



T.C.SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GAZİOSMANPAŞA TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**CERRAHİ MENOPOZA GİREN HASTALARLA DOĞAL MENOPOZA GİREN
HASTALAR ARASINDA CİNSEL FONKSİYONLARIN VE YAŞAM KALİTESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Nazime Binnur Cömert

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2019



T.C.SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GAZİOSMANPAŞA TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**CERRAHİ MENOPOZA GİREN HASTALARLA DOĞAL MENOPOZA GİREN
HASTALAR ARASINDA CİNSEL FONKSİYONLARIN VE YAŞAM KALİTESİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Nazime Binnur Cömert

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Süleyman SALMAN

İSTANBUL/2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca derin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, meslek hayatım boyunca hep örnek alacağım, hocamız ve klinik şefimiz Sayın Doç. Dr. Süleyman SALMAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tecrübeleriyle bize ışık tutan Yavuz Tahsin AYANOĞLU, Eflatun Faruk ÖZDEMİR ve Işık AKIN'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, yetişmemiz için hiçbir karşılık beklemezsiniz tüm tecrübeleri bizlere aktaran değerli uzman doktorlarımıza,

Eğitim süresince derdimizi, tasamızı, kahrlarımızı, ekmeğimizi, nutellamızı bir ettiğimiz asistan arkadaşlarıma,

Bitmek bilmeyen çalışma saatlerinde yardımlarıyla nefes almamızı sağlayan ebe ve hemşire arkadaşlarımıza, bize hep yardım eden hastane personellerimize,

En umutsuz olduğum zamanlarda dahi beni ayağa kaldırmayı başaran, öncelikle doktor, sonrasında uzman olmam için elinden geleni yaparak kendinden önce beni tutananneme, sevgisiyle beni her zaman huzurlu ve güvende hissettiren babama,

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr. Nazime Binnur Cömert

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Menopoz Tanımı ve Sınıflandırması	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Sınıflandırma	3
2.2. Menopoz Endokrinolojisi	4
2.3. Menopozda Klinik	6
2.3.1. Belirtiler	8
2.3.2. Klinik Değerlendirme	13
2.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı	15
2.4. Menopozda Tedavi	18
2.4.1. Hormon Replasman Tedavisi	19
2.4.2. Diğer Tedaviler	27
2.5. Menopozda Yaşam Kalitesi ve Cinsel Fonksiyon.....	28
2.5.1. Menopozda Yaşam Kalitesi	28
2.5.2. Menopozda Cinsel Fonksiyon	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33

4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ.....	44
KAYNAKÇA.....	45



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Kadınlarda reproduktif yaşlanmada STRAW (Kadınlarda Reprodüktif Yaşlanma Atölyesi) evreleme sistemi	8
Tablo 2: Cerrahi ve doğal nedenle menopoza giren kadınların demografik değerleri	36
Tablo 3: Yaş ve VKİ ile sf36 ve ACYÖ arasında yapılan korelasyon analizi	36
Tablo 4: Cerrahi ve doğal nedenle menopoza giren kadınların eğitim düzeylerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 5: Cerrahi ve doğal nedenle menopoza giren kadınların demografik ve sf36, ACYÖ değerleri.....	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Menopozal geçiş başlangıcında FSH, LH, E2 ve INH konsantrasyonları18



SİMGE VE KISALTMALAR

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
ACYÖ	: Arizona Cinsel Yaşam Ölçeği
AMH	: Anti-Mülleryen Hormon
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Östradiol
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
HDL	: Yüksek Dansiteli lipoprotein
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
INH	: İnhibin
IU	: Uluslararası Ünite
KVH	: Kardiovasküler hastalıklar
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Lüteinize Edici Hormon
M.Ö.	: Milattan Önce
NAMS	: Kuzey Amerika Menopoz Derneği
PKOS	: Polikistik Over Sendromu

- SAT** : Son Adet Tarihi
- SERM** : Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri
- SF-36** : 36 Maddeli Kısa Form Sağlık Anketi
- SHBG** : Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
- STRAW** : Kadınlarda Reprodüktif Yaşlanma Atölyesi
- SWAN** : Ulus Çapında Kadın Sağlığı Çalışması
- TSH** : Tiroid Stimüle Edici Hormon
- VKİ** : Vucut Kitle İndeksi
- WHI** : Kadın Sağlığı Girişimi

ÖZET

Amaç: Menopoza bağlı yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesinde değişiklikler olmaktadır. Özellikle son yıllarda menopozdaki hastalarda yaşam kalitesini artırmaya yönelik araştırmalar artmıştır. Çalışmamızda cerrahi menopoza giren hastalar ile doğal menopoz hastaları arasında cinsel yaşam ve yaşam kalitesi skorları karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Bu çalışma 2014-2019 tarihleri arasında kesitsel kontrol olarak yapılmıştır. Jinekoloji polikliniğine başvuran ve histerektomi kararı alınan hastalara öncelikli olarak endikasyon koşullarına göre abdominal histerektomi ve bilateral ooferektomi yapılan ve cerrahi menopoza giren 92 , herhangi bir medikal hastalığı olmayan ve doğal nedenlerle menopoza giren 90 kadın olmak üzere toplam 182 hasta dahil edildi. Cerrahi nedenlerle menopoza giren kadınların preoperatif SHORT FORM-36 yaşam kalitesi ölçeği (sf36) ve Arizona cinsel yaşantılar ölçeği (ACYÖ) değerleri postop 6. Ay sf36 ve ACYÖ değerleri ile kıyaslandı. Cerrahi nedenle menopoza giren kadınların postop 6. Ay sf36 ve ACYÖ değerleri doğal menopoz grubu ile kıyaslandı. Bulgular, SPSS 15. Versiyon ile değerlendirildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde pearson ki-kare, Fischer exact test; numerik verilerin değerlendirilmesinde student-test, paired sample t test, çoklu grupların değerlendirilmesinde ANOVA testi kullanıldı p< 0,05 anlamlı olarak kabul edildi .

Bulgular: Doğal nedenlerle menopoza giren kadınların ortalama sf 36 değeri 91.13±8.75 , cerrahi nedenle menopoza giren kadınların ortalama sf36 değeri ise 88.09±8.83 idi; doğal menopoz grubunda sf36 değerlerinin cerrahi menopoz grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.05). Doğal nedenlerle menopoza giren kadınların ortalama ACYÖ değeri 17.011±3.92 , cerrahi nedenle menopoza giren kadınların ortalama ACYÖ değeri ise 18.80±4.68 idi; doğal menopoz grubunda ACYÖ değerlerinin cerrahi menopoz grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (p<0.05).

Sonuç: Yaş ve VKİ arttıkça SHORT FORM-36 (sf36) yaşam kalitesi değerlendirme ölçeği değerlerinde anlamlı azalma ve Arizona cinsel yaşantılar ölçeği (ACYÖ) değerlerinde anlamlı artış görüldü. Eğitim düzeyi arttıkça sf36 değerlerinde

anlamli artiş ve ACYÖ değerlerinde anlamli azalma olduğunu gözlemledik. Parite düzeyi ile anlamli bir ilişki saptamadık. Doğal nedenlerle menopoza giren kadınlarda sf36 ve ACYÖ sonuçlarında cerrahi menopoz grubuna göre anlamli pozitif farklılık olduğunu gördük.

Anahtar kelimeler: Cerrahi menopoz,doğal menapoz,cinsel fonksiyon.



ABSTRACT

Aim: Changes in quality of sexual life and quality of life may occur due to menopause. In recent years, number of researches aimed at improving the quality of life in menopausal patients have increased. In our study, sexual life and quality of life scores were compared between patients who underwent surgical menopause and natural menopause.

Methods: This study was carried out as a cross-sectional control study between years of 2014-2019. A total of 182 patients who applied to the gynecology outpatient clinic and decided to have hysterectomy were included primarily as accordance to indications. 92 of them selected from the patients who underwent abdominal hysterectomy and bilateral oophorectomy and have surgical menopause, and 90 of them selected from the patients who did not have any medical disease and have natural reasons for menopause. Preoperative SHORT FORM-36 quality of life scale (sf36) and Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) values of women who had menopause due to surgical reasons were compared with sf36 and ASEX values at postoperative 6th month. Sf36 and ASEX values obtained at postoperative 6th month from women who had surgical menopause were compared with the natural menopause group. Results were evaluated with SPSS Version 15. In the evaluation of categorical data, Pearson chi-square test and Fisher exact test; in numerical data, student test and paired sample t test; and in multiple groups, ANOVA test were used. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: The mean sf 36 value of women who entered menopause due to natural causes was 91.13 ± 8.75 and the mean sf36 value of women who entered menopause due to surgery was 88.09 ± 8.83 ; sf36 values were significantly higher in the natural menopause group compared to the surgical menopause group ($p < 0.05$). The mean ASEX value of menopausal women due to natural causes was 17.011 ± 3.92 , and the mean ASEX value of women entering menopause for surgical reasons was 18.80 ± 4.68 ; In the natural menopause group, ASEX values were significantly lower than in the surgical menopause group ($p < 0.05$).

Conclusion: In accordance to increasing age and BMI, it can be clearly seen that values of SHORT FORM-36 (sf36) quality of life assessment scale decreased and Arizona sexual experience scale (ASEX) increased significantly. As increasing education level, we observed a significant increase in sf36 values and a significant decrease in ASEX values. We did not find any significant relationship with parity. We have concluded that sf36 and ASEX values were significantly different in positive way in natural menopause compared to surgical menopause group.

Keywords: Surgical menopause, natural menopause, sexual function.



1. GİRİŞ

Menopoz orta yaş kadınlarda beynin ve bedenin, endokrin bezlerde meydana gelen değişikliklere olan hassasiyetine bağlı olarak gelişen bir süreçtir. Yaşam süresi uzadıkça kadınların menopozda geçirdiği sürelerde uzamıştır. Overlerden siklik hormon salgılanmasının azalmasıyla oluşan doğal menopoz, genellikle 45-55 yaşlarında ortaya çıkar. Menopozdan 2-6 yıl öncesi premenopozal dönem 6-8 yıl sonrası postmenopozal dönem olarak tanımlanmaktadır. Doğal ya da overlerin alınması ile cerrahi olarak ortaya çıkan menopoz, kadın cinselliği üzerine sıklıkla negatif etkilerin görüldüğü anatomik, fizyolojik ve psikolojik bir süreçtir (1; 2; 3)

Fertil dönem boyunca cinsel hormonlar, kadınların cinsel işlevliliğinin baş etmenleridir. Menopoz, östrojen ile androjen eksikliğinden kaynaklı etkilerin cinsel işleve bağlı dokuları da kapsayan çoklu sistem belirtileri ile kendini dışa vuran bir dönüm noktasıdır(3; 4).

Postmenopozal kadınlar arasında kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun görülme sıklığı %50'ler seviyesindedir (5). Menopozal dönemde yaşanan fiziksel değişimler cinsel fonksiyonu olumsuz yönde etkileyebilir (6; 7; 8). Östrojen seviyelerindeki uzun süreli azalma vajinal kuruluğa, vajinada somatik değişikliklere, vasküler ve ürogenital sistem değişikliklerine, kemik kaybına, duyu-durum ve uyku bozukluklarına ve bilişsel fonksiyonlarda azalmaya neden olabilir, bazı kadınlar cinsel uyarımda, lubrikasyonda ve orgazm olmada azalma gibi problemlerden yakınlabilirler (6; 7; 9).

Histerektomi endikasyonu olan 40-55 yaş arası hastalarda profilaktik ooferektomi sık yapılan bir operasyondur. Ancak bu operasyonunun hastanın yaşam kalitesi ve özellikle de cinsel fonksiyonlar üzerine etkileriyle ilgili yayınlar çeliskilidir. Yaptığımız çalışmada cerrahi ve doğal menopozun cinsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmekte olup cerrahi endikasyonların tekrar değerlendirilmesi açısından klinisyenlere yol gösterici olması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menopoz Tanımı ve Sınıflandırması

2.1.1. Tanım

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bu konudaki komitesinin önerdiği ve yaygın olarak kabul gören tanıma göre ovaryum aktivitesinin yitirilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır(10). Kadınların adet kesilmelerinin 50 yaş civarında olduğu bilgisine ilk olarak Aristo'nun M.Ö. 322 yılında yazdığı "Historia Animalium" kitabında rastlanılmıştır. Menopoz; Yunanca men (ay) ve pauso (kesilme, durma) kelimelerinden türetilmiştir. Fizyolojik olarak menopoz, foliküler fonksiyonların kaybı sonucu östrojen hormon salınımındaki azalma ile bağlantılıdır (11). Klinik uygulamada en son menstruasyonun görülmesinden sonra bir yıl geçtikten sonra konulan tanının ismidir (12).

Yunanca bir kelime olan klimakterium "merdiven basamağı" anlamı taşımaktadır. Klimakterium, üreme çağındaki kadınlarda over fonksiyonlarındaki azalma ile üreme yetisinin ortadan kalktığı çağa geçtiği bir yaşam dönemidir. Bu dönemde gözlemlenen en belirgin sonuç menstruasyonun kesilmesi diğer bir deyişle menopozdur. Kadın yaşamının bir diğer dönemi olan yaşlılığa geçişin başlangıç noktası olarak gösterilen, klimakterik dönem içinde bulunan "menopoz dönemi" kadınlar için mutlak yaşanacak süreçlerden biridir. Menopoz ve klimakterium bazen eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Oysa klimakterik dönem 40-45 yaşlarında başlar ve yaşlılık dönemine geçiş yaşı olarak bilinen 65 yaşa kadar sürer. Menopoz, klimakterik süreçte yer alan menstruasyonun kesilmesi olayıdır ve 40-50 yaş diliminde meydana gelir (13; 14; 15).

Klimakterik döneme geçiş sürecinde görülen değişikliklerin bilinen nedenleri; overlerin atrofisi ve foliküler atrezi nedeni ile fonksiyonlarını kaybetmesidir. Foliküllerin atreziye uğraması fetal hayat itibari ile başlayıp, menopoz dönemine kadar devam eden bir olaydır. Gonadlarda gerçekleşen yaşlanma, folikül ömrü, prenatal oosit rezervi ve oosit sayısı önemlidir. Ovulasyon 40'lı yaşlarda azalmaya başlamakla birlikte, 15 yıl içindeki süreçte overlerin üreme fonksiyonlarının

kaybolduğu görölür. Bununla birlikte, plazma östrojen miktarı azalır, FSH yoğunluğu artar, LH'da değişiklik gerçekleşmeyebilmektedir (16).

Klimakterik dönem premenopoz dönemi, menopoz dönemi, perimenopoz ve postmenopoz dönemi olmak üzere birbirini takip eden dört dönem içermektedir (13). İlk menopozal semptomların belirginleştiği dönem premenopoz dönemidir. Menopoz dönemi en son menstruasyonun görüldüğu ve sonlandığı dönemdir. Menopoz öncesinde görülen geçiş dönemini ve menopozdan sonraki ilk yılı kapsayan dönem perimenopoz dönemidir. Postmenopoz dönem ise menopoz döneminden bir yıl sonra başlayıp yaşlılık dönemi başına kadar devam eden dönemdir (17).

2.1.2. Sınıflandırma

Menopoz yaşı; yaşanan coğrafya, menarş yaşı, beslenme, psikolojik faktörler, kalıtım, gelişmişlik düzeyi, evlilik, doğurganlık, ırk, çalışma durumu, kontraseptif ve sigara kullanımı, genital faktörler, sosyokültürel ve sosyoekonomik durumlar gibi birçok faktörden etkilenmektedir (18).

Menopoz, başlangıç yaşı ve oluş biçimine göre iki şekilde sınıflandırılabilir.

Başlangıç yaşına göre: Menopoz, erken, normal ve geç menopoz olarak sınıflandırılır.

- **Erken Menopoz:** 40 yaşından önce bilinmeyen nedenlerle ortaya çıkan ovarian yetmezlik nedeni ile adetten kesilme "erken menopoz" veya "prematür menopoz" şeklinde isimlendirilir. Görülme oranı yaklaşık %4'dür. Ooferektomi, aşırı radyasyon, uzun süreli emzirme, ciddi şişmanlık, sık gebelik, kürtaj ve düşükler erken menopoza sebep olan durumlardır (19; 20).
- **Normal menopoz:** Menstruasyonun kalıcı olarak sonlanması olayının ortalama 45 ile 54 yaşları arasında gerçekleşmesidir (20).
- **Geç menopoz:** Menstruasyon döngüsü 55 yaş sonrasında hala gerçekleşiyorsa geç menopozdan söz edilir (20).

Oluş biçimine göre: Doğal ve cerrahi menopoz olarak sınıflandırılır.

- **Doğal Menopoz:** Foliküllerin tükenmesi ile menstruasyonun durması olayı fizyolojik menopozdur. Overlerde morfolojik ve fonksiyonel değişimler gözlenir. 40- 50 yaş arası kadınlarda menstruasyonun sonlanması bu dönemin en belirgin olayıdır (21; 15).
- **Cerrahi menopoz:** Çeşitli nedenlerle histerektomi ile birlikte ya da sadece overlerin çift taraflı cerrahi ile çıkartılması sonucu gelişen menopozdur. Histerektomi ile birlikte ooferektomi yapılmadı ise kadın menopoza girmez. Doğal menopozda ffoliküllerin tükenme süreci yavaş gerçekleştiği için vücut bu duruma kolay uyum sağlarken; cerrahi menopozda ise bu durum ani gerçekleştiği için menopoz semptomları doğal menopoza göre daha şiddetlidir. Menopoz olayı radyasyon veya kemoterapi uygulamaları sonrasında görülebilmektedir. Radyasyonun overlerdeki etkisi menopoz olayını geri dönüşümsüz olarak sonlandırırken, kemoterapide bu durum kullanılan ilacın etkisine bağlı olarak çoğunlukla birkaç yıl sonra düzelmektedir(13; 15; 22).

2.2. Menopoz Endokrinolojisi

Menopozal geçiş (perimenopoz) menstruel bozukluğa göre erken ve geç fazlara bölünmüştür. Bu olaylar değişken bir zaman periyodunda oluşur ve hipoöstrojenizmle devam eden hızlı bir oosit azalması vardır(23).

Yumurtalıklarda doğumdan menopozun başlangıcına kadar belirgin değişiklikler olur. Primordial foliküllerin sayısı olarak en fazla olduğu dönem 20. gebelik haftasıdır (20. hafta civarında 6-7 milyona ulaşır). Bundan sonra 37 yaşına kadar, belli bir hızla atreziye uğrarlar, 37 yaş ve menopoz arasında primordial foliküllerdeki azalma belirgin olarak daha hızlıdır ve 1000 folikül kalana kadar devam eder. Bu kalan foliküller de yapı olarak atretiktir. Folikül sayısı azaldıkça, premenopozal dönemde kalan foliküllerin FSH uyarısına direnci artmaktadır(23; 24; 25; 26).

