**T. C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

# DOĞAL VE CERRAHİ MENAPOZUN OSTEOPOROZ VE METABOLİK SENDROM ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

**DR. ÇİSEL ÖZALP**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**

**T. C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

# DOĞAL VE CERRAHİ MENAPOZUN OSTEOPOROZ VE METABOLİK SENDROM ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

**DR. ÇİSEL ÖZALP**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. GÜLŞAH İLHAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... i
TEŞEKKÜR ..... ii
KISALTMALAR ..... iii
TABLOLAR DİZİNİ ..... v
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... vi
ÖZET ..... viii
ABSTRACT ..... ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 2
2.1. MENAPOZ ..... 2
2.1.1. Tanımı ve Tarihi ..... 2
2.1.2. Kadın Reprodüktif Dönemi ..... 3
2.1.3. Menapoz Endokrinolojisi ..... 3
2.1.4. Klinik Bulgular ve Tanı ..... 8
2.1.5. Cerrahi Menapoz ..... 13
2.2. OSTEOPOROZ ..... 14
2.2.1. Tanımı ve Tarihi ..... 14
2.2.2. Osteoporozun Sınıflandırılması ..... 15
2.2.3. Osteoporoz Epidemiyolojisi ..... 20
2.2.4. Risk Faktörleri ..... 20
2.2.5. Osteoporozda Klinik Bulgular ..... 21
2.2.6. Osteoporoz Tanısı ve İzleminde Kullanılan Yöntemler ..... 22
2.3.METABOLİK SENDROM ..... 28
2.3.1. Tanımı ve Tarihi ..... 28
2.3.2. Epidemiyoloji ..... 28
2.3.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Etyopatogenezi ..... 28
2.3.4. Tanı Kriterleri ..... 39
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 44
4. BULGULAR ..... 47
5. TARTIŞMA ..... 52
6. SONUÇLAR ..... 55
7. KAYNAKLAR ..... 56

# TEŞEKKÜR

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, uzmanlık eğitimim boyunca özverili, ahlaklı, bilge yapısıyla bana ve diğer tüm asistan doktor arkadaşlarıma örnek olan, eğitimimde önemli katkıları olan, sabırla bilgi ve becerilerimizi geliştiren, tez danışmanım olarak her türlü destek ve motivasyonu benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Gülşah İlhan Keskin'e,

Eğitim olgusunu her zaman ön planda tutan ve kliniğin eğitim standartlarını arttırmak için her türlü aksiliğe rağmen her gün özveriyle çalışan, her daim tüm asistanların arkasında ve yanında hissettiği hem hocamız hem ablamız Doç. Dr. Işık Kaban'a bana vermiş olduğu özenli ve sabırlı eğitim için,

Kliniğimizden ayrıldığı için çalışmamıza beraber devam edemediğim, tez konumu belirlememde bana yardımcı olan değerli hocamız Doç. Dr. Zeynep Soyman'a,

Asistanlık sürem boyunca değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yeri geldiğinde ablam/abim olan, bende emeği olan ve bugünlere gelmemi yetkin bir uzman olmamı sağlayan başta Doç. Dr. Haluk Bacanakgil olmak üzere tüm değerli hocalarımıza ve uzmanlarımıza,

Bu süreçte her türlü zorluğu beraber göğüslediğim başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getirebilmek için sonsuz emek veren, tez sürecimde de sabırla bütün kahrımı çeken kıymetli anneme ve beraberinde tüm aileme, fakat özellikle doğduğu günden beri beni asla yalnız hissettirmeyen, özellikle tez sürecimde her türlü desteğiyle kardeşlik müessesini farklı boyuta taşıyan Dr. Serencan Özalp'e ve değerli arkadaşım İ. C. Demirer'e,

Birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarım sevgili hemşire, ebe ve personellerimize,

Sonsuz teşekkür ederim.

# KISALTMALAR

AACE American clinic endokrinologlar birliği

ALP Alkalen fosfataz

BMI Body mass indeks

Ca Kalsiyum

CETP Kolesterol ester transfer protein

DEXA Dual enerji x-ray absorbsiyometri

DKB Diastolik kan basıncı

DPD Deoksipiridinolin

EGIR Avrupa insülin direnci çalışma grubu

GLUT4 İnsüline bağımlı glukoz taşıyıcısı

FRAX Kırık riskini değenlendirme aracı

HDL-K Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

HOMA-IR İnsülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model

HT Hipertansiyon

IDF Uluslararası diabet birliği

IRS İnsülin reseptör substratı

IL İnterlökin

KMY Kemik mineral yoğunluğu

KVH Kardiyovasküler hastalıklar

NCEP ATP III Ulusal kolesterol eğitim programı üçüncü erişkin tedavi paneli

Mg Magnezyum

OC Osteokalsin

OP Osteoporoz

OPG Osteoprotegerin

PAI–1 Plazminojen aktivatör inhibitör–1

PD Piridinolin

PICP Prokollojen karboksiterminal propeptid

PINP Prokollojen aminoterminal propeptid

PMO Postmenopozal osteoporoz

PTH Paratiroid hormon

TEMD Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği

# TABLOLAR DİZİNİ


Tablo 1.1 WHO'ya göre osteoporoz tanı kriterleri 15

Tablo 1.2 Osteoporoz sınıflaması 16

Tablo 1.3. WHO'ya göre osteoporoz tanı kriterleri 27

Tablo 1.4. Tüm katılımcıların genel ortalama değerl 47

Tablo 1.5. İstatistiki bulgular 49

Tablo 1.6. İstatistiki bulgular 50

Tablo 1.7. İstatistiki bulgular 51

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Yaşa bağlı primordial folikül azalması 4

Şekil 2.2. Perimenopozal geçiş dönemindeki ortalama FSH, LH, östradiol ve östrone seviyeleri 5

Şekil 3.3. Postmenopozal kadınların hipofiz ve steroid hormon seviyelerinin premenopozal kadınlarla karşılaştırılması 6

Şekil 4.4. 24 saatlik ortalama total testosteron seviyelerin yaşla karşılaştırılması 7

Şekil 2.1. Osteoporozda etyolojiye göre sınıflama 17

Şekil 2.2. Riggs ve Melton sınıflaması 17

Şekil 2.3. A. Östrojen düzeylerinin uygun düzeyde olduğu durumlarda osteoklastogenezisin sınırlandırılması. B. Östrojen azlığında osteoklast aktivasyonu 19

Şekil 2.4. Tip I ve Tip 2 osteoporoz karşılaştırılması 20

Şekil 2.5. Kanada Rehberi'ne göre osteoporoz risk faktörleri 21

Şekil 2.6. FRAX®'ta yer alan osteoporoz için risk faktörleri 21

Şekil 2.7. Osteoporozda oluşan semptomlar ve klinik bulgular 22

Şekil 2.8. Osteoporozda kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri 25

Şekil 3.1. İnsülin sinyalizasyonu 30

Şekil 3.2. Kas hücresinde yağ asiti ile indüklenmiş insülin direnci mekanizması 31

Şekil 3.3. MS'de artmış abdominal obezite ve serbest yağ asitlerinin etkisi 33

Şekil 3.4. Obezitede insülin direnci gelişme mekanizması 35

Şekil 3.5. Metabolik sendrom ve ateroskleroz arasındaki metabolik ilişki 36

Şekil 3.6. WHO tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri 39

Şekil 3.7. ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri 40

Şekil 3.1. AACE tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri 41

Şekil 3.9. IDF tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri 42

Şekil 4.1. TEMD metabolik sendrom çalışma grubunun önerdiği, MS tanı kriterleri 43

Şekil 4. 2. Normal Menopoz ve Cerrahi Menopoz Karşılaştırması 50

# ÖZET

**Amaç:** Premenapozal ve ya perimenapozal kadınlarda benign nedenlerle yapılan histerektomiye, over kanseri profilaksisi için eklenen ooferektominin, ilerleyen yıllarda hastaların osteoporoz ve metabolik sendrom gelişme riskinde artışa sebep olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık. Doğal olarak menapoza giren kadınlar ve cerrahi menapoza giren kadınlar serum lipit profilleri ve kemik mineral yoğunluğu değerleriyle karşılaştırılarak metabolik sendrom riski ve osteoporoz riskinin belirlenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışma kapsamında 45-65 yaş arası, cerrahi menapoza giren 100 kadın ve doğal menapoza giren 101 kadın ATP III kriterlerine göre ve DEXA ile kemik mineral dansitelerine göre karşılaştırıldı

**Bulgular:** Cerrahi menapoza giren grupta metabolik sendrom görülme yüzdesi doğal menapoza göre daha az bulundu fakat her iki grup arasında anlamlı istatiksel fark izlenmedi.cerrahi menapoza giren grubun total femur T skoru, doğal menapoza girenlere göre istatiksel açıdan anlamlı olarak da küçük bulundu. L1-L4 total T skorlarında cerrahi menapoza girenlerin değerleri daha küçük bulunsa da istatiksel açıdan anlamlı kabul edilmedi.

**Sonuç**: Overler postmenapozal dönemde östrojen üretmeseler de kandaki androjen seviyesinin önemli bir bölümünün üretiminden sorumludur. Yapılan birçok çalışmada androjenlerin postmenazal dönemde kadınların kemik yoğunluğuna ve mimarisine etkili olduğu tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda da kontrol grubu katılımcıları ve vaka grubu katılımcıları arasında metabolik sendrom riski açısından fark anlamlı bulunmasa da, kemik mineral yoğunluğu değerleri cerrahi menapoza giren grupta anlamlı daha düşük bulundu.

**Anahtar Kelimeler**: Doğal menapoz, Cerrahi menapoz, Osteoporoz, Metabolik sendrom

# ABSTRACT

**Aim:** We aimed to determine whether oophorectomy added for ovarian cancer prophylaxis to hysterectomy performed for benign reasons in premenopausal or perimenopausal women causes an increase in the risk of developing osteoporosis and metabolic syndrome in the following years. It was aimed to determine the risk of metabolic syndrome and osteoporosis by comparing the serum lipid profiles and bone mineral density values of naturally menopausal women and surgically menopausal women.

**Methods:** Within the scope of the study the ages of 45-65, 100 women between who entered surgical menopause and 101 women who entered natural menopause were compared according to ATP III criteria and according to DEXA and bone mineral densities.

**Results:** The percentage of metabolic syndrome was found to be less in the surgical menopause group than in the natural menopause, but no statistically significant difference was observed between the two groups. Although L1-L4 total T scores were found to be lower in those who entered the surgical menopause, they were not considered statistically significant.

**Conclusion:** Although the ovaries do not produce estrogen in the postmenopausal period, they are responsible for the production of a significant part of the androgen level in the blood. In many studies, it has been determined that androgens are effective on the bone density and architecture of women in the postmenopausal period. Although there was no significant difference in metabolic syndrome risk between the case group and the control group in our study, bone mineral density values were found to be significantly lower in the surgical menopause group.



**Key Words:** Metabolic syndrome, Natural menopause, Osteoporosis, Surgical menopause

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menapoz, overlerin yeterli hormon üretememesine bağlı olarak menstürasyonun kalıcı olarak kesilmesidir. Menapoz ister doğal olarak meydana gelsin ister cerrahi olarak over hormonlarının kaybı söz konusudur ve bu kayıp; doğal menapozda yıllar içerisinde yavaş yavaş meydana gelirken, cerrahi menapozda kandaki östrojen, progesteron, androjen miktarında aniden düşüş meydana gelir. Dolayısıyla cerrahi menapozda postmenapozal değişiklikler daha şiddetli ve daha uzun sürelidir. İyi huylu hastalıklar nedeniyle histerektomi yapılan premenapozal kadınlarda operasyona profilaktik bilateral ooferektomi eklemek faydaları ve zararları açısından tartışmalı bir konudur. Over fonksiyonu korunmasıyla hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin ve osteoporoz riskinin düştüğü bilinmektedir. Ayrıca yaşla ve menapozla beraber metabolik sendrom ve osteoporoz riskinin arttığı bilinmektedir. Fakat cerrahi menapoza girmiş kadınların uzun dönemde hipoöstrojenizme bağlı bulguları sınırlıdır. Bu çalışmamızda doğal menapoza giren kadınlarla cerrahi menapoza giren kadınları osteoporoz ve metabolik sendrom riski açısından karşılaştırdık.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. MENAPOZ

### 2.1.1. Tanımı ve Tarihi

Menopoz Yunanca'da men (ay) ve pause (sonlanma) sözcüklerinin birleşmesinden meydana gelir, anlamı "son adet"tir. Mensturayon kanamaları nihai olarak sonlanır[1-2]. Bu aşamada kadınlar doğurganlıklarını kaybederler, kadınlar için önemli bir aşamadır. Overlerdeki foliküllerin hormon üretme yeteneğinin sona ermesiyle mensturasyonun kalıcı olarak sonlanır. Kadın sağlığı biyolojik, psikolojik ve sosyal yönden etkilenir.

Latincede basamak (merdiven) ve kritik dönem anlamlarına gelen klimakter kelimesi [5] klimakterium kelimesinin kökünü oluşturur, kadının doğurgan zamanlarından doğurganlığın bittiği döneme geçişi, tüm bu süreci karşılayan bir kavramdır. Premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal dönemlerden meydana gelir. Ayrı ayrı her dönemde farklı olarak meydana gelen hormonel değişiklikler ve kadının vücudunda çeşitli değişimlere ve klinik semptomlara sebep olur.

ABD'de menopoz yaşı ortalaması 51.4'tür. Menopoz yaşını etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler arasında ırk, sosyoekonomik düzey, parite, oks kullanımı, eğitim, fiziki özellikler, alkol kullanımı, ilk adet yaşı veya en son gebelik zamanı sayılabilir. Menopoz üzerinde etkisi olan tüm faktörlerden sadece sigara kullanımının kesinlikle foliküllerin sayısının azalmasını arttırdığı belirlenmiştir [4].

Türkiye Menopoz Derneği'nin ülke çapında yaptığı çalışmalardan elde ettiği verilere göre, Türkiye kadınlarında menapoz yaşı 46-48 olup ortalama 46,7 olarak tespit edilmiş. Türkiye'de kadınların ortalama ömrü 66-67 yıl olarak tespit edilmiş. Bu verilere baktığımızda kadınların hayatlarının üçde birini postmenapozal dönemde geçirdikleri görülmektedir [2-3].

Menopozla yumurtalıklardaki östrojen üzerimi düşer. Bununla birlikte genital organlarla birlikte bütün vücudu ilgilendiren önemli değişiklikler meydana gelir. Bu dönemde olan uyku, ateş basması, ruh durum bozuklukları, terlemeler ve baş ağrıları vb. semptomlar kadının sağlık yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmaktadır. "Sağlık

Yaşam Kalitesi" kabaca tanımlanırsa, kişinin hem psikoseksuel fonksiyonları hem de fiziki-biyolojik açıdan her yönüyle iyi olma durumu içinde olması demektir. Bununla birlikte bireyin yaşamdan umut ve beklentilerinin ne oranda gerçekleştiği ile de oldukça ilgili olabilmektedir. Görüldüğü gibi fiziksel olarak iyi olmak her yönüyle iyi olmak için yeterli bir parametre değildir. Menopozun kadın vücudunda bilinen organik etkileriyle birlikte psiko-sosyal etkilerinin de olduğu ortadadır. Menopozun başlarında kadınların %75-80 inde görülen vazomotor semptomlar, genitoüriner atrofi ve bunların yanında osteoporoz ve aterosklerotik kardiyovasküler sistem hastalıkları geç dönemde hayatı önemli ölçüde tehdit etmektedir [4]. Menopoza bağlı bu bulguların tedavisinde ve önlenmesinde günümüzde kullanılan en önemli yöntem ise hormon replasman tedavisidir.

### 2.1.2. Kadın Reprodüktif Dönemi

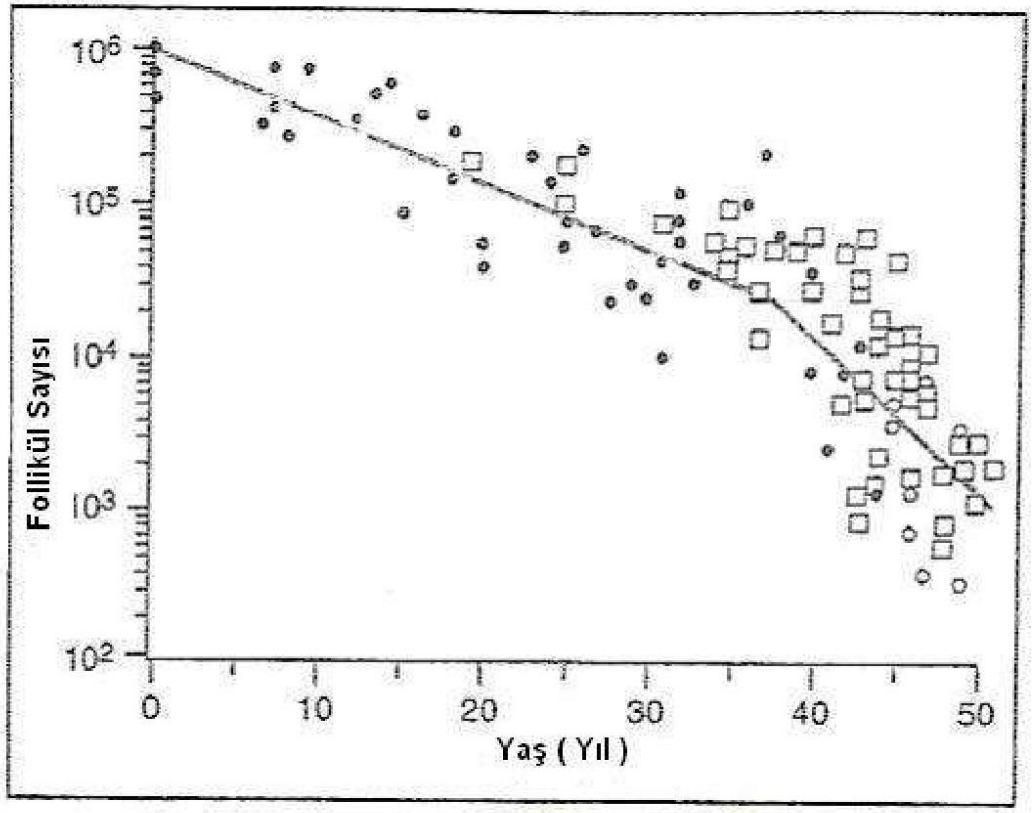
Kadınlarda overlerin folikül üretimi fetal dönemde başlar. Kadının fetal dönemde ürettiği bu foliküller yaşam boyu menopoza kadar tedrici olarak azalır. Fetal dönemde 20. haftada overlerde 6-7 milyon kadar olan folikül sayısı doğumda 1-2 milyona düşer. Puberte başlangıcında ise 300.000 foliküle kadar düşmüş olduğu görülür. Sonrasında her menstrual siklusla yaklaşık 1000 folikül kaybedilir. Bu tedricen azalış menopoza kadar devam eder ve süreç menopoz ile biter [6]. Geçen süre boyunca overlerin yaşlanması ile östrojen-progesteron hormon üretimi ve overlerin FSH-LH'a verdiği yanıtın da azaldığı görülmüştür.

Östrojen ve progesteron hormon üretimi düşerken, FSH ve LH düzeyleri ters orantılı olarak yükselmektedir. Öncelikle yüksek FSH'ın bir sonucu olarak foliküler faz süresinde kısalma gözlenir. Sonrasında ise overlerdeki FSH direnci sebebiyle foliküler fazda uzama gözlenir. Ovulasyonda ihtiyaç duyulan LH piki, östrojen düzeyi düştüğünden dolayı gerçekleşememektedir. Bunun sonucu olarak irregüler ve anovulatuar sikluslar artar. Östrojen hormon düzeyindeki düşüşler arttıkça mens kanamaları azalır ve menopoza geçiş başlar [6,8].

