



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

CİNSİYET DİSFORİSİ NEDENİYLE HİSTEREKTOMİ VE BİLATERAL
SALPİNGOOFEREKTOMİ AMELİYATI OLAN VE UZUN SÜRE ANDROJEN KULLANAN
HASTALARIN KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIK ÖLÇÜMÜ İLE
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK ARTIŞININ ARAŞTIRILMASI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulkadir GÜLLÜCE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İSMAİL ÇEPNİ

İSTANBUL – 2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

CİNSİYET DİSFORİSİ NEDENİYLE HİSTEREKTOMİ VE BİLATERAL
SALPİNGOOFEREKTOMİ AMELİYATI OLAN VE UZUN SÜRE ANDROJEN KULLANAN
HASTALARIN KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIK ÖLÇÜMÜ İLE
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK ARTIŞININ ARAŞTIRILMASI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulkadir GÜLLÜCE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İSMAİL ÇEPNİ

İSTANBUL – 2022

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde katkıları olan Anabilim Dalı Başkanlarımız **Prof.Dr. Altay GEZER**, **Prof.Dr.Fahri ÖÇER** ve **Prof.Dr. İsmail ÇEPNİ'**ye,

Eğitimimin bu düzeye kadar gelmesinde bilgisini hiçbir zaman benden esirgemeyen, bana her zaman vakit ayıran, tezimin tamamlanmasında üzerimde çok fazla emeği olan çok değerli hocam **Prof.Dr. İsmail ÇEPNİ'**ye,

Uzmanlık Eğitimine başladığım ilk günden beri kendimi geliştirmem ve yetiştirmem için bana zaman ayıran, cerrahi becerimin gelişmesinde çok emeği ve sabrı olan, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim çok değerli hocalarım **Prof.Dr.Abdullah TÜTEN**, **Prof.Dr.Mahmut Öncül** ve **Doç.Dr.Abdullah Serdar AÇIKGÖZ'e**, bu sürede bana emeği geçen diğer hocalarıma, doçentlerime, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım yandal eğitimi alan tüm uzmanlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, ailem gibi gördüğüm, CTF Kadın Doğum asistanlık sürecini paylaştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma ve diğer tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Son olarak, beni yetiştiren ve bu günlere kadar getiren bunun için büyük zorluklara katlanan fedakar BABAMA ve ANNEME, hayatın ve mesleğimin zorlukları karşısında bana dayanma gücü ve ilham veren **eşim** ve çocuklarıma sonsuz Teşekkür Ederim.

Dr.Abdulkadir GÜLLÜCE

İSTANBUL,2022

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	I
TABLolar DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
GRAFİKLER DİZİNİ	IV
ETİK KURUL ONAYI	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Cinsiyet Disforisi	2
2.1.1.Cinsiyet Disforisi Tanımı	2
2.1.2.Cinsiyet Disforisi Epidemiyolojisi	2
2.1.3.Cinsiyet Disforisi Etiyolojisi	3
2.1.4.Cinsiyet Disforisi Tanı Kriterleri (DSM-V Tanı Ölçütleri)	4
2.1.5.Cinsiyet Disforisine Multidisipliner Yaklaşım	5
2.1.6.Hormonal Tedavi Etkileri ve Yan Etkileri	6
2.1.7.Cerrahi Tedavi Yöntemleri	9
2.2.Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri	9
2.2.1.Yaş	9
2.2.2. Sigara Kullanımı	9
2.2.3.Obezite	10
2.2.4. Hipertansiyon	10
2.2.5.Dislipidemi	11
2.2.6.Diyabetes Mellitus	11
2.2.7.Erken Menopoz ve Kardiyovasküler Etkileri	11
2.3.Karotis İntima-Media Kalınlık Ölçümü	13
3. MATERYAL VE METOD	19
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	34

7. KAYNAKÇA	35
8. ÖZGEÇMİŞ	47
9. İNTİHAL RAPORU	48



SİMGELER VE KISALTMALAR

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ICD: International Classification of Diseases

CD: Cinsiyet Disforisi

TK: Transkadın

TE: transerkek

KVH : Kardiyovasküler hastalıklar

FGS: Feriman Gallwey skorlaması

KV: Kardiyovasküler

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

CIMT: karotis intima-media kalınlığı

I-CIMT: internal karotis intima-media kalınlık

C-CIMT: kommon karotid intima-media kalınlık

IMT: intima-media kalınlığı

MHT: Menopoz Hormon Tedavisi

İCA: İnternal karotis Arter

CCA: kommon Karotis Arter

OSAS: Obstrüktif Sleep Apne Sendromu

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Testosteron türevi ilaçların; kullanım şekli ve dozu.....	7
Tablo 2A ve 2B : Normal CIMT değerleri – farklı yaş kategorisindeki erkek ve kadınlar için median (P50), %25 ve %75'lik(P) CIMT değerleri. Sağ (A) ve sol (B) CCA için ayrı olarak belirlenmiştir.....	17
Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 4. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve muayene sırasındaki klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 5. İnternal CIMT Kalınlığının Çeşitli Parametrelerle Korelasyonu.....	27
Tablo 6. Kommon CIMT Kalınlığının Çeşitli Parametrelerle Korelasyonu.....	28
Tablo 7. Testosteron kullanım süresinin lipid profili(HDL, LDL, TG, Total kolesterol ile ve hemogram düzeyi ile korelasyonu.....	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: CIMT, lümen-intima ve medya-adventisya arabirimleri arasındaki mesafe olarak ölçümü.....	14
ŞEKİL 2: 32 yaşında, 7 yıldır testesteron kullanan cinsiyet disforisi hastasının CIMT=1.1mm.....	14
Şekil 3: 31 yaş 5 yıldır Testosteron kullanan hastanın artmış kommon-CIMT=1,2mm (longitudinal kesit).....	15
Şekil 4: 31 yaş 5 yıldır Testosteron kullanan hastanın artmış C-CIMT(transvers kesit)(CCIMT=1.3 mm).....	15

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Çalışma ve kontrol grubunun internal_CIMT değerlerinin karşılaştırılması ...24

Grafik 2. Çalışma ve kontrol grubunun komon-CIMT değerlerinin karşılaştırılması ..24

Grafik 3.Çalışma ve kontrol grubunda komon-CIMT değerinin 75 persantil üzerinde patolojik tespit edilenlerin oranı.....25



ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 08.06.2022-402937



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-83045809-604.01.01-402937
Konu : Dr.Abdulkadir GÜLLÜCE etik kurul
kararı

08.06.2022

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 27.04.2022 tarihli 371304 sayılı yazımıza istinaden

Anabilim Dalımızda görevli Dr.Abdulkadir GÜLLÜCE'e ait "Cinsiyet Disforisi nedeniyle Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi ameliyatı olan uzun süredir Androjen kullanan hastaların Karotis Arter İntima-Media kalınlık ölçümü ile Kardiyovasküler hastalık risk artışı hesaplama" başlıklı çalışma 17.05.2022 tarihli etik kurulumuzca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun görülmüştür. bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Sarper ERDOĞAN
Başkan

Ek:01 Adet karar fiziki olarak teslim alınacaktır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSV1FYALU2

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-cerrahpasa-ebys>

Adres:İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü, 34320 Avcılar-İstanbul
Telefon:0212 404 03 00 Faks:0212 404 07 01
Web:<https://www.istanbulc.edu.tr>
Kep Adresi:istanbulc@hs01.kep.tr

Bilgi için: Hakan CENGİZ



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZET

Amaç: Cinsiyet disforisi nedeniyle kadın cinsiyetten erkek cinsiyete geçmek isteyen kadın bireyler, bu süreci başlattıkları günden itibaren erkek tipi virilizasyon için uzun süre ekzojen androjen kullanmaktadır. Ayrıca bu kişilere endojen östrojen salınımının durması için histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ameliyatı yapılmaktadır. Hem uzun süre androjen kullanımı hem de cerrahiye bağlı erken menopoz nedeniyle bu kişilerde kardiyovasküler hastalık riskinde artış olup olmadığı, karotis arter intima-media kalınlık ölçümü yapılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aseptik servisinde histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ameliyatı olan ve uzun süredir androjen kullanan 24 cinsiyet disforisi hastasının yaş, vücut kitle indeksi, karın çevresi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, egzersiz durumu, tansiyon takibi, kan sayımı, açlık kan şekeri, Hba1c düzeyi, HDL, LDL,Trigliserit, Total kolesterol düzeyleri not edildi. Hastaların kan verdiği günlerde İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında doppler ultrasonografi ile karotis arter intima-media kalınlık ölçümü yapıldı. Kontrol grubu olarak aynı yaş aralığında sağlıklı kadınlar çalışmaya dahil edildi. Çalışma gruplarının sonuçlarının istatistiksel analizi, SPSS Version 20 programıyla yapıldı.

Bulgular : Çalışma grubundaki hastaların vücut ağırlığı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, HGB, HCT, LDL, Triliserit , HbA1c, İnternal-CIMT ve Kommon-CIMT değerleri kontrol grubundaki sağlıklı kadınlara göre yüksek, HDL değeri ise düşük saptandı(sırasıyla; p1:0,025, p2:0,010, p3:0,002, p4:0,001, p5:0,001, p6:0,012, p7:0,008, p8:0,013, p9:0,001, p10:0,004). Çalışmamıza göre testosteron hormon replasmanı süresi ile pozitif korelasyon göstren internal-CIMT ve kommon-CIMT değerlerinde, kontrol grubuna göre patolojik düzeyde artış olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışma grubundaki hastaların testosteron tedavi öncesinde ve sonrasında bakılan; vücut ağırlığında, boy ölçümü, VKİ,LDL, TG değerlerinde artış görüldü(sırasıyla, p1:0,025, p2:0,019, p3:0,001, p4:0,001, p5:0,001). Kommon CIMT değeri sırasıyla internal CIMT, tedavi süresi, menopoz süresi, sitolik tansiyon ve

diyastolik tansiyon ile ilişkili bulundu($r_1:0,744$ $p_1=0,001$, $r_2:0,618$, $p_2:0,001$, $r_3:0,410$, $p_3:0,047$, $r_4:0,410$ $p_4:0,047$, $r_5:0,388$, $p_5:0,006$, $r_6:0,738$, $p_6:0,001$).

Sonuç : Uzun süre testosteron replasmanı alan ve cerrahiye bağlı erken menopoza giren cinsiyet disforisi transerkek bireylerde internal-CIMT ve komon-CIMT değerlerindeki artış, ileride gelişebilecek olan kardiyovasküler komplikasyonların sinyali olabileceğinden bu kişilerin belirli aralıklarla klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler : Ateroskleroz, Cinsiyet disforisi, , karotis intima-media kalınlık, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, testosteron hormon tedavisi



ABSTRACT

OBJECTIVE: Female individuals who want to switch from female gender to male gender due to gender dysphoria use exogenous androgens for a long time or male pattern virilization from the day they start this process. In addition, hysterectomy and bilateral salpingoopherectomy operations are performed in order to stop the endogenous estrogen secretion. It was aimed to investigate whether there is an increased risk of cardiovascular disease in these people due to both long-term androgen use and surgery-induced early menopause by measuring carotid artery intima-media thickness.

MATERIALS AND METHODS: 24 patient with gender dysphoria who had been using androgens for a long time and undergone hysterectomy and bilateral salpingoopherectomy operation in İstanbul University – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Obstetrics and Gynecology Department, Aseptic Service were included. Age, body mass index, abdominal circumference, smoking status, alcohol usage, exercise status, blood pressure monitoring, blood cell count, fasting serum glucose level, Hba1c level, HDL, LDL and total cholesterol level and triglyceride level of these 24 patient were noted. Carotid artery intima-media thickness was measured by doppler ultrasonography at the Radiology Department of İstanbul University – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine on the day of blood samples taken. For the control group healthy women from the same age range were included. SPSS Version 20 is used for the statistical analysis of the results.

RESULTS: Body weight, systolic and diastolic blood pressure, hemoglobin and hematocrit values, LDL and triglyceride levels, Hba1c, Internal CIMT and Common CIMT values of the study group are higher and HDL level is lower compared the control group. (respectively; p1:0,025, p2:0,010, p3:0,002, p4:0,001, p5:0,001, p6:0,012, p7:0,008, p8:0,013, p9:0,001, p10:0,004). According to our study there is a statistically significant increase in the Internal-CIMT and Common-CIMT values of the study group, which are positively correlated with the duration of testosterone hormone replacement therapy. Patients in the study group were examined before and after the testosterone treatment; there is an increase in the body weight,

height measurement, BMI, LDL and triglyceride levels after the treatment (respectively, $p_1:0,025$, $p_2:0,019$, $p_3:0,001$, $p_4:0,001$, $p_5:0,001$). Common CIMT value is found to be correlated with Internal CIMT, duration of the treatment, duration of menopause, systolic and diastolic blood pressure values respectively ($r_1:0,744$ $p_1=0,001$, $r_2:0,618$, $p_2:0,001$, $r_3:0,410$, $p_3:0,047$, $r_4:0,410$ $p_4:0,047$, $r_5:0,388$, $p_5:0,006$, $r_6:0,738$, $p_6:0,001$).