Kadınlar 40'lı yaşlara geldiğinde anovulatuvar sikluslar görülmeye başlar siklus uzunluğu artar. Düzensiz sikluslar, menopozdan 2 -8 yıl önce başlar. Her

siklusta daha az folikül gelişir ve sonunda foliküller tükenir. Siklus uzunluğunu foliküler fazın uzunluğu belirler. Premenopozal menstrüel siklus değişiminin habercisi, artmış FSH ve azalmış inhibin düzeyidir. E2 (Östradiol) ve LH düzeyleri ise henüz değişmemiştir(27). Östradiol düzeyleri foliküler gelişme sona erene kadar, normal sınırlarda kalır. FSH ve inhibin değişimi ters orantısı, bize inhibinin folikül durumunu gösteren en önemli belirteç olduğunu göstermektedir. Overyan foliküllerdeki inhibin sekresyonundaki düşüş 35 yaş civarı başlar, fakat 40 yaşından sonra hızlanır. Bu durum yaşlanmayla birlikte fekondabilitedeki azalmayla kendini gösterir. Postmenopozal dönemde gonadotropinleri baskılamadaki yetersizliğin ana sebebi inhibinin azalmasıdır(24; 25; 27; 28; 29). Daha ileri dönemlerde overdeki direncin daha da artması ile folikülogenez tamamen yavaşlar ve östradiol düzeyi ovulasyonu sağlayan LH pikine imkan vermeyecek seviyelere iner. Böylece anovulatuvar sikluslar ortaya çıkar. Olay ilerledikçe FSH'nın yanı sıra LH seviyelerinde de artış başlar ve 40 IU/L'ye ulaştığında ise folikül gelişiminin tamamen durduğu gözlenir. İşte menopoz dediğimiz son adet bu dönemde görülür(23).

Cerrahi menopozlarda ise serum FSH ve LH değerleri postmenopozal düzeylere yaklaşık bir ay sonra ulaşır. Menopoz döneminde 40 IU/l'nin üzerine çıkan serum FSH ve LH değerleri, menopozdan 1- 3 yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaşır ve daha sonra yavaş yavaş azalarak yaşlılıkta en alt seviyesine inerler. Yarılanma ömrü uzun olan FSH (yarılanma ömrü 4 saat), LH'dan (yarılanma ömrü 30 dakika) daha sonra azalmaya başlar. Sonuçta LH'dan hafifçe yüksek düzeylerde seyreder(23; 24; 27; 30).

Her ne kadar, endokrin ve menstrüel fonksiyonlarda, menopozdan 3 yıl öncesine kadar bazı değişiklikler olsa da; ovaryen östrojen üretimindeki asıl azalma menopozdan 6 ay öncesine kadar oluşmaz. Reprodüktif dönemde serum östradiol düzeyi siklus gününe göre 40-450 pg/ml arasında değişir, ortalama 24 saatlik salınım miktarı ise 350 mikrogramdır. Postmenopozal dönemde ise düzeyi 10-20 pg/ml'ye, 24 saatlik salınım miktarı 24-45 mikrograma iner. Bu düşüşteki en büyük pay E2'nindir. Sirkadiyen ritm yoktur ve E2'nin metabolik klerensi üçte bir oranında

eksilmiştir. Söz konusu olan E2 nin en büyük kaynağı adrenal bezlerden salınan testosteron ve östrondur. Esas kaynak E1 in periferde E2'ye dönüşümüdür(23).

Postmenopozal dönemdeki östrojenin büyük bir kısmı, östrondur (E1). E1/E2 oranı E1 lehine artış gösterir. E1 değerleri sirkadiyen ritm gösterir, en yüksek değerler sabahlarıdır. Adrenal bezlerden doğrudan E1 salınımı fazla değildir. Östron büyük oranda androstenedionun (AS) periferik aromatisasyonu ile sentezlenir(23; 24; 25; 28).

Östron albümine zayıf bağlandığı ve seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanmadığı için daha hızlı klirens sahiptir. Yaş ilerledikçe adrenal glandın yaşlanmasına bağlı olarak dehidroepiandrosteron(DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerinin azalmasına rağmen, adrenal östrojen, androstenedion ve testosteron salınım düzeyleri genelde sabit kalır(23; 24; 25; 28; 31).

Doğal menopoz yaşından önce yapılan oofektomi hormonal dinamikleri dramatik olarak etkiler. 5 -10 yılda progresif olarak oluşacak geçiş yerine, vücut overyan östrojen, progesteron ve androjenlerin akut eksikliğiyle karşılaşır. Judd ve arkadaşları postmenopozal oofektomi sırasında over venindeki hormon düzeylerine bakmışlar ve yüksek miktarlarda testosteron ile orta derecede androstenedion düzeyleri bulmuşlardır. Over veni ile periferik venden bakılan östrojen düzeyleri arasında çok az bir fark olması overyan östrojen sekresyonunun minimal olduğunu göstermektedir(23; 32).

Overyan steroid üretimi kaybının adrenal üretim ve periferik konversiyon tarafından kompanse edilip edilmediği tartışmalıdır. Serum gonadotropin seviyeleri oofektomi sonrası progresif olarak artar ve cerrahiye takiben 1 ay içinde klasik menopozal seviyeye genellikle ulaşır(33). Oofektomiden 20 gün sonra FSH'nın 70 IU/l'nin, LH'nin ise 50 IU/l'nin üzerine çıktığı gösterilmiştir(23; 34).

2.3. Menopozda Klinik

Doğal menopoz menstrual periyotların kalıcı olarak kesilmesi olarak tanımlanmakta olup bu durum retrospektif olarak bir kadının başka belirgin patolojik

veya fizyolojik neden olmaksızın 12 ay boyunca adet olamamasıyla belirlenmektedir. Normal kadınlarda medyan menopoz yaşı 51.4 yaş olarak belirlenmiştir ve menopoz, hipoöstrojenemi ve yüksek FSH konsantrasyonlarına yol açacak düzeyde over folikülerinde tam veya tama yakın azalmanın bir göstergesidir(35). 40 yaş altı menopoz gelişimi anormal kabul edilebilir ve primer (prematür) ovaryan yetmezliği düşündürür. Menopozal geçiş veya perimenopoz, menopozdan önce, reproduktif çağdan sonra meydana gelir ve düzensiz menstrual sikluslar, endokrin değişiklikler ve sıcak basmaları gibi belirtilerle karakterizedir(36).

Menopozal geçiş veya perimenopoz, son adet tarihinden (SAT) ortalama dört yıl önce başlar ve bir kadının yaşam kalitesini etkileyebilecek bir takım fizyolojik değişiklikleri barındırır. Düzensiz menstrual sikluslarla ve belirgin hormonal fluktuasyonlarla karakterize olup sıklıkla sıcak basmaları, uyku düzensizlikleri, mood semptomları ve vajinal kuruluk eşlik eder(37; 38). Ek olarak, lipitlerdeki değişiklikler ve kemik kaybının başlaması uzun dönem sağlık açısından önemli değişiklikleri beraberinde getirmektedir(39).

Klinik menopozdan önce yaklaşık olarak tüm kadınlarda menstrual düzensizlikler ve hormonal dalgalanmalar meydana gelir; kadınların %80'ine kadar sıcak basmaları gelişebilir (en sık görülen menopozal semptom), ancak kadınların yalnızca %20-30'u bu durum için medikal tedavi arayışındadır(36).

Menopozal geçiş süreciyle ilişkili klinik ve endokrin bulgulara dair var olan bilgilerin büyük bölümü orta yaş kadınlar üzerinde yürütülmüş kohort çalışmalarından elde edilmiştir(40; 41; 42; 43; 44). Bu kohort çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak bir evreleme sistemi geliştirilmiştir ve günümüzde bu sistem reproduktif yaşlanmanın karakterizasyonunda altın standart değerlendirme yöntemi kabul edilmektedir (Tablo 1)(45).

Tablo 1.Kadınlarda reproduktif yaşlanmada STRAW (Kadınlarda Reproduktif Yaşlanma Atölyesi) evreleme sistemi

Evreler	Menarş			SAT (0)						
	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminoloji	Reproduktif Dönem			Menopozal Geçiş Dönemi			Postmenopoz			
	Erken	Zirve	Geç	Erken	Geç	Perimenopoz	Erken			Geç
Evre süresi	Değişken			Değişken	1-3 yıl		2 yıl (1+1)	3-6 yıl	Kalan ömür boyu	
Ana Kriterler										
Menstrüel sıklıklar	Değişken-düzenli	Düzenli	Düzenli	Menstrüel akışta ince değişiklikler	Değişken süre: ardışık siklus sürelerinde kalıcı olarak ≥ 7 gün fark	≥ 60 gün amenore dönemleri				
Destekleyici Kriterler										
Endokrin FSH AMH İnhibin B			Düşük	Değişken Düşük	↑Değişken Düşük	↑> 25 IU/L Düşük	↑Değişken Düşük	Dengelenir Çok düşük		
Antral folikül sayısı			Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Çok düşük	Çok düşük		
Tanımlayıcı Karakteristikler										
Belirtiler						Olası vazomotor belirtiler	Yüksek olasılıkta vazomotor belirtiler			Ürogenital atrofi belirtilerinde artış

2.3.1. Belirtiler

Menopozal geçiş/perimenopoz döneminin ve erken postmenopozal yılların ayırıcı belirtisi sıcak basmalarıdır. Kadınlarda vajinal kuruluk, uyku bozuklukları ve yeni başlangıçlı depresyon gibi menopozal geçiş ile ilişkilendirilebilecek diğer belirtilerde görülebilmektedir(46).Eklem ağrısı, hafıza kaybı gibi diğer belirtilerin menopoz ile ilişkisi tam olarak netleştirilememiştir.

Sıcak Basması: Menopozal geçiş ve menopoz esnasında en sık karşılaşılan belirti sıcak basmasıdır (vazomotor semptom olarak da adlandırılır) ve bazı kültürlerde kadınların %80'ine kadar bir oranda görülebilmektedir (47; 46; 48; 49). Ancak, kadınların yalnızca yaklaşık %20-30'u tedavi için medikal destek arayışındadır (50; 51; 52). Bazı kadınlarda, geç reproduktif çağlarındaki mens tarihleri civarında ilk kez sıcak basmaları gelişebilmektedir. Menopozal geçiş boyunca belirtiler çok daha sık hale gelir ve erken dönemde yaklaşık %40 düzeyinden geç menopozal geçiş ile erken postmenopozal dönemlerde %60-80 düzeyinde görülebilmektedir. Sıcak basmaları gece oluştuğunda kadınlar bu durumu tipik olarak "gece terlemesi" şeklinde tanımlayabilirler(53).

Sıcak basması tipik olarak üst göğüs ve yüzde ani sıcaklık hissiyatı olarak başlayıp hızla tüm vücuda yayılır. Sıcaklık hissiyatı 2-4 dakika sürer, sıklıkla yoğun terleme ve bazen çarpıntı ile ilişkilidir ve bazen titreme, kaygı hissiyatı eşlik edebilir(54). Sıcak basması günde bir veya ikiden saatte bir düzeyine kadar geniş bir sıklık aralığında görülsede genellikle günde birkaç kez gelişir. Sıcak basmaları özellikle gece sıktır(55).

Sıcak basmaları olan kadınların %80'inden fazlasında belirtiler bir yıldan uzun sürmektedir(56). Tedavisiz bırakıldığında, sıcak basması kadınların büyük çoğunluğunda başlangıçtan 4-5 yıl içerisinde spontan olarak ortadan kalkar. Ancak, bazı kadınlarda bu belirti yıllarca sürebilmektedir, bu bağlamda kadınların %9'unda 70 yaş üzerinde kalıcı belirtiler rapor edilmiştir(57).

Uyku Bozuklukları: Sıcak basmasının rahatsız edici bir özelliği, geceleri gündüz olduğundan daha yaygın olmaları ve uyku kalitesinin bozulması ile ilişkilendirilmeleridir. Ancak, kadınlar sıcak basması olmadan bile uyku bozuklukları yaşayabilmektedir. Uyumada zorlanma tahmini prevelansı erken dönem menopoz geçişinde %32-40 oranında bulunmuşken bu oranın geç dönemde artış göstererek %38-46 düzeyine çıktığı tespit edilmiştir (36; 49; 58).

Anksiyete ve depresyon belirtileri de uyku bozukluklarına katkı sağlayabilir; yapılan bir çalışmada bu belirtilerin sübjektif uyku bozukluklarının ön belirteçleri olduğu tespit edilmiştir (59). Ek olarak, sıcak basmaları olan perimenopozal kadınların deprese olmaya yatkın olduğu belirtilmektedir (60; 61). Primer uyku bozuklukları da bu popülasyonda yaygındır. Uyku bozukluğu olan 44-56 yaş arası 102 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada %53'ünde uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu veya her ikisinin bulunduğu tespit edilmiştir (59).

Bu verilere dayanarak, uyku bozukluğu olan peri veya postmenopozal kadınlarda vazomotor belirtilerin tedavisi uyku bozukluklarını azaltabilir, ancak primer uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon gibi uykuyu etkileyen pek çok olumsuz durum göz önünde bulundurulduğundabu yaklaşım tüm uyku sorunlarını ortadan kaldırmayabilir(59).

Depresyon: Yapılan çalışmalarda, premenopozal yılları ile kıyaslandığında menopozal geçiş esnasında kadınlarda yeni başlangıçlı depresyon riskinin önemli düzeyde arttığı ortaya konulmuştur (62; 63; 64). Bu risk erken postmenopoz döneminde azalmaktadır(65).

Vajinal Kuruluk: Vajina ve üretranın epitelini östrojene bağımlı dokulardır ve östrojen eksikliği vajinal epitelin incelmeye neden olur. Bu durum vajinal atrofiye (atrofik vajinit) yol açarak, vajinal kuruluk, kaşınma ve sıklıkla dispareni belirtilerine neden olur. Vajinal kuruluk prevalansı yapılan bir çalışmada reproduktif çağda %3, erken dönem menopozal geçişte %4, geç dönem menopozal geçişte %21 ve postmenopozal ilk üç yılda %47 olarak tespit edilmiştir (46; 49). Vajinal atrofi belirtileri genellikle progresiftir, zaman ilerledikçe ve hipoöstrojenizm devam ettikçe kötüleşir(66).

Menopoz geçişinde erken dönemde, kadınlar seksüel uyarım esnasında vajinal lubrikasyonda hafif bir azalma farkedebilirler, bu durum sıklıkla östrojen yetersizliğinin ilk bulgusudur. Hipoöstrojenik durum kronikleştikçe, seksüel aktivite şart olmaksızın günlük aktiviteler esnasında vajinal kuruluk hissiyatını da içeren ek belirtiler ortaya çıkabilir(67).

Muayenede, vajina tipik olarak soluk, rugaları azalmıştır. Eksternal genital organlarda seyrek pubik kıllar, vulvar derinin azalmış elastisite ve turgoru, nemin azalması ve labia minörlerin füzyonu izlenebilir(68).

Seksüel Fonksiyon: Östrojen eksikliği vajina ve vulva kan akımında azalmaya neden olur. Bu azalış menopozdaki kadınlarda vajinal lubrikasyon ve seksüel disfonksiyonun temel nedenidir (69). Vajinal kuruluk ve dispareni de azalmış seksüel fonksiyona katkı sağlamaktadır. Serviks de atrofiye gidebilir. Vajinal duvar elastikiyeti azalabilir ve tüm vajina kısalabilir veya daralabilir. Östrojen tedavisi olmadan bile devamlı seksüel aktivite vajinadaki bu boyut ve şekil değişikliklerini önleyebilmektedir(70).

Genitoüriner atrofi ile ilişkili belirtiler östrojen tedavisine (özellikle vajinal östrojen tedavisi) iyi yanıt vermektedir(71).

Kognitif Değişiklikler:Menopozal geçiş ve menopoz esnasında kadınlar sıklıkla hafıza kaybı ve odaklanma zorluğu problemleri tariflemektedir. Östrojenin kognitif fonksiyon açısından önemini destekleyen sağlam biyolojik kanıtlar bulunmaktadır. SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) çalışmasında kognitif fonksiyonda bir azalma tespit edilememiştir ancak anksiyete ve depresyondaki artışların kognitif performans üzerinde bağımsız, olumsuz etkileri bulunmuştur(72).

Eklem Ağrısı:Eklem ağrısı orta yaş kadınlarda sık rastlanan bir belirtidir (73), kesitsel çalışmalarda prevalansı %50-60 düzeyinde rapor edilmiştir(74). Obez veya deprese kadınların eklem ağrısı çekme ihtimali daha yüksek olsa da, peri ve postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre daha fazla eklem ağrısı olması göz önüne alındığında menopoz hali ile de bir ilişki kurulmaktadır (75). Ağrının östrojen eksikliğine mi veya romatolojik bir hastalığa mı bağlı olduğu net değildir ancak Kadın Sağlığı Girişimi (Women's Health Initiative (WHI)) çalışmasında eklem ağrısı veya katılığı olan kadınların kombine östrojen-progestin tedavisi veya östrojen tedavisinden plaseboya kıyaslandığında daha fazla fayda gördüğü gösterilmiştir(76; 77).

Diğer:

- **Meme ağrısı** –Meme ağrısı ve hassasiyet erken menopozal geçişte sık görülür ancak geç menopozal geçişte azalmaktadır (49). Bu durum muhtemelen serum östradiol konsantrasyonlarındaki dalgalanmalardan kaynaklanmaktadır.
- **Menstrüel migren** – Menstrüel migren,her menstrüel periyot başlangıcı civarında gelişen migren baş ağrısıdır. Pek çok kadında, bu baş ağrılarının sıklığı ve yoğunluğu menopozal geçiş sürecinde kötüleşmektedir(78).

Östrojen Eksikliğinin Uzun Dönem Sonuçları: Ovaryan östradiol üretimi ve sekresyonu ovaryan foliküler tükenmenin bir sonucu olarak menopoz sonrasında azalır ve tamamen durur. Ancak, overler testosteron üretmeye devam eder(79). Östrojen eksikliğinin osteoporoz, kardiovasküler hastalıklar ve demans gibi bir takım uzun dönem etkileri bulunmaktadır(80; 81; 82).

