

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**MENOPOZAL HASTALARDA VÜCUT
KOMPOZİSYON KARAKTERİSTİKLERİNİN
BİYOELEKTRİKSEL İMPEDANS YÖNTEMİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak SEZGİN

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU

ŞANLIURFA
2011

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**MENOPOZAL HASTALARDA VÜCUT
KOMPOZİSYON KARAKTERİSTİKLERİNİN
BİYOELEKTRİKSEL İMPEDANS YÖNTEMİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak SEZGİN

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından proje
numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2011

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan tez danışmanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU başta olmak üzere Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Cemil SERT, desteklerini esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Fatma Ferda VERİT, Yrd. Doç.Dr. Mehmet VURAL, Yrd. Doç.Dr. Neşe Gül HİLALİ ve Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Hakim ÇELİK'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum bölüm arkadaşlarım Dr. Çetin ÖCAL, Dr. Mahir AKKUŞ, Dr.Esma DEVECİ, Dr.Süer TİMUR, Dr. Mahmut AKSİN, Dr. Fatih PİRİNÇÇİ'ye teşekkür ederim.

Yetişmemde katkıları olan bütün hocalarıma, hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme, eşim SÜMEYYE SEZGİN'e , oğlum İSMAİL EFE SEZGİN'e ve birlikte çalıştığımız tüm yardımcı hastane personeline teşekkür ederim.

Dr. Burak SEZGİN

2011

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-III
KISALTMALAR	IV-V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar	VII
GRAFİKLER DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlar	3
2.1.1. Menopoz	3
2.1.2. Perimenopozal Dönem	3
2.1.3. Menopozal Geçiş	3-4
2.1.4. Menopoz	4-5
2.1.5. Postmenopozal Dönem	6
2.1.6. Prematür Ovaryan Yetmezlik	6-7
2.2. Menopozda Hormonal Değişiklikler	7-8
2.2.1. Östrojen	8-9
2.2.2. Progesteron	9
2.2.3. Androjenler	9-10
2.2.4. Gonadotropinler ve İnhibinler	10-12
2.3. Menopoz Tanısı	12-13
2.4. Menopozal Semptom ve Bulgular	13
2.4.1. Erken Semptom ve Bulgular	14
2.4.1.1. Amenore	14
2.4.1.2. Sıcak Basmaları	14-18
2.4.1.3. Uyku Bozuklukları	18
2.4.2. Geç Semptom ve Bulgular	18

2.4.2.1. Vulvar, Vajinal ve Üriner Kanal Değişiklikleri	18-20
2.4.2.2. Cilt ve Bağ Dokusu Değişiklikleri	20-21
2.4.2.3. Psikolojik Değişiklikler	21-22
2.4.2.4. Santral Sinir Sistemi Değişiklikleri	22-23
2.4.2.5. Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri	24
2.4.2.6. Oftalmik Değişiklikler	24-25
2.4.2.7. Kardiyovasküler Sistemdeki Değişiklikler	25-28
2.4.2.8. Osteoporoz	28-30
2.5. Lipid Metabolizması ve Menopoz	30-34
2.6. Karotis Arter: Anatomi ve Doppler	34
2.6.1. Anatomi	34-36
2.6.2. Doppler Ultrasonografi Yöntemi	37-45
2.7. Obezitenin Etiyolojisi ve Bazal Metabolizma Hızı	45-46
2.8. Vücut Yağ Miktarının Ölçülmesi ve BIA Yöntemi	46
2.8.1. Doğrudan Teknikler :	46-51
2.8.2. Dolaylı Teknikler :	52-53
III. GEREÇ VE YÖNTEM	54
3.1. Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi	54
3.1.1. Çalışma Grubu	54
3.1.2. Olgu Dışlama Kriterleri	54
3.1.3. Kontrol Grubu Seçme Kriterleri	55
3.2. Vücut Kompozisyon Parametreleri	55-57
3.3. Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçümü	57
3.4. İstatistiksel İncelemeler	57-58
IV. BULGULAR	59-67
V. TARTIŞMA	68-73
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	74-75
VII. KAYNAKLAR	76-88
VIII.EKLER	89

KISALTMALAR

BCM	Vücut hücre kitlesi
BF%	Body Fat Percentage
BIA	Biyoelektriksel impedans analizi
BMH	Bazal metabolik hız
BT	Bilgisayarlı tomografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ECM	Ekstrasellüler kitle
ECW	Ekstrasellüler sıvı
HDL	High density lipoprotein
ICW	İntrasellüler sıvı
LBM	Yağsız vücut kitlesi
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Low density lipoprotein
KİMK	Karotis intima mediya kalınlığı
FM	Vücut yağ miktarı
TVK	Total vücut kompozisyonu
TBW	Total vücut suyu
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VYO	Vücut yağ oranı
FSH	Folikül stimüle edici hormon
LH	Lüteinize edici hormon
GnRH	Gonadotropin relasing hormon
SSRI	Selektif serotonin reuptake inhibitörü
GAG	Glikozaminoglikan
MAO	Monoaminoksidaz
COMT	Katekolometiltransferaz

HRT	Hormon replasman tedavisi
KAH	Koroner arter hastalığı
DEXA	Dual X-ray Absorptiometry

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1 : BIA ölçüm tekniği	43
Şekil 3.2 : Tetrapolar BIA metodunda değerlendirilen vücut alanı	43

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1 : Postmenopozal Dönemde Normal Hormon Düzeyleri	10
Tablo 2.2 : Kan Akımını Etkileyen Faktörler	31
Tablo 4.1: Demografik Veri Tablosu	45
Tablo 4.2: Gruplara Göre Karşılaştırmalar	47

GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Grafik 4.1 : Gruplara göre FSH dağılım grafiği	46
Grafik 4.2 : Gruplara göre LH dağılım grafiği	47
Grafik 4.3 : Gruplara göre Sağ Karotis İntima Mediya Kalınlığı dağılım grafiği	49
Grafik 4.4 : Gruplara göre Sol Karotis İntima Mediya Kalınlığı dağılım grafiği	50
Grafik 4.5 : Gruplara göre Bazal Metabolik Hız dağılım grafiği	51
Grafik 4.6 : Postmenopozal grupta; bazal metabolik hız ile sol karotis intima kalınlığı korelasyon grafiği	52
Grafik 4.7 : Postmenopozal grupta; bazal metabolik hız ile sağ karotis intima kalınlığı korelasyon grafiği	53

ÖZET

MENOPOZAL HASTALARDA VÜCUT KOMPOZİSYON KARAKTERİSTİKLERİNİN BİYOELEKTRİKSEL İMPEDANS YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI Dr. Burak SEZGİN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Çalışmamızda menopoz ve premenopozda ki hastalarda bazal metabolik hızın ve vücut kompozisyonunun BİA yöntemiyle değerlendirilmesi, metabolik ve sistemik parametrelerle ilişkisinin incelenmesi ve bu yöntemin bu grup hastaların takibinde uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Ocak 2009 ile Eylül 2009 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde takipleri yapılan 40 premenopozal ve 40 postmenopozal hastada yapıldı. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı. Hasta bilgileri hasta dosyalarından alındı. BIA yöntemi ile BMH ve vücut kompozisyonları (VYO, BCM, LBM, ECW, ICW ve TBW) ölçüldü. Karotis intima mediya kalınlığı (KİMK) ölçüldü. İstatistiksel analizler SPSS 11.5 programı ile yapıldı.

Bulgular: Çalışma grupları boy, ağırlık, VKİ ve diğer antropometrik ölçümler (VYO, Lean BM, BCM, ECM, ICW, ECW, TBW) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yaratan grup yoktu ($p>0.05$). Antropometrik ölçümlerden sadece BMH farklılık gösterdi. Postmenopozal grup hastalarda BMH ortalama 1476 ± 175 kcal/gün ve premenopozal grup hastalarda BMH ortalama 1616 ± 192 kcal/gün ölçüldü. Postmenopozal grupta BMH anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Postmenopoz grubunun hem sağ hem de sol KİMK ortalamaları premenopoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Postmenopozal grupta; BMH ile hem sağ KİMK ($p=-0,381$) hem de sol KİMK ($p=-0,354$) arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Postmenopozal hastalarda VYO daha yüksek olmakla beraber anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuçlar: Postmenopozal grupta BMH'nin azalması, KİMK'in artışı ile ilişkilidir, çünkü BMH ile KİMK arasında bağımsız bir ilişki vardır.

Anahtar Kelimeler: Bazal Metabolik Hız, Karotis İntima Mediya Kalınlığı, Biyoelektriksel İmpedans Analizi, Antropometrik ölçümler

ABSTRACT

EVALUATION OF BODY COMPOSITION CHARACTERISTICS WITH BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS IN MENOPAUSAL PATIENT GROUP

Burak SEZGİN, MD.

Harran University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology,

Objective : The aim of this study was to evaluate body composition and basal metabolic rates in menopausal and premenopausal patients by using BIA method, investigate the relationships of metabolic and systemic parameters and assess the usefulness of BIA method during the follow-up period of these group patients.

Methods : Between January 2009 and September 2009, 40 premenopausal and 40 menopausal patients who had been followed up in Obstetrics and Gynecology Outpatient Clinic at Harran University Faculty of Medicine were included into the study. The study was approved by our Institution Ethics Committee. Patient data were obtained using our hospital database. Body compositions (fat mass, BCM, LBM, ECW, ICW and TBW) and BMR were measured by BIA. Carotid Intima Media Thickness (CIMT) were measured with doppler ultrasound method. Statistical analysis was done using SPSS 11.5.

Results : There were no differences statistically among study groups in weights, lengths, body mass index and other anthropometric measurements of individuals ($p>0.05$). In anthropometric measurements, only BMR showed differences. Mean BMR were measured 1476 ± 175 kcal/day in postmenopausal group and mean BMR were measured 1616 ± 192 kcal/day in premenopausal group. BMR was significantly lower in postmenopausal group ($p<0.05$). The mean CIMT of postmenopausal group were found statistically significantly higher than premenopausal group ($p<0,01$). . There was strong negative correlation between BMR and resistance ($p<0.01$). There were statistically negative correlation between BMR and both right and left CIMT in postmenopausal group. In postmenopausal group fat mass was higher than premenopausal group but it wasn't statistically significant.

Conclusion : In conclusion, there is an independent relationship between decrease in basal metabolic rate and increase in carotis intima media thickness in postmenopausal group.

Key words: Basal Metabolic Rate, Bioelectrical Impedance Analysis, Carotis Intima Media Thickness, Anthropometric measurements.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bu çalışmamızın amacı; Menopozal hasta grubunda Bioelektriksel İmpedans Analizi (BİA) yöntemiyle total vücut kompozisyonunun değerlendirilip, premenopozal hasta grubu ile karşılaştırılması , metabolik ve sistemik parametreler ile ilişkisinin incelenmesidir.

Premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemleri içine alan klimakterium, kadının üreme çağından üreme sonrası çağa geçişini gösteren bir dönemdir (1). Klimakterik dönem, kadınların ovarial fonksiyonlarının sona ermesiyle birlikte bazı endokronolojik ve vazomotor semptomlarla karakterize, biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel faktörlerden etkilenmektedir (2, 3). Menopoz yaşı ile ilgili farklı araştırma sonuçları olmasına rağmen, dünyada menopoz yaşı ortalaması 51 olarak kabul edilmektedir (4). Ülkemizde ortalama menopoz yaşı 48-52 arasındadır. Menopoza girme yaşı genellikle kalıtımla belirlenir (2).

Yaşamının üçte birini menopozal dönemde geçiren kadında; vazomotor değişiklikler (gece terlemesi, sıcak basmaları ve uyku sorunları vb.), psikolojik değişiklikler (anksiyete, depresyon, huzursuzluk, cinsel ilgide azalma vb.) ve atrofik değişiklikler (vajinal atrofi, stres inkontinans ve ağrılı cinsel ilişki vb.) gibi östrojen eksikliğine bağlı birtakım değişiklikler görülebilir (5). Ayrıca bu dönemdeki kadınlarda, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık riski de artmaktadır.

Amerikan Heart Association' ın 1997 verilerine göre kardiyovasküler hastalıklar kadınlarda bir numaralı ölüm nedeni olarak gösterilmektedir ve kadın cinsiyetinde tüm ölümlerin yaklaşık %43'ünün sebebidir. Kadınlarda kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin %49.1 ise koroner arter hastalığı nedeni ile olmaktadır. Bu ölümlerin

%84.9'u ise 65 yaş ve üzerindeki kadınlarda gerçekleşmektedir. Son zamanlarda söz konusu mortalite oranlarını düşürecek yöntemler üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmış ve araştırmalar hormon tedavisi üzerinde yoğunlaşmıştır. Östrojenin kardioprotektif etkisinin olası mekanizmaları daha çok lipoproteinler, hemostazis, karbonhidrat metabolizması, damar duvar tonusu ve reaktivasyonu üzerindedir.

Günümüzde total vücut kompozisyonunun (TVK) değerlendirilmesinde ve sonuçlarının izlenmesinde, boya göre tahmini kilo veya vücut kitle indeksi (VKİ) gibi kolay ve ucuz yöntemler sıkça kullanılmaktadır. Bu yöntemler, özellikle obesite izleminde yararlı göstergeler olmalarına rağmen vücut kompartımanlarında meydana gelen değişiklikleri ayırt edemezler (6-7). BİA yöntemi kullanarak vücut kompartmanlarındaki değişiklikler hakkında bilgi sahibi olmamız mümkündür.

Literatürde menopozal hasta grubu ile premenopozal hasta grubunun BİA yöntemi ile TVK'nin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasına ilişkin yeterli sayıda veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda, menopozal hasta grubunda BİA yöntemiyle TVK'nin değerlendirilip premenopozal hasta grubu ile karşılaştırılmasını, metabolik ve sistemik parametreler ile ilişkisinin incelenmesini ve BİA yönteminin bu hasta grubunun takibinde uygulanabilirliğini amaçladık.

2 - GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

2.1.1. Menopoz

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) menopozu ‘‘ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanması’’ olarak tanımlamaktadır ve menopoz fizyolojik olarak folikül fonksiyonlarının kaybına bağlı olarak ortaya çıkan östrojen sekresyonunda azalma ile ilişkilidir. Menopoz, perimenopozal dönemin en belirgin olayıdır (8).

2.1.2. Perimenopozal Dönem

Perimenopoz, menopoz öncesi-sırası ve sonrası dönemi içerir. Bu süre değişken olmakla beraber 1 yıllık adetsiz döneme kadar geçen yaklaşık 7 yıllık zaman dilimidir (8). Aynı zamanda bu dönem, kadında disfonksiyonel kanamaların en çok görüldüğü dönemdir. Ayrıca yapılan istatistikler göstermiştir ki, uterusla ilgili cerrahi girişimler kadınların en çok bu döneminde uygulanmaktadır (63). Klimakterium, üreme döneminin bitmesinden yaşlılık döneminin başlamasına kadar olan 45–60 yaş arasındaki süredir (63).

2.1.3. Menopozal Geçiş

Menopoz öncesi dönem, overin normal siklik fonksiyonlarının bozulduğunu yansıtabak değişik derecelerde somatik ve psikolojik değişikliklerle karakterizedir. Semptomların erken tanınması ve uygun tarama testlerinin kullanılması, bu potansiyel olarak yıkıcı dönemin etkilerini en aza indirebilir. Bazı kadınlarda, menopozal geçiş döneminin en belirgin semptomu menstrüel düzensizliktir. Bu geçiş dönemi ile ilişkili uterin kanama, sıklıkla altta yatan bir patolojiden çok östrojen dalgalanmalarına sekonderdir ve tıbbi olarak tedavi edilebilir (8).

2.1.4. Menopoz

Over fonksiyonlarının kaybı ile ortaya çıkan menstrüasyonun kesilmesi, normal yaşlanma sürecinin doğal bir olaydır. Ovaryan fonksiyonların kaybı neticesinde adetlerin kesilmesi, bir zaman diliminden daha çok bir olaydır (8). İntrauterin 5.ayda 6–7 milyona varan oogoni sayısı doğumda 1–2 milyona, pubertede 300.000 civarına düşer. Hayatta kalan oositler, primordial foliküller şeklinde, profazda 50 sene bekleyebilirler. Ovulasyonlu adet gören kadınlarda, her siklus sırasında yaklaşık 20 primer folikül gelişmeye başlar, ancak genelde bir tanesi maturasyonunu tamamlar ve ovulasyonla sonuçlanır. Reprodüktif dönemin ikinci yarısında folikül kaybı iki kat daha fazladır. Embriyonel dönemde başlayıp, menopoza kadar devam eden, oogoni ve primordial folikül kaybı apoptozis ile olur. Apoptozis BCL–2 ve ICE adı verilen gen ailesi ile regüle edilir. Östrojen, büyüme faktörleri ve nitrik oksid apoptozise karşı koruyucu iken, tümör nekrozan faktör-alfa, Fas ligand ve androjen ise apoptozisi uyarıcıdır (63). Karşılaştırmalı çalışmalar doğal menopoz yaşını ortalama 50–52 yaş olarak göstermektedir (9). Türk kadınları üzerinde yapılan çalışmada doğal menopoz yaş ortalaması $47,8 \pm 4,0$ olarak belirlenmiştir (5). Sigara kullananlarda, doğal menopoz 1,5 – 2 yıl daha erken olmaktadır (4). Ayrıca menopoz, doğum yapmamış kadınlarda ve histerektomi

geçirenlerde erken oluşur. Menopozun ırk ve beslenme durumu ile ilişkisi görülmemektedir (8). Çalışan ve yüksek rakımda yaşayan kadınlarda menopoz daha erken olurken; menarş yaşı erken olanlarda, multiparlarda, yüksek sosyoekonomik durumu olanlarda ve doğum kontrol haplarını kullananlarda ise menopoz daha geç olmaktadır (63).

Menopoz deyimini fizyolojik bir dönemi belirlemekle birlikte, cerrahi girişim (histerektomi ve ooforektomi), radyoterapi ve kemoterapi etkisiyle iyatrojenik olarak da oluşan reproduktif fonksiyon kaybı için de kullanılmaktadır (63).

Gonadotropinlere cevap veren ovaryan foliküllerin azalması ile foliküller gelişim ve siklik östrojen üretimi durur. Ancak overler postmenopozal dönemde düşük düzeyde androjen üretimine devam eder (8-9). Genel olarak menopoz tanısı, menstrüel periyodların kaybına dayanarak retrospektif olarak konur. Eğer bu dönemdeki kadın 1 yıl süreyle adet görmemişse, gördüğü son adete menopoz denilir ve kadın için “menopoza girmiş” söylemi kullanılır. Modern laboratuvar testleri uygulayarak, menopoz; Serum folikül stimüle edici hormonun (FSH) 40 IU/L’den yüksek olması ve hipoöstrojenemi belirtilerinin varlığında, adetlerin kesilmesi şeklinde tarif edilebilir.

Perimenopozal dönem ile ilişkili sıcak basması ve diğer semptomlar, dolaşımdaki östrojen düzeylerinin aniden düştüğü, menopoza yakın dönemde daha yoğundur (8,63). Reproduktif çağdaki bir kadının damarlarına göre, menopozdaki kadınların overlerinin damar lümenlerinin daralmış olduğu ve damar çeperlerinin elastikiyetinin kaybolduğu gösterilmiştir. Menopozdan sonra kadının yaşı ilerledikçe, overde zamanla artan atrofi görülür. Over küçülür, ağırlığı 10 g’ın altına düşer ve gittikçe yüzeyi buruşur. Overin korteksi incelir, hilusu durumunu korur (63).

2.1.5. Postmenopozal Dönem

Postmenopozal dönem, menopoz sonrası, relatif ovaryan sessizlik dönemidir. Birleşik Devletler’de kadın yaşam süresi göz önüne alındığında, ortalama kadın yaşam süresinin üçte birinden fazlasını oluşturur. Bu uzun dönem sırasında kadınlar, östrojen yetmezliğine bağlı olaylara karşı korunmasızdır. Östrojen yetmezliğinin yaşam üzerine uzun vadeli etkileri, tiroid ve adrenal hastalıklarla aynı olmasına rağmen son zamanlara kadar bu probleme daha az dikkat ediliyordu. Bu nedenle hormon replasman tedavisi postmenopozal dönemdeki kadınlar için sağlık bakımından en önemli konulardan biridir (8).

2.1.6. Prematür Ovaryan Yetmezlik

Genel kadın popülasyonunda, 40 yaşından önce % 1–2 oranında hipergonadotropik sekonder amenore (prematür overyan yetmezlik) görülürken; 41–45 yaşları arasında %5 oranında hipergonadotropik sekonder amenore (erken menopoz) görülmektedir (54).

Bazı kadınlarda ovaryan fonksiyon, doğal nedenler, kemoterapi veya cerrahi sonucu daha erken ve ani olarak kaybolur. Prematür ovaryan yetmezlik, menopozun spontan olarak 40 yaşından önce oluşması şeklinde tarif edilir. En belirgin problem, sıcak basmalarının ani başlamasıdır. Birkaç ay sonra, sıcak basmaları vajinal atrofi belirtileri ile devam eder (8). Prematür overyan yetmezliğin X kromozomundaki delesyonlara bağlı olabileceği gösterilmiştir (10). Prematür overyan yetmezliğin FOXO3A ve FOXO1A genlerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Prematür overyan yetmezlikli hastalarda FOXO3A mutasyonu % 2,2 ve FOXO1A mutasyonu % 1,1 olarak bulunmuştur (53).

Bu hastalarda yapılması gerekenler; tam bir medikal öykü, soyağacı analizi, klinik pelvik muayene, serum gonadotropin, tiroid hormon düzeyleri ve kromozom analizidir. Prematür overyan yetmezliği olan hastalar ile erken menopoza olan hastalar arasında familial ve sporadik nedenler, menarş yaşı, kişisel öykü, jinekolojik öykü, boy, kilo ve yeme alışkanlığı açısından bir fark bulunamamıştır. Soyağacı çalışmaları prematür overyan yetmezlik ve erken menopozun otozomal veya X kromozomuna bağlı dominant geçişli olduğunu ileri sürmektedir (54).

