

Kadın Hastalıkları ve Doğum: Teori, Metodoloji ve Uygulama

Editör
Prof. Dr. Salim Güngör

**Kadın Hastalıkları ve Doğum:
Teori, Metodoloji ve Uygulama**

Editör

Prof. Dr. Salim Güngör

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Salim Güngör

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ekim, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-6517-67-7

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1..... 5

Endometrioizde Ağrının Medikal Tedavisi

Ufuk Kurt

BÖLÜM 2..... 21

Menopozda Bütüncül Yaklaşım: Kemik Sağlığı, Bilişsel Fonksiyonlar ve Yaşam Kalitesinde Hormonal Olmayan Tedavi Stratejileri

Simge Berrak Beyoğlu Oruç



BÖLÜM 1

Endometrioziste Ağrının Medikal Tedavisi

Ufuk Kurt¹

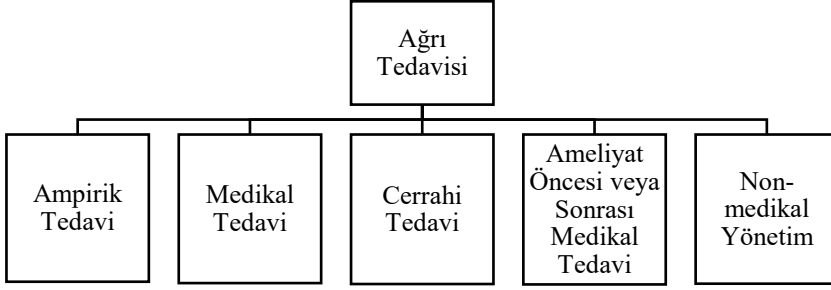
Endometriozis, endometrial kavite dışında endometrial gland ve stromal implantların bulunmasıyla karakterize, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle pelvik ağrı, dismenore, disparoni ve infertilite ile ilişkilidir. Hastalığın patogenezi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, immünolojik, hormonal ve genetik faktörlerin bir kombinasyonunu içerdği düşünülmektedir (Zondervan, Becker, & Missmer, 2020).

Genel nüfus temelli çalışmalarda endometriozis prevalansı %6.6 olarak bulunurken, semptomatik kadınlarda bu oran %12.8'e dek yükselmektedir (Harder, Velho, Brandes, Sehouli & Mechsner, 2024).

Ağrı Yönetimi

Tedavi kararı mutlaka bireyselleştirilmelidir; bu süreçte klinik prezentasyon (pelvik ağrı, kısırlık, kitle varlığı vb.), semptomların şiddeti, hastalığın yaygınlığı ve lokalizasyonu, üreme isteği, hasta yaşı, ilaçların yan etki profili, cerrahi komplikasyon riski ve maliyet dikkate alınmalıdır. Ağrının şiddetine göre medikal ve cerrahi yaklaşımlar kademelendirilerek planlanmalıdır. Endometriozisle ilişkili ağrı dismenore, derin disparoni, dizüri, diskezi ve adet dışı pelvik ağrıyı kapsar (European Society of Human Reproduction and Embryology, 2022; Zondervan, Becker & Missmer, 2020).

¹ Uzman Doktor, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ORCID: 0000-0001-5086-8885

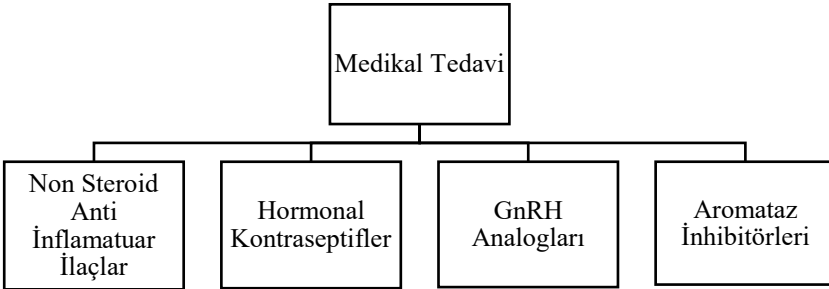


Şekil 1: Endometrioziste Ağrı Yönetimi Stratejileri

Tedaviler, endometriozis kaynaklı ağrı semptomlarında belirgin rahatlama sağlayabilse de, tedavinin kesilmesini takiben ağrı semptomlarının devam etme veya nüks gösterme olasılığı yüksektir (Becker, Gattrell, Gude & Singh, 2017; Zondervan, Becker & Missmer, 2020).

Medikal tedaviye yanıtız kalınan durumlarda kesin tanı ve semptomatik tedavi amacıyla laparoskopi önerilmektedir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2014).

Ameliyat sonrası semptomların nüksünü azaltmak amacıyla genellikle sürekli dozda oral kontraseptiflerle hormonal baskılama başlatılır (Dunselman et al., 2014).



Şekil 2: Endometrioziste Ağrı Yönetiminin Medikal Tedavi Stratejileri

Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler, endometriozisle ilişkili pelvik ağrının birinci basamak tedavisi olarak önerilmekle birlikte, bu ajanın etkinliğini doğrulayan büyük, randomize kontrollü çalışmalar halen mevcut değildir (ACOG Practice Bulletin No. 114, 2010).

Gebe kalmak isteyen kadınlar, NSAİİ'leri tek başına kullanabilirler; ancak selektif COX-2 inhibitörlerinden (selekoksib, rofekoksib, valdekoksib) kaçınılmalıdır, çünkü bu ilaçlar ovulasyonu inhibe veya geciktirebilir (ACOG Practice Bulletin No. 114, 2010; Edelman, Jensen & Hennebold, 2013).

NSAİİ'ler menstrüasyon başladığında alınmalı ve genellikle 1–3 gün veya ağrılı semptomlar devam ettiği sürece kullanılmalıdır (National Institute for Health and Care Excellence, 2017). Ağrılı semptomları daha şiddetli olan kadınlar ise NSAİİ'lere menstrüasyonun başlamasından 1–2 gün önce başlamayı tercih edebilir (Royal Australian College of General Practitioners, 2024).

Gastrointestinal kanama, koagülopati, iskemik kalp hastalığı, inme, kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı veya aspirine duyarlı astım öyküsü bulunanlarda kontrendikedir (American Academy of Family Physicians, 2009; Ghlichloo & Gerriets, 2025).

Tablo 1: Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar ve Dozları

İlaç	Başlangıç Dozu	Sonraki Doz	Günlük Maksimum Doz
Ibuprofen	400–600 mg	400–600 mg her 4–6 saatte bir	2400 mg
Naproksen Sodyum	550 mg	275 mg her 6–8 saatte bir	1375 mg
Fenoprofen	200 mg	200 mg her 4–6 saatte bir	3200 mg
Ketoprofen	50 mg	25–50 mg her 6–8 saatte bir	300 mg
Mefenamik asit	500 mg	250 mg her 6 saatte bir	1000 mg
Meklofenamat	100 mg	50 mg her 4–6 saatte bir	400 mg
İndometazin	25 mg	25 mg günde üç kez	150 mg
Tolmetin	400 mg	400 mg günde üç kez	1800 mg
Diklofenak	75–100 mg	50 mg günde üç kez	150 mg
Etodolak	400 mg	200–400 mg her 6–8 saatte bir	1000 mg

Diflunisal	1000 mg	500 mg günde iki kez	1500 mg
Meloksikam	7.5 mg	7.5 mg günde bir kez	15 mg
Piroksikam	20 mg	10–20 mg günde bir kez	20 mg

Östrojen-Progestin Kontraseptifleri

Kombine östrojen-progestin kontraseptifler, uzun süreli kullanılabilmeleri, iyi tolere edilebilmeleri, nispeten düşük maliyet ve kolay kullanım özellikleri ile kontrasepsiyon sağlamalarının yanı sıra over ve endometrial kanser riskini azaltıcı etkileri nedeniyle endometriozis ilişkili ağrısı olan çoğu kadın için birinci basamak tedavi seçeneğidir (Dunselman et al., 2014). Bununla birlikte, iki randomize kontrollü çalışmayı içeren bir sistematik inceleme, kombine oral kontraseptif hapların plasebo veya diğer ajanlara kıyasla etkinliğini değerlendirmek için yeterli kanıt bulunmadığı sonucuna varmıştır (Modern combined oral contraceptives for treatment of pain associated with endometriosis, 2018). Kombine östrojen-progestin tedavi seçenekleri arasında oral kontraseptif haplar, transdermal yamalar ve vajinal halkalar yer alır.

Sürekli dozda verilen 20 µg etinil östradiol içeren bir kombine oral kontraseptifle başlanmalıdır (Dunselman et al., 2014). Sistematik incelemeler (biri meta-analizli), sürekli doz rejimlerinin ağrı semptomlarını azaltmada siklik rejimlere göre daha etkili olduğunu göstermiştir (Zorbas, Economopoulos, & Vlahos, 2015).

Östrojen-progestin kontraseptiflerinin over fonksiyonunu baskıladığı ve böylece endometriozis hastalığı aktivitesini ve ağrıyı azalttığı düşünülmektedir (Hickey, Ballard & Farquhar, 2014).

Desidualizasyon ve ardından endometrial dokuda atrofi oluşturarak tedavi eder (Olive, 2003).

Tablo 2: Kombine Oral Kontraseptifler

Progestin (mg)	Estrogen (mcg)	Notlar
Drospirenone (3)	Ethinyl estradiol (20)	24 gün aktif + 4 gün placebo.
Levonorgestrel (0.09)	Ethinyl estradiol (20)	28 gün aktif tablet içerir.
Levonorgestrel (0.1)	Ethinyl estradiol (20)	21 gün aktif + 7 gün placebo.
Norethindrone acetate (1)	Ethinyl estradiol (20)	24 gün aktif + 4 gün demir (ferrous fumarate) içerir.
Norethindrone (0.8)	Ethinyl estradiol (25)	24 gün aktif + 4 gün demir içerir.
Desogestrel (0.15)	Ethinyl estradiol (30)	21 gün aktif + 7 gün placebo.
Drospirenone (3)	Ethinyl estradiol (30)	21 gün aktif + 7 gün placebo.
Levonorgestrel (0.15)	Ethinyl estradiol (30)	21 gün aktif + 7 gün placebo.
Norethindrone acetate (1.5)	Ethinyl estradiol (30)	21 gün aktif + 7 gün demir içerir.
Norgestrel (0.3)	Ethinyl estradiol (30)	21 gün aktif + 7 gün placebo.
Ethinodiol diacetate (1)	Ethinyl estradiol (35)	21 gün aktif + 7 gün placebo.
Norethindrone (0.4)	Ethinyl estradiol (35)	21 gün aktif + 7 gün placebo.
Norethindrone (0.5)	Ethinyl estradiol (35)	21 gün aktif + 7 gün placebo.
Norethindrone (1)	Ethinyl estradiol (35)	21 gün aktif + 7 gün placebo.
Norgestimate (0.25)	Ethinyl estradiol (35)	21 gün aktif + 7 gün placebo.
Cyproterone (2)	Ethinyl estradiol (35)	Kanada'da onaylıdır.
Ethinodiol diacetate (1)	Ethinyl estradiol (50)	21 gün aktif + 7 gün placebo.