### 2.1.3. Menapoz Endokrinolojisi

Overler; doğumla birlikte başlayan ve menopozun başına kadar devam eden bir değişim içindedir. İntrauterin 20. hafta ise primordial foliküllerin sayısal olarak

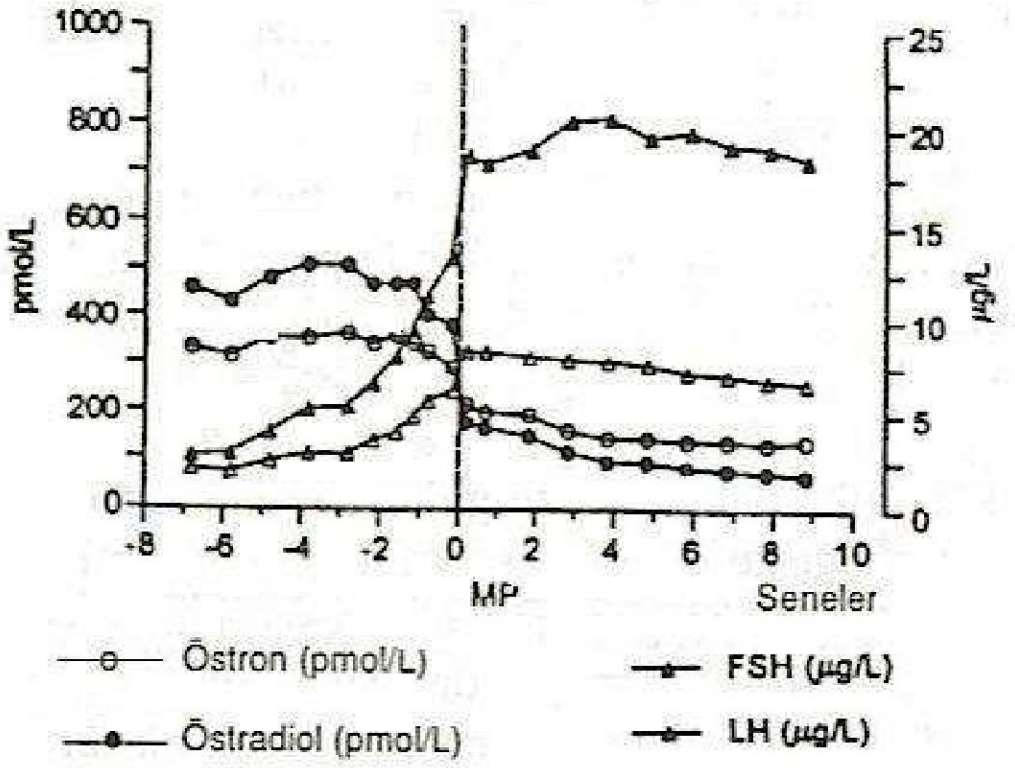
en çok olduğu dönemdir. Bu andan sonra overler, 37 yaşına kadar, giderek atreziye uğrarlar. 37 yaşından menopoza kadar geçen sürede primordial folikullerin azalma hızı açıkça fazladır. Foliküllerin azalma süreci yaklaşık 1000 folikül kalınca tamamlanır ancak kalan bu foliküller de atrofiktir. (Şekil 1.1.).




Şekil 1.1. Yaşa bağlı primordial folikül azalması.

Reprodüktif dönemin sonlarına doğru üre kapasitesi düşer ve bunu perimenopozal değişiklikler ve adet döngüsünde bozulmalar takip eder. Bu değişikliklerin sebebi hormonal dengenin yaşa bağlı değişimidir. Perimenopozal dönemden birkaç yıl önce olan üreme kapasitesindeki düşüş gametojenik ovaryen yetersizlik ile tanımlanabilir. Gametojenik ovaryen yetersizlikte, menstürel fonksiyonlar bozulmaksızın veya herhangi endokrin yetersizlik olmadan, erken foliküler fazdaki inhibin üretiminin azalmasıyla FSH seviyeleri yükselir bunun sonucunda doğurganlık azalır.

Premenopozal 3 yıl, endokrin ve menopozal değişimlerin kendini göstermeye başladığı dönemdir. Ancak ovaryen östrojen salınımında asıl düşüş premenopozal 6 ayda başlar(Şekil 11). Androjen (androstenedion ve testosteron) düzeyindeki azalma ise çok yavaş olduğundan menopoz öncesi dönemde net bir şekilde gösterilemez.



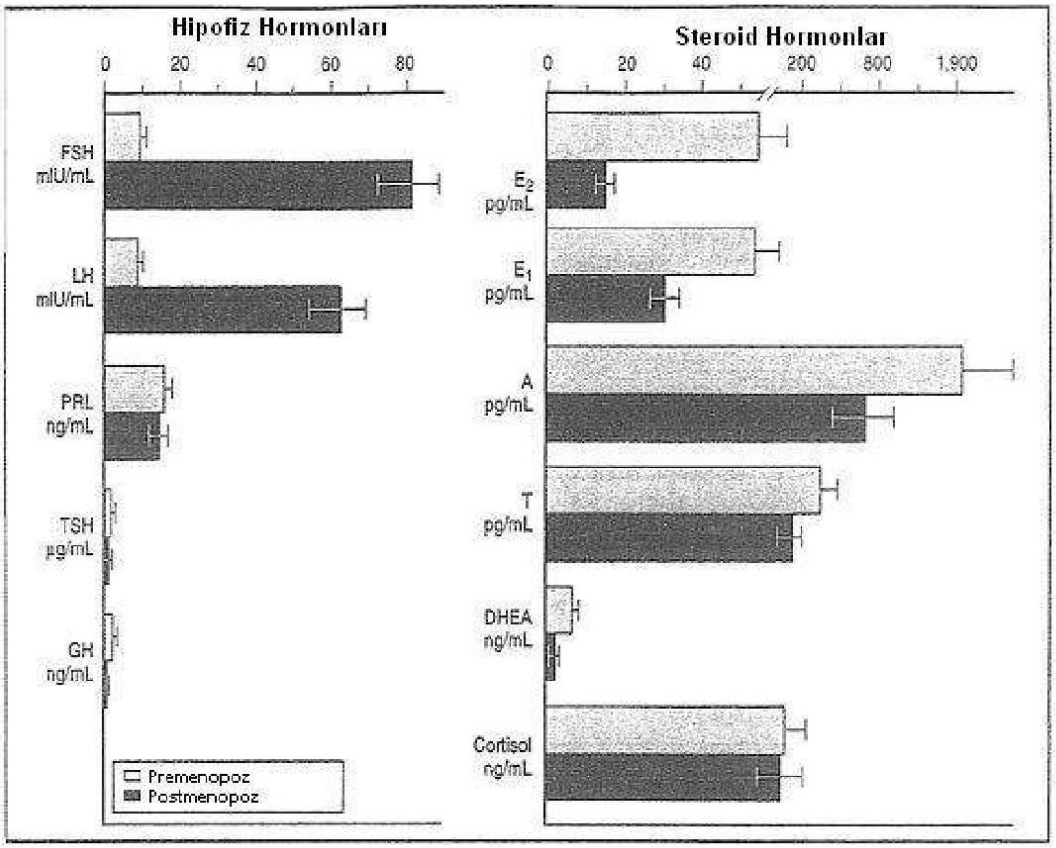

Şekil 1.2. Perimenopozal geçiş dönemindeki ortalama FSH, LH, östradiol ve östrone seviyeleri

FSH'ın feedback kontrolü granüloza hücrelerinin salgıları ile olur.

Otuzlu yaşların sonunda foliküler ünitelerin çalışma kapasitelerinin azalması FSH salınımını baskılayan ürünleri de azaltır. Örneğin bu yaşlarda inhibin B seviyeleri ilgi çekici şekilde erken foliküler evrede daha düşüktür. Bunun sonucu olarak yaşlı postmenopozal kadınlardaki FSH düzeyleri reprodüktif dönemdeki kadınlarla karşılaştırıldığında tüm menstrüel döngü süresince daha yüksektir.

Menopoza yaklaşırken overlerin çalışma kapasiteleri de düşer. Genç ve yaşlı kadınlarda gonadotropinlerle over stimülasyonu sonrası östradiol düzeylerinin değişimi benzer ve azdır. Bununla beraber 35 yaş üstü kadınlardaki inhibin salınımı

daha gençlerle karşılaştırıldığında azdır. Yaşla beraber olan foliküllerde atrezinin 37 ve 38 yaş civarında ivmesi artar. Atrezi hızındaki artışın nedeni tam olarak bilinmese de aktivin salınımının sorumlu tutulduğu bir teori mevcut. Yaşlı kadınlarda yüksek aktivin, azalmış inhibin B seviyeleri saptanmıştır. Aktivin granüloza hücreleri tarafından salgılanır ve FSH reseptör sunumunu uyarmada önemlidir. FSH seviyelerinde yükselme ile aktivin üretimini artırır. Bunun sonucu olarak da FSH etkisi artar. Aktivinden etkilenen granuloza hücreleri değişir ve hücrelerin büyüme hızları artar. Aktivinin gözlenen bir diğer etkisi ise farelerde preantral folikülleri artırdığıdır ancak bu foliküller daha atreziktir




Şekil 1.3. Postmenopozal kadınların hipofiz ve steroid hormon seviyelerinin premenopozal kadınlarla karşılaştırılması (Strauss J. Reprodüktif Endokrinoli'den) [7].

Premenopozal ve postmenopozal kadınlar karşılaştırıldığında en önemli bulgular; östradiol ve östron seviyelerindeki belirgin azalmadır. Menopoz sonrası serum östradiol düzeyi ostrona gore daha çok düşer. Ooferektomili kadınlarda östradiol düzeyleri ortalama olarak 15 pg/ml dir ve serum ostron seviyeleri de

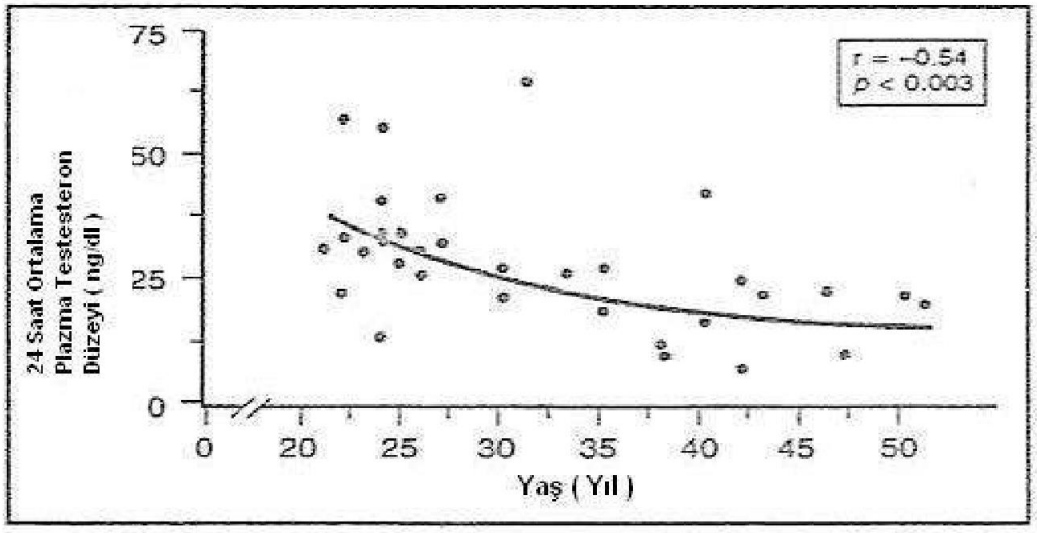
ortalama 30 pg/ml civarındadır. Ostron aslen androjenlerin periferik aromatizasyonu ile oluşur. Kilolu kadınlarda, aromatizasyonun daha fazla olması sebebiyle daha yuksek olabilir.

Postmenopozal kadınlarda, östrojenler içinde en yüksek düzeyi olan ostron-sülfattır. Ostron-sülfat bir östrojen konjugatıdır. Sistemik dolaşımda östrojenin sabit bir rezervuarı olarak görev görür.

Menopoz sonrası FSH ve LH düzeylerindeki yükselmeler haricinde diğer hipofiz hormonlarında değişim gözlenmez. Prolaktin seviyeleri östrojen düzeyinden etkilendiği için serum prolaktin düzeyinde hafif azalma olabilir Ancak özellikle Adrenokortikotropik Hormon (ACTH), Büyüme Hormonu (GH), Tiroid Stimulan Hormon (TSH) seviyeleri normal sınırlardadır.

Postmenopozal dönemde hem overler hem de adrenal bez androjen salınımına devam eder. Overin androstenedion ve testosteron üretimi kısmen de olsa LH bağımlı olduğu gösterilmiştir. Bilateral ooferektomi olan kadınlarda androstenedion ve testosteron düzeyleri daha düşüktür. Adrenal bezlerde devam eden androstenedion, dihidroepiandrostenedion ve dihidroepiandrostenedion sülfat salınımı kortisol sekresyonu etkilenmediği halde yaşa bağlı olarak düşer.

Testosteron seviyeleri de yaşla beraber azalır (Şekil 1.4.).



Şekil 1.4. 24 saatlik ortalama total testosteron seviyelerin yaşla karşılaştırılması

Yumurtalıkların androjen üretimi yaşla ve menapozla daha az etkilenir. Yapılan çalışmalar total testosteron düzeyinin hafif düştüğünü ve seks hormonu bağlayıcı globülinin (SHBG) biraz daha fazla azaldığını göstermektedir. bir azalma olduğunu göstermektedir (123)

Menapoz sonrası kadınlardaki androjen değerleri farklı labaratuar ve tekniklere bağlı değişmekle birlikte genellikle şu düzeydedirler (124).

- **Total testosteron**: 20 - 70 ng/dL (0,5 ila 2,8 nmol/L)
- **Androstenedion:** 0,5 - 2,8 ng/mL (1,5 ila 12,0 nmol/L)
- **DHEAS**: 18 - 185 mcg/dL (0,5 ila 5 mikromol/L)

Bu seviyelerden daha yüksek seviyeler hiperandrojenizm olarak yorumlanır. Yapılan çalışmlar kandaki androjen düzeyinin reprodüktif dönemde 2.-3. Dekaddan itibaren git gide azaldığını ve menapozdan sonra çok fazla azalma olmadığını göstermiştir (125).

Menopoz sonrası SHBG seviyeleri azaldığı için daha yüksek serbest testosteron seviyeleri oluşur. Postmenopozal kadınlarda serbest testosteron ölçümü daha faydalıdır. Oral östrojen alan kadınlarda SHBG seviyeleri yükselir bu nedenle bu kadınların serbest testosteron düzeyleri azalmıştır.

Menopoz sonrası SHBG seviyeleri azaldığı için daha yüksek serbest testosteron seviyeleri oluşur. Postmenopozal kadınlarda serbest testosteron ölçümü daha faydalıdır. Oral östrojen alan kadınlarda SHBG seviyeleri yükselir bu nedenle bu kadınların serbest testosteron düzeyleri azalmıştır.

### 2.1.4. Klinik Bulgular ve Tanı

Bir kadının 12 ay boyunca menstrüel kanamasının olmamasından sonra herhangi bir başka patolojik veya fizyolojik sebep olmadan kalıcı olarak adet dönemlerinin kesilmesi, doğal menopoz olarak tanımlanır.

En sık görülen klinik bulgular:

**Kısa dönemde görülen klinik bulgular:**

i. Sıcak basmaları

Sıcak basmaları, menopoza geçen ve menopozda olan kadınların yaklaşık yüzde 80'inde görülmesiyle en çok görülen semptomdur (vazomotor semptomlar veya ateş basması olarak da isimlendirilir) [9,10-12] . Bu kadar sık görülmesine rağmen tedavi için tıbbi yardım isteyen kadınların oranı yalnızca yüzde 20 ile 30'dur. [13-15]. Bazı kadınlar ilk önce geç reprodüktif çağlarında geç luteal ve erken foliküler fazlarda oluşan östradiol üretiminin en düşük noktasında biriken sıcak basmaları geliştirir. Semptomlar bu dönemde tipik olarak hafif olduğundan tedavi gerektirmez. Semptomlar daha çok menopoza geçiş aşamasında çok daha yaygın hale gelir. Menopoza erken geçiş döneminde yaklaşık yüzde 40'lık bir sıklık, geçişin daha ileri döneminde ve erken menopoz sonrası dönemlerde yüzde 60 ila 80'e yükselir [13 ,16,9]. Sıcak basmaları geceleri meydana geldiğinde, kadınlar bunu "gece terlemeleri" olarak tanımlar.

Ateş basması tipik olarak, göğsün üst kısmında ve hızla genelleşen yüz merkezli ani ısı hissi olarak başlar. Sıcaklık hissi iki ile dört dakika kadar sürer, genellikle aşırı terleme ve ara sıra çarpıntı ile ilişkilendirilir. Bazen bunu titreme ve bir endişe duygusu izler. Ateş basmaları genellikle günde birkaç kez meydana gelir. Ancak aralıklar, gündüz ve gece boyunca bir veya iki saatte bir olabilir. Sıcak basmaları özellikle geceleri yaygındır.

Menopoz sıcak basmalarının prevalansında coğrafi değişkenlik önemlidir. Amerikalı ve Japon kadınlar arasında, orta ile şiddetli sıcak basmalarının yaygınlığı sırasıyla yüzde 35 ve yüzde 15'tir [ 17 ]. Beş Avrupa ülkesinde menopozdaki kadınlarla yapılan bir ankette, orta ila şiddetli sıcak basmalarının genel yaygınlığı ABD'dekinden biraz daha yüksekti (yüzde 40'a karşı yüzde 35), Fransa'da yüzde 31'den en yüksek yüzde 52'ye kadar değişiyordu. [ 18 ]. Bu coğrafi varyasyonun nedenleri belirsizdir.

Çoğu kadında vazomotor semptomların başlamasından sonraki birkaç yıl içinde azaldığı ve durduğu düşünülüyordu. Bununla birlikte, vazomotor semptomlar son adet tarihinden sonra 20 yıl kadar devam edebilir ve ırksal/etnik gruplar arasında değişkenlik gösterebilir [ 19 ].

Vazomotor semptomlar ne kadar şiddetli olursa, günlük aktiviteler o kadar fazla etkilenir ve bu da kadınları yaşam kalitesini iyileştirmek için tedavi aramaya yönlendirir.

ii. Depresyon

Perimenapozal dönemdeki kadınlarda yeni başlangıçlı depresyon riski belirgin şekilde artmıştır[ 20,21 ]. Menopoz sonrası erken dönemde risk azalır. Depresif bozukluklar için risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapılan sekiz yıllık bir çalışmada, kadının menopoz öncesi döneme kıyasla menopoza geçiş döneminde depresyon tanısı alma olasılığı 2,5 kat daha fazla olduğu saptanmış [ 22 ]. Bu ilişki, daha önce depresyon öyküsü veya ruh hali sorunu olan kadınlar için en belirgindir. Perimenopozal kadınlarda depresyon tedavisinde östrojenin rolü ayrıca tartışılmaktadır.

iii. Uyku Bozukluğu

Ateş basmalarının rahatsız edici bir özelliği, geceleri gündüze göre daha yaygın olmaları ve uykudan uyanma ile ilişkili olmalarıdır. Bununla birlikte, peri- ve postmenopozal kadınlar sıcak basmaları olmasa bile uyku bozuklukları yaşarlar [ 23 ]. Tahmin edilen uyku güçlüğü prevalansı, erken menopoz geçişinde yüzde 32 ile 40 iken, geç geçişte yüzde 38 ile 46'ya yükselmektedir [12,24 ] .