2.2. Menopozda Hormonal Değişiklikler

Hormon üretiminde ve metabolizmasındaki değişiklikler, menopozal geçişte dereceli olarak oluşur. Overler, yaklaşık 40 yıl boyunca siklik östrojen ve progesteron üretiminden sonra östrojen üretimini azaltırlar ve netice olarak tüm siklik aktivitelerini sona erdirirler. Menopozla geçiş sırasında, overyan folikül FSH uyarısına östradiol düzeyleri relatif olarak sabit kalmasına rağmen gittikçe dirençli hale gelir. Ortalama olarak 30 yaşından genç kadınlarda, 1000 pg/ml'den yüksek östrodiol düzeylerine günlük yaklaşık 225 IU FSH stimülasyonu ile ulaşılabilir. Aksine, 40 yaşından büyük kadınların çoğu günde üç kat daha fazla FSH stimülasyonuna rağmen nadiren bu kadar yüksek östradiol düzeylerine ulaşırlar. Stimülasyona karşı overyan rezistansın bu derecesi, aylık menstrüasyonun kanıtı olan normal östradiol seviyelerine rağmen bazı kadınlar tarafından hissedilen sıcak basmalarını açıklayabilir. Progesteron, granüloza hücrelerinden üretilir ve midluteal fazda en yüksek düzeydedir. Menopozla geçiş sırasında çoğu kadında ovulasyon daha seyrek hale gelir ve progesteron üretimi düşer (11).

Menopoz esnasında hormon düzeyleri, üretim yolları ve rolleri değişir. En fazla etkilenen hormonlar, overler tarafından üretilen östrojen, progesteron ve androjenlerdir.

2.2.1. Östrojen

Menopoz sonrası over tarafından üretilen östrojen miktarlarının önemsiz olmasına rağmen, bütün kadınlar yaşamları boyunca dolaşımda ölçülebilir düzeyde östrodiol ve östron düzeylerine sahip olmaya devam ederler (12). Premenopozal dönemde dolaşımda en fazla bulunan östrojen, östradioldür. Buna karşın menopoz sonrasında dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan östrojen ise yağ dokusunda androstenodiondan üretilen östrondur (14). Menopoz öncesi, östrodiol düzeyleri 50 – 300 pg/ml arası değişir. Menopoz sonrası, over fonksiyonlarının kesilmesine rağmen, östradiol düzeyleri 15 pg/ml'in altında seyreder ancak 100 pg/ml'ye kadar da yüksek olabilir. Bu belirgin paradoksun cevabı, periferik dokuların adrenal ve ovaryan androjenleri aromatize etme kabiliyetinde saklıdır. Ondokuz karbonlu steroidleri (androstenedion, testosteron ve 16-alfa hidroksiandrostenedion) östrojenlere çeviren enzim, CYP19 geninden salınan sitokrom P450 aromatazdır. Bu enzim menopozda cilt ve yağ dokusundan eksprese edilir (8,63).

Androstenodion, adrenal ve over tarafından üretilir, kas ve yağ dokusunda östrona aromatize edilir. Normal postmenopozal kadınlarda günlük periferik östrojen üretim miktarı 40 – 60 µg iken endometriyal kanser riski fazla olan postmenopozal kadınlardaki günlük üretim ise 120–180 µg'dır (13). Şişman kadınlarda sıklıkla yüksek östrojen düzeyleri mevcuttur ve karşılanmamış östrojen, bu kadınları artmış endometriyal kanser riskine sokar. Tersine, zayıf kadınlar düşük östrojen düzeylerine sahiptir, bu da zayıf kadınların artmış osteoporoz riskini ispat eder. Şişman kadınlarda görülen yüksek östrojen düzeyleri onları

menopozal semptomlardan korumaz, ancak yüksek düzeylerde, bir miktar iskelet koruması sağlayabilir (8).

Dolaşımdaki östrojen düzeylerinin, menopoz öncesi ve bazı postmenopozal kadınlarda endometriyumu stimüle edecek derecede yüksek olması nedeniyle, endometriyumun karşılanmamış stimülasyonu, menopoz öncesi ve sonrası oldukça sık görülen bir problemdir. Bu durum menopozdan hemen önce ya da sonra bulunan, artmış endometriyal hiperplazi ve kanser riskini açıklar (8,13). Östrojen replasmanı, meme karsinomu progresyonunda önemli olabilir (15).

2.2.2. Progesteron

Menopozdan sonra progesteron üretimi kesilir ve menopozda ilk azalan hormon progesterondur. Progesteron üretiminde azalma ve tekrar artmanın olmaması sıklıkla premenstürel semptomların yokluğu ile beraberdir. Progesteron düzeylerinin düşüşü, gonadal steroidlere cevap veren meme ve endometriyum gibi organları etkiler (8,63). Progesteron endometriyal dokuda enzimatik aktivitede ve steroid reseptörleri üzerinde değişiklik yaparak antiöstrojenik etki gösterir. Endometriyal adenokanserin gelişimine karşı koruyucu etkisi vardır (11). Progesteron metaboliti olan 5 α -pregnan-3,20 dion, östrojen β reseptörünü arttırarak meme karsinomu riskini arttırır (15).

2.2.3. Androjenler

Over, kompleks metabolik bir organdır. Over dokusu, korteks ve stromadan oluşur. Kortekste foliküller bulunur, folikül östrojen ve testosteron üretir, stromal doku ise sadece

testosteron üretir(20). Menopozda yaklaşık 10 yıl boyunca steroid üretimi devam eder (16). Menopozda östrojen ve androjen düzeyleri düşer. Androjen düzeyleri cinsel motivasyon ile ilişkilidir (17). Menopoz öncesi over, dolaşımdaki androstenodionun yaklaşık % 50'sini, testosteronun ise yaklaşık % 25'ini üretir. Dolaşımdaki testosteron düzeyleri erkektekinin 1/10'undan azdır ve biyolojik olarak aktif serbest testosteron erkektekinin sadece 1/3'ü kadardır. Bu durum, seks hormon taşıyıcı globulin miktarı ile açıklanabilir; globulin düzeyi kadında (30–90 nmol/ml) erkeğe göre (10–50 nmol/ml) daha yüksektir (8,63).

Menopoz sonrası dolaşımdaki androstenodion ve testosteron düzeyleri sırasıyla 0,53 ve 0,23 ng/ml'dir. Ovulasyon kesildiği zaman primer olarak gonadotropinlerin stromal hücreleri stimülasyonu sonucu overler androstenodion ve testosteron üretimine devam etmektedir. Bu dönemde, overler androstenodion üretiminden % 20 ve testosteron üretiminden % 40 sorumludur (8). Artan yaşla testosteron düzeylerinin düştüğü bulunmuştur (19). Menopozda overde en çok üretilen steroid androstenodiondur (63). Addison hastalığı ve bilateral ooforektomi sonrası androjen eksikliği ile seyreder (21). Postmenopozal kadınlarda ooforektomi sonrası testosteron düzeyinin düştüğü izlenmiştir (22). Kombine östrojen-progesteron replasman tedavisine testosteron eklenmesi ile meme dokusunu stimüle eden hormonların etkisinin inhibe olduğu bulunmuştur (18).

2.2.4. Gonadotropinler ve İnhibinler

Overler gittikçe yaşlandığı için overin epitelyal elemanlarından kaynaklanan steroid yapımında azalma başlar. Östrojen üretilmesinin azalması hipotalamustaki negatif feed-back mekanizmayı etkiler ve sonuçta zaman içinde önce FSH, daha sonrada LH yükselir. FSH yükselmesine bağlı foliküler faz kısalmır, daha sonra overlerde FSH'a direnç artar ve foliküler

faz uzar. Bu dönemde menstrüel siklus bozuklukları görülebilir. Östrojen düzeyinin düşmesiyle LH çıkışı ve dolayısıyla ovülasyon olamaz. Anovülatuar sikluslar artar, oligomenore gelişir veya düzensiz kanamalar ortaya çıkar (disfonksiyonel uterus kanamaları). Östrojenin daha da düşmesi ile menstürasyon kesilir ve postmenopozal dönem başlar (14,25). Postmenopozal overlerde FSH ve LH reseptörleri tamamen kaybolur (23).

Overde üretilen ve östrojen ile birlikte negatif feed-back'de rol oynayan inhibin, over fonksiyonlarının en iyi belirteçlerinden biridir. İnhibin-A ve İnhibin-B α subüniteleri aynı, β subüniteleri farklı iki ayrı inhibin türüdür; granüloza hücrelerinde yapılır. Overden salgılanıp doğrudan hipofize ulaşan inhibin, FSH sentezini ve FSH salgısını inhibe eder (63,64). Klimakterik dönemde FSH yükselmesi gerçekte östrojen kadar inhibin (özellikle inhibin- B) düzeyindeki azalmaya da bağlıdır. LH hormonu da FSH ile birlikte yükselmeye başlar ve 3 yıl içerisinde 3 kat artar. Bu artışın FSH düzeylerindeki artıştan (10 – 20 kat) daha az olmasının nedeni LH'nın yarı ömrünün (30 dk) FSH'dan kısa olması (4 saat) ve bu nedenle LH'nın çok süratle yıkılmasıdır (14). İnhibin-B over rezervinin azaldığını gösteren bir markerdir (24). İnhibin-B, normal ve prematür menopoz sonrasında < 5 pg/ml'dir (63).

FSH düzeylerinin > 40 IU/L olması ovaryan fonksiyonların tam kesilmesi ile beraberdir. Buna rağmen, ovaryan fonksiyonlar birkaç yıl boyunca artabilir ya da azalabilir. Bunun için amenoresi olan ve FSH > 40 IU/L olan kadınlarda gelecekte kısa dönem için menstürasyon olabilir ve bazen gebelik oluşabilir (8).

Erken foliküler fazda 40 yaşını geçmiş düzenli adet gören kadınlarda FSH, 40 yaşın altındaki kadınlara oranla anlamlı bir şekilde yüksektir. LH bu iki grupta anlamlı değişiklik

göstermemiştir. LH, ancak adet gören ve 50 yaşına yaklaşmış hastalarda anlamlı artışlar göstermektedir (63).

Menopoza geçiş esnasında LH düzeylerinin değerlendirilmesi diğer hormonlara göre daha az öneme sahiptir. Menopozdan önce LH düzeyleri 5–20 IU/L arasındadır. Menopoza geçişte FSH'a benzer tarzda LH düzeyleri artmakla birlikte midsiklüs LH piki ve kronik anovulasyon vakalarında da yüksektir (8).

2.3. Menopoz Tanısı

Menopoz tanısı, ağırlıklı olarak klinik açıdan konulmaktadır. Ülkemizde 40 yaşından sonra ki kadınlarda östrojen azlığı sonucu ortaya çıkan belirtiler görülmeye başlar. Hastanın şikâyetleri hekimi tedaviye zorluyorsa premenopoz tanısı konulmuş demektir. Bu devredeki laboratuvar bulgularının hiçbir güvenilirliği yoktur, kan düzeyi ölçümleri değişkenlik gösterir. Bu nedenle de laboratuvar bulguları bize kesin tanıyı göstermez. Ayrıca unutulmamalıdır ki premenopoz belirtileri gösteren fakat doğurganlığını muhafaza eden kadınlar da vardır (14).

Menstrüasyon olan reproduktif kadınlarda, siklusun üçüncü günü FSH düzeyi 5–10 IU/L olmalıdır. Yüksek FSH düzeyleri (10–25 IU/L), östrodiol düzeyleri normal sınırdan olsa bile menopozu geçişe uyan relatif ovaryan rezistansı gösterir (8).

Postmenopozal devreye girmiş kadınlarda en önemli laboratuvar bulguları, östrodiolün 20 pg/ml'nin altında olması, FSH ve LH'nın (en az 3 ölçümde) 40 IU/L'nin üzerinde olmasıdır. FSH ve LH düzeyleri menopozdan 1–3 yıl sonra maksimal düzeye erişir ve daha

sonra kademeli olarak azalır. Cerrahi menopozlarda ise serum FSH ve LH değerleri postmenopozal düzeylere yaklaşık bir ay sonra ulaşır (14).

Tablo 2.1 : Postmenopozal Dönemde Normal Hormon Düzeyleri (14)

FSH	9.4 – 147 IU/L
LH	13.9 – 94 IU/L
ÖSTRADİOL	0 – 14 pg/ml
ANDROSTENODİON	0.7 – 2,7 ng/ml
TESTOSTERON	0.25 – 0.95 ng/ml
DHEA	0.2 – 9,8 ng/ml
DHEA – S	35 – 430 pg/ml

2.4. Menopozal Semptom ve Bulgular

Menopozda kadınların yaklaşık % 70-80'inde östrojen yetmezliği semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Klimakteriumda over fonksiyonlarının bozulmasıyla beraber östrojen eksikliğine bağlı semptomlar hemen ortaya çıkar (14).

Klimakteriumda östrojen yetmezliğine bağlı semptom ve bulgular, ortaya çıkış dönemlerine göre 2 gruba ayrılırlar:

1. Erken semptom ve bulgular
2. Geç semptom ve bulgular

2.4.1. Erken Semptom ve Bulgular

2.4.1.1. Amenore

Siklik ovaryan fonksiyonların kesilmesinin en belirgin semptomu uzamış amenoredir. Menstrüasyonun kesilmesi, overler tarafından üretilen östrojen miktarının endometriyal proliferasyonu gerçekleştirmeye yetecek derecede olmadığını gösterir ve siklik progesteron üretiminin yokluğu kesinti kanamasının olmamasına eşlik eder. Amenore birkaç nedenden dolayı avantajlı durumdur. Birincisi, siklik kanamanın sonucunda çoğu kadının sıkıntı çektiği, rahatsız edici güçsüzlük ve anemi artık bir problem değildir. İkincisi, geç dönemlerde oluşan her anormal kanama potansiyel malignitenin ikazıdır (8).

2.4.1.2. Sıcak Basmaları

En sık rastlanılan menopozal vazomotor semptomlar; sıcak basmaları, çarpıntılar, aşırı terleme, uykusuzluk ve gece terlemeleri, gastrointestinal spazm, karıncalanma hissi ve

parestezidir (32, 33, 63). Sıcak basmalarının patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir (34). Östrojen yetmezliğinin klasik semptomu sıcak basmasıdır. Bu semptom şu şekilde tarif edilebilir: “ Sıklıkla çarpıntı ve korku hissi ile beraber ve bazen titreme ile devam eden, tekrarlayan, geçici kızarma, terleme ve sıcaklık hissetme periyodları ” (28). Bütün epizod genellikle 1–3 dakikadan uzun sürmez ve günde 30 kez kadar tekrarlayabilirse de günde 5–10 kez görülmesi daha sıktır. Epizod anında vücut ısısı yaklaşık 37,5 ° C derecedir. Cilt ısısı 1 ila 7 ° C artabilir. Sıcak basmaları premenopozal dönemde % 13,2, erken postmenopozal dönemde % 70–80 ve postmenopozal 5. yılın sonunda % 20–25 sıklığında görülür (14,29). Sıcak basmaları, doğal menopozdaki kadınların en az yarısında, cerrahi menopozdaki kadınların daha fazlasında hissedilir (8, 26). Sıcak basmaları ile LH düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiş; FSH düzeyleri ile sıcak basmaları arasında korelasyon bulunmamıştır. Nöbet başlangıcından 12 dakika sonra LH pik düzeyine ulaşır (27, 31,63).

Vazomotor dengesizlik günün her anında görülebilirse de genellikle geceleri ortaya çıkmaktadır. Ataklardan önce prodromal semptomlara rastlanabilir. Genellikle yüz, boyun, göğüste kızarıklık ve sıcaklık artışı ile karakterizedir. Bu durum birkaç saniye sürebileceği gibi dakikalar hatta saatler bile sürebilir. Vazodilatasyon ve lokal sıcaklık artmasını genellikle terleme izler ;ancak terleme sıcak basması olmadan da görülebilmektedir. Klimakteriyumda sık karşılaşılan semptomlar olan çarpıntı ve başağrısı yakınmaları da vazomotor bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kalp atımı dakikada 4–35 atım hızlanır (14,63). Glukoz düzeyinin yüksek olduğu (130–140 mg / dl) sürede sıcak basması insidansının azaldığı görülmüştür (30). Fizyolojik olarak sıcak basmaları gonadotropin relasing hormonun (GnRH) hipotalamustan salgılanmasının sıklığı ve yoğunluğundaki epizodik artışlara eşlik eder. Ama bu tam olarak kanıtlanmamıştır, bu semptomların GnRH sekresyonunun artmasının sonucu olduğuna inanılmamaktadır. Buna karşılık artmış pulsatil aktivite, sıcak basmalarından sorumlu olan vücut ısı regülasyon merkezinin benzer santral bozukluğunun

belirteçidir (8). Bu bozukluk nedeniyle aslında normal olan vücut sıcaklığını düşürmek için vazodilatasyon ve terleme görülmektedir. Sıcak basmaları, GnRH salgısı olmayan hipofizektomili hastalarda oluşmuştur. (GnRH analogları ile hipofizleri hipotalamik GnRH'e duyarsızlaştırılmıştır). Bu nedenle gonadotropinlerin yükselmesine ve sıcak basmalarına yol açan ortak bir üst merkezde bozukluk olduğu düşünülmektedir. Bu bozukluklar son yıllarda kuramsal olarak katekol östrojenlerin yetersizliğine bağlanmaktadır. Bilindiği gibi karaciğerde östrojenlerin bir bölümü yıkılarak katekol östrojenlere dönüşmektedir. Katekol östrojenlerin de hipotalamusta bazı nörotransmitterlerin (doperjin, opioidler, norepinefrin gibi) yapımında rol oynadığı gösterilmiştir. Bu mekanizmadaki yetersizlik hipotalamustaki termoregülasyon merkezinde bozukluklara yol açmaktadır (14). Sıcak basmaları ile FSH, LH, ACTH, β -Endorfin ve β -Lipotropin serum düzeylerinde yükselme arasında korelasyon bulunmuştur. Epinefrin, kortizol, dehidroepiandrosteron, androstenodion düzeyi artmakta; prolaktin düzeyi değişmemekte ve norepinefrin düzeyi ise azalmaktadır (63,65). Bazı araştırmacılara göre vazomotor semptomların bir süre sonra kaybolmasından dolayı bunların oluşmasında azalan steroid (östrojen) yapımından çok, kanda özellikle inişli çıkışlı östrojen düzeyleri rol oynamaktadır. Sıcak basmaları 6 ay içinde bitebileceği gibi 30 yıl kadar da sürebilir (63). Sıcak basmalarının sosyodemografik değişkenlere bağlı olmadığı bilinmektedir. İş durumu, sosyal statü, yaş, medeni hal sıcak basmaları ile korelasyon göstermemektedir. Ayrıca menarş yaşı, gebelik sayısı veya geçirilmiş olan hastalıklar da sıcak basmaları ile korelasyon göstermemektedir. Ancak yakınmaların yoğunluğu kişilik yapısı, premorbid özellikleri, menopozu algılama türü ve psikososyal koşullarına göre değişmektedir (63). Sıcak basmaları için tedavi seçeneklerinden birkaç tipi hormonal, nonhormonal ve nonfarmakolojik tedavilerdir. En iyi tedavi seçimi her bir tedavinin yarar ve risklerini bilmeyi gerektirir. Hormonlar (Östrojen ve / veya Progesteron veya Tibolon) sıcak basmalarını %80–90 oranında azaltmaktadır. En etkin nonhormonal tedavi selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI)

antidepressanlardır. Örneğin Venlafaksin sıcak basmalarını % 60 oranında azaltmaktadır (34, 38). Citalopram, Sertralin (SSRI) sıcak basmalarında hormonal tedavinin etkinliğini arttırmaktadır (43,44) . Östrojen replasman tedavisi, kadınların çoğunda birkaç gün içinde sıcak basmalarında gerilemeye yol açar. Bazı kadınlarda, özellikle ooforektomi sonrasında yüksek doz östrojen sıklıkla gereklidir. Kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörü olmayan kadınlarda düşük doz oral kontraseptifler mükemmel sonuçla kullanılmaktadır. Alternatif olarak, persistan sıcak basmalarını geriletmek için günlük östrojen dozu 2,5 mg konjuge östrojene eşit olacak kadar yüksek şekilde basamak basamak arttırılabilir. Yüksek doz alan kadınlarda kardiyovasküler hastalık riski artacağı için östrojen dozu 1.25 mg konjuge östrojenden fazla olmayacak şekilde aylar süren periyodlar içinde yavaşça düşürülmelidir (8).

Östrojen replasmanının kontrendike olduğu kadınlarda, sıcak basmalarının tedavisi için multipl alternatif tedaviler geliştirilmiştir. En etkili alternatifler, medroksiprogesteron (oral 10–30 mg günlük) veya megestrol asetat (oral 20–40 mg günlük) gibi progesteronlar olabilir (8). Progesterona ilaveten, sıcak basmaları için nonsteroidal tedavi geliştirilmiştir. Bunların içinde en iyi incelenenlerin biri, α -2 adrenerjik agonist olan klonidindir. Bu ilaç hem santral hem de periferik etkilidir ve oral (0.05 mg günde iki kere) veya transdermal patch şeklinde (0,1 mg/haftada) verilebilir (8) . Postmenopozal meme kanseri olan hastalarda Tamoksifen'in indüklediği sıcak basmalarını oral Klonidin (0,1 mg/ günde) azaltmaktadır (37). SSRI, Klonidin ve Gabapentin sıcak basmalarında östrojenden daha az etkilidir, östrojen kullanamayan aşırı semptomatik hastalarda optimal olmayan bir tedavi seçeneği olabilir (39,45) . Sıcak basmalarının tedavisinde E-vitamini tavsiye edilmektedir (35). E vitamini kullanımıyla sıcak basmalarında anlamlı azalma izlenmiştir (36) . İzoflavon olan Promensil'in günlük 80 mg kullanımı ile sıcak basmalarında anlamlı azalma sağlanmaktadır (41, 42) . Bazı kadınlarda tedaviye ihtiyaç duyulmayacak şekilde hafif sıcak basmaları

olabilir. Hasta tedavi olmadan semptomların sıklıkla 3–5 yıl içinde yavaşça gerileyeceği konusunda bilgilendirilmelidir (8). Kognitif davranışlar, sıcak basmaları tedavisine alternatif olarak kullanılabilir (40).

2.4.1.3. Uyku Bozuklukları

Uyku paterninde bozukluk yaşla beraber her iki sekste de ortaya çıkar. Bununla birlikte menopoza geçişte, birçok kadın östrojen yetmezliğine bağlı uyku zorluğu ve uykusuzluk ile karşılaşır. Bu düşük kaliteli uyku sonrasında kronik yorgunluk, irritabilite, konsantrasyonda azalma ve hafızada azalma ortaya çıkar. Sıcak basmaları, uykuyu ve uyku paternini bozabilir, bu problem östrojen tedavisi ile belirgin ölçüde düzelir (8,63). Kronik uyku bozukluğunun sıklığı premenopozda % 36,5, perimenopozda % 56,6 iken postmenopozda % 50,7'dir (48). Uyku bozukluğu postmenopozal dönemde premenopozal dönemden daha yoğun olmaktadır (47) . Normal uyku ve solunumda spesifik rolü olan progesteron, uyku ve solunum bozukluklarının tedavisinde etkili olabilir (46).

