Kadın Doğum Dergisi
2005;3(3) : 538-547

PERİMENAPOZAL GEÇİŞ DÖNEMİ

The Perimenopausal Transition

Dr.Nafiye Yılmaz, Dr.Ferit Saraçoğlu
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Perimenapozal dönem 40 yaşından sonra başlayıp menapozdan sonraki 12. aya kadarki süreci kapsar. Çoğunlukla menapozdan birkaç yıl önce başlayan ve kişiye göre değişen bir dönemdir. Bu dönemde kadınlarda ortaya çıkan bulgu ve belirtilerin şiddeti de farklı olmaktadır. En sık rastlanan sorunlar disfonksiyonel uterus kanamaları ve vazomotor semptomlardır. Ayrıca vajinal mukoza atrofisi ve cinsel fonksiyon bozukluklarıda sıklıkla görülen diğer sorunlardır. Hekimle hasta arasında kurulacak sıcak bir ilişki ve hastanın konu hakkında bilgilendirilmesi sorunların çözümlenmesini kolaylaştırmaktadır. Semptomlar hormon replasman tedavisiyle kolayca düzeltilebilmektedir. Ancak hormon replasman tedavisinin kişiselleştirilerek hastanın risklerinin iyi belirlenmesine ihtiyaç vardır. Kontrendikasyonu olan hastalarda denenebilecek çeşitli alternatif tedaviler de mevcuttur. Perimenapozal dönemde fertilite belirgin şekilde azalsa da hastaların son adetten itibaren en az 1 yıl daha etkin bir kontrasepsiyon yöntemini kullanmaya ihtiyaçları vardır.

Anahtar Kelimeler : Perimenapoz, HRT, Sıcak Basmaları, Vazomotor Semptomlar

ABSTRACT

The perimenopause is a process that occurs in women beginning several years before the cessation of menses. The experience of perimenopause is variable in duration and symptom severity in women . Major gynecologic problems seen during the perimenopause include abnormal uterine bleeding and vasomotor symptoms. Other common gynecologic problems relevant to perimenopausal women include vaginal mucosal atrophy and sexual dysfunction.The physicianpatient relationship is an effective tool to help guide a woman through the biological and life-cycle changes that are occurring. Symptoms can be controlled effectively with estrogen replacement therapy and some other medications but must be individualized to each patient's needs and risks. Attention must be paid to reliable contraception during this transition period although fertility is significantly decreased .

Key Words: Perimenopause , Vasomotor Symptoms, Hot Flushes , HRT

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü tarafından "ovaryen folliküler aktivite kaybına bağlı olarak menstruasyonun kesilmesi" olarak tanımlanmıştır(1). Menopozun sözlük anlamı da "menstruasyonun kesilmesi"dir. North America Menopause Society'nin kabul ettiği perimenopoz tanımı ise menopoza geçiş ve son mensturasyondan sonraki 1 yılı da kapsayan dönemdir (2). Kadında 40 yaş civarında overlerin gonadotropinlere verdiği yanıtın azalmaya başlamasıyla karakterize olan bu devrede reprodüktif çağ bitmekte, overler fonksiyon bakımından safdışı olmakta ve kadın için doğurganlığın ortadan kalktığı, üreme çağından yaşlanma sürecine geçişi gösteren, yeni bir dönem başlamaktadır. Bu dönemin süresi 2-8 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama 4 yıldır (3,4).

Menapozal geçiş dönemi yaşın artışı ile oluşan fizyolojik değişiklikler ve yaşam tarzı ile ilgili pekçok faktörün (Egzersiz, sigara kullanımı,stres...) etkisi sonucunda kadınlarda farklı şiddette şikayetlerin yer aldığı bir süreç olarak gözlenir.Sigara içenlerde perimenopoz ve menopoz daha erken gözlenirken,oral kontraseptif kullananlarda daha geç gözlenmektedir (5). Ovaryen fonksiyonların kaybı, ilerleyici bir süreçtir ve uzun yıllar içinde devam ederek menopozla sonuçlanır. Bazı kadınlarda ovaryen fonksiyon doğal nedenler (40 yaş altında ortaya çıkar, prematür overyan yetmezlik olarak adlandırılır), kemoterapi (radyasyon tedavileri sırasında overlerde kalıcı hasarlar meydana gelir) veya cerrahi girişim (overlerin herhangi bir nedenle çıkarılması,cerrahi menopoz) nedeniyle bekleneden daha ani ve erken kaybolur.(6,7,8)

Bu dönemle birlikte over fonksiyon azalmasına bağlı olarak görülen mensturasyon düzensizlikleri, ürogenital semptomlar, vasomotor semptomlar ,psikoseksüel fonksiyon bozuklukları ensık semptomlardır (9,10,11) (tablo1) .