CONCLUSION: Since the increase in Internal CIMT and Common CIMT values in trans male gender dysphoria trans male individuals who received long-term testosterone replacement and underwent surgery –induced early menopause, it is important to evaluate these individuals clinically and radiologically at regular intervals, since there is a risk of future cardiovascular complications.

KEY WORDS: Atherosclerosis, Gender dysphoria, carotid intima-media thickness, cardiovascular disease risk factors, hormone therapy of testosterone

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Cinsiyet disforisi(CD), kişinin doğumda belirlenen bedensel cinsiyeti ile ait olduğunu hissettiği cinsiyetin(kadın,erkek ya da alternatif bir cinsiyet) uyumsuz olduğu durumda yani karşı cinsiyette olma arzusu taşıyan bireyde yaşanan sıkıntı olarak adlandırılmaktadır[1]. Cinsiyet disforisi yaşayan bireyler yaşadıkları bu sıkıntıdan kurtulmak için cinsiyet değiştirmeye karar verip medikal ve cerrahi tedavilere başvurumaktadırlar. Çalışmamızda kadın cinsiyetten erkek cinsiyete geçiş yapan(transgender men) bireyler ele alınacaktır. Cinsiyet disforili kadın bireyler, cinsiyet değiştirme kararını verdiklerinde erkek tipinde sekonder seks karakterlerine sahip olmak için uzun süre ekzojen androjen(testosteron) kullanmakta ve endojen östrojen maruziyetini ortadan kaldırmak için histerektomi ve bilatereal salpingooferektomi operasyonu olmaktadır[2, 3]. Cinsiyet disforisi hastalarında, uzun süreli androjen kullanımının ve cerrahiye bağlı östrojenin azaldığı erken menopozun kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinde normal kadınlara göre artışa yol açtığı gösterilmiştir[4, 5]. Kardiyovasküler hastalık riskini artıran yaş, vücut kütle indeksi sigara kullanımı, alkol kullanımı, sedanter yaşam, diyabet, hipertansiyon , hiperlipidemi gibi durumlar mevcuttur[6]. . Bu parametreleri değerlendiren demografik, klinik ve laboratuvar ölçümler mevcuttur. Bu ölçümlerin en yeni olanlarından biri Karotis Arter İntima-Media Kalınlık ölçümü olup; bu ölçümdeki artışın olduğu hastalarda kardiyovasküler hastalıklara daha sık rastlanmaktadır[7, 8]. Cinsiyet disforisi hastalarının takip ve tedavisinde gelişebilecek kardiyovasküler yan etkileri ve bu risk faktörlerini değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle çalışmamızda;

- a- Cinsiyet disforisi nedeniyle, uzun süre androjen kullanımı olan ve cerrahi erken menopoza giren hastaların Karotis Arter İntima-Media Kalınlık ölçümü ile olası Kardiyovasküler Hastalık risk artışının hesaplanması ,
- b- Araştırma sonucu elde edilen verileri kullanarak yurtdışı yayın yapmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Cinsiyet Disforisi

2.1.1. Cinsiyet Disforisi Tanımı

Cinsiyet disforisi(CD) kişinin doğumda belirlenen cinsiyette olmayı sürekli olarak reddetmesi, karşı cinsiyette olmayı arzulaması ve karşı cinsiyetin bir üyesi olarak görülmeyi istemesi ile karakterize cinsel kimlik uyumsuzluğu durumudur[1]. DSM-V tanı kriterlerine göre kişinin doğumda belirlenen cinsiyeti ile olmak istediği cinsiyet arasında 6 aydan uzun süre mevcut olan uyumsuzluğun yanı sıra kendi cinsiyeti ile hissettiği yada deneyimlediği cinsiyeti arasında uyumsuzluk yaşaması, mevcut seks karakterlerinden kurtulma isteği, karşı cinsiyetin seks karakterlerine sahip olma isteği, karşı cinsiyette olmak ve arzuladığı cinsiyette olabilmek için gerekli medikal ve cerrahi tedavi almaya yönelik güçlü bir isteğin olması, ait olmak istediği cinsiyetten biri olarak muamele edilmeye yönelik güçlü bir arzusunun bulunması, diğer cinsiyetin his ve davranış biçimlerine sahip olduğuna dair güçlü bir inancının olması özelliklerinden en az ikisini göstermesi gerekmektedir[1]. Kadın cinsiyetten erkek cinsiyete geçen bireyler trans erkek(TE), erkek cinsiyetten kadın cinsiyete geçen bireylere trans kadın(TK) olarak adlandırılmaktadır[9]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan ICD (International Classification of Diseases) sınıflamasına göre daha önce “cinsel kimlik bozukluğu” (gender identity disorder) olarak, “zihinsel bozukluklar” (mental disorders) başlığı altında kabul edilirken, ICD-11'de “cinsiyet uyumsuzluğu” (gender incongruence) olarak “cinsel sağlık durumları” (sexual health conditions) başlığı altında değerlendirmiştir[10]. Bu sayede CD'li kişilerin ötekileştirilmesi ve dışlanmasının engellenmesi amaçlanmıştır.

2.1.2. Epidemiyoloji

DSM-5'e göre, TE prevalansı 5-14/100.000 iken TK prevalansı 2-3/100.000 olarak bildirilmiştir. Ancak bu veriler, ülkelere ve çalışmanın yapıldığı popülasyona göre değişkenlik göstermektedir[11]. Yapılan son bazı çalışmalarda kadın cinsiyetten erkek cinsiyete geçiş için başvuru sayılarının arttığı gözlenmiştir[12]. Ülkemizde cinsiyet disforisi hakkında sınırlı epidemiyolojik çalışma mevcuttur

2.1.2. Etiyoloji

Bugüne kadar elde edilen kanıtlar, transseksüelliğin karmaşık bir biyopsikosozyal etiyojijye sahip olduğunu göstermektedir. Cinsiyet disforisi ve eşcinselliğin nedenini açıklamaya çalışan biyolojik görüşler arasında, genetik ile doğum öncesi stres ve yüksek hormon seviyelerine maruziyet gibi dış faktörler bulunmaktadır[13, 14].

Bir süredir erkekler ve kadınlar arasında bazı serebral yapıların farklı olduğu bilinmektedir. Cinsiyet ve cinsel yönelim ile ilgili beyin yapıları ve beyin fonksiyonlarındaki farklılıkların cinsiyet dismorfik bozukluğunun patoetiyojijisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle cinsiyet disforisi olan kişilerde bu yapılar özel ilgi gösterilmiştir. Agresif davranış, cinsel davranış gibi cinsel dimorfizm işlevlerinde rol alan, gonadal steroidlerden etkilenen ve gonadotropin salgılanmasını düzenleyen, stria terminaliste bulunan merkezi yatak çekirdek aktivitesini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır[15-17]. Bu çalışmalara göre stria terminalisin büyüklüğü, innervasyon tipi ve nöron sayısı gibi faktörler cinsiyet genleriyle değil, cinsiyet hormonlarıyla olan etkileşimlerle uyumludur[18]. Ne yazık ki, bu fark erken ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır, bu da bu çekirdeğin erken cinsiyet disforisi tanıları için kullanılamayacağı anlamına gelmektedir. Bazı yazarlar cinsiyet hormonlarına bağlı serebral değişikliklerin erken ergenlik döneminde değil doğum öncesi dönemdeki cinsiyet hormonları ve bu hormonların düzeylerini değiştiren bileşenlerle ilgili olduğunu iddia etmektedir[19].

Bir başka çalışma hipotezi, CD etiyojijisinde endokrin bozuklukların rolünü içerir. Endokrin hormon bozukluğu yapan durumların, CD'nin yanı sıra otizm spektrum bozukluğunun(OSB) riskinde artışa neden olan yüksek fetal testosteron maruziyetinin nedeni olabileceği öne sürüldü[20]. Beyin gelişimi ve cinsel farklılaşma ile ilgili mekanizmaları da detaylandırabilecek daha sistematik araştırmalar gereklidir.

Aynı şekilde, CD ile ilgili genetik bir ilişki de hipotezler arasındadır. CD'nin kalıtsal olabilirliği; ikiz olmayan kardeşler arasında transseksüelliğin, ailevi kalıtımını gösteren kanıtlara ek olarak, dizigotik aynı cinsiyetten ikizlere kıyasla monozigotik ikizlerde CD'nin daha sık görülmesiyle desteklenmiştir[21]. Ayrıca

kadından erkeğe transseksüalizm için aday gen olarak CYP17'yi desteklenmektedir ve kadın cinsiyete özgü CYP17 T-34C alel dağılım modelinin kaybının; kadından erkeğe transseksüalizm ile bağlantılı olduğunu gösterir[22].

Transseksüel kimliğin ardındaki etiyolojik faktörleri ve gizemleri keşfetmek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.1.4 Cinsiyet Disforisi tanı kriterleri(DSM-V Tanı ölçütleri)

Cinsiyet disforisi teşhisi koymak için DSM-V kriterlerinin yanı sıra ICD 10 kriterlerini kullanılmaktadır. ICD-10, transseksüalizmi, genellikle kendi anatomik cinsiyetiyle rahatsızlık veya anlaşmazlık duygularının yanı sıra cerrahi veya hormon tedavisi görme arzusunun eşlik ettiği, karşı cinsin bir üyesi olarak yaşama ve kabul edilme arzusu olarak tanımlar. Tanı koyabilmek için transseksüel kimliğin en az iki yıldır sürekli var olması ve şizofreni gibi başka bir ruhsal bozukluğun belirtisi olmaması veya herhangi bir interseksüel, genetik veya cinsel kromozom anomalisine ikincil olmaması gerekir[1]. DSM V'e göre aşağıdaki belirtilerden en az altısının olması ile kendini gösteren altı aydan uzun süredir yaşanan, kişinin sahip olmak istediği cinsel kimlikle, doğumda belirlenen cinsel kimlik arasında belirgin bir uyumsuzluk olması:

- Karşı cinse ait olmak için güçlü bir istek veya karşı cinse (veya atanan cinsiyetten farklı bir alternatif cinsiyetten) ait olduğu konusunda ısrar.
- Karşı cinsin rolünü oynamaya yönelik güçlü ve ısrarlı bir tercih veya karşı cinse ait olma fantezileri.
- Karşı cins tarafından geleneksel olarak kullanılan veya uygulanan oyuncaklar, oyunlar ve aktiviteler için güçlü bir tercih
- Karşı cinsten oyun arkadaşları için güçlü bir tercih
- Erkeklerde (belirlenen cinsiyet), tipik olarak erkeksi oyuncaklara, oyunlara ve etkinliklere karşı güçlü bir reddetme ve aynı zamanda sert oyunlardan güçlü bir kaçınma; kızlarda tipik olarak kadınsı olan oyuncakların, oyunların ve aktivitelerin güçlü bir şekilde reddedilmesi

- Bireyin kendi cinsel anatomisinden güçlü bir hoşnutsuzluk(DSM-V).
- Bireyin hissettiği veya ifade ettiği cinsiyet arasındaki güçlü tutarsızlık nedeniyle kendi birincil veya ikincil cinsel özelliklerinden ayrılmaya yönelik güçlü bir istek (veya genç ergenlerde, görünür ikincil cinsel özelliklerin gelişimini engelleme arzusu).
- Karşı cinse karşılık gelen birincil ve ikincil cinsel özelliklere sahip olmak için güçlü bir istek.
- Karşı cinse (veya atanan cinsiyetten farklı bir alternatif cinsiyete) ait olmak için güçlü bir istek.
- Karşı cinsten (veya atanan cinsiyetten farklı bir cinsiyetten) biri olarak muamele görmek için güçlü bir istek.
- Kişinin karşı cinse özgü duygu ve tepkilere (veya atanan cinsiyetten farklı bir alternatif cinsiyete) sahip olduğuna dair güçlü bir inanç(DSM-V).