2.4.2. Geç Semptom ve Bulgular

2.4.2.1. Vulvar, Vajinal ve Üriner Kanal Değişiklikleri

Vulvanın östrojen reseptörleri içerdiği ve reproduktif dönemde östrojen etkisine bağlı olarak gösterdiği değişiklikler öteden beri bilinmektedir. Klimakteriyumda östrojen eksikliğine bağlı olarak vulvada belirgin atrofi ortaya çıkmaktadır. Cilt, incelmekte ve parlaklaşmaktadır. Cilt atrofisine paralel olarak giden subkutan dokulardaki atrofi sonucu

labia majora düzleşmekte, labia minora hemen hemen kaybolmakta, introitusta daralma olmakta ve pubik kıllarda belirgin azalma görülmektedir (14,55) .

Vajinal doku, üretra ve mesane tabanı dokularının östrojene duyarlı olduğu bilinmektedir (8). Östrojen etkisiyle her siklуста vajina epitelinde parabazal hücrelerden süperfisyel hücrelere doğru çoğalma görülmektedir. Vajinanın reproduktif dönemindeki çok katlı yassı epitel örtüsü bu şekilde muhafaza edilmektedir. Yüksek glikojen içeriği olan bu hücreleri kullanan Döderlein basilleri laktik asit üreterek 4,5–5 arasında değişen vajina pH' sını oluştururlar (14). 4-5. menopoz yıllarında, östrojen tedavisi almayan kadınların yaklaşık üçte birinde semptomatik atrofi gelişir (8). Östrojen eksikliğinin görüldüğü klimakteriumda vajina soluklaşır ve inceler. Vajina, rugaların kaybolmasına ve fornikslerin silinmesine bağlı olarak kısalır. Vajinal smearda reproduktif dönemde görülmeyen parabazal hücre hâkimiyeti görülür. Vajina mukozasını oluşturan hücrelerin glikoz içeriğindeki azalmayla birlikte vajina pH'sı 6–8' e yükselir (14). Vajinal semptomlar kuruluk, lubrikasyonun azalması, disparoni, vulvar kaşıntı ve yanma, vajinal akıntı, vajinal basınç hissi, vajinal peteşiyal kanama, postkoital kanama ve tekrarlayan vajinal enfeksiyonları içerir. Yalnız bu semptomlar östrojen tedavisi ile reversibldir (8,55,63). Sigara içilmesi, vajinal skuamoz hücreleri etkilemekte olup; sigara erken menopoza sebep olmasından dolayı atrofik değişiklikleri arttırmaktadır (52). Östradiol valerat (2 mg) ve Levonorgestrel (0.15 mg) tedavisi süresince atrofik vajinal epitelyumda kalınlaşma, vajinal pH'da düşme ve vajinal hücre morfolojisinde iyileşme olmaktadır (49). Kontinü ultra-düşük doz östrojen salıveren vajinal silikon halka, ürogenital östrojen eksikliğinin tedavisinde etkilidir ve progesteron gerekli değildir (50). 25 mikrogram mikronize 17 β - östrodiolün lokal uygulanması, ürogenital şikayetleri olan kadınlarda etkili ve güvenilir tedavi seçimidir (51) . Uterus, serviks, tubalar ve overlerde de dış genital

organlardaki gibi atrofi sonucu ağırlıklarında azalma ve boyutlarında küçülme görülür. Üretranın distal kısmı da östrojene bağımlıdır (14).

Pelvis tabanı yaşlanma, doğum ve diğer travmaların etkileriyle zayıfladığından ileri yaşlarda sistoüretrosel, rektosel ve uterin prolapsus ve stress inkontinansa sık olarak rastlanmaktadır. Ayrıca klimakteriyumda östrojen eksikliği ile pelvis tabanının tonusu kaybolmaktadır. Klimakterik dönemde stress inkontinans sıklığındaki artıştan pelvis tabanındaki zayıflama dışında östrojen eksikliğine bağlı olarak embriyolojik olarak ürogenital sinüsten köken alan mesane trigonunun ve uretranın atrofisi de sorumludur(14).

Üriner semptomlar dizürü, urgency ve tekrarlayan üriner kanal enfeksiyonlarını içerir. Ek olarak stress inkontinans, mikst inkontinans östrojen yetmezliğine bağlı olabilir.

Postmenopozal atrofik değişikliklerin eşlik ettiği üretral kısıalma üriner inkontinansa neden olabilir. Östrojen tedavisi, üretral mukoza üzerine direkt etki ederek tedavi edilen kadınların % 50'den fazlasında üriner stress inkontinansı düzeltebilir veya tedavi eder. Vajinal atrofili kadınlarda cerrahi girişim öncesi östrojen tedavisi denenmesi gözönünde tutulmalıdır (8,55).

2.4.2.2. Cilt ve Bağ Dokusu Değişiklikleri

Cilt hücrelerinde, ter bezlerinde ve saç foliküllerinde östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Östrojenlerin dermisteki su, glikozaminoglikan (GAG) ve kollajen içeriğini arttırdığı gösterilmiştir. GAG'ların polimerizasyon derecesini değiştirerek kollajen yapımını arttırdıkları, dermal hyaluronik asid sentezini hızlandırarak dermisin hidroskopik özelliğini arttırdıkları düşünülmektedir. Postmenopozal devrede ciltte papillalar silinmekte, kıl

foliküllerinde ve yağ bezlerinde azalma olmakta, ter bezlerinin ise fonksiyonu azalmaktadır. Bunların sonucunda cilt kurur, esnekliğini kaybeder, tırnaklar kolay kırılır, saç kurur. Tıpkı kemik matriksindeki azalma gibi dermiste de yaygın kollagen azalması görülür. Postmenopozal 10. yılda premenopozal döneme oranla ciltte yaklaşık % 30'luk kollagen azalması olduğu gösterilmiştir. Epidermiste ve fibroblastlarda östrojen reseptörlerinin varlığı, klimakterik dönemde cilt dokusundaki bu değişikliklerin östrojen eksikliğine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bağ dokusundaki kaybın postmenopozal dönemde ortaya çıkan ağrılarda rol oynadığı düşünülmektedir (14,63).

Postmenopozal kadınlarda kapiller kan akımında azalma olur (56). Epidermal atrofi, bu damarların atrofisiyle paralel gitmektedir. Menopozdan sonra cildin kollajen içeriğindeki azalma, ilk postmenopozal yıllarda daha hızlıdır. Cilt kollajeninin % 30 kadarı, menopozdan sonraki ilk 5 yıl içinde kaybedilir. 20 yıllık süre içerisinde postmenopozal kayıp ortalaması yıllık % 2,1'dir (63).

Postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisi kollajen içeriğini, cildin kalınlığını ve elastisitesini artırmaktadır. Östrojene bağlı bu artış, tip-3 kollajendeki artışla ifade edilmiştir. Östrojen tedavisi kapillerlerin sayısını artırmakta, arteriol ve venüllerde genişlemeye yol açmakta, böylece epidermisin bazal tabakası daha iyi beslenmektedir (57,63).

2.4.2.3. Psikolojik Değişiklikler

Anksiyete ve depresyon, postmenopozal dönemde premenopozal döneme oranla anlamlı olarak daha sık karşımıza çıkmaktadır. Postmenopozal östrojen replasmanı ile

anksiyete ve depresyon bulgularının ortadan kaldırılabilmesi, psikolojik değişikliklerin temelinde östrojen eksikliğinin yattığını düşündürmektedir. Ancak östrojen eksikliğinin primer rol oynayıp oynamadığı henüz ortaya konamamıştır. Unutulmaması gereken nokta östrojen eksikliğine bağlı semptomların (ateş basması, terlemeler, uykusuzluk, disparoni) aynı zamanda psikolojik rahatsızlıklara zemin hazırlayabilmesidir. Bunun ötesinde kadınlarda klimakteriyumda menstrüasyon kanamalarının sona ermesi ve çocuk doğurabilme yetisinin kaybolması da anksiyeteye yol açabilmektedir (14). Cerrahi menopozun anksiyete, depresyon gibi psikolojik belirtiler ve cinsel yaşam üzerinde daha fazla yan etkiye yol açtığı ve belirtilerin daha şiddetli yaşandığı bildirilmiştir (62).

2.4.2.4. Santral Sinir Sistemi Değişiklikleri

Östrojen reseptörlerinin kortekste, limbik sistemde, hipokampüste, serebellumda, lokus seruleus'ta, hipotalamusta, preoptik alanda ve amigdal' de varlığı gösterilmiştir. Bu dağılım sayesinde östrojenler norepinefrin, dopamin, asetilkolin, serotonin ve melatonin sentezinde, serbestleşmelerinde ve metabolizmalarında rol oynayabilmektedir. Buna ek olarak opioid peptidler, kortikotropin serbestleştirici faktör, nöropeptid Y ve G-alanin gibi nöropeptidler üzerinde de direkt olarak rol oynamaktadırlar. Östrojenlerin noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerle ilişkisinin içeriğinde monoaminoksidaz (MAO) ve katekolometiltransferaz (COMT) aktivitelerinin düşürülmesi, geri alım inhibisyonu ve selektif reseptör D2 inhibisyonu yoluyla her iki transmitterin düzenlenmesi görülmektedir. Östrojenler asetilkolin sentezi için önemli olan kolin-asetiltransferaz enzim aktivitesini arttırmakta ve bellekte rol alan hipokampus ve bazal ön beyin çalışmalarını düzenlemektedir. Östrodiol'un öğrenme, kısa dönem bellek ve dikkat üzerindeki etkileri direkt olarak genomik östrojen etkisine bağlanmaktadır. Serotonerjik sistem üzerindeki düzenleyici etkileri

dolayısıyla östrojenlerin duygu-durum ve emosyonel işlevler üzerindeki etkileri de gösterilmiş durumdadır (63).

Östrojen yetmezliğinin santral sinir sistemi üzerinde son zamanlarda değerlendirilen etkisi olduğu görülmektedir. Perimenopozal dönemdeki kadınlar sıklıkla konsantrasyon güçlüğü ve kısa vadeli hafıza kaybı gösterebilirler. Bu semptomlar, tek başına yaşlanmanın etkilerine veya sıcak basmalarının eşlik ettiği gizli uyku bozukluğuna bağlı olabilir. Östrojenin mental fonksiyonlar üzerine direkt etkisi olduğu görülmektedir ve hormon replasman tedavisinin postmenopozal kadında hem kısa hem de uzun vadede hafızayı artırdığı gösterilmiştir (8). Östrojenlerin uyarıcı etkisinin aksine progestinler anesteziik etki yaratmaktadır. Progestinler, derin uykuyu sağlamakta ve östrojenlerin aksine amygdala ve hipotalamustaki MAO aktivitesini arttırmaktadır (63) .

Östrojen ve diğer seks steroidleri Alzheimer Hastalığı'nda spekülatif rol almaktadır (58) . Hormon replasman tedavisinin kognitif fonksiyonlarda düzeltici ve Alzheimer Hastalığı'na karşı koruyucu etkisi olabilir (59). Epidemiyolojik bulgular, postmenopozal kadınların aynı yaşlardaki erkeklerle karşılaştırıldığında Parkinson ve Alzheimer hastalıklarına daha fazla yakalandığını göstermektedir (63).

Menopozla ilgili baş ağrısı tipi, migren tipi baş ağrısıdır. Menopozda ise migren sıklığında azalma olur. Migren ataklarındaki bu azalma östrojenin kan seviyesinin iyice düşmesi ve hormon seviyelerinin fluktuasyon göstermemesidir. Premenopozal dönemde östrojen hormonundaki dalgalanmalardan dolayı migren ataklarının sıklığında artış olmaktadır (63). Östrojen kullanımının nörodejeneratif olayları hızlandıran oksidasyon ve ateroskleroz süreçleri üzerinde yavaşlatıcı bir etkisi vardır (63).

2.4.2.5. Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri

Menopoza giren kadınlarda, katı gıdaların mide boşalma zamanı uzamıştır. Bu yavaşlama distal gastrik fonksiyonun bozulmasına bağlıdır. Premenopozal ve postmenopozal dönemde kadınlara verilen östrojen replasman tedavisi, intestinal distansiyon, kolon spazmı, dispepsi ve konstipasyon gibi şikâyetlerin azalmasını gastrik motiliteyi artırarak yapmaktadır. Konstipasyon, gastrointestinal geçişdeki yavaşlama ile birlikte olabileceği gibi menopozda sık görülen genital organların yer değiştirmesi ve tümörlere bağlı olarak da oluşabilmektedir. Bu durum akıldan çıkartılmamalıdır. Menopoza giren kadınlarda meteorizm şikâyetleri artmaktadır. Progesteron azalmasıyla ilgili olacağı düşünülmektedir. Hormon replasman tedavisi alanlarda bu şikâyetler azalmaktadır (63).

2.4.2.6. Oftalmik Değişiklikler

Menopozun başlamasıyla ortaya çıkan göz kuruması çok yaygındır. Bu sonuç hormonal desteğin kaybına bağlıdır. Menopozdaki yaşlı kadınlarda sık rastlanan gözyaşı miktarındaki azalma ile kendini gösteren keratokonjunktivitis sikka'nın menopozla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Hormon replasman tedavisiyle bu durum düzelmemektedir. Topikal olarak kullanılan 17- β östradiol gözde anlamlı iyileşme ortaya çıkarmaktadır. Sistemik olarak verilen östrojen tedavisiyle iyileşme olmaması, büyük olasılıkla verilen ilacın kan-göz bariyerini aşamamasından kaynaklanmaktadır (63).

Menopozda santral retinal ve oftalmik arterlerde östrojen replasman tedavisiyle periferik impedansta değişiklikler olduğu belirtilmiştir. Santral retinal arterde damardaki impedansları belirgin olarak azalmakta ancak oftalmik arterde azalma izlenmemektedir. Damarlarda oluşan bu değişiklikler östrojenlerin damar düz kasına ve endotele etkileriyle veya kalsiyum kanalını bloke edici etkisiyle vazodilatasyona sebep olmaktadır. Oftalmik arterde genç kadınlarda ve postmenopozda hormon tedavisi alan kadınlarda damar rezistans indeksleri düşüktür. Menopozda hormon replasman tedavisi almayan kadınlarda ise bu indeksler yüksektir. Menopozda östrojen tedavisi alsın veya almasın posterior siliyer arter rezistans indeksleri yüksek bulunmuştur. Hormon replasman tedavisinin siliyer arter akım hızına etkisi çok azdır. Dolayısıyla bu arterdeki patolojilere bağlı oluşabilecek glokom ve yaşla ilişkili makuler dejenerasyon oluşumu üzerine östrojen replasman tedavisinin etkisi yoktur. Son olarak idiyopatik makuler leke ile menopoz arasındaki ilişki enteresandır. Hastaların % 65'i kadın olup % 75'i menopozdadır. Menopozda östrojen kullanmayla hastalığın ilişkisi olmamakla beraber menopozda sıcak basmaları ciddi olan kadınlarla makuler leke arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki mevcuttur (63,66).

2.4.2.7. Kardiyovasküler Sistemdeki Değişiklikler

Koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı içeren kardiyovasküler hastalık, ülkemizde önde gelen halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Bu hastalıklar 50 yaşından ileri kadın ölümlerinin % 50'den fazlasının sebebidir. Kardiyovasküler hastalıklar, en önemlisi yaş olan birçok nedenle birlikte olabilir. Kadın ve erkeklerde kardiyovasküler hastalık riski hayatları boyunca artar. Menopoz öncesi koroner arter hastalığından ölüm riski erkeklerde kadınlara göre en az üç misli fazla olmasına rağmen, kadınlar için relatif risk

menopoz sonrası belirgin ölçüde artar (8). 70 yaş dolaylarında her iki cinsten eşit olur. Bu etkinin overlerin çıkartılması ile oluşan cerrahi menopoza girmiş kadınlarda daha erken dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir (14). Kardiyovasküler hastalıklarda önlenebilir risk faktörlerini bilmek ve kadınları bu risk faktörlerini en aza indirmek konusunda cesaretlendirmek esastır (8). Menopoz sonrası en yaygın ve tedavi edilebilir risk faktörü hipoöstrojenemidir. 35 yaş öncesinde overleri alınan bir kadında miyokard infarktüsü riski, overleri mevcut kadınlardan 7 kat daha fazladır (14). Gerçek şudur ki östrojenin bu devredeki süratli azalması kardiyovasküler hastalıkların ani olarak ortaya çıkmasında katkıda bulunamaz (63). Hipoöstrojenemi, görünürde kardiyovasküler hastalıklara eşlik eden major faktör olmasına rağmen değişiklikten diğer risk faktörleri de eşit olarak sorumlu olabilir. Olasılıkla en belirgin risk faktörü hipertansiyon ve sigara içimidir. Çalışmalar hipertansiyonun 10 kat, sigaranın ise en az 3 kat arttırdığını göstermektedir. Diğer risk faktörleri diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, şişmanlık, aktivite azlığı, kişiliğe bağlı faktörler ve genetik faktörlerdir (8, 14).

Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi aşağıda özetlenmektedir:

1. Östrojen lipid profiline etki eder. Östrojen eksikliğinde HDL düzeyleri düşerken, LDL düzeyleri artar.
2. Östrojenin arterler üzerine doğrudan ateroskleroza önleyici etkisi vardır.
3. Östrojen, nitrik oksid ve prostasiklin gibi vazodilatör ve antiagregan faktörlerin etkisini arttırır.
4. Kalp üzerine doğrudan inotropik etkisi vardır.
5. İnsülin düzeylerini düşürerek kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olan bozulmuş glukoz toleransını düzeltici rol oynar (14).
6. Süperoksid radikallerinin nitrik oksid degradasyonunu engeller.

7. Östrojen, süperoksid radikallerinin rejenarasyonunu azaltır.
8. Asetil kolinin vazokonstriktör cevabını vazodilatasyona çevirir, kan akımını artırır.
9. Uzun süreli östrojen tedavisi, düz kas hücrelerinin nitrik okside karşı reaktivitesini artırır ve hassas kılar.
10. Endoteli olmayan koroner arterlerde vazodilatasyon yapar, bu kalsiyuma bağlı potasyum kanallarının aktivasyonu ile olur.
11. Endotellin-1 ve Anjiyotensin-1 aktivitesini ve reseptör düzeyini azaltır.
12. Kalsiyumun hücre içerisine girişini bloke eder.
13. Düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder, böylece ateroskleroza karşı korur.
14. Endotel hücre proliferasyonuna neden olur, anjiyogenezi artırır (69).

Menopozda total kolesterol, LDL, Lp (a), trigliseridler artar. HDL azalır ve LDL / HDL oranında artış olur (69).

Östrojen replasman tedavisinin LDL, apo B, Lp (a) seviyelerini düşürdüğü; HDL (HDL-2) , VLDL, trigliserid ve apo A-1 seviyelerini ise artırdığı gösterilmiştir. Normal şartlarda östrojen-lipoprotein ilişkisi % 10 düzeyindedir. Ancak östrojen replasman tedavisiyle plazma östrojen seviyesi artınca bu ilişki de artar (63).

Menopoz öncesi jinekoid tip yağlanma, menopoz sonrası android tip yağlanmaya yerini bırakır. Android tip yağlanmanın ise kardiyovasküler hastalık, trigliserid ve insülin artışı ile ilişkisi vardır. Östrojen jinekoid tipte yağlanmayı sağlar.

Menopozda insülin rezistansı artar ve hiperinsülinemi de aterojenezi artırır. Menopozda faktör-7, plazma fibrinojeni, doku plazminojen aktivatörü artmakta olup

fibrinolitik aktivite ise azalmaktadır. Östrojen ise fibrinojeni, antitrombini, protein-S, plazma aktivatör inhibitörü azaltmakta; faktör 6, 7, Vonwillebrand faktör, protein-C, protrombin, fibrinopeptid A-D, D-Dimer ve fibrinolitik aktiviteyi de artırmaktadır. Menopozda homosistein artmakta; östrojenle azalmaktadır. Homosistein, endotel tahribatı ve trombosit agregasyonu yapmaktadır (69).

Kardiyovasküler hastalıkları önlemek için kadınlar: yaşam şeklinin değişikliği, sigarayı bırakma, sağlıklı diyet ve düzenli egzersiz yönünden bilgilendirilmelidir. WHO 2002, 2004 çalışmalarına göre koroner arter hastalığı olan kadınlarda, kardiyovasküler hastalıklara profilaksi olarak HRT tavsiye edilmemektedir. Bu tedavi ilaveten tromboembolik olayları 3 kat artırmaktadır. Kontinü tedavi yalnızca yoğun menopoz semptomları olan kadınlara başlanmalıdır (60,61).

2.4.2.8. Osteoporoz

Kadınlarda kemik kitlesinin 20 ile 35 yaşlar arasında maksimum düzeye ulaştıktan sonra giderek azalmaya başladığı bilinmektedir (63). Osteoporoz, normal kemiğin kitlesinin gitgide azalması ile tarif edilen, heterojen bir grup sendromlardır. Yaşam boyunca bir kadının lomber vertebrada % 40, femur başında % 58 mineral kaybı olmaktadır. Kırıkları en çok gördüğümüz yerler, bütün iskeletin % 20'sini oluşturan trabeküler kemiklerle yapılanmış vertebralar ve femur başlarıdır. Ayrıca trabeküler kemiklerde yıkımın artması ile gastrointestinal sistemin yaşa bağlı kalsiyum emiliminde azalma göstermesi birebir örtüşmektedir. Kemik kaybı menopozdan önce başlamasına rağmen östrojenin azaldığı dönemde hızlanmaktadır. Bu hızlanma aynı yaş erkeğe oranla menopoz dönemindeki kadınlarda 2 kat daha fazladır. Premenopoz, perimenopoz ve postmenopoz kadınlar

karşılaştırıldığında serum östrodiolü 100 pg/ml'nin üzerinde olan kadınlarda kemik kaybının olmadığı ya da çok yavaş olduğu kanıtlanmıştır. Menopozda östrojen eksikliği kalsitonin sekresyonunu azaltır, kemikten kalsiyum mobilizasyonu kolaylaştırır, serum kalsiyum düzeyi yükselir, kalsiyum yükselmesi serum PTH ve kalsitriol düzeyini düşürür, ikisinin azalması barsaktan kalsiyum emilimini bozar, östrojen tedavisi ile bunlar tersine döner. Ayrıca östrojen eksikliğinde osteoblastlardan interlökin-1 ve interlökin-6 üretimi artar, bunlar da osteoklastları kemik yıkımı için faaliyete geçirir. Menopoza bağlı kemik kaybının hızlandığı kadınlarda östrojen tedavisi ile kaybın azaldığı ve premenopozdaki kayıp hızına indiği gösterilmiştir (63).

