. Myokines and Osteokines in the Pathogenesis of Muscle and Bone Diseases. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(4):401-407. doi:10.1007/s11914-020-00600-8.
124. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:121-45. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130203.
125. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):199-215. doi:10.1038/nrendo.2017.180.
126. Cauley JA. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids.* 2015;99(Pt A):11-5. doi:10.1016/j.steroids.2014.12.010.
127. Abate M, Schiavone C, Di Carlo L, Salini V. Prevalence of and risk factors for asymptomatic rotator cuff tears in postmenopausal women. *Menopause.* 2014;21(3):275-80. doi: 10.1097/GME.0b013e31829638e3.
128. Hansen M, Kjaer M. Sex Hormones and Tendon. *Adv Exp Med Biol.* 2016;920:139-49. doi:10.1007/978-3-319-33943-6_13.
129. Hedges VL, Ebner TJ, Meisel RL, Mermelstein PG. The cerebellum as a target for estrogen action. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(4):403-11. doi:10.1016/j.yfrne.2012.08.005.
130. Mosconi L, Berti V, Dyke J, et al. Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition. *Sci Rep.* 2021;11,10867. doi:10.1038/s41598-021-90084-y.
131. Christensen MS, Grey MJ. Modulation of proprioceptive feedback during functional electrical stimulation: an fMRI study. *Eur J Neurosci.* 2013;37(11):1766-78. doi:10.1111/ejn.12178.
132. Chaput M, Onate JA, Simon JE, Criss CR, Jamison S, McNally M, et al. Visual cognition associated with knee proprioception, time to stability, and sensory integration neural activity after ACL reconstruction. *J Orthop Res.* 2022;40(1):95-104. doi:10.1002/jor.25014.
133. Tulmac OB, Simsek G. Assessment of the effects of menopause on semicircular canal using the video head impulse test. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(6):939-945. doi: 10.1080/01443615.2020.1819213.
134. Xing L, Bao Y, Wang B, Shi M, Wei Y, Huang X, et al. Falls caused by balance disorders in the elderly with multiple systems involved: Pathogenic mechanisms and treatment strategies. *Front Neurol.* 2023;14:1128092. doi: 10.3389/fneur.2023.1128092.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY BELGESİ

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/297	
	PROTOKOL ADI	Menopozla Bağlı Propriyoseptif Duyu Değişimleri	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:14/05	Tarih:28.06.2021	
Fakültemiz Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'ün sorumluluğunda yapılması planlanan yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Büşra YAYLAK'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye		T.Ü. Dış Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye		T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.06.2021 tarih ve 14/05 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Menopoza bağlı proprioseptif duyu değişimleri
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Menopoza bağlı pozisyon algısı değişimleri
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
- **Araştırmanın amacı:** Çalışmamızın amacı, kadınlarda menopoza bağlı proprioseptif duyu değişimlerini incelemektir.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Bu çalışma yüksek lisans tezi olarak planlanmıştır. Araştırma kesitsel ve gözlemsel nitelikte olup katılımcılara herhangi bir tedavi uygulanmayacak, ilaç ya da madde verilmeyecektir. Herhangi bir girişim yapılmayacak, kan örneği toplanmayacaktır.
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 15 Haziran 2021 – 15 Haziran 2022
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 60 kişi
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Araştırmada propriosepsiyon değerlendirmesine yönelik açılı yeniden oluşturma ve eklem pozisyonu eşleştirme başlıkları altında diz ve ayak bileği eklemlerinizin pozisyonlanmasına

ilişkin ölçümler yapılacaktır. Size bu çalışma kapsamında herhangi bir ilaç veya kimyasal madde verilmeyecektir. Tedavi uygulanmayacaktır. Bu çalışmaya katılımınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- **Araştırmanın deneysel kısımları:**
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** Bu çalışmaya uygulanabilir değil. Çalışmada rastgele atanma bulunmamaktadır.
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Sizin bu çalışmaya davet edilme nedeniniz sağlıklı kabul edilmeniz, yaş ve menopozal durum açısından uygun olmanızdır.
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Menopozla ilişkili hormonal değişiklikler kişiyi düşmeye bağlı kırıklara yatkın hale getirir. Denge kaybı düşmeye yol açan önemli risk faktörlerindedir. Derin duyu (proprioepsiyon) ise dengenin sürdürülmesinde oldukça önem arz eder. Araştırmamızda menopoz ile derin duyu (proprioepsiyon) yöneten fizyolojik mekanizmaların birbiri ile ne kadar ilişkili olduğunu ortaya koymayı hedefliyoruz. Böylece eğer bir ilişki ortaya konulursa, bu dönemdeki kadınlara yönelik derin duyu eğitimleriyle düşmeleri önlemek mümkün olabilir.
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Sizin sorumluluğunuz, birlikte belirlediğimiz gün ve saatte derin duyu (proprioepsiyon) değerlendirmesine katılmanız, soru formlarındaki soruları büyük bir samimiyet ve doğrulukla yanıtmanızdır.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Bu çalışmaya katılmanız durumunda sizin için öngörülen, minimal risk kavramı üzerinde, herhangi bir risk bulunmamaktadır.
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Kişilerde günlük hayatın getirdiği riskler haricinde herhangi bir risk bulunmamaktadır. Gönüllülere invaziv herhangi bir girişim yapılmayacaktır.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Herhangi bir tedavi uygulanmayacağı için alternatif bulunmamaktadır.
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Uygulanabilir değil.
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Gönüllülere doğrudan veya dolaylı ödeme yapılmayacaktır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Araştırma ekibi açısından katılımınızın sona erdirilmesini gerektirecek bir durum bulunmamaktadır. Ancak, siz kendi isteğinizle çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılabilirsiniz. Çalışmaya katılımınız tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Araştırmadan elde edilen veriler, gönüllülerle paylaşılacaktır. Bu paylaşım, gönüllülerin sağladığı e-posta adresleri üzerinden ve telefon numaraları üzerinden gerçekleştirilebilir.

- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:**
Fzt. Büşra Yaylak -
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:**
Sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum.

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- **Gönüllünün; (El yazısı ile)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- **Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)**

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- **Açıklamaları yapan araştırmacının**

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

EK 3: KATILIMCI DEĞERLENDİRME FORMU

KATILIMCI DEĞERLENDİRME FORMU

Adı Soyadı:			
Yaş:		Boy-Kilo	
Cinsiyeti:		Meslek:	
Doğum tarihi:		Çalışma durumu:	
Medeni durumu:		Telefon:	
Öğrenim durumu:		Adres:	

Kronik hastalık: (SVO, HT, kalp, diyabet vb.)	
İlaç kullanımı:	
Sigara/Alkol:	
Doğum kontrol yöntemi kullanımı:	
Adet düzensizliği:	
Menopozda ise;	
Menopoz yaşı:	
Menopoz süresi:	
Kemik erimesi:	
HRT alımı (varsa ne kadar süreyle/en son ne zaman aldığı):	

PROPRİOSEPSİYON ÖLÇÜMLERİ (Açı Yeniden Oluşturma)

DİZ	AYAK BİLEĞİ
1. Ölçüm ve sapma açısı:	1. Ölçüm ve sapma açısı:
2. Ölçüm ve sapma açısı:	2. Ölçüm ve sapma açısı:
3. Ölçüm ve sapma açısı:	3. Ölçüm ve sapma açısı:
Ortalama Ölçüm:	Ortalama Ölçüm:

PROPRİOSEPSİYON ÖLÇÜMLERİ (Eklem Pozisyonu Eşleştirme)

DİZ	AYAK BİLEĞİ
1. Ölçüm ve sapma açısı:	1. Ölçüm ve sapma açısı:
2. Ölçüm ve sapma açısı:	2. Ölçüm ve sapma açısı:
3. Ölçüm ve sapma açısı:	3. Ölçüm ve sapma açısı:
Ortalama Ölçüm:	Ortalama Ölçüm:

ÖZGEÇMİŞ

BENZERLİK RAPORU

 Turnitin Orijinallik Raporu

YL Tez Büşra Uysal tarafından
Yüksek Lisans Tez (Yüksek Lisans) den

29-Ara-2023 09:12 +03' de işleme
kondu
NUMARA: 2265432599
Kelime Sayısı: 10976

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%5	Internet Sources: %4 Yayıncılar: %1 Öğrenci Ödevleri: %2

kaynaklar:

- 1 < 1% match (03-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/282005/yokAcikBilim_10180521.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 2 < 1% match (04-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/274411/yokAcikBilim_149348.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 3 < 1% match (01-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/165833/yokAcikBilim_365140.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 4 < 1% match (15-Haz-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/488610/yokAcikBilim_10217757.pdf?sequence=-1
- 5 < 1% match (02-Eki-2022 tarihli internet)
https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/400523/yokAcikBilim_10149579.pdf?isAllowed=y&sequence=-1
- 6 < 1% match (27-Ara-2023 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Trakya University on 2023-12-27](#)
- 7 < 1% match (03-Ara-2019 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Trakya University on 2019-12-03](#)
- 8 < 1% match (22-May-2017 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Trakya University on 2017-05-22](#)
- 9 < 1% match (11-May-2015 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Ankara University on 2015-05-11](#)
- 10 < 1% match (04-Eyl-2014 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Istanbul Aydın University on 2014-09-04](#)
- 11 < 1% match (20-Tem-2023 tarihli internet)
<https://abis-files.gazi.edu.tr/avesis/9cd604f6-7c8e-417b-ad3e-4c8203edce70?AWSAccessKeyId=XSO45GTNG2LKZD8YO90K&Expires=1689884577&Signature=as8CE20dEnccl1zYFGPvN%2ByF0fA%3D>
- 12 < 1% match (08-Eki-2022 tarihli internet)
<http://acikerisim.pau.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11499/45714/Merve%20Bali.pdf?isAllowed=y&sequence=1>
- 13 < 1% match (07-Oca-2019 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Bahcesehir University on 2019-01-07](#)
- 14 < 1% match (13-Nis-2023 tarihli öğrenci ödevleri)
[Submitted to Ege Üniversitesi on 2023-04-13](#)
- 15 < 1% match (26-Eyl-2022 tarihli internet)
<https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1433926>
- 16 < 1% match (22-Nis-2021 tarihli internet)
<https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1239975>
- 17 < 1% match (20-Şub-2021 tarihli internet)
<http://docplayer.biz.tr/2204241-2010-yili-mezunlari-tez-ozetleri-ii-anatomi-anabilim-dali.html>