Tablo 1. Perimenopoz semptomları

Menstruel değişiklikler
-Siklusun uzaması (oligomenore)
-Siklusun kısalması (polimenore)
-Kanama karakterinin değişmesi (hipo-hipermenore)
-Irregular kanamalar (meno-metroraji)
Vasomotor semptomlar
-sıcak basmaları
-gece terlemeleri
-uyku düzensizlikleri
Psikolojik ve mental problemler
-Premenstruel sendromun şiddetlenmesi
-Depresyon
-İrritabilite
-Mood değişiklikleri
-Dikkat kaybı
-Unutkanlık
Seksüel disfonksiyon
-Vajinal kuruluk
-Libido azalması
-Disparoni
Somatik semptomlar
-Baş ağrısı,baş dönmesi
-Bel ve eklem ağrıları
-Çarpıntı
-Meme angorjmanı ve ağrısı
Diğer semptomlar
-Üriner inkontinens
-Kuru ve hassas cilt
-Kilo artışı

Perimenapozal dönemde gözlenen bu akut problemlerin yanında hormon sevyelerinde değişiklikle birlikte uzun dönemde **osteoporozis ve kardiovasküler** risk artışı da karşılaşacağımız belli problemlerdendir.
Uluslararası sınıflamaya göre menopoz semptomlarını etkileyen üç komponent vardır (12).

1. Azalan overyan aktivite
2. Sosyokültürel veya ekonomik faktörler
3. Psikolojik faktörler

Yaşlanmaya bağlı olarak birçok organ fonksiyonunda kalıcı kayıplar meydana gelir. Özellikle ürogenital, kas-iskelet ve kardiyovasküler sistemlerdeki değişimlerin en azından kabaca bilinmesi ve değerlendirilmesi, postmenopozal dönemde hangi semptom ve bulguların patolojik olabileceğinin ayırt edilmesi açısından yararlı olabilir. Örneğin yaşlanmayla birlikte beyin yapısı ve fonksiyonunda meydana gelen değişimlerle otonom düzenlemelerin bozulması sonucunda postural hipotansiyon, nöronal iletinin bozulması, hareketlerde yavaşlama,öğrenme ve yakın bellekte bozulmalar meydana gelir. Tat, dokunma, görme ve işitme duyuları azalır, kardiyovasküler sistemdeki ateroskleroz ve kalsifikasyonlar sistolik hipertansiyona, timus atrofisiyle antikor cevabında azalmaya ve enfeksiyonlara meylin artmasına,alveol yapılarının bozulması akciğer rezervlerinde azalmaya,böbreklerden nefron kaybı glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açmaktadır.(13)(tablo 2)

Tablo 2-Yaşlanmaya bağlı olarak görülen morfolojik değişimler, fizyolojik ve klinik etkileri (14)