2.1.5.Cinsiyet Disforisine Multidisipliner Yaklaşım

Cinsiyet disforisi olan kişilerin cinsel kimliklerini keşfetmelerine ve onları rahat hissettiren toplumsal cinsiyet rolünü bulmalarına yardımcı olmak, bu kişilerin toplumda yaşadıkları sıkıntıları hafifletebilir[12]. Cinsiyet disforisi nedeniyle cinsiyet değiştirmek isteyen kişilerin değerlendirilmesi ve cinsiyet rolünü bulmalarına yardımcı olunması multidisipliner merkezlerde yapılmalıdır. Bu kişilerin psikiyatri, endokrin ve metabolizma hastalıkları, üroloji,kadın hastalıkları ve doğum, genetik araştırma merkezi bölümleri tarafından değerlendirilmesi gerekir[11]. Cinsiyet disforisi olan kadın cinsiyeten erkek cinsiyete geçmeyi arzulayan 18 yaşından büyük ve evli olmayan bireyler mahkemeye başvurduktan sonra eğitim araştırma ya da üniversite hastanesinden resmi sağlık kurulu raporuyla transseksüel yapıda olduğunu, cinsiyet değişikliğinin ruh sağlığı açısından zorunlu olduğunu ve üreme yeteneğinden sürekli biçimde yoksun bulduklarını belgelemesi gerekmektedir[23]. Heyet tarafından değerlendirilen ve cinsiyet değişikliğinin ruh sağlığı açısından zorunlu olduğuna karar verilen bireyler için mahkeme tarafından cinsiyet değişikliği için gereken tedavi yöntemlerinin uygulanmasına dair karar ile cinsiyet disforisi hastaların tedavisi başlanır. Kadın cinsiyetten erkek cinsiyete geçmek isteyen disfori

hastaları sekonder seks karakterlerinin erkek tipinde olması için testosteron hormonu kullanarak kılınma, ses kalınlaşması kas kitlesinin artması gibi etkiler görmeye başlar[24]. Kadın cinsiyetten erkek cinsiyete geçişte sonraki adım endojen estrogen salınımının bitmesi için gonadların alınması ameliyatıdır. Histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ameliyatı mahkeme kararı ile yapılabilir. Histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ameliyatı ile hasta cerrahi menopozu yaşamış olmaktadır[23, 24].

2.1.6.Hormonal Tedavi Etkileri ve Yan Etkileri

Tıbbi tedaviye başlamadan önce testosteron hormon tedavisinin olası sonuçları, hormon kullanma limitleri ve risk faktörleri hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Ayrıca üreme yeteneğini koruma seçenekleri tıbbi müdahaleye başlamadan önce hasta ile konuşulmalı ve bunların anlatıldığına dair detaylı onam formları doldurulmalıdır. Hastaya ayrıca üreme yeteneğinin korunma yöntemleri hakkında detaylı bilgi verilmelidir[25].

Testosteron hormon tedavisinde; gebelik kontrendikedir, obstrüktif sleep apne sendromu(OSAS), ciddi hipertansiyon ve polisitemia rölatif kontrendikedir. Testosteron tedavisi hipertansiyonu, eritrositozisi ve OSAS'ı şiddetlendirebilir[25].

Cinsiyet disforisi transerkek (Kadın cinsiyetten erkek cinsiyete) bireylerde hormonal tedavide virilizasyonu artırmak ve sekonder seks karakterlerinin erkek yönünde oluşmasını sağlamak için kullanılan ana ilaç testosteron hormonudur[3, 26]. Çeşitli coğrafi bölgelerde farklı testosteron hormon formülleri olsa da genelde kullanılan testosteron esterleridir. Testosteron esterleri; testosteron propiyonat, testosteron fenilpropiyonat, testosteron izokaproat, testosteron dekanat, testosteron undekanoat olmak üzere çeşitli kombinasyonları mevcuttur(tablo 1). Bu testosteron esterlerinin oral, transermal, parenteral ve aksiller solüsyon gibi farklı formların kullanımına bağlı ilaç etkisinde ve ilacın yan etkileri açısından anlamlı farklılıklar saptanmamıştır[27, 28]. Testosteron tedavisi endokrinolog tarafından düzenli aralıklarla hormon seviyesi ölçülerek düzenlenir. Hipogonadizme bağlı vazomotor semptomların gelişmemesi ve osteoporoz oluşmaması için hormonal tedavinin yaşam boyu devamlı kullanılması gerekir[29].

Tablo 1: testosteron türevi ilaçların; kullanım şekli ve dozu

Testosteron türü	Kullanım şekli	doz
Testosteron undekanoat	parenteral	200mg 2-4 her hf
Testosteron propiyonat	Parenteral	1000mg her 3 ayda 1
Testosteron patch	transdermal	50 – 100mg/d
Testosteron gel 1.6%	transdermal	2.5 – 7.5mg/d

Virilizasyon: Transerkek bireylerde uzun süreli testosteron hormon kullanımında ana amaç virilizasyonu artırmaktır. Böylece kişide; menstrasyonun kesilmesi, erkeksi fiziksel özelliklerin gelişmesi, sesin kalınlaşması, cinsel istekte artma, sakal ve vücut kıllanmasının artması ve klitorisin hipertrofisi gibi etkiler görülür[3, 6, 30]. Testosteron tedavisine rağmen menstürel kanama kesilmezse tedaviye progestojen ajan olan medroksiprogesteron günlük 5 veya 10 mg, linestrenol günlük 5 veya 10 mg tedaviye eklenebilir[25].

Kas,kemik ve yağlı dokuda değişiklikler: testosteron tedavisi vücut kas oranını, vücut şekli ve yağ dağılımını erkek tipinde değişmesini sağlar. Yapılan bir metanalizde 10 çalışmada 12 ay boyunca testosteron kullanan transerkek bireylerde; vücut ağırlığında 3.9 kg(3.2-4.5kg) artış olduğu, yağ dokusunda 2.6kg (1.4-3.9) azalma olduğu görüldü[31].

Ses Kalınlığı: Erkek bireylerde testosteron hormonu larinks üzerine etkisiyle sesde kalınlaşmaya yol açar. Transerkek bireylerde testosteron hormon tedavisinin ses üzerine etkilerini araştıran sınırlı düzeyde prospektif çalışma vardır. 6 ay İM Testosteron tedavisi alan 7 transerkek bireyde ses frekansında 49 Hz azalma ölçüldü[32]. Geniş kapsamlı 12 ay süren prospektif çalışmada(n=50) normal ses dalgalarının akustik çalışmasında temel frekansın ilk 3 ayın sonunda 37 Hz, 12 ay sonunda 67 Hz azaldığı görüldü[33, 34].

Cilt ve kılınma: Hem androjenlerin hem de östrojenlerin ciltte bulunan pilosebase ünitesindeki resptörler üzerinden sebositleri ve kıl foliküllerini etkiledikleri bilinmektedir. Yapılan çalışmada İM testosteron kullanan 17 transerkek bireyde Ferriman-Gallwey Skorunda(FGS) artış olduğu görülmüştür(18). Ferriman-Gallwey Skoru (normal kadınlarda <8) testosteron kullanım zamanına bağlı olarak; 1 yıl kullanım sonunda 12 puan, daha uzun süreli kullanımlarda median skor olarak 24 puan hesaplanmıştır[26].

Kardiyovasküler etkileri: Yetişkin erkekler kadınlara göre farklı seks hormon etkilerinden dolayı daha fazla kardiyovasküler hastalık riskine sahiptir[35, 36]. Ancak testosteron kullanan transerkek bireylerde yapılan çalışmalarda olumsuz kardiyovasküler belirtiler görülmedi[37-39]. Ancak yakın tarihlere yapılan 4 farklı derlemede; testosteron hormon tedavisinin kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine olumsuz etkileri görülmüştür. Bunlar; hemoglobin ve hematokrit artışı, HDL(yüksek yoğunluklu lipoprotein) düzeyinde azalma, LDL(düşük yoğunluklu lipoprotein) düzeylerinde artış, trigliserit düzeyinde artış, enflamasyon parametrelerinde artış, sitolik kan basıncında minimal artış, adiponektin ve leptin düzeylerinde azalmadır [37, 38, 40, 41].). Ayrıca kısa ve uzun süreli çalışmalarda kardiyovasküler ölüm oranlarında transerkek ve kontrol grubunda farklılıklar görülmedi[5, 35, 36, 38, 39, 42] Yapılan bir kesitsel çalışmada 10 yıl testosteron tedavisi alan 50 transerkek bireyde miyokard enfarktüsü, inme ve derin ven trombozu görülmedi[43]. Benzer bir vaka kontrol çalışmasında; her 3 haftada bir testosteron esteri kullanan 138 transerkek bireyde düşük düzeyde kardiyovasküler morbidite riski tespit edildi[44]. Transseksüel erkek bireylerin çoğu henüz genç yaşta olmalarından dolayı bu yaşlarda kardiyovasküler olaylar çok az görülmektedir. Uzun süreli ve ileri yaşlardaki transseksüel bireylerde yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Metabolizma etkileri: Transseksüel erkeklerde yapılan çoğu çalışma, testosteron tedavisinin açlık glikozu veya insülin üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını bildirmektedir[45]. Testosteron tedavisinin tansiyon üzerine olan etkileri çelişkili bulunduğundan net etkisi doğrulanmamıştır[6]. Testosteron tedavisi plazma homosistein düzeyini artırır, bu da KV riski artıran bir etkidir[46, 47].

2.1.7.Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Transerkek bireylerde benlik duygusunun gelişmesi ve karşı cinsiyetten birisi gibi görünme arzusu gereği bir takım cerrahi işlemler yapılabilmektedir.

Transerkek bireylere, eksternal seksüel yapıların erkek tipinde görünmesi için mastektomi, vajinektomi, estetik olarak klitoris hipertrofisi olanlarda metaidoplasti veya neofallus yapımı, neoskrotum yapılması, internal seksüel yapıların çıkarılması için histerektomi ve bilateral ooferektomi gibi çeşitli ameliyatlara yapılmaktadır[2, 42].

2.2.Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar(KVH) Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün raporlarına göre en sık karşılaşılan yetişkin ölüm nedenidir. KVH grubu; konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar(SVH), hipertansif kalp hastalığı, romatizmal kalp hastalıkları ve aritmiler gibi kalbin ve damarların tüm hastalıklarını kapsar[48]. Yapılan araştırmada kadın hastalarda daha az obstrüktif fakat diffüz koroner arter hastalığı(KAH) görülür ve akut miyokard enfarktüsü sonrası 1 yıllık mortalite oranı erkek hastalara kıyasla fazladır[48]. Erkeklerde ve kadınlarda KVH risk faktörleri benzer olmasına rağmen bazı farklılıklar görülmüştür[36].

2.2.1.Yaş

Yaş; kalp ve damar hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Koroner kalp hastalığı insidans ve prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır[49]. Erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda 55 yaş ve üzeri olmak önemli bir risk faktörüdür. Östrojenin kardiyoprotektif etkisinden dolayı kadınlar, ortalama 8-10 yıl gecikme ile KVH yakalanırlar[36, 49].

2.2.2.Sigara

Sigara kullanımı endotelial disfonksiyona sebep olarak aterosklerozun artmasına ve KVH riskin artmasına neden olur[50]. Nikotin dahil 7,000'den fazla kimyasal, zift ve karbonmonoksit içeren sigara, kalp hızı ve miyokardiyal kontraktilite artışı, enflamasyon, endotelial disfonksiyon, trombus oluşumu ve serum HDL seviyelerinde azalma yaparak KVH risk artışına sebep olur[51, 52].

2.2.3.Obezite

Obezitenin yaygınlığı son yıllarda dünya çapında önemli ölçüde artmış ve salgın oranlarına ulaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından son 40 yılda obez yetişkin sayısının 7 kattan fazla arttığı tahmin edilmektedir[53]. Dünya geneli yapılan çalışmalarda; 73 ülkede toplam 603.7 milyon yetişkinin obeziteye sahip olduğu, obezite prevalansının 1980 ile 2015 arasında iki katına çıktığı ve diğer ülkelerin çoğunda da sürekli olarak arttığı görüldü[54]. Obezitedeki artış, ABD'nde 12 milyon kadında tip 2 diyabetes mellitus gelişmesine sebep olan önemli bir etkidir[55]. Diabetes mellitus'un artan prevalansı özellikle akut miyokard enfarktüsü ve inme riskini artırdığından dolayı endişe vermektedir[56]. DSÖ kriterlerine göre vücut kütle indeksi(VKİ) >25 ve $< 30 \text{ kg/ m}^2$ olan kişilere fazla kilolu, $\text{VKİ}>35 \text{ kg/ m}^2$ olan kişiler obez olarak tanımlanmaktadır. 2015 yılında meydana gelen $\text{VKİ}>30 \text{ kg/ m}^2$ olan 4 milyon ölümden üçte ikisinden fazlası kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanmaktadır[54].