- **Kemik doku kaybı** –Kemik doku kaybı menopozal geçiş sürecinde başlar. Kemik mineral yoğunluk kaybının yıllık oranları incelendiğinde SAT’dan 1 yıl önce ile 2 yıl sonrasına kadar olan zaman aralığında en yüksek düzeyde gerçekleştiği tespit edilmiştir(83).
- **Kardiovasküler hastalıklar** – Kardiovasküler hastalık riskinin menopoz sonrası artışının en azından bir miktar östrojen eksikliğine bağlı geliştiği düşünülmektedir. Bu durum bir miktar perimenopoz esnasında değişmeye başlayan lipit profili gibi kardiovasküler risk faktörlerindeki değişimle meydana geliyor olabilir. SWAN çalışmasında menopozal geçiş esnasında düşük dansiteli lipoprotein (LDL) serum düzeyinde hafif bir artış olduğu gösterilmiştir (84). Yine yapılan SWAN yan çalışmasında kadınların menopoza geçişi sürecinde HDL’nin koruyucu etkilerinin azalıyor olabileceği belirtilmiştir (85).
- **Demans** – Östrojenin demansı olmayan kadınlarda genel kognitif fonksiyonu koruduğu hipotezini destekleyen epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Ancak, WHI çalışmasında hem karşılanmamış östrojenin hem de östrojen-progestin tedavisinin yaşlı, demansı olmayan postmenopozal kadınlarda global kognitif etkiler bakımından bir faydası olmadığı gösterilmiştir(86).
- **Osteoartrit** – Menopoz sonrası östrojen eksikliği osteoartrit gelişimine katkı sağlayabilir ancak bu konu ile ilgili veriler sınırlıdır(87).
- **Vücut kompozisyonu** – Erken postmenopozal yıllarda, östrojen tedavisi almayan kadınlar tipik olarak yağ kütlesi kazanırken yağsız vücut kütlesi kaybederler. Bazı çalışmalarda postmenopozal hormon tedavisinin santral yağ doku dağılımında bir azalma ile ilişkili olduğunu ortaya atmaktadır. Orta yaşlarda kadınlar tipik olarak kilo alıyor olsa da, bu durumun menopozal durum ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir (88).

- **Derideki değişiklikler** – Deri ve kemiklerin kollajen içeriği östrojen eksikliğine bağlı olarak azalır. Derideki kollajenin azalması derinin kırılması ve yaşlanmasına neden olmaktadır(89). Kollajen değişikliklerinin östrojen ile minimale indirgenebileceğine dair veriler bulunmaktadır(90).
- **Denge** – Postmenopozal kadınlarda denge kaybı östrojen eksikliğinin santral etkileri nedeniyle gelişebilmektedir. Denge ile ilişkili sorunlar kadınlarda ön kol fraktürlerinin insidasını artırmaktadır(91).

2.3.2. Klinik Değerlendirme

Olası menopozal geçiş veya menopoz açısından başvuran ortayaş kadınlardan bir kısmı postmenopozal hormon tedavisi ile ilgilenirken bir kısmı ilerleyen yıllardaki beklentiler açısından (kanama paternleri, belirtiler veya östrojen eksikliğinin potansiyel uzun dönem sonuçları gibi) aydınlatılmak istemektedir.

STRAW evreleme sistemi: Önceki bölümlerde bahsedildiği gibi, STRAW evreleme sistemi çok sayıda kohort çalışmasından elde edilen verilere dayalı olarak geliştirilmiştir (45). Bu sistem reproduktif yaşlanmanın karakterizasyonunda altın standart kabul edilmektedir (Tablo 1). Bu sistemde kriter olarak reproduktif yıllar, menopozal geçiş, perimenopoz, son adet tarihi (SAT) ve kanama paternleri, endokrin bulgular ve belirtilere dayalı olarak postmenopozal süreç bulunmaktadır. Menopozal geçiş ve postmenopoz daha ileri olarak “erken” ve “geç” dönemlere ayrılmıştır.

STRAW sistemi ilk olarak kadınlarda sağlık araştırmalarında kullanılıyor olsa da, klinik şartlarda hastalar ve klinisyenler için fertilite potansiyeli, kontraseptif ihtiyacı ve potansiyel hormon tedavi ihtiyacı için faydalı olabilmektedir. Not olarak, STRAW evreleme kriterleri menopozal geçiş veya menopoz için tanısal kriter olarak düşünülmemektedir, çünkü bunlar reproduktif evre tanımlanırken endokrin verileri (FSH, inhibin B, anti-mülleryen hormon (AMH)) ve pelvik ultrason bulgularını (antral folikül sayısı) destekleyici kriter olarak kullanılmaktadır. Bu dört kriterin tamamı destekleyici reproduktif teknolojilerin varlığında ovaryan rezervi değerlendirmek için kullanılmaktadır ancak hiçbiri menopozal durumun değerlendirmesi için onaylanmamıştır(92).

Genel yaklaşım: Tüm yaşlarda kadınların muayenesi menstruel siklus hikayesinin incelenmesi ve herhangi bir menopozal belirtinin (sıcak basması, uyku bozukluğu, depresyon, vajinal kuruluk) varlığının araştırılması ile başlamalıdır. Vajinal kuruluk, disparoni veya seksüel disfonksiyon belirtisi olan tüm kadınlarda vajinal atrofiyi değerlendirmek için pelvik muayene yapılmalıdır(36).

45 yaş üzeri kadınlar: Menopozal geçiş ortalama 47 yaşta başlasa da, menopozal geçiş başlangıcındaki yaş değişkenlik göstermektedir ve karakteristik menopozal belirti ve bulguları olan 45 yaş üzerindeki kadınların teni bir endokrin bozukluktan ziyade menopozal geçiş sürecinde olmaları daha olasıdır(93). Bu nedenle, düzensiz menstrüel sikluslar ile sıcak basmaları, mood değişiklikleri veya uyku düzensizlikleri gibi menopozal belirtileri olan 45 yaş üzerindeki kadınlar için menopozal geçiş yüksek olasılıkta olduğundan daha ileri tanısal değerlendirme önerilmemektedir(94).

Serum FSH değerleri sıklıkla ölçülse de, tanı için gerekli değildir ve normal ölçüldüğünde yanıltıcı olabilmektedir. SWAN çalışmasında menstruel kanama paternlerindeki değişiklikler FSH'a kıyasla menopozal aşamanın veya SAT'ın tahmininde daha başarılı bulunmuştur (95).

Gebelik olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır ve serum insan koryonik gonadotropin düzeyleri (hCG) güvenilir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan, cinsel aktif kadınlarda mutlaka ölçülmelidir.

Bu grup hastalarda hiperprolaktinemi veya tiroid hastalıklarını düşündürecek herhangi bir özellik olması durumunda (galaktore, guatr, taşikardi, propitozis gibi) ek endokrin analizler önerilmektedir(96; 97).

Bazen, 45 yaş üzeri kadınlarda düzensiz sikluslar dışında menopozal geçişi düşündürecek belirtiler tespit edilememektedir. Bu düzensiz periyotları olan asemptomatik kadınlarda, serum FSH>15-25 IU/L olması menopozal geçiş sürecini doğrulamaya yardımcıdır(45; 98).

40-45 yaş aralığı: 40-45 yaş aralığında menopozal belirtiler varlığında veya yokluğunda düzensiz menstrüel sikluslar ile başvuran kadınlarda oligo/amenore ile başvuran herhangi bir kadın için yapılan endokrin değerlendirmenin aynısı önerilmektedir. Bu anlamda aşağıdaki durumları dışlamak için laboratuvar analizler gerekli olabilmektedir(36):

- Gebelik – Serum hCG
- Hiperprolaktinemi – Serum prolaktin
- Hipertiroidi – Serum TSH

Düzensiz menslerle birlikte sıcak basmalarının varlığı menopozal geçişi güçlü bir şekilde düşündürse de oligo/amenoreye ait diğer olası nedenlerin araştırılması önerilmektedir.

40 yaş altı: Düzensiz mensleri ve menopozal semptomları olan 40 yaş altı kadınlarda düzensiz menslere yönelik tam bir değerlendirme önerilmektedir. Primer ovaryan yetmezlik doğrulanırsa, bu duruma yönelik daha ileri değerlendirme yapılmalıdır(99).

Atipik sıcak basmaları: Atipik sıcak basması veya gece terlemesi olan tüm yaşlardaki kadınlarda karsinoid, feokromasitoma veya altta yatan malignite gibi hastalıklar için tarama endikedir(100).

Ağır kanama: Ağır (>80 mL) veya uzamış (>7 gün) kanaması olan kadınlar gebelik testi, ovülatuar veya anovülatuar kanamanın belirlenmesi, pelvik ultrasonla yapısal anomalilerin dışlanması ve endike olması halinde endometrial biopsi alınması gibi premenopozal kadınlarla benzer şekilde değerlendirilmelidir(101).

2.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Normal kadınlar: 45 yaş üzeri normal, sağlıklı kadınlarda;

- Menopozal belirtilerin varlığında veya yokluğunda intermenstruel aralıklardaki değişime dayalı olarak menopozal geçiş veya “perimenopoz” tanısı konulmaktadır. Yüksek serum FSH konsantrasyonu tanı için gerekli değildir.

Güncel olarak, menopozal geçişteki kadınlarda SAT belirlenmesinde güvenilir bir yöntem bulunmamaktadır. Ancak, STRAW kriterinde belirlendiği gibi geç dönem menopozal geçişteki kadınlar erken dönemdekilere göre SAT'a daha yakındır(45).

- Menopoz tanısı diğer biyolojik veya fizyolojik nedenler olmadan 12 ay boyunca amenore olması halinde konulmaktadır. Yüksek serum FSH düzeyi tanı için gerekli değildir.

40-45 yaş aralığındaki kadınlarda;

- Menopozal geçiş ve menopoz tanısı 45 yaş üzeri kadınlarla aynıdır ancak menstruel siklus disfonksiyonuna yol açabilecek diğer nedenler ilk olarak dışlanmalıdır (örn. serum hCG, prolaktin ve TSH'ı da içerecek şekilde oligo/amenorenin menopoz dışı nedenleri için endokrin muayene)(36).

40 yaş altı kadınlarda;

- Menopozal belirtiler ve intermenstruel aralıktaki değişiklikleri olan bu yaş grubundaki kadınlar menopozal geçiş veya menopoz olarak tanılanmamalıdır. Bu hastalarda primer ovaryan yetmezlik bulunmaktadır(102).

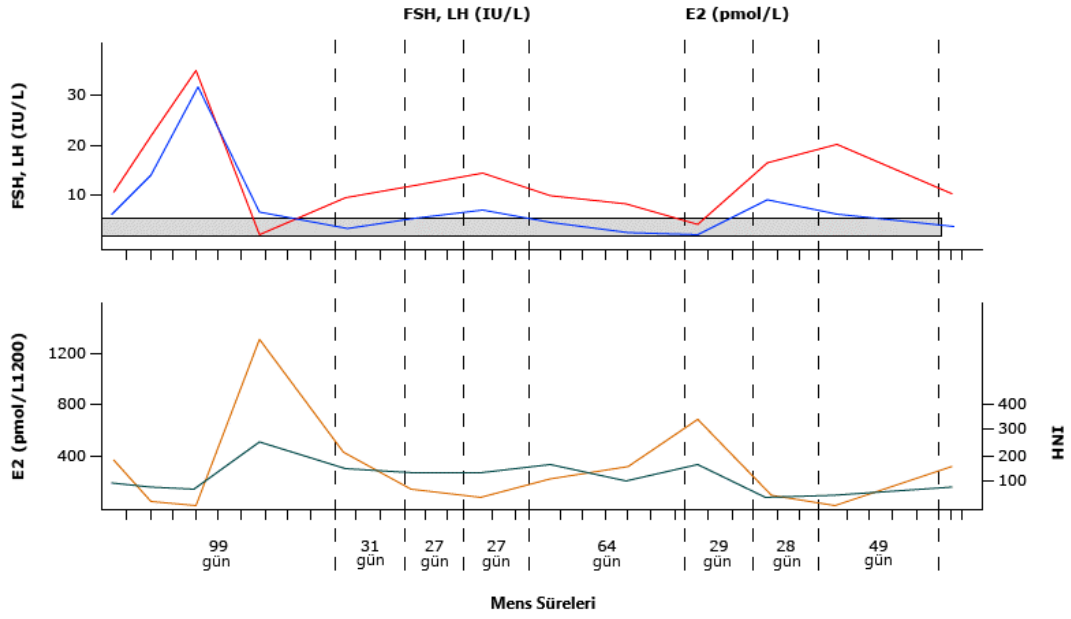
Özel Durumlar:

Altta yatan menstruel siklus bozukluğu olan kadınlar – Bu hasta grubunda menopozal geçiş tanısı daha zordur ve STRAW evreleme sistemi polikistik over sendromu (PKOS) veya hipotalamik amenore gibi altta yatan menstruel bozukluklarda faydasız kalmaktadır. Her iki hastalıkta menstruel siklus ve endokrin değişikliklerle ilişkili bilgiler kısıtlıdır ancak bazı veriler PKOS'lu kadınların geç reproduktif yıllarda menstruel sikluslarının daha düzenli hale geldiğini göstermektedir(103; 104). Menopozal semptomlar gelişmesi durumunda her iki hastalık grubunda FSH konsantrasyonlarının tanısal amaçlarla ölçülmesi önerilmektedir(105; 106).

Oral kontraseptif kullanan kadınlar – Oral östrojen-progestin kontraseptifler menopoz yaşına kadar (ortalama 50-51 yaş) sigara içmeyenlerde güvenli kabul edilmektedir (107). Kullanan kadınlar bu ilaçları bırakmadan önce postmenopozal döneme girdiklerini doğrulamak istemektedirler. Ancak, bunlarda düzensiz kanama veya vazomotor belirtiler gelişmediğinden menopoz gelişimini belirlemek zorlayıcı olmaktadır. Ek olarak, bu kişilerin hipotalamo-hipofizer aksı yüksek dozda eksojen östrojen ile baskılandığından serum FSH düzeylerinin ölçümü güvenilir değildir(108). Bazı klinisyenler serum FSH konsantrasyon ölçümlerini ilaçsız aralığın 7. Gününde yapmaktadır ancak FSH tipik olarak baskılanmaya devam ettiğinden ve halen premenopozal düzeyde seyrettiğinden bu yaklaşım önerilmemektedir(109).

İlacın kesilmesi ve 2-4 hafta sonra serum FSH düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. FSH düzeyinin ≥ 25 IU/L ölçülmesi hastanın menopozal geçiş sürecine girdiğini düşündürür. Ancak, hastanın postmenopozal süreçte olduğuna dair tam güvence veren bir FSH değeri bulunmamaktadır. Kontraseptiflerin gebelik ihtimalinin oldukça düşük olduğu 50-51 yaşlarında kesilmesi önerilmektedir. Menopozal belirtiler gelişirse, belirtileri baskılamak için kısa süreli menopozal hormon tedavi düşünülebilir(110).

Histektomi veya endometrial ablasyon – Histektomi veya endometrial ablasyon olan kadınlarda gelişen menopoz menstruel kanama kriteri kullanılarak tanımlanamamaktadır. Bu nedenle menopozal belirtilerin değerlendirilmesi ve biyokimyasal verileri de içeren destekleyici kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu şartlarda, FSH konsantrasyonlarının ölçümü önerilmektedir (Şekil 1). Özellikle sıcak basmalarının olması durumunda serum FSH >25 IU/L olması geç menopozal geçişi düşündürür(98). Postmenopozal bir kadında FSH düzeyi önemli ölçüde daha yüksektir (70-100 IU/L)(111).



Şekil 1: Menopozal geçiş başlangıcında FSH, LH, E2 ve INH konsantrasyonları

Vertikal kesik çizgiler mens zamanlarını temsil etmektedir. Yatay gölgeli bar gençlerde-normal FSH aralığını temsil etmektedir. Hormon düzeylerindeki dalgalanmalara dikkat ediniz. E2: östradiol, FSH: folikül uyarıcı hormon, INH: inhibin, LH: lüteinize edici hormon(112).

Ayırıcı Tanı

Düzensiz mensler, terleme (tipik sıcak basmasından farklı olsa da) ve mood değişikliklerinin tamamı hipertiroidinin potansiyel klinik belirtileri olduğundan ayırıcı tanıda her daim hipertiroidi akılda bulundurulmalıdır(113). Menstruel siklus değişiklikleri için diğer etiolojiler arasında gebelik, hiperprolaktinemi ve tiroid hastalıkları bulunmaktadır. Atipik sıcak basmaları ve gece terlemesi ilaçlar, karsinoid, feokromasitoma veya altta yatan malignite gibi diğer hastalıklarla ilişkili olabilmektedir(100).

2.4. Menopozda Tedavi

Perimenopoz yaşamın doğal bir aşamasıdır. Bir hastalık veya bir bozukluk olarak kabul edilmemektedir. Bu nedenle halihazırda bir takım medikal tedaviler gerektirmez, ancak perimenopozun fiziksel, mental ve emosyonel etkileri yaşam kalitesini bozacak düzeyde olan bazı vakalarda palyatif medikal tedavi bazen uygun olabilmektedir.

2.4.1. Hormon Replasman Tedavisi

Hormon replasman tedavisi (HRT) kadınlarda menopoz ile ilişkili belirtilerin tedavisinde kullanılan bir hormonal tedavi şeklidir (114; 115). Bu belirtiler arasında sıcak basmaları, vajinal atrofi, deri yaşlanmasının hızlanması, vajinal kuruluk, kas kütlelerinin azalması, seksüel disfonksiyon ve kemik doku kaybı bulunmaktadır. Bu belirtiler büyük oranda menopoz esnasında belirgin şekilde azalan seks hormon düzeyleri nedeniyle gelişmektedir(114; 115).

HRT’de menopozal belirtiler için kullanılan ana hormonal medikasyon östrojen ve progestajenlerdir; bunlar arasında progesteron doğal olarak ortaya çıkan başlıca kadın seks hormonu ve ayrıca menopozda hormon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır(114).Her ikisinin de semptomatik yararları olsa da, progestajenler, uterus hala mevcut olduğunda östrojen rejimlerine spesifik olarak eklenir. Karşılanmamış östrojen tedavisi, endometrial kalınlaşmayı teşvik eder ve kanser riskini artırabilir, bununla birlikte rejime progestajenlerin eklenmesi bu riski azaltır(116; 117). Testosteron gibi androjenler de bazen kullanılmaktadır(118). HRT çeşitli yollardan kullanılabilir(114; 115).

WHI çalışmasının sonuçlarına göre HRT’nin farklı organ sistemleri üzerine hem potansiyel riskleri hem de faydaları bulunmaktadır. Ancak, WHI katılımcılarının uzun dönem takibinde HRT kullanımında tüm nedenlere bağlı, kardiovasküler veya kansere bağlı mortalitede bir fark gösterilememiştir (119). Daha sonra yürütülen çalışmalarda kullanım yoluna bağlı olarak riskin değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (120).

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)’nin güncel olarak belirlediği HRT endikasyonları arasında vazomotor sıcak basmaları veya vajinal atrofi gibi menopozal belirtilerin tedavisi ve osteoporozun önlenmesi bulunmaktadır. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG) menopozal belirtilerin semptomatik tedavisinde HRT kullanımını onaylamaktadır ve uygun koşullarda 65 yaş üzerinde de kullanımını savunmaktadır (121). Kuzey Amerika Menopoz Derneği (NAMS) 2016 yıllık toplantısında HRT’nin 60 yaş altı kadınlarda risklerine kıyasla daha fazla fayda sağlayabileceği belirtilmiştir (122).