ORGAN	MORFOLOJİK DEĞİŞİMLER	FİZYOLOJİK ETKİLER	KLİNİK ETKİLER
Santral Sinir Sistemi	Nöron sayısında azalma Beyin sapında küçülme	Nörotransmitterlerde azalma	Hareket hızı ve reaksiyon zamanında azalma Hafizada zayıflama Öğrenme hızında Yavaşlama
Damarlar	Ateroskleroz Kalsifikasyon	Damar genişleme kapasitesinin azalması	Sistolik hipertansiyon Kalp yüklenmesinde artış
Kalp	Ateroskleroz Amiloid ve kollagen birikim	Kalp atım hacminde, reseptör aktivitesinde ve ventrikül esnekliğinde azalma	Egzersiz toleransında ve kardiak rezervde azalma
İmmun sistem	Timus atrofisi	Antikor cevabında azalma	Enfeksiyonlarda artış
Endokrin sistem	Endokrin organların çap ve ağırlıklarında azalma	Hormon sekresyonu ve klirensinde azalma Reseptör sayılarında azalma	Diabetes mellitus Menopoz Hipotiroidi
Kemik ve eklemler	Kemik kütle kaybı Kıkırdak dokuda dejenerasyon	Boy kısalığı, Postür değişikliği Artrit	Ağrı İmmobilizasyon Fraktür riski
Böbrekler	Nefron kaybı Arterial skleroz	Glomeruler filtrasyon hızında azalma	İlaç toksisitesi, volüm yüklenmesi, dehidratasyon
Akciğerler	Alveol yapılarının bozulması, fonksiyon kaybı	Akciğer rezervinde azalma	Hipoksi ve hiperkapniye cevabın azalması
Cilt	Yağ azalması Kollagen kaybı	Ciltte kırışıklık, yağ yastıkçıklarında azalma	Hipotermi

Tablo 3- perimenopoza bağlı değişiklikler(14)

ORGAN VEYA SİSTEM	OLASI SEMPTOMLAR
VULVA	Atrofi,distrofi,pruritus vulva
VAGİNA	Atrofik ve enfeksiyöz vaginit,disparoni, hafif kanlı akıntılar
MESANE VE URETRA	Sistouretrit,ektropion,pollaküri,stres/urge inkontinans
UTERUS VE PELVİS TABANI	Uterovaginal prolapsus
DERİ VE MUKOZALAR	Atrofi,kuruluk ve kaşıntı,kolay travmatize olma, ağız kuruluğu, esneklik kaybı, saçlarda kuruluk ve dökülme, yüzde kıllanma
VOKAL KORD	Ses karakterinde değişme ve kalınlaşma
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	Atheroskleroz,koroner kalp hastalığı riskinde artış
KEMİK METABOLİZMASI	Osteoporoz ve buna bağlı kırıklar
MEME	Meme çapında küçülme , Memede gevşeme ve sarkma,
NÖROEND OKRİN	sıcak basması, psikolojik semptomlar,uyku düzensizlikler

Bu bölümde perimenapozal dönemdeki fizyolojik değişiklikler ve sonuçları ele alınacaktır.

Menopoza bağlı değişimlere ait belirtiler şunlardır**:**
1) Anovulasyon ve fertilitede azalma, menstrüel kanama karakterinin bozulması,aralıklarının düzensizleşmesi.
2) Vazomotor semptomların görülmesi;sıcak basması, terleme, sıkıntı hissii
3) Psikolojik semptomların görülmesi; anksiyete, gerginlik, depresyon, irritabilite.
Menopozal sendrom; irritabilite, başağrısı,uykusuzluk,kas ve eklem ağrıları, kol ve bacaklarda karıncalanma hissi, libido değişimleri.
4)Atrofik değişimler;vulva, introitus ve vagende atrofilere bağlı kaşıntı,disparoni gibi şikayetler, alt üriner sistem atrofisi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan sık idrara çıkma hissi,idrar inkontinansı, aseptik üretrit ve sistit.
5)Uzun süreli östrojen eksikliğine bağlı olarak geç dönemlerde ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen kalıcı sistem değişiklikleri; kardiyovasküler sisteme ve kemik dokusuna ait değişiklikler.

Fertilitede azalma

Pekçok gelişmiş ülkede kadınların çocuk doğurma yaşı giderek artmaktadır. Anne olma yaşının artması ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan bazı problemleri de beraberinde getirir. Menapozdan 10-15 yıl önce, 35-38 yaşlarından itibaren kadınlarda fertilitede azalma başlar. Ayrıca ilerleyen yaş ile birlikte düşük insidansı, kromozomal anomaliler ve gebelik komplikasyonlarında da artış gözlenir.

Bu süre içinde ovulasyon düzeni bozulduğu ve sıklığı giderek azaldığı için fertilite doğal olarak düşer.

Overden salınan İnhibin A ve İnhibin B'nin azalması sonuçta follikül stimülan hormon (FSH) artışı overyan folliküllerde kantitatif ve kalitatif azalmanın göstergesidir. Mensturuel değişiklikler olmaksızın da oosit kalitesinde azalma ve yaşla birlikte görülen uterusla ilgili değişiklikler fertilitenin azalmasında etkili faktörlerdir.