Osteoporoz, kemik kırıklarına sebep olarak yaşam kalitesini azaltmakta ve hastanın bazen yaşamı boyunca bakıma ihtiyaç duymasına neden olmaktadır. Menopoz başladıktan ancak 5 yıl ya da daha fazla bir süre sonra kemik kırıkları başlamaktadır. Sigara içen kadınların, aynı yaşta içmeyenlere oranla menopoz dönemindeki kemik yoğunlukları daha az ve kemik kayıpları daha hızlıdır. Alkoliklerde kalça kırıkları daha yüksek bulunmuştur. Uzun süre yatan hastalarda kemik kaybı hızlanmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu gerek doğruluğu gerek uygulanabilirliği, düşük radyasyon dozu ve kısa tarama zamanı nedeniyle en sık " Dual X-ray Absorptiometry " DEXA metodu kullanılmaktadır. Kalça ve vertebraların DEXA ölçümleri kemik yoğunluğunun saptanmasında yüksek duyarlılık ve düşük hata payı nedeniyle en değerli ölçüm metodu olarak düşünülmektedir (63).

WHO düşük kemik yoğunluğu yani osteopeniyi genç erişkindeki referans değerine oranla kemik mineral yoğunluğunun -1,5 ile -2,5 standart sapma sınırları içinde bulunması, osteoporozu ise normal genç erişkinin kemik mineral yoğunluk ortalamasına oranla -2,5 ve altındaki standart sapma değerleri olarak kabul etmektedir (63).

Östrojen replasmanı olmadan tek başına kalsiyum alımının kemik kaybını azaltmadığı bilinmektedir. ÖRT'ye ek olarak sürekli alınan kalsiyum ancak birkaç yıl sonra kemik kaybını yavaşlatmaktadır. Prepubertal dönemde hipoöstrojenemiye rağmen osteoporozla rastlanmamaktadır. Prepubertal dönemde düşük östrojen ile birlikte IGF-1 ve GH yüksek, menopozda ise düşük östrojene karşı IGF-1 ve GH da düşüktür (63).

Menopoza geçişle birlikte osteoartrit riski artmaktadır. Bu durum, östrojen düzeylerinin düşmesine bağlanmıştır ama östrojenlerin kondrodestrüktif olabileceği de bilinmektedir. Ayrıca osteoporozla osteoartrit arasında ters bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (63).

2.5. Lipid Metabolizması ve Menopoz

Reprodüktif yıllar boyunca kadınlar koroner kalp hastalığından korunurlar. Bu nedenle kadınlar, koroner kalp hastalığı insidansı açısından erkeklere göre 10 yıl geridedirler. Myokard infarktüsü ve ani ölüm açısından ise 20 yıllık bir avantajları vardır (70). Bunun nedenleri karmaşıktır fakat östrojenin sağladığı yüksek HDL düzeyleri bu koruma için belirgin faktördür. Yetişkinlik dönemi süresince kadınlarda kan HDL-kolesterol düzeyi 10mg/dl daha yüksektir ve bu fark postmenopozal yıllarda da devam eder. Total ve LDL-kolesterol düzeyleri, premenopozal dönemdeki kadınlarda erkeklerden daha düşüktür ancak menopozdan sonra aniden yükselir. Menopoz sonrası aterojenik lipidler 60 yaşına kadar arttığı için koroner kalp hastalığı riski iki katına çıkar. Bununla birlikte, tüm yaşlar göz önüne alınırsa HDL-kolesterol değerleri kadınlarda erkeklere nazaran 10 mg/dl daha fazladır(71). Erkeklere göre kadınlarda daha yüksek bulunan HDL düzeyleri, kadınlarda östrojenin (HDL arttırıcı) erkeklerde ise androjenlerin (HDL azaltıcı) net etkisini yansıtmaktadır. HDL

tarafından sağlanan korumanın kesin mekanizması tamamen anlaşılamamıştır fakat HDL'nin kolesterolün makrofajlardan ve arter duvarının intima tabakasından çıkmasını sağladığı söylenmektedir. Kabaca menopoz yaşlarında (48- 55 yaşlar) ortalama kolesterol düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha fazla yükselir. HDL düzeyi düşer, LDL ise artar (71). İki büyük prospektif çalışmadan elde edilen sonuçlar, kadınlarda HDL-kolesterolün, LDL kolesterole göre kardiyovasküler hastalıkla daha yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (72,73). Mortalite istatistiklerinin incelenmesi, hem erkeklerde hem de kadınlarda kalp hastalığına bağlı ölümlerde yaşla birlikte sabit bir artışın olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu lineer artış, menopozun kalp hastalığına bağlı ölümler üzerinde direkt etkisi olduğunu gösterememiştir. Ancak çalışmalar, menopozdan sonra aterojenik özellikle lipid ve lipoprotein profiline doğru bir kayma olduğunu göstermektedir (74). Bu durum, menopoz süresince tek başına yaşlanmaya bağlı etkiyi aşan bir ölçüde HDL' de azalma LDL' de artma olduğunu ortaya koyan longitudinal takiplerle de onaylanmıştır (71). Menopozdan sonraki yıllarda kardiyovasküler hastalık insidansında izlenen artış da bu durumu yansıtmaktadır(75). Yaş ve cinse bağlı olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle aterosklerotik değişimler, postmenopozal kadınlarda premenopozal döneme göre 3,4-5,5 kat artarak ölüm sebepleri arasında ilk sıralara yerleşmektedir. İleri yaşlarda bu hastalıklardan ölüm oranı, osteoporotik kırıklar, meme kanseri ve endometrium kanserinin önüne geçmektedir.

Kardiyovasküler hastalığın risk faktörleri: yaş, erken menopoz, soy, geçmişte kardiyovasküler hastalık bulunması, kolesterol düzeyinin yükselmesi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara kullanımıdır. Total kolesterol düzeyinin yükselmesi koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. "Framingham Çalışması" nda total serum kolesterol düzeyi yükseldikçe koroner kalp hastalığı oranının arttığı açıkça ortaya konulmuştur (70). Gerek

yaşlı gerekse genç kadınlarda total serum kolesterol düzeyinin her %1 yükselişine, koroner kalp hastalığı insidansının %2 artışı eşlik etmektedir.

Trigliseridlerle kolesterol, suda eriyebilir olmadıklarından, taşınabilmeleri için lipoproteinlere bağlanmaları gerekmektedir. Lipoproteinler, trigliseridler ve kolesterol esterlerini plazmada taşıyan, yüksek molekül ağırlıklı, küresel partiküllerdir. Santrifüjde döndürüldüklerinde ortaya çıkan dansite farklılıkları, lipoprotein sınıflamasının kıstasını oluşturur. Lipoprotein partikülünün dansitesi, proteine bağlanmış kolesterol ve trigliserid miktarına bağlıdır. Başlıca üç dansite sınıfı tanımlanmıştır:

VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler),

LDL (düşük dansiteli lipoproteinler),

HDL (yüksek dansiteli lipoproteinler)

Karaciğer aktif olarak VLDL salgılar. VLDL'nin başlıca içeriği trigliseriddir fakat aynı zamanda yapısında, kolesterol, fosfolipidler ve apoprotein B-100, apoprotein E ve apoprotein C bulunur. Yağ dokusunda, lipoprotein lipaz, VLDL'yi ara dansiteli lipoproteinlere (IDL) dönüştürür. Sonradan, apoprotein E ve C, IDL'yi LDL'ye dönüştürürler. LDL, kolesterolden zengindir ve normal kişilerde başlıca kolesterol taşıyıcısıdır. B-100 apoprotein, birçok dokuda, LDL "up take" i için bir sinyaldir. LDL kolesterol adrenallerde ovaryumlarda steroid yapımında önemli bir role sahiptir. LDL ve IDL klirensi karaciğerde olur. Karaciğerde, IDL ve LDL için spesifik reseptörler bulunur. IDL ve LDL, sayıları genetik olarak saptanmış olan reseptörlerin tutabileceği miktarın üzerinde oluşursa, IDL ve LDL artışı, kolesterol birikimine yol açar ve bu durum sonunda ateroskleroza götürür (76). VLDL'nin IDL'ye dönüşümünden ve IDL'nin LDL'ye dönüşümünden açığa çıkan kolesterol

HDL tarafından ortadan kaldırılır. HDL, yapısal ve fizyolojik açılarından LDL'den tamamen farklıdır. HDL, hem karaciğer hem de barsakta oluşur. HDL'nin birkaç alt tipi vardır. Başlangıçta HDL, yoğun HDL 3 partikülü olarak salgılanır. Kolesterolü topladıktan sonra HDL 3 partikülleri, HDL 2 partiküllerine dönüşür. Kolesterolün, HDL partikülleri tarafından tutulması fazla kolesterolün dolaşımdan uzaklaştırılmasında karaciğere yardımcı olur. Sonuçta VLDL, IDL, LDL ateroskerozu artırırken, HDL ateroskerozu engeller.

Östrojen trigliserid düzeylerini ve LDL katabolizmasını artırır. Lipoprotein reseptör aktivitesini arttırarak LDL düzeylerinin azalmasına, HDL'nin ise artmasına neden olur (77,78) . LDL'nin partikül büyüklüğü, östrojen tedavisi ile giderek küçülür. Bununla birlikte bu değişikliğin klinik öneminin ne olduğu anlaşılamamıştır (78) . LDL partikül büyüklüğündeki bu değişim lipoprotein oksidasyonunun inhibe edilmesiyle ateroskleroza karşı korunma sağlar (79).

Hayvan çalışmaları, östrojenin ateroskleroz gelişimini lipid ve lipoproteinler üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak bir veya birden fazla mekanizmayla inhibe ettiğini göstermektedir. Bu sonuç, insanda arterlerin endotelinde ve düz kaslarında belirgin derecede östrojen ve progesteron reseptörlerinin bulunmasıyla da desteklenmektedir (80). Genel olarak, LDL, trigliserid ve total kolesterol düzeylerindeki yükselmeler risk faktörü olmasına karşın ölüm riski açısından HDL'deki düşüklük daha önemlidir. Bu nedenle östrojen düşüklüğünün meydana getirdiği değişimler içersinde, HDL düzeylerinin azalmasının lipid metabolizmasındaki en önemli değişim olduğu kabul edilmektedir. Bilateral oofektomiye (cerrahi menopo) bağlı olarak ovaryan fonksiyonlarının ani kaybı, doğal menopozdan daha büyük ani östrojen kaybıyla sonuçlanır. Bu şekilde lipid metabolizması doğal menopozdan daha çok etkilenmektedir. Genç bir yaşta oofektomi yapılan hastalarda, uzun dönem

östrojen eksikliği iskemik kalp hastalığı ve serebral sklerozisle sonuçlanabilir, kötü prognoz için major risk faktörü olabilir. Bu bilgiler ışığında bir çalışmada 62 hasta üzerinde araştırma yapıldı. Bu hastaların ortalama ooferektomi yaşı 49.6 ve postoperatif değerlendirme süresi 62.7 ay olarak hesaplandı. Preoperatif dönemde ve postoperatif ortalama 62. ayda total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL kolesterol, VLDL, apoprotein-A ve apoprotein-B karşılaştırıldı. Sonuçta; total kolesterol, LDL düzeyleri premenopoz değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu fakat HDL, VLDL ve apoprotein düzeyleri premenopoz kontrol grubundan farklı bulunmadı. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde; serebral infarktüs gibi serebral hastalıkların, anjina ve myokard infarktüsü gibi iskemik kalp hastalıklarının etyolojisinde suçlanan aterosklerozun, yakından ilişkili olduğu görünen lipid ve özellikle kolesterol metabolizmasındaki değişimler sonucu başladığı ortaya konmuştur (81) . Menopozal geçiş, ovaryan fonksiyonların azalmasıyla karakterize bir dönemdir. Bu dönemde, ileride artmış koroner kalp hastalığı riski ile beraberinde olan lipoproteinlerde değişimler izlenir. Bu periyotta kilo alımı rapor edilmiştir. Serum kolesterol, LDL ve Trigliserid düzeylerinin yükseldiği ve HDL düzeylerinin azaldığı; bu değişim paternlerinin yaş ve VKİ ile arttığı gözlemlenmiştir (82,83).

2.6. Karotis Arter: Anatomi ve Doppler

2.6.1. Anatomi

Beynin beslenmesini sağlayan serebral arterlerin kaynağı olan arkus aorta, manibrium sterninin sağ yarısının arkasında, sağ ikinci sternokostal eklemin üst kenarı seviyesinde başlar, arkaya ve sola uzanarak dördüncü göğüs omurunun alt kenarı hizasında ve sol ikinci kıkırdak kaburganın sternuma tutunduğu yerde sonlanır (84,85,86). Arkus aorta ve dalları ile ilgili

olarak tanımlanmış farklı durumlar mevcuttur. İnsanların %70-83'ünde arkus aortadan ilk ayrılan damar trunkus brakiosefalikusdur(87,88). Daha sonra A. karotis kommunis sinistra ve a. subklavia sinistra ayrılır. Trunkus brakiosefalikus, arkus aortanın ilk ve en kalın dalı olup; damarın başlangıç kısmından çıktıktan sonra yukarıya, arkaya ve sağa doğru uzanarak sağ art. Sternoklavikularisin arkasında olmak üzere a. Karotis kommunis dekstra ve a. Subklavia dekstra dallarını verir. A Karotis kommunis sinistra ise trunkus brakiosefalikusun solunda ve hemen arkasında arkus aortadan çıkar. Arkus aortadan son ayrılan dal a. Subklavia sinistradır. Sağ ve sol tarafın a. Karotis komminisleri uzunluk ve orijin bakımından farklıdır. A. Karotis kommunis dekstra, art. Strenokalvikularis dekstranın arkasında olmak üzere trunkus brakiosefalikusdan başlar. Yalnız boyun parçası vardır. A. Karotis kommunis sinistra, sağa göre daha uzun olup, hem göğüs hem de boyun parçaları vardır. Arkus aortadan a. Karotis kommunis sinistranın göğüs bölümü mediastinum superioruna yukarı doğru uzanarak, sol art. Sternoklavikularis hizasından itibaren boyun bölümü olarak devam eder. Her iki a. Karotis kommunisin boyun parçası art. Sternoklavikularisin arkasında biraz dışa ve yukarıya doğru seyreder. Tiroid kartilajın üst kenarı veya üçüncü boyun omurunun alt kenarı ile dördüncü boyun omuru arasındaki discus yüksekliğinde a. Karotis eksterna ve a. Karotis internaya ayrılır. Ayrılma yerinde meydana gelen hafif dilatasyon sinüs karotikus olarak isimlendirilir. Burası a karotis kommunisin üst ucu ile a. Karotis internanın başlangıç kısmına uyar. Bu sinüs arteriyel kan basıncındaki değişimlere cevap verir ve refleks hemodinamik değişikliklere yol açar. Beynin ana arteri üzerindeki yerleşimi, bir çeşit baroreseptör olarak intrakraniyal basıncın kontrolünü sağlar. A.karotis kommunis çatalının arkasında yer alan glomus karotikum ise, kandaki oksijen değişikliklerine karşı hassas olan bir kemoreseptördür. A.karotis eksterna, tiroid kartilajın üst kenarı hizasında a. Karotis kommunisin uç dalı olarak başlar. Dalları:

1-a.tiroidea superior

2-a.faringea asendan

3-a.lingualis

4-a.fasialis

5-a.oksipitalis

6-a.aurikularis posterior

7-a.temporalis superfisialis

8-a.maksillaris

A.karotis interna, aynı taraf beyin hemisferlerinin büyük bir kısmını, göz ve yardımcı oluşumlarını, alnın ön kısmını ve burun boşluğunun bir bölümünü besler. Başlangıç yerinde a. Karotis eksternanın dış tarafında bulunur. Yukarı doğru çıktıkça önce arkasında, daha sonra da iç tarafında yer alır. İlk üç boyun omurun transvers çıkıntılarının önünde vertikal olarak yükselir ve kafa tabanına ulaşır. Bulunduğu bölgelere göre pars servikalis, pars petroza, pars kavernoza ve pars serebralis olmak üzere dört parçaya ayrılarak incelenir. Pars servikalis; bifurkasyo karotikiden itibaren ilk üç boyun omurunun transvers çıkıntısının önünde olmak üzere kanalis karotikusa kadar uzanan parçadır. Trigonum karotikum içinde bulunan başlangıç kısmı, son derece yüzeysel olup, kısmen m. Stenokleidomastoideus tarafından örtülmüş olarak, A. karotis eksternanın arka dış tarafında bulunur. A. karotis interna bu bölümde dal vermez.

Pars petroza; Os temporalenin pars petroza parçasında, kanalis karotikus içerisinde bulunan kısmıdır. Pars kavernoza, sinüs kavernoza içerisinde bulunur ve üzerini sinüs kavernoza döşeyen beyin zarları sarar. Pars serebralis, arterin durameteri geçen bölümüdür.

2.6.2. Doppler Ultrasonografi (Doppler USG) Yöntemi

İlk olarak 1842 yılında Christian Johann Doppler adlı bir fizikçi tarafından, hareket halindeki bir titreşim kaynağından yayılan ses ya da ışık frekansının hıza bağlı olarak değiştiği gözlemlenmiştir. Doppler Etkisi olarak adlandırılan bu olayın tıp alanında kullanılmaya başlanması 1942 yılında Callagan ve arkadaşlarının fetal kalp hareketlerini saptamaları ve kardiyovasküler araştırmalarda kan akımını değerlendirmeleri ile olmuştur (89). Günümüzde ise dupleks Doppler USG, vasküler sistemin incelenmesinde standart non invazif inceleme yöntemi olarak yerini almıştır. Yöntemin son on yıldır yaygın kullanımı karotis ve vertebral damar sistemindeki hem morfolojik hem de hemodinamik özelliklerin değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Doppler USG'nin kesin çizgilerle belirlenen temel fizik kurallarını anlamak, tekniği başarı ile uygulamak için önemlidir. Doppler etkisi, ses kaynağı hareket halindeyken olduğu gibi, ses kaynağı sabit, yansıdığı madde hareket halinde olduğunda da oluşmaktadır. Bu olay Doppler Frekans Kayması olarak bilinmekte, yansıtıcı yüzeyin hareket hızına ve hareketin ses kaynağına yaklaşan ya da uzaklaşan yönde olmasına göre değişmektedir (90). Vücuttaki vasküler yapılar, cilde temas eden transduserdan yayılan ultrason demeti ile çoğu kez belli bir açı oluşturmaktadır. En iyi skala görüntüleri, transduser çalışılan yapıya paralel konumda iken, en iyi Doppler bilgisi ise transduser hareket eden objeye paralel konumda iken elde edilmektedir. Transduser hareketli objeye dik olduğunda akım kaydedilememektedir. Standart dupleks görüntülerde, en uygun görüntü ve en iyi doppler açısı arasında bir uyum sağlanmıştır. Hız ölçümlerinin doğru bir şekilde yapılabilmesi için, transduser demeti ile akım yönü arasındaki açının doğru şekilde ayarlanması gerekmektedir. Dupleks incelemelerde optimal açı 45-60 derece arasındadır. İnsonasyon açısı ya da Doppler açısı adı verilen bu açının 70'in üzerinde olması yanlış hız bilgileri ve akım paternlerine yol açmaktadır. Açı 70 derecenin üzerinde ise giderek daha küçük frekans

kaymaları gözlenmekte, hız skalası baskılanmakta ve hız ölçümleri kısmen doğru, kısmen yanlış yükselmeler göstermektedir. Renkli akım Doppler ile bu frekans artımları renk saturasyonunda değişiklikler olarak ortaya çıkmaktadır.

Doppler Cihazı Tipleri

Klinik olarak kullanılan dört tip Doppler cihazı bulunmaktadır :

1. Devamlı Dalga (Continious wave Doppler: CW)
2. Aralıklı Dalga (Pulsed Wave Doppler: PW)
3. Aralıklı Dupleks (Pulse Duplex Doppler)
4. Renkli Akım Doppler

Devamlı dalga Doppler, iki ayrı Transduser'a sahiptir. Biri Doppler sinyalini gönderir, diğeri alıcı görevi görür. Ses kaynağı sürekli ses dalgası göndermekte, alıcı ise sürekli olarak dönen dalgaları değerlendirmektedir. Gönderilen Doppler sinyali devamlı olduğundan, CW Doppler sınırlanamaz ve onun ölçebileceği hızın üst sınırı yoktur. Bu yöntemin en önemli dezavantajı aksiyal rezolüsyon yapamamasıdır. İki veya daha fazla damar aynı düzlemde olduğunda Doppler sinyalinin hangi damardan kaynaklandığını güvenle göstermek mümkün değildir. Yani ultrason dalgasının geçtiği tüm vasküler yapılar örnekleme volümünün içerisine girmektedir. Sonuç olarak farklı derinliklerdeki vasküler yapılar aynı anda incelemek zorunda kalınmakta, bu da Doppler sinyallerinin hangi vasküler yapıdan kaynaklandığının tam olarak anlaşılmasına neden olmaktadır. Derinlik rezolüsyonunun iyi olmaması yöntemin dezavantajını oluştururken; 'alising artefektı' denilen görüntünün oluşmaması, küçük vasküler yapıların incelenmesinde tercih nedeni olmasını sağlamaktadır.

Aralıklı Dalga Doppler sistemlerinde tek bir transduser vardır. Bu transduser kısa pulslar halinde ses dalgaları gönderir ve bu pulslar arasında dönen yansımaları kaydeder. PW Doppler'in real time görüntüleme ile birlikte kullanılması 'dupleks' modu olarak adlandırılır. Bu sistemde seçilen 'range gate' ten dönen ekolardan çıkarılan frekans kaybı B mod görüntünün yanında hız/zaman (cm/sn) veya frekans (kHz/zaman) grafiği şeklinde real time olarak izlenebilir. Doppler grafik spektrumlarında zaman, saniyelere bölünmüş yatay çizgi üzerinde gösterilir. Kan akımının yönü yatay çizginin alt ve üst tarafları ile belirlenir. Dupleks Doppler cihazlarında ileri akım sıfır çizgisinin üzerinde, ters akım ise altında yer alır. Sistol ve diastol gri tonlarının konsantrasyonu şeklinde temsil edilir. Dalga formunun kenar düzgünlüğü ve netliği de önemlidir. Sistol de alt bölgede bulunan boş alan pencere olarak isimlendirilir. Pencerenin üst kenarı ile maksimum dalganın dış kenarı ise spektral genişlik denenen alanı oluşturur. Örnekleme aralığı, akımın değerlendirileceği doku aralığıdır. Boyutları akımın saptanacağı vasküler yapının boyutlarına uygun ayarlanır ve damarın orta noktasına yerleştirilir. Doppler akım spektrumu kalitatif bilgilerin yanı sıra, vasküler akıma karşı direnci ortaya koyan kantitatif bilgiler içerir. Pratikte kullanılan indeksler şunlardır:

-Peak sistolik hız / Diyastol sonu hız (A/B)

-Rezistans indeksi: $(A-B)/B$

-Pulsatilité indeksi: $(A-B)/\text{ortalama hız}$

S/D oranı en basittir ve elle ölçümle hesaplanabilir. Diyastolik akım yokluğunda, oran sonsuz olur. 8.0'ın üstündeki değerler oldukça yüksek olarak kabul edilmiştir . PI, ortalama akımın bilgisayar tarafından belirlenmesini gerektirir. Diyastolik akım anormal olarak azaldığında RI 1'e yaklaşır ve yüksek rezistans nedeni ile göreceli olarak bozulmuş akımı yansıtır. PI ve RI'nın incelenen damarda kan akım yönündeki vasküler rezistansı yansıttığı

düşünülmektedir. Bu göstergeler, ultrasound iletisi ile kan akımı arasındaki açıdan bağımsızdırlar, bu nedenle gerçek akım ölçülerini göstermezler .