Progestinler

Endometriozisle ilişkili ağrının yönetiminde, kombine östrojen-progestin kontraseptiflerini kullanamayan veya kullanmak istemeyen kadınlar için yalnızca progestin içeren tedavi, etkili bir alternatif yaklaşım olarak önerilmektedir. Sadece progestin içeren tedaviler, östrojen içeren kontraseptif kullanımında gözlenen östrojen kaynaklı tromboembolik olay riskini ortadan kaldırarak daha güvenli bir alternatif sunmaktadır. Progestinler, endometrial dokuda desidualizasyonu indükleyerek ve bunu takiben atrofi gelişimini sağlayarak endometriotik odakların büyümesini inhibe eder. Endometrioziste en yaygın olarak tercih edilen progestinler arasında noretindron asetat, dienogest, levonorgestrel ve medroksiprogesteron asetat (MPA) yer almaktadır (Dunselman

et al., 2014; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2014).

Noretindron asetat: Yaygın olarak kullanılan rejimi günde oral 5 mg'dır. Ancak, ara kanama da dahil olmak üzere yan etkilere bağlı olarak günde 2,5 ila 15 mg arası verilebilir (Duramed Pharmaceuticals, 2007).

Depo MPA, her üç ayda bir 150 mg intramüsküler enjeksiyon veya her üç ayda bir 104 mg subkutan enjeksiyon olarak verilebilir (Depot-Provera Prescribing Information, 2020).

Dienogest, günlük 2 mg oral hap olarak verilebilir (Ebert et al., 2017). Tedavi sonuçları benzer görüldüğünden, noretindron asetat daha ucuz olduğundan dienogest, noretindron asetatı tolere edemeyen kadınlar için düşünülebilir (Vercellini et al., 2016).

Progestin tedavisinin yan etkileri arasında düzensiz uterin kanama, amenore, kilo alımı, ruh hali değişiklikleri ve kemik kaybı yer alabilir (Cirkel et al., 1986).

Tablo 3: Sadece Progestin İçeren İlaçlar

Sadece Progestin İçeren İlaçlar	Mg
Noretindron	0.35 mg
Drospirenon	4 mg
Norgestrel	0.075 mg
Desogestrel	0.075 mg
Dienogest	2 mg

GnRH Agonistleri

GnRH agonistleri, hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Bu analoglar, doğal GnRH'ye kıyasla daha uzun bir yarı ömre sahip olduklarından, sürekli reseptör uyarımı yoluyla hipofiz-over aksının down-regülasyonuna ve buna bağlı olarak hipoöstrojenik bir durumun gelişmesine neden olurlar. Endometriozisle ilişkili ağrı, amenorenin indüklenmesi ve ilerleyici endometrial atrofi ile kontrol altına alınmaktadır. Ancak hipoöstrojenizm, ateş basmaları, vajinal kuruluk, libido kaybı, ruh hali değişiklikleri, baş ağrısı ve kemik mineral yoğunluğunda azalma gibi yan etkilerin temel kaynağını oluşturmaktadır (Sagsveen, Farmer, Prentice, & Breeze, 2003).

GnRH agonistlerinin kullanımına bağlı olumsuz etkiler, oral noretindron asetat ya da kombine oral kontraseptifler ile uygulanan geri ekleme ("add-back") tedavisi sayesinde azaltılabilir; bu yöntem yan etkilerin daha iyi tolere edilmesini

sağlar (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2014).

Endometriozis ilişkili ağrının medikal tedavisinde yaklaşık 5000 kadını kapsayan 41 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz, GnRH agonistlerinin plaseboya göre daha üstün etkinlik gösterdiğini ve ağrı hafifletme açısından danazol, levonorgestrel ve kombine oral kontraseptiflerle benzer sonuçlar sağladığını ortaya koymuştur (Brown & Farquhar, 2014).

Tablo 4: GnRH Agonistleri

Etken Madde	Uygulama Şekli
Leuprolid Asetat	İntramüsküler enjeksiyon (1-3 aylık formlar)
Goserelin	Subkutan implant (28 günde bir)
Triptorelin	İntramüsküler enjeksiyon (28 günde bir)
Nafarelin	Nazal sprey (günde 2 kez)
Buserelin	Subkutan enjeksiyon veya nazal sprey

GnRH Antagonistleri

NSAİ'lere, östrojen-progestin kontraseptiflerine veya progestinlere yanıt vermeyen endometriozisle ilişkili ağrısı olan hastalar için bir tedavi seçeneğidir.

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) antagonistleri, endometriozise bağlı ağrının yönetiminde önemli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Bu ilaçlar, hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerine doğrudan bağlanarak, luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımı hızlı ve etkin bir şekilde inhibe ederler. Böylece, östrojen üretimi kısa sürede azalır ve endometriozis odaklarının hormonal uyarımı sınırlandırılır (Taylor et al., 2018).

GnRH agonistlerinin aksine, antagonistler tedavinin başlangıcında hormon düzeylerinde geçici bir artış ("flare-up") oluşturmaz. Bu özellik, hastalarda semptom kötüleşmesi riskini ortadan kaldırır ve hızlı bir klinik yanıt alınmasını sağlar. Ayrıca antagonistler, doz ayarlanabilirlikleri sayesinde östrojen seviyelerini tamamen baskılamak yerine kısmi baskı oluşturarak, hem ağrı kontrolü sağlar hem de östrojen eksikliğine bağlı yan etkilerin (osteopeni, sıcak basması gibi) ortaya çıkma riskini azaltır (Al-Hendy et al., 2021).

Son yıllarda geliştirilen oral GnRH antagonistleri ile yapılan klinik çalışmalar, bu ajanların endometriozis ilişkili pelvik ağrının kontrolünde etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Özellikle add-back tedavi protokolleri ile birlikte kullanıldığında, yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkiler belirginleşmekte ve uzun süreli kullanım tolerabilitesi artmaktadır (Taylor et al., 2018; Al-Hendy et al., 2021).

Sonuç olarak, GnRH antagonistleri, endometriozis tedavisinde hem etkili semptom kontrolü hem de hasta uyumunu artıran farmakolojik bir seçenek sunmakta, bu nedenle modern tedavi algoritmalarında önemli bir yer edinmektedir.

Doz ayarı GnRH agonistlerinden (oral veya intramüsküler) daha kolaydır.

Elagolix ve relugolix oral formda mevcuttur.

Tablo 5: GnRH Antagonistleri

Etken Madde	Uygulama Şekli
Elagolix	Oral tablet (günde 1 veya 2 kez)
Relugolix	Oral tablet (günde 1 kez)
Cetrorelix	Subkutan enjeksiyon (yardımcı üreme tedavilerinde kullanılır)
Ganirelix	Subkutan enjeksiyon (yardımcı üreme tedavilerinde kullanılır)

Danazol

Danazol, 17 alfa-etiniltestosteronun bir türevi olup, luteinize edici hormon (LH) dalgalanmalarını ve overlerde steroidogenez sürecini inhibe ederken, dolaşımdaki serbest testosteron düzeylerinde artışa yol açar (Olive, 2003).

Danazol tedavisi genellikle günde 400 ila 800 mg arasında değişen bölünmüş dozlarda ve altı aylık bir süre boyunca oral olarak uygulanır. Ayrıca, yapılan bir sistematik incelemede, özellikle rektovajinal endometriozisi olan kadınlarda vajinal danazol kullanımının semptomların hafifletilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Godin & Marcoux, 2015).

Danazol, endometriozisle ilişkili ağrının tedavisinde etkili olmasına rağmen, androjenik yan etkileri nedeniyle klinik kullanımda sınırlı tercih edilmektedir. Cerrahi olarak doğrulanmış endometriozisli kadınları içeren beş randomize kontrollü çalışmanın sistematik incelemesinde, altı aylık danazol tedavisinin plaseboya kıyasla ağrıyı hafifletmede anlamlı şekilde daha etkili olduğu gösterilmiştir (Selak, Farquhar, Prentice, & Singla, 2007).

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri, androjenlerin östrojenlere dönüşümünü katalize eden aromataz enziminin inhibisyonu yoluyla östrojen üretimini baskılayan farmakolojik ajanlardır. Letrozol, anastrozol ve exemestan gibi aromataz inhibitörleri, endometriozis ilişkili ağrının kontrolünde alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (Ferrero, Remorgida, Maganza, Venturini, & Salvatore, 2010).

Özellikle dirençli endometriozis vakalarında, aromataz inhibitörlerinin kullanımı, diğer hormonal tedavilere (örneğin progestinler veya kombine oral kontraseptifler) yanıt alınamayan hastalarda umut vaat etmektedir. Yapılan çalışmalarda, letrozol ve anastrozol gibi ajanların pelvik ağrıda anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir (Soysal, Soysal, Ozer, & Gul, 2004).

Aromataz inhibitörleri genellikle günlük düşük dozlarda (letrozol 2.5 mg/gün, anastrozol 1 mg/gün, exemestan 25 mg/gün) oral yolla uygulanır. Ancak uzun süreli kullanımda kemik mineral yoğunluğunda azalma ve vazomotor semptomlar gibi yan etkiler görülebileceğinden, tedavi sırasında kemik sağlığının izlenmesi ve gerekirse destekleyici tedavilerin (örneğin progestin veya bisfosfonat eklenmesi) düşünülmesi önerilmektedir (Ferrero et al., 2010).

Rektovajinal endometriozisi ve ilişkili ağrısı bulunan 82 kadının dahil edildiği randomize olmayan bir çalışmada, letrozol ile noretindron asetat kombinasyonunun, ağrı ve derin disparoniye azaltmada noretindron asetat monoterapisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, kombine tedavi daha yüksek yan etki oranı ve artan maliyet ile ilişkilendirilmiş; ayrıca hasta memnuniyetini artırmadığı ve ağrı nüksünü önlemediği bulunmuştur (Ferrero et al., 2009).

Ferrero ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı 35 rektovajinal endometriozis hastasını içeren randomize çalışmada, letrozolün noretindron asetat veya triptorelin ile kombinasyonlarının ağrı tedavisindeki etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi de nonmenstrüel pelvik ağrı ve derin disparoniye azaltmıştır; ancak letrozol ve noretindron asetat kombinasyonu, daha yüksek hasta memnuniyeti ve daha iyi tolerabilite ile ilişkilendirilmiştir. Triptorelin grubunda endometriotik nodüllerde daha belirgin küçülme sağlanmış, fakat yan etkiler ve tedavi bırakma oranı daha yüksek bulunmuştur (Ferrero, Venturini, Gillott, & Remorgida, 2011).

Endometrioziste aromataz inhibitörü kullanımı halen geniş klinik rehberlerde standart başlangıç tedavi seçenekleri arasında yer almamakla birlikte, özellikle tekrarlayan veya tedaviye dirençli olgularda önemli bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Aromataz inhibitörlerinin hedefe yönelik etkisi ve sistemik östrojen düzeylerini düşürme potansiyeli, endometriozis ilişkili ağrının patofizyolojisine doğrudan müdahale etme imkanı sunmaktadır.

Sonuç olarak, aromataz inhibitörleri, östrojene bağımlı endometriozis dokularının büyümesini baskılayarak ağrı semptomlarını azaltmakta etkili olabilir. Ancak tedavi sırasında potansiyel yan etkilerin yakından izlenmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi önemlidir.