Menopoza geçiş döneminde sık görülen anksiyete ve depresyon belirtileri de uyku bozukluklarına katkıda bulunabilir. Ek olarak, sıcak basmaları olan perimenopozal kadınların depresyona girme olasılığı daha yüksektir [25,26].

Primer uyku bozuklukları da bu popülasyonda yaygındır. 44 ila 56 yaşları arasında uyku bozuklukları bildiren 102 kadından oluşan bir raporda, 54'ünde (%53) uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu veya her ikisi de vardı [25 ] .

Bu nedenle, uyku bozuklukları bildiren peri- veya postmenopozal kadınlarda vazomotor semptomların tedavi edilmesi uyku bozukluklarını azaltabilir[ 25 ].

iv. Bilişsel değişiklikler

Biyolojik ve epidemiyolojik kanıtlar, östrojenin kadınlarda bilişsel işlev için önemli olduğunu öne sürerken, menopoza geçiş sırasındaki hormonal değişikliklerin,

menopozdan sonra östrojen eksikliğinin ve östrojen tedavisinin etkisinin sonuçları belirsizliğini koruyor.

Menopoza geçiş sırasında, bazı kadınlar unutkanlık, kelimeyi hatırlamada güçlük ve "bilinç bulanıklığı" gibi belirtiler tanımlar [ 27 ]. Bununla birlikte, 45 ile 55 yaşları arasındaki 200'den fazla kadın ve erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, geç üreme veya perimenopozal yıllardaki kadınlar, ayrıntılı hafıza görevlerinde aynı yaştaki erkeklerden daha iyi performans gösterdi [ 28]. Bu belirgin cinsiyet farklılıkları menopoz sonrası yıllarda azaldı. Kadınlarda kalan ovarian aktivitenin bir yansıması olan daha yüksek serum östradiol konsantrasyonları, daha iyi performansla ilişkilendirildi. Bu nedenle, bazı kanıtlar, erken orta yaşta kadınların hafıza görevlerinde erkeklerden daha iyi performans gösterdiğini, ancak menopozun başlaması ve serum östradiolün düşmesiyle, herhangi bir hafıza avantajının azaldığını göstermektedir.

### v. Menopozun genitoüriner sendromu

Eskiden vulvovajinal atrofi olarak adlandırılan menopozun genitoüriner sendromu (GSM), menopozdaki kadınlarda labia, klitoris, vajina, üretra ve mesanede meydana gelen hipoöstrojenik değişikliklerin neden olduğu semptom ve bulguların bir toplamı olarak tanımlanır. Genel olarak, bu semptomlar sıcak basması gibi diğer menopoz semptomlarından daha sonra gelişir. Östrojen eksikliği vajina ve vulvaya giden kan akışının azalmasına neden olur. Bu azalma, menopoz dönemindeki kadınlarda azalmış vajinal yağlanma ve cinsel işlev bozukluğunun ana nedenidir. Genitoüriner atrofi ile ilgili semptomlar östrojen tedavisine, özellikle vajinal östrojen tedavisine son derece duyarlıdır.

### vi. Eklem ağrıları

Eklem ağrıları, orta yaştaki kadınlar arasında yaygın olarak bildirilen bir semptomdur. Çalışmalarda %50 ila %60 gibi yüksek bir prevalans bildirilmiştir [ 29,30,31 ]. Obez veya depresyondaki kadınların eklem ağrısı yaşama olasılığı daha yüksek iken, menopozal durumla da bir ilişki var gibi görünmektedir; peri- ve postmenopozal kadınlar menopoz öncesi kadınlara göre daha fazla eklem ağrısı yaşar [32 ] .

vii. Meme ağrısı

Memelerde ağrı ve ya hassasiyet erken menapozda görülen bir bulgudur. Geç dönemde menapoza girenlerde görülme sıklığı azalır[ 12 ]. Bu ağrı büyük olasılıkla kandaki östradiol seviyesindeki dalgalanmalardan kaynaklanmaktadır.

viii. Baş Ağrısı

Adet migrenleri, her adet döneminin başlangıcında kümelenen migren baş ağrılarıdır. Pek çok kadında, bu baş ağrılarının sıklığı ve yoğunluğu menopoza geçiş sırasında kötüleşir [ 33 ].

**Uzun dönemde görülen klinik bulgular:**

Over östradiol üretimi ve salgılanması, folikül tatrezisiinin bir sonucu olarak menopozdan sonra azalır ve tamamen durur. Bununla birlikte, over testosteron salgılamaya devam eder. Östrojen eksikliğinin osteoporoz, kardiyovasküler hastalık ve demans dahil olmak üzere bir dizi uzun vadeli etkisi vardır.

i. Kemik kaybı

Kemik kaybı menopoza geçiş sırasında başlar. Yıllık kemik mineral yoğunluğu kaybı oranları, son adet tarihinden önceki bir yıl ile iki yıl sonrası arasında en yüksek görünmektedir. Bu konu osteoporoz başlığı altında anlatılmıştır.

ii.Kardiyovasküler hastalık

Menopozdan sonra kardiyovasküler hastalık riski artar, bunun en azından kısmen östrojen eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna kısmen perimenopoz sırasında değişmeye başlayan lipit profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerindeki değişiklikler aracılık edebilir. Yapılan bir SWAN çalışmasında [ 34]. Menopoza geçiş döneminde serum düşük yoğunluklu lipoproteinde (LDL) küçük bir artış saptanmış (menopoz öncesi yıllara göre ortalama LDL'de yüzde 6'lık bir artış). Serum yüksek yoğunluklu lipoproteinde (HDL) bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak daha sonraki bir SWAN yardımcı çalışmasından elde edilen veriler, kadınlar menopoza geçerken HDL'nin koruyucu etkisinin azalabileceğini öne sürmüştür [35 ]
.

iii. Demans

Demansı olmayan kadınlarda östrojenin genel bilişsel işlevi koruduğu hipotezi için sınırlı epidemiyolojik destek vardır. Bununla birlikte, WHI'de hem karşılanmamış östrojen hem de kombine östrojen-progestin tedavisi, demansı olmayan yaşlı postmenopozal kadınlarda genel bilişsel fayda sağlamamıştır.

iv. Osteoartrit

Menopozdan sonra östrojen eksikliği osteoartrit gelişimine katkıda bulunabilir, ancak veriler sınırlıdır.

v. Vücut kompozisyonu

Menopoz sonrası erken yıllarda, östrojen tedavisi almayan kadınlar tipik olarak yağ kütlesi kazanır ve yağsız kütle kaybeder. Hepsi olmasa da bazı çalışmalar, menopoz sonrası hormon tedavisinin merkezi yağ dağılımında bir azalma ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Kadınlar tipik olarak orta yaşta kilo alsalar da, bunun menopoz durumuna veya evresine bağlı olduğu görülmemektedir [ 36 ].

vi. Cilt değişiklikleri

Derinin ve kemiklerin kollajen içeriği östrojen eksikliği nedeniyle azalır. Azalan kutanöz kollajen, cildin yaşlanmasının ve kırışmasının artmasına neden olabilir. Sınırlı veriler, kolajen değişikliklerinin östrojen ile en aza indirilebileceğini düşündürmektedir.

vii. Denge

Postmenopozal kadınlarda bozulmuş denge, östrojen eksikliğinin merkezi bir etkisi olabilir. Kadınlarda ön kol kırıklarının görülme sıklığında denge sorunları rol oynayabilir.

### 2.1.5. Cerrahi Menapoz

Kadınların menopoza girmeden önce geçirdikleri her iki overin, histeroktomi ameliyatıyla birlikte ya da sadece bilateral salpingo ooforektomi (BSO) operasyonu ile alınması ve bunun sonucunda kadının menapoza girmesi durumuna cerrahi menopoz denilir [37-38]. Histeroktomi ve ooforektomi birçok merkezde kadınlara uygulanan en sık operasyonlardan biridir. Cerrahi menopozla, semptomlar aniden

hızla ve şiddetli görülür. Doğal menapozda sürecin yavaş işlemesi vücutta hormon eksikliğine karşı zamanala kompanzasyon mekanizması gelişmesine olanak sağlarken, cerrahi menapozdan bunun tersine birden hızla follikülerin kaybedilmesi kadını hızla hipoöstrojenik duruma getirir [40, 39].

Cerrahi ve doğal menopoz arasındaki farklar: Cerrahi menopoz, ovaryan seks steroit üretiminde kademeli bir düşüşten ziyade ani bir düşüşle sonuçlanır. Daha da önemlisi cerrahi olarak overin eksizyonu postmenopozal overi olan hastalara kıyasla bütün steroid üretiminin tamamen kesilmesiyle sonuçlanır. Doğal menopoz, perimenopoz adı verilen bir geçiş dönemini içerir. Ovarian protein ve steroit üretimindeki değişimler son menstrüel periyottan 10 yıl öncesinde saptanabilir.

Perimenopozal dönemin erken dönemlerinde menstrüel siklus süresi, kanama miktarındaki değişiklikler belirgindir. Perimenapozal dönemin geç dönemleri ise son menstrüel periodun 4 yıl öncesinde başlar. Düzensiz menstrüel sikluslar östrojen ve testosteron seviyesinin azalması ile kendini gösterir. Serum androjen seviyeleri basamak basamak erken reprodüktif yıllarda azalır fakat postmenopozal dönemde bile ovarian testosteron üretimi az da olsa devam eder. Testosteronun kemik ve kas yapısında faydalı koruyucu etkileri vardır.

Cinsiyet steroidlerinin yumurtalık dışı kaynakları, adrenal bezleri ve androjenlerin östrojene aromatizasyonunun meydana geldiği yağ dahil yaygın hedef dokuları içerir. Yumurtalık dışı seks steroid hormon sentezinin, doğal menopoza kıyasla cerrahi geçirmiş hastalar arasında ne ölçüde farklılık gösterdiği tartışılmıştır [ 41,42 ], ancak cerrahi sonrası toplam androjen düzeylerinin doğal menopozdan daha düşük kaldığı görülmektedir [ 41 ].

## 2.2. OSTEOPOROZ

### 2.2.1. Tanımı ve Tarihi

Osteoporoza ait ilk tanımlama 1829'da Jean Georges Lobstein tarafından 'gözenekli kemik' (porous bone) olarak yapılmıştır. Daha sonra Albright tarafından 1948'de 'kemik içinde çok az kemik' (too little bone in bone) şeklinde yeniden tanımlanmıştır (43). Osteoporoz, kemikte mineral miktarında azalmadan ve kemik

mimarisinde bozulmadan kaynaklanan kırılganlıkta artış ile kendini gösteren kas iskelet sistemi hastalığıdır. Başka bir tanımlama ise; kişinin fraktür riskini arttıran, kemik gücünü azaltan iskelet hastalığıdır şeklinde National Institue of Health (NIH) tarafından tanımlanmış (44).

DSÖ'nün 1996 yılında Amsterdam'da yaptığı Dünya Osteoporoz Kongresi'nde sonunda yapılan konsensus ile, osteoporoz tanımı tekrar tanımlanmıştır. Yeni tanımlama DEXA (Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) ile elde edilen verilere ve kırık olup olmamasına göre yapılmaktadır (Tablo 1.1.) (48).

Tablo 1.1. WHO'ya göre osteoporoz tanı kriterleri [48)

| **T Skoru** | **Sonuç** |
|---|---|
| T skoru > -1 | Normal |
| T skoru < -1 veya > -2,5 | Osteopeni |
| T skoru < -2,5 | Osteoporoz |
| T skoru < 2,5 ve bir veya birden fazla frajilite kırığı varlığı | Yerleşmiş Osteoporoz |

### 2.2.2. Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporozun farklı biçimlerde sınıflaması yapılabilir (Tablo 1.2.).

Tablo 1.2. Osteoporoz sınıflaması [43)

| | |
|---|---|
| **Yaşa Göre**<br>□ Juvenil<br>□ Yetişkin<br>□ Senil | **Etiyolojiye Göre**<br>□ Birincil (Primer)<br>□ İkincil (Sekonder) |
| | **Histolojik Görünüme Göre**<br>□ Hızlı kemik döngülü<br>□ Yavaş döngülü |
| **Lokalizasyona göre**<br>□ Genel<br>□ Lokal | **Tutulan Kemik Dokuya Göre**<br>□ Trabeküler<br>□ Kortikal |

Etiyolojik faktörlere göre yapılan sınıflama günümüzde en sık kullanılan sınıflandırmadır (Şekil 2.1.).

| I. Primer Osteoporoz | |
|---|---|
| • Tip 1 (postmenopozal)<br>• Tip 2 (senil)<br>• İdiyopatik (juvenil tip, adult tip) | |
| **II. Sekonder Osteoporoz** | |
| **1.Endokrin Nedenler**<br>• Hipogonadizm<br>• Hipertiroidi<br>• Cushing hastalığı<br>• Hiperparatiroidi<br>• Diabetes Mellitus<br>**2.Gastrointestinal nedenler**<br>• Subtotal gastrektomi<br>• Kronik obstrüktif sarılık<br>• Malabsorbsiyon<br>• Ağır malnütrisyon<br>**3. Bağ dokusu hastalıkları**<br>• Romatoid artrit<br>• Osteogenezis imperfekta<br>• Marfan /Ehler Danlos sendromu<br>• Homosistinüri | **4. Diyetle ilgili**<br>• Diyette kalsiyum azlığı<br>• Artmış protein tüketimi<br>**5. Malign hastalıklar**<br>• Multipl miyelom<br>• Lenfoma<br>• Yaygın karsinom<br>• Sistemik mastositozis<br>• Lösemi<br>**6. İlaç kullanımı**<br>• Heparin<br>• Antikonvülzanlar<br>• Glukokortikoitler<br>• Metotreksat<br>**7. İmmobilizasyon**<br>**8. Diğer** (Sigara, KOAH, Alkolizm, Skorbüt) |

Şekil 2.1. Osteoporozda etyolojiye göre sınıflama (46).

Riggs ve Melton primer osteoporoz sınıflamasını modifiye etmiştir (Şekil 2.2.).

| |
|---|
| **Tip I OP (Postmenopozal Osteoporoz)**<br>• 75 yaşın altında oluşur.<br>• El bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir.<br>**Tip 2 OP (Senil Osteoporoz)**<br>• 75 yaş üzerinde görülür.<br>• Kalça kırıkları ile karakterizedir. |

Şekil 2.2. Riggs ve Melton sınıflaması (43)

**A-Tip I Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz, PMO )**

En sık görülen osteoporoz tipidir. Genellikle 51–75 yaş aralığındaki kadınlarda yumurtalıkların hormon üretiminin azalmasını takiben görülür. Yaygın bir patolojidir, tüm kadınların %30'unda menapoza bağlı osteoporoz izlenir (49). Kandaki östrojen miktarındaki düşme tümör nekrotizan faktör ve interlökin -1'in artmasıyla kendini gösterir. Bu artış IL-1 ve TNF aracılığıyla stümüle olan stromal hücreler ve preosteoblastlar çeşitli faktörler salgılar. Bunlardan bazıları TGF-β, IL-6, (NF )nükleer faktör kappa β ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), M-CSF şeklindedir. Salgılanan bu moleküller osteoklastların öncüllerinin artmasına ve ya osteoklastogenezise neden olur. Osteoklastogenezis, RANK ve RANKL ile aracılığı ile desteklenir. Östrojenin azalması, osteoprotegerin (OPG) miktarını azaltır. OPGler RANKL'ye has tuzak reseptörlerdir. Osteoprotegerinlerin azalması rank-rankl bağlantılarının artmasına neden olur. Östrojenin azalması osteoblastların ve osteositlerin yaşam sürelerinin kısalmasına ve bununla beraber osteoblastogenezisin artmasına, sebep olabilir. M-CSF, IL-1, TNF, IL-6 ve RANKL aracılığıyla osteoklastların apoptozisini inhibe edilir. Böylece osteoklastların yaşam süreleri uzar. Sonuç olarak postmenapozal osteoporozda kemik üzerine net etkisi kemik rezorbsiyonudur (45)(Şekil 2.3).

Kemik mineral kaybını etkileyen diğer önemli faktör ise menapozda diyetle alınan kalsiyum miktarıdır. Postmenapozal osteoporozla kan östrojen seviyesinin düşmesi, paratiroit hormonunu ve kalsitriolü (aktif d vit metaboliti) etkileyerek böbrekten kalsiyum emilimini azaltır, hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunu arttırır. Aynı zamanda barsaklardan kalsiyum emilimi azalır ve böbreklerde kalsiyum atılımı artar. Besinlerden alınan kalsiyum miktarının azalmasıosteoporozu derinleştirir.

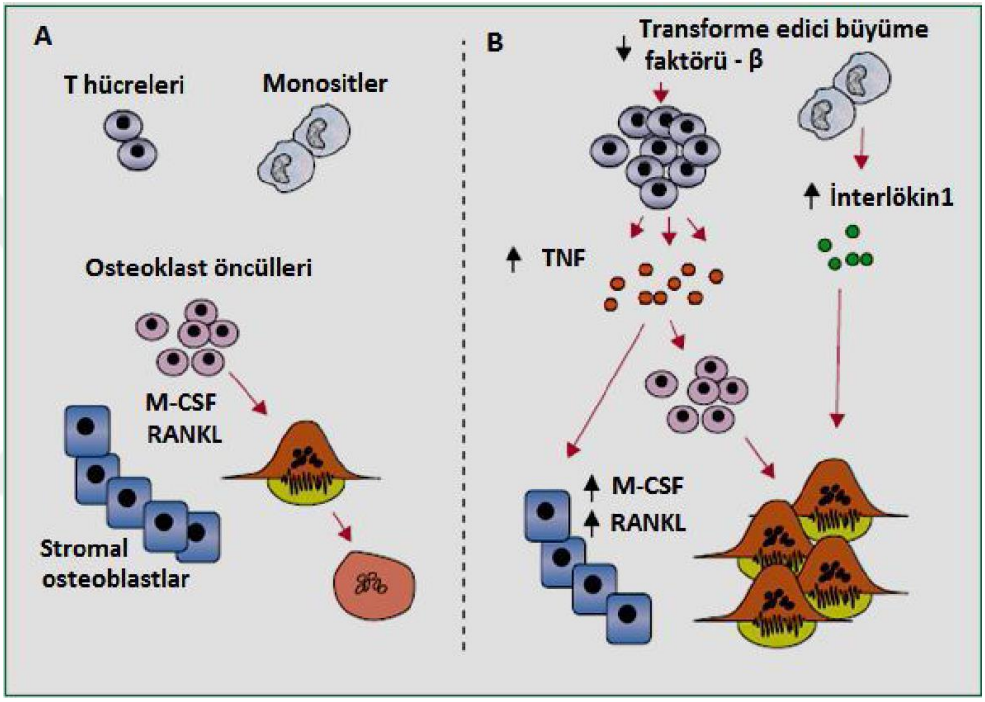
Postmenapozal osteoporozun diğer önemli nedeni D vitamini eksikliği ve güneş ışığı eksikliğidir (güneş ışığı D vitaminini aktif formuna dönüştürür).

Bölge olarak postmenopozal osteoporozda femur ve koksada, vertebralardaki trabeküler kemikte en çok kemik kütlesinde azalma görülür ve bu bölgelerin kırık riski artar (47).

**B-Tip 2 Osteoporoz (Senil Osteoporoz)**

Senil OP, kemiğin osteoblastik aktivitesindeki yetmezlik ile kemik yapımında ve kemik mineral yoğunluğunda azalma nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Yaşa bağlı olarak kalsiyumun diyetle alımında ve emiliminde azalma kemik kaybını destekler.