Fertilitenin tayininde overyan reservin belirlenmesi çok önemlidir. Overyan reservin tesbiti için siklusun 3. günü bakılan FSH bilgi verir. FSH'ın 30 mIU/mL'den yüksek olması ve hipoöstrojenemi belirtilerinin varlığı over reservinin azaldığını tesbit etmemizi sağlar.Bu şekilde over reservi tayin edilirken sikluslar arası değişikliklerin olabileceği de unutulmamalıdır.

Menstruel siklus düzensizlikleri

Perimenopozdaki kadınların %90'nında menstürasyon düzensizlikleri ve premenstruel sendromun şiddetlenmesi gözlenir (9). Menopozda görülen semptom ve şikayetlerin başlıca nedenleri overlerin yaşlanması ve yaşamın ilk yıllarından itibaren başlayan ve menopoz dönemine kadar devam eden folliküler atreziye bağlı olarak overlerin fonksiyonel özelliklerini kaybetmesidir. Bu durum follikül kaynaklı İnibin'in azalmasına ve İnhibin baskısı üzerinden kalkan FSH'ın daha yüksek oranlarda salgılanmasına yol açar.

Östrojen düzeyleri azalırken LH düzeyleri normal seviyelerdedir. Gonadotropinlere dirençli folliküller, aşırı salgılanan FSH'a cevaben hızla büyürler ve folliküler faz kısalır. Folliküllerin iyice azalması ve İnhibin'in en az düzeye inmesiyle LH da yükselmeye başlar (14-16).Hipomenore, hipermenore, anovulasyon ve fertilitede azalma, mens aralıklarının düzensizleşmesi gibi değişiklikler görülür.Siklusla ilgili düzensizlikler ,leke tarzı kanamalar yada abondan kanamalar perimenopozal kadının yaşam kalitesini de olumsuz etkiler (17). Perimenopozal dönemdeki kanama problemelerini perimenopoza bağlamadan önce mutlaka endometrial hiperplazi veya kanser, servikal kanser,myom,polip gibi patolojiler ekarte edilmeli.

Perimenopozal 500 hastalık bir grupda hastaların % 70 'nde oligomenore/hipomenore, %18'de hipermenore/ menometroraji, % 12 'nde ani amenore tarzı menstrual siklus değişiklikleri bildirilmiştir (2).

Vazomotor semptomlar

Sıcak basması veya hot flush olarak tanımlanan bulgular, perimenopozal dönemin karakteristik bulgularıdır. Menopozdaki kadınların yaklaşık %85'inde sıcak basmaları görülür. Fizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte östrojen eksikliğinden kaynaklandığı bilinmektedir. Östrojen azaldıkça beyinde azalan katekolamin metabolizması sonucu dopamin azalır, epinefrin çoğalır. Bunların nörotransmitter etkileri sonucu mizaç, davranış ve motor faaliyetler etkilenir; prostoglandinler epinefrinlerle birlikte anksiyeteye yol açabilir (18). Hastaların % 85 'nde haftalar aylar içinde ortaya çıkarken % 15 'nde saatler içinde atak tekrarlar. Sıcak basmaları en çok baş, boyun ve göğüs bölgesinde görülür, ciltte kırmızılık, vücut ısısında artış ve ani terlemeyle karakterizedir. Birkaç saniye-dakika sürebilir ve beraberinde sıklıkla bulantı, baş dönmesi, başağrısı ve çarpıntı hissi bulunur. Belirtiler geceleri daha çok ortaya çıkar ve uyku durumunu etkiler; stres durumlarında daha sık, serin ortamlarda daha hafif ve kısa süreli olarak seyreder. Alkol, sigara, sıcak yiyecek ve içecekler atakları artırır (19,20) .

Sıcak basmaları esnasında periferik vazodilatasyon meydana gelir,bu olay deride renk kızarıklığı ve ateş basması hissi şeklinde yansır. Bu esnada periferik vücut ısısı yaklaşık 0,3-0,5°C artış gösterir, ancak derin dokularda vazodilatasyon ve santral ısı artışı olmaz. Bununla birlikte sıcak basması geçince santral ısıda hafif bir düşme olur ve kişi bunu ürperme, üşüme şeklinde algılar. Massachusetts çalışmasında ateş basmasının insidansı perimenopozal dönemde %10, postmenopozal dönemde ise %50 oranında tesbit edilmiştir (21,22). Doğal menopozlularda %37-50, cerrahi menopozlularda %70-90 oranında görülmektedir (23) .