Tablo 6: Aromataz İnhibitörleri

İlaç Adı	Doz
Letrozol	2.5 mg/gün
Anastrozol	1 mg/gün
Exemestan	25 mg/gün

Kaynakça

- Al-Hendy, A., Lukes, A. S., Poindexter, A., Matthew, E. A., Coyne, K., Brown, A., ... & Archer, D. F. (2021). Efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: Two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet*, 397(10279), 1276–1287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00389-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-9)
- American Academy of Family Physicians. (2009). *NSAID prescribing precautions*. American Family Physician, 80(12), 1371–1378. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/1215/p1371.html>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2010). Practice Bulletin No. 114: Management of endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, 116(2 Pt 1), 223–236.
- Becker, C. M., Gattrell, W. T., Gude, K., & Singh, S. S. (2017). Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: A systematic review. *Fertility and Sterility*, 108(1), 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.004>
- Brown, J., & Farquhar, C. (2014). Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(3), CD008475. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008475.pub2>
- Cirkel, U., Schweppe, K. W., Ochs, H., et al. (1986). Effects of LHRH agonist therapy in the treatment of endometriosis. In D. R. Chadha & W. N. P. Willemsen (Eds.), *Gonadotropin down-regulation in gynecological practice* (Vol. 25, p. 189). New York, NY: Alan R. Liss.
- Depot-Provera (medroksiprogesteron asetat) enjeksiyon, süspansiyon: ABD reçete bilgisi [Prescribing information]. (2020, 31 Aralık). *US National Library of Medicine*, <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>
- Dunselman, G. A. J., Vermeulen, N., Becker, C. M., Calhaz-Jorge, C., D’Hooghe, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horne, A. W., Kiesel, L., Nap, A. W., Prentice, A., Saridogan, E., Soriano, D., Nelen, W., & European Society of Human Reproduction and Embryology. (2014). ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction*, 29(3), 400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>
- Duramed Pharmaceuticals, Inc. (2007). *Aygestin (norethindrone acetate) [US FDA approved product information]*. Pomona, CA: Author. Retrieved November 23, 2020, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/018405s023lbl.pdf
- Ebert, A. D., Dong, L., Merz, M., Kirsch, B., Francuski, M., Böttcher, B., ... Seitz, C. (2017). Dienogest 2 mg daily in the treatment of adolescents with clinically

- suspected endometriosis: The VISanne study to assess safety in adolescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 30(5), 560–567. <https://doi.org/10.1016/j.jpbg.2017.01.014>
- Edelman, A. B., Jensen, J. T., & Hennebold, J. D. (2013). Impact of the prostaglandin synthase-2 inhibitor celecoxib on ovulation and luteal events in women. *Contraception*, 87(3), 352–357. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.07.004>
- European Society of Human Reproduction and Embryology. (2022, February 2). *ESHRE guideline: Management of women with endometriosis*. <https://www.eshre.eu/guideline/endometriosis>
- Ferrero, S., Camerini, G., Seracchioli, R., Ragni, N., Venturini, P. L., & Remorgida, V. (2009). Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Human Reproduction*, 24(12), 3033–3041. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep302>
- Ferrero, S., Remorgida, V., Maganza, C., Venturini, P. L., & Salvatore, S. (2010). Aromatase and endometriosis: Estrogens play a role. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1205(1), 62–68. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05637.x>
- Ferrero, S., Venturini, P. L., Gillott, D. J., & Remorgida, V. (2011). Letrozole and norethisterone acetate versus letrozole and triptorelin in the treatment of endometriosis-related pain symptoms: A randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9, 88. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-88>
- Ghlichloo, I., & Gerriets, V. (2025). *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*. In StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
- Godin, R., & Marcoux, V. (2015). Vaginally administered danazol: An overlooked option in the treatment of rectovaginal endometriosis? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 37(12), 1098–1103. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30075-5](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30075-5)
- Harder, C., Velho, R. V., Brandes, I., Sehoul, J., & Mechsner, S. (2024). Assessing the true prevalence of endometriosis: A narrative review of literature data. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 167(3), 883–900. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15756>
- Hickey, M., Ballard, K., & Farquhar, C. (2014, March 19). Endometriosis. *BMJ*, 348, g1752. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1752>

- Modern combined oral contraceptives for treatment of pain associated with endometriosis. (2018). *Cochrane Database of Systematic Reviews, *(5), CD001019.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2017). *Endometriosis: Diagnosis and management* (NICE guideline NG73). Retrieved April 27, 2025, from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>
- Olive, D. L. (2003). Medical therapy of endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine*, 21(2), 209–222. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41327>
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2014). Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 101(4), 927–935.
- Royal Australian College of General Practitioners. (2024). *Dysmenorrhoea*. *Australian Journal of General Practice*, 53(1), 24–29.
- Sagsveen, M., Farmer, J. E., Prentice, A., & Breeze, A. (2003). Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(4), CD001297. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001297>
- Selak, V., Farquhar, C., Prentice, A., & Singla, A. (2007). Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(4), CD000068. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000068.pub2>
- Soysal, S., Soysal, M. E., Ozer, S., & Gul, N. (2004). The effects of post-operative administration of goserelin plus anastrozole compared with goserelin alone in patients with severe endometriosis: A prospective randomized trial. *Human Reproduction*, 19(1), 160–167. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh038>
- Taylor, H. S., Giudice, L. C., Lessey, B. A., Abrao, M. S., Kotarski, J., Archer, D. F., ... & Schlaff, W. D. (2018). Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *New England Journal of Medicine*, 377(1), 28–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal700089>
- Vercellini, P., Bracco, B., Mosconi, P., Roberto, A., Alberico, D., Dhouha, D., & Somigliana, E. (2016). Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: A before and after study. *Fertility and Sterility*, 105(3), 734–743.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.016>
- Zondervan, K. T., Becker, C. M., & Missmer, S. A. (2020). Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1244–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>

Zorbas, K. A., Economopoulos, K. P., & Vlahos, N. F. (2015). Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: A systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 292(1), 37–43. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3641-1>



BÖLÜM 2

Menopozda Bütüncül Yaklaşım: Kemik Sağlığı, Bilişsel Fonksiyonlar ve Yaşam Kalitesinde Hormonal Olmayan Tedavi Stratejileri

Simge Berrak Beyoğlu Oruç¹

1. Giriş

1.1. Menopoz Tanımı ve Fizyolojik Geçiş Süreci

Menopoz, overyan foliküler fonksiyonların kalıcı olarak sonlanması sonucu menstruasyonun kesilmesiyle tanımlanan doğal bir biyolojik süreçtir. Tanı, laboratuvar bulguları ile desteklenebilse de esasen klinik olarak konur ve en az 12 ay süreyle amenore varlığı menopozun temel ölçütü kabul edilmektedir (1, 2). Menopoz fizyolojik bir süreç olabileceği gibi bilateral ooforektomi veya gonadotoksik tedaviler sonrası ani hormonal çekilmeye bağlı olarak cerrahi ya da iatrojenik menopoz da gelişebilmektedir (3). Küresel ölçekte menopoz yaşı ortalama 50-51 civarında kabul edilirken (4), Türkiye’de yapılan çalışmalarda bu yaş ortalamasının 47-49 aralığında olduğu bildirilmektedir. Resmi Sağlık Bakanlığı verilerinde bu konuda güncel bir ortalama yer almamakla birlikte epidemiyolojik çalışmalar bu farklılığı desteklemektedir (5-7).

Kırk beş yaş altında menopozal bulguların ortaya çıkması erken menopoz, kırk yaş altında menopozal hormon düzeylerinin saptanması ise prematür over yetmezliği (POY) ya da güncel terminoloji ile premature ovarian insufficiency (POI) olarak tanımlanmaktadır (8). Bu durum yalnızca üreme sağlığı değil uzun dönemli kemik, kardiyovasküler ve psikososyal sağlık açısından da klinik önem taşımaktadır.

1.2. Perimenopozal Dönemde Menstrüel Düzensizlik ve Hormonal Değişimler

Menopozal geçiş dönemi üreme döneminden postmenopozal evreye uzanan ve genellikle 4-7 yıl süren bir süreçtir. Bu dönemde overyan folikül rezervinin azalmasıyla birlikte endokrin aks üzerinde önemli dalgalanmalar meydana gelir. Perimenopozal dönem, menopozal geçiş evresi ile postmenopozal dönemin erken yıllarını kapsar ve üreme fonksiyonlarının nihai olarak sonlandığı dönemin habercisi niteliğindedir (9).

¹ Uzm. Dr., ÖZEL MEMORİAL GÖZTEPE HASTANESİ
ORCID: 0000-0002-2400-0772

Menopozal geçiş, erken ve geç evre olmak üzere ikiye ayrılır. Erken evrede foliküler faz kısalması nedeniyle siklus aralıkları kısalır ve polimenore tabloları sık görülür. Bu dönemde FSH düzeylerinde dalgalanma ve giderek yükselme eğilimi izlenir (10). Geç evrede ise anovulatuvar siklusların süresi giderek artar; en az bir kez 60 gün veya daha uzun süren amenore dönemleriyle karakterizedir (11). Hormonal profilde östrojen düzeylerinde dalgalanmalar, inhibin B'nin belirgin azalması ve FSH artışı dikkat çekmektedir. Bu biyokimyasal değişiklikler, hem klinik semptomların hem de uzun dönem sağlık sonuçlarının temelini oluşturur.

Kontraseptif gereksinimler perimenopozal dönemde devam etmektedir. Özellikle 45-49 yaş aralığında spontan gebelik olasılığı %2-3 oranında bildirilmiş olup kontrasepsiyon önerilmeye devam edilmelidir (12). Klasik kontrendikasyonlar yoksa kombine oral kontraseptifler bu dönemde hem gebelikten korunma hem de menstrüel düzensizliklerin kontrolü açısından faydalıdır. Son adet tarihinden itibaren en az 12 ay boyunca ovulasyonun olası varlığı göz önünde bulundurulmalı, anovulatuvar dönemin kesinleştiği ve gonadal atrofisinin sağlandığı postmenopozal evreye kadar kontraseptif yöntemler sürdürülmelidir (1, 12). Bireyselleştirilmiş kontrasepsiyon planlaması hem istenmeyen gebelikleri önlemek hem de yaşam kalitesini korumak açısından önemlidir.

Perimenopozal dönemde granüloza hücre kökenli inhibin B'nin azalması (13), hipofizer n hipofiz üzerinde FSH zerindeki negatif geri bildirimin (*negative feedback*) zayıflamasına yol açar; bunun sonucunda özellikle erken foliküler faz FSH düzeyleri yükselir (1). FSH artışı, erken seçilen folikülün daha hızlı olgunlaşmasına neden olarak siklus kısalmasının başlıca belirleyicisi olan foliküler fazın kısalması ile ilişkilidir; luteal faz süresi genellikle görece sabit kalır (10). LH düzeyleri ise FSH'ye kıyasla daha az belirgin değişkenlik gösterir ve menopozal geçişin evrelenmesinde klinik olarak daha az yararlıdır (1, 14).

Östrojen retimi dalgalı olmakla birlikte over rezervinin tükenmesine paralel E2 (stradiol) düzeylerinde düşme görülür. Over ve adrenal kaynaklı androstenedion/testosteronun periferel aromatizasyonu ile E1 (stron) baskın hle gelir; bu nedenle E1/E2 oranı artar ve postmenopozda estron başlıca dolaşımdaki östrojen formu olur (13, 14).

Menopoz tanısı esas olarak klinikdir (≥ 12 ay amenore) ve tek başına laboratuvar gerektirmez. POI bağlamında *Avrupa reme ve Embriyoloji Derneği (European Society of Human Reproduction and Embryology- ESHRE)* 2024/2025 kılavuzu, $FSH \geq 25$ IU/L değerini (klinik bağlama göre doğrulama gereksinimi belirtilerek) nerir (8). Doğal menopozda ise FSH oğunlukla $>30-40$ IU/L düzeylerine çıkar; ancak perimenopozda FSH dalgalanması nedeniyle tek bir ölçümün yorumlanması dikkat gerektirir. Bu nedenle, klinik bulgularla

birlikte seri ölçümler ve diğer biyobelirteçlerin (inhibin B, AMH) destekleyici olarak ele alınması önerilir (1, 14).