Yaşın artmasıyla D vitamini alımı ve sentezi de azalır. Yaşlılarda D vitamini ve kan kalsiyum düzeylerinin düşmesine bağlı olarak gelişen sekonder hiperparatiroidizm de kemik turnoverının artmasına ve kemik kaybına yol açar (50).




Şekil 2.3. A. Östrojen düzeylerinin uygun düzeyde olduğu durumlarda osteoklastogenezisin sınırlandırılması. B. Östrojen azlığında osteoklast aktivasyonu (45)

| | Tip 1 Osteoporoz | Tip 2 Osteoporoz |
|---|---|---|
| • Yaş | 51-75 | 75 yaş ↑ |
| • Kadın:Erkek | 6:1 | 2:1 |
| • Tutulan kemik | Trabeküler | Kortikal+ trabeküler |
| • Kırık lokalizasyonu | Vertebra, el bileği | Kalça, pelvis, tibia |
| • Etyopatogenezi | Östrojen↓ | Yaşlanma, İkincil hiperparatiroidi |
| • Kemik kayıp hızı | Hızlı | Hızlı değil |
| • PTH fonksiyon | Azalmış | Artmış |
| • Kalsiyum emilimi | Azalmış | Azalmış |
| • 25(OH)D→1,25(OH)2D metabolizması | İkincil Azalmış | Birincil azalmış |

Şekil 2.4. Tip I ve Tip 2 osteoporoz karşılaştırılması (47)

### 2.2.3. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Dünyada neredeyse 200.000.000 kadında osteoporoz mevcuttur. Epidemiyolojik araştırmalar kemik kırıkları üzerine yapılmaktadır çünkü tek objektif bulgu kırıklardır (52). Epidemiyolojik çalışmalar bize AB ülkelerinde 2000 yılında osteoporoz nedeniyle yaklaşık 9.000.000 kırık tespit edilmiş. Kırık bölgeleri karşılaştırıldığı zaman 1,6 milyon kalça kemiğinde, 1,7 milyon Radius-ulna ve 1,4 milyonu vertebra kırığı olarak tespit edilmiş (48). Osteoporoza bağlı fraktürler en sık vertebralarda, el bileğinde ve kalçada görülmektedir. Vertebralarda ve el bileğinde oluşan fraktürler morbidite açısından önemliyken, %10-20 oranında olan kalça fraktürü özellikle yaşlı erkek ve kadınlarda mortalite açısından çok önemlidir (51).

### 2.2.4. Risk Faktörleri

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki kişiler tanınabilir. Böylece risk faktörleri modifiye edilerek muhtemel fraktürler önlenebilir. Risk faktörleri; Kanada Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre majör ve minör risk faktörleri olarak ikiye ayrılmıştır. Bu sınıflama osteoporoz tanısında ve tedavi protokollerinde önemlidir (Şekil 2.5.).

| Majör Risk Faktörleri | Minör Risk Faktörleri |
|---|---|
| • 65 yaş üstünde olmak<br>• Vertebral kompresyon fraktürü<br>• 40 yaş üzerinde frajil kırık<br>• Ailede osteoporotik kırık hikayesi<br>• Uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımı<br>• Malabsorbsiyon sendromu<br>• Primer hiperparatiroidizm<br>• Düşme öyküsü<br>• X-ray ile saptanan osteopeni<br>• Hipogonadizm<br>• Erken menopoz (45 yaş altında) | • Romatoid artrit<br>• Geçmişte klinik hipertiroidizm<br>• Kronik antikonvülzan kullanımı<br>• Kalsiyumdan fakir beslenme<br>• Sigara kullanımı<br>• Aşırı alkol alımı<br>• Aşırı kahve tüketimi<br>• Düşük vücut ağırlığı (<57 kg)<br>• Vücut ağırlığının % 10'undan fazla kilo kaybı<br>• Kronik heparin tedavisi |

Şekil 2.5. Kanada Rehberi'ne göre osteoporoz risk faktörleri (53)

WHO tarafından 10 yıllık olası majör osteoporotik kırık (kalça, omuz, el bileği ve klinik vertebral fraktür) riskini belirlemek için FRAX® (WHO Fracture Risk Assessment Tool) yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntem kişilerdeki risk faktörleri ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu değerlerini baz almaktadır. Etnik ve demografik veriler kullanılarak bazı ülke normelleri belirlenmiştir. Türkiye de bu ülkeler arasında bulunmaktadır (Şekil 2.6.) (54).

| | |
|---|---|
| • Yaş | • Ailede kalça kırığı öyküsü |
| • Cinsiyet | • Uzun süre glukokortikoid kullanımı |
| • Boy | • Romatoid artrit |
| • Vücut ağırlığı | • Sekonder osteoporozun diğer nedenleri |
| • Düşük femur boynu KMY'si | • Günlük 2 üniteden fazla alkol alımı |
| • Daha önce frajilite kırığı varlığı | • Sigara kullanımı |

Şekil 2.6. FRAX®'ta yer alan osteoporoz için risk faktörleri

### 2.2.5. Osteoporozda Klinik Bulgular

Osteoporoz, fraktür oluşmadığı sürece semptomu yoktur ve trabeküler kemik kaybı %30-40'a oluşana kadar sessiz seyreder. Osteoporozda en sık klinik bulgular; ağrı, boyda kısalma, spinal deformiteler ve fraktürlerdir (Şekil 2.7.).

| | |
|---|---|
| • Kemiklerde ağrı ve hassasiyet<br>• Vertebra, kalça ve ön kol kırıkları<br>• Dorsal kifoz artışı<br>• Boy kısalması<br>• Karın bombeleşmesi | • Kardiyovasküler performansta düşüş<br>• Gastrointestinal yakınmalar<br>• Vücut imajında bozulma<br>• Düşme korkusu, emosyonel bozukluklar gibi psikolojik yakınmalar |

Şekil 2.7. Osteoporozda oluşan semptomlar ve klinik bulgular (56) Osteoporozda gelişen fraktürler daha çok travma nedenli olmayan, düşük enerjili veya frajilite kırıklarıdır. Kırıkların daha çok orta torasik, alt torasik ve lomber vertebralarda olması ile aksial iskelet yaygın olarak tutulmaktadır (56).

### 2.2.6. Osteoporoz Tanısı ve İzleminde Kullanılan Yöntemler

Osteoporozun tanısında vakanın ayrıntılı hikayesi ve fizik muayenesiyle beraber biyokimyasal incelemeler, kemik biyopsisi ve kemik mineral dansitesi de önemlidir.

**A-Osteoporozda Laboratuar Tetkikleri**

Primer ve sekonder osteoporoz ayırıcı tanısı için geniş klinik ve laboratuar ayırıcı tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Hemoglobin, lökosit ve lökosit formülü, sedimantasyon hızı gibi tetkiklere özellikle hematolojik maligniteleri ayırmak için ihtiyaç vardır. Bunlar dışında ayırıcı tanı için tam idrar tahlili, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, intakt PTH, açlık kan şekeri, kreatinin, ALT, AST, serum 25-OH vitamin D3, TSH, serbest T4 düzeylerinin ve premenopozal kadın ve erkeklerde LH, FSH, prolaktin, plazma testosteron veya östradiol düzeyleri, serbest idrar kortizolü, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve sodyum ölçümü yapılabilir. Klinik bulguların gerektirdiği koşullarda homosistein, idrarda Bence Jones proteini, anti-gliadin antikorları bakılabilir ve kemik biyopsisi ve/veya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılabilir.

*İdrarda Kalsiyum Düzeyi*

İdrarla kalsiyum atılımının 24 saatlik idrar ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı da kullanılabilir. İdrarla atılan

kalsiyumun üst sınırı günlük 4 mg/kg'dır. Diyete bağlı olarak değişebilir ancak, erkeklerde günlük 300 mg, kadınlarda ise 250 mg, üzeri kalsiyum genellikle patolojik kabul edilir. Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranının normal değeri 0,30'dan az olmalıdır. Primer osteoporozda, idrar kalsiyum değerleri çoğunlukla normal aralıktadır. Fakat immobilizasyon, hipertiroidi, hiperparatiroidi, kortikosteroid tedavisi gibi sekonder osteoporozda değerler değişmektedir. 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı normal ve açlık idrar kalsiyum atılımı yüksek ise kemik rezorpsiyonunda artış düşünülmelidir. Her ikisinin de normalden fazla olması, ya masif artmış kemik rezorpsiyonu ya da bağırsak absorbsiyonundaki artış akla gelmelidir. Gerek 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, gerekse sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranlarının saptanması, kemik rezorbsiyonunun artışında kullanılan faydalı ve ucuz yöntemler olmasına karşın yeterince sensitif değildir (58).

*Serum Kalsiyum ve Fosfor Düzeyleri*

Serumda kalsiyum üç farklı şekilde bulunur: % 48'i iyonize, % 40'ı proteine bağlı ve % 12'si kompleks şeklindedir. Klinik değerlendirmede genellikle total kalsiyum miktarına bakılır. Total serum konsantrasyonunun normal değeri yaklaşık 8,6-10,6 mg/dl'dir. Total kalsiyum miktarı erkeklerde ilerleyen yaşla birlikte düşerken, kadında yaşla ilgili bir değişim gözlenmemiştir. Primer osteoporozlu hastalarda serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normal sınırlarda iken sekonder osteoporozlu hastalarda değişir (55).

*Serum Parathormon Düzeyi*

Böbrekte kalsiyumun tübüler emilimini arttırırken, fosfatın emilimini baskılar ve aynı zamanda kalsitriol yapımından sorumlu olan alfa-1 hidroksilaz enzimini uyarır. Osteoporotik kadınlarda PTH düzeyleri değişkenlik gösterebilir. Normal, düşük veya yüksek olabilir. Kırıkları olan postmenopozal kadınlarda ise PTH seviyelerinin normal yaşıtlarıyla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu yayınlanmıştır. Östrojen eksikliği, kemiği PTH'ya daha duyarlı hale getirir. Östrojen eksikliğine bağlı osteoporozda PTH düzeyi normaldir. Serum kalsiyum ve PTH düzeyi yüksek saptanan osteoporozu olan hastalar primer hiperparatiroidi açısından araştırılmalıdır (57).

## B-Kemik Döngüsü Belirteçleri

Kemik turnoverının biyokimyasal belirleyicileri; 'kemik yapım ve yıkım belirteçleri' olarak isimlendirilir (Şekil 2.8.). Biyokimyasal belirteçlerin amaçları;

- Osteoporotik kırık riskini belirlemek, hızlı kemik kaybını ortaya koymak
- Metabolik kemik hastalıklarına tanısını koymak
- Tedavi şeklini seçmeye yardımcı olmak
- Tedavi etkinliğini takip etmek (3 aylık sonuçlar) şeklinde sayılabilir.

Biyokimyasal belirteçlerin analitik ve biyolojik farklılıklarının yanıltıcı sonuçlar verebildiği akılda tutulmalıdır (59).

### i.Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik formasyon göstergeleri, osteoblast gelişiminin farklı evrelerinde aktif osteoblastlar tarafından doğrudan veya dolaylı olarak üretilir(60).

#### Total ve Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz (tALP, kALP)

Alkalen fosfataz izoenzim ailesi, kemikte osteoblastlarda, karaciğer, barsak, böbrek ve plasentada bulunur. Karaciğer fonksiyonları normal olan erişkinlerde toplam ALP'nin yaklaşık %50'si karaciğerden, kalan %50'si ise kemikten köken alır. Karaciğer ve safra bozuklukları gibi kemik dışı hastalıklarda tALP aktivitesi yükselir. Serum tALP seviyeleri primer osteoporozun tanı ve takibinde hassas bir belirleyici değildir (58,59). Bununla beraber kALP aktivitesi en sık kullanılan kemik yapımı belirleyicilerindendir. kALP enzimi, osteoblastların membranında lokalizedir ve osteoblastlardan salgılanarak sistemik dolaşıma katılır. Osteoporozlu hastalarda ALP aktivitesi birçok sebeple artabilir. Erken postmenopozal dönemde kemik turnoverındaki genel artış sebebi ile serum ALP düzeyi normalin iki katına kadar artabilir. Serum ALP aktivitesindeki benzer artışlar; hiperparatiroidi, tirotoksikoz gibi sekonder osteoporoza neden olan hastalıklarda da görülebilir. ALP'nin yarı ömrü 1-2 gün gibi uzun süre olduğundan diurnal değişimi minimaldir(60).

| Yapım Belirteçleri |
| --- |
| • Serum total alkalen fosfataz (tALP)<br>• Kemiğe spesifik alkalen fosfataz (kALP)<br>• Serum Osteokalsin (OC)<br>• Serum Osteonektin<br>• Serum tip I prokollajen karboksi-terminal propeptid (PICP)<br>• Serum tip I prokollajen amino-terminal propeptid (PINP) |
| **Yıkım Belirteçleri** |
| • Serum tartarata rezistan asit fosfataz 5b (TRACP5b)<br>• Serum tip 1 kollajen karboksi-terminal çapraz bağlı telopeptid (CTX=ICTP)<br>• Serum tip 1 kollajen amino-terminal çapraz bağlı telopeptid (NTX=ICNP)<br>• İdrar Hidroksiprolin (HOP)<br>• İdrar Piridinolin (PD)<br>• İdrar Deoksipiridinolin (DPD)<br>• İdrar Hidroksilizin glukozidleri<br>• Serum Kemik Siyaloprotein (KSP) = (Osteopontin)<br>• 24 saatlik idrar kalsiyumu |

Şekil 2.8. Osteoporozda kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri (45)

**Osteokalsin (OC)**

Osteoblastalar tarafından sentezlenir. Matriksin kollajen olmayan en önemli proteinidir. ɣkarboksile glutamik asit (Gla) kalıntısının oluşumu için Vitamin K vitamin D3 gereklidir. Üretilen osteokalsinlerin bir kısmı kana salgılanır diğer kısmıda matrikste kalır. Kalsiyuma ve hidrosiapatite yüksek afinitesi vardır. Kandaki asteokalsin düzeyi menapoz sonrası dönemdeki osteoblastik aktivite düzeyini gösterir. Osteokalsin ve ALP her ikisi de osteoblast ürünüdür fakat düzeyleri her zaman birbirlerine korelasyon göstermez (61).

**Osteonektin**

Osteonektin, osteoblastlar tarafından salgılanan kollejen olmayan kemik proteinidir. Bu kemik yapım belirteçi trombosit yapısında da bulunduğundan serum düzeyleri etkilenebilmektedir (64).

**Prokollajen Tip I Propeptidleri (PICP; PINP)**

Kemiğin organik matriksinin yaklaşık % 90'ı Tip I kollajenden oluşur. Kollajen sentezlenirken henüz fibriller oluşmadan prokollajen peptidlerin C ve N terminalleri yeni oluşan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptidler yeni kollajen üretiminin dolayısıyla kemik üretiminin bir belirteci olarak kabul edilmektedirler.

ii.Kemik Yıkım Belirteçleri

Osteoklast etkinliğinin son ürünleri olarak kana verilirler. İtrahları genelikle böbreklerdendir. Yapılan çalışmalar kemik yıkım belirteçlerinin kemik fraktür riski ve kemik mineral yoğunluğunun kaybının bir belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (62).

**Serum Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRACP) Aktivitesi**

Asit fosfatazlar lizozomal enzimlerdir. Osteoklastlardan salgılanan asit fosfatazların 5b izoformu kemik yıkım belirteci olarak kullanılmaktadır (63).

**Tip I Kollajen N ve C-Telopeptid Yıkım Ürünleri (NTX-1, CTX-1)**

Son araştırmalarda kemik yıkım belirteçlerinden idrar NTX ve serum CTX seviyeleri, tedavi sürecini prognozu takip etmekte deoksipiridinolinden (DPD) daha sensitif olarak gösterilmiş (62).

**İdrar Hidroksiprolini (HOP)**

Daha az spesifik olması sebebiyle artık yaygın olarak kullanılmamaktadır (65).

**Üriner Pridinolin (PD) ve Deoksipridinolin (DPD) Düzeyleri**

Kemik matriksinin yıkımı sonucudunda oluşurlar ve sadece matür kollajen yıkımını yansıtırlar (66,61,69).

**İdrar Hidroksilizin Glukozidler**

Kollajen ve kollajen benzeri proteinlerde varolan aminoasitlerdir. Sensitif bir belirteçtir fakat şimdilik sadece araştırmalarda kullanılmaktadır (67).

**Kemik Siyaloprotein II (KSP, osteopontin)**

Osteopontin, hidroksiapatit kristallerinin meydana gelmesinde ve kemik mineralizasyonunun başlamasında etkilidir (71).

**C-Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri**

Görüntüleme yöntemlerinin osteoporozun tanı ve takibinde önemli bir yeri vardır. Osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını izleme ve uygulanan tedavinin etkinliğini takip etmek için kullanılmaktadır. Günümüzde osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilen yöntem Dual Enerji XRay Absorptiometri (DEXA)'dir (68).

**Dual Energy X-ray Absorbsiyometri (DXA, DEXA)**

DEXA, osteoporoz tanısında kullanılan en yaygın araçtır.Ölçüm süresinin kısalığı, ölçüm kolaylığı, düşük radyasyon dozu ve duyarlılığın yüksek olması sebebiyle DEXA, altın standart olarak kabul edilmektedir. DEXA ile radyosyon maruziyeti direkt grafi ile karşılaştırıldığında oldukça azdır.

DEXA ölçümlerinde kemik mineral yoğunluğu birimi gr/cm²'dir. Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği(ISCD) kadınlarda 65 yaş ve erkeklerde 70 yaş üzeri herkesin kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesini önermektedit. Bu yaş sınırının altındaki yetişkin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda osteoporoz için risk faktörünün varlığında inceleme yapılması önerilmektedir (70).

Tablo 1.3. WHO'ya göre osteoporoz tanı kriterleri (48)

| **T Skoru** | **Sonuç** |
|---|---|
| T skoru > -1 | Normal |
| T skoru < -1 veya > -2,5 | Osteopeni |
| T skoru < -2,5 | Osteoporoz |
| T skoru < 2,5 ve bir veya birden fazla frajilite kırığı varlığı | Yerleşmiş Osteoporoz |

## 2.3.METABOLİK SENDROM

### 2.3.1. Tanımı ve Tarihi

Metabolik sendrom; kan şekeri yüksekliği , dislipidemi, yüksek tansiyon (HT), obezitenin birliktelik gösterdiği ve kardiyovasküler hastalık riskinin yükseldiği, multidisipliner bir hastalıktır.

Reaven., 1988 yılında, insülin ile indüklenmiş glukoz alımına rezistans, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL-K (çok düşük dansiteli lipoprotein) ve HDL-K (azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein) düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, iskemik kalp hastalığı ihtimalini artıran bir sendrom serisini Sendrom X olarak adlandırmıştır. Obezite başlarda bu tabloda bulunmamaktaydı. İlerleyen süreçte bu tablonun içeriği genişlemiş, farklı şekillerde adlandırılmıştır. Santral obezite eklenerek sendrom X plus; santral obezite, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon birlikteliği sebebiyle ‘ölümcül dörtlü’; zamanla bu dörtlüye eritrositoz ve ürik asit yüksekliği eklenerek ‘ölümcül altılı’ gibi isimler verilmiştir. Bugün ise bu multidisipliner faktörlerin birlikteliği ‘insülin rezistansı sendromu’, ‘metabolik sendrom’ veya plurimetabolik sendrom’ olarak adlandırılmaktadır (72).