Psikolojik semptomlar

Menopozal dönemde hormonal değişikliklerin ve bu döneme özgü psikosoyal sorunların ruhsal belirtilere yol açabileceği öne sürülmüştür. Başlıca emosyonel belirtiler depresyon, irritabilite, sık ve kolay ağlama, anksiyete, halsizlik, gerginlik, sinirlilik, uyku problemleri, iştah artışı, isteksizlik, baygınlık hissi, dispne, unutkanlık ve dikkat toplama güçlüğüdür. Bu belirtilere ek olarak bu dönemde karşılaşılan yaşlanma ve çocuk doğurma yeteneğinin kaybolması psikolojisinin yanısıra cinsel yönden kadınlık fonksiyonlarının azalması endişesi, evden çocukların ayrılması, eşe ait sağlık problemleri ve emeklilik gibi durumlar da değişik psikolojik semptomlar yaratmaktadır.

Uyku problemleri perimenopozda premenopozal dönemdeki kadınlardan 2 kat daha fazla görülür.'Sleep disorder breathing syndrome' uykuda apne atakları ile seyreden bir tablodur ve perimenopozal dönemde premenopozal döneme göre daha sık görülür. Uykusuzluk geçici yada kronik olarak görülebilir,sıklığı haftada 3 den fazla ve 1 aydan uzun süreli ise kronik uykusuzluk olarak kabul edilir ve tedavisi gerekir.Sadece hormonal eksiklik değil kadınların yaşam kalitesinin bozulması, yaşlanma psikolojisi, yaşlanma ile beraber aile fertleri ve çocuklarla ilgili endişeler, sıcak basmaları, terleme ve çarpıntı gibi uyku kalitesini bozan faktörler de uyku problemlerine neden olmaktadır. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda bu semptomların gerilediği bildirilmiştir. Mood değişiklikleri perimenopozal dönemde % 10 oranda gözlenir.Mood değişikliği olan kadınların anamnezlerinde daha sağlıksız oldukları, psikosomatik şikayetlerin daha çok olduğu, premenstruel sendromun daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir. Mood değişikliklerine zemin hazırlayan diğer faktörler tedavi edilmemiş vazomotor semptomlar, kronik hastalıklar, beslenme eksiklikleri,daha önceden varolan depresyon, hipotroidi, stresli yaşam tarzı sosyoekonomik faktörler olarak bildirilmiştir. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda bu semptomların gerilediği bildirilmiştir (24).

Menopozal sendrom: İrritabilite, başağrısı, uykusuzluk, kas ve eklem ağrıları, kol ve bacaklarda karıncalanma hissi, libido değişimleri,iştah değişiklikleri, çarpıntı hissi görülür.Östrojen, uykuya geçişi kolaylaştıran ve uykunun REM (Rapid Eye Movement) fazını hem sayı hem de süre olarak arttıran bir hormondur. Bu yüzden postmenopozal kadınlarda uykuya geçiş süresi uzadığı gibi,uyku esnasında olması gereken REM fazı süresi de kısalır,kadın kendini yorgun hissederek uyanır (14).

26 çalışmalık bir Cochrane review'de östrojenin depresif mood üzerine anlamlı oranda tedavi edici etkisi olduğu, progesteronun bu olumlu etkiyi azalttığı bildirilmiştir (25).

Depresyon karşımıza üç farklı tablo halinde çıkabilir:
1)depresif mood olarak görebiliriz genellikle geçicidir ve tedaviye ihtiyaç duymaz ve disfori olarak adlandırılır 2)semptom olarak depresyon; genellikle yaşamsal olaylar karşısında kısa süreli olarak gözlenir ve genellikle tedaviye ihtiyaç duymaz,distimi olarak adlandırılır 3) major depresyon klınik olarak ciddi bir tablodur ve tedaviye ihtiyaç duyar.perimenopozal dönemde hormonal dengesizlik ve pekçok faktör depresif tablonun gözlenme sıklığını artırabilir.