Endokrinoloji Derneği tarafından yayınlanan bir uzman görüşü konsensusunda, perimenopozda veya menopozun başlangıç yıllarında alınması halinde HRT'nin daha önce yayınlanan verilere göre daha az risk oluşturduğu ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir (115). Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) de uygun senaryolarda HRT kullanımını desteklemektedir (123).

HRT uygulanan kadınlar genellikle post-, perimenopoz veya cerrahi menopozdadır. Overler ovaryan veya uterin kanser gibi durumlarda cerrahi olarak çıkarıldığında prematür menopoz meydana gelir. HRT'nin pek çok organ sistemi üzerine etkileri yaş ve hormonlara son fizyolojik maruziyet zamanına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir ve bireysel rejimler arası da farklılıklar bulunabilmektedir, bu durum etkilerini analiz etmede güçlük yaratmaktadır (124).

Menopozal Belirtilerde Kullanım:

HRT sıklıkla perimenopoz esnasında menopozal belirtilerin kısa süreli tedavisinde tercih edilmektedir (125). Potansiyel menopozal belirtiler arasında:

- Sıcak basmaları – vazomotor belirtiler
- Vulvovajinal atrofi – atrofik vajinit ve kuruluk
- Disparoni – lubrikasyon eksikliği ve vajinal atrofi nedeniyle ağrılı cinsel ilişki
- Kemik doku kaybı – kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni, osteoporoz ve ilişkili kırıklarla sonuçlanabilmektedir
- Cinsel isteğin azalması
- Defeminizasyon – feminen yağ doku dağılımının bozulması ve deri yaşlanmasının hızlanması (126; 127)
- Uyku bozuklukları ve eklem ağrısı

Kardiovasküler Hastalıklarda Kullanım:

Menopozda HRT'nin kardiovasküler hastalıklar (KVH) üzerine etkisi farklılık göstermektedir, ilk 5 yıl içerisinde başladığında KVH riski azalırken, 10 yıldan sonra herhangi bir etki görülmemiştir (128; 129; 130). Postmenopozal 20

yılda uygulandığında HRT kullanımı KVH riskini artırabilmektedir (119). Ancak, yaştan bağımsız olarak uzun dönem mortalitede HRT kullanımı anlamlı fark yaratmamıştır (124).

Bir Cochrane derlemesinde menopoz sonrası 10 yıldan daha kısa sürede HRT başlanılan kadınlarda mortalitenin ve koroner kalp hastalıklarının azaldığı bununla birlikte inme ve pulmoner emboli riski üzerine önemli bir etki oluşmadığı belirtilmiştir (128). Menopoz sonrası 10 yıl üzerinde tedavi başlanılanlarda mortalite ve koroner kalp hastalıkları üzerine az miktarda etki görülürken, inme riski artmış olarak bulunmuştur. Her iki tedavi çeşidi (östrojen ve progestajen) venöz pıhtılaşma ve pulmoner emboli ile ilişkilendirilmektedir (128).

HRT ayrıca kolesterol seviyeleri üzerine olumlu etkilidir. Menopoz ile birlikte, HDL azalırken LDL, trigliserit ve lipoprotein a düzeyleri artmaktadır ve bu patern östrojen ile ters ilişkilidir. Bu bilgilerin ötesinde HRT kardiyak kontraksiyonu, koroner kan akımını, şeker metabolizmasını geliştirirken trombosit agregasyonu ve plak oluşumunu azaltmaktadır. HRT kolesterol ABC transporterların indüksiyonu vasıtasıyla ters kolesterol taşınımını destekleyebilmektedir (131).

Pıhtılaşma:

HRT'nin venöz pıhtı oluşumu üzerine etkileri ve pulmoner emboli potansiyeli farklı östrojen ve progestajen tedavileriyle ve farklı doz veya kullanım metodlarıyla değişkenlik gösterebilmektedir (132). Kullanım şekilleri arasında yapılan kıyaslamalara göre östrojen cilt veya vajinaya uygulandığında kan pıhtılaşma riskinin düşük olduğu görülmektedir (132; 133). ancak oral kullanımda pıhtılaşma ve pulmoner emboli riski artmaktadır (128). Hormon tedavisinde deri ve vajinal yollar ilk geçiş metabolizmasına tabii değildir ve karaciğerde K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezi üzerinde oral tedavinin yarattığı anabolik etkiler görülmez, buna dayanarak oral tedavinin kan pıhtı formasyonunu artırma mekanizması açıklanabilir (134). 2018 yılında yapılan bir derlemede progesteron ve östrojenin birlikte kullanımının bu riski azalttığı bulunmuş olsa da (133) diğer derlemelerde özellikle menopoz sonrası 10 yıldan sonra tedavi başlandığında ve 60 yaş üzeri kadınlarda

östrojen ve progesteron kombine kullanımının kan pıhtılaşması ve pulmoner emboli riskini artırdığı rapor edilmiştir (128; 132).

İnme:

Çok sayıda çalışmada, tedavi menopozun ilk 5 yılı içerisinde başlanması durumunda HRT ilişkili inme olasılığı bulunmadığı belirtilmiştir (135), ayrıca bu ilişki oral olmayan yollarla verildiğinde koruyucu bile olabilmektedir (120). İskemik inme riski açısından tedavinin kesilmesi sonrasında önemli bir etki gözlenmemiş (119) ve uzun dönem takipte mortalitede bir fark izlenmemiştir (124). Oral sentetik östrojen veya kombine östrojen-progestajen tedavisi menopozdan 5 yıl sonrasına ertelendiğinde, İsviçrede yapılan kohort çalışmalarında hemorajik ve iskemik inme ile bir ilişki kurulmuştur (135). Yapılan bir diğer çalışmada ise, oral östrojen inme riskini artırsa bile deriden emilimin bir etkisi olmadığı ve hatta vajinal östrojenin riski azalttığı yönünde bulgular elde edilmiştir (120).

Endometrium Kanseri:

Postmenopozal kadınlarda, devamlı kombine östrojen+progesterin tedavisi endometrium kanser insidansını azaltmaktadır (136). Progesterin tedavi, endometrium kanserine karşı koruyuculuk için en azından her siklusta 14 gün boyunca sürmelidir (137).

Endometrium kanseri, hormon replasman tedavisi bağlamında iki formda gruplandırılmaktadır. Tip 1 en sık görülenidir, östrojen tedavisi ile ilişkilidir ve genellikle düşük evrelidir. Tip 2 östrojen uyarımı ile ilişkisizdir ve genellikle yüksek evreli ve kötü prognozlidir (138). Östrojen tedavisi ile birlikte endometrium kanserine ilerleyen endometrial hiperplazi tedaviye progesterin eklenmesi ile önlenir (138). 1970'li yıllarda doğum kontrolü için yüksek doz östrojen yaygın kullanımı sonucu tip 1 endometrium kanserine önemli düzeylerde artışa yol açmıştır (139).

Paradoksik olarak, progesterinler uterin fibroidlerin büyümesini artırmaktadır, bu nedenle altta yatan uterin veya endometrial lezyonları dışlamak için HRT tedavisi başlamadan önce pelvik ultrasonografik muayene yapılabilir (138).

Meme Kanseri:

HRT'nin meme kanseri ile ilişkisine dair yapılan çalışmaların sonuçları karmaşıktır ve kullanılan replasman tipine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir; bazı değerlendirmelerde risk artışı gözlenirken, bazılarında bu riskin azaldığı ortaya konmuştur(140).

Sentetik progesteron ile yapılan HRT'de meme kanseri riskinde istatistiksel olarak önemli olmayan artışlar gözlenmiştir (124). Meme kanseri riski ayrıca menopoz ile HRT arasında geçen süre ve uygulama yöntemine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (141).

Vücut kitle indeksi (VKİ) düşük olan kadınlarda HRT'nin meme kanseri riski ile daha kuvvetli ilişkili olduğu bildirilmiştir. VKİ değeri 25'in üzerinde olanlarda meme kanseri ile ilişki kurulamamıştır (142).

Daha önce meme kanseri hikayesi olan kadınlarda, menopozal etkiler bakımından osteoporoz için bisfosfanatlar veya selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), kardiovasküler hastalıklar için kolesterol düşürücü ajanlar ve aspirin, lokal belirtiler için ise vajinal östrojen kullanımı gibi diğer seçenekler önerilmektedir. Meme kanseri sonrasında sistemik HRT kullanımı için yürütülen gözlemsel çalışmalar genellikle güven vericidir. Meme kanseri sonrasında HRT ihtiyacı varsa, kombine sistemik tedavi yerine yalnız östrojen tedavisi veya bir progestajenle birlikte östrojen tedavisi daha güvenli seçenekler olabilmektedir (143).

Kolorektal Kanseri:

WHI çalışmasında, kombine östrojen-progesteron tedavisi alan kadınların kolorektal kanser riski daha az olduğu tespit edilmiştir(144). Ancak, kolorektal kanseri olan vakaların lenf nodu veya uzak metastaz yapma olasılığının HRT almayanlara göre daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (145).

Over Kanseri:

2015 yılında yayınlanan bir meta analizde HRT'nin over kanser riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir, buna göre HRT uygulanan kadınlarda her 1000

kişide fazladan bir over kanser vakası izlenmiştir (146). Eş zamanlı progesteron tedavisi verildiğinde yalnız östrojene kıyasla risk azalmaktadır (147). Spesifik alt tiplere ilişkin olarak, seröz kanser riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir ancak berrak hücreli, endometrioid veya müsinöz over kanseri ile ilişki kurulamamıştır (147).

Cinsel Fonksiyon:

HRTmenopozla birlikte meydana gelebilen cinsel istek eksikliğine ve cinsel disfonksiyonda yardımcı olabilmektedir. 40-69 yaş aralığındaki kadınlar üzerinde yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda, kadınların %75'inin menopoz sonrasında cinsel aktif kaldığı bildirilmiştir (117). Yaşam beklentisinin artmasıyla, kadınlar günümüzde yaşamlarının üçte birinden fazlasını postmenopozal dönemde geçirmektedir, bu nedenle bu dönemde sağlıklı cinsellik yaşam kalitesini artırmak için önem kazanmaktadır (148). Postmenopozal kadınlar arasında majör şikayetlerden biri libidonun ve cinsel fonksiyonun azalmasıdır ve pek çoğu bu nedenle tıbbi konsültasyon arayışındadır (118; 149). Bu peryotta çeşitli hormonal değişiklikler meydana gelmektedir, bunlar arasında östrojende azalma ve FSH artışı sayılabilir. Pek çok kadın için bu değişikliklerin büyük bölümü geç perimenopozal ve postmenopozal aşamalarda gerçekleşmektedir (117). Seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve inhibin (A ve B)'de de azalmalar meydana gelmektedir. Testosteron kadınlarda 30'lu yaşlarda pik yaptıktan sonra yaşla birlikte azalmaya başlar, bu nedenle menopozal geçiş aşaması da dahil olmak üzere yaşam boyu az miktarda varyasyon göstermektedir (117). Cerrahi menopoz ile birlikte testosteron daha sert bir şekilde azalırken daha şiddetli belirtilere yol açabilmektedir (117). HRT ağrı ve lubrikasyon ile ilişkili cinsel ilişki zorluklarına yardımcı olabilmektedir (118).

HRT'ye tüm kadınlar yanıt vermemektedir, özellikle de daha önce cinsel zorluklar yaşayanlar (150). Östrojen replasmanı (tamamı menopoz başlangıcında bozulabilen) vajinal hücreleri, pH düzeylerini ve vajinaya kan akımını onarabilmektedir. Cinsel ilişki ile olan ağrı veya konforsuzluk östrojene en iyi yanıt veren sorunlardır (150). HRT'nin idrar yolları üzerine de pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir (150). HRT ile vajinal atrofinin azaldığı, cinsel uyarılmanın, sıklığın ve orgazmın artış gösterdiği de bildirilmiştir (150).

HRT etkinliği bazı kadınlarda uzun dönem kullanım neticesinde azalabilmektedir (20). Yapılan bazı çalışmalarda östrojen/androjen replasman tedavi kombine etkilerinin yalnız östrojene kıyasla libido ve uyarılmayı daha fazla artırabildiği tespit edilmiştir (150).

Nörodejeneratif Hastalıklar:

HRT 65 yaş ve üzerinde başladığında demans riskini artırabilmektedir ancak 50-55 yaş aralığında başladığında ya sonlanıma etkisi olmamakta ya da nöroprotektif etkiler gösterebilmektedir (119). HRT ayrıca menopoz sonrası kadınlarda demans kapsamı dışındaki yürütme ve dikkat süreçlerini de iyileştirebilir(151).

Kas ve Kemikler:

HRT tedavisi kalça kırığı riskini azaltmaktadır, hatta daha düşük düzeyde olsa bile tedavi sonlandırıldıktan sonra bile bu etki devam etmektedir (119; 152). Kaslar üzerinde yaşlanmaya bağlı oluşan etkileri geri çevirmede östrojen ve androjen formunda hormon replasman tedavisi etkili olabilmektedir (153).

Yan Etkiler:

HRT'nin bazı sık ve nadir etkileri arasında şunlar bulunmaktadır (154):

Sık görülen yan etkiler:

- Baş ağrısı
- Mide krampları veya şişkinlik
- İshal
- İştah ve kilo değişiklikleri
- Cinsel dürtü veya performansta değişiklik
- Sinirlilik
- Deride kahverengi veya siyah lekeler
- Akne
- El, ayak ve bacaklarda sıvı retansiyonu nedeniyle şişme
- Menstruel akışta değişiklikler
- Meme hassasiyeti, büyümesi veya akıntısı

Nadir görülen yan etkiler:

- Çift görme
- Şiddetli karın ağrısı
- Deri veya gözlerde sararma
- Şiddetli depresyon
- Olağan dışı kanama
- İştah kaybı
- Deride döküntü
- Bitkinlik
- Ateş
- İdrarın koyulaşması
- Dışkı renginin açılması
- Kore (50)

Kontraendikasyonlar

HRT'nin kesin ve relatif kontraendikasyonları arasında şunlar bulunmaktadır (155):

Kesin kontraendikasyonlar;

- Teşhis edilmemiş vajinal kanama
- Şiddetli karaciğer hastalığı
- Gebelik
- Şiddetli koroner arter hastalığı
- Agresif meme, uterin veya overyan kanser

Relatif kontraendikasyonlar;

- Migren başağrıları
- Meme kanseri öyküsü
- Over kanseri öyküsü
- Venöz tromboz
- Myoma uteri öyküsü

- Memenin atipik duktal hiperplazisi
- Aktif safra kesesi hastalığı (kolesistit gibi)
- İyi diferansiye ve erken dönem endometrium kanseri (malignite tedavisi tamamlandığında artık kesin kontraendikasyon değildir).

2.4.2. Diğer Tedaviler

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM):

SERM'ler seçici olarak vücutta dağılmış östrojen reseptörlerine agonist veya antagonist etkileri olan, ya sentetik olarak üretilen ya da botanik bir kaynaktan elde edilen bir ilaç kategorisidir. En sık reçete edilen SERM'ler arasında raloksifen ve tamoksifen bulunmaktadır. Raloksifen kemik ve yağ dokuda östrojen agonisti, meme ve endometriumda ise antagonist aktivite gösterir (156). Tamoksifen hormon duyarlı meme kanseri tedavisinde geniş kullanımı bulunmaktadır. Raloksifen postmenopozal osteoporotik kadınlarda vertebral fraktürleri önler ve invazif meme kanser riskini azaltır (157).

Diğer İlaçlar:

SSRI ve SNRI'lardan bazılarının vazomotor belirtiler üzerine bazı faydaları olduğu bildirilmektedir (120). Düşük doz paroksetin, 2016 yılında FDA tarafından menopoza ile ilişkili orta-şiddetli vazomotor belirtilerin tedavisi için onaylanmış tek hormonal olmayan ilaçtır(158; 159). Ancak, bu ilaçlar iştah ve uyku problemleri, konstipasyon ve mide bulantısı gibi istenmeyen etkilerle ilişkilendirilmektedir (120).

Gabapentin veya klonidin bir takım faydalar sağlasa da HRT'nin yerini tutmamaktadır (7). Gabapentin sıcak basmalarını sayıca azaltabilmektedir. Kullanımına ilişkin yan etkiler arasında uyuşukluk ve başağrıları bulunmaktadır. Klonidin vazomotor belirtilerin giderilmesinde kullanılmaktadır ve konstipasyon, sersemlik, mide bulantısı ve uyku problemlerine yol açabilmektedir (120).

Egzersiz:

Egzersiz, östrojen üretimi azaldıkça azalan endorfin seviyelerini artırarak postmenopozal belirtileri azalttığı düşünülmektedir (160). Ek olarak, yüksek VKİ

vazomotor belirtiler için bir risk faktörüdür. Ancak, belirtilerin yönetimi için kilo kaybının faydalarını destekleyen kanıtlar henüz yeterli bulunmamaktadır (161). Bazı çalışmalarda komorbiditelerin azaltılması, moodun iyileştirilmesi ve anksiyetenin giderilmesi, algının geliştirilmesi ve fraktür riskinin azaltılması için düzenli sağlıklı egzersizler önerilmektedir (162).

2.5. Menopozda Yaşam Kalitesi ve Cinsel Fonksiyon

2.5.1. Menopozda Yaşam Kalitesi

Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesini “bir bireyin yaşadığı kültür ve değersistemi bağlamında ve hedefleri, beklentileri, standartları ve duyarlılıkları ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunun algısı” olarak tanımlamaktadır(163). Yaşam kalitesi, sağlığın sağlık girişimleri ile sıklıkla ölçülen ve hedeflenen önemli bir yüzüdür (164). “Yalnızca hastalık veya kusurların olmaması dışında tam bir fiziksel, mental ve sosyal iyi olma hali” şeklinde DSÖ’nün sağlık tanımında belirtildiği üzere sağlığa dair girişimlerin yaşam kalitesinin hastalıklar ve bunların şiddet belirteçlerinin beraberinde değerlendirilmesi kritik bir öneme sahiptir(165; 166; 164). Yaşam kalitesine dair elde edilen veriler daha etkili tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olmakla birlikte destek ve rehabilitasyon programlarının formülasyonuna da yardımcı olmaktadır programs (167). Tıp bilimindeki güncel gelişmeler postmenopozal kadınların yaşam beklentisini artırmaya yardımcı olmaktadır (artık pek çoğu 80 yaş ve üzerine kadar yaşamaktadır), bu nedenle postmenopozal süreçte kadınların sağlığı menopoz öncesi dönem kadar hayatidir (168).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, yaşam kalitesinin bir alt bileşenidir. Bu yüzden bu iki kavram birbirleriyle yakından ilişkilidir. Bir görüşe göre yaşam kalitesi ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi birbirinden ayrı olarak incelenmeliyken diğer bir görüşe göre yaşam kalitesinin tüm boyutları, sağlıkla ilgili yaşam kalitesini de belirler ve bunları birbirlerinden ayırmak olanaksızlaşır. Örneğin, gelir düzeyi, sosyal olanaklar, politik ortam, çevre koşulları ve kişisel inançlar genel yaşam kalitesinin içinde değerlendirilirken bunları sağlıkla ilgili yaşam kalitesinden ayrı düşünmek bizi genellikle yanılgıya götürebilir, çünkü bunların çoğu sağlık sorunlarını belirleyen

temel faktörlerdir. Yaşam kalitesi ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine verilen önem insandan insana farklılık gösterir. Sağlığı çok iyi olan bir birey için sağlıkla ilgili olmayan yaşam kalitesi bileşenleri (örneğin; değerler, inançlar, sosyal ilişkiler, ekonomik durum, hava ve su kalitesi gibi çevrenin fiziksel koşulları, okul, güvenlik, sosyal statü vb.) önemli olurken, kronik hastalığı olan bir birey için bedensel, psikolojik sağlık durumu gibi sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi bileşenleri daha önemlidir (169; 170; 171).