### 2.3.2. Epidemiyoloji

Obezitenin dünya çapında artışı nedeniyle metabolik sendrom insidansıda giderek artmaktadır. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması III (NHANES III) criterlerine göre ABD’de metabolik sendromu olan 47 milyon kişi bulunmaktadır. Hastaların %40’ı 60 yaş, %30’u 50 yaş üzerindedir (75).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) hipertansiyon çalışma grubunun toplam 7148 kişi ile 18 ilde yaptıkları çalışmada metabolik sendrom insidansı %34,9 olarak belirlenmiştir. Metabolik sendrom, cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda %40,1, erkeklerde %25,2 olduğu tespit edilmiş. Yaşa göre dağılım değerlendirildiğindeyse en fazla görülen yaş aralığı %48,4 oranıyla 50-59 yaş grubu olarak saptanmıştır(73).

### 2.3.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Etyopatogenezi

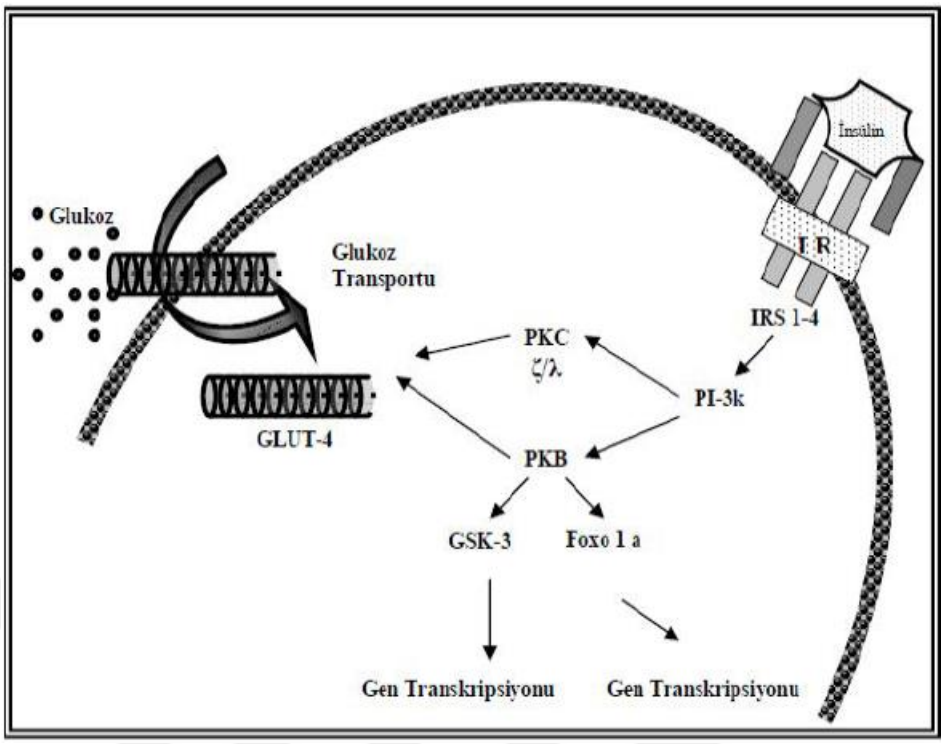
Metabolik sendromun meydana gelmesinde öncelikli faktör insülin rezistansıdır. Metabolik sendromu oluşturan hiperglisemi, obezite, yüksek tansiyon, dislipideminin altında insülin rezistansı vardır.

**İnsülin Direnci**

İnsülin direncinin patogenezinde genetik faktörler ve çevresel faktörler birlikte etkilidir. Soygeçmiş özelliklerinde tip 2 diyabetes mellutus, hipertansiyon ve obezite olan kişilerde, olmayan kişilere göre daha yüksek oranda metabolik sendrom görülmektedir. Çeşitli çalışmalar bu kişilerin insülin rezistansının yüksek olduğunu görteriyor (78, 80).

İnsülinin vücutta temel işlevi enerji dengesinin kontrolüdür ve bu görevi karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu üzerinde etkinlik göstererek yerine getirir (74).

İnsülin reseptörü, 2 α subünit ve 2 β subünitin bir birine disülfit bağlarıyla bağlanmasıyla oluşan transmembran protein yapıdadır. İnsülin reseptörün ekstramembranel kısmına bağlanır. İntramembranel parçasında tirozin kinaz vardır. İnsülinin, reseptöre bağlanması reseptörü aktive eder tirozin kinaz fosforile olur. Fosforile tirozin kinaz aktiftir. Aktif olan tirozin kinaz, fosforilleme işlemine başlar. insülin reseptör substrat proteinlerini (IRS) fosforiller. SH2 denilen bölgesideki protein grubu fosforillenmiş IRS proteinleriyle ile bağlanır ve aktive olurlar (Şekil 3.1) (76)(81,77).




Şekil 3.1. İnsülin sinyalizasyonu (76).

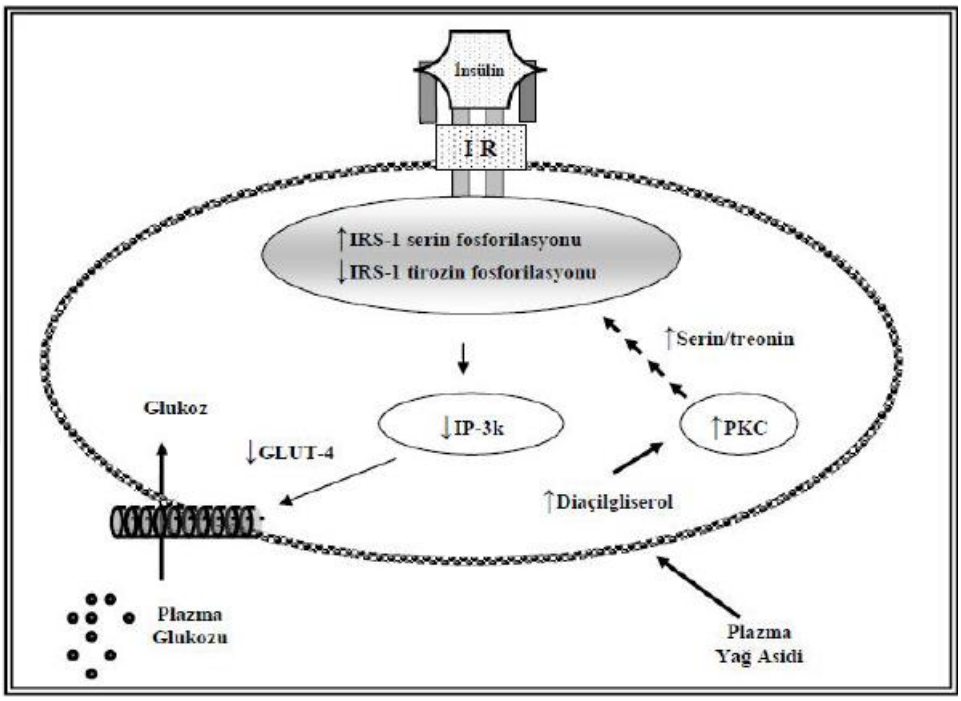
İnsülinin hücre içinde uyardığı yolakların herhangi birindeki problem insülin rezistansına neden olabilir. İnsülin rezistansına neden olan durumlar;

- İnsülin reseptörünün miktarında azalma
- Tirozin kinazın fosforillenmesindeki sorunlar (sinyal yolunda olan değişiklikler nedeniyle)
- Tirozin kinazın fosforillemesinde azalma
- Reseptörden sonra hücre içindeki tepkimelerdeki sorunlar
- Glukoz geçişinde azalma
- Glikojen sentazın etkinliğinde azalma
- PD (prüvat dehidrogenaz) aktivasyonunda azalma (77).

Kanda yağ asitlerinin artması, diaçilgliserollerin hücrede artmasına sebep olur. (Şekil 2.2). Böylece protein kinaz C aktivasyonu artar. PKC serin fosforilasyonu ile MAPK (mitojen aktive protein kinaz) yolağı ve devamında ERK1 ve ERK2 denilen insülinin mitojenik ve proinflamatuar etkilerinden sorumlu olan yolakları aktifleştirir.

MAPK yolağının aktivasyonun artması ve PI3-k yolağının aktivasyonun azalması Tip 2 DM'de ve MS'da görülür. İnsülin rezistansında esas etyopatogenezin,

reseptörün serin aminoasitinin fosforillenmesinin ve dolayısıyla inaktifleşmesinin olduğu düşünülmektedir (81).




Şekil 3.2. Kas hücresinde yağ asiti ile indüklenmiş insülin direnci mekanizması (79).

İnsülin reseptör genininde 50'den fazla mutasyon saptanmıştır. Klass 4 mutasyonlar TK aktivasyonunu bozmakta ve metabolik sendromlu bireylerde en sık görülen doğal mutasyonlardır.

Metabolik sendromun meydana gelmesinde hem kalıtsal hem de çevresel faktörler tanımlanmış olsada tam mekanizma henüz anlaşılamamış.

**Hipertansiyon**

Hipertansiyon, diyabetes mellütüs Tip 2 ve dislipideminin beraberliği uzun süredir bilinen bir konu. İlk 1968 yılında bu hastalıkların ortak kökeninden bahsedilmiş ( Menhert ve Khulmann tarafından ), 1997 yılında arteryel ht'nin etyopatogenezinde insülin direncinin ve hiperinlüneminin olduğu gösterilmiş (Ferrannini tarafından ) (82).

Reaven yaptığı çalışmayla hipertansiyonun, kanda insülin konsantrasyonuyla ve insülin direnciyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermiş. Ayrıca bu ilişkinin kişinin yaşından, obezite seviyesinden, kadın ve ya erkek olmasından bağımsız olduğunu gösterimiştir (85). Yüksek tansiyon görülen hastaların yaklaşık yarısı obezdir ve obezite derecesi arttıkça hipertansiyon riski de artmaktadır. İnsülin direnci ve yüksek tansiyonun ilgisini açıklamak için bir çok mekanizma ortaya konulmuş (88);

- SSS etkinliğinin artması
- RAS etkinliğinin artması
- AT II'nin vazopressör cevabının artması
- Böbreklerde sodyum su reuptakeinin artması
- Transmembran elektrolit transport değişiklikleri:
  - Sodyum- potasyum ATPaz aktifliğinin azalması
  - Sodyum hidrojen pompasının aktifliğinin artması
  - Kalsiyum ATPaz aktivitesinin azalması
- Endotel fonksiyonunun bozulması
- Büyüme faktörleri salınımının artması
- Prostoglandinlerin salınımının azalması ve vazodilatatör etkinin azalması
- Endotelin sekresyonunun azalması

Obez kişilerin böbreklerinde sıvı birikimine sebep olacak yapısal farklılıklar meydana gelir. Renal kalikse ve medulla etrafındaki sinüslere yağ birikir. Bu birikim hücreler arası hidrostatik basıncın armasıyla sonuçlanır, madulladaki kan akımı azalır, tübüllerdeki filtratın geçiş hızı yavaşlar ve reuptake artar. Obezlerde böbrek içi basıncın artması mekanik reseptörleri aktifleştirir, bu reseptörlerde sempatik sinir sistemini uyarır. Bunun sonucunda RAS aktive olur tuz tutulumu artar(88).

Adipoz dokudan salınan bazı vazoaktif maddeler hipertansiyon gelişimine neden olur. RAS elemanları da bu maddeler arasında sayılabilir. Renin anjiotensin sisteminin birçok elemanının adipoz dokudan salındığı gösterilmiş. Aynı zamanda bu sistemle ilgili olan ACE geninin ekspresyonu, tip 1 reseptör (AT1-R) gen ekspresyonu, anjiotensin II gen ekspresyonu obez ve hipertansif kişilerde daha fazla tespit edilmiş. (83)(89).

**Obezite**

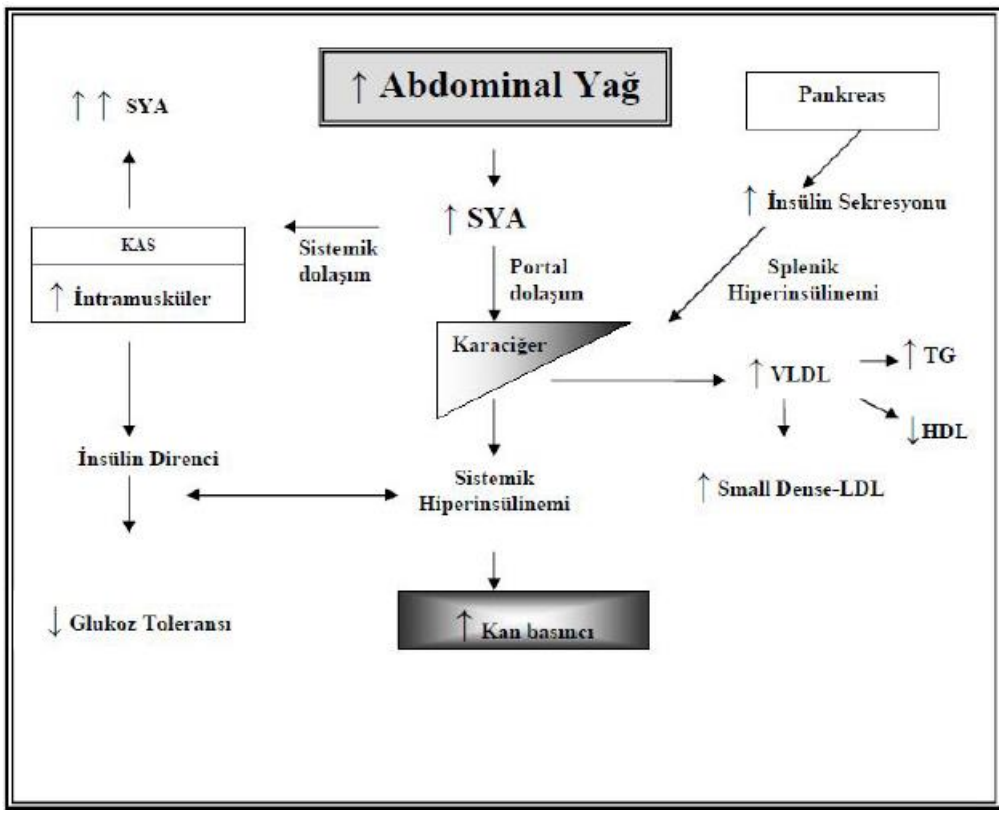
Bir çok hastalığın risk artışında kilo artışı rol oynamaktadır Bu kişilerde dislipidemi, HT ve tip 2 DM gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri de obeziteye sıklıkla eşlik eder.

Yetişkin Amerikalılarda yapılan NHANES III araştırmasının sonuçlarında normal ağırlıktaki kişilerde MS görülme yüzdesi %5 iken, normalden fala ağırlıktaki kişilerde bu oran %22'ye çıkmakta, obezler kişilerde oran %60'ı bulmaktadır. Framingham çalışmasına göre 16 yıllık gözlemle 2.25 kg ve fazlası kilo alımı MS için öneli bir risk etmeni olarak bulunmuştur(84).

Adipoz doku aslında aktif bir metabolizmaya sahip bir organdır, vücudun çeşitli yerlerinde farklı miktarlarda dağılmıştır ve farklı görevler icra eder. Abdominal subkutan adipoz doku metabolik açıdan periferal adipoz doku ve visseral adipoz doku arasında bir işleve sahiptir. Visseral adipoz doku yüksek düzeyde metabolik aktifliktedir.

Temelde visseral adipoz dokular lipolitik enzimlere karşı daha duyarlı olup insülinin etkilerine karşı daha rezistandır. Portal vene çok fazla serbest yağasidi geçmesi karaciğerde TG sentezini artttırır. Bu da insülinin metabolizmasını etkiler.

Obezite ve insülin direncini açıklarken serbest yağ asitlerinin PKC sistemi üzerinden bunu gerçekleştirdiğinden bahsedebiliriz. Aynı zamanda hiperinsülinemi ve dislipidemi meydana gelir. Karaciğerde glukoz üretimi artar (Şekil 3.3.) (86).



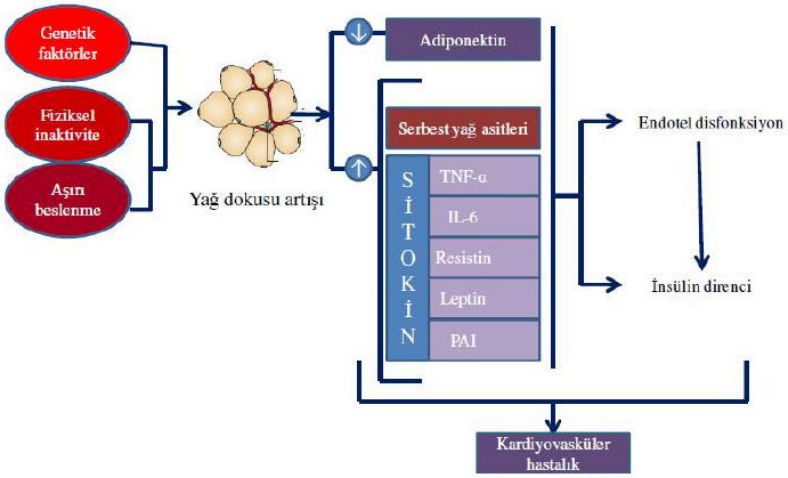
Şekil 3.3. MS'de artmış abdominal obezite ve serbest yağ asitlerinin etkisi

Visseral obezite klinikte kendini abdominal obezite olarak gösterir. Abdominal obezitenin değerlendirilmesinde ise en iyi parametre bel ölçüsünün kalça ölçüsüne oranı ve ya bel ölçüsüdür. Günümüzde Amerikan ve Avrupa kılavuzlarında MS kriterlerinde obezite yerine, abdominal obezite parametre olarak kabul edilmekte. ATP III'de bel çevresi ölçüsü erkekte > 102 cm, kadında > 88 cm, EGIR'de bel çevresi ölçüsü erkeklerde > 94 cm, kadınlarda >80 cm olarak kabul edilmiş.

Obeziteyi kardiyovasküler hastalıkların risk faktörü olarak değerlendirirken, obezitenin derecesini belirlemek için BMI değerinin kullanılmasını öneren çalışmalar mevcutken (87), aynı şekilde bel çevresi ölçümünün daha güvenilir olduğunu belirten çalışmalar da mevcut (92).

Birçok çalışmada adipoz dokunun endokrin organ olarak çalıştığı ortaya konulmuş. Enerji deposu görevini yaparken aynı zamanda birçok biyolojik aktif metobolitleri (adipositokinleri) üretip salgılıyor. Adipoz dokudan salgılanan bu aktif metabolitlere adipositokin adı verilir. Örnek olarak adiponektin, PAI–1,rezistin, TNF- α, leptin, IL–6 verilebilir. Adipositokinlerin dengesiz salınımı obez hastalarda MS gelişmesinde etken olarak tespit edilmiş (90) (Şekil 3.4).

Artmış abdominal yağ dokusunun, dislipidemi ve glukoz toleransında bozulmayla yakın ilişkisinin saptanması, abdominal obezitenin metabolik sendromda önemli bir etken olduğunu göstermektedir. Obezitenin metabolik sendromda insülin direncinin oluşmasında ve diğer metabolik sorunların temelinde özel bir yeri vardır. (Şekil 2.4)




Şekil 3.4. Obezitede insülin direnci gelişme mekanizması.

**Aterojenik Dislipidemi**

Metabolik sendromlu hastalarda insülin rezistansı, hiperinsülenimi ile birlikte dislipidemi gözlenir. Bu dispidemi tablosunda plazmada serbest yağ asitleri artar, trigliserit artar, apoliporotein B (apoB) ve sdLDL (küçük yoğun LDL-K) artar. HDL-K düzeyinde düşüklük izlenir (özellikle HDL-2 fraksiyonunda) (91).