Tablo 2.2 : Kan Akımını Etkileyen Faktörler

Basınç Myokard fonksiyonu
Preload, afterload
Kapak fonksiyonu
Damar tonusu (vazomotor durum)
Doku nitelikleri
Rezistans Damar çapı
Kan vizkozitesi
Metabolik durum
Damar uzunluğu
Damar şekli (dallanan, stenozlu)
Damar özellikleri (elastik direnç)

Esas olarak; A/B oranı obstetrikte umbilikal kord ve uteroplental akımın değerlendirilmesinde kullanılır. Rezistans indeks renal transplantasyonlarının değerlendirilmesinde, pulsatile indeksi obstetrikte ve abdominal uygulamalarda tercih edilmektedir (91). PW Doppler sonografi, damar içerisindeki farklı lokalizasyonları göstermeye izin verir ve CW Doppler ile karşılaştırıldığında derinlik rezolüsyonu da daha iyidir. Puls dupleks Doppler, yüksek rezolüsyonlu gerçek zamanlı gri skalayı, Doppler ile sağlanan kan akımı hakkındaki fizyolojik bilgi ile birleştirir. Pulse dupleks Doppler cihazları, gerçek zamanlı görüntüde saptanan belli bir alandaki akım özelliklerini değerlendirme ve bu

bilgileri sürekli olarak zaman-hız grafiği şeklinde izleme olanağı sağlayan bir yöntemdir. B mode görüntüleme ile Doppler akımmetre spektrum analizinin kombinasyonu olan bu yöntem sayesinde incelenen bölgedeki hızlar, kalp ve solunum siklusu içerisindeki değişikliklerle birlikte saptanabilir. Bu yöntem özellikle karotis arterlerinin incelenmesinde önemli klinik bilgiler edinilmesini sağlamaktadır, arter kapasitesinin belirlenmesinde morfolojik ve hemodinamik bilgiyi birleştirmektedir.

Renkli Akım Doppler, rutin karotis algoritmine girmiş olan bir yöntemdir. Çalışılan tüm alanlarda veya seçilmiş bölgede real time bilgisini verir. Renkli Doppler görüntüleri, iki boyutlu B-mode gri skala görüntüye superempoze edilen, renk ile kodlanmış Doppler bilgilerini içerir. Bu yöntem ile incelenen alandaki tüm akım bilgileri aynı anda elde edilebilir. Kan akımı ile birlikte yumuşak dokuların geniş bir anatomik alanda, eş zamanlı görüntülenmesini sağlar. Renkli akım doppler görüntüleme, örnekleme yapılacak alanlar daha kolay belirlenir ve bu durum inceleme süresini kısaltarak, karmaşık durumlarda tanıya ulaşmayı kolaylaştırır. Renk tayini Doppler transduserına bağlı olmak üzere kan akımı yönüne göre değişir. Transduser'a yaklaşmakta olan kan akımı belirli bir renkte görülür iken, uzaklaşmakta olan akım farklı renkte gözlenir. Renk tayini rastgeledir ve genellikle arteriyel akım kırmızı, venöz akım mavi renkte izlenir. Renk saturasyonu direk olarak kan akım hızı ile ilişkilidir. Görüntüdeki renkler ve yoğunlukları, akımın yönü ve hızı hakkında bilgi verir. Renkli akım Doppler; karotis ve vertebral damar sisteminin değerlendirilmesinde inceleme zamanını kısaltır, tanı güvenilirliğini artırır ve daha uniform, spektral bir analiz sağlar (92). Özellikle morfolojik bilgi veren B-mode görüntü komponentine eklenen, pulse Doppler ya da renkli kodlu incelemeler ile hemodinamik özelliklere ait bilgiler elde edilmiş olur. Sonuç olarak dupleks Doppler US, vasküler yapıların incelenmesinde morfolojiden hemodinamik özelliklere kadar uzanan bir yelpazede, Ultrases'in fizik özellikleri doğrultusunda son derece

değerli bilgiler veren bir uygulamadır. Yine yüksek rezolüsyonlu görüntüleme ve Doppler spektrum analizi ile kombine edilen dupleks sonografinin arter sisteminde stenoza saptama ve değerlendirmede, kesin ve etkili bir yöntem olduğu ispatlanmıştır. Karotis arterlerin tıkaçıcı hastalıklarının Doppler değerlendirmesinde tercih edilen parametre hız ölçümlerinin kullanılmasıdır. Doppler USG ile sistolik ve diastolik akım hızı ölçümleri, stenotik lezyonların değerlendirilmesine yönelik olarak tercih edilmektedir. Peak sistolik akım hızı, yüksek dereceli stenozların değerlendirmesi için kesin parametredir. Bu parametrenin damar lümeninin daralma derecesi ile olan ilişkisi iyi tanımlanmış ve kolayca ölçülebilen bir parametre olması avantaj yaratmaktadır. Daha yeni çalışmalarda peak diastol sonu hız, peak sistolik ICA/CCA (ICA:a.karotis interna, CCA:A:Karotis kommunis) oranları ve peak diastol sonu ICA/CCA oranlarının ölçümleri hemodinamik açıdan belirgin stenozların değerlendirmesinde daha güvenilir parametreler olarak kabul edilmektedir (93). Genellikle karotid arterler juguler venin medialinde yer alıp, mandibula düzeyinde internal ve eksternal dallarına ayrılır. Bifurkasyon düzeyi C1-T2 arasında değişmekle birlikte sıklıkla 4. servikal vertebraya uyar. Distal karotis kommunis ve proksimal internal karotis kalibreleri, damarın diğer bölümlerine oranla daha geniştir. Karotid sistemin en geniş yeri ise bulbus karotikumdur. Bifurkasyondan sonra eksternal karotis arter dalları tiroide, boyuna ve yüze dağılırken; internal karotis kafa kaidesine kadar dal vermez, kranium içinde dallarına ayrılır. Hastaların çoğunda ICA, ECA'nın posterolateralinde yer alır. Nadir olarak bu iki arter ters yerleşim gösterebilir. ECA dallarının bulunması ile ayırt edilebilir. B-mod incelemede karotis sistemi longitudinal ve transvers planlarda taranır. Ana karotis duvarı; adventisya ve intiması paralel ekolar oluşturan, mediası ise ortada anekoik bir bant şeklinde izlenen bir görüntü verir. Longitudinal incelemelerde damar pozisyonu, büklüntüsünün olup olmadığı ve bifurkasyon yeri not edilir. Plakların lokalizasyonu ve yapısı saptanır. İnternal ve eksternal karotis arterler birbirinden ayırt edilir. Transvers inceleme klavikuladan başlayarak kraniale doğru yapılır.

Bifurkasyon ovoid bir yapı şeklinde izlendikten sonra yeniden ICA ve ECA ayrımı yapılır. B-mod incelemelerden sonra akım örneklemelerine geçilir. İnternal ve eksternal karotis arterlerin karakteristik dalga formları bulunur. ECA'da yüksek rezistanslı daha pulsatil, dikrotik çentiği olan bir akım paterni izlenirken; ICA'da daha düşük rezistanslı ve dikrotik çentiği bulunmayan akım paterni mevcuttur. Ayrıca 'temporal tapping' denilen superfisyal temporal artere bası uygulandığında ECA akım trasesinin bozulduğunun gözlenmesi tanıda yardımcıdır. Akım spektrumlarının kalitatif değerlendirmesinden sonra, hemodinami kantitatif olarak da değerlendirilir. Her üç arterden de hız ölçümleri yapılmalıdır. Akım örnekleri ana karotisten bifurkasyonunun en az bir cm proksimalinden; internal ve eksternal karotis arterlerden ise bifurkasyon sonrası, damar çapının normal kalibrasyonuna indiği noktadan yapılır. Örnekleme volümünün damar orta noktasında ve akım yönüne paralel olmasına dikkat edilir. Plak saptanan yerde ise lezyon proksimalinden ölçüm yapılmalıdır. Karotis arterlerde izlenen plaklar içeriklerine göre farklı ekojenitede izlenirler. Plak karakterini belirlemek, gelişebilecek komplikasyonların önceden bilinmesi açısından önem taşır. Düşük ekojeniteli plakların yağ içerikleri fazladır. Bu tür plaklar, gri skalada güçlükle saptanırken; renkli Dopplerde akım yokluğu şeklinde izlenir. Plakların kollajen içeriği arttıkça, ekojenitesi artar. Hemoraji ve nekroz alanlarında oluşan distrofik kalsifikasyonlar kuvvetli ekojen plakların oluşmasına neden olur. Plakların kalsifiye olması, Doppler bilgisinin kesinliğini olumsuz etkiler. Plak yüzey karakterinin belirlenmesi, emboli riskinin saptanması açısından önemlidir. Ülsere plak, hipoekoik alan içeren bir krater şeklinde görülür. Renkli Dopplerde ters yönlü düşük hızlı akımın krater içine doğru dolması tanıyı kesinleştirir. Aterosklerotik plaklar lümenine doğru gelişip stenoz ya da lümen alanında daralma oluştururlar. B mod , stenozun derecelendirilmesine yardımcı olmakla birlikte, yetersizdir. Stenoz derecesi genellikle en doğru olarak renkli Doppler ile sistolde rezidüel çap ya da alan ölçülerek hesaplanır. Aksiyel kesitlerin elde edilemediği durumlarda stenoz derecesi Doppler spektrum bilgisinden

hesaplanır. Genellikle peak sistolik hız değerleri darlığın belirlenmesinde en önemli Doppler parametresidir. Darlık arttıkça hız değerleri artar. End diastolik hız nadir kullanılan bir parametre olmakla birlikte, ileri düzeyde darlıkların değerlendirilmesinde kullanılır. Hız oranları darlıkların değerlendirilmesinde kullanılan diğer parametrelerdir. Sistolik hız oranı; internal karotid arterde patolojinin olduğu düzeyde saptanan peak sistolik hızın ana karotid arterdeki hıza bölünmesi ile elde edilir. End diastolik hız oranı ise, stenotik bölgedeki end diastolik hızın ana karotid arterdeki hıza oranı şeklinde tanımlanır.

Kardiyovasküler fizyolojideki değişiklikler karotis Doppler spektrumu üzerinde etkili olabilir. Hipertansiyonda, stenoz bölgesinden elde edilen hızlar normotansif bir hastaya göre yüksek olabilir. Benzer şekilde kardiyak outputta belirgin azalma hem sistolde hem de diastolde hızları azaltır (94).

Karotid arterin intima media kalınlığı (KİMK), aterosklerozun derecesine dayanan sonografik ve morfolojik bir parametredir; ateroskleroz için pek çok risk faktörleriyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda, B-mod USG ile ölçülen KİMK' nin artmış olmasının, önceden kardiyovasküler hastalık hikâyesi olmayan yaşlı popülasyonda inme ve myokard infarktüs riskinde artışla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Menapozdan önceki periyotta kadınlarda kardiyovasküler hastalık riski, aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha düşüktür. 1980'den beri HRT ile kardiyovasküler hastalık riskinin azaltıldığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Cerrahi menopoza giren ve postoperatif östrojen verilmeyen kadınların KİMK'lerinin, verilenlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; HRT verilmeyen grupta, preoperatif döneme göre anlamlı derecede kalınlaşma bulunurken, HRT alan grupta istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir. Bu bulgular östrojenin kardiyoprotektif olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (95).

Hem doğal menopoza giren hem de cerrahi olarak menopoza giren kadınlar, menopoza girdikten sonraki süreçte değerlendirildiğinde her iki grupta da karotis arter intima-media kalınlığında artış olduğu; fakat bu artışın cerrahi menopoza girenlerde daha belirgin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (96). Östrojenin iskemik kalp hastalığı riskini azaltan vazodilatatör etkisi mevcuttur ve östrojen kullanımının postmenopozal kadınların koroner ve periferel damarlarında endotel bağımlı vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir.

HRT'nin olası kalp koruyucu sonuçları da kan lipid profili ve arter duvarı elastisitesi üzerine olumlu etkilerine bağlanmıştır (97,98). Menopoz sonrası arteriyel PI'da artış olması, vasküler kompliansın azalması ve vasküler direncin artmasına bağlıdır. Östrojen uygulanması PI'de düşüşe yol açmaktadır ve östrojenin siproteron asetat ile birlikte verilmesi ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılığa yol açmamaktadır (99).

2.7. Obezitenin Etiyolojisi ve Bazal Metabolizma Hızı (BMH)

Fiziksel inaktivite, obezite gelişmesinin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının %67.5 gibi yüksek bir oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Modern toplumlarda daha az enerji harcanarak işlerin yürütülme imkânı, vücudun kullanamadığı bu enerjiyi yağ olarak biriktirmesine neden olmaktadır (100,101). Bireyin enerji gereksinimini; BMH, fiziksel aktivite ve termik etki (termogenesis) belirler. BMH; 24 saat süresince herhangi bir fiziksel aktivite yapmadan, istirahat pozisyonunda vücudumuzun harcayabileceği kalori miktarını belirtir. Enerjinin büyük kısmı bazal metabolizma için harcanmaktadır (102). $BMH = 500 + 22 \times \text{yağsız vücut kitlesi (LBM)}$ formülü ile hesaplanabilir (103). Obezlerde fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı

olarak enerji harcaması da azalır. Obezlerde termik etki, normal bireylere göre daha düşüktür (102).

Diyet kompozisyonu obezite için diğer bir önemli etyolojik faktördür. Özellikle doymuş yağ tüketimi ile VKİ artışı arasında pozitif korelasyon vardır (101,103).

2.8. Vücut Yağ Miktarının Ölçülmesi ve BIA Yöntemi

Vücuttaki yağ miktarının değerlendirilmesinde çok değişik yöntemler kullanılmaktadır. Ancak kullanılan yöntemlerin güvenilir, tekrarlanabilir, ekonomik, değişikliklere duyarlı, adipoziteyi belirleyici, mortalite ve morbidite hakkında bilgi verici olması gerekir (104).

2.8.1. Doğrudan Teknikler :

1. Biyoelektriksel İmpedans (Bioelectric İmpedans Analysis, BIA):

Tüm maddeler sürekli elektrik akımının (DC) akmasına karşı bir direnç (R) gösterirler. Eğer bir madde üzerinden bir alternatif akım olursa, bu madde bu akıma karşı, frekansa bağlı olarak, kompleks bir direnç oluşturur. Bu dirence de impedans denilmektedir. İmpedans tanımına bağlı olarak biyolojik maddelerin alternatif akımına karşı oluşturdukları dirence de 'Biyoiimpedans' denilmektedir (105).

BIA vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılır. Doku yatağına elektrotlar aracılığı ile değişik frekanslarda alternatif akımlar verilir ve akımın voltajındaki düşme

'impedans' olarak tespit edilir. İmpedans dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir, iletkenlikle ters orantılıdır. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha fazla direnç oluştururlar. Bu fenomen BIA kullanımının temelinde yatan prensiptir. Tüm vücut ve bölgesel impedansdaki değişkenlik doku kompozisyonu ile ilişkilidir (105). Bu nedenle doku suyu, sıvı ve ilişkili yağsız yumuşak dokuya göre ölçülen impedansı birbiriyle ilişkilendiren formüller geliştirilmiştir (106).

İmpedans genellikle 50 kHz'te ölçülür ve elektriksel yol uzunluğunu temsil eden boya göre düzeltilir (105). Reaktans ve direnç birlikte impedansı belirler ve bazı sistemler bu elektriksel doku özelliklerinin ayrı ayrı ölçülmesi için tasarlanmıştır (107). Toplam vücut yağı analizi için sistemlerin genellikle 50 kHz'te kullanım için tasarlanmış olmasına rağmen çoklu frekans ölçümleri de yapılabilir. Çoklu frekans BIA sistemleri tipik olarak vücut yağına ek olarak sıvı dağılımının analizi için de tasarlanmıştır. 50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun (TBW) miktarını verirken; 1 kHz gibi düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstraselüler sıvı miktarını verirler. Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile; vücut yağ oranı (VYO), vücut yağ miktarı (FM), yağsız vücut yüzdesi (%LBM), yağsız vücut kitlesi (LBM), vücut su miktarı (TBW), vücut kitle indeksi (VKİ) gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (105).

Elektriksel deri temasları ile paslanmaz çelik temas elektrotlarına uygulanan jel elektrotları da farklılık göstermektedir (108). Elektrotların farklı pozisyon ve sayıda kullanılması yarı vücut (koldan bacağı), tüm vücut (her iki koldan her iki bacağı) ve bölgesel (ekstremiteler veya ekstremitenin bir bölümü gibi) impedans, direnç ve reaktans analizlerine imkan vermektedir (109). Tüm vücut için yalnızca yağ analizi yapılabilmesine rağmen çeşitli ölçüm bölgelerine denk gelen yağsız doku formülleri de geliştirilebilmektedir (104).

Doğaları gereği formüller popülasyona özgüdür ve değerlendirilen kişilerin sistem formülünün geliştirildiği kişilere benzer olmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca kişiler oda sıcaklığında, gündüz, elbiseli fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkartmış, boş mesane ile (miksiyondan 30 dakika sonra) ayakta veya sırtüstü yatarken incelenmelidir (110).

Çok iyi geliştirilmiş ve kalibre edilmiş sistemler uygun şekilde kullanıldıklarında obezite ve kilo kaybı için artık geniş kapsamlı çalışmalarda kullanılmaktadır. BIA'nin avantajları; görece olarak ucuz, kullanımı basit, güvenli ve pratik olmasıdır. Ölçüm koşulları dikkatle kontrol edilirse tekrarlanabilirlik düzeyi mükemmeldir. BIA'nin ek bir avantajı da intrasellüler sıvı (ICW), ekstrasellüler sıvı (ECW) ve LBM gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanmasında kullanılabilmesidir (104).

2. Dansitometri :

Vücut yağının hesabında altın standart olarak kabul edilir (8). Burada yağ dokusunun farklı yoğunluğu olduğu düşüncesi hareket noktasını oluşturur. Bu yöntemin yanılma derecesi 0.0015-0.0020 g/cc veya FM'de %1'den daha düşüktür (111). Bununla birlikte başta çocuklar olmak üzere tam bir suya daldırma, hastaların önemli bir kısmı için olanaksız olabilir (112). Son yıllarda geliştirilen yöntemler kişinin tamamen suya batırılmasına ve akciğer hacminin hesaplanmasına gerek göstermemektedir ancak daha pahalı bir donanım gerektirmektedir (113).

3. Total Vücut Suyu (TBW):

H^2 (döteryum), H^3 (tritium) veya O^{18} ile işaretli su içirildikten sonra bunların çeşitli vücut salgılarındaki yoğunlukları ölçülerek TBW bulunur (114). Yağsız doku miktarı sabit bir şekilde ortalama %73.2 oranında su içerdiğinden, hesaplanan TBW 0.732 ile çarpılarak yağsız kitle miktarı bulunur. Daha sonra hastanın ağırlığından yağsız doku kitle miktarı çıkarılarak total yağ dokusu hesaplanmış olur (115).

4. Toplam Vücut Potasyum Ölçümü :

Potasyum başlıca intrasellüler yerleşim gösteren bir katyondur ve depo halindeki trigliseritlerde bulunmaz. Vücuttaki doğal bir izotop olan total K^{40} miktarı ölçülür. Yağsız vücut kitlesi hesaplanır, sonra ağırlıktan yağsız vücut kitlesi çıkarılarak yağ dokusu miktarı bulunur. Pahalı bir yöntem olduğu için yaygın kullanılmamaktadır (115).

5. Nötron Aktivasyon Analizi :

Kadavra analizlerine en yakın sonuç veren yöntemdir. Dokular bilinen enerjili hızlı nötronlar ile bombalanır, bu esnada aktive olan kimyasal bir gama emisyon spektrumu ile ölçülür (115). Oldukça doğru sonuçlar vermesine rağmen sistemin pahalı oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve radyasyon yayması geniş çapta kullanılmasını engellemektedir (115).

6. Ultrasonografi (USG):

Hem normal ağırlıklı hem de obez kişilerin değerlendirilmesinde parlak sonuçlar vermektedir. Yüksek frekanslı probalar ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Prob kullanılırken

uygulanan basınç, sonuçların tekrarlanabilirliğini etkileyebilir. Elde edilen sonuçlar deri kıvrım kalınlığı ile ilgili denklemlere konarak total vücut yağı da hesaplanabilir. USG, ayrıca batın içindeki yağın da değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (116,117).

7. Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir (118). L3-4 ve L4-5 arasındaki tek bir görüntü bile noninvazif bir şekilde visceral yağ miktarını hesaplamak için yeterlidir. Böyle bir görüntü 10 saniyede alınabilir. Fazla görüntülü çalışmalar daha da kesin sonuç vermektedir fakat alınan radyasyon da artmaktadır. Bununla birlikte periton görüntülenmediği için retroperitoneal yağ ile intraperitoneal arasında ayırım yapamaz. BT nispeten pahalı bir yöntemdir (119). Ölçüm esnasında alınan radyasyon miktarı nedeniyle çocukluk çağında yağ dokusu miktarı tayini için kullanılması uygun görülmemektedir (120).

8. Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi (MRG):

Bu yöntemde hasta güçlü bir manyetik alanda yatarken, vücuttaki hidrojen atomlarının enerji salmasına yol açan radyo dalgaları gönderilerek işlem gerçekleştirilir. MRG incelemesinde yağ dokusu diğer daha yüksek su içeren yumuşak dokulara göre nispeten kısa relaksasyon zamanı (T1) göstermesi ile ayrılır (121). MRG batın yağ miktarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Tek bir görüntü bile batın yağ miktarının hesaplanmasında yeterli olabilmektedir (122). BT'den avantajlı olarak radyasyon tehlikesi olmamasına rağmen daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir (123).