2.2.4.Hipertansiyon

Sistemik arteriyel hipertansiyon, KVVH riskini azaltmaya yönelik, dünya çapında tüm nedenlere bağlı morbidite ve mortalite için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür[57]. Beslenme değişiklikleri ve fiziksel aktivite dahil yaşam tarzı değişiklikleri, hipertansiyonun kontrol altına alınması ve hipertansiyonun ve KVVH riskini önlenmesi açısından etkilidir. Hipertansiyon yaşla birlikte artar. Framingham Çalışması(Framingham Heart Study), katılımcıların %90'dan fazlasının 55 yaşına kadar normal bir kan basıncına sahip olduğunu, sonradan hipertansiyon geliştiğini gösterdi[58]. 60 yaşından küçük hastalarda %27, 80 yaşından büyük hastalarda %74 kadar görülme sıklığına ulaşır[59]. 60 yaşında nüfusun %60'ında hipertansiyon görülürken, 70 yaşında kadınların %75'inde erkeklerin %65'inde hipertansiyon görülür [58]. Endojen östrojenler vazodilasyona ve premenopozal kadınlarda kan basıncı kontrolüne katkıda bulunur. Postmenopozal yaşlı kadınlarda hipertansiyon riski yaşlı erkeklere göre daha fazladır[60].

2.2.5.Dislipidemi

Bozulan lipit metabolizması, dislipidemiye yol açar ve dislipidemi tek başına veya diğer KVH risk faktörleriyle etkileşim içinde ateroskleroz ve bunun sonucunda KVH'lara yol açar[61]. Yüksek LDL(>130mg/dl), yüksek total kolesterol düzeyi(>200mg/dl) ve düşük HDL(<40mg/dl) KVH riski artıran durumlardır[62]. Yapılan çalışmalarda hiperkolesterolemi ile KVH'lar değerlendirildi. Miyokard enfarktüsü ve/veya kardiyak ölümünün önlenmesinde hipolipemik tedavinin olumlu etkisi gösterildi[63].

2.2.6.Diyabetes Mellitus

Diyabet, Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Derneği'ne göre tip 1 Diabetes mellitus(T1DM), tip 2 diabetes mellitus(T2DM), gestasyonel diyabet ve diğer belirli gruplar olarak sınıflandırılır[64]. KVH'lar, tip 1 ve 2 diyabetin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir[65].

Diyabetes mellitus tanısı DSÖ kriterlerine göre;

- HbA1c ≥ 6.5 mg/dl üzerinde olması,
- Rastgele ölçülen glukoz düzeyinin 200 mg/dl üzerinde olması,
- Açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dl (7,0mmol/l) üzerinde olması,
- 75 gr OGTT glukoz yükleme testinde 2. Saat plazma glukozu 200 mg/dl üzerinde olması (açlık süresi 8–12 saat) ile konulur[66].

Glikozile hemoglobinin hedef aralığın dışında yükselmesi, strok ve akut miyokard enfarktüsü için en güçlü prediktör faktördür[65].

2.2.7.Erken Menopoz ve Kardiyovasküler Etkileri

Yaşa bağlı over foliküllerinde azalmaya bağlı olarak ya da cerrahi olarak overlerin alınmasıyla dolaşımdaki östrojenlerin özellikle östradiolün düzeyinde azalma izlenir. Östrojen düzeyinin dolaşımda azalmasıyla bir çok menopoz semptomları; vazomotor ataklar, uyku bozuklukları, depresyon, metabolizma bozuklukları, kemik mineral kitlesinde azalma, cilt kuruluğu, cilt turgorunda azalma görülür[67]. Azalmış östrojenin bu etkileri genellikle hormon tedavisiyle başarılı bir

şekilde tedavi edilir ve sonuçlar genellikle çok hızlı ve tatmin edicidir[68]. Hormon replasman tedavisi menopoza sonrası ilk beş yılda başlanırsa, tedavinin faydaları çoğu kadında hormon tedavisinin riskinden çok daha fazla görülmüştür[68]. Menopoza sonrası östrojen tedavisinin zamanında başlanmasının etkileri kardiyoprotektif olarak kabul edildiği için kardiyak olayların azaldığı prospektif çalışmalarda görülmüştür[69, 70]. 50 yıldan uzun süredir östrojen kardiyoprotektif olarak kabul edilmektedir ve KVH semptomları, anjina pectoris ve miyokard enfarktüsü gibi hastalıklar erkeklerde kadınlara göre yaklaşık on yıl önce ortaya çıkması bunu desteklemektedir[71]. Endojen östrojenin plazma lipit profili üzerine olan pozitif etkisi, anti-platelet ve anti-oksidan etkisi kardiyovasküler hastalığa karşı koruyucu etkisini gösteren sayısız mekanizmalardandır[72, 73]. Ayrıca östrojenin endotel bağımlı vazodilatasyon etkisi mevcuttur[74]. Östrojen reseptörleri ve aromataz, insan koroner arter endotel içinde bulunur[74]. Östrojen reseptörleri kas metabolizmasında ve insülin etki mekanizmasında da görev alırlar[75]. Alfa östrojen reseptör anormalliği, KVH'lar ile ilişkili bulunmuştur[76]. Estradiolün, vasküler endotelial monosit adezyonunu inhibe ederek ateromlar ve arteriyoskleroz gelişmesini engellediği gösterildi[77, 78]. Bugüne kadar ortaya çıkarılan kanıtlar menopoza hormon tedavisinin(MHT) kardiyoprotektif etkilerini destekliyor fakat gerçek kardiyak olayların önlenmesiyle ilgili yeterli düzeyde kanıt elde edilememiştir. Bu nedenle MHT başlanması veya kesilmesi kararını klinisyen, hastanın durumuna göre vermektedir [68].

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalara ait kanıtlar, erken menopoza kardiyovasküler mortalite açısından bir riskle ilişkili olduğunu göstermiştir[70, 79]. 40 yaş öncesi prematüre menopoza kadınların yaklaşık %1'ini etkilediğini ve mevcut meta analizde gösterildiği gibi, tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin erken menopoza olan kadınlar için riskin fazla olduğunu göstermiştir[80]. Muka ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada erken dönem menopoza yaşayan kadınlarda kardiyovasküler ölüm ve genel ölüm riskinin arttığı görülmüştür[81]. Her ne kadar erken yaşta doğal menopoza bağlı KVH mortalite riski mevcut tıbbi literatürde geniş bir yer alsada, farklı etnik popülasyonların olması, bireysel olarak yetersiz çalışma ve kompenzasyon faktörlerine uyum sağlanamaması nedeniyle kesin bir kanıt yoktur[70, 81, 82].

2.3.Karotis İntima-Media Kalınlık Ölçümü

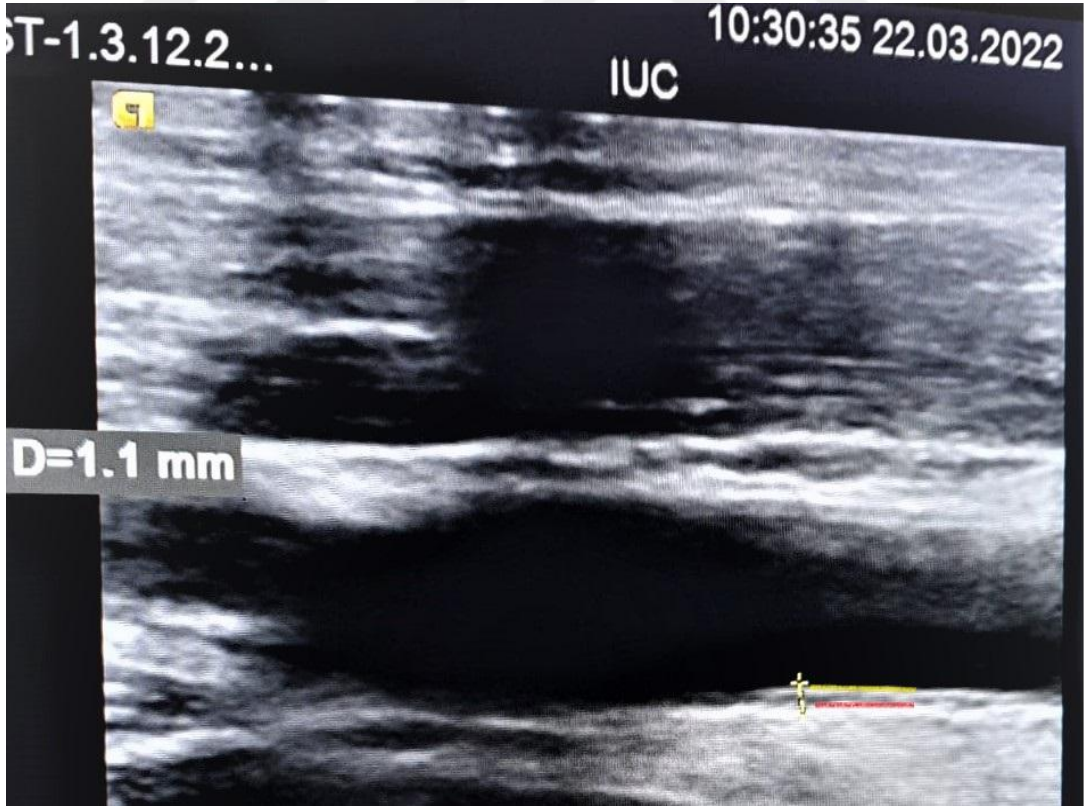
Aterosklerotik vasküler hastalıklar yenidoğan döneminde başlar ve yıllar boyunca ilerler[83]. KVH Komplikasyonları, ya ateroskleroza bağlı gelişen dolaşım bozukluğu iskemiye yol açtığında ya da aterosklerotik plaklarda yırtılma veya erozyon sonucu mevcut plağın üzerinde trombus oluştuğunda meydana gelir [84]. Yüksek risk altındaki asemptomatik hastaların tespit edilmesi, kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle oluşabilecek morbidite ve mortalitenin önlenmesi için büyük önem arz etmektedir[85]. Asemptomatik hastaları tespit için kullanılacak tarama testinin güvenli, hassas ve uygun fiyatlı olması gerekir. B modu ultrason ile karotid intima-media kalınlığının (CIMT) ölçümü, subklinik vasküler hastalığın tanımlanması ve kardiyovasküler komplikasyon riskinin değerlendirilmesi için noninvazif, hassas ve tekrarlanabilir bir tekniktir[86].

Karotid arterin uzak duvarının ultrasonla görüntülenmesi sayesinde elde edilen iki ekojen çizginin, lümen-intima birimi ve medya-adventisya arabirimi olduğu, in situ(anatomik) ve in vitro(histolojik) çalışmalarla doğrulanmıştır[87, 88]. Karotid arter duvarının intima ve media katmanlarının kombine kalınlığı ise, CIMT'yi oluşturur.

CIMT, lümen-intima ve medya-adventitia sınırları arasındaki mesafe olarak ölçülür[89](Şekil 1-2). CIMT kalınlığın artması ateroskleroz lehine yorumlanmaktadır[7, 90].



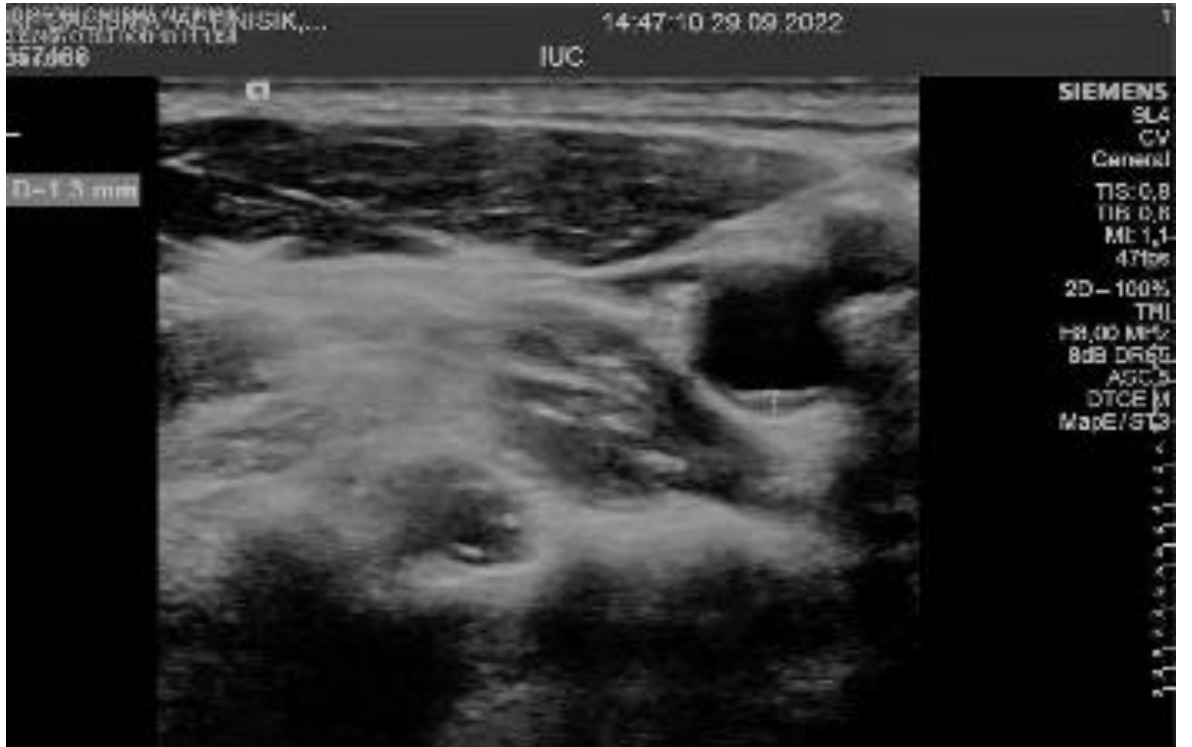
Şekil 1: CIMT, lümen-intima ve medya-adventisya arabirimleri arasındaki mesafe olarak ölçülür. CIMT:0.5 mm(normal)



ŞEKİL 2: 32 yaşında, 7 yıldır testosteron kullanan cinsiyet disforisi hastasının CIMT=1.1mm (Lümen-intima (sarı çizgi) ve medya-adventitia (kırmızı çizgi) sınırları arası mesafe)



Şekil 3: 31 yaş 5 yıldır Testosteron kullanan hastanın artmış C-CIMT=1,2mm(longitudinal kesit)
(CIMT>0,9 mm patolojik olarak değerlendirildi.