Kadınların hayatlarının üçte birinden fazlasını postmenopozal halde geçirdiği göz önünde bulundurulduğunda, bu periyottaki yaşam kalitesi toplum sağlığı açısından büyük önem kazanmaktadır. Menopoz kadınların hayatında fiziksel, psikososyal ve sosyal sonuçları olan ve bundan dolayı yaşam kalitelerini etkileyen bir dönemdir. Kadınlar bu dönem boyunca seks hormonlarında azalma nedeniyle pek çok sorun ve komplikasyonla karşı karşıya gelebilmektedir ve bu durum yaşam kalitesini düşürmektedir (172).

Menopoz döneminde yaşam kalitesini etkileyen değişiklikleri değerlendirirken yaşa bağlı değişiklikleri ve belirtileri de dikkate almak gerekir. Yapılan çalışmalar bazı kadınların bu dönemde daha duyarlı olduklarını göstermiştir. VKİ yüksek olan, duygusal olarak hassas olan ve kötü yaşam deneyimleri olan kadınlar, perimenopozal dönemde yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesi açısından yüksek risklidir. Bu dönemde yaşam kalitesini etkileyen başka faktörler olduğu bilinmesine rağmen bunlardan hangilerinin menopozla özgü olduğu açık değildir. Örneğin menopozal dönemde görülen sıcak basmaları ve terlemeler uykusuzluğa, yorgunluğa ve gerginliğe neden olabilir. Postmenopozal orta ve uzun dönemde ise osteoporoz ve osteoporotik kırıklar, KVH'ler, ürogenital semptomlar yaşam kalitesini kötü yönde etkiler. Bazen de tüm bu semptom ve hastalıkların tedavisi ve komplikasyonları yaşam kalitesini etkiler. Perimenopoz sadece hormonal değişiklikler değil, kadının yaşamında aile ve kişisel ilişkilerde, iş yaşamında, benlik algısında da değişimlerin olduğu bir dönemdir. Hangi değişimlerin yaşam kalitesini etkilediğini, hangi özgül olayların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde bozulmaya yol açtığını anlamak menopozal dönem kadınlara yardımcı olabilmek açısından önemlidir (173; 174).

Menopoz sonrası yaşam kalitesi postmenopozal kadınların primer sağlık kaygılarından biri olan cinsel disfonksiyonlardan da etkilenabilmektedir. Cinsel ilişkiler kadınların evlilik ile ilişkili mutluluğunda da önemli bir rol oynamaktadır ve tatmin edici olmadığında, başarısızlık, hüsrana ve güvensizliğe yol açabilmektedir (172).

Kadınlarda yaşam kalitesi üzerine yapılan ilk hasta bazlı küçük çalışmalarda yaşam kalitesinin menopozal belirtiler nedeniyle önemli ölçüde bozulduğu gösterilmiştir (175) ve daha sonraki çalışmalarda yaş, evlilik durumu ve diğer sosyodemografik değişkenler gibi diğer faktörlerden bağımsız yaşam kalitesinde menopozun önemli bir düşüşe yol açtığı sonucuna varılmıştır (176). MWMHP çalışmasında menopozal statünün artışının iyilik halinde geçici azalmalara yol açtığı ve en düşük iyilik halinin postmenopozal ilk birkaç yılda kaydedildiği belirtilmiştir. Bu durum 2 yılın üzerinde postmenopozal süreçte azalmaktadır bu nedenle geçici olarak değerlendirilmiştir (177). Pratik tabanlı popülasyonlar üzerinde yapılan alternatif araştırmalarda, onaylanmış enstrümanlar ve kesitsel çalışma dizaynı uygulanarak, yaşam kalitesinin menopozun kendinden ziyade temelde sosyoekonomik ve kültürel faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir (178). SWAN çalışmasının bir parçası olarak yürütülmüş olan prospektif araştırmalarda menopozal statü ve belirtilerin yaşam kalitesini etkilemediği, yaşam kalitesi üzerinde en güçlü belirleyicilerin stres ve medeni hal ile katkıda bulunan bir faktör olarak yaşlanmaya karşı olan tutum olduğu ortaya konulmuştur (179).

2.5.2. Menopozda Cinsel Fonksiyon

Cinsel disfonksiyonu (CD) DSÖ “Bir bireyin çeşitli yollarla istediği gibi cinsel bir ilişkiye katılamaması” olarak tanımlamaktadır (180). Cinsel fonksiyon, kişinin davranışındaki farklı yüzler ile derin bir şekilde iç içe geçmiştir ve bundan bağımsız bir fenomen olarak görülemez. Cinsellik insan medeniyeti boyunca büyük bir ilgi toplamıştır ve insanların yaşam kalitesinde kaydedilebilir bir etkisi vardır (181; 182). Kadınlarda CD ve yaşam kalitesinin her ikisinde çok yönlü olması ile birlikte fertilité periyodu ve sonrasında iki yönlü bir ilişkiye sahiplerdir (183; 184). ABD’de yapılan toplum tabanlı çalışmalara göre, postmenopozal kadınlarda CD prevalansı çalışma şartlarına bağlı olarak %68-86.5 arası değişkenlik göstermektedir (185; 186).

İranda yapılan bir çalışmada postmenopozal kadınların (45-65 yaş) üçte ikisinin en az bir tane cinsel rahatsızlıktan şikayetçi olduğu bildirilmiştir (187). Sosyal ve kültürel bariyerlerle birlikte cinsel meselelerle ilişkili tabular ve yanlış kanılar cinsel bozuklukların prevalansını tam olarak kestirmemizi güçleştirmektedir (188). Bununla birlikte, bu bozuklukların postmenopozal kadınlar arasında oldukça yaygın olduğu ve yaşam kalitesi ile kişiler arası ilişkileri etkilediği aşikardır(189).

Cinsel fonksiyon çalışmaları, daha geniş yaşam kalitesi çalışmalarına katkıda bulunmaktadır (172). Chedraui ve ark. (2009) yaptığı çalışmada yaş, hormonal durum, eş sağlığı ve cinsel davranış gibi karakteristiklerin postmenopozal kadınlarda yaşam kalitesi üzerine etkili olduğunu göstermiştir(190). Yaşam kalitesinin farklı bileşenleri arasında, evlilik tatmini ve cinsel performans üzerinde geniş çalışmalar yürütülmüştür (191). Kadın yaşamının bu aşamasında, fertilitate kaybıyla birlikte cinsel çekicilik ve kapasitenin azalması yaşamlarında bir yetersizlik hissine neden olmaktadır ve böylelikle yaşam kalitesi negatif yönde etkilenmektedir (192; 193).

Cinsel aktivite ve davranışlar üzerine 40-69 yaş aralığında kadınlar üzerine yapılan güncel kesitsel bir çalışmada cinsel aktiflik %75 düzeyinde tespit edilmiştir (185). Bu veriler menopoz yaşı civarında kadın popülasyonunun önemli bir kısmı cinsel aktiftir ve bu popülasyonun cinsel ihtiyaçları sağlık hizmeti sağlayıcılarının dikkatine değer bulunmaktadır. Orta yaş ve daha yaşlı hastaların sağlık hizmeti sağlayıcılara cinsel hayatlarını açmakta isteksiz olabileceklerini düşünmek barizdir. Birleşik Krallıktaki pratisyen hekimlerin davranışlarına ilişkin güncel bir analizde hekimlerin cinsel sağlığı meşru bir tartışma konusu olarak değerlendirmeme eğiliminde olduğu belirtilmiştir (194).Buna karşılık, birkaç çalışmada aslında orta yaş ve daha yaşlı kişilerin önemli bir kısmının cinsel iyilik hallerinin soruşturulmasına hoş görü ile yaklaştığı tespit edilmiştir (117; 195; 196; 197).

Daha önce belirtildiği üzere, cinsel aktivite prevalansını inceleyen pek çok çalışma kadınları menopozal durumdan ziyade yaşlarına göre gruplandırmaktadır. 40-69 yaş aralığındaki kadınlarda cinsel aktivite prevalansını %75 oranında gösteren çalışmada, cinsel aktif kadınların yaklaşık üçte birinin cinsel hayatlarında genç kadınlarda kaydedilen oranlara benzer tatmin düzeylerine ulaşmaktadır (185; 198). ABD’de 57-85 yaş aralığındaki 3005 erkek ve kadında cinsel aktivite ve davranışlar

üzerine yürütülen güncel bir kesitsel çalışmada, 57-64 yaşındaki kişilerin %73'ü, 65-74 yaşındaki kişilerin %53'ü ve 75-85 yaşındaki kişilerin ise %26'sının cinsel olarak aktif olduğu bildirilmiştir (199). Bu çalışmadaki kadınlarda, cinsel inaktifliğin en sık sebepleri arasında sağlık sorunları olan bir erkek partnerle birlikte olmak (%64) ve cinselliğe kadınsal ilgi duymamak (%51) bulunmaktaydı (199). Yine bu çalışmada yaşın artmasıyla birlikte cinsel aktiviteye atfedilen önemin azaldığı (199) ve cinsel inaktif kadınların genellikle cinselliği daha az önemli olarak değerlendirdiği sonucuna varılmıştır (199; 200). Bu sonuçlar menopoza yaşının ötesinde bir popülasyona atıfta bulunsa da, yaşla cinsel aktivite azalsa bile yaşlı erişkinlerin önemli bir kısmının cinsel aktif olduğunu, cinselliği yaşamın önemli bir yüzü olarak gördüklerini ve cinsel iyilik halleriyle tatmin olduklarını göstermektedir(117).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2014-2019 tarihleri arasında kesitsel kontrol olarak yapılmıştır. Jinekoloji polikliniğine başvuran ve histerektomi kararı alınan hastalara öncelikli olarak endikasyon koşullarına göre abdominal histerektomi ve bilateral ooferektomi yapılan ve cerrahi menapoza giren 92 , herhangi bir medikal hastalığı olmayan ve doğal nedenlerle menopoza giren 90 kadın olmak üzere toplam 182 hasta dahil edildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri aşağıdaki maddelerde gösterilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

- Benign jinekolojik nedenli histerektomi+bso endikasyonu
- Düzenli ilişkisi olan
- Yeterli düzey Türkçe

Dahil edilmeme kriterleri:

- Malignite şüphesi
- Alt midline insizyon öyküsü
- Histerektomi ve ooferektomi haricinde ek operasyon gerekmesi (prolapsus tamiri vb)
- Pre-operatif veya post-operatif HRT
- Vaginismus
- Endometriozis öyküsü
- Seksüel disfonksiyon
- Psikiyatrik bozukluklar

Vakalara operasyon öncesi ve sonrasında cinsel yaşam, yaşam kalitesi anketleri uygulandı. Ana hedef olan cinsel yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde Arizona Cinsel yaşam kalitesi ölçeği kullanıldı. Bu ölçekte 5 puan ve üzeri farkın

linik olarak anlamlı sayıldı. Önceki çalışmalardan elde edilen standart sapma bulgularına göre %80 istatistiksel güç ve 0,05 önem derecesinde gruplara gereken minimum vaka sayısı 176 olarak hesaplandı. Cerrahi nedenlerle menopoza giren kadınların preoperatif SHORT FORM-36 yaşam kalitesi ölçeği (sf36) ve Arizona cinsel yaşantılar ölçeği (ACYÖ) değerleri postop 6. Ay sf36 ve ACYÖ değerleri ile kıyaslandı. Cerrahi nedenle menopoza giren kadınların postop 6. Ay sf36 ve ACYÖ değerleri doğal menopoz grubu ile kıyaslandı.

Bulgular, SPSS 15. Versiyon ile değerlendirildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde pearson ki-kare, Fischer exact test; numerik verilerin değerlendirilmesinde student-test, paired sample t test, çoklu grupların değerlendirilmesinde ANOVA testi kullanıldı $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 182 hasta dahil edilmiştir. 92(50.5%) kadın cerrahi menopoz 90 (49.5%) kadın doğal menopozal dönemde idi. Cerrahi menopoza dahil edilen tüm kadınların histerektomi yapılma endikasyonları Myoma Uteri nedeni ile idi. Tüm hastaların histerektomi yöntemi TAH-BSO idi. Çalışmaya dahil edilen kadınların demografik değerleri tablo 2 de gösterilmiştir.

Cerrahi menopoz grubundaki hastaların ortalama yaş değeri 49.28 (± 5.13), doğal menopoz grubundaki hastaların ortalama yaş değeri ise 50.72 (± 6.07), idi. Yaş grupları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$). Her iki grup vücut kitle indexleri yönünden karşılaştırıldığında Cerrahi menopoz grubundaki hastaların ortalama VKI değeri 24.98(± 2.28), doğal menopoz grubundaki hastaların ortalama VKI değeri ise 25.17 (± 3.12), idi. VKI arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Kadınların yaşları ve VKI leri ile sf36 ve ACYÖ değerleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında artan yaş ve artan VKI ile birlikte sf36 değerlerinde anlamlı negatif korelasyon, ACYÖ değerlerinde anlamlı pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Cerrahi menopoz grubunda yaş ile sf36 arasında ilişki ($\rho = -0,106.13$ $p < 0,012$), yaş ile ACYÖ arasındaki ilişki ($\rho = 0,115$ $p < 0,023$); Doğal menopoz grubunda yaş ile sf36 arasındaki ilişki ($\rho = -0,099$ $p < 0,035$), yaş ile ACYÖ arasındaki ilişki ($\rho = 0,121$ $p < 0,013$) idi. Cerrahi menopoz grubunda VKI ile sf36 arasında ilişki ($\rho = -0,105$ $p < 0.008$), VKI ile ACYÖ arasındaki ilişki ($\rho = 0,203$ $p < 0.021$); Doğal menopoz grubunda VKI ile sf36 arasındaki ilişki ($\rho = 0,118$ $p < 0.005$), VKI ile ACYÖ arasındaki ilişki ($\rho = 0,197$ $p < 0.032$) idi.

Çalışmaya dahil edilen kadınlar doğum şekli ve parite sayısına göre değerlendirildi. Cerrahi nedenle menopoza giren kadınların 29(%31.5)'i sezeryan ile doğum yapmış iken doğal nedenle menopoza giren kadınların 27(%30.0) u sezeryan ile doğum yapmıştı gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$). Cerrahi nedenle menopoza giren kadınların ortalama pariteleri 2.99 ± 1.12 iken doğal nedenle menopoza giren kadınların ortalama parite değerleri 2.67 ± 1.03 idi gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$). parite değerleri ile yaşam kalitesi ve cinsel

yaşam kalitesi arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi. Kadınlar sigara içme yönünden değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 2:Cerrahi ve doğal nedenle menopoza giren kadınların demografik değerleri

	Menopoz	Mean ±SD	P
Yaş	Cerrahi	49.28 ±5.13	0,547
	Doğal	50.72 ±6.07	
Eş Yaş	Cerrahi	54.45 ±6.39	0.124
	Doğal	56.89 ±7.29	
VKI	Cerrahi	24.98 ±2.28	0,139
	Doğal	25.17 ±3.12	
Parite	Cerrahi	2.99 ±1.12	0,345
	Doğal	2.67 ±1.03	
		Sayı (Yüzde)	
Doğum şekli (% CS)	Cerrahi	29 (%31)	0,915^^
	Doğal	27 (%30)	
Sigara içme	Cerrahi	8 (%8.7)	0.489^^
	Doğal	7 (%7.8)	

Student t test $p < 0.05$

^^ ki kare test $p < 0.05$

Tablo 3: Yaş ve VKİ ile sf36 ve ACYÖ arasında yapılan korelasyon analizi

		Sf36	ACYÖ
Yaş	Cerrahi menopoz	rho - 0,106.13 p 0,012	rho 0,115 p 0,023
	Doğal menopoz	rho -0,099 p 0,035	Rho 0,121 p 0,013
VKİ	Cerrahi menopoz	rho -0,105 p 0.008	rho 0,203 p 0.021
	Doğal menopoz	rho -0,118 p 0.005	rho 0,197 p 0.032

Pearson korelasyon analizi

Rho : korelasyon katsiyısı; p<0.05

Kadınların eğitim düzeyleri her iki grup için karşılaştırıldığında cerrahi nedenle menopoza giren kadınların ilköğretim düzeyinde mezun olan 23(%25,0) kişi , lise düzeyinde mezun olan 45(%48,9) kişi , üniversite düzeyinde mezun olan 24(%26,1) kişi saptandı . Doğal menopoz grubunda ise ilköğretim düzeyinde mezun olan 30(%33,3) kişi , lise düzeyinde mezun olan 43(%47,8) kişi , üniversite düzeyinde mezun olan 17(%18,9) kişi saptandı. Her iki grup arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 4). Eğitim düzeyi ile sf36 ve ACYÖ arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda eğitim düzeyi değerleri arttıkça sf36 da anlamlı pozitif korelasyon ACYÖ değeri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu izlendi. Eğitim düzeyi SF 36 arasındaki ilişki rho 0,215 p 0.019; ACYÖ arasındaki ilişki rho 0,157p 0.023 olarak gözlemlendi.