2. Biyoeşdeğer Hormon Replasman Tedavilerinin (HRT) Önemi ve Önyargılar

Menopozal dönemde östrojen eksikliği kemik sağlığı, kardiyovasküler sistem, genitoüriner ve psikososyal işlevler üzerinde belirgin olumsuz etkilere yol açmaktadır. Bu nedenle hormon replasman tedavisi (HRT) özellikle vazomotor semptomların kontrolü, osteoporozun önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından halen en etkili tedavi seçeneğidir (9, 10). HRT’de kullanılan östrojen ve progesteron türevlerinin biyoeşdeğer formları doğal hormonlarla benzer moleküler yapıya sahip olmaları nedeniyle son yıllarda daha fazla tercih edilmekte ve güvenlik açısından olumlu bir profil sergilemektedir (13). Bununla birlikte, 2002 yılında Women’s Health Initiative (WHI) çalışmasının erken sonuçları ile gündeme gelen kardiyovasküler riskler ve malignite endişeleri HRT’ye yönelik önemli önyargıların doğmasına yol açmıştır (15). Daha sonra yapılan detaylı analizlerde kardiyologlar tarafından planlanan çalışma sonuçlarının bu risklerin kullanılan preparatın tipi, uygulama yolu, başlama yaşı ve tedavi süresiyle yakından ilişkili olduğunu ve uygun hasta seçimiyle HRT’nin faydalarının risklerden belirgin şekilde fazla olduğunu göstermiştir (2, 8). Güncel rehberler, bireyselleştirilmiş hasta değerlendirmesi ve uygun endikasyonlar altında biyoeşdeğer HRT kullanımını desteklemektedir (1). Buna rağmen toplumda ve hatta bazı klinisyenler arasında süregelen önyargılar, birçok kadının semptomatik fayda sağlayabileceği etkin bir tedaviden mahrum kalmasına neden olmaktadır.

3. Menopozda Kemik Sağlığı ve Osteoporoz

3.1. Östrojen Reseptörleri ve Vücuttaki Dağılımı

Östrojen reseptörleri (ER), ER- α ve ER- β olmak üzere iki alt tipten oluşur ve hem üreme organlarında hem de üreme dışı birçok dokuda eksprese edilir. Kadın üreme sistemi içinde over granüloza hücrelerinde, endometriumda, serviks ve vajina epitelinde ile meme dokusunda yoğun olarak bulunurlar (10, 13). Bunun yanı sıra kemikte osteoblast ve osteoklastlarda östrojen etkisi kemik yapımını desteklerken rezorpsiyonu baskılar ve osteoporoz gelişimini önleyici rol oynar (9, 14). Kardiyovasküler sistemde endotel ve düz kas hücrelerindeki ER aktivasyonu vazodilatasyonu, lipid metabolizmasını ve damar bütünlüğünü düzenler. Santral sinir sisteminde hipotalamus, hipokampus, beyin sapı ve limbik sistemde yerleşim göstererek termoregülasyon, kognitif fonksiyonlar ve duygu durum üzerinde etkili olur (1, 2). Ayrıca karaciğerde koagülasyon faktörleri ve lipid regülasyonu, akciğer ve deride kolajen sentezi ile elastikiyetin korunması, üriner sistemde ise mesane ve üretra mukozasının bütünlüğünün sürdürülmesinde

rol oynar (2, 13). Bu geniş dağılım menopozdaki östrojen azalmasının yalnızca üreme fonksiyonlarını değil aynı zamanda osteoporoz, kardiyovasküler risk artışı, bilişsel değişiklikler, cilt yaşlanması ve üriner sistem semptomları gibi çok yönlü sonuçlara yol açtığını açıklamaktadır.

3.2. Kemik Metabolizmasında Östrojenin Koruyucu Mekanizmalar

Östrojen kemik sağlığının korunmasında temel bir hormon olup, hem doğrudan hücresel etkiler hem de dolaylı mekanizmalar aracılığıyla kemik metabolizmasını düzenler. Osteoblastların yaşam süresini uzatarak kemik yapımını desteklerken, osteoklastların apoptozunu uyararak kemik rezorpsiyonunu sınırlar (10, 13). Ayrıca östrojen bağımlı büyüme faktörleri (ör. TGF- β , IGF-1) ve sitokinler aracılığıyla kemik remodeling sürecinin dengelenmesinde kritik rol oynar. RANK/RANKL/OPG sistemini modüle ederek osteoklast aktivitesini baskılar ve böylece kemik kaybını azaltır (1). Dolaylı olarak kalsiyum metabolizması üzerine de etkilidir; D vitamini aracılığıyla intestinal ve renal kalsiyum absorpsiyonunu artırırken, osteoblastlarda D vitamini reseptör ekspresyonunu yükseltir (1, 14). Menopoz döneminde östrojen düzeylerindeki azalmanın bu koruyucu mekanizmaları ortadan kaldırması, kemik rezorpsiyonunun hızlanmasına ve osteoporoz riskinin belirgin şekilde artmasına yol açar.

3.3. Osteoporoz Tiplendirmesi

3.3.1. Tip 1 Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz)

Tip 1 osteoporoz, genellikle menopozdan sonraki ilk 15–20 yıl içinde ortaya çıkan, östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybıdır. Bu dönemde östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkmasıyla osteoklast aktivitesi artar, kemik rezorpsiyonu hızlanır ve özellikle trabeküler kemikte hızlı kayıp meydana gelir. Yaşlanma ile birlikte kalsitonin ve östrojen azalması sonucu parathormonun rezorbtif etkisi artar (14). Menopoz sonrası ilk 5-10 yıl içinde kemik mineral yoğunluğunda hızlı bir kayıp görülür. Bu dönemde yıllık kemik kaybı %2-5 düzeyinde olabilir ve özellikle trabeküler kemik daha erken ve hızlı etkilenir. Bu nedenle vertebral kompresyon kırıkları ve distal radius kırıklarındaki risk menopoz sonrası dönemde belirgin olarak artmaktadır (2, 13). Tip 1 osteoporoz hızlı kemik kaybı ve yüksek vertebral kırık riski ile karakterizedir (2).

3.3.2. Tip 2 Osteoporoz (Senil Osteoporoz)

Tip 2 osteoporoz, genellikle 70 yaş üzerinde ortaya çıkar ve hem kadınlarda hem erkeklerde görülür. Bu formda kemik kaybı daha çok yaşa bağlı azalmış kemik yapımı, kalsiyum malabsorpsiyonu, D vitamini yetersizliği ve sekonder hiperparatiroidizme bağlıdır (14). Kortikal kemik kaybı daha belirgindir ve bu nedenle kalça kırıkları ve pelvis kırıkları daha sık ortaya çıkar. Trabeküler

kemikte de kayıp vardır ancak Tip 1'e göre daha yavaş seyirlidir. Tip 2 osteoporozda hem östrojen/androjen azalması hem de yaşlanmaya bağlı iskelet metabolizması bozuklukları etkilidir (1, 13).

3.3.3. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz gelişiminde çok sayıda değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörü rol oynamaktadır (Tablo 1 ve 2). Yaşlanma, kadın cinsiyeti ve genetik yatkınlık en önemli değiştirilemeyen faktörlerdir. Aile öyküsü ve düşük doruk kemik kütlesi, ilerleyen yıllarda osteoporoz riskini belirgin şekilde artırır. Değiştirilebilir yaşam tarzı faktörleri arasında yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı, düşük protein tüketimi, sedanter yaşam tarzı, sigara ve alkol kullanımı öne çıkar. Ayrıca düşük vücut kitle indeksi, yetersiz fiziksel aktivite ve malabsorptif gastrointestinal hastalıklar da risk faktörleri arasındadır (9).

Bir takım ilaçların uzun süreli kullanımı kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir (Tablo 3). Özellikle glukokortikoidler, osteoblast aktivitesini baskılayarak ve kalsiyum dengesini bozarak sekonder osteoporoza neden olan en güçlü ilaç grubudur (16). Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) D vitamini metabolizmasını hızlandırarak kemik mineral yoğunluğunu azaltır. Aromataz inhibitörleri ve androjen deprivasyon tedavileri, östrojen ve testosteron düzeylerini düşürerek kemik kaybına katkıda bulunur. Proton pompa inhibitörleri, heparin, tiroid hormonunun aşırı replasmanı, bazı kemoterapötikler ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) da kemik kaybını hızlandıran ilaçlar arasında sayılmaktadır (14).

Tablo 1: Osteoporoz Risk Faktörleri

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
1. 65 ve üzeri yaş	1. Romatoid artrit
2. Vertebral kompresyon fraktürü	2. Klinik hipertiroidizm öyküsü
3. 40 yaşından sonra minimal travma fraktürü	3. Uzun dönem antikonvülzan kullanımı
4. Ailede osteoporotik fraktür hikayesi(maternal kalça fraktürü)	4. Uzun dönem heparin kullanımı
5. En az 3 ay süresince glukokortikoid tedavisi	5. 45 yaş öncesi doğal menopo
6. Malabsorbsiyon nedenleri	6. Düşük vücut kitle indeksi
7. Düşmeye eğilim	7. Sigara kullanımı
8. Düşük beden kitle indeksi	8. Aşırı alkol alımı
9. Hipogonadizm	9. Aşırı kafein alımı
10. Erken menopo	10. Düşük düzeyde kalsiyum alımı

Tablo 2: Kemik Mineral Yoğunluğu kaybına neden olabilecek hastalıklar

1. Hipogonadizm	6. Malabsorbsiyon
2. Primer hiperparatiroidizm	7. Kronik renal hastalık
3. Tirotoksikoz	8. Malabsorbsiyon
4. Hiperkortizolizm	9. Karaciğer hastalığı
5. Vitamin D eksikliği	10. İlaç Kullanımı

Tablo 3: Osteoporoz Riskini Artıran İlaçlar

Kortikosteroidler	Osteoblastların proliferasyonunu ve matriks sentezini bozarlar (3 aydan fazla kullanımda riskli)
Antikonvülzanlar	D vitamini metabolizmasını hızlandırarak kemik mineral yoğunluğunu azaltır
GnRH analogları	6 aydan uzun kullanımda riskli
SSRI grubu ilaçlar	Parathormon kemik üzerinde serotonin reseptörleri üzerinden etkilidir. Kemik formasyonunu bozarlar
Proton Pompa İnhibitörleri	İntestinal kalsiyum emilimini bozarlar
Aromataz İnhibitörleri	Östrojen ve testosteron düzeylerini düşürerek kemik kaybına katkıda bulunur
Tiroksin	
Heparin	
Kemoterapötik/ İmmüsupresif	

Dolayısıyla osteoporoz riski değerlendirilirken sadece yaş ve genetik gibi temel faktörler değil, bireyin yaşam tarzı ve ilaç kullanımı da kapsamlı olarak sorgulanmalı ve tedavi planlaması buna göre yapılmalıdır (Tablo 4).

Tablo 4: Kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonları

1.Postmenopozal Kadın • 65 Yaş üstü kadın olmak • 1 majör veya 2 minör risk faktörünün olması • KMY azalması yapabilecek ilaç kullanımı veya hastalık
2.Premenopozal Kadın • Minimal travma fraktürü geçirmiş olmak • KMY kaybına neden olacak ilaç kullanımı veya hastalık bulunması
3.Diğer • Osteoporoz için farmakolojik tedavi başlanması düşünülen kişiler • Tedavi başlanmış kişilerde, tedavi etkinliğinin takibi • Kemik mineral kaybına sebep olacak farmakolojik tedavi uygulamalarından önce • Lokal ölçümler: Protezi ve vertebral füzyon operasyonları

3.3.4. Tanı Yöntemleri

Osteoporoz tanısında en sık kullanılan yöntem, kemik mineral yoğunluğunun (KMY) objektif olarak değerlendirilmesidir. Altın standart yöntem, dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DXA) olup özellikle lomber vertebra ve femur boyun ölçümleri klinik pratikte yaygın şekilde kullanılmaktadır (14, 17).

Kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesinde T-skoru ve Z-skoru olmak üzere iki temel skorlama indeksi kullanılmaktadır. T-skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzerindeki erkeklerde referans alınırken; Z-skoru, sağlıklı premenopozal kadınlar, 50 yaşından genç erkekler ve çocuklarda tercih edilmektedir. Bununla birlikte osteoartrit veya spinal stenoz gibi durumlarda ölçümlerde artefakt gelişebileceği için KMY değerleri hatalı olarak yüksek saptanabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre, T-skorunun (-1,0) ve üzerinde olması normal kemik yoğunluğunu, (-1,0) ile (-2,5) arasındaki değerler osteopeniyi, (-2,5) ve altındaki değerler ise osteoporozu göstermektedir (14, 18).

Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ilk değerlendirmesini takiben, tekrar ölçümlerin yapılacağı aralık başlangıç bulgularına göre bireyselleştirilmelidir. Bununla birlikte, literatürde genel kabul gören yaklaşım, KMY'nin 2-5 yılda bir aralıklarla yeniden değerlendirilmesidir. Bu süre başlangıçtaki T-skoru, ek risk

faktörlerinin varlığı ve tedaviye verilen yanıt gibi klinik parametrelere göre değişkenlik gösterebilir (1). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın osteoporoz tarama ve izlem önerilerine göre ise, risk faktörleri olmayan postmenopozal kadınlarda ilk ölçüm sonrası 5 yıl içinde tekrar değerlendirme yeterli görülmekte, yüksek risk grubundaki hastalarda ise takip aralıklarının daha sık olması önerilmektedir (17).

Tanı sürecinde yalnızca KMY ölçümü değil, kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) trabeküler kemik yapısının değerlendirilmesinde, ultrasonik kemik densitometri ise özellikle periferik kemiklerde tarama amaçlı kullanılabilir. Aynı zamanda bireyin kırık riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu amaçla geliştirilen FRAX® algoritması, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (body mass index-BMI), sigara, alkol kullanımı, aile öyküsü ve glukokortikoid kullanımı gibi klinik risk faktörlerini KMY ölçümleriyle birleştirerek 10 yıllık majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı riskini hesaplamaktadır (18, 19). Ayrıca laboratuvar incelemeleri ile sekonder osteoporoz nedenleri dışlanmalı, D vitamini ve kalsiyum düzeyleri gibi biyokimyasal parametreler de değerlendirilmelidir. Dolayısıyla osteoporoz tanısı multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Yalnızca KMY ölçümlerine dayanmak yetersiz olup klinik risk faktörleri, biyokimyasal değerlendirmeler ve kırık öyküsünün de dikkate alınması tanının doğruluğunu artırmaktadır (17).

4. Osteoporoz Tedavi Seçenekleri

FRAX ile kırık riski değerlendirmesinde, yaşa bağlı dejeneratif değişiklikler nedeniyle vertebral ölçümlerin yanıltıcı olabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle genellikle femur boynu kemik mineral yoğunluğu dikkate alınmaktadır. FRAX skorlamasında düşük risk, sonraki 10 yıl içerisindeki majör osteoporotik kırık riskinin $<10\%$; orta risk $10\text{--}20\%$; yüksek risk ise $>20\%$ olarak tanımlanmaktadır (18, 20).

Düşük ve orta risk grubundaki bireylerde öncelikli olarak yaşam tarzı değişiklikleri (düzenli egzersiz, sigaranın bırakılması, alkol tüketiminin sınırlandırılması) ve yeterli kalsiyum ile D vitamini desteği önerilmektedir (18). Buna karşılık farmakolojik tedavi yüksek kırık riski taşıyan olgularda özellikle kalça kırığı veya başka bir fragilite kırığı öyküsü bulunanlarda düşünülmektedir (2, 21). Bu yaklaşım, uluslararası kılavuzlarda ve Dünya Sağlık Örgütü ile çeşitli uzmanlık derneklerinin önerilerinde standardize edilmiştir.

4.1. Yaşam Tarzı Düzenlemeleri

Osteoporoz açısından düşük risk grubunda yer alan bireylerde öncelikli yaklaşım, farmakolojik tedavi yerine yaşam tarzı değişiklikleri ile kemik sağlığının korunmasıdır. Düzenli ağırlık taşıyan egzersizler ve kas güçlendirici aktiviteler, kemik yapımını uyararak kemik mineral yoğunluğunu destekler ve

düşme riskini azaltır. Güneş ışığına düzenli maruziyet, endojen D vitamini sentezini artırarak kalsiyum emilimini kolaylaştırır ve kemik metabolizmasını destekler. Günlük D vitamini ve kalsiyum alımı da kemik sağlığının korunmasında temel unsurlardandır; bu nedenle diyetle yeterli alım sağlanamayan durumlarda takviye kullanımı önerilmektedir. Ayrıca sigara ve alkol tüketiminin azaltılması, yeterli protein alımı ve sağlıklı bir vücut kitle indeksinin korunması da yaşam tarzı düzenlemelerinin ayrılmaz parçalarıdır. Bu önlemler, düşük risk grubundaki bireylerde kemik kaybının yavaşlatılmasına ve ileride gelişebilecek kırık riskinin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır (1, 14).

4.1.1. Direnç Egzersizleri

Direnç egzersizleri kasların belirli bir kuvvete karşı çalıştırılmasını sağlayarak hem kas kütlesini hem de kemik yoğunluğunu artıran önemli bir fiziksel aktivite türüdür. Özellikle menopoz sonrası dönemde uygulanan direnç egzersizleri, kemiklere binen mekanik yükü artırarak osteoblast aktivitesini uyarır ve kemik yapımını destekler. Bu egzersizler ağırlık kaldırma, lastik bantlarla yapılan germe hareketleri veya vücut ağırlığı ile gerçekleştirilen squat, şınav gibi aktiviteleri kapsar. Düzenli olarak haftada en az 150 dakika orta düzeyde fiziksel aktivite veya haftada en az 2-3 gün direnç egzersizi yapılması kemik mineral yoğunluğunda artışa, kas gücünde iyileşmeye ve düşme riskinde azalmaya katkıda bulunur (18, 22). Ayrıca postür kontrolü ve dengeyi geliştirerek özellikle yaşlı bireylerde kırık riskinin azaltılmasında kritik rol oynar. Direnç egzersizleri yaşam tarzı değişiklikleri içinde farmakolojik olmayan en etkili önlemlerden biri olup osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde tamamlayıcı bir strateji olarak önerilmektedir.

4.1.2. Beslenme

Osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı temel bir yaklaşımdır. Kalsiyum özellikle süt ürünleri, yeşil yapraklı sebzeler ve badem gibi besinlerle doğal yoldan alınabilir. Ancak ihtiyaç karşılanmadığında kalsiyum takviyeleri tercih edilebilir. Uluslararası kılavuzlara göre postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üzeri erkeklerde günlük toplam kalsiyum ihtiyacı 1000–1200 mg (diyet + replasman) olarak önerilmektedir (23).

Kalsiyumun kemiğe geçişinde D vitamini etkin rol oynamaktadır. D3 formu, biyoyararlanımı en yüksek olan formdur ve güneş ışığı ile sentezlenmesinin yanında takviye yoluyla da alınabilir. D3K2 formlarında bulunan K vitamini ise kalsiyumun damar duvarları yerine doğrudan kemiğe yönlendirilmesini sağlayarak kemik mineralizasyonunu destekler; bu nedenle D3 ile kombine edilmesi kemik sağlığı açısından daha etkilidir (18). D vitamini için önerilen

günlük alım miktarı 800–1000 IU olup, bu miktar serum 25-Hidroksivitamin-D (25(OH)D) düzeyinin ≥ 20 ng/mL (50 nmol/L) üzerinde tutulmasını sağlamaktadır (18, 23). Eksiklik riski bulunan bireylerde (az güneşlenme, obezite, malabsorpsiyon vb.) daha yüksek dozlar gerekebilir; ancak rutin olarak çok yüksek dozların kullanılmaması önerilmektedir. Son yıllarda öne çıkan bir diğer destek ise omega-3 yağ asitleridir. Omega-3 takviyeleri kemiklerdeki inflamatuvar süreçleri azaltarak ve kalsiyum metabolizmasını destekleyerek dolaylı yoldan kemik sağlığına katkı sağlar (24).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın "Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi (TÜBER,2022)'nde de kalsiyum gereksinimi erişkinlerde ortalama 1000 mg/gün, menopoz sonrası dönemde ise 1200 mg/gün olarak belirtilmiştir. Aynı rehberde D vitamini için günlük gereksinim 600–1000 IU olarak verilmekte, özellikle ileri yaş ve menopoz sonrası kadınlarda yetersizlik riskine dikkat çekilmektedir (25).

Beslenme planlamasında protein, kalsiyum, D ve K vitaminleri gibi klasik bileşenlerin yanı sıra son yıllarda kollajen desteği de gündeme gelmektedir. Diyetisyenlik pratiğinde özellikle fonksiyonel tıp yaklaşımları kapsamında, kemik suyunun uzun süre (6-8 saat) kaynatılarak hazırlanması ve haftada bir kez bu içerikle yapılacak çorba veya yemek tüketiminin, kollajen ve aminoasit desteği sağlayabileceği belirtilmektedir (26). Bu yöntemin savunucuları, kollajen peptidleri ve glikozaminoglikanların eklem, kemik ve bağ dokusu sağlığı üzerinde destekleyici olabileceğini ileri sürmektedir. Ancak mevcut literatürde kemik suyu tüketiminin doğrudan kemik mineral yoğunluğunu artırdığına veya osteoporoz riskini azalttığına dair yüksek düzeyde klinik kanıt bulunmamaktadır. Buna rağmen, kollajen hidrolizat veya jelatin türevli takviyelerin biyoyararlanımının hayvan deneyleri ve bazı insan çalışmalarında gösterilmiş olması, bu yaklaşımın tamamlayıcı bir beslenme stratejisi olarak dikkate alınmasına olanak tanımaktadır.

Hiperkolesterolemi tanısı olan ya da aile öyküsü bulunan bireylerde, protein ve kolesterol ağırlıklı beslenmeden kaçınılması gerektiği bilinmektedir (27). Bu durum kollajen bazlı beslenme yaklaşımlarında da dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir.

Diyetle yeterli miktarda lif alımı, bağırsak motilitesini artırarak konstipasyonun önlenmesinde önemli rol oynar. Kronik konstipasyon durumunda intestinal pasaj süresi uzar ve bu süreçte östrojenlerin enterohepatik dolaşımı bozulur. Safra yoluyla atılan konjuge östrojenler, bağırsak bakteriyel enzimlerinin etkisiyle yeniden serbest forma dönüştürülerek reabsorpsiyona uğrar. Bu tekrar emilim östrojenin serum düzeylerinde dalgalanmalara ve metabolik dengenin bozulmasına neden olabilir. Dolayısıyla, konstipasyon

menopozal dönemde hormonal homeostazı etkileyen dolaylı bir faktör olarak değerlendirilmelidir (14). Diyetisyenlik bakış açısıyla bu gibi beslenme düzenlemeleri ile bireyin genel beslenme planlaması, protein alımı ve kültürel beslenme alışkanlıklarıyla birlikte kişiselleştirilmiş olarak planlanmalıdır. Bu nedenle, dengeli bir beslenme planı içinde kalsiyum, protein ve mikro besinlerle birlikte D3K2 takviyesi ve omega desteği, kemik sağlığını uzun vadede korumada önemli bir strateji oluşturur.