Şekil 4: 31 yaş 5 yıldır Testosteron kullanan hastanın artmış C-CIMT(transvers kesit)(CCIMT=1.3 mm)

CIMT yorumlanmasında karşılaşılan başlıca sorunlardan biri, farklı ölçüm metodlarının kullanılmasındır. Bu metodlar arasında; araştırılan karotid segmenti, ortalama veya maksimum CIMT değeri, yakın ve uzak duvar veya sadece uzak duvar IMT ölçümü, tek veya farklı açılarla ölçüm, manuel ölçüm veya otomatik ölçüm kullanımı, karotid plakların var ya da yok olmasının belirtilmesi ve tek taraf ya da bilateral ölçülmesi gibi yaklaşımlar bulunmaktadır. CIMT ölçümüne ilişkin bu farklılıkların önlenmesi için CIMT ölçüm standartları geliştirilmiştir[89]

Ekipman türü:

- Yüksek çözünürlüklü B mod ultrason sistemi(M modu da kullanılabilir)

Ekipman ayarları:

- Ultrasonun odak derinliği (30-40 mm), frame hızı (> 15-25 Hz) ve gaini ölçüm sınırların iyi belirlenmesi için optimum şekilde ayarlanır
- Yakınlaştırma işlevinin kullanılması önerilmez(CIMT ile ilgili çalışmaların çoğunda yakınlaştırılmış görüntüler kullanılmaz)

Ölçüm için Gözlem Nasıl Yapılır?

- Ultrason probu arteriyel duvar segmentine boylamasına ve dik olarak yerleştirilir.
- Lateral prob pozisyonu (IMT ölçümünde görüntü alımı için en iyi çözünürlüğü sağlar) tercih edilir.
- Birden çok açıdan bakılması önerilmez.
- Lümen-intima arabirimini optimize etmek için arterin horizontal kesiti kullanılır.
- Karotis komunis arter(CCA) IMT ölçümü, karotis arter bifurkasyonunun en az 5 mm proksimalinden yapılmalıdır(IMT ölçümü karotid bifurkasyondan ve internal karotid arter bulbusundan da yapılabilir, ancak değerler ayrı olarak verilmelidir).

Veri yönetimi:

- IMT değerlerinin ortalaması alınır.
- Ortalama IMT değerleri tercih edilir
- Dijital görüntülerin doğrudan ultrason sisteminden dijital ortama aktarılması önerilir.

Normal ve Anormal Değerler

Normal IMT değerleri ve referans aralıkları yaşa ve cinsiyete bağlıdır ve tüm karotid segmentlerinde ilerleme yaşıyla IMT'de önemli ölçüde sabit bir artış vardır[91, 92].

2A-SAĞ

YAŞ	P25	P50	P75
ERKEK < 30	0.39	0.43	0.48
ERKEK 31-40	0.42	0.46	0.50
ERKEK 41-50	0.46	0.50	0.57
ERKEK > 50	0.46	0.52	0.62
KADIN <30	0.39	0.40	0.43
KADIN 31-40	0.42	0.45	0.49
KADIN 41-50	0.44	0.48	0.53
KADIN>50	0.50	0.54	0.59

2B-SOL

YAŞ	P25	P50	P75
ERKEK < 30	0.42	0.44	0.49
ERKEK 31-40	0.44	0.47	0.57
ERKEK 41-50	0.50	0.55	0.61
ERKEK > 50	0.53	0.61	0.70
KADIN <30	0.30	0.44	0.47
KADIN 31-40	0.44	0.47	0.51
KADIN 41-50	0.46	0.51	0.57
KADIN>50	0.52	0.59	0.64

Tablo 2A ve 2B : Normal CIMT değerleri – farklı yaş kategorisindeki erkek ve kadınlar için median (P50), %25 ve %75'lik(P) CIMT değerleri. Sağ (A) ve sol (B) CCA için ayrı olarak belirlenmiştir[86].

Ancak hangi IMT değerinin anormal olarak değerlendirilmesi gerektiği tartişmalı bir konudur. IMT ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki sũrekli ve bu IMT değerlerine kesin bir sınır koymak yanlış olur. Bununla birlikte, en son ESH/ESC hipertansiyon kılavuzlarında (2013), orta yaşlı ve yaşlı hastalarda yũksek kardiyovasküler riske işaret eden eşik değerlerin daha yũksek olduğu kanıtlanırsa da CIMT>0.9 mm olması, asemptomatik organ hasarının bir işareti olarak yeniden teyit edilmiştir[90, 93]. American Society of Echography (ASE), IMT değerinin 75. persantil ũzerinde olmasını kardiyovasküler risk gũstergesi olarak gũrũlmesini tavsiye eder, 25. ile 75. persantil arasındaki değerler ortalama olarak kabul edilir ve değişmemiş kardiyovasküler riskin gũstergesidir, 25. persantil ve altındaki değerler dũřũk kabul edilir ve beklenen kardiyovasküler riskin dũřũk olduğunu gũsterir[89](ASE).

İntima-media kalınlığı, subklinik aterosklerozun bir belirtici olarak kabul edilir ve IMT taraması, klinisyenin orta dũzeyde kardiyovasküler risk taşıyan hastaların ũnemli bir bũlũmũnũ daha dũřũk veya daha yũksek bir risk kategorisine yeniden sınıflandırmaya yardımcı olabilir[7]

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan E-83045809-604.01.01-402937 sayılı etik kurulu onayı alındıktan sonra Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Mart 2022 – Ekim 2022 aralığında prospektif olarak yapılmıştır. Her bir hastaya ve kontrol grubundaki sağlıklı kadın bireylere ait veriler detaylı aydınlatılmış onamları alınarak poliklinik hasta kayıt dosyalarından ve İSHOP laboratuvar sonuçlarından alındı ve çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubuna Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Aseptik servisinde 2016-2022 yılları arasında cinsiyet disforisi nedeniyle kadın cinsiyetten erkek cinsiyete geçmek isteyen ve bunun için histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ameliyatı olan ve 2 yıldan uzun süredir ekzojen testosteron hormonu kullanan cinsiyet disforisi olan bireyler alındı.

Çalışmamızda uzun süreli ekzojen testosteron kullanımına ve erken menopoza bağlı kardiyovasküler hastalık riskinde artış olup olmadığı araştırıldığı için cinsiyet disforisi bireylerin kardiyovasküler hastalık riskini artıran yaş, sigara kullanımı, alkol kullanımı, egzersiz durumu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kan sayımı, açlık kan şekeri, insülin düzeyi, HbA1c ve testosteron tedavisine başlamadan önceki ve sonraki boy, kilo, hemogram, HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri not edildi.

Kontrol grubu sağlıklı kadın bireylerin yaş, boy, kilo, egzersiz durumu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık glukoz düzeyi, insülin düzeyi, HbA1c, Anti Müllerrian Hormon(AMH) düzeyi, kan sayımı, HDL, LDL, TG, total kolesterol düzeyleri not edildi. Çalışma ve kontrol grubunun, kan verdiği günlerde İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında Siemens Acuson S2000 ultrasonografi cihazı ve 9 MHz lineer prob kullanılarak B mod ile longitudinal kesitte (damar duvarına 90⁰lik insonasyon açısı ile) internal karotis arter intima-media ve karotis kommunis arter intima-media kalınlık ölçümü yapıldı. Ölçümler sağ ve sol taraf için ayrı ayrı kaydedildi. Ölçümlerin standardizasyonu için karotid bifurkasyon noktası referans noktası kabul edilerek karotis kommunis arter ölçümü 1 cm proksimalinden, internal karotis arter ölçümü ise 1 cm distalinden yapıldı. IMT,

lümen-intima ve media-adventisya arabirimleri arasındaki mesafe olarak manuel yolla lld. lmlerin tamamı karotis arterin uzak duvarından alındı. Aterosklerotik plak içeren segmentlerden ölüm yapılmadı.

Çalışma grubunun tedaviye başlamadan nceki CIMT değerleri olmadığı için, çalışma grubundaki hastaların CIMT artışı olup olmadığı herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı kadınların oluşturduğu kontrol grubuyla kıyaslandı.

3.1.Çalışma Grubu

Çalışmaya alınma ltleri:

- 20-50 yaş arası cinsiyet disforisi hastaları,
- 2 yıldan uzun süredir eksojen testosteron alanlar,
- Histerektomi ve bilatereal salpingooferektomi olanlar
- Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan
- VKİ < 30 kg/m²
- Hormon tedavisine başlamadan önceki döneme ait HDL, LDL, Trigliserid(TG), Total Kolesterol, hemogram sonucu olanlar

Çalışma grubu dışlanma kriterleri

- ailesinde kalp hastalığı riski bulunanlar,
- diyabetes mellitus tanısı olanlar,
- vücut kitle indeksinin >30 olan bireyler,
- hipertansiyonu olan bireyler,
- ailesel dislipidemi hastalığı olanlar,

3.2.Kontrol Grubu

Çalışmaya alınma ltleri;

- 20-50 yaş aralığında,
- Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan,
- VKİ < 30 kg/m²,
- Polikistik over sendromu olmayan,
- Ailesinde kalp hastalığı olmayan,
- Ailesel dislipidemi hastalığı olmayan kadın bireyler kontrol grubunu oluşturdu.