Perimenoozla birlikte kognitif değişiklikler de gözlenir. Östrojen, progesteron ve androjenler beyinde nörotransmitterler aracılığı ile dikkat ve hafıza gibi kognitif fonksiyonlara olumlu etki sağlarlar,perimenopozla birlikte östrojende azalma dikkat eksikliği ve hafıza ile ilgili fonksiyon kaybı ve zayıflamasına yol açar, cerrahi menopozlularda doğal menopozlulara göre daha hızlı ve şiddetli kognitif fonksiyon kaybı ve zayıflığı gözlenmiştir (26).

Estrojenin nöroprotektif etkisi de pekçok çalışma tarafından bildirilmiştir (27). Perimenopozal dönemde baş ağrısı ve migen ataklarınada artış gözlenir, bunun nedeni östrojen sevyesinde azalma ve artan serebral vazospazmdır. Kadınlarda migren ve tension type başağrısı ensık görülen baş ağrısı tipidir. Sigara, alkol, kafein, hızlı yemek yeme alışkanlığı yeterli sıvı almama,gürültü ve fazla ışık gibi çevresel faktörler, uyku düzensizlikleri, stres, anksiyete, progesteronlu HRT migren ataklarını agreve eder. Çarpıntı, karın şişkinliği, konstipasyon diğer somatik semptomlardır.

Pelvik Organ Değişiklikleri:

-VULVA*:* Östrojen reseptörleri içeren, gelişimi esnasında ve reprodüktif çağda östrojen etkisi altında bulunan vulvada atrofi gelişir, pubis kılları azalır, vulva derisi incelerek parlak bir görünüm alır. Vulvada kaşıntı ile seyreden distrofiler, en sık görülen semptomlardır ve ileri evrelerde introitusta darlıklara neden olur. Cilt ve ciltaltı dokusunun incelmesine bağlı olarak labium minuslar hemen hemen kaybolur, labium majuslar ise küçülür. Vulvadaki atrofinin klinik önemi, bu zeminden çıkması muhtemel olan ve ileri yaşlarda insidansı artan skuamöz hücreli kanserlerdir. Vulva distrofileriyle birlikte ilk muayene sırasında skuamöz hücreli karsinomun hastaların % 5'inde bulunabileceği veya 3-5 yıl içinde % 5'inde gelişebileceği unutulmamalıdır (14).

-VAJEN: Östrojen reseptörleri açısından zengin olan vagina çok katlı yassı epitelini bazal tabakadan superfisiyel tabakaya kadar geliştiren östrojenin azalmasıyla birlikte vagenin rugaları düzleşir, epitel katları parabazale kadar incelir, küçük peteşial kanamalar görülür. Postmenopozal kanamaların %15'inde neden, vagen travmalarıdır (28). Bağ dokusundaki zayıflama sonucu vajenin çok katlı yassı epiteli incelir, esnekliği kaybolur, daralır ve kısalır, epitelin glikojen depolama özelliği kaybolur ve buna bağlı olarak laktobasiller azalır, laktik asit sentezi yavaşlar,vagen florası değişir. Vaginada kuruluk, yanma hissi, disparoni, akıntı, kaşıntı,rijidite ve kanama gibi semptomları olan senil (atrofik) vajinit, floranın bozulmasına bağlı olarak enfeksiyöz vaginitler gelişir.

-SERVİKS:Endoservikal glandlarda atrofi sonucu mukus miktarı ve viskozite azalır, serviksin çapı ve uzunluğu azalır, serviks atrofiye uğrar. Transformasyon zonu servikal kanalın içine doğru girer ve dışarıdan bakıldığında görülmez.Bu durum,serviks kanserinin en sık görüldüğü transformasyon zonunun kolposkopik olarak incelenmesinde zorluk yaratabilir. Ayrıca epitelin glikojen depolama özelliği de azaldığından, şüpheli lezyonları tanımak için yapılan Schiller testinde zemin, reprodüktif döneme göre daha az iyot tutar.