4.2. Farmakolojik Seçenekler

Osteoporozun farmakolojik tedavisinde kırık riskini azaltmak ve kemik mineral yoğunluğunu artırmak amacıyla çeşitli ilaç grupları kullanılmaktadır. Bifosfonatlar (alendronat, risedronat, zoledronik asit) osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek postmenopozal kadınlarda ve yüksek riskli olgularda ilk basamak tedavi ajanları olarak önerilmektedir (18, 23). Denosumab, RANKL inhibitörü olarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini baskılar; özellikle bifosfonat intoleransı olan veya yüksek kırık riski taşıyan hastalarda etkili bir alternatiftir. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), özellikle raloksifen, vertebral kırık riskini azaltmada etkin olup, aynı zamanda meme kanseri riskinde azalma sağlayabilmektedir. Teriparatid, paratiroid hormonunun rekombinant formu olup, anabolik etki ile kemik yapımını uyarır ve özellikle şiddetli osteoporozu olan, birden fazla kırık öyküsü bulunan veya antiresorptif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tercih edilmektedir. Güncel kılavuzlar farmakolojik tedavi seçiminde hastanın kırık riski profili, komorbiditeleri ve ilaç toleransını dikkate alarak bireyselleştirilmiş yaklaşımı önermektedir (1, 14, 18).

4.3. Osteoporoz Tedavisinde Biyoçeşdeğer Hormon Replasman Tedavilerinin (HRT) Yeri

Biyoçeşdeğer Hormon Replasman Tedavileri (HRT), yapısal olarak endojen östrojen ve progesteron hormonlarına kimyasal olarak benzer bileşiklerdir. Özellikle menopoz sonrası dönemde östrojen eksikliğine bağlı hızlanan kemik rezorpsiyonunun baskılanması yoluyla osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (2). Randomize kontrollü çalışmalar, östrojen replasman tedavisinin kemik mineral yoğunluğunu artırdığını ve vertebral ile kalça kırığı riskini azalttığını göstermiştir (1). HRT öneren yaklaşımlarda bu ajanların sentetik türevlerden daha güvenli olduğu ve daha fizyolojik bir etki sağladığı iddia edilse de, mevcut literatür bu konuda sınırlı ve heterojendir. Amerikan Endokrin Derneği ve Avrupa Menopoz Derneği'nin kılavuzları, hormonal tedavinin osteoporozda yalnızca semptomatik menopozal kadınlarda, ek fayda olarak kemik sağlığını korumak amacıyla kullanılabileceğini vurgulamaktadır; tek başına osteoporoz tedavisi amacıyla rutin olarak

önerilmemektedir (1, 14). Bu nedenle HRT uygun hasta seçimi ve kar/zarar dengesi gözetilerek, bireyselleştirilmiş tedavi planlamasında yardımcı bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

5. Menopozda Vazomotor Semptomlar ve Psikososyal Etkileri

5.1. Ateş Basması Ve Gece Terlemeleri

Ateş basması (hot flush) ve *gece terlemeleri (night sweats)*, menopozun en sık ve en karakteristik vazomotor semptomlarıdır. Kadınların yaklaşık %60-80'inde görülür ve genellikle östrojen düzeylerindeki dalgalanmaların hipotalamustaki termoregülatuar merkez üzerine etkisiyle ortaya çıkar (1). Ortalama 1-5 dakika süren ateş basmaları, yüzde ve göğüste ani sıcaklık hissi, kızarma, taşikardi ve terleme ile seyreder. Özellikle gece terlemeleri uyku düzeninde bozulma, yorgunluk, iritabilite, konsantrasyon güçlüğü, beyin sisi ve yaşam kalitesinde belirgin düşüşe yol açar.

Klinik açıdan ateş basmaları genellikle menopozun ilk yıllarında daha sık ve yoğun gözlenirken zamanla şiddeti azalır; ancak bazı kadınlarda postmenopozal dönemde de yıllarca devam edebilmektedir. Şiddetli vakalarda iş hayatı, sosyal ilişkiler ve psikolojik durum üzerinde olumsuz etkiler belirgindir. Patofizyolojisine bakıldığında östrojen azalması, hipotalamusta norepinefrin ve serotonin metabolizmasını etkileyerek termoregülatuar eşik daralmasına yol açar. Bu daralmış eşik nedeniyle küçük sıcaklık değişimleri bile sempatik sinir sistemi aktivasyonuna ve ateş basmasına neden olur (1, 14).

Uzun süreli vazomotor semptomlar yalnızca yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yapmakla kalmayıp, aynı zamanda çeşitli metabolik ve kardiyovasküler risklerle de ilişkilendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda tekrarlayan ateş basması ve gece terlemelerinin kronik uykusuzluk, yorgunluk ve psikolojik stres aracılığıyla hipertansiyon gelişimine zemin hazırlayabileceği gösterilmiştir. Özellikle orta yaş kadınlarda bildirilen şiddetli vazomotor semptomların kötü lipid profili, abdominal yağlanma ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskiyle bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir (28, 29). Ayrıca bu semptomların uzun dönemde obezite, insülin direncinde artış ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklarla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (29). Bu bulgular menopoz semptomlarının yalnızca geçici bir rahatsızlık değil aynı zamanda kadın sağlığı üzerinde uzun vadeli sistemik etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır. Vazomotor semptomların şiddeti ve süresi kardiyometabolik risk açısından bir klinik uyarı sinyali olarak değerlendirilmelidir.

5.2. Uyku Bozuklukları, Depresyon ve Anksiyete

Menopozal dönemde vazomotor semptomların yanı sıra uyku bozuklukları sıklıkla görülmekte ve bu durum yalnızca fiziksel rahatsızlık yaratmakla

kalmayıp ruhsal sağlık üzerinde de önemli etkiler doğurmaktadır. Özellikle uyku başlangıcında zorluk, *gece uyanmaları (WASO – wake after sleep onset)*, erken uyanma ya da nonrestoratif (yenileyici olmayan) uyku biçimleri menopozal kadınların yaygın şikâyetleri arasındadır; çeşitli çalışmalarda menopoz geçişi sırasında kadınların %40-69'unun uyku bozukluğu bildirdiği gösterilmiştir (30). Bu uyku bozuklukları, hormonal değışiklikler, ateş basmaları, gece terlemeleri, ruhsal etkiler ve nöroendokrin regülasyon bozuklukları gibi çoklu etkileşimlerle açıklanmaktadır (31).

Uyku bozuklukları ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişki oldukça güçlüdür ve çift yönlü etkileşim modeli önerilmektedir. Perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada, sıcak basmaları ve terleme ile uyku kalitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuş; ayrıca bu ilişkiyi aracı olarak anksiyete (etki oranı %17,86) ve depresyon (etki oranı %5,36) olduğu saptanmıştır (32). İlave olarak, menopoz döneminde uyku süresi düşük olan kadınlarda depresyon riski de artmaktadır; uykusuz ya da çok fazla uyuyan menopozal kadınlarda depresyon prevalansının anlamlı şekilde yükseldiği bildirilmiştir (33).

Bu uyku ve ruhsal bozukluklar kadınların gündelik işlevselliğini, bilişsel performanslarını ve sosyal yaşamlarını da etkiler. Uyku bozukluğu yaşayan menopozal kadınlarda dikkat, bellek, karar verme ve bilişsel esneklik gibi üst düzey bilişsel işlevlerde gerilemeler gözlenmiştir; erken menopoza giren kadınlarda uykusuzluk semptomlarının bilişsel performansı düşürdüğünü ve bu yolla yaşlanmaya paralel bilişsel gerilemeyi artırabileceğini göstermiştir. Ayrıca menopozal geçiş döneminde “hafıza zayıflığı / unutkanlık” yakınmalarının sık görüldüğünü, bu şikâyetlerin özellikle az uyuyan kadınlarda, yoğun vazomotor semptom yaşayanlarda ve ruhsal semptomları bulunanlarda daha yaygın olduğunu bulmuşlardır (1).

Günlük yaşam açısından uyku bozukluğu ve buna bağlı kronik yorgunluk; konsantrasyon azalması, motivasyon kaybı, enerji düşüklüğü ve iş üretkenliğinde azalma ile ilişkilidir. *Bilişsel Davranışçı Uyku Terapisi (CBT-I)* gibi girişimlerle menopoz sonrası kadınlarda uyku kalitesi iyileştirildiğinde gün içi yorgunluk, bilişsel şikâyetler ve ruh hali üzerinde anlamlı düzeltilmeler de görülmüştür (34). Bu veriler menopoz döneminde uyku bozukluğu ile depresyon/anksiyete arasındaki etkileşimin klinik açıdan hem teşhis hem tedavi planlaması açısından kritik önem taşıdığını göstermektedir.

5.3. Sempatik Sistem Uyarımı ve Demans

Menopoz döneminde östrojen düzeylerindeki azalma, hipotalamik termoregülatuar merkez üzerinden sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışa yol açmaktadır. Bu durum özellikle vazomotor semptomlarla kendini gösterirken

kronik sempatik uyarım uzun vadede kardiyometabolik ve nörolojik sağlık üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği gösterilmiştir. Ayrıca uyku bozuklukları ve gece terlemelerinin tetiklediği sürekli stres yanıtı hipokampal nöronlarda hasara yol açarak hafıza işlevlerinde bozulmaya zemin hazırlamaktadır. Prospektif kohort çalışmalarında sık ve şiddetli vazomotor semptomları olan kadınlarda demans ve bilişsel bozulma riskinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (1).

Bu bulgular menopozda sempatik sistem uyarımının yalnızca vazomotor semptomlarla sınırlı bir süreç olmadığını, aynı zamanda uzun vadeli nörodejeneratif sonuçlarla da ilişkili olabileceğini göstermektedir. Nöroendokrin ve sempatik sistem aracılı bu süreçlerin östrojenin nöroprotektif etkilerinin kaybıyla birleşerek Alzheimer hastalığı için potansiyel bir risk faktörü oluşturabileceği düşünülmektedir. Özellikle menopoz sonrası dönemde östrojen eksikliğiyle birlikte artan amiloid- β birikimi ve Tau fosforilasyonunun, Alzheimer patogeneğinde hızlandırıcı rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (35).

6. Uyku Bozuklukları ve Duygu Durum Değişikliklerinde Tedavi Seçenekleri

6.1. Farmakolojik Tedaviler

6.1.1. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Bir dizi ulusal ve uluslararası kılavuz orta ve şiddetli vazomotor semptomların yönetiminde hormon replasman tedavisinin (HRT) en etkili tedavi seçeneği olduğunu vurgulamaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar, östrojen veya östrojen-progestin kombinasyonunun, semptomların sıklığını ve şiddetini anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir. Özellikle orta ve şiddetli vazomotor semptomları olan kadınlarda HRT, yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlamaktadır (1). Ayrıca uyku düzeni ve psikososyal iyilik hali üzerine de olumlu etkiler bildirilmiştir. Bununla birlikte tedaviye başlanmadan önce kişisel risk profili dikkatle değerlendirilmelidir; kardiyovasküler hastalık, venöz tromboembolizm ve meme kanseri riskleri açısından bireyselleştirilmiş bir yaklaşım önerilmektedir (1, 14).

Uluslararası literatürde kanıta dayalı öneriler “*bothersome vasomotor symptoms*” şiddetli ve yaşam kalitesini bozan vazomotor semptomların varlığında kontrendikasyon olmaması durumunda HRT başlanmasını önermektedir. 60 yaşın altındaki ve menopoz başlangıcından itibaren 10 yıl içinde olan bireylerde tedavinin kar/zarar oranının daha avantajlı olduğunu özellikle vurgulamaktadır (2).