3.3. İstatistiksel çalışma

Bu çalışmada IBM SPSS Statistical version 20 (Statistical Package for the Social Sciences) istatistik analiz programı kullanıldı. Sayısal değerlerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov – Smirnov testi yapıldı. Gruplar arası farkı değerlendirmek üzere normal dağılımlı parametrik değerler için Student-t testi, normal dağılım göstermeyen non-parametrik değerler için Mann-Whitney U testi yapıldı. Kategorik değerlerin gruplar arası karşılaştırılması Ki – Kare testiyle yapıldı. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası parametrik değerlerinin karşılaştırılması Paired Samples T- Testiyle yapıldı. Normal dağılım gösteren parametrik değerler ortalama (\pm) standart sapma (ort \pm ss), normal dağılım göstermeyen non-parametrik değerler ortanca (minimum değer – maximum değer) ile kategorik değerler ise sayı ve yüzde (n; %) olarak gösterildi. İnternal-CIMT ve kommon-CIMT ölçüm değerlerinin diğer değerlerle ilişkisi Pearson's korelasyon analiziyle araştırıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

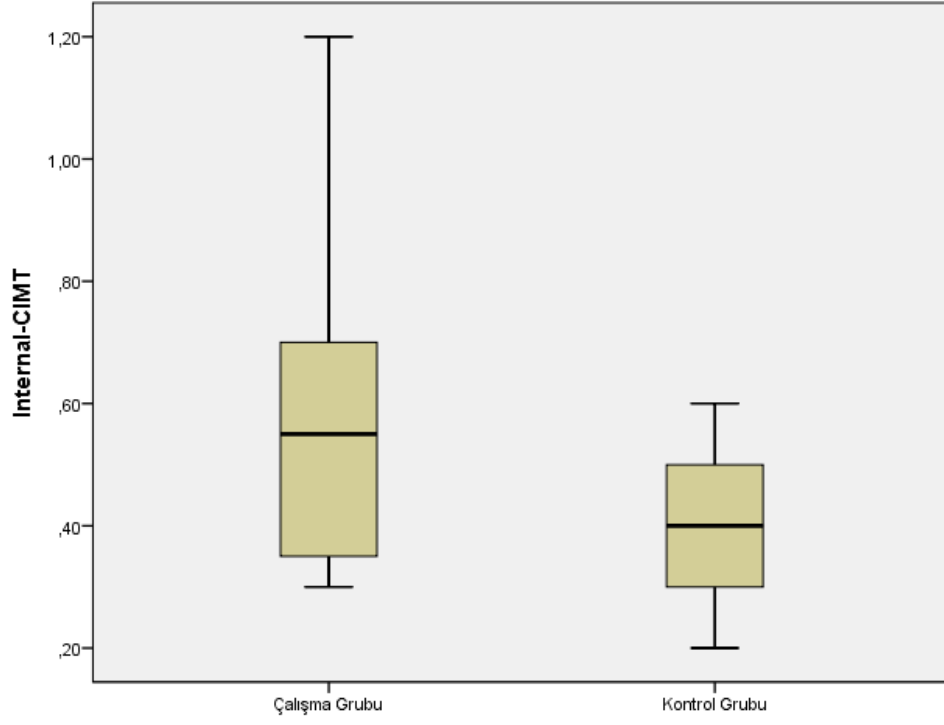
4.BULGULAR

Çalışmamıza cinsiyet disforisi olan çalışma (n=24) ve sağlıklı kadın bireylerin oluşturduğu kontrol (n=25) grupları olmak üzere toplam 49 kişi katıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar değerleri Tablo 1’de gösterildi. Çalışma grubundaki hastaların vücut ağırlığı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, HGB, HTC, LDL, Triliserit , HbA1c, İnternal CIMT ve Kommon-CIMT değeri ile patolojik Kommon-CIMT değeri olan hasta yüzdesi kontrol grubundaki sağlıklı kadınlara göre yüksek, HDL değeri ise düşük saptandı(sırasıyla; p1:0,025, p2:0,010, p3:0,002, p4:0,001, p5:0,001, p6:0,012, p7:0,008, p8:0,013, p9:0,001, p10:0,004,p11:038)(Grafik 1-3). Gruplar arasında, yaş, boy, VKİ, son total kolesterol düzeyi, açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı.

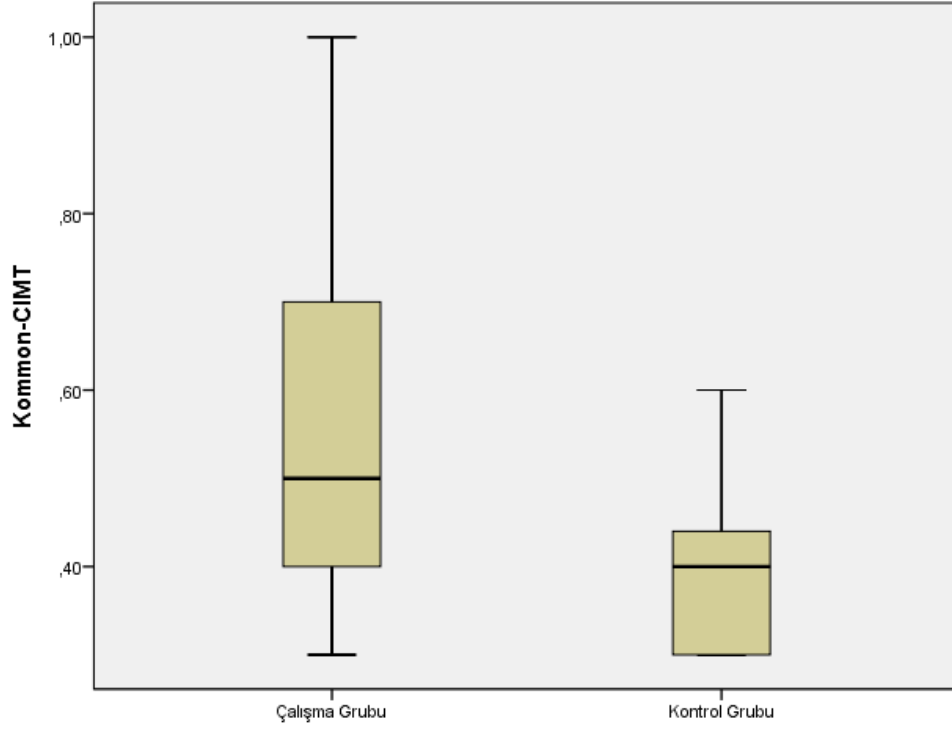
Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n=24)	Kontrol grubu (n=25)	P değeri
Yaş(yıl)	31,71±6,649	35 7, ± 365	0,108
Vücut Ağırlığı(kg)	66,5 ±10,8	59,8 ± 9,39	0,025*
Boy(cm)	165,46 ±6,7	163,12 ± 6,2	0,212
VKİ(kg/m ²)	24,3± 3,97	22,5 ± 3,42	0,087
Sistolik Kan Basıncı mm/Hg	116,4±8,5	110±8,2	0,010*
Diyastolik Kan Basıncı mm/Hg	70±6,6	64±5,7	0,002*
HGB(g/dl)	14,6 ±10,5	12,6 ± 1,27	0,001*
HTC(%)	42,8 ±4,2	37 ± 3,59	0,001*
HDL(mg/dl)	50,9 ±14,4	62,3 ± 22,03	0,038*
LDL(mg/dl)	130,25±33,991	109,52 ± 33,09	0,012
Trigliserid (mg/dl)	131,33 ±95,5	76,5±26,5	0,008*
Total Kolesterol(mg/dl)	173,46±44,3	177,1±30,2	0,736
HbA1c(%)	5,55 ± 0,44	5,24 ± 0,31	0,007*
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	83,7±7,5	81,6±9,5	0,501
İnsülin	8,7±5,3	7,5±3,7	0,343
Homa-IR	1,82±1,2	1,49±0,65	0,245
İnternal-CIMT(mm)	0,58±0,27	0,42±0,11	0,013*
İnternal-CIMT değeri yaşına göre patolojik olanlar(n/%)			
Kommon-CIMT(mm)	0,53±0,17	0,40±0,10	0,001*
Kommon-CIMT değeri yaşına göre patolojik olanlar(n/%)	12/24,%50	3/25,%12	0,004*

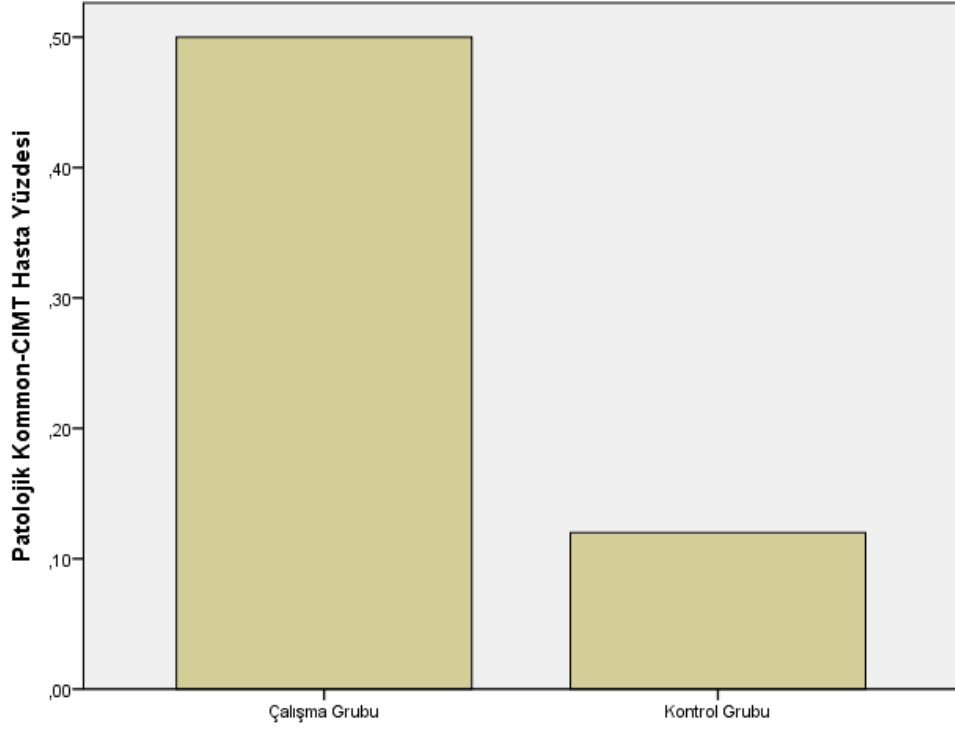
* : P<0,05



Grafik 1: Çalışma ve kontrol grubunun internal_CIMT değerlerinin karşılaştırılması



Grafik 2: Çalışma ve kontrol grubunun kommon-CIMT değerlerinin karşılaştırılması



Grafik 3: Çalışma ve kontrol grubunda kommon-CIMT değerinin 75 persantil üzerinde patolojik tespit edilenlerin oranı

Çalışmamızda uzun süre eksojen testosteron hormonu kullanan çalışma grubu hastalarının tedaviye başlamadan önceki ve test yapıldığı dönemde bakılan ortalama vücut ağırlığı(kg), boy(cm), VKİ(kg/m²), HDL(mg/dl), LDL(mg/dl), TG(mg/dl), Total kolesterol(mg/dl) düzeyleri karşılaştırıldı ve tablo 4'te gösterildi. Testosteron tedavi sürecinde hastaların vücut ağırlığında, boy ölçümü, VKİ, LDL, TG değerlerinde artış görüldü(sırasıyla, p1:0,025, p2:0,019, p3:0,001, p4:0,001, p5:0,001).

Tablo 4: Çalışma grubunun tedavi öncesi ve muayene sırasındaki klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	Son değer	İlk değer	p
Kilo(kg)	66,5±10,8	58,2±10,3	0,001*
Boy(cm)	165,4±6,7	164,7±7,1	0,019*
VKİ(kg/m ²)	24,36±3,9	21,49±3,6	0,001*
HDL(mg/dl)	50,9±14,4	61,5±14,6	0,001*
LDL(mg/dl)	130,25±33,9	94,75±28,6	0,001*
TG(mg/dl)	131,33±95,5	79,17±29,3	0,013*
Total Kolesterol (mg/dl)	173,46±44,3	164,96±32,2	0,388

* P<0,05

İnternal CIMT kalınlık ölçüm değeri ile çeşitli demografik, klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon araştırıldı(tablo 5). Buna göre internal CIMT değeri sırasıyla kommon CIMT, HDL düzeyi, tedavi süresi ve total kolesterol değeri ile ilişkili bulundu($r_1:0,744$ $p_1=0,001$, $r_2:0,708$, $p_2:0,001$, $r_3:0,603$, $p_3:0,002$, $r_4:0,432$, $p_4:0,036$)(tablo 3).

Tablo 5 : İnternal CIMT Kalınlığının Çeşitli Parametrelerle Korelasyonu

	r	p
Kommon CIMT(mm)	0,744	0,001*
Yaş(yıl)	0,177	0,555
Tedavi süresi(ay)	0,603	0,002*
Menopoz süresi(ay)	0,329	0,117
Açlık Kan Şekeri(mg/dl)	-0,21	0,922
insülin	-0,92	0,667
homair	-0,110	0,610
Sistolik Tansiyon mm/Hg	0,282	0,050*
Diyastolik Tansiyon mm/Hg	0,264	0,015*
Hgb(mg/dl)	0,330	0,116
HCT(%)	0,391	0,059
HDL(mg/dl)	-0,708	0,001*
LDL(mg/dl)	0,316	0,132
TG(mg/dl)	-0,137	0,524
Total Kolesterol(mg/dl)	0,431	0,036*

* P<0,05 istatıksel açıdan anlamlı

Kommon CIMT kalınlık ölçüm değeri ile çeşitli demografik, klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon araştırıldı (tablo 4). Buna göre kommon CIMT değeri sırasıyla internal CIMT, tedavi süresi, menopoz süresi, sistolik tansiyon ve diyastolik tansiyon ile ilişkili bulundu ($r_1:0,744$, $p_1=0,001$, $r_2:0,618$, $p_2:0,001$, $r_3:0,410$, $p_3:0,047$, $r_4:0,410$, $p_4:0,047$, $r_5:0,388$, $p_5:0,006$, $r_6:0,738$, $p_6:0,001$) (tablo 4).