-UTERUS: Büyük oranda östrojen reseptörü bulunduran myometrium ve endometrium tabakalarından dolayı uterus, menopozda östrojen eksikliğinden en çok etkilenen organlardandır. Uterusun toplam ağırlığı 100 gramdan 50-60 grama kadar düşer, endometrium ve myometrium atrofiye uğrar.Endometriumda gelişen atrofik değişiklikler bazen kanamalara yol açar, ancak, endometrium kanseri atrofik zeminden de gelişebildiği için, her postmenopozal kanamanın ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Endometrium damarlarında sklerotik değişiklikler meydana gelir, kan akımı azalır ve enfeksiyon riski artar.

-TUBA UTERİNA: Tubalar da östrojen reseptörleri içerdiklerinden postmenopozal dönemde atrofiye uğrarlar, uzunlukları ve çapları azalır,sekresyon ve hareket yetenekleri bozulur.

-PELVİS TABANI: Östrojen reseptörlerinden zengin olan pelvis tabanındaki yapılar, postmenopozal dönemde tonus ve esnekliklerini kaybederler ve pelvis organlarını yerlerinde tutma özellikleri zayıflar. Böylece pelvis statiği bozularak sistosel, rektosel, enterosel, uterus prolapsusu ortaya çıkar.

-ALT ÜRİNER SİSTEM:Embriyolojik kökenlerinin aynı olması nedeniyle alt üriner sistem de, genital organlar gibi, klimakterik değişikliklerden en çok etkilenen yapılardandır. Yoğun östrojen reseptörü içeren mesane ve üretra gibi alt üriner sisteme ait mukozalarda atrofi sonucu vasküler yapı ve bağ dokusu zayıflar ve sonuçta üretral sendrom (idrar sıklığı, disüri, hematüri, inkontinans, kesik kesik idrar yapma ve noktüri ile karakterizedir, idrar kültürü negatiftir), stres inkontinans, urge inkontinans ve daha ileride atrofik daralmalara bağlı idrar yapma güçlükleri ortaya çıkar. Östrojen kaybıyla birlikte yaşa bağlı doku esnekliğinin azalması sonucu uterusun aşağı sarkması, sistosel ve rektosel insidansını arttırır. USA'de 50-64 yaş grubu kadınlarda inkontinens %10-30 olarak bildirilirken aynı yaş grubu erkeklerde bu oran %1.5-5 olarak bildirilmiştir.Yaşla birlikte östrojen eksikliği, pelvik kas ,nöronal yapı ve ligamanlardaki doğal yalanma, obesite, sigara, alkol ve kafein gibi mesane irritanları, enfeksiyon ajanları, geçirilmiş travmatik doğum anamnezi gibi multiple faktörler perimenopozal üriner semptomlardan sorumludur

Östrojen eksikliği sonunda mukozal atrofi ve üretrada kısalma, vajinal atrofi ve asidite kaybı sonunda enfeksiyona yatkınlık gibi faktörler sık üriner enfeksiyona yol açar.

Tekrarlayıcı idrar yolları enfeksiyonları, postmenopozal östrojen uygulamasıyla etkili biçimde tedavi edilir. Gerçek stres inkontinansın östrojen uygulamasıyla tedavi edilemeyeceği söylense de, östrojen tedavisinin uretral mukoza üzerine direkt etkisiyle hastaların %50'den fazlasında iyileşme sağlanacağını bildiren araştırmalar vardır (29).

Urge inkontinans,yaşlı kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı istem dışı idrar kaçırma nedenleri arasında %70 oranında görülür. Detrüsör kas fonksiyon bozukluğu nedeniyle hasta, tuvalete yetişemeden idrar kaçırdığını ifade eder.

Gerçek stres inkontinans, organik bir bozukluk olmaksızın mesane içi basıncı ile uretra kapanma basıncı arasındaki denge bozukluğu ve uretrovezikal açının bozulması sonucu,öksürme, aksırma, gülme, ıkınma gibi karın içi basıncın arttığı durumlarda idrar kaçırma olayıdır. Menopozdan sonra uretra kapanma basıncında meydana gelen yaklaşık %30'luk azalmayla birlikte bağ dokusu ve pelvis tabanındaki zayıflamaya bağlı olarak ortaya çıkar ve en sık görülen şikayetlerdendir .