6.1.2. Hormon Dışı Tedavi Seçenekleri

Vazomotor semptomlara eşlik eden uykusuzluk, anksiyete ve depresyon gibi psikososyal sorunlar tedavi yaklaşımlarında özel bir önem taşımaktadır. Bu semptomların yönetiminde farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler birlikte değerlendirilmelidir. Farmakolojik olarak, Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü (SSRI) ve Serotonin–Norepinefrin Gerilim İnhibitörü (SNRI) grubu antidepresanların düşük doz kullanımlarında dahi vazomotor semptomlarda ve depresif belirtilerde etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır (36). Özellikle paroksetin, venlafaksin ve desvenlafaksin, hem ateş basmalarında azalma hem de uyku kalitesinde iyileşme sağlayabilmektedir (1, 36). Bununla birlikte, anksiyete ve uykusuzluğu gidermede sedatif özellikleri nedeniyle bazı antidepresanlar veya düşük doz hipnotik ajanlar da kullanılabilir.

6.2. Yaşam Tarzı Düzenlemeleri

Düzenli egzersiz, hem kardiyovasküler ve metabolik sağlığı desteklemekte hem de endorfin düzeyini artırarak uyku kalitesini ve ruhsal iyilik halini geliştirmektedir. Düzenli uyku saatleri oluşturma, elektronik cihaz kullanımını sınırlama, serin ve karanlık bir uyku ortamı sağlama gibi uyku hijyeni sağlamaya yönelik temel müdahaleler, insomnia semptomlarının azaltılmasında destekleyici bir rol oynamaktadır. Ancak bu yaklaşım tek başına sınırlı etki sağlamakta, en belirgin iyileşmeler *Bilişsel Davranışçı Uyku Terapisi (CBT-I)* ve uyku kısıtlama tedavisi gibi yapılandırılmış programlarla birlikte uygulandığında görülmektedir (34).

Kafein ve alkol tüketiminin sınırlandırılması, özellikle gece terlemeleri ve uykusuzluk şikayetlerinin kontrolünde yararlıdır. Kafein merkezi sinir sistemini uyarak geçici bir uyanıklık ve öfori sağlasa da aşırı tüketim huzursuzluk, anksiyete, irritabilite, taşikardi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler yan etkilere yol açabilmektedir. Bu durum menopoz dönemindeki kadınlarda zaten artmış olan sempatik aktiviteyi daha da şiddetlendirerek hem uykuya dalmayı zorlaştırmakta hem de gece terlemelerinin sıklığını artırabilmektedir.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), sağlıklı yetişkinlerde günlük kafein alımının 400 mg'ı (yaklaşık 3-4 fincan kahve eşdeğeri) geçmemesini önermektedir (37). Menopozal dönemde ise özellikle uykusuzluk ve vazomotor semptomları yoğun olan kadınlarda bu miktarın daha düşük tutulması klinik açıdan uygun olabilir. Benzer şekilde, alkol tüketimi de uyku mimarisini bozarak uyku bölünmelerine neden olmakta ve vazomotor semptomları şiddetlendirmektedir. Dolayısıyla, hem kafein hem de alkolün sınırlandırılması, uyku hijyeninin ve semptom kontrolünün önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

Bunun yanında stres yönetimi teknikleri, gevşeme egzersizleri, yoga ve mindfulness uygulamaları sempatik sistem aktivitesini azaltarak hem vazomotor semptomlarda hem de anksiyete ve depresyon belirtilerinde iyileşme sağlamaktadır. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar arasında *CBT-I* ön plana çıkmaktadır. *CBT-I* hem insomniaya yönelik uyaran kontrolü ve uyku hijyeni eğitimini hem de depresif duygu durumun yeniden yapılandırılmasını içererek etkin bir çözüm sunmaktadır (34). Menopozal dönemde psikososyal etkilerin yönetiminde multidisipliner ve bireye özgü tedavi stratejileri tercih edilmelidir. Bu nedenle farmakolojik olmayan yaklaşımlar, hem psikososyal iyilik halini hem de yaşam kalitesini artıran tamamlayıcı stratejiler olarak klinik pratiğe dahil edilmelidir.

7. Genitoüriner Semptomlar ve Cinsel Disfonksiyon

7.1. Genitoüriner Sendrom (GSM) ve Belirtileri

Menopozla birlikte östrojen ve diğer seks steroidlerinin azalması, alt genital traktus ve üriner sistemde anatomik ve fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bu tablo, günümüzde *Genitoüriner Sendrom (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM)* olarak adlandırılmakta ve vajinal, vulvar ve üriner semptomların bir arada görülmesiyle tanımlanmaktadır (38). GSM'nin en sık bildirilen belirtileri arasında vajinal kuruluk, yanma, kaşıntı, disparoni, üriner urgency, sık idrara çıkma ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları yer almaktadır (14). Vajinal epitelde incelme, elastikiyet kaybı, glikojen içeriğinin azalması ve buna bağlı olarak *laktobasil kolonizasyonunun* kaybı ile vajinal pH'ın yükselmesi patofizyolojinin temelini oluşturur. Bu değişiklikler yalnızca bölgesel rahatsızlık yaratmakla kalmayıp cinsel fonksiyon ve libido kaybı nedeniyle sosyal yaşam üzerinde de olumsuz etkilere de sebep olabilmektedir (39).

Vajinal atrofi postmenopozal dönemde hipoöstrojenik ortamın oluşmasını takiben ilk yıllarda başlayabilir. Klinik olarak belirgin hale gelmesi genellikle 2-5 yıl alabilir, ileri dönemlerde ise prevalansı giderek artar. Menopoz sonrası 10 yıllık dönemde kadınların %50-60'ında belirgin vulvovajinal atrofi bulgularının geliştiğini bildirmektedir (40). Klinik olarak vajinal kuruluk, irritasyon, yanma ve özellikle cinsel ilişki sırasında ağrı (disparoni) ile kendini gösterir. Ayrıca atrofiye bağlı olarak mikrotravmalara yatkınlık yaratması tekrarlayan vajinal ve üriner enfeksiyon riskini yükseltir.

7.2. Seksüel Disfonksiyon

Hipoöstrojenik sistem ve genitoüriner semptomların birleşimi, kadınlarda sık görülen seksüel disfonksiyon tablosuna zemin hazırlar. Seksüel disfonksiyon; libido kaybı, lubrikasyon yetersizliği, disparoni ve orgazmik yanıtın azalması gibi çok boyutlu semptomlarla kendini gösterir (41). Vajinal atrofi ve kuruluk,

özellikle dispareninin en önemli nedenlerinden biridir. Ayrıca vazomotor semptomlara bağlı uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete ve vücut imajında olumsuz değişiklikler de cinsel işlev bozukluğunu pekiştiren faktörler arasındadır. Çeşitli çalışmalar, menopoz sonrası kadınların yaklaşık %40-60'ında cinsel fonksiyon bozukluğu görüldüğünü bildirmektedir (41). Bu tablo libido kaybı ve yaşam kalitesinde düşüş nedeniyle yalnızca bireyin yaşam kalitesini değil, partner ilişkilerini ve genel psiko-sosyal uyumu da etkilemektedir.

7.3. Genitoüriner Sendromda Tedavi Seçenekleri

Genitoüriner sendromun (GSM) yönetiminde tedavi yaklaşımları semptomların şiddetine, eşlik eden hastalıklara ve hastanın beklentilerine göre bireyselleştirilmelidir. Birinci basamak yaklaşım semptomları hafif düzeyde olan kadınlarda vajinal nemlendirici ve lubrikanların kullanımıdır; bu ürünler vajinal kuruluk ve dispareni şikâyetlerinde belirgin rahatlama sağlayabilir. Orta ve şiddetli semptomlarda ise lokal östrojen tedavileri (vajinal tablet, krem veya halka formunda) altın standarttır; düşük dozda uygulandığında sistemik emilim minimaldir ve hem vajinal epitelde atrofik etki sağlar hem de pH dengesini yeniden kurarak *laktobasil kolonizasyonunu* destekler (39, 42). Sistemik östrojen tedavisi de bazı olgularda GSM semptomlarını hafifletebilmekle birlikte, genellikle sistemik tedavi endikasyonu olan hastalara önerilmektedir. Östrojen kontrendike olduğunda, vajinal DHEA (prasteron) ve ospemifen gibi seçici östrojen reseptör modölatörleri (SERM) etkili alternatiflerdir.

Genital lazer uygulamaları ve radyofrekans (RF) gibi enerji bazlı tedaviler son yıllarda araştırılmakta olup, mukozal kollajen yapısını ve elastikiyeti artırarak semptomlarda iyileşme sağlayabildiği bildirilmektedir; ancak uzun dönem güvenlik verileri henüz sınırlıdır. Fraksiyonel CO₂ ve Er:YAG lazer, vajinal mukozada kollajen ve elastin sentezini uyarak mukozal kalınlık ve elastikiyeti artırmayı hedefler. Vajinal epitelin vaskülarizasyonunu iyileştirdiği düşünülmektedir. 2018'de FDA, lazer ve RF cihazlarının menopoz sonrası vajinal semptom tedavisinde onaylı bir endikasyonu olmadığını, olası yan etkiler (yanık, ağrı, skar, enfeksiyon) nedeniyle dikkatli olunması gerektiğini duyurmuştur (43).

Hormonal olmayan yaklaşımlar içerisinde vajinal lubrikanlar, nemlendiriciler, vajinal dilatörler, *Kegel Egzersileri*, pelvik taban fizyoterapisi gerektiren durumlarda fiziksel tedavi ve cinsel terapiler önerilmektedir. Tedavinin başarısında düzenli takip, yaşam tarzı değişiklikleri, cinsel danışmanlık ve gerekirse psikolojik destek de kritik öneme sahiptir.

8. Bütüncül Yaklaşım ve Multidisipliner Yönetim

Menopoz döneminde semptomların yönetimi yalnızca farmakolojik tedavilerle sınırlı kalmamalı, bütüncül bir yaklaşımla multidisipliner iş birliği içinde ele alınmalıdır. Bu süreçte hekim, diyetisyen, fizyoterapist ve psikologun birlikte çalışması hem fiziksel hem de psikososyal semptomların etkin şekilde yönetilmesini sağlamaktadır. Hastaya özgü bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması semptom şiddeti, yaşam tarzı, eşlik eden komorbiditeler ve hasta beklentilerinin dikkate alınmasıyla mümkündür. Tedavi etkinliğinin ve hastanın genel iyilik halinin değerlendirilmesinde yaşam kalitesi ölçekleri de değerli bir araçtır. Özellikle *Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (MENQOL)* ve benzeri ölçekler vazomotor, psikososyal, fiziksel ve seksüel alanlardaki değişimleri objektif olarak değerlendirmeye olanak tanımaktadır (42).

9. Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (MENQOL)

Menopozun kadınların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla geliştirilen *Menopoza Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire-MENQOL)*, bu alanda en sık kullanılan ve geçerliliği kanıtlanmış ölçeklerden biridir. İlk olarak Hilditch ve arkadaşları tarafından 1996 yılında geliştirilen MENQOL, menopozal semptomların günlük yaşam üzerindeki etkilerini ölçmeyi hedefler (44).