9. Total Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC):

Elektromanyetik alanlarda yağ ve su komponentlerinin cevabı birbirinden farklılık gösterir (113). Yağsız dokunun elektrik enerjisini yağ dokusundan daha iyi iletmesi sistemine dayanmaktadır. İçinden 2.5-5 mHz alternatif radyo dalgası geçen uzun ve uniform bir sarmal bobinden ibarettir. İçi boşken ve hasta varken oluşan manyetik alan ölçülerek aralarındaki farktan yağsız doku miktarı hesaplanır. Çabuk (birkaç saniye) ve kullanılması kolay bir yöntem olmasına rağmen cihazın pahalı oluşu ve taşınamaması yaygınlaşmasını engellemektedir (123).

10. Dual foton absorpsiyometre (DPA) ve Dual Enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA) :

DPA ve DEXA gibi yöntemler kemik mineral içeriğinin saptanması için tasarlanmış girişimlerdir. Bununla beraber, vücudun yumuşak doku içeriği hakkında fikir verebilir (124). Yağ dokusu, yağsız doku ve kemik mineralleri olmak üzere üç kompartmanlı bir modele dayanmaktadır (118). DPA ve DEXA yöntemleri yumuşak doku kompozisyonunu belirlemede yani dokulardaki yağ miktarının hesaplanmasında da kullanılabilir. Total ve lokal yağ miktarının hesaplanmasında doğru ve kesin bir yöntemdir (125).

Ölçümler göreceli olarak zaman alıcı olabilir (DPA için 50-90 dakika, DEXA için 10-20 dakika). Yayıdığı radyasyon BT incelemesi ve göğüs radyografisine göre daha düşüktür. Bununla birlikte, DEXA yöntemi intraabdominal yağ dokusu ile cilt altı yağ dokusu arasında ayırım yapamaz (126).

2.8.2. Dolaylı Teknikler :

Gövde ve ekstremitelerin çeşitli yerlerindeki çevre ölçümleri daha çok yağ toplama biçimi hakkında bilgi vermekle beraber toplam vücut yağının kestirilmesinde de kullanılmaktadır (127,129).

1. Deri Kıvrımı Ölçümleri :

İdeal ölçüm dört deri kıvrımından (biceps, triseps, supskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır. Ölçümlerin üç kere tekrarlanıp ortalamasının değerlendirilmesi önerilmektedir. Denklemler ve nomogramlar, deri kıvrım kalınlığının vücut yağına çevrimi için kullanışlıdır. Bununla beraber bazı teknik zorluklar vardır. Bunlar çap pergeli üzerinde oluşturulan basıncın miktarı ve toplam yağ dokusu eşit olmasına rağmen bireyler arasında yağ dağılımının gösterdiği farklılıklardır. Bazı obezlerde yağ dağılımının genel, bazılarında abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez (128,129).

2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ):

Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. Direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir (129). Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir. $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplanır. Genel olarak VKİ'nin 30 kg/m^2 'in üzerinde olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (136). Hazır VKİ cetvellerinin bulunması hesaplama işlerini ortadan kaldırmaktadır. Obezite dışında aşırı adale kütlesi bulunanlarda (örneğin sporcularda) yüksek VKİ değerlerine rastlanabilir (130). VKİ

vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmektedir. Aralarındaki korelasyon katsayısı 0.7-0.8 arasında değişmektedir (131).

3. Bel çevresi, Kalça çevresi, Bel-kalça oranı:

Santral obezite android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite de jinoid obezite olarak adlandırılır. Bel-kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. Bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki ayakta durumda en uzun horizontal çevredir (132). Bel çevresi ölçümü vücut yağını yansıtır ve kemik yapıların çoğunu (omurga hariç), büyük kas kitlelerini kapsamaz. Bu nedenle kişiler arasındaki değişkenlikler hata oranlarını çok etkilemez (132). Bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışı gösterir (133).

Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkidir. Kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin hesaplanmasında sınırlıdır. Kalça çevresini kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkiler (132). Bel ve kalça çevrelerinin oranı metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir (134). Değer 0.72'nin üstünde ise anormaldir ve erkeklerde 1'in, kadınlardaysa 0.9'un üzerine çıkınca komplikasyon oranında artış görülür (135).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışma, Ocak 2009 ile Eylül 2009 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde takipleri yapılan, menopoza girmiş 40 hasta ve premenopozdaki 40 hasta ile yapıldı. Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

3.1.1. Çalışma Grubu

Yaşları 38 ila 58 arasında, menopoza girmiş 40 hasta ile premenopozda 40 hasta çalışmaya alındı. Hasta bilgileri hasta dosyalarından alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlem hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve sözlü olarak katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Olgu Dışlama Kriterleri

Araştırmadan çıkmak isteyen hastalar ile 35 yaş altında veya 65 yaş üstünde olanlar, Diabetes Mellitus hastaları, Hipertansiyon hastaları, lipid düşürücü ilaç kullananlar, steroid kullananlar, gebe olanlar, aşırı obez olanlar (BMI>35), HRT alanlar, cerrahi menopozda olanlar, vücudunda metal implant (protez, pacemaker vb.) bulunanlar ve immün supresyon varlığı (HIV enfeksiyonu, ilaçlar, malign hastalıklar) tespit edilenler çalışmaya alınmadı.

3.1.3. Kontrol Grubu Seçme Kriterleri

Kontrol grubu olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi kadın doğum polikliniğine başvuran hastalardan son adet günü 1 yıldan daha az bir süre olan, adet düzensizlikleri başlayan, vazomotor semptomları olan premenopozda 40 hasta alındı. Katılımcıların sözlü onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

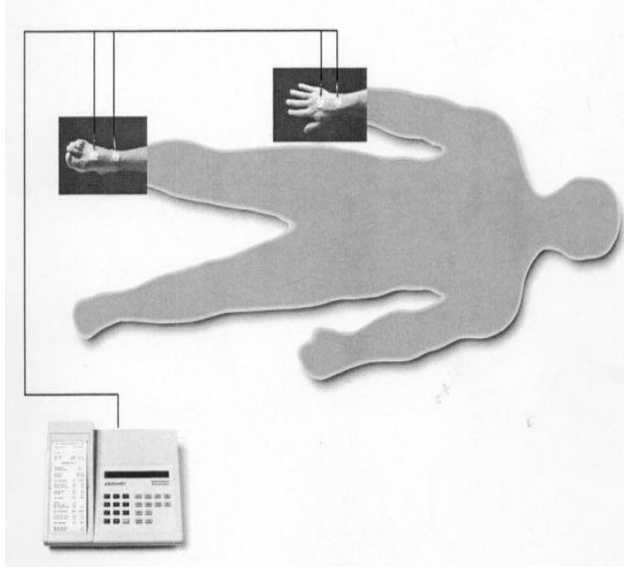
3.2. Vücut Kompozisyon Parametreleri

Kilo ölçümü; baskül ile mümkün olabilecek en ince kıyafetlerle ve ayakkabılar çıkartılarak yapıldı. Boy ölçümü; ayakları çıplak ve bitişik olarak, boy ölçüm cetveline dik vaziyette yaslanırken yapıldı. VKİ = [ağırlık (kg) / boy (m²)] formülü ile hesaplandı. VKİ, 18.5 kg/m² altında olanlar zayıf, 18.5 – 24.9 kg/m² arası olanlar normal kilolu, 25 – 29.9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu, 30 – 39.9 kg/m² arasında olanlar obez ve 40 kg/m² ve üzerinde olanlar morbid obez kabul edildi (136).

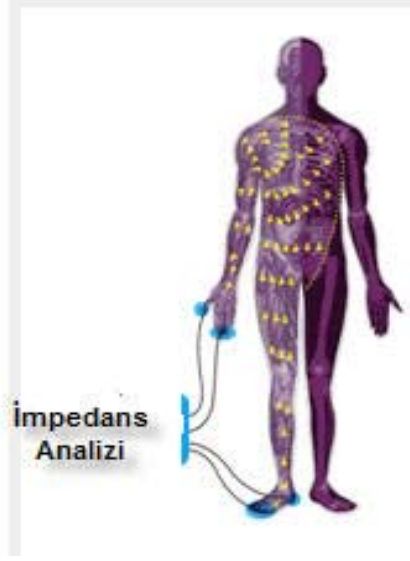
En az 8 saatlik gece istirahati sonrası, aç karnına ve boş mesane ile çalışmaya alınan iki gruba biyoelektrik impedans analizi uygulandı. İşlemden önce Biodynamics BIA 450, USA Bioimpedance Analyzer cihazı kullanıldı. Hastaya bir gün öncesinden 7-8 bardak kadar su içmesi, fazla çay, kahve ve sigara kullanmaması söylendi. Hastanın üzerindeki metal ve süs eşyaları ve varsa büyük metal giyim eşyaları (kemer, cep telefonu gibi) çıkartıldı. Ölçülecek birey elbiseli, fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış vaziyette muayene masasına supin pozisyonda uzatılarak durması istendi. Ölçüm için standart tetrapolar elektrotlar kullanılarak sağ el ve sağ el bileği dorsal yüzüne iki adet elektrot, sağ ayak ve sağ ayak bileği dorsal

yüzüne iki adet elektrot olmak üzere toplam dört adet elektrot yerleştirildikten sonra alet açılarak istenen bilgiler girildi ve ölçüm gerçekleştirildi (Şekil 3.1).

BIA yöntemi ile ölçülen vücut kompozisyonları (vücut yağ oranı (VYO), yağsız vücut kütlesi (LBM), total vücut suyu (TBW), Bazal metabolik hız (BMH) menopozdaki hastalardan oluşan çalışma grubu ile eşleştirilmiş (yaş, kilo, VKİ) premenopozdaki kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.



Şekil 3.1: BIA ölçüm tekniği (Kaynak 102'den alınmıştır)



Şekil 3.2: Tetrapolar BİA metodunda değerlendirilen vücut alanı (Kaynak 102'den alınmıştır)

3.3. Karotis İntima Mediya Kalınlığının (KİMK) Ölçümü

Her bir olgunun KİMK ölçümü Radyoloji Anabilim Dalımızda supin pozisyonda ultrasonografik olarak yapıldı. Ultrasonografik ölçümler General Elektronik Loqic 7 marka 10 MHz lineer prob ile sağ ve sol ana karotis arterin 1 cm proksimali, orta hattı ve distalinden yüzeysel ultrasonografi ile yapıldı. Her karotis arterin proksimal ve distal ölçümlerinin ortalaması alınarak ortalama KİMK olarak kaydedildi.

3.4. İstatistiksel İncelemeler

Verilerin değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, Ortalama ve Standart sapma kullanılmıştır. Gruplar arası değerlendirmede student t testi ve ki-kare testleri kullanılmıştır. Korelasyon için dağılım uygun olmadığından pearson testi uygulandı.

Anlamlılık düzeyi için $P<0.05$ alınmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı.

IV. BULGULAR

Çalışma, yaşları 38 ile 58 arasında değişmekte olan, toplam 80 kadın olgu üzerinde yapılmıştır. Olgular “Premnopoz” (n=40) ve “Postmenopoz” (n=40) olmak üzere iki grup altında incelenmiştir. Premenopozal olguların ortalama yaşı 45.1±4.1’ dir. Postmenopozal olguların ortalama yaşı 51.2±3.9’ dur.

Tablo 4.1 : Demografik Veri Tablosu

	Premenopozal N=40	Postmenopozal N=40	P değeri
Yaş(Yıl)	45.1±4.1	51.2±3.9	<0.001
VKİ(kg/m²)	30.3±4.9	29.2±3.7	0.269
FSH(mIU/ml)	16.6±21.7	60.9±27.4	<0.001
LH(mIU/ml)	12.2±11.2	41.6±7.3	<0.001

Postmenopoz grubunun yaş ortalamaları perimenopoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Yaptığımız araştırmada VKİ değerinin ifade ettiği ölçeklere göre;

VKİ <19 Zayıf,

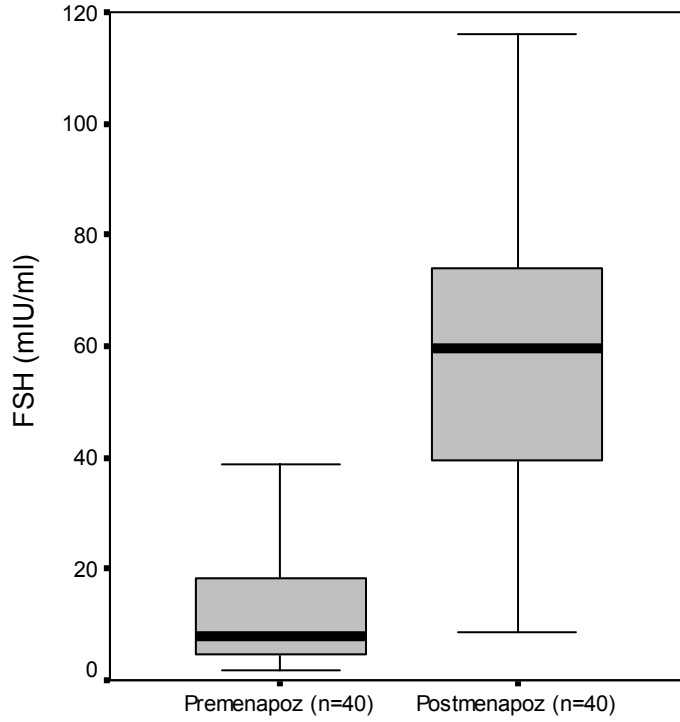
VKİ 19-25 Sağlıklı

VKİ 26-30 Obez

VKİ >30 Morbid obez

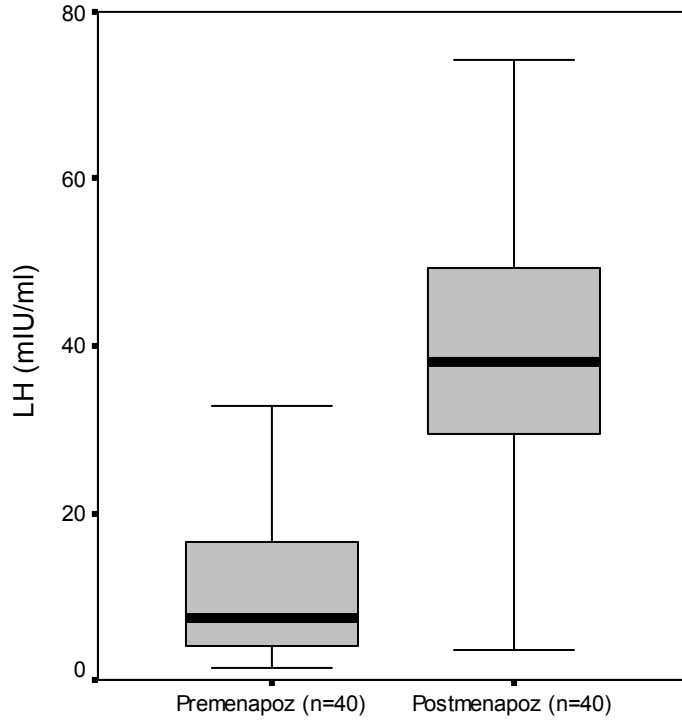
olarak kabul edildi (136) ve buna göre kg/m² oranıyla hesapladığımız hasta VKİ'leri ortalaması premenopoz grubunda 30.3 ± 4.9 kg/m², postmenopoz grubunda 29.2±3.7 kg/m² dir. Premenopoz ve postmenopoz gruplarının VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemistir ($p=0,269$).

Postmenopoz grubunun FSH ortalamaları premenopoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).



Grafik 4.1 : Gruplara göre FSH dağılım grafiği

Postmenopoz grubunun LH ortalamaları premenopoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).



Grafik 4.2 : Gruplara göre LH dağılım grafiği

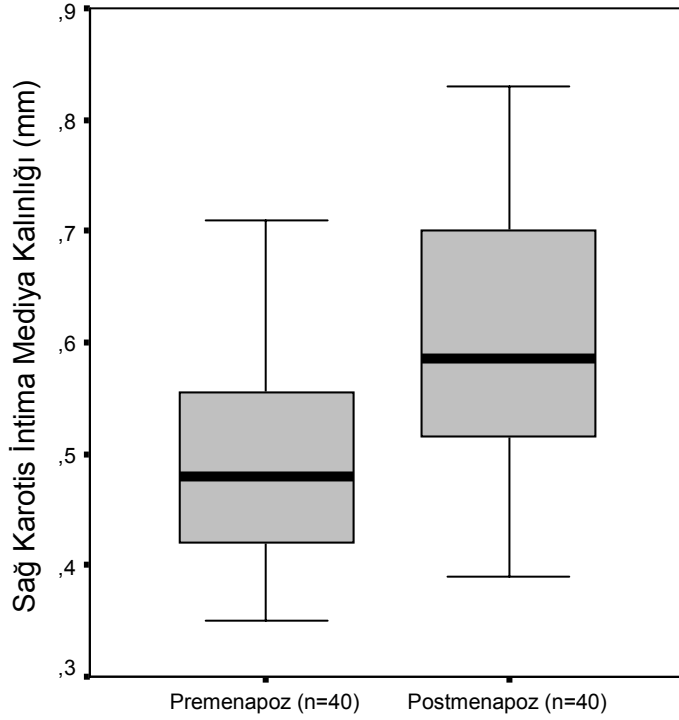
Postmenopozal grupta menopoz süresi 12 ay ile 120 ay arasında değişmektedir. Postmenopozal grupta ortalama menopoz süresi 27.15 ± 26.2 aydır.

Tablo 4.2 : Gruplara Göre Karşılaştırmalar

	premenopoz	Postmenopoz	P değeri
Trigliserid	143±38	194±60	<0.001
HDL	46.8±10.3	38.1±9.0	<0.001
LDL	108±28	134±44	0.003
BMH	1616±192	1476±175	0.001
Sağ KİMK	0.49±0.09	0.60±0.11	<0.001
Sol KİMK	0.48±0.09	0.61±0.11	<0.001
BCM	31.4±10.5	29.9±7.3	0.481
ECM	34.6±9.2	34.7±9.1	0.942
Lean BM	65.4±8.99	64.7±8.6	0.698
Fat Mass (VYO)	34.6±9.0	35.3±8.6	0.703
ECM BCM	1.24±0.57	1.27±0.54	0.823
ICW	52.4±15.1	50.9±12.3	0.643
ECW	48.0±13.7	49.0±12.3	0.728
TBW	100±0	100±0	1
TBW Lean	73.0±3.5	73.2±2.36	0.834
TBW TW	47.8±7.3	47.4±6.9	0.799

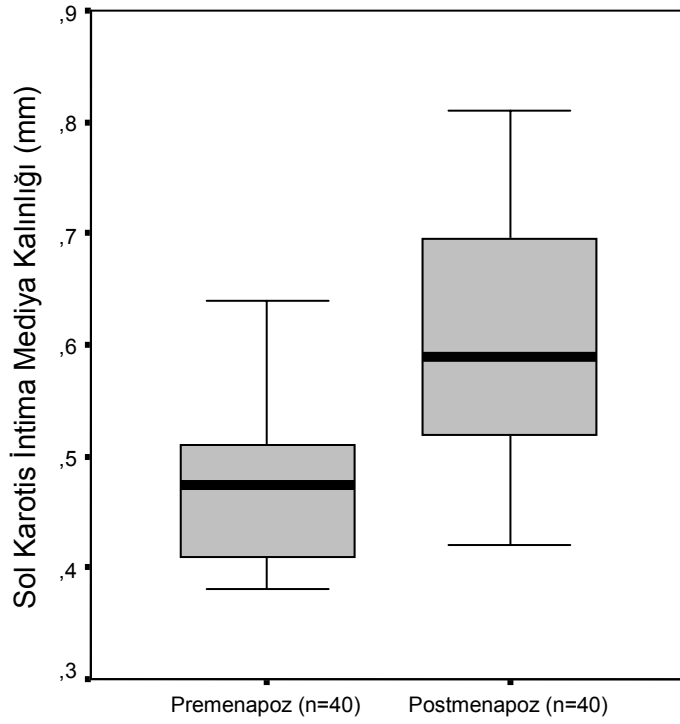
Hem premenopoz hemde postmenopoz grubundaki olguların trigliserid, HDL, Sağ KİMK ve Sol KİMK düzeyleri, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

Postmenopoz grubunun Sağ KİMK ortalamaları premenopoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).



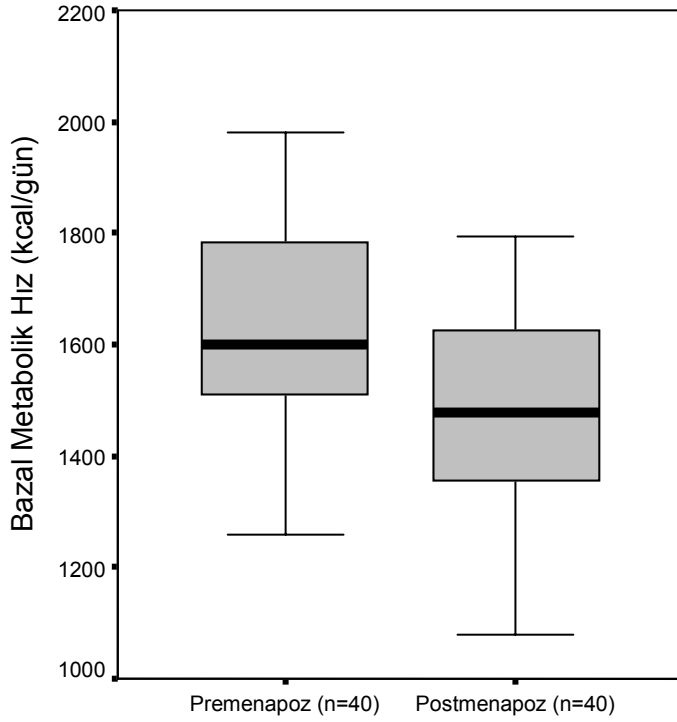
Grafik 4.3 : Gruplara göre Sağ KİMK dağılım grafiği

Postmenopoz grubunun Sol KİMİK ortalamaları premenopoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).



Grafik 4.4 : Gruplara göre Sol KİMİK dağılım grafiği

Postmenopozal hastalarda VYO (35.3 ± 9.0) daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Çalışmamızda hem premenopoz hem de postmenopozal hasta grubunda BİA'ya göre yapılan antropometrik ölçümlerde herhangi bir anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır. Sadece BMH postmenopozal hasta grubunda azalmıştır ($p<0,01$). Bu da bizim çalışmamızı daha değerli hale getirmektedir.