Tablo 6: Kommon CIMT Kalınlığının Çeşitli Parametrelerle Korelasyonu

	r	p
İ.C.A intima-media(mm)	0,744	0,001*
Yaş(yıl)	0,086	0,555
Tedavi süresi(ay)	0,618	0,001*
Menopoz süresi(ay)	0,410	0,047*
Sistolik Tansiyon mm/Hg	0,388	0,006
Diyastolik Tansiyon mm/Hg	0,738	0,001
Açlık Kan Şekeri(mg/dl)	-0,19	0,667
İnsülin(mg/dl)	-0,19	0,930
Homa-IR	-0,46	0,831
Hgb(mg/dl)	0,333	0,112
HCT(%)	0,374	0,072
HDL(mg/dl)	-0,170	0,630
LDL(mg/dl)	0,180	0,217
TG(mg/dl)	0,007	0,960
Total Kolesterol(mg/dl)	0,109	0,456

* $P < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı

Çalışma grubunun testosteron kullanım süresi ile lipid profili ve hemogram arasındaki korelasyon tablosuna bakıldığında(tablo 7) Hgb, Hct, TG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi($r_1:0,590$, $p_1:0,002$, $r_2:0,627$, $p_2:0,001$, $r_3:0,618$, $p_3:0,001$). HDL düzeyinde ise azalma ilaç kullanım süresiyle istatistiksel anlamlı düzeyde ilişkili görüldü($r:0,022$, $p:0,001$).

Tablo 7: Testosteron kullanım süresinin lipid profili(HDL, LDL, TG, Total kolesterol ile ve hemogram düzeyi ile korelasyonu

	r	p
Hgb(mg/dl)	0,590	0,002*
HCT(%)	0,627	0,001*
HDL(mg/dl)	0,467	0,022*
LDL(mg/dl)	0,242	0,255
TG(mg/dl) artışı	0,618	0,001*
Total Kolesterol(mg/dl) Artışı	0,280	0,184

* $P < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, cinsiyet disforisi nedeniyle uzun süre testosteron kullanan ve cerrahi olarak erken menopoza giren hastaların kardiyovasküler hastalık riskinde artış olup olmadığının araştırılması amaçlandı. Çalışmamızda geleneksel KVH risk faktörlerine ek olarak, aterosklerozun bir belirleyicisi olarak yaygın şekilde kullanıma giren karotis intima-media kalınlık ölçümü yöntemi ile çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Çalışmamızın sonuçlarına göre, hem internal hem de kommon karotis arter intima media kalınlığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak arttığı bulundu. Ayrıca çalışma grubundaki hastalarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden; vücu ağırlığı, VKİ, LDL, trigliserit ve total kolesterol düzeylerinin arttığı, HDL düzeyinin azaldığı istatistiksel olarak anlamlı izlendi.

Cinsiyet disforisi nedeniyle kadın cinsiyetten erkek cinsiyete geçmek isteyen ve bunun için medikal ve cerrahi tedavi alan bireylerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Yapılan çalışmalarda cinsiyet disforisi yaşayan bireylerin cinsiyet değiştirme kararını en çok ergenlik döneminde verdiğini ve öncelikli olarak hormon replasman tedavisine bu dönemlerde başladığı görüldü[9, 11, 12]. Ergenlik döneminin sonunda kadın cinsiyetten erkek cinsiyete geçmek isteyen bireylerin sekonder seks karakterlerinin erkek tipinde olması için kullandıkları ekzojen testosteron hormonunun bir takım istenmeyen etkileri mevcuttur. Seks hormon steroidleri(testosteron,östrojen), bölgesel yağ dağılımının önemli belirleyicileridir. Hormon tedavisinin etkilerini inceleyen çalışmaların hepsinde olmasa da çoğunda VKİ'nde artış olduğu izlenmiştir[3, 6, 17, 23, 29]. Testosteronun vücut ağırlığı ve VKİ üzerindeki etkileri hakkında yakın zamanda yapılan bir meta analizde; 354 transerkek bireyde toplam vücut ağırlığında ve yağsız vücut kütlelerinde bir artış ve vücut yağ oranında azalma olduğu gösterilmiştir[30]. Bizim çalışmamızda da 24 cinsiyet disforisi hastasının tedaviye başlamadan önceki ve son bakılan değerlerinde; testosteron kullanım süresiyle pozitif korelasyon gösteren, vücut ağırlığı, boy ve VKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi.

Ekzojen testosteron kullanımını Elamin MB. ve arkadaşları tarafından yapılan, testosteron hormon tedavisinin etkilerini inceleyen metaanalizde; kardiyovasküler

hastalık risk faktörlerine, kan basıncı üzerine ve lipid profiline etkisi incelendi[39]. Buna göre; testosteron hormonunun kullanım süresiyle doğru orantılı olarak serum HDL düzeyinde azalma, serum LDL, TG ve total kolesterol seviyelerinde artma tespit edilmiştir[39]. Ayrıca hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde belirgin artışa yol açtığı, eritrositozu artırdığı görülmüştür[39]. Testosteron tedavisinin kardiyak etkilerini araştıran çalışmalarda özellikle testosteron hormonunun kan basıncında minimal artışa yol açtığı gözlenmiştir[49]. Bizim çalışmamızda; çalışma grubunun tedaviden önceki ve son bakılan lipit profilinde; yapılan çalışmalara benzer şekilde; LDL ve trigliserid düzeyindeki artış ve HDL düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu(tablo:4). Ayrıca çalışma ve kontrol grubunun son bakılan değerlerin karşılaştırılmasında; sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, Hgb ve Hct düzeylerinin çalışma grubunda yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlıydı(tablo: 3). Kan basıncı değeri multifaktöryel olarak belirlenir. Bizim çalışmamızdaki hastalarda kan basıncının diğer çalışmalara göre daha yüksek çıkması demografik ve klinik özelliklerle belirleyemediğimiz genetik ve çevresel nedenlere bağlı endotel hasarına bağlı olabilir.

Cinsiyet disforisi bireyleri; endojen östrojen üretiminin durması için histerektomi ve bilateral ooferektomi ameliyatı olarak, cerrahiye bağlı erken yaşta menopoza girmektedir[42]. Erken yaşta menopoz nedeniyle östrojenin kardiyoprotektif etkisi ortadan kalktığı için ateroskleroz riskin ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı yapılan çalışmalarda görülmüştür[70, 79, 81, 82].

Tüm bu etkiler dikkate alındığında; testosteron hormon replasmanı yapılan ve cerrahiye bağlı erken menopoza giren cinsiyet disforisi hastalarında; geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini olumsuz etkilediği ve ateroskleroz riskini artırdığı görülmüştür[6, 24, 30, 46, 94]. Biz de çalışmamızda; çalışma ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar değerlerini kıyasladığımızda geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını tespit ettik.

Kardiyovasküler hastalık risk durumunu belirlemede son zamanlarda popüler olan karotis arter intima-media kalınlık(CIMT) ölçümü; noninvazif, güvenilir,

tekrarlanabilir ve düşük maliyet gibi özelliklerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır[7, 8, 83, 86, 89, 90]. Ateroskleroz zeminde gelişen kardiyovasküler hastalarında bakılan CIMT değerinde artış olduğu yapılan birçok çalışmada görülmüştür[7, 8, 86, 90, 92]. Biz de çalışmamızda uzun dönem testosteron tedavisi alan cinsiyet disforisi hastalarının oluşturduğu çalışma grubu ile sağlıklı kadınların oluşturduğu kontrol grubunun internal ve kommon CIMT değerlerini karşılaştırdığımızda; çalışma grubunda internal-CIMT ve kommon-CIMT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gördük(Grafik 1 ve 2).

Avrupa Kardiyoloji Derneği(ESC) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği(ESH); CIMT değerinin $>0,9$ mm olmasının patolojik olarak değerlendirmesini önermesine rağmen, Amerikan Ekografi Derneği(ASE) yaşa ve cinsiyete göre belirlenen CIMT persantil değerinin $>75p$ olmasını patolojik olarak kabul etmektedir. Biz de çalışmamızda; kommon-CIMT değerinin 75 persantilden yüksek olmasını patolojik olarak değerlendirdik. Çalışmamıza göre; çalışma grubunda(n:24), kommon-CIMT değeri %50 oranında(n:12/24) patolojik olarak tespit edilirken, kontrol grubunda(n:25) kommon-CIMT değeri %12 oranında(n:3/25) patolojik olarak değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı ölçülmüştür(Grafik 3). Ayrıca çalışma grubundaki hastaların testosteron kullanım süresi ile internal ve kommon CIMT değerlerinin pozitif korele olduğu görüldü(tablo5 ve 6).

Çalışmamızın güçlü tarafları; grupların benzer demografik özelliklere sahip olması ve kadınlarda androjen maruziyetinin ileri seviyesi olan transerkek bireylerin takip ve tedavisinin yapıldığı tersiyer merkezde yapılmış olmasıdır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ise grupların küçük örneklem sayısına sahip olması ayrıca transerkek bireylerin takip ve tedavi sürecinin her basamağının öncesinde ve sonrasında kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendiren bir çalışma olmayıp, vaka kontrol çalışması olmasıdır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ise transerkek bireylerin takip ve tedavi sürecinin her basamağının öncesinde ve sonrasında kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendiren bir çalışma olmayıp, vaka kontrol çalışması olmasıdır.

Ülkemizde ve dünyada cinsiyet disforisi nedeniyle medikal ve cerrahi tedavi gören kişilerin uzun dönem sonuçları ve tedaviye bağlı gelişebilecek yan etkileri inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır.

Yüksek risk altındaki asemptomatik hastaların tespit edilmesi, kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle oluşabilecek morbidite ve mortalitenin önlenmesi için büyük önem arz etmektedir[38, 39, 62]. Erken ergenlik döneminde başlayan testosteron hormon replasmanının ömür boyu devam edeceği ve cerrahiye bağlı erken menopozun olumsuz etkileri düşünüldüğünde; cinsiyet disforisi bireylerin uzun dönem sonuçları için kardiyovasküler hastalıklar açısından düzenli aralıklarla kontrol edilmesi önem arz etmektedir.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1) Çalışma grubundaki hastaların kontrol grubuna göre demografik,klinik laboratuvara dair geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri istatistiksel olarak artmıştır.
- 2) Çalışma grubundaki hastaların demografik,klinik, laboratuvara dair geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ilk değerlerine göre son değerleri istatistiksel olarak artmıştır.
- 3) Çalışma grubundaki hastaların kontrol grubu hastalarına göre yeni kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen internal_CIMT ve kommon-CIMT değerleri artmıştır.
- 4) Çalışma grubundaki hastaların kontrol grubundaki hastalara göre yaşa göre kommon CIMT değerlerinin patolojik olma yüzdesi istatistiksel açıdan belirgin düzeyde yüksektir.
- 5) İnternal-CIMT ; kommon CIMT, diyastolik kan basıncı ,total kolesterol düzeyi, sistolik kan basıncı gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle pozitif korele iken , HDL düzeyi ile negatif koreledir. Ayrıca internal-CIMT değeri testosteron tedavi süresiyle pozitif korele izlendi.
- 6) Kommon-CIMT ; internal-CIMT, sistolik kan basıncı diyastolik kan basıncı gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle pozitif korele bulunmuştur. Ayrıca kommon-CIMT değeri testosteron tedavi süresiyle ve cerrahi menopoiz süresiyle pozitif korele izlendi.

7.KAYNAKLAR

1. Black, D.W. and J.E. Grant, *DSM-5® guidebook: the essential companion to the diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 2014: American Psychiatric Pub.
2. Gonzalez, E., J.D. Frey, and R. Bluebond-Langner, *Technical Refinements in Gender-Affirming Top Surgery*. *Plast Reconstr Surg*, 2020. **146**(1): p. 38-40.
3. Hodges-Simeon, C.R., et al., *Testosterone therapy masculinizes speech and gender presentation in transgender men*. *Sci Rep*, 2021. **11**(1): p. 3494.
4. Daan, N.M., et al., *Cardiovascular Risk in Women With Premature Ovarian Insufficiency Compared to Premenopausal Women at Middle Age*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. **101**(9): p. 3306-15.
5. Streed, C.G., Jr., et al., *Assessing and Addressing Cardiovascular Health in People Who Are Transgender and Gender Diverse: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 2021. **144**(6): p. e136-e148.
6. Velho, I., et al., *Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review*. *Andrology*, 2017. **5**(5): p. 881-888.
7. Bots, M.L., et al., *Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials*. *Chin Med J (Engl)*, 2016. **129**(2): p. 215-26.
8. Willeit, P., et al., *Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients*. *Circulation*, 2020. **142**(7): p. 621-642.