MS'de dislipidemi gelişiminde basamaklar ve esas problemler (93)(96);

1. Karın çevresi geniş obez kişilerde insülin rezistansı nedeniyle hormona duyarlı lipaz baskılanamaz.

2. yağ dokusundan fazlaca serbest yağ asidi salınır

3. Fazla miktardaki yağ asitleri karaciğere gelir ve burada TG'den zengin APO B ihtiva eden VLDL-K yapımına katılır.

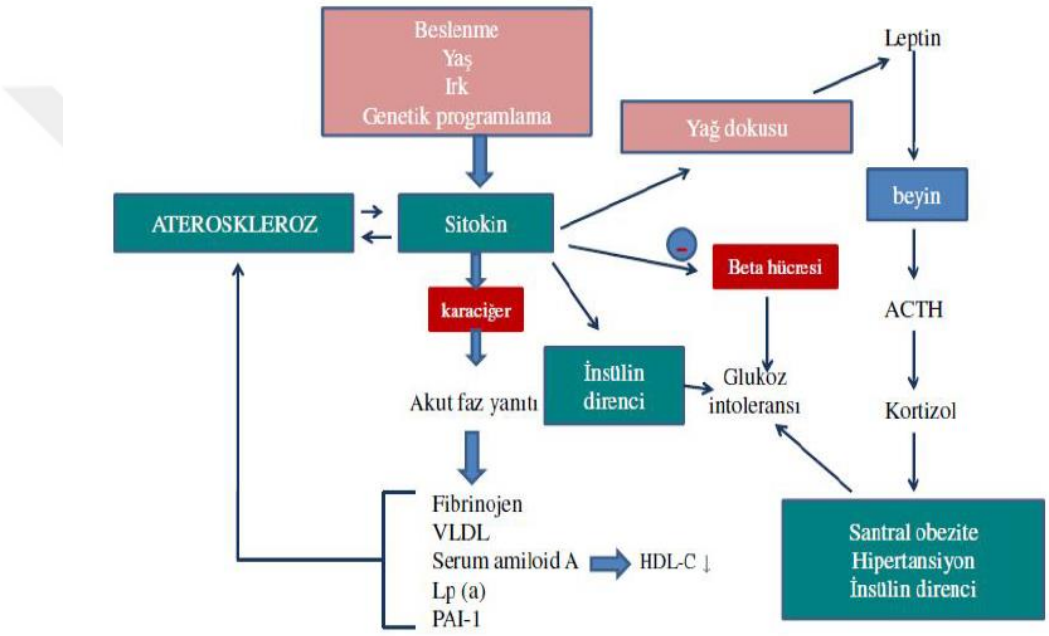
4. VLDL-K, lipidleri aterojenik etkisi olan küçük-yoğun LDL-K

(sdLDL)' ye kolesterol ester transfer proteini(CETP) ve hepatik lipaz ile dönüşür.

5. Obezlerde CETP aktivitesi artmıştır yine bu enzimin etkisiyle anti-aterojen etkili HDL-2'nin yıkılımı artar.

6. Trigliseridden zengin HDL-K, daha çabuk yıkılmaya eğilimlidir. Bu nedenle trigliserid artışı olan kişilerde HDL-K değerleri normalden düşük tespit edilir.

Metabolik sendrom ve ateroskleroz arasındaki metabolik ilişki Şekil 3.5'te gösterilmiştir.




Şekil 3.5. Metabolik sendrom ve ateroskleroz arasındaki metabolik ilişki

**Glukoz Tolerans Bozukluğu ve Tip 2 DM**

İnsülin salınımındaki bozukluk ve/ veya periferik dokudaki etkisindeki bozukluk Tip 2 DM olarak tanımlanır.

Metabolik sendromda yüksek kan şekeri görülmesi ancak hastalığın ileri seviyelerinde olur. Kan şekeri yüksekliği diyabet şeklinde ve ya bozulmuş glukoz töleransı şeklinde görülebilir(94).

Hastalarda bozulmuş glukoz töleransı tespit edildiğinde metabolik sendromun diğer bulgularının saptanma ihtimali 2-4 kat artmış olarak gözlemlenmiş.

Bu durumda insülin rezistansının tek başına en önemli morbidite kriteri olduğu belirlenmişinsülin(97). Tip 2 diyabette önce periferal dokuda insüline karşı rezistans gelişir. Kan şekerinde yükselme daha sonra görülür. Dokuların hassasiyetleri farklılık gösterdiği için direnç başladığında önce iskelet kasları etkilenir, glikozu hücre içine alamazlar ve klinik kendini tokluk kan şekeri yüksekliği ile gösterir (94).

İskelet kasında insüline direnç postreseptör düzeyde olur. Hücre içinde insülin sinyalinin tüm iletim mekanizmaları ve diyabette hangi düzeyde ne tür bir bozukluk olduğu günümüzde halen tam olarak bilinmemektedir. İnsülinin kas hücresindeki en önemli görevi glukoz taşıyıcılarından biri olan ve iskelet kasında fazla miktarda bulunan GLUT-4 üzerinedir. GLUT-4 hücre içinden hücre membranına transloke olur, ortamdaki glukozu alıp hücre içine sokar. Hücre içine yeterli sinyali gönderemeyen insülin, gerekli miktarda GLUT-4 translokasyonunu da sağlayamaz. Dolayısı ile kapillerlerdeki glukoz yeterli miktarda hücre içine giremez (95).

**Endotel Disfonksiyonu**

Santral obezite; adipoz dokudan kaynaklanan metabolitler, hormonlar ve sitokinler ile kişide enflamasyonu, protrombozisi tetkikleyebilir ve renal, kardiyovasküler ve metabolik olumsuz yanıtları uyarabilir. Bütün bu süreçler tek başına ve ya hepsi beraber endotel disfonksiyonuna ve insülin rezistansına yol açarak kardiyo vasküler hastalık riskinde artışa neden olur (98). Endotel fonksiyon kaybı, damar kasıcılar ve gevşeticiler , büyümeyi uyaran ve baskılayan etmenler, ateroskleroz için koruyucu olan ve proaterojenik olan faktörler, antikoagülan ve prokoagülan etmenler arasındaki dengenin kısmi veya tam bozulması olarak açıklanabilir. Kardiyovasküler hastalık açısından riskli kişilerde, hastalık görülmeden önce endotel disfonksiyonu görüldüğü ve bunun hastalık gelişiminde erken ve önemli bir rol oynadığı kabul görmektedir (94).

Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI-3k) yolağı ile insülin bağımlı hücre içine glikoz alımı ve NO üretimi gerçekleşir. Aynı yolak damar endotelinde NO sentazın aktivitesini arttırır. İnsülin rezistansı ve tip 2 DM olan kişilerde çizgili kaslarda bu yolağın baskılandığı gösterilmiş (36).

Endotel hücrelerinde dengenin proatrojenik bir yöne kaydığı hiperinsülinemik, insülin rezistansının mevcut olduğu tablo tanımlanmış. Bu tabloda damar düz kas hücrelerinin uyarılması ve NO üretiminin azalması ile uyarılmakta (99)(100).

**Hiperkoagülabilite**

Metabolik sendromda;

- t-PA etkinliğinde azalma (PAI-1 azalması)
- fibrinolizis inhibisyonu • pıhtılaşma faktörlerinin artması görülür.

Ayrıca trombositler endotel fonksiyon bozukluğu ve dislipidemi nedeniyle tetiklenmektedir. Bunların sonucunda hem toplar damarlarda hem de atar damarlarda tromboz gelişme riski artar (99).

İnsülin direnci, dislipidemi, HT vasküler endotellerin disfonksiyonuyla tromboz ve fibrinolizis arasındaki dengeyi tromboz lehine bozar ve fibrinolizis gecikebilir. Plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması nedeniyle bu tablo izlenir. Yağ dokunun artmasıyla kanda PAI-1 konsantrasyonu artar. PAI-1nin yüksek olması, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperinsülinemi ile ilgili olup kardiyovasküler hastalık riskinde artmayı gösterir (94,98).

**Proinflamatuar Durum**

Metabolik sendrom bütün sistemi etkileyen şiddetli olmayan bir inflamasyon sürecidir. Bu nedenle immün sistemi aktive ettiği düşünülmektedir. İnflamasyon; doku hasarında ortaya çıkan öncelikle yerel bir cevaptır. Hasarlı dokudan öncelikle IL-6 ve TNF alfa gibi sitokinler başta olmak üzere akut faz proteinleri salınır. Başlıba akut faz proteinleri (CRP), alfa-1 asit glikoprotein, kompleman, haptoglobin serum amiloid A ve fibrinojenin olarak söylenebilir. Endoteller aktifleşir ve ya işlevlerini kaybederler. Bunun etkisiyle hücre dışı adezyon meküllerinin üretimi artar ve böylece hasarlı bölgeye monosit göçü başlar. Aynı zamanda endotellerin geçirgenliği artar. Endotellerde NO sentetaz aktivitesi azalır NO miktarı azalır. Fakat bu süreci başlatanın inflamasyon mu olduğu yoksa insülin direncinin neden olduğu endotel hasarının mı olduğu tam olarak açıklanabilmiş değil (105).

### 2.3.4. Tanı Kriterleri

Günümüzde insülin direnci sendromu veya MS isimleriyle anılan bu

sendromun farklı tanımlamaları bulunmaktadır. *National Hearth, Lung and Blood Institute* güncel MS tanımı ile ilgili raporunda *World Health Organization (WHO), Adult Treatment Panel (ATP) III ve American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* tanımlarının özetini yapmıştır (103).

**WHO Tanı Kriterleri**

Metabolik sendrom tanısı için 1998 yılında WHO tarafından belirlenmiş olan tanı kriterleri Şekil 3.6.'da gösterilmiştir. WHO tanı kriterleri içinde diğer tanı kriterlerinden farklı olarak insülin direnci bulunmaktadır. Tip 2 DM tanısı almayan kişilerde oral glukoz tölerans testi insülin rezistansını göstermek için sıklıkla uygulanan tetkiktir (OGTT) veya hiperinsülinemik/öglisemik klemp testi gerekir. WHO ayrıca HDL-K ve kan basıncı (KB) sınırları kullanmakta ve artmış vücut ağırlığı (VA),

abdominal obezite ve proteinüriyi de kriter olarak kabul etmektedir.

| **Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci Tanısı:** | **Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi:** |
|---|---|
| Tip 2 DM | Antihipertansif tedavi veya<br>sistolik KB ≥140 mmHg,<br>diyastolik KB ≥90 mmHg |
| Bozulmuş açlık glukozu | Trigliserid düzeyi ≥150 mg/dl |
| Bozulmuş glukoz toleransı | HDL-K düzeyi;<br>erkekte <35 mg/dl,<br>kadında <39 mg/dl |
| Glukoz *uptake*'inin incelenen popülasyonun en düşük yüzdesinin altında olması | VKI >30 kg/m$^2$ veya<br>Bel/ Kalça oranı;<br>erkekte >0.9,<br>kadında >0.85 |
| | İdrarda albümin atılımı ≥20 µg/dk veya<br>albümin/kreatinin ≥30 mg/g |

Şekil 3.6. WHO tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri

**ATP III Tanı Kriterleri**

Ulusal kolesterol eğitim programı (NCEP) 2001 yılında MS tanımını yapmış ve MS'nin kardiyovasküler açıdan önemini vurgulamaya başlamıştır. Framingham'ın ATP III kriterlerini baz alarak yaptığı çalışmada Tip 2 DM'li erkek vakaların %20'den fazlasının 10 yıllık sürede mutlak koroner arter hastalığı riski %20'yi geçerken, MS'li erkeklerin çoğunluğu ise orta riskli idi. MS'li kadınların çoğunluğu ise daha da düşük risk altında kabul edilmektedir, ancak yaş ilerledikçe DM ve koroner arter hastalığı riskleri artmaktadır (106). Şekil 3.7.'deki 5 tanı kriterinden 3'ünün saptanması ile MS tanısı konabilmektedir. Abdominal obezitenin bu tabloya alınması sendromun patogenezindeki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Özellikle genetik yatkınlığı olan gruplarda bel çevresindeki küçük bir artış bile birçok risk faktörünü tabloya dahil eden bir tetik görevi görebilmektedir. ATP III'e göre MS tanımını yapabilmek için yüksek açlık glukozunu görmek yeterlidir, insülin direncinin gösterilmesi gerekli değildir (103).

| Risk faktörü | Değerler |
|---|---|
| Abdominal obezite | |
| Erkek | >102 cm |
| Kadın | >88 cm |
| Trigliserid düzeyi | ≥150 mg/dl ( ≥1.69 mmol/L) |
| Düşük HDL-K düzeyleri | |
| Erkek | < 40 mg/dl (< 1.04 mmol/L) |
| Kadın | < 50 mg/dl (< 1.29 mmol/L) |
| Artmış kan basıncı | Sistolik >130 mmHg veya<br>Diyastolik >85 mmHg |
| Artmış açlık kan şekeri | >110 mg/dl (6.1 mmol/L) |

Şekil 3.7. ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri.

**AACE Tanı Kriterleri**

Daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu şeklinde olan bu değerlendirme 2003 yılında yapılmış olup MS tanısı için gerekli kriterlerin sayısını vermeyip klinisyenin yorumuna bırakmaktadır (Şekil 3.8.).6

| Risk faktörü | Değerler |
|---|---|
| Fazla kilo/obezite | VKİ ≥25 kg/m$^2$ |
| Artmış serum trigliseridi | ≥150 mg/dl |
| Düşük serum HDL-K<br>Erkek<br>Kadın | <br>< 40 mg/dl<br>< 50 mg/dl |
| Yüksek kan basıncı | ≥130/85 mmHg |
| Diğer risk faktörleri | • Ailede Tip 2 DM<br>• Kardiyovasküler hastalık öyküsü<br>• Polikistik over sendromu<br>• Sedanter hayat tarzı<br>• İleri yaş<br>• Tip 2 DM ve KVH için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak |

Şekil 3.8. AACE tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri.

**IDF Tanı Kriterleri**

International Diabetes Federation (IDF) tarafından 2005 yılında Birinci Metabolik Sendrom Kongresinde MS tanı kriterleri sunulmuştur. Bu tanı kriterlerine göre abdominal obezite ile birlikte Şekil 3.9.'da belirtilen diğer kriterlerden en az ikisinin olması ile MS tanısı konabilmektedir (101).

| Risk faktörü | Değerler |
|---|---|
| Abdominal obezite (artmış bel çevresi)<br>Erkek<br>Kadın | <br>≥94 cm<br>≥80 cm |
| Artmış serum TG veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak | ≥150 mg/dl |
| Düşük serum HDL-K<br>Erkek<br>Kadın | <br>< 40 mg/dl<br>< 50 mg/dl |
| Yüksek kan basıncı veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak | ≥130/85 mmHg |
| Bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet | AKŞ ≥100 mg/dl* |

*AKŞ ≥100 mg/dl olması durumunda OGTT önerilir. Fakat sendromun tanısı için gerekli değildir.

Şekil 3.9. IDF tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri.

TEMD Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; MS tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır (108). Bu gerekçeyle; insülin direncini de içeren 1999-WHO MS tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önermektedir (Şekil 4.1.). Bütün bu tanımlamalardaki farklılıklara rağmen amaç ortak olup, KVH gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır.

| **Aşağıdakilerden en az biri;** | **Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi:** |
|---|---|
| Tip 2 DM | Antihipertansif tedavi veya<br>sistolik KB >130 mmHg,<br>diyastolik KB >85 mmHg |
| Bozulmuş glukoz toleransı | Trigliserid düzeyi ≥150 mg/dl |
| İnsülin direnci | HDL-K düzeyi; Erkeklerde < 40 mg/dl<br>Kadınlarda < 50 mg/dl |
| | *VKİ >30 kg/m2 veya<br>*Bel çevresi; erkekte >94 cm,<br>kadında >80 cm |

*Yerel veriler olmadığından IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.

Şekil 4.1. TEMD metabolik sendrom çalışma grubunun önerdiği, MS tanı kriterleri.

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda benign nedenle yapılan histerektomiye pre ve peri menapozal dönemde profilaksi amacıyla eklenen bilateral salpingooferektominin, kadınlarda uzun dönemde osteopoz ve metabolik sendrom gelişme riskini arttırıp arttırmadığını tespit etmeye çalıştık. Bu amaçla İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan prospektif vaka kontrollü çalışma için onay alındı (etik kurul numarası: 29/2023).

Çalışmamıza 1 şubat 2023 - 1 haziran 2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniğinde jinekoloji polikliniğine başvuran 45-65 yaş arasında olup, doğal olarak menapoza girmiş ve ya bening nedenlerle pre/peri menapozal dönemde histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılmış kadınlar dahil edildi.

45 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük kadınlar, malignite nedeniyle opere olanlar, hormon replasman tedavisi alanlar, antiosteoporoz tedavisi alanlar, antidiyabetik tedavi alanlar, antihipertansif tedavi alanlar, antihiperlipidemi tedavisi alanlar ve tek taraflı ooferektomi geçirmiş olan, KMD değişikliğine yol acacak endokrin ve metabolik hastalıkları olan (kronik böbrek hastalığı, azotemi, hiper paratiroidi, hipertiroidi, kronik karaciğer hastalığı, hipertansiyon) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Menapoz tanısı, son adetlerini 1 yıl ve ya daha uzun süre önce görülmesine göre konuldu [102]. Cerrahi menapoz, operasyon öncesi premenapozal ve ya perimenapozal dönemde olan kadınlara histerektomiye ek olarak yapılan bilatral salpingooferektomi yapılması olarak tanımlandı [104].

Katılımcılar, doğal menapoza girenler ve cerrahi menapoza girenler olarak 2 ana grupta incelendi. İnceleme kapsamında hastalar: yaş (yıl), menapoza girme yaşı (yıl), menapoz süresi (yıl), L1-L4 skoru, total femur T skoru, boy (cm), kilo (kg), karın çevresi (cm), BMI (kg/$m^2$), tansiyon sistolik (mmHg), tansiyon diastolik (mmHg), serum açlık kan şekeri (gr/dl), serum LDL düzeyi (gr/dl), serum HLD düzeyi (gr/dl), serum TG düzeyi (gr/dl), serum total kolesterol düzeyi (gr/dl),

metabolik sendrom varlığı, sigara kullanımı (paket/yıl) parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Çalışma kapsamında tansiyon ölçümü için katılımcılar en az 15 dakika dinlendirildi. En az 1 saat öncesinden çay, kahve, sigara tüketmemiş olmalarına dikkat edildi ve omron marka manşonlu elektronik tansiyon ölçüm cihazıyla, tansiyon arteriel sistolik ve diastolik değerleri mmHg cinsinden tansiyon ölçüm kurallarına uyularak 15 dakika ara ile 2 kez ölçüldü. Katılımcıların boy-kilo-karın çevresi ölçümü yapıldı. Yapılan ölçümlere göre kilo, boyunun metre cinsinden karesine bölünerek BMI değerleri hesaplandı. En az 12 saat açlık durumuyla katılımcılardan serum açlık glikoz değerleri ve lipit paneli (LDL, HDL, TG, total kolesterol) için kan örnekleri alındı. Bütün kan örnekleri hastanemizin biyokimya laboratuvarında Roche'nin COBAS INTEGRA kitleri ile çalışıldı. LDL değeri Friedewald formülü ile hesaplandı. Hastalar sigara içiciliği açısından sorgulandı. Kemik mineral yoğunlukları DEXA (dual enerji X-ray absorbsiyometri) yontemi ile ölçüldü ve lomber – femoral T ile Z skorları tespit edildi.