Tablo 4:Cerrahi ve doğal nedenle menopoza giren kadınların eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

	Eğitim düzeyi	n(%)	p
Cerrahi menopoz	İlköğretim	23(%25,0)	0.416
	Lise	45(%48,9)	
	Üniversite	24(%26,1)	
Doğal menopoz	İlköğretim	30(%33,3)	
	Lise	43(%47,8)	
	Üniversite	17(%18,9)	
Eğitim düzeyi(Tüm hastalar)	Sf36	rho 0,215	0.019^
	ACYÖ	Rho - 0,157	0.023^

ki kare test p<0.05

^ Pearson korelasyon analizi

Rho : korelasyon katsiyısı; p<0.05

Cerrahi menopoz grubuna dahil edilen hastaların cerrahi önce ve sonrası dönemde SF36 ve ACYÖ değerleri karşılaştırıldı. Cerrahi öncesi dönemde preoperatif sf36 ortalama değeri 86.92 ±7.88 iken postoperatif 6. ayda hesaplanan sf36 ortalama değeri 88.09±8.83 idi eşleştirilmiş örneklem t test ile preop ve postop sf36 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yaşam kalitesinde anlamlı artış olduğu izlendi (p<0.05). Cerrahi öncesi dönemde preoperatif ACYÖ ortalama değeri 20.11±5.29 iken postoperatif 6. Ayda hesaplanan ACYÖ ortalama değeri 18.80±4.68 idi eşleştirilmiş örneklem t test ile preop ve postop ACYÖ değerleri

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak cinsel yaşam kalitesinde anlamlı artış olduğu izlendi($p<0.05$).

Çalışmamızda cerrahi menopoz ve doğal menopoz grubundaki kadınları yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesi yönünden karşılaştırdık. Doğal nedenlerle menopoza giren kadınların ortalama sf 36 değeri 91.13 ± 8.75 , cerrahi nedenle menopoza giren kadınların ortalama sf36 değeri ise 88.09 ± 8.83 idi; doğal menopoz grubunda sf36 değerlerinin cerrahi menopoz grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Doğal nedenlerle menopoza giren kadınların ortalama ACYÖ değeri 17.011 ± 3.92 , cerrahi nedenle menopoza giren kadınların ortalama ACYÖ değeri ise 18.80 ± 4.68 idi; doğal menopoz grubunda ACYÖ değerlerinin cerrahi menopoz grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). ACYÖ değerleri ile SF36 değerleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu gözlemledik. ACYÖ ve SF36 arasında negatif ($\rho -0,312$ $p0,01$) ilişki mevcuttu.

Tablo 5: Cerrahi ve doğal nedenle menopoza giren kadınların demografik ve sf36,ACYÖ değerleri

	Menapoz	Mean \pm SD	P
SF36 (preop)	Cerrahi	86.92 ± 7.88	^
ACYÖ(preop)	Cerrahi	20.11 ± 5.29	^
SF36 6. AY	Cerrahi	$88.09\pm 8.83^{\wedge}$	0,005
	Doğal	91.13 ± 8.75	
ACYÖ 6. AY	Cerrahi	$18.80\pm 4.68^{\wedge}$	0,003
	Doğal	17.011 ± 3.92	

Student t test $p< 0.05$

^ eşleştirilmiş örneklem t test

^^ ki kare test $p<0.05$

5. TARTIŞMA

Menopoz , bedensel ve ruhsal değişimlere neden olan reproduktif dönemin bitmesi ile kadın yaşamında yeni bir döneme neden olan fizyolojik bir süreçtir(201).Özellikle son yüzyılda hayatta kalma süresinde artış yaşanmıştır. Bir kadının postmenopozal ortalama 6 yıl süren yaşam dönemi günümüzde yaklaşık 30 yıl civarında olmaktadır(202). Postmenopozal dönemde geçen yaşam süresindeki artış, menopozal dönemdeki bir kadının sağlık sorunlarının üzerine daha çok odaklanılmasına neden olmuştur.

Sağlıklı olma durumu bedensel ve ruhsal iyi olma halini tanımlamaktadır(203). Kadınların menopoz döneminde bedensel değişimleri yanı sıra ruhsal iyilik halinin değerlendirilmesi gerektiği bilinmektedir.Yaşam kalitesi tanımı kişinin kendi ile ilgili genel sağlıklı olma algısını içermektedir.Kaliteli yaşıyorum tanımlaması kişinin kendi yaşamında fiziksel ve ruhsal duyulan doyumlarla ilişkilidir. Kadın doğum hekimlerinin sıklıkla karşılaştığı postmenopozal dönem kadın hastaların bedensel iyilik hallerinin yanı sıra ruhsal iyilik hallerinin korunması ve sağaltılmasının gerektiği bilinmektedir(204).

Çalışmamızda menopozal dönemdeki kadınları, cerrahi nedenlerle menopoza giren ve doğal nedenlerle menopoza giren iki grup halinde inceledik. Cerrahi nedenlerle menopoza giren hastaların TAH/ BSO operasyonu yapılma nedeni olan organik patolojilerin yaşam kalitesi ve ilgili cinsel yaşam kalitesi düzeyinde değişkenliğini en aza indirilmeyi hedefledik(TAH BSO). Kadınlarda en sık histerektomi nedeni olan myoma uteri nedeni ile opere olan ve yaş aralığı premenopozal dönemde olması sebebiyle salpingooferektomi operasyonunun eklendiği 92 hasta, çalışmamıza cerrahi menopoz grubu olarak dahil edildi. Cerrahi nedenle menopoza giren kadınların yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesi değerlerini aynı grup içinde preop ve postop 6. Ay dönemde karşılaştırdık. Doğal nedenler ile menopoza giren ve ek hastalığı olmayan 90 kadının yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesi değerlerini cerrahi nedenle menopoza giren kadınların postoperatif 6. Ay değerleri ile karşılaştırdık.

Çalışmamızda gruplar arasında yaş ortalaması ve eş yaş ortalaması açısından fark olmadığını gözlemledik. Yaşam kalitesinin artan yaş düzeyi ile azaldığı bilinmektedir(205). Yaş düzeyindeki artışın hem yaşam kalitesi hem de cinsel yaşam kalitesi üzerinde anlamlı negatif olduğunu gözlemledik. Lebrun ve arkadaşları, Amerika ve Avrupa ülkelerinde yapmış olduğu çok merkezli çalışmada kadınlarda yaş düzeyi artışının özellikle hipoaktif cinsel istek bozukluğu ile anlamlı ilişki içinde olduğunu göstermiştir(206). Çalışmamızda hasta grupları arasında VKİ indexleriaçısından anlamlı fark olmadığını gözlemlemize rağmen tüm hastalar için sf36 ve ACYÖ değerleri ile VKİ değerleri kıyaslandığında artan kilolu olma durumu ile hem yaşam kalitesi hemde cinsel yaşam kalitesi arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğunu gösterdik.Valentine ve arkadaşları, VKİ artışının cinsel yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir. VKİ üzerindeki artışın yaştan bağımsız düzeyde de cinsel yaşam kalitesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir(207). Çalışmamızda yaşam kalitesi üzerine yaş ve VKİ değerlerinin olumsuz etkisinin benzer düzeyde olduğunu fakat artan VKİ'nin artan yaş değerlerine göre daha çok oranda cinsel yaşam kalitesini bozduğunu gösterdik.

Bu bulgularımızın özellikle hastalara verilen danışmanlık düzeyinde önemli olduğunu düşünüyoruz. Böylece, hastalar ileri yaşam döneminde menopoza girmelerinden bağımsız olarak da yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesinde bir miktar azalma yaşayacaklarının ve bu duruma ne cerrahi nedenle menopoza girmelerinin ne de menopoz döneminde alacakları tedavinin tam etkin olmayacağını bilgisine sahip olabileceklerdir.

Sigaranın depresif etkileri ile ilişkili olarak hipoaktif cinsel istek bozukluklarını tetikleyici ve arttırıcı etkileri bilinmektedir (208).Hastalarımızın sigara içme düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı ve her iki grupta sigara içme düzeylerinin çok düşük oranda olması nedeni ile bu durumun yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesi üzerine etkisini çalışmamızda net olarak tartışabilmemiz mümkün olmadı. Çalışmamızda kadınların doğum şekilleri ve parite sayılarında anlamlı farklılık olmadığını gözlemledik. Parite düzeyi ile yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalite düzeyi arasında yapılan çalışmalar farklı sonuçlar belirtmişlerdir.Prodo ve arkadaşları parite ile yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişki olduğunu ve parite

artışı ile yaşam kalitesinde azalma olduğunu gözlemlemiştir. Varma ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada cerrahi ve doğal nedenle menopoza giren kadınlar arasında parite yönünden anlamlı bir farklılık olmadığını gözlemlemiştir(209).

Eğitim düzeyinin yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesi üzerine yaptığı etki ile ilgili yapılan çalışmalar göstermiştir ki eğitim düzeyi arttıkça hem cinsel aktif hem de menopozal dönemdeki kadınlarda yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesi düzeyi olumlu olarak artmaktadır(210). Eğitim düzeyi sadece bilinç düzeyinde değil aynı zamanda sosyal yaşam zenginliği üzerinde de etkilidir. Valderes ve arkadaşları artan eğitim düzeyi ve kadınların sosyal yaşama daha çok katılma durumlarının yaşam kalitesi düzeyini ve cinsel yaşam kalitesini daha anlamlı düzeyde arttırdığını göstermişlerdir(211). Bu bulgular ile menopozal dönemdeki kadınlara verilecek danışmanlık hizmetinde, sosyal yaşama katılmalarının önerilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Hastaların demografik verilerindeki sonuçların benzer olmasının çalışmamıza olumlu etki sağladığını düşünüyoruz. Bu şekilde yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesi düzeyinde cerrahi nedenle menopoza girip girmeme durumu güçlü bağımlı değişken olmuştur. Cerrahi nedenle menopoza girme durumunda, operasyon öncesi ve sonrası yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesi değerlerini karşılaştırdığımızda preoperatif değerlere göre postoperatif 6. Ayda hem sf36 hem ACYÖ değerlerinde olumlu düzeyde düzelme olduğunu saptadık. Bu bulgumuz iki yönden değişken bir yoruma yol açmaktadır. Hastaların menopoza girmesi ile yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesinde azalma beklenmektedir(212). Histerektomi operasyonuna ooferektomi eklenmesinin getireceği menopozal ani yakınmalar elbette yaşam kalitesinde azalmaya neden olacaktır(213). Her ne kadar yaşam kalitesine olumsuz etkisi olsa da histerektomiye BSO operasyonun eklenmesinin over kanser riskini azalttığı bilinmektedir(214). Yaş faktörü açısından hastalarımız arasında anlamlı fark olmadığını göz önüne aldığımızda cerrahi olarak histerektomi yapılan kadınlara over kanser riskini azaltması nedeni ile BSO operasyonu, hasta onamları alınarak eklenmiştir. Cerrahi sonrası bahsedilen bu düzelmenin olası nedenlerinden birincisi hastaların cerrahi sonrası girecekleri menopozal dönem hakkında bilgilendirilmiş olmaları ve yapılan cerrahi yöntemin ileriki yıllarda over kanserinden koruyucu

etkisinin anlatılması olabilir. Diğer olası nedenin ise hastaların histerektomi operasyonu geçirmelerinin nedeni olan organik patolojinin ortadan kalkması ve bu patolojiye bağlı gelişen morbiditelerin iyileşmesi olarak düşünülebilir. Kadınlarda myoma uterinin semptomatik olması halinde yarattığı pelvik bası semptomları ve anormal kanamalar nedeni ile yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir(215). Uzun ve arkadaşları myoma uteri nedeni ile histerektomi operasyonu yapılan kadınlarda yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesinde iyileşme olduğunu göstermiştir(216). Rhodes ve arkadaşları, postoperatif 2 yıl takip ettikleri histerektomi yapılan hastalarda cinsel yaşam kalitesinde belirgin artış olduğunu göstermişlerdir(217). Çalışmamızda biz de önceki çalışmalarını destekler nitelikte yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesinde anlamlı artış olduğu gözlemledik. Her ne kadar bu değerlerde istatistiksel farklılık olsada, artış oranlarının küçük düzeyde olmasının da bu bulguyu değerlendirirken dikkate alınması gerekmektedir. Her ne kadar cerrahi nedenli menopoza giren kadınlarda odaklanmış olsalar da menopoza giren kadınlarda cinsel yaşam kalitesinde anlamlı bozulma olmadığını belirten yayınlarda mevcuttur. Danacı ve arkadaşları menopoza giren kadınlarda cinsel yaşam kalitesinde anlamlı azalma olmadığını göstermişlerdir(218).

Doğal nedenle menopoza giren kadınlarda yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesinin önceki dönemlere göre azalmış olduğu bilinmektedir(16). Çalışmamızın bu hasta grubunda menopoza giren kadınlarda sf36 ve ACYÖ değerleri bilinmemesi sebebiyle hastalar için karşılaştırma yapamamış olmamız çalışmamızın zayıf yönlerinden biri olsada bu konuda güncel literatürde yeterli veri olması ve zaten menopoza giren kadınlarda yaşam kalitesinin azalması bilinmesi nedeni ile çalışmamızın değerinde kısıtlı bir azalma yaptığını düşünüyoruz. Ayrıca, hasta seçiminde cinsel bozukluğu olmadığını ifade eden ve menopoza giren kadınlarda haftada 2-3 kez cinsel ilişki sıklığı belirten hastalar arasından seçim yaparak, cinsel isteksizliği olan hastaları elediğimizi düşünmekteyiz. Odaklandığımız ana hipotezlerden biri ise cerrahi menopoza giren kadınlarda sf36 ve ACYÖ değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu idi. Biz doğal menopoza giren kadınlarda hem sf36 hem ACYÖ değerlerinde cerrahi menopoza giren kadınlara göre anlamlı farklılık olduğunu gözlemledik. Bu bulgumuzun olası nedenlerini düşündüğümüzde hastaların öncesinde cerrahi menopoza giren kadınlara gibi organik bir patolojileri yoktu ve cerrahiye bağlı morbidite ve anksiyeteye maruz

kalmamışlardı. Cerrahi menopoza bağlı cinsel işlevde azalmanın nedenlerinden biri olarak overlerin çıkarılmasına bağlı androjen miktarında ani azalma olduğu belirtilmiş ve bu nedenle cerrahi menapozda cinsel işlev bozukluğunun doğal menopoza giren hastalara göre daha çok olduğu gösterilmiştir(219). Çalışmamıza dahil edilen tüm cerrahi menopoz hasta grubuna, kliniğimiz perop hazırlık dönemi sürecinde yapılacak cerrahi ve olası yan etki ve komplikasyonlar hakkında ayrıntılı bilgi verilmekte ve hasta anksiyete düzeyi olabildiğince azaltılmaya çalışılmaktadır. Hasta anksiyete düzeylerinin yaşam kalitesi ile anlamlı ilişkisi olduğu ve preop anksiyete azalmasının postop dönemde hasta uyum ve yaşam kalitesi düzeyinde artışa yol açacağı bilinmektedir(220). Çalışmamızın; preop dönem hasta-hekim ilişkisinin, postop yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesi üzerine hastalar menopoza girse bile olumlu etki göstermesi açısından literature katkı yaptığını düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda bulgularımız literatürle uyumluydu. Menopozdaki hastalarda yaş ve VKİ’NİN yaşam kalitesi ve cinsel yaşam kalitesi ile ilişkisini gösterdik. Yaş ve VKİ arttıkça SHORT FORM-36 (sf36) yaşam kalitesi değerlendirme ölçeği değerlerinde anlamlı azalma ve Arizona cinsel yaşantılar ölçeği (ACYÖ) değerlerinde anlamlı artış görüldü. Eğitim düzeyi arttıkça sf36 değerlerinde anlamlı artış ve ACYÖ değerlerinde anlamlı azalma olduğunu gözlemledik. Parite düzeyi ile anlamlı bir ilişki saptamadık. Doğal nedenlerle menopoza giren kadınlarda sf36 ve ACYÖ değerlerinde cerrahi menopoz grubuna göre anlamlı farklılık olduğunu gördük.

Çalışmamızın bulgularını bütüncül değerlendirdiğimizde önerimiz doğru endikasyon ile ve hasta bilgilendirme, preoperatif hekim hasta ilişkisinin olumlu düzeyde olduğu total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi vakalarında yaşam kalitesinde azalma olmayacağı, hatta yaşam kalitesinde artış yaşanabileceğidir. Yapılacak daha geniş prospektif çalışmalar menopoz dönemindeki kadınların yaşam kalitesini arttırmaya yardımcı olacak yaklaşımları açığa çıkarmayı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Görgel, E. B., & Çakıroğlu, F. P. (2007). Menopoz döneminde kadın. Ankara inkontinans üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniv. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 16, 1015-23.
2. Altuntuğ, K., Ege, E., Akın, R., Koçak, V., & Benli, S. (2016). Sexual quality of life in women during the climacteric period. *Int J Caring Sci*, 9(1), 296-307.
3. Bozkurt, Ö.D., Sevil, Ü. (2016). Menopoz ve Cinsel Yaşam. *CBU-SBED*, 3(4):497-503.
4. Al-Azzawi, F., & Palacios, S. (2009). Hormonal changes during menopause. *Maturitas*, 63(2), 135-137.
5. Komurcu, N., & Isbilen, A. (2011). Adaptation of women to sexual life during the postmenopausal period/Postmenopozal dönemde kadınların cinsel yasama uyumu. *Turkish Journal of Urology*, 37(4), 326-331.
6. Özkan S., Alataş E (2004). Menopoz Döneminde Cinsellik; *Türk Fertilité Dergisi*; 12(4), 370-375.
7. Aslan E., Poçan G.A., Dolapcıoğlu K., Savaş N., Barış T (2008). Menopoz Sonrasındaki Cinsel Disfonksiyonun Hormonal Durum ve Sosyokültürel Faktörlerle Etkileşimi; *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 5(4), 263-268.
8. Khoei E. M. at all(2014). Meopause Negatively Impacts Sexual Lives of Middle-Aged Iranin Women: A Cross-Sectional Stdy; *Jural of Sex& Marital Therapy*, 40(6), 552-560.
9. Kolod S (2009). Menopause and Sexuality; *Contemporary Psychoanalysis*, 45(1), 26-43. .
10. Çiçek, M., Akyürek, C., Çelik, Ç., Haberal, A.(2004). Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara, 1163-1180.
11. Hurd W, Amesse LS, Randolph JF. (2004). Jinekoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. S: 1109-1139.
12. Tortumluoğlu G. (2003). Klimakterik Dönemdeki Kadınlara Verilen Planlı Sağlık Eğitiminin Menopozal Yakınma, Tutum Ve Sağlık Davranışlarına Etkisi. Yayınlanmamış Doktora Tezi. Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
13. Gezer A. (2004). Menopoz ve Osteoporoz, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Kitabı, Ankara: Güneş Kitabevi, Ofset Matbaacılık. S: 163-1165.