Ölçek dört alt kategoriden oluşmaktadır; vazomotor (ateş basması, gece terlemeleri), psikososyal (anksiyete, depresyon, ruh hali değişiklikleri), fiziksel (kas-iskelet sistemi yakınmaları, yorgunluk, uyku bozukluğu) ve seksüel (libido kaybı, cinsel ilişki sırasında rahatsızlık) alanlar. Toplamda 29 madde içeren ölçek, semptomların varlığını ve şiddetini 7'li likert tipi bir derecelendirme ile değerlendirir. Hem klinik çalışmalarda hem de tedavi etkinliğini ölçmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca ölçeğin çeşitli dillere uyarlamaları yapılmış olup farklı kültürlerde de geçerlilik ve güvenilirliği doğrulanmıştır. MENQOL, menopoz döneminde bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasında ve semptomların tedaviye yanıtının izlenmesinde pratik ve bilimsel bir araç olarak değerlendirilmektedir (42).

10. Sonuç

10.1. Menopoza Bağlı Risklere ve Yaklaşımlara Genel Bakış

Menopoz döneminde östrojen eksikliği yalnızca vazomotor semptomlara değil, aynı zamanda uzun vadeli sağlık sorunlarına da zemin hazırlamaktadır. Bu süreçte osteoporoz artan kırık riski ile kadınların morbidite ve mortalitesini yükseltirken; genitoüriner sendrom (GSM) vajinal atrofi, üriner semptomlar ve cinsel disfonksiyon aracılığıyla yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltmaktadır. Östrojenin nöroprotektif etkilerinin kaybı ve kronik sempatik sistem uyarısı

bilişsel işlevlerde bozulmaya katkıda bulunarak demans ve Alzheimer hastalığı için risk artışına yol açabilmektedir. Bu nedenle menopoz yönetiminde yalnızca vazomotor semptomların kontrolü değil kemik sağlığının korunması, GSM'nin etkin tedavisi ve bilişsel fonksiyonların desteklenmesi de bütüncül yaklaşımın ayrılmaz bir parçasıdır.

Multidisipliner bir yönetim, farmakolojik ve farmakolojik olmayan stratejiler, yaşam tarzı değişiklikleri ve düzenli taramalarla desteklendiğinde kadınların hem fiziksel hem de zihinsel açıdan sağlıklı yaşlanmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

10.2. Sosyal Medya Platformlarında Artan Menopoz Farkındalığı

Son yıllarda sosyal medya platformları, kadın sağlığı ve özellikle menopoz konusundaki farkındalığın artmasında önemli bir rol oynamaktadır. Sosyal medya platformlarında kadınlar menopoz deneyimlerini paylaşarak hem akran desteği sağlamak hem de bu döneme dair bilgi eksikliklerini gidermektedir. Çeşitli kampanyalar ve sivil toplum girişimleri, menopozun yalnızca biyolojik bir süreç değil, aynı zamanda psikososyal etkileri olan bir yaşam evresi olduğunu vurgulamaktadır. Yapılan çalışmalarda sosyal medyanın kadınların sağlık okuryazarlığını artırdığı, sağlık profesyonellerine erişim kolaylığı sağladığı ve damgalanmayı azaltarak menopozun daha açık şekilde konuşulmasına katkı sunduğu gösterilmiştir (45).

Menopozla ilgili farkındalık kampanyalarının toplum genelinde ön yargıların azalmasına ve kadınların sağlık hizmetlerinden daha etkin yararlanmasına zemin hazırladığı bildirilmektedir. Ancak sosyal medyada yer alan içeriklerin bilimsel doğruluğu değişkenlik gösterebildiğinden, sağlık profesyonellerinin de bu platformlarda aktif rol alması doğru bilgilendirme ve yanlış bilinenlerin düzeltilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Referanslar

1. Fritz, M. A. & Speroff, L. (2011). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins.
2. Stuenkel, C. A. Davis, S. R., Gompel, A., Lumsden, M. A., Murad, M. H., Pinkerton, J. V., et al. (2015). Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 3975–4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>
3. Stuursma, A. Lanjouw, L., Idema, D. L., de Bock, G. H., & Mourits, M. J. (2022). Surgical menopause and bilateral oophorectomy: Effect of estrogen–progesterone and testosterone replacement therapy on psychological well-being and sexual functioning: A systematic literature review. *The Journal of Sexual Medicine*, 19(12), 1778–1789. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.09.014>
4. World Health Organization. (2024). *Menopause*. WHO.
5. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği. (2025). *Menopoz nedir?*
6. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2022). *Menopoz: Doğal bir dönem*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları.
7. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler-kadinuremesagligi/menopoz-dogal-bir-donem.html>
8. Erdemoglu, M. Yeniel, A. & Akdemir, A. (2011). Age of natural menopause and associated factors in Turkish women. *Maturitas*, 69(2), 127–131. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.02.004>
9. Panay, N. Webber, L. Anderson, R. Davies, M. Fauser, B. Grynberg, M, et al. (2025). ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction Open*, 2025(2), hoae019. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoae019>
10. Harlow, S. D. Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., et al. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*, 15(2), 105–114. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.650656>
11. Hale, G. E., Robertson, D. M., & Burger, H. G. (2014). The perimenopausal woman: Endocrinology and management. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, 121–131. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.03.007>

12. Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., et al. (2001). Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, 10(9), 843–848. <https://doi.org/10.1089/152460901753285732>
13. World Health Organization. (2010). *Medical eligibility criteria for contraceptive use* (4th ed.). WHO.
14. Burger, H. G., Hale, G., Robertson, D., & Dennerstein, L. (2007). A review of hormonal changes during the menopausal transition: Focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Human Reproduction Update*, 13(6), 559–565. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm020>
15. *Her yönüyle jinekoloji ve obstetrik*. (2022). Ankara: Modern Tıp Kitabevi.
16. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3), 321–333. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
17. Compston, J. (2018). Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update. *Endocrine*, 61(1), 7–16. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
18. Ulusal Kılavuz. (2009). Kemik mineral yoğunluğu ölçümü uygulama kılavuzu. *Turkish Journal of Nuclear Medicine*, 18(1), 31–40.
19. Kanis, J. A., Cooper, C., Rizzoli, R., Reginster, J. Y., Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, & Osteoarthritis (ESCEO), et al. (2019). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 30(1), 3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
20. Kanis, J. A., Johansson, H., Oden, A., Cooper, C., McCloskey, E., & Epidemiology. (2014). Worldwide uptake of FRAX. *Archives of Osteoporosis*, 9(1), 166. <https://doi.org/10.1007/s11657-014-0166-8>
21. Yu, C. Y., Chen, F. P., Chen, L. W., Kuo, S. F., & Chien, R. N. (2017). Association between metabolic syndrome and bone fracture risk: A community-based study using a fracture risk assessment tool. *Medicine*, 96(50), e9180. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009180>
22. Compston, J., Cooper, A., Cooper, C., Gittoes, N., Gregson, C., Harvey, N., et al. (2017). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*, 12(1), 43. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0324-5>

23. Howe, T. E., Shea, B., Dawson, L. J., Downie, F., Murray, A., Ross, C., et al. (2011). Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(7), CD000333. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000333.pub2>
24. Eastell, R., Rosen, C. J., Black, D. M., Cheung, A. M., Murad, M. H., & Shoback, D. (2019). Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(5), 1595–1622. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00221>
25. Orchard, T. S., Pan, X., Cheek, F., Ing, S. W., & Jackson, R. D. (2012). A systematic review of omega-3 fatty acids and osteoporosis. *British Journal of Nutrition*, 107(S2), S253–S260. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001614>
26. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. (2022). *Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları.
27. Karpouzou, A., Diamantis, E., Farmaki, P., Savvanis, S., & Troupis, T. (2017). Nutritional aspects of bone health and fracture healing. *Journal of Osteoporosis*, 2017, 4218472. <https://doi.org/10.1155/2017/4218472>
28. Lichtenstein, A. H., Appel, L. J., Vadiveloo, M., Hu, F. B., Kris-Etherton, P. M., Rebholz, C. M., et al. (2021). 2021 dietary guidance to improve cardiovascular health: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 144(23), e472–e487. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001031>
29. Zhu, D., Chung, H. F., Dobson, A. J., Pandeya, N., Anderson, D. J., Kuh, D., et al. (2020). Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: A pooled analysis of six prospective studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(6), 898.e1–898.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.039>
30. El Khoudary, S. R., Aggarwal, B., Beckie, T. M., Hodis, H. N., Johnson, A. E., Langer, R. D., et al. (2020). Menopause transition and cardiovascular disease risk: Implications for timing of early prevention: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 142(25), e506–e532. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>
31. Maki, P. M., Panay, N., & Simon, J. A. (2024). Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause*, 31(8), 724–733. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002351>
32. Soares, C. N., Bajbouj, M., Schoof, N., Kishore, A., & Caetano, C. (2024). Impact of sleep disturbances on health-related quality of life in

- postmenopausal women: A systematic review. *Menopause*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/GME.00000000000002419>
33. Zhou, Q., Wang, B., Hua, Q., Jin, Q., Xie, J., Ma, J., et al. (2021). Investigation of the relationship between hot flashes, sweating and sleep quality in perimenopausal and postmenopausal women: The mediating effect of anxiety and depression. *BMC Women's Health*, 21(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01419-6>
 34. Zhang, F., & Cheng, L. (2024). Association between sleep duration and depression in menopausal women: A population-based study. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1301775. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1301775>
 35. Kalmbach, D. A., Cheng, P., Arnedt, J. T., Cuamatzi-Castelan, A., Atkinson, R. L., Fellman-Couture, C., et al. (2019). Improving daytime functioning, work performance, and quality of life in postmenopausal women with insomnia: Comparing cognitive behavioral therapy for insomnia, sleep restriction therapy, and sleep hygiene education. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 15(7), 999–1010. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7880>
 36. Mosconi, L., et al. (2017). Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid- β deposition. *Scientific Reports*, 7, 43369. <https://doi.org/10.1038/srep43369>
 37. Azizi, M., Khani, S., Kamali, M., & Elyasi, F. (2022). The efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of menopausal hot flashes: A systematic review of clinical trials. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 47(3), 173–183. <https://doi.org/10.30476/IJMS.2022.92559.2481>
 38. U.S. Food and Drug Administration. (2025). *Spilling the beans: How much caffeine is too much?* Retrieved from <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/spilling-beans-how-much-caffeine-too-much>
 39. Portman, D. J., & Gass, M. L. (2014). Genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*, 21(10), 1063–1068. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000329>
 40. Faubion, S. S., Sood, R., & Kapoor, E. (2017). Genitourinary syndrome of menopause: Management strategies for the clinician. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(12), 1842–1849. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.09.027>
 41. Krychman, M. (2007). Vaginal atrophy: The 21st century health issue affecting quality of life. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health*. Retrieved from <https://www.medscape.com>

42. Dennerstein, L., Smith, A. M., Morse, C. A., & Burger, H. (1994). Sexuality and the menopause. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 15(1), 59–66. <https://doi.org/10.3109/01674829409025639>
43. Lewis, J. E., Hilditch, J. R., & Wong, C. J. (2005). Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire. *Maturitas*, 50(3), 209–221. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.06.015>
44. U.S. Food and Drug Administration. (2018). *FDA warns against use of energy-based devices to perform vaginal “rejuvenation” or vaginal cosmetic procedures: FDA safety communication*. Retrieved from; <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-agency-efforts-safeguard-womens-health-energy-based>
45. Hilditch, J. R., Lewis, J., Peter, A., Van Maris, B., Ross, A., Franssen, E., et al. (1996). A menopause-specific quality of life questionnaire: Development and psychometric properties. *Maturitas*, 24(6), 161–175. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(96\)82006-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(96)82006-8)
46. Weiss, R. (2023). Menopause and social media: Pros and cons for the general public. *Maturitas*, 174, 67–68. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.05.002>