Metabolik sendrom tanısı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP/ATP III) tarafından tanımlanan 5 kriterin en az 3'ünün var olmasıyla konuldu. NCEP ATP III kriterleri açlık serum glukoz düzeyinin 110 mg/dl ve üzerinde olması, abdominal obezite olması (kadında bel çevresinin 88 cm ve üzerinde ölçülmesi), hipertansiyon (sistolik tansiyonun 130 mmHg, diastolün 85 mmHg üzerinde olması), serum trigliserit (TG) düzeyinin 150 mg/dl üzerinde olması, serum yüksek yoğunluklu lipoproteinin (HDL) kadında 50 mg/dl altında olması şeklinde belirlenmiş[109]. Ayrıca ATP III'ün total kolesterol için belirlediği 240 mg/dl, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) için belirlediği 160 mg/dl sınır değer olarak alındı. BMI değeri 30 ve üzerinde olan hastalar obez olarak kabul edildi[107].

Kemik mineral yoğunlukları DEXA ile gr/$cm^2$ ölçüldü. Katılımcıların total lumbar spina L1-L4 T ve Z skorları, total femur T ve Z skorları belirlendi. T skoru; aynı cinsiyetteki genç popülasyonun kemik mineral yoğunluğunun ortalamasının altındaki standart sapmaları ifade eden değerdir[110]. Osteoporoz tanısı Dünya Sağlık Örgütü'nün tanı kriterlerine göre; T skorunun -2.5 standart sapmanın üzerinde olması olarak tanımlandı.

Yapılan Power analizi sonucunda, Kontrol grubu için D: 0.05 SD: 0.80 aldığımızda Power: 0.80, ß:0.20 ve α:0.05 için tespit edilen örneklem sayısı n:186 olarak saptandı. 93 doğal menapoza girmiş kadının, 93 cerrahi menapoza girmiş kadının çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Kriterlere uyan ve çalışmamıza katılmayı kabul eden, 201 kadın hasta; cerrahi menapoza girmiş 100 kadın vaka grubu olarak, doğal menapoza girmiş 101 kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

**İstatistiksel yöntem:** Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü.

# 4. BULGULAR

Çalışmamıza İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniğinde jinekoloji polikliniğine başvuran, çalışma kriterlerini sağlayan, 45-65 yaş arasındaki 201 kadın dahil edildi. Katılımcıların incelediğimiz parametrelerinin maksimum, minimum ve ortalama değerleri Tablo:1.4.'de gösterilmiştir. Katılımcılar, doğal menapoza girmiş 101 kişilik grup ve cerrahi menapoza girmiş 100 kişilik grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Tablo- 1.4. Tüm katılımcıların genel ortalama değerleri

Tablo-1.4.

| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% |
|---|---|---|---|---|
| Yaş | | 45.0 - 65.0 | 57.0 | 56.9 ± 4.7 |
| Menopoza Girme Yaşı | | 33.0 - 56.0 | 48.0 | 47.5 ± 3.9 |
| Menopoz Süresi Yıl | | 1.00 - 27.0 | 9.0 | 9.3 ± 4.6 |
| Boy cm | | 145 - 176 | 157 | 158 ± 5.4 |
| Kilo kg | | 49.0 - 126 | 75.0 | 75.9 ± 13.2 |
| BMI | | 19.6 - 44.6 | 30.1 | 30.5 ± 5.0 |
| Sigara Kullanımı | (-) | | | 132 66.0% |
| | (+) | | | 68 34.0% |
| Sigara Paket/Yıl | | 0.0 - 45.0 | 0.0 | 6.8 ± 11.5 |
| Metabolik Sendrom Varlığı | (-) | | | 94 47.0% |
| | (+) | | | 106 53.0% |
| L1-L4 T Skor | | -3.9 - 4.1 | -1.3 | -1.2 ± 1.4 |
| Total Femur T Skor | | -2.6 - 3.1 | -0.2 | -0.24 ± 1.0 |
| Karın Çevresi cm | | 70.0 - 200 | 101 | 102 ± 16.3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| TA Sistolik mm/Hg | 98.0 - 185 | 130 | 132 ± 16.0 |
| TA Diastolik mm/Hg | 60.0 - 110 | 81.0 | 81.1 ± 10.0 |
| AKŞ mg/dl | 73.0 - 418 | 106 | 115 ± 36.7 |
| LDL mg/dl | 34.0 - 235 | 132 | 134 ± 36.2 |
| HDL mg/dl | 32.0 - 193 | 56.0 | 57.8 ± 17.4 |
| TG mg/dl | 44.0 - 472 | 138 | 157 ± 76.5 |
| Kolesterol mg/dl | 89.0 - 2077 | 223 | 233 ± 138 |

Doğal menopoz ve cerrahi menopoz grupları arasında katılımcıların yaşları sırasıyla ortalama 57.0 ve 56,8 olarak tespit edildi ve iki grup arasında anlamlı ($p>0.05$) fark bulunmadı. Doğal menopoz ve cerrahi menopoz grupları arasında katılımcıların ortalama menopoza girme yaşları sırasıyla 47.3 ve 47.6 olarak tespit edildi ve iki grup arasında anlamlı ($p>0.05$) fark bulunmadı. Doğal menopoz ve cerrahi menopoz grupları arasında katılımcıların menopoz süresi ortalama sırasıyla 9.4 ve 9.3 olarak tespit edildi ve iki grup arasında anlamlı ($p>0.05$) fark bulunmadı. Doğal menopoz ve cerrahi menopoz grupları arasında katılımcıların boyları, kilosu, BMI değerleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. BMI değerleri ortalaması doğal menapoz ve cerrahi menapozda sırasıyla 30.6 ve 30.4 olarak bulundu (Tablo 1.5.). İstatiksel olarak anlamlı olmasa da cerrahi menapoz grubunda BMI ortalaması ve abdominal obezite oranı doğal menapoza göre daha düşük tespit edildi.

Tablo-1.5.

| | Doğal Menopoz | | Cerrahi Menopoz | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | | |
| Yaş | 57.0 ± 5.1 | 58.0 | 56.8 ± 4.4 | 56.0 | 0.648 | m |
| Menopoza Girme Yaşı | 47.3 ± 4.6 | 48.0 | 47.6 ± 3.1 | 48.0 | 0.919 | m |
| Menopoz Süresi Yıl | 9.4 ± 5.2 | 9.0 | 9.3 ± 3.9 | 9.0 | 0.958 | m |
| Boy | 158 ± 5.3 | 158 | 158 ± 5.6 | 157 | 0.760 | m |
| Kilo | 76.0 ± 11.4 | 75.0 | 75.8 ± 14.8 | 75.0 | 0.565 | m |
| BMI | 30.6 ± 4.8 | 30.1 | 30.4 ± 5.3 | 30.4 | 0.796 | m |
| Karın Çevresi | 103 ± 17.2 | 102 | 101 ± 15.3 | 98.0 | 0.315 | m |

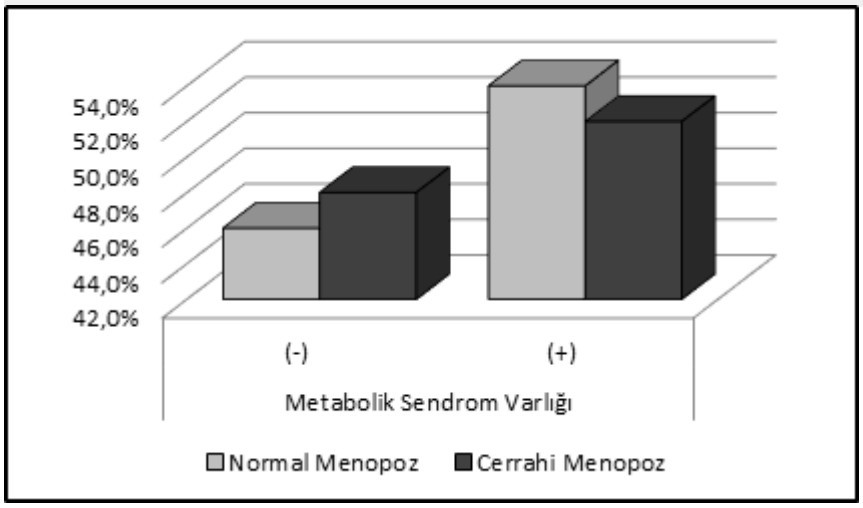
[m] Mann-whitney u test

Doğal menopoz ve cerrahi menopoz grupları arasında sigara kullanım miktarı, sigara paket miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Doğal menopoz ve cerrahi menopoz grupları arasında metabolik sendrom oranı sırasıyla %54 ve %52 olarak bulundu ve iki değer arasında anlamlı farklılık ($p>0,05$) gösterilemedi ( Şekil-4.2.). Doğal menapoz grubunun metabolik sendrom açısından daha yüksek yüzdeye sahip olması daha fazla santral obezite oranına sahip olmalarıyla ilişkilendirilebilir. Vaka grubunda Total Femur T Skoru kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Doğal menopoz ve cerrahi menopoz grupları arasında L1-L4 T Skoru anlamlı farklılık ($p>0,05$) gösterememiştir ve doğal menapozda -1.1, cerrahi menapozda -1.3 olarak tespit edildi. (Tablo 1.6.) İstatiksel olarak anlamlı olmasa da cerrahi menapoz grubunda kemik mineral kaybı doğal menapoza göre daha fazla izlendi.

Tablo-1.6.

| | | Doğal Menopoz | | | Cerrahi Menopoz | | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±ss/n-% | | Medyan | Ort.±ss/n-% | | Medyan | | |
| Sigara Kullanımı | (-) | 64 | 64.0 % | | 68 | 68.0 % | | 0.550 | $X^2$ |
| | (+) | 36 | 36.0 % | | 32 | 32.0 % | | | |
| Sigara Paket/Yıl | | 7.1 ± 12.2 | | 0.00 | 6.5 ± 10.7 | | 0.00 | 0.655 | m |
| L1-L4 T Skor | | -1.1 ± 1.4 | | -1.2 | -1.3 ± 1.4 | | -1.5 | 0.179 | m |
| Total Femur T Skor | | -0.06 ± 1.0 | | -0.1 | -0.43 ± 1.0 | | -0.5 | ***0.027*** | m |
| Metabolik Sendrom Varlığı | (-) | 46 | 46.0 % | | 48 | 48.0 % | | 0.777 | $X^2$ |
| | (+) | 54 | 54.0 % | | 52 | 52.0 % | | | |

$X^2$ Ki-kare test / $^m$ Mann-whitney u test




Şekil- 4.2

Doğal menapoz ve cerrahi menopoz grupları arasında TA sistolik anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir Doğal menapoz ve cerrahi menopoz grupları arasında TA diastolik anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Doğal menapoz grubunda ortalama tansiyon değeri 131/84.1 mmHg olarak tespit edilirken, cerrahi menapoz grubunda 134/80.7 mmHg olarak tespit edildi. Vaka grubu ve kontrol grubu ortalama AKŞ değerleri sırasıyla 117 mg/dl ve 114 mg/dl olarak bulundu, aralarında anlamlı (p>0.05) farklılık görülmedi. Doğal menapoz ve cerrahi menapoz gruplarında LDL değeri her ikisinde de ortalama 134 mg/dl bulundu (p>0.05). Doğal menapoz ve cerrahi menapoz gruplarında HDL ortalama değerleri 57.1 mg/dl ve 58.5 mg/dl olarak bulundu ve aralarında anlamlı (p>0.05) farklılık gözlenmedi. Doğal menapoz ve cerrahi menapoz gruplarında TG ortalama değeri 159 mg/dl ve 154 mg/dl olarak tespit edildi ve aralarında anlamlı (p>0.05) farklılık gözlenmedi. Doğal menapoz ve cerrahi menapoz gruplarında total kolesterol değeri 236 mg/dl ve 231 mg/dl olarak tespit edildi ve aralarında anlamlı (p>0.05) farklılık gözlenmedi. (Tablo 1.7.)

Tablo-1.7.

| | Doğal Menopoz | | Cerrahi Menopoz | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | | |
| TA Sistolik Mm/hg | 131 ± 15.4 | 130 | 134 ± 16.5 | 130 | 0.462 | m |
| TA Diastolik Mm/hg | 81.4 ± 10.2 | 81.0 | 80.7 ± 9.9 | 81.5 | 0.491 | m |
| AKŞ mg/dl | 117 ± 42.6 | 106 | 114 ± 29.6 | 106 | 0.850 | m |
| LDL mg/dl | 134 ± 39.3 | 130 | 134 ± 33.0 | 136 | 0.822 | m |
| HDL mg/dl | 57.1 ± 19.2 | 55.0 | 58.5 ± 15.5 | 56.0 | 0.361 | m |
| TG mg/dl | 159 ± 78.0 | 142 | 154 ± 75.2 | 135 | 0.622 | m |
| Kolesterol mg/dl | 236 ± 191 | 218 | 231 ± 43.2 | 228 | 0.067 | m |

# 5. TARTIŞMA

Doğal menapozda yavaş yavaş meydana gelen hormonel değişiklere bağlı olarak kadınlarda zamanla kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kemik mimarisinde bozulma, kan lipit düzeylerinde değişim ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış izlenir. Cerrahi menapozda ise bu süreç zamanla adım adım yaşanmaz, dolaşımdaki östrojen, androjen, progesteron düzeyleri hızla azalır ve doğal menapozdaki overlerin salgıladığı androjenlerden mahrum kalır. Yapılan çalışmalarda bilateral ooferektomi sonrasında kandaki testosteron düzeyinin %40-50 azaldığı, postmenapozal overlerin vücudun önermli androjen kaynağı olduğu fakat östrojen üretmediği birçok çalışma ile gösterilmiş [113-114]. [111,112]. Yine yapılan çalışmlarda androjenlerın de östrojenler kadar yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak trabeküler kemik kütlesinin ve mimarisinin korunmasında etkili olduğu gösterilmiş.

Yaptığımız çalışmayla cerrahi menapozun osteoporoz ve metabolik sendrom gelişme riskini doğal menapoza göre daha fazla arttırıp arttırmadığını ortaya koymaya çalıştık.

Çalışmamızda vaka grubu ve kontrol grubu katılımcılarının ortalama yaşları, menapoza girme yaşları, menapoz süreleri ve BMI değerleri, sigara kullanım miktarları benzerdi. Kişilerin hipoöstrojenizme maruz kalma süreleri arasında anlamlı fark yoktu.

ATP III tarafından tanımlanan kriterlere göre metabolik sendrom tanısı alan doğal menopozdaki kadınların oranı ortalama %54.0 iken cerrahi menapozlu kadınlarda bu oran %52.0 (p 0,777) olarak tespit edildi. Çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilere göre; cerrahi olarak menapoza giren kadınların metabolik sendrom oranı, doğal olarak menapoza giren kadınların metabolik sendrom oranından daha düşük bulundu (%52'ye karşılık %54 oranıyla) fakat bu değerler arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu küçük farkta cerrahi olarak menapoza giren katılımcıların karın çevresi ölçümü ortalamasının, doğal menapoza giren hastalara göre daha düşük saptanmış olması etkili olmuş olabilir (doğal menapozlu hastaların

karın çevresi ortalama 103 cm, cerrahi menapozlu hastaların karın çevresi ortalaması 101 cm (tablo 1.5.)).

Kemik mineral yoğunluğu açısından karşılaştırdığımız parametrelerde doğal menapozdaki katılımcılar için L1-4 total Tskoru ortalama -1.2 bulunurken aynı parametre cerrahi menapozlu katılımcılarda -1.5 (p 0,179) olarak tespit edildi. Cerrahi menapoza girmiş kadınların L1-L4 spina kemik mineral kayıpları doğal menapoza giren kadınlarınkinden daha fazla bulunsa da, iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmadı. Total femur T skorları karşılaştırıldığında vaka grubunun total femur T skoru (-0.5) kontrol grubunun T skorundan (-0.1) anlamlı (p 0.027) derecede daha yüksek bulundu. Bu bulgu cerrahi menapoza giren hastalarda osteoporoz riskinin arttığını ifade eden çalışmalarla korelasyon gösterse de bu konuda daha büyük örneklem gruplarıyla daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Her ne kadar vaka grubu ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmese de; her iki grupta da TA sistolik değerleri, serum AKŞ değerleri, serum TG değerleri ve karın çevresi ölçümleri ATP III kriterlerindeki sınır değeralerin üzerinde tespit edildi. Aynı şekilde her iki grubunda BMI değerleri 30'un üzerinde tespit edildi. Serum total kolesterol düzeyi ise her iki grupta da üst sınıra yakın gözlendi.

Suna Özdemir ve arkadaşlarının 2008'de Konya Meram Üniversitesinde 189 hastayla yaptıkları, doğal menapoz ve cerrahi menapozu osteoporoz, menapoz semptomları, metabolik sendrom açısından karşılastırdıkları ve International Journal of Gynecology and Obstetrics dergisinde yayınlanmış olan çalışmalarında ooferektominin kardiyovasküler hastalık riskini ve osteoporoz riskini arttırdığı gösterilmiş[102]. Menapoz süresi 5 yıldan az olan kadınlarda metabolik sendrom riski cerrahi menapoza giren kadınlarda daha yüksek bulunmuş fakat fark istatiksel olarak anlamsız kabul edilmiş. Kemik dansitometre sonuçlarının analizyse bizim çalışmamızla paralellik göstermekte. Başka bir çalışmada doğal menapoz artan obeziteyle beraber kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak tespit edilmiş [113]. Premenapozal ve postmenapozal kadınların benzer BMI değerlerine sahip olduğu daha önce bulunmasına rağmen, bir çalışmada postmenapozal kadınların daha

fazla BMI sahip olduğu bildirilmiş [111]. Başka bir çalışmada, cerrahi menapoza giren kadınlarda doğal menapoza girenlere göre daha yüksek BMI değerleri ve daha geniş karın çevresi ölçümü tespit edilmiş [115]. Bizim çalışmamızda hem cerrahi menapoz hem de doğal menapoz grubu yüksek BMI değeriyle ve abdominal obeziteyle ilişkili bulundu.

Postmenapozal kadınlarda hipertansiyonun nedeni menapozun ve ileri yaşın çakışması nedeniyle tartışmalıdır [112]. Doğal menapozla yüksek kan başıncını güçlü şekilde ilişkilendirilen çalışmalar var olsa da aksini ifade edenler de mevcut [112,116]. Cerrahi menapoza giren kadınlarda da yüksek kan basıncı görüldüğünü belirten çalışmlar da mevcut[115]. Bizim çalışmamızda hipertansiyon oranları cerrahi ve doğal menapozda benzerdi.

Postmenopozal dönemde lipid metabolizması ile ilgili çeşitli çelişkili sonuçlar mevcut. Doğal menapozda serumda total kolesterolün, LDL'nin, trigliseritlerin arttığı, HDL'nin azaldığı bildirilmiş. [113,119] [118,117]. Yaptığımız çalışmada serumdaki LDL, HDL, TG, total kolesterol düzeyleri arasında cerrahi menapoz grubuyla doğal menapoz grubu arasında fark bulunmadı. Çalışmamız bu bakımdan Suna Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasıyla korelasyon gösterdi.[102]

Metabolik sendromla ilgili daha önce tespit edilen bir diğer durum da menapozla birlikte serum açlık kan şekeri seviyesinin artması, menapozdan sonraki 5 yıl içerisinde belirgin şekilde abdominal obeziteyle beraber açlık kan şekerindeki artış rapor edilmiş[13]. Çalışmamızda açlık kan şekeri her iki grupta 110 mm/dl'den yüksek bulunmasına rağmen doğal menapoz grubu ve cerrahi menapoz grubu arasında istatiksel açıdan anlamlı fark tespit etmedik.