14. Mishra G, Kuh D. (2006). *Perceived change in quality of life during the menopause. Social Science & Medicine*, 62(1), 93-102.
15. Taşkın L. (2016). *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği (13. bs.). Ankara: Özyurt Matbaacılık. S: 497-498.*
16. Yurdakul M, Eker A, Kaya D. (2007). *Menopozal dönemdeki kadınların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21(5), 187-193.
17. Schwarz, S., Völzke, H., Alte, D., Schwahn, C., Grabe, H. J., Hoffmann, W., ... & Dören, M. (2007). *Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the study of health in pomerania (SHIP). Menopause*, 14(1), 123-134.
18. Atik Nalbant, M. (2009). *Menopozal semptomlar ile cinsel yaşam arasındaki ilişkiler (Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).*
19. Erdem Ö. (2006). *Menopoz Dönemindeki Kadınların Yasadıkları Sorunlar ve Basetme Yolları. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.*
20. Çelik AS, Pasinlioğlu, T. (2013). *Klimakterik dönemde yaşanan semptomlar ve hemşirenin rolü. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(1), 50-56.
21. Ceylan B. (2010). *Eskişehir Tepebaşı İlçesinde Yaşayan 40-59 Yaş Grubu Kadınlarda Menopozal Semptomlar ve Yaşam Kalitesi. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.*
22. Yücesoy İ, Çakıroğlu Y. (2007). *Menopoz ve Postmenopoz. Çiçek MN, Mungan MT(Ed.). Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. S:30-32.*
23. Kızıltepe, S. (2006). *Hormon tedavisi alan premenapozal ve postmenapozal kadınların mammografi bulgularındaki değişiklikler. Adana: TC Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum. Uzmanlık Tezi.*
24. Ertüngealp, E., & Seyisoğlu, H. (1996). *Klimakterium ve menopoz. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Güneş Kitabevi, 1319-1351.*
25. Speroff, L., Glass, R. H., & Kase, N. G. (1994). *Menopause and postmenopausal hormone therapy. Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 5, 583-649.
26. Ertüngealp, E., & Seyisoğlu, H. (1995). *Klimakterium ve Hormon Replasman Tedavisi. Reprodüktif Endokrinoloji ve infertilite Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Kitabı. İstanbul, 115-121.*

27. Yıldırım, A. (1993). *Jinekolojik Endokrinoloji*. In: Özer, A. (Ed). *Kadın Hastalıklar ve Doğum. Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir*, p:261-264.
28. Yıldırım, A., & Hassa, H. (1996). *Menopozda oluşan fizyolojik değişiklikler*. In: Hassa H.(Ed). *Klinik Menopoz, İstanbul, Orgonan Yayınları*, 1-12.
29. Chakravarti, S., Collins, W. P., Thom, M. H., & Studd, J. W. (1979). *Relation between plasma hormone profiles, symptoms, and response to oestrogen treatment in women approaching the menopause*. *Br Med J*, 1(6169), 983-985.
30. SHERMAN, B. M., WEST, J. H., & KORENMAN, S. G. (1976). *The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 42(4), 629-636.
31. Longcope, C., Jaffee, W., & Griffing, G. (1981). *Production rates of androgens and oestrogens in post-menopausal women*. *Maturitas*, 3(3-4), 215-223.
32. Judd, H. L., Judd, G. E., Lucas, W. E., & Yen, S. S. (1974). *Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 39(6),1020-1024.
33. MONROE, S. E., JAFFE, R. B., & MIDGLEY JR, A. R. (1972). *Regulation of human gonadotropins. XIII. Changes in serum gonadotropins in menstruating women in response to oophorectomy*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(2), 420-422.
34. Bates, G.W. (1990) *Menopause*. In: Riulin, M.E., Marrison, J.C., Bates, G.W. (Eds) *Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology*. Boston, Little Brown and Co., p: 390-393.
35. Block, E. (1952). *Quantitative morphological investigations of the follicular system in women*. *Cells Tissues Organs*, 14(1-2), 108-123.
36. Casper, R. F. (2019). *Clinical manifestations and diagnosis of menopause*. *UpToDate*, [URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause>].
37. Taffe, J. R., & Dennerstein, L. (2002). *Menstrual patterns leading to the final menstrual period*. *Menopause*, 9(1), 32-40.
38. Miro, F., Parker, S. W., Aspinall, L. J., Coley, J., Perry, P. W., & Ellis, J. E. (2004). *Origins and consequences of the elongation of the human menstrual cycle during the*

menopausal transition: the FREEDOM Study. s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(10), 4910-4915.

39. Burger, H. G. (2011). *Unpredictable endocrinology of the menopause transition: clinical, diagnostic and management implications*. *Menopause international*, 17(4), 153-154.
40. Bromberger, J. T., Schott, L. L., Kravitz, H. M., Sowers, M., Avis, N. E., Gold, E. B., ... & Matthews, K. A. (2010). *Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)*. *Archives of general psychiatry*, 67(6), 598-607.
41. Freeman, E. W., Grisso, J. A., Berlin, J., Sammel, M., Garcia-Espana, B., & Hollander, L. (2001). *Symptom reports from a cohort of African American and white women in the late reproductive years*. *Menopause*, 8(1), 33-42.
42. Hollander LE, Freeman EW, Sammel MD, et al. *Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women*. *Obstet Gynecol* 2001; 98:391.
43. Woods NF, Mitchell ES. *Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study*. *Sleep* 2010; 33:539.
44. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, et al. *Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition*. *Menopause* 2010; 17:815.
45. Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., ... & STRAW+ 10 Collaborative Group. (2012). *Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+ 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging*. s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(4), 1159-1168.
46. Woods NF, Mitchell ES. *Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives*. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B:14.
47. Gold, E. B., Colvin, A., Avis, N., Bromberger, J., Greendale, G. A., Powell, L., ... & Matthews, K. (2006). *Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation*. *American journal of public health*, 96(7), 1226-1235.
48. National Institutes of Health. (2005). *National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms*. *Annals of Internal Medicine*, 142(12), 1003.

49. Dennerstein, L., Dudley, E. C., Hopper, J. L., Guthrie, J. R., & Burger, H. G. (2000). *A prospective population-based study of menopausal symptoms. Obstetrics & Gynecology, 96*(3), 351-358.
50. Randolph Jr, J. F., Sowers, M., Bondarenko, I., Gold, E. B., Greendale, G. A., Bromberger, J. T., ... & Matthews, K. A. (2005). *The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90*(11), 6106-6112.
51. Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., & Woods, N. (2001). *Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). Climacteric, 4*(4), 267-272.
52. Kronenberg, F. (1990). *Hot flashes: Epidemiology and physiology. Annals of the New York Academy of Sciences, 592*(1), 52-86.
53. Santen, R.J., Loprinzi, C.L., Casper, R.F. (2019). *Menopausal hot flashes. UpToDate, URL: <https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hot-flashes>.*
54. Lermer, M. A., Morra, A., Moineddin, R., Manson, J., Blake, J., & Tierney, M. C. (2011). *Somatic and affective anxiety symptoms and menopausal hot flashes. Menopause, 18*(2), 129-132.
55. Leidy Sievert, L., Makhlouf Obermeyer, C., & Price, K. (2006). *Determinants of hot flashes and night sweats. Annals of Human Biology, 33*(1), 4-16.
56. Thurston, R. C., & Joffe, H. (2011). *Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. Obstetrics and Gynecology Clinics, 38*(3), 489-501.
57. Huang, A. J., Grady, D., Jacoby, V. L., Blackwell, T. L., Bauer, D. C., & Sawaya, G. F. (2008). *Persistent hot flushes in older postmenopausal women. Archives of internal medicine, 168*(8), 840-846.
58. Kravitz, H. M., Ganz, P. A., Bromberger, J., Powell, L. H., Sutton-Tyrrell, K., & Meyer, P. M. (2003). *Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. Menopause, 10*(1), 19-28.
59. Freedman, R. R., & Roehrs, T. A. (2007). *Sleep disturbance in menopause. Menopause, 14*(5), 826-829.

60. Juang, K. D., Wang, S. J., Lu, S. R., Lee, S. J., & Fuh, J. L. (2005). Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri-and post-but not premenopausal women. *Maturitas*, 52(2), 119-126.
61. Joffe, H., Hall, J. E., Soares, C. N., Hennen, J., Reilly, C. J., Carlson, K., & Cohen, L. S. (2002). Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause*, 9(6), 392-398.
62. Bromberger, J. T., Assmann, S. F., Avis, N. E., Schocken, M., Kravitz, H. M., & Cordal, A. (2003). Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre-and perimenopausal women. *American Journal of Epidemiology*, 158(4), 347-356.
63. Bromberger, J. T., Meyer, P. M., Kravitz, H. M., Sommer, B., Cordal, A., Powell, L., ... & Sutton-Tyrrell, K. (2001). Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *American journal of public health*, 91(9), 1435-1442.
64. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:385.
65. Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., & Nelson, D. B. (2006). Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Archives of general psychiatry*, 63(4), 375-382.
66. Calleja-Agius, J., & Brincat, M. P. (2015). The urogenital system and the menopause. *Climacteric*, 18(sup1), 18-22.
67. Bachmann, G., & Santen, R. (2019). Clinical manifestations and diagnosis of genitourinary syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy). *UpToDate*.
68. Portman, D. J., Gass, M. L., & Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. (2014). Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the s.l. : Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric*, 17(5), 557-563.
69. Sarrel, P. M. (1998). Ovarian hormones and vaginal blood flow: using laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post-menopausal women. *International journal of impotence research*, 10, S91-3.
70. Cutler, W. B., Garcia, C. R., & McCoy, N. (1987). Perimenopausal sexuality. *Archives of Sexual Behavior*, 16(3), 225-234.

71. *Suckling, J. A., Kennedy, R., Lethaby, A., & Roberts, H. (2006). Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane database of systematic reviews, (4).*
72. *Greendale, G. A., Derby, C. A., & Maki, P. M. (2011). Perimenopause and cognition. Obstetrics and Gynecology Clinics, 38(3), 519-535.*
73. *Szoek, C. E., Cicuttini, F., Guthrie, J., & Dennerstein, L. (2005). Self-reported arthritis and the menopause. Climacteric, 8(1), 49-55.*
74. *Blümel, J. E., Chedraui, P., Baron, G., Belzares, E., Bencosme, A., Calle, A., ... & Hernandez-Bueno, J. A. (2013). Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. Maturitas, 75(1), 94-100.*
75. *Dugan, S. A., Powell, L. H., Kravitz, H. M., Rose, S. A. E., Karavolos, K., & Luborsky, J. (2006). Musculoskeletal pain and menopausal status. The Clinical journal of pain, 22(4), 325-331.*
76. *Barnabei, V. M., Cochrane, B. B., Aragaki, A. K., Nygaard, I., Williams, R. S., McGovern, P. G., ... & Schenken, R. (2005). Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. s.l. : Obstetrics & Gynecology, 105(5), 1063-1073.*
77. *Chlebowski, R. T., Cirillo, D. J., Eaton, C. B., Stefanick, M. L., Pettinger, M., Carbone, L. D., ... & Wactawski-Wende, J. (2013). Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. Menopause (New York, NY), 20(6).*
78. *MacGregor, E. A. (1997). Menstruation, sex hormones, and migraine. Neurologic clinics, 15(1), 125-141.*
79. *Davison, S. L., Bell, R., Donath, S., Montalto, J. G., & Davis, S. R. (2005). Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(7), 3847-3853.*
80. *Paganini-Hill, A., & Henderson, V. W. (1994). Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. American journal of epidemiology, 140(3), 256-261.*
81. *Pacifici, R. (1996). Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research, 11(8), 1043-1051.*
82. *Rosano, G. M. C., Vitale, C., Marazzi, G., & Volterrani, M. (2007). Menopause and cardiovascular disease: the evidence. Climacteric, 10(sup1), 19-24.*
83. *Seifert-Klauss, V., Link, T., Heumann, C., Lupp, P., Haseitl, M., Laakmann, J., ... & Kiechle, M. (2006). Influence of pattern of menopausal transition on the amount of*

trabecular bone loss: results from a 6-year prospective longitudinal study. . s.l. : Maturitas, 55(4), 317-324.

84. Derby, C. A., Crawford, S. L., Pasternak, R. C., Sowers, M., Sternfeld, B., & Matthews, K. A. (2009). Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. . s.l. : American journal of epidemiology, 169(11), 1352-1361.
85. Woodard, G. A., Brooks, M. M., Barinas-Mitchell, E., Mackey, R. H., Matthews, K. A., & Sutton-Tyrrell, K. (2011). Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. s.l. : Menopause (New York, NY), 18(4), 376-384.
86. Espeland, M. A., Rapp, S. R., Shumaker, S. A., Brunner, R., Manson, J. E., Sherwin, B. B., ... & Dailey, M. (2004). Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. . s.l. : Jama, 291(24), 2959-2968.
87. Felson, D. T., & Nevitt, M. C. (1998). The effects of estrogen on osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*, 10(3), 269-272.
88. Sternfeld, B., Wang, H., Quesenberry Jr, C. P., Abrams, B., Everson-Rose, S. A., Greendale, G. A., ... & Sowers, M. (2004). Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across . s.l. : the Nation. *American journal of epidemiology*, 160(9), 912-922.
89. Bolognia, J. L., Braverman, I. M., Rousseau, M. E., & Sarrel, P. M. (1989). Skin changes in menopause. *Maturitas*, 11(4), 295-304.
90. Brincat, M., Versi, E., Moniz, C. F., Magos, A., & Studd, J. W. (1987). Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstetrics and gynecology*, 70(1), 123-127.
91. Ekblad, S., Bergendahl, A., Enler, P., Ledin, T., Möllen, C., & Hammar, M. (2000). Disturbances in postural balance are common in postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric*, 3(3), 192-198.
92. Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., & Woods, N. (2001). Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Journal of women's health & gender-based medicine*, 10(9), 843-848.
93. McKinlay, S. M., Brambilla, D. J., & Posner, J. G. (1992). The normal menopause transition. *Maturitas*, 14(2), 103-115.

94. Lumsden, M. A., Davies, M., & Sarri, G. (2016). *Diagnosis and management of menopause: the National Institute of Health and Care Excellence (NICE) guideline*. *JAMA internal medicine*, 176(8), 1205-1206.
95. Randolph Jr, J. F., Crawford, S., Dennerstein, L., Cain, K., Harlow, S. D., Little, R., ... & Yosef, M. (2006). *The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition*. s.l. : *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(8), 3034-3040.
96. Snyder, P. J. (2018). *Clinical manifestations and evaluation of hyperprolactinemia*. *Uptodate*.
97. Ross, D. S., Cooper, D. S., & Mulder, J. E. (2018). *Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults*. *UpToDate*.
98. Freeman, E. W., Sammel, M. D., Gracia, C. R., Kapoor, S., Lin, H., Liu, L., & Nelson, D. B. (2005). *Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause*. *Fertility and sterility*, 83(2), 383-392.
99. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine*. (2006). *Current evaluation of amenorrhea*. *Fertility and sterility*, 86(5), S148-S155.
100. Smetana, G.W. (2019). *Evaluation of the patient with night sweats or generalized hyperhidrosis*. *UpToDate*.
101. *Committee on Practice Bulletins—Gynecology*. (2013). *Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction*. *Obstet Gynecol*, 122, 176-185.
102. Nelson, L. M. (2009). *Primary ovarian insufficiency*. *New England Journal of Medicine*, 360(6), 606-614.
103. Elting, M. W., Korsen, T. J., Rekers-Mombarg, L. T., & Schoemaker, J. (2000). *Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing*. *Human Reproduction*, 15(1), 24-28.
104. Elting, M. W., Kwee, J., Korsen, T. J., Rekers-Mombarg, L. T., & Schoemaker, J. (2003). *Ageing women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles*. s.l. : *Fertility and sterility*, 79(5), 1154-1160.

105. Georgopoulos, N. A., Saltamavros, A. D., Decavalas, G., Piouka, A., Katsikis, I., & Panidis, D. (2010). Serum AMH, FSH, and LH levels in PCOS. *Fertility and Sterility*, 93(3), e13.
106. Liu, J. H. (1990). Hypothalamic amenorrhea: clinical perspectives, pathophysiology, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 163(5), 1732-1736.
107. Black, A., Francoeur, D., Rowe, T., Collins, J., Miller, D., Brown, T., ... & Fortin, C. A. (2004). SOGC clinical practice guidelines: Canadian contraception consensus. s.l. : Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC, 26(3), 219-296.
108. Creinin, M. D. (1996). Laboratory criteria for menopause in women using oral contraceptives. *Fertility and sterility*, 66(1), 101-104.
109. Randolph Jr, J. F., Crawford, S., Dennerstein, L., Cain, K., Harlow, S. D., Little, R., ... & Yosef, M. (2006). The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. . s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 91(8), 3034-3040.
110. Martin, K.A., Barbieri R.L. (2019). Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. *UpToDate*.
111. Randolph Jr, J. F., Zheng, H., Sowers, M. R., Crandall, C., Crawford, S., Gold, E. B., & Vuga, M. (2011). Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. . s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(3), 746-754.
112. Hee, J., MacNaughton, J., Bangah, M., & Burger, H. G. (1993). Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone. *Maturitas*, 18(1), 9-20.
113. Mohyi, D., Tabassi, K., & Simon, J. (1997). Differential diagnosis of hot flashes. *Maturitas*, 27(3), 203-214.
114. Stuenkel, C. A., Davis, S. R., Gompel, A., Lumsden, M. A., Murad, M. H., Pinkerton, J. V., & Santen, R. J. (2015). Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. . s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 100(11), 3975-4011.
115. Santen, R. J., Allred, D. C., Ardoin, S. P., Archer, D. F., Boyd, N., Braunstein, G. D., ... & Gower, B. A. (2010). Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific

statement. . s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95(7_supplement_1), s1-s66.