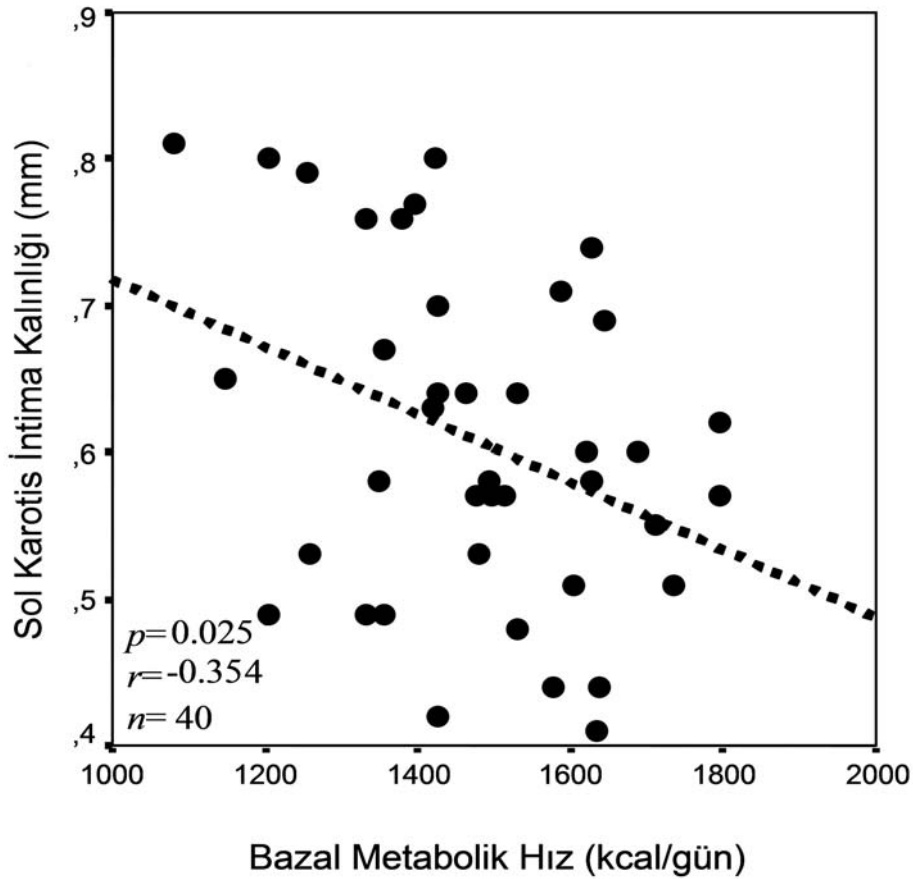


Grafik 4.5 : Gruplara göre BMH dağılım grafiği

Premenopozal grupta BMH ile KİMİK arasında bir korelasyon yoktur. Postmenopozal grupta ise BMR ile hem sağ hemde sol KİMİK arasında negatif korelasyon vardır.

Postmenopozal grupta; BMH ile sol KİMİK arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. ($p= 0,025$).

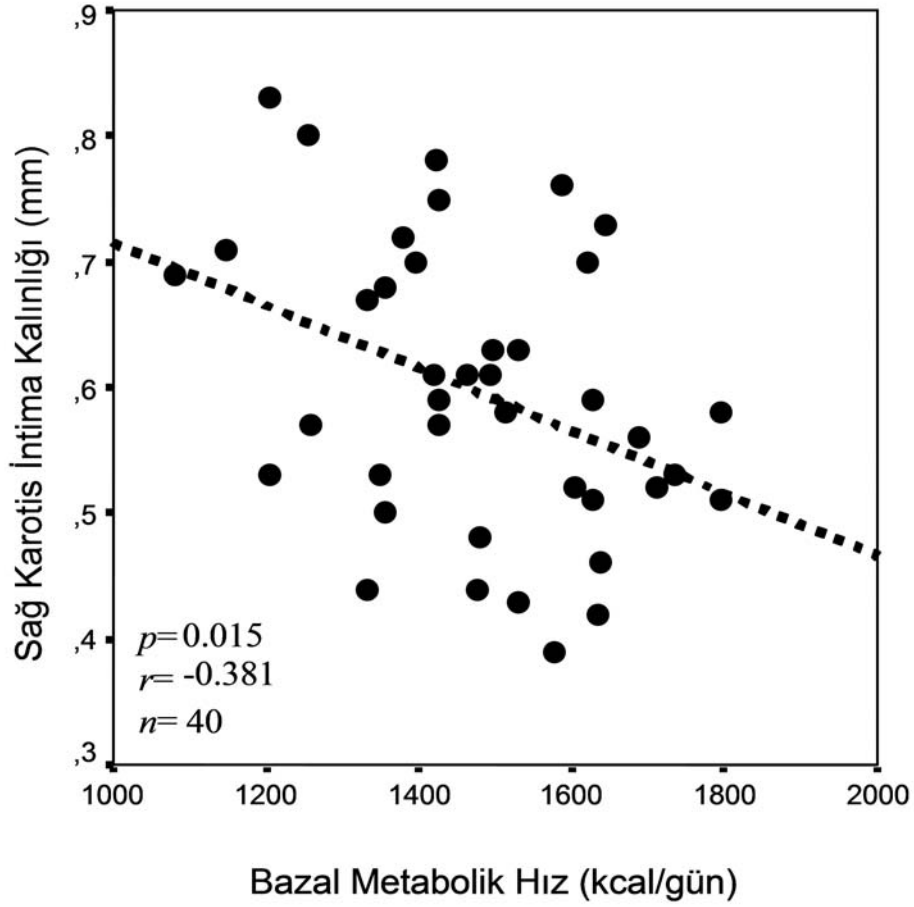
POSTMENOPOZAL GRUP



Grafik 4.6 : Postmenopozal grupta; BMH ile sol KİMİK korelasyon grafiği

Postmenopozal grupta; BMH ile sağ KİMİK arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. ($p= 0,015$).

POSTMENOPOZAL GRUP



Grafik 4.7 : Postmenopozal grupta; BMH ile sağ KİMİK korelasyon grafiği

V. TARTIŞMA

Menopoz, kadın yaşamının reproduktif döneminin sonları ile yaşlılık döneminin başlangıcı arasında klimakteriumda bir nokta olmasına karşın, kadın hayatının en önemli dönüm noktalarından biridir. Son yıllarda ortalama yaşam süresindeki ve standartlarındaki artış, birçok postmenopozal kadını klimakterik semptomların giderilmesine yönelik yardım aramaya yöneltmiştir. Özellikle klimakteriumun geç dönemlerinde ortaya çıkan ve çalışmamızın ana konusu olan kardiovasküler hastalık riskindeki artış mortalite ve morbiditeyi etkileyen ciddi bir problemdir.

Son yüzyılda, özellikle gelişmiş ülkelerde, kadınların yaşam süresinin belirgin bir şekilde uzaması, postmenopozal kadın sayısının artışı ile sonuçlanmıştır. Günümüzde kadınlar yaşamlarının en az üçte birini menopozal dönemde geçirmektedirler. Menopozal kadınların oranı toplam popülasyonun beşte birine ulaşmaktadır (137). 40 yaşın üzerindeki Türk kadınlarının %45'inde VKİ 30 kg/m²'nin üzerindedir. Aynı yaş grubundaki erkeklerin sadece %13'ü obez tanımı kapsamına girer (138). VKİ'nin vücuttaki yağ dokusunun bir göstergesi olduğu kabul edilip, periferik yağ dokularında steroid biyosentezinin kadınlarda menopoz yaşına etkisi olabileceği çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

Son yıllarda geliştirilen BIA yöntemi, insan vücudunda zayıf bir elektriksel akımın geçirgenliğinin belirlenmesine dayanan bir yöntemdir. Elde edilen geçirgenlik bulguları, ilgili formüllerde kullanılarak vücut yağ miktarı, VYO, LBM, TBW miktarı ve oranı belirlenebilmektedir (113,139). Yapılan çalışmalar BIA yöntemi ile elde edilen bulguların, karmaşık yöntemler (dansitometre, total vücut suyu hesaplaması gibi) ile elde edilene benzer

olduğunu desteklemektedir (130,139,140). Ancak vücut kompozisyonunu değerlendirmede BIA yöntemi referans yöntem değildir. BIA'nın çocuk, genç, yaşlı ve sporcu gibi değişik popülasyonlarda güvenilirliği ve geçerliliği çok yüksek olmakla beraber, ölçümler sırasında impedans ve reaktans değerlerini etkileyen hata kaynakları tümüyle belirlenememiştir (141,142). Günün farklı zamanlarında yapılan ölçümler, elektrotların özelliği, yerleştirme pozisyonu, deri sıcaklığı, egzersiz, yeme-içme ve postürel değişim BIA'yı etkileyen faktörlerdir (143, 144). Elektrotların el veya ayak için proksimal olarak 1cm yanlış yerleştirilmesinin rezistans ölçümlerini %2.1 değiştirdiği, her iki ekstremitede hatalı yerleştirmenin ise impedans ölçümlerindeki değişimi ikiye katladığı (%4.1) belirlenmiştir (105). Vücut kompozisyonunda oluşan değişiklikleri saptama ve izlemede kullanılacak, kesin sonuçlar veren pratik yöntemlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızın sonuçları ve literatür bilgileri değerlendirildiğinde bu grup hastalarda BIA yönteminin yararlı olduğu düşünülmektedir.

İnsanlarda enerjinin büyük kısmı bazal metabolizma için harcanmaktadır. Yirmi dört saatlik enerjinin %73'ü bazal metabolizma hızı, %15'i termik etki, %12'si fiziksel aktivite için kullanılır. BMH ise LBM formülü ile hesaplanabilir (102). BIA cihazımız, impedans saptandıktan sonraki hesapları kendiliğinden yapmaktadır. Çalışmamızda BIA yöntemi ile ölçülen ortalama BMH, postmenopozal hastalarda premenopozal hastalara oranla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Hem postmenopozal hemde premenopozal grubun vücut yapısı itibari ile benzer olması bizim çalışmamızı BMH'yi değerlendirme aşamasında daha anlamlı hale getirmiştir.

Perimenopozal dönemdeki kadınların kan lipoprotein düzeylerinin, reproduktif dönemde olan kadınların lipoprotein düzeyleriyle karşılaştırıldığı bir çalışmada, kadınların menopoza geçiş dönemlerinde HDL seviyelerinde azalma, LDL, trigliserid ve kolesterol

seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (145-147). Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların bir kısmı, postmenopozal dönemdeki kadınların lipid profilinin hormon replasman tedavisiyle değişimini araştırmaya yöneliktir. Everson ve ark'ı yaptıkları çalışmada, HRT ile HDL düzeylerinde artış, LDL, VLDL, trigliserid ve kolesterol düzeylerinde azalma olduğunu ifade ederlerken (148,149), Perry ve ark'ı yaptıkları çalışmada, hormon replasman tedavisi alan kadınlarda dört parametrede de (total kolesterol, HDL, LDL ve VLDL) azalma olduğunu görmüşlerdir (150). Postmenopozal dönemdeki kadınlara, östrojen salan vajinal halka uygulaması yapılan bir pilot çalışmada ise serum lipoproteinleri üzerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (151). Wakatsuki ark'ı yaptıkları çalışmada, premenopozal, postmenopozal ve cerrahi menopoza girmiş kadınlardan meydana gelen üç grup oluşturmuşlardır. Bu gruplar arasında, LDL seviyesini postmenopozal ve cerrahi menopoza giren kadınlarda daha yüksek bulurlarken; HDL seviyesinde üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görememişlerdir (152).

Yaptığımız istatistiksel analizde, kan lipid profillerini, premenopozal ve postmenopozal grupta karşılaştırdık. Bizim çalışmamızın verilerine göre; premenopozal gruptaki LDL ve trigliserid değerlerini postmenopozal gruba göre artmış bulduk. HDL değerlerini ise postmenopozal grupta premenopozal gruba göre anlamlı bir biçimde azalmış bulduk.

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ateroskleroz ile ilişkili hastalıklar dünya çapında, 45 yaş altı nüfusun en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaş üstü nüfusta ise birinci sıradaki ölüm sebebidir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli etkeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, ateroskleroza organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını

saptayabilmek için birçok yöntem geliştirmektedirler. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik dönemindeki en önemli değişiklikler, tüm arteryel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve KİMK'de artmadır (155). Endotelial disfonksiyon ve KİMK'deki artma, basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilirler. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir. Distal ana karotis arterde, KİMK'in non-invazif B-mode USG ile ölçümü klinik koroner hadiseler için iyi bir belirteçtir ve aterosklerozun ilerlemesini ve gerilemesini takip için epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda kullanılan non-invaziv bir yöntemdir (156, 157).

Menopozla beraber değişen hormon tablosunun, lipid profili üzerine etkisiyle, kardiyovasküler hastalık insidansını dolaylı olarak arttırdığı gerçeğini ortaya koymak ve bu gerçeğin hormon replasman tedavisi ile etkileşimini değerlendirmek için incelenen parametrelerden biri; karotis arterin ultrasonografik doppler uygulamasıdır. Menopozda meydana gelen hormonal ve kan lipid profilindeki değişikliklerin koroner arter üzerindeki hemodinamik etkilerini araştıran çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar HRT ile kombine edilerek düzenlenmiştir (158-160). Karotis artere yönelik çalışmalar iki grupta değerlendirilebilir. İlki karotis arterin morfolojik yapısındaki değişimlerin araştırıldığı çalışmalardır. Bu araştırmalarda, karotis arterin KİMK'i B-mod ultrasonografi ile ölçülmüş, bu ölçümün HRT ile (161,162) veya endojen postmenopozal hormonlarla (163-166) değişimi incelenmiştir. İkinci grupta ise, karotis arterinin Doppler incelemeleri yapılmıştır. Bu ölçeğin kullanıldığı çalışmalarda ise, postmenopozal dönemde kullanılan HRT ile internal karotis arter impedansında azalma saptanmış ve bunun serebrovasküler hastalık insidansını azaltmaya yararlı etkileri olabileceği üzerinde durulmuştur (167-169). Bu görüşten yola çıkarak yaptığımız çalışmada, karotis intima kalınlığı B-mod ultrasonografi ile hem sağ hemde sol karotis arterde karşılaştırmalı olarak ölçüldü. Bizim çalışmamızda ise postmenopozal

gruptaki kadınların premenopozal gruptakilere göre KİMK'inin, hem sağ karotis arter hem de sol karotis arterde anlamlı derecede arttığını tespit ettik.

Karotis arterlerin incelenmesi ve intima-mediya ölçülmesi ile, koroner damarlarda subklinik ateroskleroz varlığı güvenilir bir şekilde öngörülebilir. B-mod ultrason ile yapılan bu yöntem, emin ve nisbeten ucuz bir yöntemdir. İntima-mediya oranının yüksekliği, gelecekteki miyokard infarktüsü ve inme riski için bağımsız bir faktördür (170). Kim ve ark, premenopozal ve postmenopozal hastalarda subklinik aterosklerozun sigara, hipertansiyon, trigliseridler, vücut kitle indeksi gibi risk faktörleri ile ilişkisini incelemişlerdir. Burada premenopozal risk faktörlerinin subklinik ateroskleroz ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (104). Bizim çalışma gruplarımızda bu risk faktörleri olmamasına rağmen, postmenopozal gruptaki hastaların KİMK'inin artışı, subklinik ateroskleroz gelişmesi riskini arttırmış görünüyor.

Anand ve ark'ı, erken dönemde aterosklerozun görüntülenmesi için yaptıkları çalışmada; Karotis intima mediya kalınlığının, subklinik KAH 'nın göstergesi olduğunu ve bunu karotis arter ultrasonografisi ile değerlendirmenin mümkün olabileceğini görmüşlerdir (154). Ruby ve ark'ı obez postmenapozal hastalarda yaptıkları çalışmada, karotis intima mediya kalınlığı artışının, subklinik ateroskleroz için bağımsız bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir (153). Biz çalışmamızda; KİMK'in, postmenopozal dönemde tek başına en çok etkileyen faktörü araştırdık ve yapılan analizlerde BMH ile hem sağ hem de sol karotis arter intima mediya kalınlığı arasında negatif bir korelasyon olduğunu gördük. Yaptığımız lineer regresyon analizinde KİMK'i en çok etkileyen faktörün BMH olduğunu saptadık (p:0.027, β coefficient: -0.455) ve çıkan sonucu şu şekilde yorumladık; Subklinik aterosklerozun postmenopozal dönemde en önemli nedenlerinden biri BMH'nin azalması olabilir.

Sonuç olarak biz, postmenapozal hasta grubunda BMH'yi anlamlı derecede düşük, KİMK'i anlamlı derecede yüksek bulduk. BMH'nin azalması, subklinik aterosklerozisin etyopatogenezinde önemli bir etkendir. Postmenapozal hastalarda BMH'nin azalması, KİMK'in artışı ile ilişkilidir, çünkü BMH ile KİMK arasında bağımsız bir ilişki vardır. Bununla birlikte subklinik aterosklerozda BMH'nin patofizyolojik rolünü aydınlatmak için daha geniş gruplar içinde klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, toplumumuzun önemli bir bölümü menopozla beraber gelen birtakım riskler altındadır. Bu risklerin en önemlilerinden olan subklinik aterosklerozisin getireceği uzun dönem sağlık riskleri günümüzde tanımlanmıştır. Bu grup hastaların takiplerinde, vücut kompozisyonunda oluşan değişiklikleri saptama ve izlemede kullanılacak, kesin sonuçlar veren yöntemlere ihtiyaç vardır. Gittikçe geliştirilen modellerinin, hesapları kendiliğinden yapması, daha ucuz, daha küçük ve daha hafif aletler halinde pazarlanmaları, BIA yönteminin poliklinik ve alan çalışmalarında kullanılmasını yaygınlaştırmaktadır. Çalışmamızın sonuçları ve literatür bilgileri değerlendirildiğinde, bu grup hastalarda yöntemin yararlı olduğunu düşünmekteyiz. Bununla beraber yöntemdeki sonuçları etkileyebilen hata kaynaklarının varlığı göz önüne alınmalıdır. Bu konuda yapılacak yeni araştırmalar sonrasında yöntemin standardizasyonunun yapılmasının ve klinik kullanımındaki limitlerin tespit edilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

1) BIA yöntemiyle elde edilen antropometrik verilerden sadece BMH iki grup arasında farklılık gösterdi. Diğer ölçümler iki grupta da benzerdi. Özellikle obezite antropometrik ölçümleri değiştirdiğinden, her iki grupta da obez hastalar çalışma dışı bırakıldığı için BIA'nın bizim çalışmamız için daha hassas sonuçlar verdiği görüşündeyiz.

2) Postmenopozal hasta grubunda BMH'nin premenopozal gruba göre azaldığını gördük.

3) KİMK'in postmenopozal grupta premenopozal gruba göre anlamlı bir artış gösterdiğini gördük.

4) Hem BMH'nin azalması hem de KİMK'in artışı, postmenopozal hasta grubunda subklinik ateroskleroza yatkınlığın bir göstergesi olduğu görüşündeyiz.

5) KİMK'i en çok etkileyen bağımsız faktörün BMH olduğunu saptadık. Daha önceden yapılan çalışmalarda KİMK'in subklinik aterosklerozun göstergesi olabileceği bir çok kez vurgulanmıştır. Bu nedenle subklinik aterosklerozun takibinde postmenopozal grup hastalarda BMH'nin ölçülmesinin yararlı olabileceği görüşündeyiz.

VIII. KAYNAKLAR

1. Varma GS, Karadağ F, Oğuzhanoğlu NK, Özdel O, Kökten S. Menopoz: Klimakterik belirtiler ve cinsel doyum arasındaki ilişki, Yeni Symposium 2006; 44: 182-188.
2. Menopozdaneleroluyor? http://www.jinemed.com.tr/yonetici/my_documents/my_files/jine-bulten-221.pdf 06.04.2007.
3. Tortumluoğlu G, Erci B. Klimakterik dönemdeki kadınların sağlık davranışları ve menopoza ilişkin tutumlarının menopozal yakınmalar üzerine etkisi, Atatürk Üniv. HYO Dergisi, 2003; 6: 77-90.
4. Gürkan ÖC. Menopoz semptomları değerlendirme ölçeğinin Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerliliği, Hemşirelik Forumu Dergisi, Mayıs-Haziran 2005:30-35.
5. Schneider HPG, Heinemann LAJ, Thiele K. The menopause rating scale (MRS), cultural and linguistic translation in to english. Public Health: The Menopause Rating Scale (MRS), (2002) 10.1072/L0305326.
6. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, et al. Body fat distribution and steroid hormone concentration in obese adolescent girls before and after weight reduction. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3469-3475
7. Hendler RG, Welle SL, Statt MC, et al. The effects of weight reduction to ideal body weight on body fat distribution. Metabolism 1995; 44: 1413-1416.
8. Jonathan S. Berek, Çeviri Editörü: Doç. Dr. Ahmet Erk, Novak Jinekoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; s:1109-39.
9. Rossella E. Nappi, Kathrin Wawra, Sonja Schmitt. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. 1: Gynecol Endocrinol. 2006 Jun;22(6):318-23.
10. S, Toniolo D. Semin X chromosome gene and premature ovarian failure. Reprod Med. 2000; 18 (1) : 51-7
11. Hee J, MacNaughton J, Bangah M, Burger HG. Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, estradiol ve progesterone. Maturitas 1993 Dec; 18 (1) : 9-20.
12. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. 1: Fertil Steril. 1994 Jul; 62(1):20-7.

13. Knab DR. Estrogen and endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Surv.* 1977 May;32(5):267-81.
14. Prof.Dr. Turgay Atasü, Prof. Dr. Sezai Şahmay. *Jinekoloji (Kadın Hastalıkları), Nobel Tıp Kitabevleri*, 2001, s: 657 – 74.
15. Pawlak KJ, Wiebe JP. Regulation of estrogen receptor (ER) levels in MCF-7 cells by progesterone metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Jun 22; 107(3–5):172-9.
16. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ. Regulation of estrogen receptor (ER) levels in MCF-7 cells by progesterone metabolites. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):3040-43.
17. Schwenkhagen A. Hormonal changes in menopause and implications on sexual health. *J Sex Med.* 2007 Mar;4 Suppl 3:220–6
18. Von Schoultz B. Androgens and the breast. *Maturitas.* 2007 May 20;57(1):47–9.
19. Dennerstein L, Wood C, Hudson B, Burrows G. Clinical features and plasma hormone levels after surgical menopause. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1978 Aug;18(3):202-5.
20. Hendrix SL. Bilateral oophorectomy and premature menopause. *Am J Med.* 2005 Dec 19;118 Suppl 12B:131-5.
21. Arlt W. . Androgen replacement therapy in women. *Curr Opin Investig Drugs.* 2005 Oct;6(10):1028-36.
22. Dafopoulos KC, Kotsovassilis CP, Milingos SD, Kallitsaris AT, Georgadakis GS, Sotiros PG, Messinis IE. . FSH and LH responses to GnRH after ovariectomy in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jan;60(1):120-4.
23. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, Milgrom E, Schaison G. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):5060–6.
24. Zhang YW, Chen WL, Yu Q, Song YH, Zhou J, Zhang DY. Study on serum inhibin concentrations in women during menopausal transition. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2003 Feb;38(2):98–101.
25. O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW. Menstrual cycle variability and the perimenopause. *Am J Hum Biol.* 2001 Jul-Aug;13(4):465–78.
26. Barnard RM, Kronenberg F, Downey JA. Effect of fever on menopausal hot flashes. *Maturitas.* 1992 Mar;14(3):181–8.