DEXA ölçümü ile yapılan kemik mineral yoğunluğunun karılaştırıldığı başka bir çalışmada, cerrahi olarak menapoza giren kadınlarda operasyondan 6 yıl sonra kemik mineral kayıpları doğal menapoza girenlere göre neredeyse 2 kat fazla bulunmuş [120]. Bilgisayarlı tomografiyle yapılan omurgadaki kemik mineral yoğunluğu ölçülen başka bir çalışmada ise doğal menapozlu kadınlarda daha düşük kemik mineral kaybı yüzdesi bildirilmiş fakat cerrahi menapozla aralarında istatiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamış [114].

# 6. SONUÇLAR

Osteoporoz total kemik kütlesinde azalma ve kemik mikromimarisinde bozulma sonucu kırılganlıkta artış ile prezente olan bir iskelet sistemi hastalığıdır (125). Postmenapozal osteoporozda hipo östrojenizm ve bundan dolayı artan osteoklastik aktivite görülür ve bu durum kemik kütlesinde kayıpla sonuçlanır. Toplumda beklenen hayat süresinin ve dolayısıyla yaşlı nüfusun artması, kemik kırıkları ve buna bağlı mortalite, morbidite insidansını artmaktadır. Günümğzde osteoporoz önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (52).

Metabolik sendrom, insülin rezistansının merkeze oturduğu, çevresinde klinik olarak glukoz metabolizması bozukluğu, diyabet, santral obezite, protrombotik ve proinflamatuar öğeleri içeren, dislipidemi, primer hipertansiyon, prematür aterosklerozun görüldüğü, kalp damar hastalıklarının risk artışı ile karakterize çok değişkenli komplike risk topluluğudur. Günümüzde, dünya nezdinde, obezite ve diyabet görülme sıklığındaki artışla alakalı olarak, metabolik sendromlu hasta yükünde belirgin artma izlenmektedir (98-124). Bu da kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite ve mortalitede artış ile sonuçlanmaktadır.

Sonuç olarak cerrahi menapoz grubunda metabolik sendrom prevalansı daha yüksek bulunmadı. Bilateral ooferektomi premenapozal kadınlarda kemik mineral kaybında artışa neden olur. Kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz yaygın görülen hastalıklar ve ölüm nedeniyken, over kanseri bu hastalıklarla karşılaştırıldığında nadir görülen bir hastalık ve ölüm nedenidir. Bu nedenle over kanseri için yüksek risk taşımayan, benign nedenlerle histerektomi yapılan kadınlarda overlerin korunması dikkatlice düşünülmelidir. Ooferektomi yapılan hastalarda postop kontraendikasyon olmadığı sürece hormon replasman tedavisi ve osteoporoz tedavisi önerilebilir.

# 7. KAYNAKLAR

1. Ertungealp E. Seyisoğlu H.: Menopoz ve osteoporoz. Ulusal menopoz ve Osteoporoz Derneği, İstanbul, 2000; s: 28

2. Ertungealp E. Seyisoğlu H.: Klimakterium ve Mrnopoz. Kişnişci, Gokşin, Durukan, Ustay, Ayhan, Gurgan, Onderoğlu. Temel Kadın Hast. Ve Doğum Bilgisi. Guneş Kitabevi, Ankara, 1996; s: 1319 – 1351

3. Yıldırım A. Menopozda oluşan fizyolojik değişiklikler. Hikmet Hassa. Klinikte menopoz. Gestet Basımevi, Eskişehir, 1996; s: 1-13

4. Scott J R, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, Danforth Obstetrik ve Jinekoloji, s: 771-789, Yuce Yayın, İstanbul, 1986

5. Arısan K, Kadın Hastalıkları (Jinekoloji), s: 117-136 İstanbul, 1986

6. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. Endocr Rev 1998; 19: 397-428.

7. Strauss J, Barbieri R. Menopause and Aging. In Yen and Jaffe′s Reproduvtive Endocrinology. Elsevier Inc. Phladelphia. 2004:389-421.

8. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Maturitas 1992; 14: 103-15.

9. Ann Intern Med. 2005;142(12 Pt 1):1003. Epub 2005 May 27. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms.

10. Woods NF, Mitchell ES . Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. Am J Med. 2005;118 Suppl 12B:14.

11. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K .,Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of

women's health across the nation, Am J Public Health. 2006;96(7):1226. Epub 2006 May 30.

12. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG, A prospective population-based study of menopausal symptoms, Obstet Gynecol. 2000;96(3):351.

13. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I, Gold EB, Greendale GA, Bromberger JT, Brockwell SE, Matthews KA, The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition., J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6106. Epub 2005 Sep 6.

14. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N , Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)., Fertil Steril. 2001;76(5):874.

15. Kronenberg F , Hot flashes: epidemiology and physiology., Ann N Y Acad Sci. 1990;592:52.

16. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG , The normal menopause transition., Maturitas. 1992;14(2):103.

17. Nappi RE, vd., Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. Menopause (New York, N.Y.), (2021), 875-882, 28(8)

18. Nappi RE, vd., Prevalence and quality-of-life burden of vasomotor symptoms associated with menopause: A European cross-sectional survey, Maturitas. 2023;167:66. Epub 2022 Sep 24.

19. Avis NE, vd., Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition., JAMA Intern Med. 2015;175(4):531.

20. Bromberger JT, vd., Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women., Am J Epidemiol. 2003;158(4):347.

21. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K , A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. Ann Epidemiol. 1994;4(3):214.

22. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB, Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression., Arch Gen Psychiatry. 2006 Apr;63(4):375-82.

23. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA , A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause., Hum Reprod. 2008;23(3):699. Epub 2008 Jan 11.

24. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM , Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition., Menopause. 2003 Jan;10(1):19-28.

25. Freedman RR, Roehrs TA , Sleep disturbance in menopause., Menopause. 2007;14(5):826.

26. Juang KD, Wang SJ, Lu SR, Lee SJ, Fuh JL , Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. , Maturitas. 2005;52(2):119.

27. Greendale GA, Karlamangla AS, Maki PM , The Menopause Transition and Cognition. , JAMA. 2020;323(15):1495.

28. Rentz DM, Weiss BK, Jacobs EG, Cherkerzian S, Klibanski A, Remington A, Aizley H, Goldstein JM , Sex differences in episodic memory in early midlife: impact of reproductive aging. , Menopause. 2017;24(4):400.

29. Szoeke CE, Cicuttini F, Guthrie J, Dennerstein L , Self-reported arthritis and the menopause., Climacteric. 2005;8(1):49.

30. Blümel JE vd., Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women., Maturitas. 2013 May;75(1):94-100. Epub 2013 Mar 23.

31. Szoeke CE, Cicuttini FM, Guthrie JR, Dennerstein L , The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: a longitudinal study., Climacteric. 2008;11(1):55.

32. Dugan SA, Powell LH, Kravitz HM, Everson Rose SA, Karavolos K, Luborsky J , Musculoskeletal pain and menopausal status., Clin J Pain. 2006 May;22(4):325-31.

33. MacGregor EA , Menstruation, sex hormones, and migraine., Neurol Clin. 1997;15(1):125.

34. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA , Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation., Am J Epidemiol. 2009 Jun;169(11):1352-61. Epub 2009 Apr 8.

35. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K , Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women., Menopause. 2011 Apr;18(4):376-84.

36. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, Abrams B, Everson-Rose SA, Greendale GA, Matthews KA, Torrens JI, Sowers M , Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation., Am J Epidemiol. 2004;160(9):912.

37. Atasü T. Yaşlanma ve Mepozun Meydena Gelişi. Ed: Atüsü T., Özekici Ü., Hekim N., Menopoz Tedavisi ve Kanser. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitap Evi, İstanbul 2001; 35-47.

38. Suparp J, Mungkorn V, Sangchai R, Saitivipawee P. Quality of life of middle-aged female staff officers in the Royal Thai Navy Base, Bangkok. J Med Assoc Thai 2003; 86: 1015-23.

39. Çiçek MN, Mungan MT. Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2007; 943- 63.

40. Gezer A, Şentürk LM, Ertüngealp E. Klimakteriyum. Editörler: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın hastalıkları ve doğum. İkinci baskı. Güneş Kitabevi, İstanbul 2006; 1523-49.

41. Labrie F, Martel C, Balser J , Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary?, Menopause. 2011 Jan;18(1):30-43.

42. Lasley BL, vd., Circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in women who underwent bilateral salpingo-oophorectomy during the menopausal transition., Menopause. 2011 May;18(5):494-8.

43. Sarıdoğan ME. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Kutsal YG (ed). Osteoporoz. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2005;1-4.

44. Hellekson KL. NIH releases statement on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Am Fam Physician. 2002;66(1):161-2.

45. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet. 2006;367(9527):2010-8.

46. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clin Proc. 2002;77(5): 453-68.

47. Sarıdoğan ME. Metabolik kemik hastalıkları. Oğuz H, Dursun E, Dursun N (ed). Tıbbi Rehabilitasyon Cilt 3. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004;1199-1220.

48. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int. 2008;19(4): 399-428.

49. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz alt grupları. Osteoporoz teşhis, korunma, tedavi. Akıncı Tan A (ed). Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. Türkiye Klinikleri Yayını 1. Baskı; Ankara 2006;33-9.

50. Öncel S. Senil osteoporoz. Sarıdoğan ME, Kutsal YG (ed). Osteoporoz tanı ve tedavi kılavuzu. Deomed Medikal Yayıncılık İstanbul 1. Basım, Eylül 2005;71-8.

51. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002;359(9319):1761-7.

52. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(2 Suppl):3-11.

53. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ. 2002;167(10 Suppl):1-34.

54. Van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. Curr Osteoporos Rep. 2010;8(3):131-7.

55. Karaoğlan B, Saracoğlu M, Tetik S, Ozet S, Erdem R, Koca I. Primer ve sekonder osteoporozlu hastalarda serum Ca, P, Alkalen fosfataz, idrar Ca ve kreatinin değerleri. Osteoporoz. 1996;30:103-5.

56. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW, Johnston CC, Kleerekoper M, Lindsay R, Luckey MM, McClung MR, Nankin HR, Petak SM, Recker RR. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. Endocr Pract. 2003;9(6):544-64.

57. Kotowiez MA, Klee GG, Kao PC, O′Fallon WM, Hodgson SF, Gedel SL, Eriksen EF, Gonchoroff DG, Judd HL, Riggs BL. Relationship between serum intact parathyroid hormone concentrations and bone remodellingin type I osteoporosis: Evidence that skeletal sensitivity in increased. Osteoporosis Int. 1990;1:14.

58. Sepici V. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemleri. Osteoporoz Gökçe Kutsal Y (Ed) İst. 2001:104-18.

59. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. Ann Clin Biochem. 1995;32:244-60.

60. Delmas PD, Biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. In: Papapoulas SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD, editors. Osteoporosis

996. Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis Amsterdam. Netherlands: Elseiver Science BV. 1996:191-204.

61. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. Ann Clin Biochem. 1995;32:244-60.

62. Michiyoshi Taga, Kazuhiro Shirashu, Hiroshi Minaguchi. Changes in urinary excretion of type-I collagen cross-linked C-telopeptide and N-telopeptide in perimenopausal women. Horm Res. 1998;49:86-90.

63. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers:understanding their value in clinical trials and clinical practice. Osteoporos Int.2009; 20(6):843-51.

64. Sindel D. Osteoporoz tanı yöntemleri. Türkiye Klinikleri J PM&R. 2002;2:12-29.

65. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. Cleve Clin J Med. 2008;75(10):739-50.

66. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin. 1998;27:303-23.

67. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, Kleerekoper M, Watts NB, Bell NH. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. Osteoporos Int. 2000;11(6):467-80.

68. Cano J, Campo J, Vaquero JJ, Martinez JM, Bascones A. High resolution image in bone biology I. Review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.2007;12(6):454-8.

69. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J; Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int. 2000;11 Suppl 6:217.

70. The Writing Group for the International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference 2004. International Society for Clinical

Densitometry Position Development Conference. Indications and reporting for dual-energy X-ray absorptiometry. J Clin Densitom. 2004;7(1):37-44.

71. Zhang J, Tu Q, Chen J. Applications of transgenics in studies of bone sialoprotein. J Cell Physiol. 2009;220(1):30-4.

72. Reaven G. The metabolic syndrome or the insülin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals. Endocrinol Metab Clin. 2004;33:283-303.

73. Bayram F, Gundogan K, Ozturk A, Yazıcı C. Prevalance of metabolic syndrome in the world and Turkey. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006;2(3):18-24.

74. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insülin resistance and associated diseases. Clinica Chimica Acta. 2007;375:20–35.

75. Bethene Ervin R. Division of health and nutrition. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 Years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. National Health Statistics Reports. 2009;13:1-7.

76. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanism of insulin resistance. Diabet Med. 2005;22:674-82.

77. Bloomgarden ZT. Insulin resistance: current consepts. Clin Ther. 1998;20(2)216- 31.

78. Hong Y, Pedersen NL, Brismar K, de Faire U. Genetic and enviromental architecture of the insulin-resistance syndrome. Am J Hum Genet. 1997;60(1):143-52.

79. Petersen KF, Shulman GU. Etiology of insuline resistance. Am J Med. 2006;11 (5A):10-6.

80. Hunt KJ, Heiss G, Sholinsky PD, Province MA. Familial history of metaboilc disorders and multiple metabolic syndrome: the NHLBI family hearth study. Genet Epidemiol. 2000;19(4):395-409.

81. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insülin resistance and associated diseases. Clinica Chimica Acta. 2007;375:20–35.

82. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pendrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insuline resistance in essential hypertension. N Engl J Med. 1997;317:350-7.

83. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, luft DC, Sharma AM. Hormonal regulation of the human adipose-tisue renin-angiotensin sydtem relationship to obesity and hypertension. J Hypertens. 2002;20:965-73.

84. Ford ES, Gles WH, Dietz WH. Prevelance of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002:287(3):356-9.

85. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(6):2399-403.

86. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. 2006;444(7121):881-7.

87. Ryan MC, Farin HMF, Abbasi F, Reaven GM. Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing metabolic syndrome and identifying apparently healthy subjects

88. Bloomgarden ZT. Obesity, hypertension, and insulin resistance. Diabetes Care.2002;25(11):2088-97.

89. Mark AL, Correia M, Morgan DA, ShafferRA, Haynes WG. Obesity-induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. Hypertension. 1999;33:537-41.

90. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? Endocrinol Metab Clin. 2004;33(2):267-82.

91. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Tremblay A, Moorjani S, Lupien PJ, Thériault G, Bouchard C. Associations between regional body fat distribution, fasting plasma free fatty acid levels and

92. Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK. Relationship of fat distribution to glucose tolerance. Results of computed tomography in male participants of the Normative Aging Study. Diabetes. 1986;35:411-5.

93. Miccoli R, Ceraudo AM, Manfredi SG, Odoguardi L, Navalesi R Atherogenic dyslipidemia, metabolic syndrome and cardiovascular risk. Cardiologia. 1999;44:885-99.

94. Byrne CD, Wild SH. The metabolic syndrome. John Wiley and Sons, Ltd. 1th ed. 2005.

95. Gerich J.E. The Genetic Basis of Type 2 Diabetes Mellitus: Impaires Insulin Secretion versus Impaired Insulin Sensitivity. Endoc Rev. 1998;19:491-503.

96. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. Diabetes. 1992;41:826-34.

97. Fontbonne B, Eschwegw E, Cambien F, Richard L, Ducimetiere P, Thibult N, Warnet M, Claude R, Rosselin E. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coranary heart disease mortality in subfects with impared glucose tolerance or diabetes. Result from 11-year follow up of the Paris Prospective Study. Diabetologia. 1989;32:300-4.

98. Hsueh WA, Lyon CJ,Quimnones MJ. Insulin Resistance and the Endothelium. Am J Med. 2004;117:109-17.

99. Berberoğlu Z, Demirağ HNG. Metabolik sendrom: Endotel disfonksiyonu, subkilinik inflamasyon ve hiperkoagülabilite. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006; 2(3):60-70.

100. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation. 2004;109(23 Suppl 1):III 27-32.

101. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome :a new worldwide definition. Lancet. 2005;366:1059-62.

102. Suna Özdemir, Çetin Çelik , Hüseyin Görkemli , Aysel Kıyıcı , Buğra Kaya, Compared effects of surgical and natural menopause on climacteric symptoms,osteoporosis, and metabolic syndrome, International Journal of Gynecology and Obstetrics, 106 (2009) 57–61

103. NHLBI/AHA Conference Proceedings definition of metabolic syndrome report of the national heart, lung, and blood institute/American heart association conference on scientific issues related to definition. Circulation. 2004;109:433-8.

104. Lobo RA, Surgical menopause and cardiovascular risks.,Menopause. 2007;14(3 Pt 2):562. OBJECTIVE AND DESIGNTo review the relevant literature on the effect of surgical menopause on cardiovascular disease (CVD).

105. Dandona Paresh,Aljada Ahmad, Chaudhuri Ajay,Mohanty Priya,Garg Rajesh. Metabolic syndrome. Circulation. 2005;111:1448-54.

106. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F;American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112:2735-52.

107. Obezite: küresel salgını önleme ve yönetme. Bir DSÖ konsültasyonu raporu, Dünya Sağlık Organı Tech Rep Ser. 2000;894:i.

108. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik sendrom klavuzu. Ankara: Tuna Matbaacılık;2009.

109. Expert Panel on Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third

Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). J Am Med Assoc 2001;285:2486–97.

110. World Health Organization. Assesment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Geneva, Switzerland: WHO; 1994. Report of a WHO study group.

111. Kim HM, Park J, Ryu SY, Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. Diabetes Care 2007;30(3):701–6.

112. Gierch GL, Johnson BD, Merz NB, Kelsey SF, Bittner V, Olson MB, et al. Hypertension, menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. J Am Coll Cardiol 2006;47(3 Suppl): S50–8.

113. Rexrode KM, Carey WJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ,

114. Ohta H, Makita K, Suda Y, Ikeda T, Masuzawa T, Nozawa S. Influence of oophorectomy on serum levels of sex steroids and bone metabolism and assessment of bone mineral density in lumbar trabecular bone by QCT-C value. J Bone Miner Res 1992;7(6):659–65.

115. Dorum A, Tanstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). Gynecol Oncol 2008;109(3):377–83.

116. Stassen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. J Hum Hypertens 1997;11(8):507–14.

117. Middleberg RP, Spector TD, Awaminathan R. Genetic and environmental influence on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: effects of menopause. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22(7):1142–7.

118. Carr MC. The emergence of metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(1):2404–11. et al. Abdominal adiposity and coronary hearth disease in women. JAMA 1999;281(24):1843–8.

119. Schubert CM, Rogers NL, Remsberg KE, Sun SS, Chumlea WC, Demerath EW, et al. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. Int J Obes 2006;30(2):251–60.

120. Pansini F, Bagni B, Bonaccorsi G, Albertazzi B, Zanotti L, Farina A, et al. Oophorectomy and spine bone density: evidence of a higher rate of bone loss in surgical compared with spontenous menopause. Menopause 1995;2(2):109–15.

121. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int. 1994;4(6):368-81.

122. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. Pathol Biol. 2006; 54:375-86.

123. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(8):2832.

124. Piaditis G, Angellou A, Kontogeorgos G, Mazarakis N, Kounadi T, Kaltsas G, Vamvakidis K, Lloyd RV, Horvath E, Kovacs K Ectopic bioactive luteinizing hormone secretion by a pancreatic endocrine tumor, manifested as luteinized granulosa-thecal cell tumor of the ovaries J Clin Endocrinol Metab. 2005 Apr;90(4):2097-103. Epub 2005 Feb 1.

125. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):3847. Epub 2005 Apr 12.