116. Shuster, L. T., Rhodes, D. J., Gostout, B. S., Grossardt, B. R., & Rocca, W. A. (2010). *Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. Maturitas, 65(2), 161-166.*
117. Eden, K. J., & Wylie, K. R. (2009). *Quality of sexual life and menopause. Women's Health, 5(4), 385-396.*
118. Ziaei, S., Moghasemi, M., & Faghihzadeh, S. (2010). *Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. Climacteric, 13(2), 147-156.*
119. Manson, J. E., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Prentice, R. L., ... & Wactawski-Wende, J. (2013). *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's . s.l. : Health Initiative randomized trials. Jama, 310(13), 1353-1368.*
120. Løkkegaard, E., Nielsen, L. H., & Keiding, N. (2017). *Risk of stroke with various types of menopausal hormone therapies: a national cohort study. Stroke, 48(8), 2266-2269.*
121. ACOG (2019) *Hormone Therapy and Heart Disease - ACOG. www.acog.org. Committee on Gynecologic Practice.*
122. O'Connor, L. (Ed.) (2016). *NAMS 2016 hormone therapy position statement: Considering new data, more than 20 experts offer consensus on hormone therapy benefits and risks overall and in special populations. OBG Manag, 28(10).*
123. Cobin, R. H., & Goodman, N. F. (2017). *American Association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause–2017 update. Endocrine practice.*
124. Manson, J. E., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., ... & Lewis, C. E. (2017). *Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. s.l. : Jama, 318(10), 927-938.*
125. *National Health Service (2019). Menopause treatments. United Kingdom, URL: <https://www.nhs.uk/conditions/menopause/treatment/>.*
126. Raine-Fenning, N. J., Brincat, M. P., & Muscat-Baron, Y. (2003). *Skin aging and menopause. American journal of clinical dermatology, 4(6), 371-378.*

127. Zouboulis, C. C., & Makrantonaki, E. (2012). *Hormonal therapy of intrinsic aging. Rejuvenation research*, 15(3), 302-312.
128. Boardman, H. M., Hartley, L., Eisinga, A., Main, C., i Figuls, M. R., Cosp, X. B., ... & Knight, B. (2015). *Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
129. Hodis, H. N., Mack, W. J., Henderson, V. W., Shoupe, D., Budoff, M. J., Hwang-Levine, J., ... & Stanczyk, F. Z. (2016). *Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. New England Journal of Medicine*, 374(13), 1221-1231.
130. *The Writing Group on behalf of the Workshop Consensus Group. (2009). Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT: International Menopause Society Consensus Statement. Climacteric*, 12(5), 368-377.
131. Darabi, M., Rabbani, M., Ani, M., Zarean, E., Panjehpour, M., & Movahedian, A. (2011). *Increased leukocyte ABCA1 gene expression in post-menopausal women on hormone replacement therapy. Gynecological Endocrinology*, 27(9), 701-705.
132. Marjoribanks, J., Farquhar, C., Roberts, H., & Lethaby, A. (2012). *Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
133. Scarabin, P. Y. (2018). *Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. Climacteric*, 21(4), 341-345.
134. Olié, V., Canonico, M., & Scarabin, P. Y. (2010). *Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. Current opinion in hematology*, 17(5), 457-463.
135. Carrasquilla, G. D., Frumento, P., Berglund, A., Borgfeldt, C., Bottai, M., Chiavenna, C., ... & Magnusson, P. K. (2017). *Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: A pooled analysis of data from population-based cohort studies. s.l. : PLoS medicine*, 14(11), e1002445.
136. Chlebowski, R. T., Anderson, G. L., Sarto, G. E., Haque, R., Runowicz, C. D., Aragaki, A. K., ... & Rohan, T. E. (2015). *Continuous combined estrogen plus progestin and endometrial cancer: The Women's Health Initiative randomized trial. . s.l. : Journal of the National Cancer Institute*, 108(3), djv350.
137. Archer, D. F. (2001). *The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. Menopause*, 8(4), 245-251.

138. Kim, J. J., Kurita, T., & Bulun, S. E. (2013). Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocrine reviews*, 34(1), 130-162.
139. Young, Robert; Arlan F., Jr Fuller; Fuller, Arlan F.; Michael V. Seiden (2004). *Uterine cancer*. Hamilton, Ont: B.C. Decker. ISBN 978-1-55009-163-2.
140. Zeng, Z., Jiang, X., Li, X., Wells, A., Luo, Y., & Neapolitan, R. (2018). Conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate are associated with decreased risk of breast cancer relative to bioidentical hormone therapy and controls. *s.l. : PloS one*, 13(5), e0197064.
141. Letendre, I., & Lopes, P. (2012). Ménopause et risques carcinologiques. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 41(7), F33-F37.
142. Hou, N., Hong, S., Wang, W., Olopade, O. I., Dignam, J. J., & Huo, D. (2013). Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(18), 1365-1372.
143. Antoine, C., Liebens, F., Carly, B., Pastijn, A., Neusy, S., & Rozenberg, S. (2006). Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. *Human reproduction*, 22(2), 616-622.
144. Ritenbaugh, C., Stanford, J. L., Wu, L., Shikany, J. M., Schoen, R. E., Stefanick, M. L., ... & Mason, E. (2008). Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *s.l. : Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 17(10), 2609-2618.
145. Cancer.org (2019) Menopausal Hormone Therapy and Cancer Risk. URL: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/medical-treatments/menopausal-hormone-replacement-therapy-and-cancer-risk.html>.
146. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. (2015). Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *The Lancet*, 385(9980), 1835-1842.
147. Shi, L. F., Wu, Y., & Li, C. Y. (2016). Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*, 23(4), 417-424.
148. Miller, M. M., & Franklin, K. B. J. (1999). Theoretical basis for the benefit of postmenopausal estrogen substitution. *Experimental gerontology*, 34(5), 587-604.

149. González, M., Viáfara, G., Caba, F., & Molina, E. (2004). *Sexual function, menopause and hormone replacement therapy (HRT)*. *Maturitas*, 48(4), 411-420.
150. Sarrel, P. M. (2000). *Effects of hormone replacement therapy on sexual psychophysiology and behavior in postmenopause*. *Journal of women's health & gender-based medicine*, 9(1, Supplement 1), 25-32.
151. Schmidt, R., Fazekas, F., Reinhart, B., Kapeller, P., Fazekas, G., Offenbacher, H., ... & Freidl, W. (1996). *Estrogen replacement therapy in older women: a neuropsychological and brain MRI study*. s.l. : *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(11), 1307-1313.
152. Zhu, L., Jiang, X., Sun, Y., & Shu, W. (2016). *Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Menopause*, 23(4), 461-470.
153. Tiidus, P. M. (2011). *Benefits of estrogen replacement for skeletal muscle mass and function in post-menopausal females: evidence from human and animal studies*. *The Eurasian journal of medicine*, 43(2), 109.
154. Deleruyelle, L. J. (2017). *Menopausal Symptom Relief and Side Effects Experienced by Women Using Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy and Synthetic Conjugated Equine Estrogen and/or Progestin Hormone Replacement Therapy, Part 3*. s.l. : *International journal of pharmaceutical compounding*, 21(1), 6-16.
155. MacLennan, A. H. (2011). *HRT in difficult circumstances: are there any absolute contraindications?*. *Climacteric*, 14(4), 409-417.
156. Somboonporn, W., Bell, R. J., & Davis, S. R. (2005). *Testosterone for peri and postmenopausal women*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
157. *North American Menopause Society*. (2005). *The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society*. *Menopause (New York, NY)*, 12(5), 496.
158. Beck, K. L., Anderson, M. C., & Kirk, J. K. (2017). *Transdermal estrogens in the changing landscape of hormone replacement therapy*. *Postgraduate medicine*, 129(6), 632-636.
159. Conaway, E. (2011). *Bioidentical hormones: an evidence-based review for primary care providers*. *Journal of the American Osteopathic Association*, 111(3), 153.
160. Singer, N. (2009). *Medical papers by ghostwriters pushed therapy*. *New York Times*, 4(08).
161. Fugh-Berman AJ (September 2010). "The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT"". *PLoS Med.* 7 (9): e1000335.

162. May, S. (Ed.). (2012). *Case studies in organizational communication: Ethical perspectives and practices*. Sage Publications.
163. Jenabi, E., Shobeiri, F., Hazavehei, S. M., & Roshanaei, G. (2015). Assessment of questionnaire measuring quality of life in menopausal women: a systematic review. *Oman medical journal*, 30(3), 151.
164. Fayers, P. M., & Machin, D. (2000). *Quality of life: Assessment, analysis, and interpretation*. New York, NY: Wiley.
165. Bonomi, A. E., Patrick, D. L., Bushnell, D. M., & Martin, M. (2000). Validation of the United States' version of the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) instrument. *Journal of Clinical Epidemiology*, 53(1), 1–12.
166. Fairclough, D. (2002). *Design and analysis of quality of life studies in clinical trials*. London, UK: Chapman & Hall.
167. Park, J. E., & Park, K. (2002). *Park's textbook of preventive and social medicine: A treatise on community health (17th ed.)*. New Delhi, India: Banarsidas Bahnot.
168. National Center for Complementary and Integrative Medicine. n.d. Chapter VI: Complementary, alternative or integrative health: What's in a name?, URL: <https://search.usa.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=nccam&query=chapter+VI&commit=Search>.
169. Arslan, Ş., & Kutsal, Y. G. (1999). Geriatriye yaşam kalitesinin değerlendirimi. *Turkish Journal of Geriatrics*, 2(4), 173-178.
170. Isik, A., & Meriç, M. (2010). HAYATIN KALITESİ (QUALITY OF LIFE) KAVRAMININ FELSEFİK TEMELLERİ; ARISTO, BENTHAM ve NORDENFELT/QUALITY OF LIFE AND IT'S PHILOSOPHICAL BASIS: ARISTO, BENTHAM AND NORDENFELT. *Ege Akademik Bakis*, 10(1), 421.
171. Şenol, Y., Türkay, M. (2006). Yaşam kalitesi ölçütlerinde taraf tutma: Cevap Kayması. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 5(5), 382-389.
172. Nazarpour, S., Simbar, M., Ramezani Tehrani, F., & Alavi Majd, H. (2018). Quality of life and sexual function in postmenopausal women. *Journal of women & aging*, 30(4), 299-309.
173. Matthews, K. A., & Bromberger, J. T. (2005). Does the menopausal transition affect health-related quality of life?. *The American Journal of Medicine*, 118(12), 25-36.
174. Leplège, A., Dennerstein, L. (2000). Menopause and quality of life. *Qual Life Res*, (9):689-92. .

175. Daly, E., Gray, A., Barlow, D., McPherson, K., Roche, M., & Vessey, M. (1993). *Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life*. *Bmj*, 307(6908), 836-840.
176. Blumel, J. E., Castelo-Branco, C., Binfa, L., Gramegna, G., Tacla, X., Aracena, B., ... & Sanjuan, A. (2000). *Quality of life after the menopause: a population study*. *Maturitas*, 34(1), 17-23.
177. Dennerstein, L., Dudley, E., & Burger, H. (1997). *Well-being and the menopausal transition*. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 18(2), 95-101.
178. Genazzani, A. R., Nicolucci, A., Campagnoli, C., Crosignani, P., Nappi, C., Serra, G. B., ... & Gambacciani, M. (2002). *Assessment of the QoL in Italian menopausal women: comparison between HRT users and non-users*. *Maturitas*, 42(4), 267-280.
179. Avis, N. E., Assmann, S. F., Kravitz, H. M., Ganz, P. A., & Ory, M. (2004). *Quality of life in diverse groups of midlife women: assessing the influence of menopause, health status and psychosocial and demographic factors*. s.l. : Quality of Life Research, 13(5), 933-946.
180. Douma, S., Doumas, M., Tsakiris, A., & Zamboulis, C. (2007). *Male and female sexual dysfunction: Is hypertension an innocent bystander or a major contributor?* *Revista Brasileira de Hipertensão*, 14(3), 139-147.
181. Mazinani, R., Akbari Mehr, M., Kraskian, A., & Kashanian, K. (2012). *The prevalence of sexual dysfunction in women and related factors*. *Journal of Medical Sciences of Razi*, 19 (105), 61-68.
182. Sadock, J. B., & Sadock, A. V. (2007). *Comprehensive textbook of psychiatry (7th ed.)*. New York, NY: Lippincott- Williams & Wilkins.
183. Nappi, R. E., Cucinella, L., Martella, S., Rossi, M., Tiranini, L., & Martini, E. (2016). *Female sexual dysfunction (FSD): Prevalence and impact on quality of life (QoL)*. *Maturitas*, 94, 87-91.
184. Seftel, A. D. (2017). *Re: Female Sexual Dysfunction (FSD): Prevalence and impact on Quality of Life (QoL)*. *The Journal of Urology*, 198(2), 234-235.
185. Addis, I. B., Van Den Eeden, S. K., Wassel-Fyr, C. L., Vittinghoff, E., Brown, J. S., & Thom, D. H. (2006). *Sexual activity and function in middle-aged and older women*. *Obstetrics and Gynecology*, 107(4), 755-764.
186. Ambler, D. R., Bieber, E. J., & Diamond, M. P. (2012). *Sexual function in elderly women: A review of current literature*. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*, 5(1), 16-27.

187. Hashemi, S., Ramezani Tehrani, F., Simbar, M., Abedini, M., Bahreinian, H., & Gholami, R. (2013). *Evaluation of sexual attitude and sexual function in menopausal age: A population based cross-sectional study*. s.l. : Iranian Journal of Reproductive Medicine, 11(8), 631–636.
188. Anastasiadis, A. G., Davis, A. R., Ghafar, M. A., Burchardt, M., & Shabsigh, R. (2002). *The epidemiology and definition of female sexual disorders*. *World Journal of Urology*, 20(2), 74–78.
189. Ramezani Tehrani, F., Farahmand, M., Simbar, M., & Malek Afzali, H. (2014). *Factors associated with sexual dysfunction: A population based study in Iranian reproductive age women*. *Archives of Iranian Medicine*, 17(10), 679–684.
190. Chedraui, P., San Miguel, G., & Avila, C. (2009). *Quality of life impairment during the female menopausal transition is related to personal and partner factors*. *Gynecology Endocrinology*, 25(2), 130–135.
191. Mahmoudi, G., Shariati, A., & Behnampour, N. (2003). *Relationship between quality of life and coping methods used by patients undergoing hemodialysis*. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*, 5(12), 43–52.
192. Hakimi, S., Nazarpour, S., Ramezani Tehrani, F., Simbar, M., & Zaiery, F. (2017). *Women's experiences about menopause and related factors*. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(3), 185–193.
193. Jafari, F., Farahbakhsh, K., Shafiabadi, A., & Delavar, A. (2009). *Quality of life and menopause: Explaining the multi-functional physical*. *Kheradnameh Hamshahri, Humanities Research Center and Cultural Studies*, 39.
194. Gott, M., Hinchliff, S., & Galena, E. (2004). *General practitioner attitudes to discussing sexual health issues with older people*. *Social science & medicine*, 58(11), 2093-2103.
195. Nusbaum, M. R., Singh, A. R., & Pyles, A. A. (2004). *Sexual healthcare needs of women aged 65 and older*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(1), 117-122.
196. Moreira, E. D., Glasser, D. B., Nicolosi, A., Duarte, F. G., Gingell, C., & GSSAB Investigators' Group. (2008). *Sexual problems and help-seeking behaviour in adults in the United Kingdom and continental Europe*. *BJU international*, 101(8), 1005-1011.
197. Ferenidou, F., Kapoteli, V., Moisisidis, K., Koutsogiannis, I., Giakoumelos, A., & Hatzichristou, D. (2008). *WOMEN'S SEXUAL HEALTH: Presence of a Sexual Problem may not Affect Women's Satisfaction from their Sexual Function*. s.l. : The journal of sexual medicine, 5(3), 631-639.

198. Addis, I. B., Ireland, C. C., Vittinghoff, E., Lin, F., Stuenkel, C. A., & Hulley, S. (2005). *Sexual activity and function in postmenopausal women with heart disease. Obstetrics & Gynecology, 106(1), 121-127.*
199. Lindau, S. T., Schumm, L. P., Laumann, E. O., Levinson, W., O'Muircheartaigh, C. A., & Waite, L. J. (2007). *A study of sexuality and health among older adults in the United States. New England Journal of Medicine, 357(8), 762-774.*
200. Gott, M., & Hinchliff, S. (2003). *How important is sex in later life? The views of older people. Social science & medicine, 56(8), 1617-1628.*
201. North American Menopause Society. (2004). *Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. Menopause (New York, NY), 11(1), 11.*
202. Greendale, G. A., Lee, N. P., & Arriola, E. R. (1999). *The menopause. The Lancet, 353(9152), 571-580.*
203. Greenfield, D., Nugus, P., Travaglia, J., & Braithwaite, J. (2011). *Factors that shape the development of interprofessional improvement initiatives in health organisations. BMJ quality & safety, 20(4), 332-337.*
204. Lukes, A. (2008). *Evolving issues in the clinical and managed care settings on the management of menopause following the women's health initiative. Journal of Managed Care Pharmacy, 14(3), 7-13.*
205. Parker, S. G., Peet, S. M., Jagger, C., Farhan, M., & Castleden, C. M. (1998). *Measuring health status in older patients. The SF-36 in practice. Age and Ageing, 27(1), 13-18.*
206. Lebrun, C. E., van der Schouw, Y. T., de Jong, F. H., Grobbee, D. E., & Lamberts, S. W. (2006). *Fat mass rather than muscle strength is the major determinant of physical function and disability in postmenopausal women younger than 75 years of age. . s.l. : Menopause, 13(3), 474-481.*
207. Kolotkin, R. L., Binks, M., Crosby, R. D., Østbye, T., Gress, R. E., & Adams, T. D. (2006). *Obesity and sexual quality of life. Obesity, 14(3), 472-479.*
208. Townsend, J., Roderick, P., & Cooper, J. (1994). *Cigarette smoking by socioeconomic group, sex, and age: effects of price, income, and health publicity. Bmj, 309(6959), 923-927.*

209. Varma, G. S., Oğuzhanoglu, N. K., Karadağ, F., Özdel, O., & Amuk, T. (2005). Doğal ve cerrahi menopozda depresyon ve anksiyete düzeyleri ile cinsel doyum arasındaki ilişki. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 8(3), 109-115.
210. Aggleton, P., & Crewe, M. (2005). Effects and effectiveness in sex and relationships education. *Sex Education*, 5(4), 303-306.
211. Valadares, A. L., Pinto-Neto, A. M., Conde, D. M., Osis, M. J., Sousa, M. H., & Costa-Paiva, L. (2008). The sexuality of middle-aged women with a sexual partner: a population-based study. *Menopause*, 15(4), 706-713.
212. Nappi, R. E., & Lachowsky, M. (2009). Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas*, 63(2), 138-141.
213. Nathorst-Böös, J., & von Schoultz, B. (1992). Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecologic and obstetric investigation*, 34(2), 97-101.
214. SMEDLEY, H., & SIKORA, L. K. (1985). Age as a prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 92(8), 839-842.
215. Neis, K. J., Zubke, W., Fehr, M., Römer, T., Tamussino, K., & Nothacker, M. (2016). Hysterectomy for benign uterine disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(14), 242.
216. UZUN, R., SAVAŞ, A., ERTUNÇ, D., TOK, E., & DİLEK, S. (2009). Myoma uteri nedeni ile yapılan abdominal histerektomilerin yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 19(1), 1-6.
217. Rhodes, J. C., Kjerulff, K. H., Langenberg, P. W., & Guzinski, G. M. (1999). Hysterectomy and sexual functioning. *Jama*, 282(20), 1934-1941.
218. Danaci, A. E., Oruç, S., Adigüzel, H., Yildirim, Y., & Aydemir, O. (2003). Relationship of sexuality with psychological and hormonal features in the menopausal period. *The West Indian medical journal*, 52(1), 27-30.
219. Shifren, J. L. (2002). Androgen deficiency in the oophorectomized woman. *Fertility and Sterility*, 77, 60-62.
220. Deyirmenjian, M., Karam, N., & Salameh, P. (2006). Preoperative patient education for open-heart patients: a source of anxiety?. *Patient education and counseling*, 62(1), 111-117.