27. Tatarzyn IV, Meldrum DR, Lu KH, Frumar AM, Judd HL. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979 Jul;49(1):1524.
28. Kronenberg F. . Menopausal hot flashes: Randomness or rhythmicity. *Chaos.* 1991 Oct;1(3):271–8.
29. Melby MK. Vasomotor symptom prevalence and language of menopause in Japan. *Menopause.* 2005 May-Jun;12(3):250–7.
30. Dormire SL, Reame NK. Menopausal hot flash frequency changes in response to experimental manipulation of blood glucose. *Nurs Res.* 2003 Sep-Oct;52(5):338–43.
31. Gambone J, Meldrum DR, Laufer L, Chang RJ, Lu JK, Judd HL. Further delineation of hypothalamic dysfunction responsible for menopausal hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984 Dec;59(6):1097–102.
32. Pinkerton JV, Zion AS. Vasomotor symptoms in menopause: where we've been and where we're going. *J Womens Health (Larchmt).* 2006 Mar;15(2):135-45.
33. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):97-106.
34. Barton D, Loprinzi C, Wahner-Roedler D. Hot flashes: aetiology and management. *Drugs Aging.* 2001;18(8):597-606.
35. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. The Effect of Vitamin E on Hot Flashes in Menopausal Women. *Gynecol Obstet Invest.* 2007 Jul 30;64(4):204–7.
36. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, Fidler P, Stella PJ, Swan DK, Vaught NL, Novotny P. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):495-500.
37. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, Pierce HI, Dragalin V, Morrow GR. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med.* 2000 May 16;132(10):788-93.
38. Carroll DG. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am Fam Physician.* 2006 Feb 1;73(3):457-64.
39. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006 May 3;295(17):2057-71

40. Carpenter JS, Neal JG, Payne J, Kimmick G, Storniolo AM. Cognitive-behavioral intervention for hot flashes. *Oncol Nurs Forum*. 2007 Jan;34(1):37.
41. Van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas*. 2002 Jul 25;42(3):187-93.
42. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jul 9;290(2):207-14.
43. Kalay AE, Demir B, Haberal A, Kalay M, Kandemir O. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause*. 2007 Mar-Apr;14(2):223-9.
44. Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, Senf J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause*. 2006 Jul-Aug;13(4):568-75.
45. Albertazzi P, Bottazzi M, Purdie DW. Gabapentin for the management of hot flashes: a case series. *Menopause*. 2003 May-Jun;10(3):214-7.
46. Andersen ML, Bittencourt LR, Antunes IB, Tufik S. Effects of progesterone on sleep: a possible pharmacological treatment for sleep-breathing disorders? *Curr Med Chem*. 2006;13(29):3575-82.
47. Anttalainen U, Saaresranta T, Aittokallio J, Kalleinen N, Vahlberg T, Virtanen I, Polo O. Impact of menopause on the manifestation and severity of sleep-disordered breathing. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(11):1381-8.
48. Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med*. 2006 Jun 26;166(12):1262-8.
49. Manonai J, Chittacharoen A, Theppisai U. Effect of estradiol valerate and levonorgestrel on vaginal health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Aug 10;115(2):190-3.
50. Smith P, Heimer G, Lindskog M, Ulmsten U. Oestradiol-releasing vaginal ring for treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Maturitas*. 1993 Mar;16(2):145-54.
51. Simunić V, Banović I, Ciglar S, Jeren L, Pavčić Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003 Aug;82(2):187-97.
52. Kalogeraki A, Tamiolakis D, Relakis K, Karvelas K, Froudarakis G, Hassan E, Martavatzis N, Psaroudakis E, Matalliotakis J, Makrigiannakis A, Koumantakis E, Delides

- Cigarette smoking and vaginal atrophy in postmenopausal women. *In Vivo*. 1996 Nov-Dec;10(6):597-600.
53. Watkins WJ, Umbers AJ, Woad KJ, Harris SE, Winship IM, Gersak K, Shelling AN. Mutational screening of FOXO3A and FOXO1A in women with premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5):1518-21.
54. Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, Testa G, Alagna F, Nicolosi A, Caliari I, Taborelli M, Tibiletti MG, Dalprà L, Crosignani PG. Premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol*. 2000 Mar 30;161(1-2):53-7.
55. Prof. Dr. Sezai Şahmay. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği. Postmenopozal Ürogenital Atrofi. 16 Aralık 2006.
56. Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: implications for treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(6):371-8.
57. Bensaleh H, Belgnaoui FZ, Douira L, Berbiche L, Senouci K, Hassam B. Skin and menopause. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006 Dec;67(6):575-80.
58. Casadesus G, Garrett MR, Webber KM, Hartzler AW, Atwood CS, Perry G, Bowen RL, Smith MA. The estrogen myth: potential use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs R D*. 2006;7(3):187-93.
59. Maki P, Hogervorst E. The menopause and HRT. HRT and cognitive decline. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;17(1):105-22.
60. Gohlke-Bärwolf C, von Schacky C. Role of hormone-replacement therapy for prevention of coronary artery disease in women. *Z Kardiol*. 2005;94 Suppl 3:III/74-8.
61. Hulley S. Estrogens should not be initiated for the secondary prevention of coronary artery disease: a debate. *Can J Cardiol*. 2000 Aug;16 Suppl E:10E-12E.
62. Gülfizar Sözeri Varma, Nalân Kalkan Oğuzhanoglu, Filiz Karadağ, Osman Özdel, Tarkan Amuk. Doğal ve Cerrahi Menopozda Depresyon ve Anksiyete Düzeyleri ile Cinsel Doyum Arasındaki İlişki. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2005;8(3):109-15.
63. Prof.Dr. Turgay Atasü, Prof. Dr. Ümit Özekici, Doç. Dr. Nezih Hekim; Menopoz – Tedavisi ve Kanseri, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.
64. Ying SY. Inhibins and activins: chemical properties and biological activity. *Proc Soc ExpBiolMed*. 1987Dec;186(3):253-64
65. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Facchini V, Volpe A, Alessandrini G. Increase of proopiomelanocortin-related peptides during subjective menopausal flushes. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Aug 1;149(7):775-9.

66. Harris-Yitzhak M, Harris A, Ben-Refael Z, Zarfati D, Garzosi HJ, Martin BJ. Estrogen-replacement therapy: effects on retrobulbar hemodynamics. *Am J Ophthalmol.* 2000 May;129(5):623-8.
67. Mine Yurdakul, Aslı Eker, Derya Kaya. Menopozal Dönemdeki Kadınların Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. 2007: 21 (5): 187 - 93
68. Dr. İbrahim Oğuzülgen, Doç. Dr. Levent Peşkiricioğlu. Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu. S:253-8.
69. Prof. Dr. Abdullah Turfanda, Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği, 16 Aralık 2006.
70. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SSC. Endocrine function of the postmenopausal ovary concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 1020
71. Mandel FP, Davidson BJ, Erlik Y, et al. Effects of progestins on bone metabolism in postmenopausal women. *J Reprod Med* 27:511, 1982
72. Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, Boon NA. Davidson's Principles and Practice of Medicine 18. edition 1999 Chapter 11, pp 749-9
73. Wells PNT. Doppler ultrasound in medical diagnosis. *BJR*; 62: 399-420, 1989
74. Casiglia E, Ginocchio G, Tikhonoff V, D'Este D, Mazza A, Pizziol A, Pavei A, Ambrosio GB, Piccoli A, Pessina AC. Blood pressure and metabolic profile after surgical menopause: comparison with fertile and naturally-menopausal women. *J Hum Hypertans.* 2000 Dec;14(12):799-805
75. Rice MM, Graves AB, Mc Curry SM, Larson EB. Estrogen replacement therapy and cognitive function in postmenopausal women without dementia. *Am J Med* 1997-103 (3A):26-35,
76. Sarrel PM. Psychosexual effects of menopause: role of androgens. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Mar;180(3 Pt 2) :S319-24
77. Das N, Kay VJ, Mahmood TA. Current knowledge of risks and benefits of prophylactic oophorectomy at hysterectomy for benign disease in United Kingdom and Republic of Ireland *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 109 (2003) 76-79
78. Gosden RG. Follikular status at menopause. *Hum Reprod* 2:617, 1987
79. Reynolds RF, Obermeyer Cm. Age at natural menopause in Beirut, Lebanon: the role of reproductive and lifestyle factors. *Ann Hum Biol.* 2001 Jan-Feb;28(1):21-9
80. Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT. Effects of long-term estrogen replacement therapy: I. Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol* 133:525, 1979

81. Stachowiak G, Polac I, Wozniak P, Pertynski T, Pawlowicz P, Jedrzejczyk S, Makula A. Evaluation of coagulation and fibrinolysis systems in women at peri- and postmenopausal age qualified for hormone replacement therapy. *Ginekol Pol.* 2000 Sep;71(9) :1110-4
82. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, Milgrom E, Schaison G. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland *J Clin Endocrinol Metab*, Oct 2001, 86(10): 5060-5066
83. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, Ouslander JG, Kahn B, Ganz PA. Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. *Climacteric.* 1999 Sep;2(3) :197-204
84. Arıncı K, Elhan A, *Anatomi Cilt 2*, Ankara, Güneş Kitabevi, 1995, 28-49
85. Snell RS. *Clinical Anatomy for Medical Student*. Chapter 11. The Head and Neck, little Brown, Boston, 1992, 717-940.
86. Williams Pl, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy*, 37th ed. Churchill Livingstone, Norwich, England, 1989, 734-49
87. Sobotta *Atlas of Human Anatomy*. Vol 2, Putz R, Pabst R eds, 12th Eng. Ed. Urban Schwarzenberg. Munich, 1994,116
88. Taveras JM, Ferruci JT. *Radiology Diagnosis İmaging Intervention JB*, revised edition, Chapter 32, 3: Lippincott Company, 1990
89. Wells PNT. Doppler Ultrasound in medical diagnosis. *BJR*; 62: 399- 420,1989
90. Burns PN. The physical principles of Doppler and spectral analysis; *J Clin Ultrasound*; 15: 567-90, 1987
91. Oğuz M, Aksungur EH. *Ultrasonografi 1997 baskısı sayfa 9-12.*
92. Tuncel E. *Klinik Radyoloji . 1. Bölüm temel tanı yöntemleri. Güneş- Nobel Kitabevleri*, Bursa 1994, 72-88
93. Rumack CM, Wilson RS, Charboneau JW, *Diagnosis Ultrasound*. The extracranial cerebral vessels. Chapter; 30: 642-666
94. Oğuz M, Aksungur EH. *Ultrasonografi 1997 baskısı sayfa 243-5*
95. Mihmanlı V, Mihmanlı I, Atakir K, Kantarcı F, Aydın T, Sengün Y, Uysal O. Carotid intima-media thickness in surgical menopause: women who received HRT versus who did not *Maturitas* 42 (2002) 37-43
96. Mack WJ, Slater CC; Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause *Fertil Steril* (2004) August Vol.82 No.2

97. Mihmanlı V, Mihmanlı I, Kantarcı F, Aydın T, Yılmaz MH, Ogut G. Carotid pulsatility indices in surgical menopause. *Atch Gynecol Obstet* (2002) 266:96-100
98. Rosano GMC, Graziottin A, Fini M. Cardioprotective effect of ovarian hormones and the HERS in perspective *Maturitas* 34 (2000) S3-S10
99. Leo VD, Matca AL, Orlandi R, Crippa D, Setacci C, Petraglia F. Effects of estradiol alone or in combination with cyproterone acetate on carotid artery pulsatility index in postmenopausal women *Maturitas* 46 (2003) 219-224
100. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989; 73: 161 -84.
101. Alikashiöglu A, Yordam N. Obez çocuğun belirlenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1996; 17: 341-55.
102. Gündaağ M. Őiřmanlıđın Tedavisinde Kullanılan Bilimsel Diyetler. Şişmanlık Őeřitli Hastalıklarla Etkileşimi ve Diyet Tedavisinde Bilimsel Uygulamalar, Arslan, P(ed.), Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını:4, Ankara, 1993.
103. Wadden AT, Stunkard JA. Obezite Tedavi El Kitabı Türkęesi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
104. Kim Sutton-Tyrrell, DrPH; Holly C. Lassila, DrPH; Elaine Meilahn, PhD; Clareann Bunker, PhD; Karen A. Matthews, PhD; Lewis H. Kuller, MD, DrPH (*Stroke*. 1998;29:1116-1121.)
105. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. İmpedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev* 1990; 18: 193-224.
106. Houtkopper LB, Lohman TG, Going SB, et al. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. NIH Technology Assessment Conference. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 436-48.
107. Chumlea WC, Guo SS. Bioelectrical İmpedance and body composition: Present status and future directions. *Nutr Rev* 1994; 52: 123-31.
108. Nunez C, Gallogher D, Visser M, et al. Biompedance analysis: Evaluation of leg to leg system based on pressure contact food-pad electrodes. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 524-31.
109. Tan YX, Nunez C, Sun YG. New electrode system for rapid whole body and segmental bioimpedance assessment. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 1269-73.
110. Kushner RF, Guidivaka R, Scholler DA. Clinical characteristics influencig bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 423-7.

111. Mendez J, Lukaski HC. Variability of body density in ambulatory subjects measured on different days. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 78-81.
112. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 871-85.
113. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987 ;46: 537-56.
114. Guo SS, Chumlea WC, Cookram DB. Use of statical methods to estimate bodycomposition. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 428-35.
115. Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J, et al. Chemical determination of human body density in vivo. Relavence to hydrosensitometry. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1282-89.
116. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. Sonography detection of small intraabdominal fat variations. *Int J Obes* 1991; 15: 847-52.
117. Armellini F, Zamboni M, Rabbi R, et al. Total and intraabdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Med* 1993; 17: 209-14.
118. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. *Int J Obesity* 1993; 17: 187-96.
119. Seidell JC, Bakker CJG, Van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution. A comparission between computed tomography and 1.5 T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 953-57.
120. Fox K, Peters D, Armstrong N, et al. Abdominal fat deposition in 11 year old children. *Int J Obes* 1993; 17: 11-16.
121. Gray DS, Fujika K, Coletti PM, et al. Magnetic resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 623-27.
122. Despre's JP, Prudhomme D, Pouliot MC, et al. Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 471-77.
123. Saunders NH, Al-Zeibak S, Ryde SJS, et al. The composition of weight loss in dieting obese females by electrical methods. *Int J Obes* 1993; 17: 317-22.
124. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. *Int J Obesity* 1993; 17: 187-96.
125. Gotfredsen A, Jensen J, Borg J, et al. Measurement of lean body mass and total body fat using dual photon absorptiometry. *Metabolism* 1986; 35: 88-93.

126. Svedsen OL, Hassager C, Bergmann I, et al. Measurement of abdominal fat in postmenopausal women by dual energy X-ray absorptiometry and anthropometry. Comparison with computerized tomography. *Int J Obes* 1993; 17: 45-51.
127. Lohman TG. Skinfolts and body density and their relation to body fatness: A review. *Hum Biol* 1981; 53: 181-225.
128. Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. *J Appl Physiol* 1970; 28: 221-2.
129. Black D, James WPI, Besser GM. *Obesity* J R Coll Physicians London. 1983; 17: 5-65.
130. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, et al. Lean body mass estimation by electrical impedance analysis. A four site cross validation study. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 7-14.
131. Garrow JS, Webster J. Qutelet's index (W/H^2) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985; 9: 147-53.
132. Tagliaferri M, Berselli EM, Calo G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: Relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition and lipid profile. *Obesity Research* 2001 ;9: 196-201.
133. Kopelman PG, Dunitz M. *Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi*. 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul; 2003.
134. Lapidus L, Bengtson C, Larsson B, et al. 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. *BMJ* 1984; 289: 1261-63.
135. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution and relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 83-109.
136. WHO. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997.(Geneva: World Health Organisation, 1998; WHO/NUT/NCD/98:1.
137. Gelety TJ, Judd HL. Menopause : new indications and management strategies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 4: 346, 1992
138. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. *Menopoz ve osteoporoz 2000*, İstanbul. Bölüm 1, sayfa 1-7
139. Lukaski HC, Johnson PE, Lykken GJ, et al. Assesment of fat free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 810-817.
140. Baumgartner RN, Chumlea C, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 16-23.
141. Berneis K. & Keller U. Bioelectrical impedance analysis during acute changes of extracellular osmolality in man. *Clin Nutr* 2000: 19(5), 361-6.

142. Koulmann N, Jimenez C, Regal D, et al. Use of bioelectrical impedance analysis to estimate body fluid compartments after acute variations of the body hydration level. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(4): 857-64.
143. Oshima Y, & Shiga T. Within-day variability of whole-body and segmental bioelectrical impedance in a standing position. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60, 938–41.
144. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, Milgrom E, Schaison G. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland *J Clin Endocrinol Metab*, Oct 2001, 86(10): 5060-5066
145. Hall G, Collins A, Csemiczky G, Landgren BM. Lipoproteins and BMI: a comparison between women during transition to menopause and regularly menstruating healthy women *Maturitas* 41 (2002) 177-185
146. Gower BA, Nagy TR, Goran MI, Toth MJ, Poehlmen ET. Fat distribution and plasma lipid protein concentrations in pre and postmenopausal women. *Int J Obes Metab Disord*. 1998; Jul 22(7) : 605-11
- 147: Kim CJ, Kim TH; Ryu WS, Ryoo UH, Influence of menopause on high density lipoprotein- cholesterol and lipids. *J Korean Med Sci*. 2000 Aug; 15(8):380-6
148. Everson SA, Matthews KA, Guzick DS, Wing RR, Kuller LH. Effects of surgical menopause on psychological characteristics and lipid levels: the healthy Women Study. *Health Psychol*. 1995 Sep; 14(5): 435-43
149. Vehkavaara S, Silveria A, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hottova O, Hamsten A, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 2001 Apr; 85(4):619-25
150. Perry W, Wiseman RA. Combined oral estradiol valerate/norethisterone treatment over 3 years in postmenopausal women: effects on lipids, coagulation factors, haematology and biochemistry. *Maturitas* 2002 Jun 25; 42(2):157-64
151. Farish E, Barnes JF, Rankin M, Hart DM. Effects on climacteric symptoms, bone and lipoprotein metabolism of hormone replacement therapy delivered by estradiol releasing intravaginal rings: a pilot study. *Climacteric*. 2003 Sep; 6(3):211-20
152. Wakatsuki A, Sagara Y, Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol*. 1995 Apr; 85(4):523-8
153. Yu Ruby, Ho SS, Woo JL, Ahuia AT. Association of general and abdominal obesity and metabolic syndromes with subclinical atherosclerosis in asymptomatic Chinese postmenopausal women. *Menopause* 2008 Jan-Feb; 15 (1) :185-92

154. Anand DV, et al. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects, *European Heart Journal* 2006;27:905-912
155. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987; 316:1371-1375
156. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28:348- 353
157. Reinehr T, Kiess W, Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: Relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55:113- 118
158. Henderson BE, Ross RK; Lobo RA, et al. Re-evaluating the role of progestin therapy after menopause. *Fertil Steril* 49(Supp):95; 1988
159. Mecuro G, Zoncu S, Saiu F, Mascia M, Melis GB, Rosana GMC. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis *Maturitas* 47 (2004) 131-138
160. Rosano GMC, Graziottin A, Fini M. Cardioprotective effect of ovarian hormones and the HERS in perspective *Maturitas* 34 (2000) S3-S10
161. Matthews KA, Kuller LH, Tyrell KS, Chang YF. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke* May 2001;32:1104-1111
162. Mihmanlı V, Mihmanlı I, Atakir K, Kantarcı F, Aydın T, Sengün Y, Uysal O. Carotid intima-media thickness in surgical menopause: women who received HRT versus who did not *Maturitas* 42 (2002) 37-43
163. Bernini GP, Moretti A, Argenio GF, Barlascini CO, Cristofani R, Savletti A. Endogenous androgens and carotid intimal- medial thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):2008-12
164. Bernini GP, Moretti A, Argenio GF, Barlascini CO, Cristofani R, Savletti A. Influence of endogenous androgens in carotid wall thickness in postmenopausal women. *Menopause* 2001 Jan-Feb;8(1):43-50
165. Golden SH, Maguire A, Ding J, Crouse JR, Cauley JA, Zacur H, Szklo M, Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the atherosclerosis risk in communities cohort. *M J Epidemiol.* 2002 Mar 1; 155(5):437-45
166. Mack WJ, Slater CC; Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to

- time since menopause rather than type of menopause *Fertil Steril* Vol.82 No.2 (2004) August
167. Leo VD, Matca AL, Orlandi R, Crippa D, Setacci C, Petraglia F. Effects of estradiol alone or in combination with cyproterone acetate on carotid artery pulsatility index in postmenopausal women *Maturitas* 46 (2003) 219-224
168. Sendag F, Terek MC, Karadadas N, Bilgin O. Effects of oral and transdermal replacement therapy on internal carotid artery pulsatility indices in postmenopausal women. A prospective, randomized, comparative study. *J Reprod Med.* 2002 Nov; 46(11):962-8
169. Speroff L, Fritz MA, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 7. edition. Chapter 17, pp:634-6 2005
170. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004; 291:228-238

VII. EKLER

EK-I

*** BIOIMPEDANCE ANALYSIS V5.1 ***

Date : .../.../2009

Time:.....

Patient :.....

Sex :.....

Height :.....cm

Age :.....

Weight :.....kg

MEASUREMENT RESULTS

Phase Angle :

Body Capacitance:

Resistance : ohms

Reactance : ohms

Mass Distribution **kg** **percent**

Body Cell Mass:

Extracellular Mass:

Lean Body Mass:

Fat Mass :

Total Weight :

ECM/BCM :

Body Mass Index :

Basal Metabolic Rate :cals

Water Compartments: **Liters** **Percent**

Intracellular Water :

Extracellular Water :

Total Body Water :

TBW/Lean Body Mass:

TBW/Total Weight :