9. Atkinson, S.R. and D. Russell, *Gender dysphoria*. Aust Fam Physician, 2015. **44**(11): p. 792-6.
10. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Am Psychiatric Assoc, 2013. **21**(21): p. 591-643.
11. Arcelus, J., et al., *Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism*. Eur Psychiatry, 2015. **30**(6): p. 807-15.
12. de Graaf, N.M., et al., *Sex Ratio in Children and Adolescents Referred to the Gender Identity Development Service in the UK (2009-2016)*. Arch Sex Behav, 2018. **47**(5): p. 1301-1304.
13. Boucher, F.J.O. and T.I. Chinnah, *Gender Dysphoria: A Review Investigating the Relationship Between Genetic Influences and Brain Development*. Adolesc Health Med Ther, 2020. **11**: p. 89-99.
14. Saleem, F. and S.W. Rizvi, *Transgender Associations and Possible Etiology: A Literature Review*. Cureus, 2017. **9**(12): p. e1984.
15. Garcia-Falgueras, A. and D.F. Swaab, *A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity*. Brain, 2008. **131**(Pt 12): p. 3132-46.
16. Claahsen-van der Grinten, H., et al., *Gender incongruence and gender dysphoria in childhood and adolescence-current insights in diagnostics, management, and follow-up*. Eur J Pediatr, 2021. **180**(5): p. 1349-1357.
17. Hembree, W.C., et al., *Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2017. **102**(11): p. 3869-3903.

18. Allen, L.S. and R.A. Gorski, *Sex difference in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain*. Journal of Comparative Neurology, 1990. **302**(4): p. 697-706.
19. Chung, W.C., G.J. De Vries, and D.F. Swaab, *Sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in humans may extend into adulthood*. J Neurosci, 2002. **22**(3): p. 1027-33.
20. Bejerot, S., M.B. Humble, and A. Gardner, *Endocrine disruptors, the increase of autism spectrum disorder and its comorbidity with gender identity disorder--a hypothetical association*. Int J Androl, 2011. **34**(5 Pt 2): p. e350.
21. Carter, M.J., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Therapeutic recreation journal, 2014. **48**(3): p. 275.
22. Bentz, E.K., et al., *A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism*. Fertil Steril, 2008. **90**(1): p. 56-9.
23. Gooren, L.J., *Management of female-to-male transgender persons: medical and surgical management, life expectancy*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014. **21**(3): p. 233-8.
24. Meyer, G., U. Boczek, and J. Bojunga, *Hormonal Gender Reassignment Treatment for Gender Dysphoria*. Dtsch Arztebl Int, 2020. **117**(43): p. 725-732.
25. Hembree, W.C., et al., *ENDOCRINE TREATMENT OF GENDER-DYSPHORIC/GENDER-INCONGRUENT PERSONS: AN ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE*. Endocr Pract, 2017. **23**(12): p. 1437.

26. Giltay, E.J. and L.J. Gooren, *Effects of sex steroid deprivation/administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(8): p. 2913-21.
27. Mueller, A., et al., *Effects of intramuscular testosterone undecanoate on body composition and bone mineral density in female-to-male transsexuals.* J Sex Med, 2010. **7**(9): p. 3190-8.
28. Pelusi, C., et al., *Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons.* J Sex Med, 2014. **11**(12): p. 3002-11.
29. Greene, D.N., et al., *Reproductive Endocrinology Reference Intervals for Transgender Men on Stable Hormone Therapy.* J Appl Lab Med, 2021. **6**(1): p. 41-50.
30. Klaver, M., et al., *Cross-sex hormone therapy in transgender persons affects total body weight, body fat and lean body mass: a meta-analysis.* Andrologia, 2017. **49**(5).
31. Lips, P., et al., *The effect of androgen treatment on bone metabolism in female-to-male transsexuals.* J Bone Miner Res, 1996. **11**(11): p. 1769-73.
32. Bultynck, C., et al., *Self-perception of voice in transgender persons during cross-sex hormone therapy.* Laryngoscope, 2017. **127**(12): p. 2796-2804.
33. Dacakis, G., J. Oates, and J. Douglas, *Associations between the Transsexual Voice Questionnaire (TVQ(MtF)) and self-report of voice femininity and acoustic voice measures.* Int J Lang Commun Disord, 2017. **52**(6): p. 831-838.
34. Irwig, M.S., K. Childs, and A.B. Hancock, *Effects of testosterone on the transgender male voice.* Andrology, 2017. **5**(1): p. 107-112.

35. Kane, A.E. and S.E. Howlett, *Differences in Cardiovascular Aging in Men and Women*. Adv Exp Med Biol, 2018. **1065**: p. 389-411.
36. Shufelt, C.L., et al., *Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease*. Adv Exp Med Biol, 2018. **1065**: p. 433-454.
37. Gooren, L.J., K. Wierckx, and E.J. Giltay, *Cardiovascular disease in transsexual persons treated with cross-sex hormones: reversal of the traditional sex difference in cardiovascular disease pattern*. Eur J Endocrinol, 2014. **170**(6): p. 809-19.
38. Aranda, G., et al., *Cardiovascular Risk Associated With Gender Affirming Hormone Therapy in Transgender Population*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 718200.
39. Elamin, M.B., et al., *Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses*. Clinical Endocrinology, 2010. **72**(1): p. 1-10.
40. Connelly, P.J., et al., *Gender-Affirming Hormone Therapy, Vascular Health and Cardiovascular Disease in Transgender Adults*. Hypertension, 2019. **74**(6): p. 1266-1274.
41. Stone, T. and N.S. Stachenfeld, *Pathophysiological effects of androgens on the female vascular system*. Biol Sex Differ, 2020. **11**(1): p. 45.
42. Dhejne, C., et al., *Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden*. PLoS One, 2011. **6**(2): p. e16885.
43. Wierckx, K., et al., *Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence*. J Sex Med, 2014. **11**(8): p. 1999-2011.

44. Colizzi, M., et al., *Concomitant psychiatric problems and hormonal treatment induced metabolic syndrome in gender dysphoria individuals: a 2 year follow-up study*. J Psychosom Res, 2015. **78**(4): p. 399-406.
45. Cupisti, S., et al., *The impact of testosterone administration to female-to-male transsexuals on insulin resistance and lipid parameters compared with women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2010. **94**(7): p. 2647-53.
46. Meriggiola, M.C. and G. Gava, *Endocrine care of transpeople part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen*. Clin Endocrinol (Oxf), 2015. **83**(5): p. 597-606.
47. Giltay, E.J., et al., *Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(2): p. 550-3.
48. Hochman, J.S., et al., *Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators*. N Engl J Med, 1999. **341**(4): p. 226-32.
49. Pagidipati, N.J., et al., *Sex differences in long-term outcomes of patients across the spectrum of coronary artery disease*. American heart journal, 2018. **206**: p. 51-60.
50. Kondo, T., et al., *Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease*. Circ J, 2019. **83**(10): p. 1980-1985.
51. Barua, R.S. and J.A. Ambrose, *Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013. **33**(7): p. 1460-7.

52. Zaid, M., et al., *Associations of High-Density Lipoprotein Particle and High-Density Lipoprotein Cholesterol With Alcohol Intake, Smoking, and Body Mass Index - The INTERLIPID Study*. *Circ J*, 2018. **82**(10): p. 2557-2565.
53. *Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults*. *Lancet*, 2017. **390**(10113): p. 2627-2642.
54. Collaborators, G.O., *Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years*. *New England journal of medicine*, 2017. **377**(1): p. 13-27.
55. Lloyd-Jones, D., et al., *Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. *Circulation*, 2009. **119**(3): p. 480-6.
56. Preis, S.R., et al., *Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005*. *Circulation*, 2009. **119**(13): p. 1728-35.
57. Flack, J.M. and B. Adekola, *Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines*. *Trends Cardiovasc Med*, 2020. **30**(3): p. 160-164.
58. Franklin, S.S., et al., *Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2001. **103**(9): p. 1245-9.
59. Lloyd-Jones, D.M., J.C. Evans, and D. Levy, *Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community*. *Jama*, 2005. **294**(4): p. 466-72.

60. Lichtman, J.H., et al., *Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association*. *Circulation*, 2008. **118**(17): p. 1768-1775.
61. Soliman, G.A., *Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease*. *Nutrients*, 2019. **11**(5).
62. Francula-Zaninovic, S. and I.A. Nola, *Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors*. *Curr Cardiol Rev*, 2018. **14**(3): p. 153-163.
63. Mihaylova, B., et al., *The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials*. *Lancet*, 2012. **380**(9841): p. 581-90.
64. Members, A.T.F., et al., *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *European heart journal*, 2013. **34**(39): p. 3035-3087.
65. Rawshani, A., et al., *Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(7): p. 633-644.
66. Hinchliffe, R.J., et al., *Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update)*. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2020. **36**: p. e3276.

67. Stuenkel, C.A., et al., *Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(11): p. 3975-4011.
68. *The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society*. Menopause, 2018. **25**(11): p. 1362-1387.
69. Dubey, R.K., et al., *Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen*. Cardiovasc Res, 2005. **66**(2): p. 295-306.
70. Gong, D., et al., *Early age at natural menopause and risk of cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective observational studies*. Int J Cardiol, 2016. **203**: p. 115-9.
71. Barrett-Connor, E., *Sex differences in coronary heart disease: why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture*. Circulation, 1997. **95**(1): p. 252-264.
72. Guetta, V. and R.O. Cannon, 3rd, *Cardiovascular effects of estrogen and lipid-lowering therapies in postmenopausal women*. Circulation, 1996. **93**(10): p. 1928-37.
73. Miller, V.M., et al., *Longitudinal effects of menopausal hormone treatments on platelet characteristics and cell-derived microvesicles*. Platelets, 2016. **27**(1): p. 32-42.
74. Moreau, K.L., et al., *Tetrahydrobiopterin improves endothelial function and decreases arterial stiffness in estrogen-deficient postmenopausal women*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012. **302**(5): p. H1211-8.

75. Hevener, A.L., et al., *The impact of ER α action on muscle metabolism and insulin sensitivity - Strong enough for a man, made for a woman*. Mol Metab, 2018. **15**: p. 20-34.
76. Ding, J., et al., *Estrogen receptor α gene PvuII polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis of 21 studies*. J Zhejiang Univ Sci B, 2014. **15**(3): p. 243-55.
77. Curatola, A.M., K. Huang, and F. Naftolin, *Dehydroepiandrosterone (DHEA) inhibition of monocyte binding by vascular endothelium is associated with sialylation of neural cell adhesion molecule*. Reprod Sci, 2012. **19**(1): p. 86-91.
78. Naftolin, F., H. Mehr, and A. Fadiel, *Sex Steroids Block the Initiation of Atherosclerosis*. Reprod Sci, 2016. **23**(12): p. 1620-1625.
79. Zhu, D., et al., *Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data*. Lancet Public Health, 2019. **4**(11): p. e553-e564.
80. Luborsky, J.L., et al., *Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition*. Hum Reprod, 2003. **18**(1): p. 199-206.
81. Muka, T., et al., *Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Cardiol, 2016. **1**(7): p. 767-776.
82. Atsma, F., et al., *Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis*. Menopause, 2006. **13**(2): p. 265-79.

83. McGill, H.C., Jr., et al., *Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. **20**(3): p. 836-45.
84. Virmani, R., et al., *Pathology of the vulnerable plaque.* *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(8 Suppl): p. C13-8.
85. Greenland, P., et al., *Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III.* *Circulation*, 2000. **101**(1): p. E16-22.
86. Stein, J.H., et al., *Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine.* *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. **21**(2): p. 93-111; quiz 189-90.
87. Persson, J., et al., *Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation.* *Arterioscler Thromb*, 1994. **14**(2): p. 261-4.
88. Pignoli, P., et al., *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging.* *Circulation*, 1986. **74**(6): p. 1399-406.
89. <[escardio.org-Intima-media thickness appropriate evaluation and proper measurement.pdf](http://escardio.org-Intima-media%20thickness%20appropriate%20evaluation%20and%20proper%20measurement.pdf)>.
90. O'Leary, D.H., et al., *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults.* *Cardiovascular*

Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med, 1999. 340(1): p. 14-22.

91. Luo, X., et al., *Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors. Clin Radiol, 2011. 66(5): p. 393-8.*
92. Touboul, P.J., et al., *Country-based reference values and impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness in a French population: the 'Paroi Artérielle et Risque Cardio-Vasculaire' (PARC) Study. Cerebrovasc Dis, 2009. 27(4): p. 361-7.*
93. Zanchetti, A., et al., *Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). Circulation, 2009. 120(12): p. 1084-90.*
94. Quirós, C., et al., *Effect of cross-sex hormone treatment on cardiovascular risk factors in transsexual individuals. Experience in a specialized unit in Catalonia. Endocrinol Nutr, 2015. 62(5): p. 210-6.*