Ekstrapelvik Organ ve Sistem Değişiklikleri:

-MEMEYE AİT DEĞİŞİKLİKLER:Meme gelişmesi ve fonksiyonları için gerekli olan hormonlar östrojen, progesteron ve prolaktindir. Postmenopozal dönemde östrojen ve progesteron sekresyonu azaldığından memenin duktal ve glandüler yapılarında ilerleyici atrofik gelişmeler olur, meme boyutları küçülür ve esnekliği kaybolur, parankim yağ dokusuyla dolar, meme başı düzleşir. Mastalji, meme başı akıntısı ve memede kitle en sık rastlanan problemlerdir. Menopozdaki mastalji non-sikliktir, menstruasyonla bağlantılı değildir, kronik ve tek taraflı olup memenin orta kadranlarında ve periareolar bölgededir,daha çok yanma şeklindedir. Meme başı akıntısı kitleyle birlikte olabilir; eğer kitle varsa, kanser olup olmadığı araştırılmalıdır. Solid kitle mevcutsa veya kitle olmadığı halde mammografide meme kanseri belirtileri varsa biopsi yapılmalıdır .

-CİLDE AİT DEĞİŞİKLİKLER:Cilt, büyük oranda östrojen reseptörü içeren ve dış etkenlere en fazla maruz kalan dokudur, dolayısıyla postmenopozal dönemde östrojenin de azalmasıyla birlikte ciltte menopozun ilk 5 yılı içinde cilt kollajeninde % 30 oranında azalma gözlenir. Epidermis, menopozdan sonra incelmeye başlar ve buna bağlı olarak ciltaltı kapiller damarları belirginleşerek gözle görünür hale gelir. Ciltaltı yağ dokusu ve kollagen azalır, cildin elastikliği kaybolur, yağ ve ter bezlerinin fonksiyonlarının yavaşlamasına bağlı olarak kuruluk ve kaşıntı görülür, frajil hale gelen cilt kolay travmatize olur ve yara iyileşme süreci uzar, saçlar kurudur ve kolay kırılır, androjen/östrojen oranının artmasıyla yüz, çene ve dudaklarda kıllanmalar olur. Ciltte pigmentasyon artışı gözlenir, kaşıntı mevcuttur.

Diş problemleri, bukkal epitel atrofileri, ağızda kötü tat hissi, bukkal mukozada inflamatuar yanıt artışı, sensitivite artışı ve gingivit de östrojen eksikliğine bağlı gözlenen diğer problemlerdir (30,31).

Menstruel siklus ve perimenopozal değişimlerin etlikediği bir diğer organ da gözdür. Kornea, lens ve konjuktiva perimenopozal değişikliklerden çok etkilenir. Işığa karşı sensitivite artışı, gözlerde kızarıklık, yanma, batma, yabancı cisim hissi, katarakt insidansında artış gözlenir. Yapılan çalışmalarda HRT alanlarda katarakt oluşumuna karşı koruyucu etkinlik gösterilmiştir.

-KİLO ARTIŞI: Perimenopozal dönemde sık rastlanan bir başka şikayet ise kilo artışıdır. Perimenopozal dönemde kadın metabolizmasının yavaşlaması, yeme ve egzersiz alışkanlıklarının değişmesi, kalori ihtiyacının değişmesi, hormonal, nöropeptit maddeler ve genetik pekçok faktör bundan sorumludur (32). Menopoz ve menopozda hormon replasman redavisi (HRT) kullanımının kilo artışı ile ilişkisini araştıran pekçok çalışma olmasına rağmen, menopozun ve ERT veya HRT'nin kilo artırıcı etkisi kanıtlanamamıştır (33).

-CİNSEL FONKSİYONLARA AİT DEĞİŞİKLİKLER: Östrojen eksikliği nedeni ile vasküler, musküler, nöronal ve mukozal yapılardaki anatomik değişiklikler yanı sıra testesteron sevyesindeki azalmaya bağlı libido azalması , yaşlanma psikolojisi, sosyokültürel endişeler, psikolojik olarak kendini yaşlı hissetme, menpoza girmek üzere olan kadında kendi vucudunu beğenmemenin getirdiği psişik faktörler, geçirilmiş ameliyatlar (histerektomi, mastektomi gibi organ kayıplarının etkisi), eş ve çocuklara ait endişeler, uyku bozuklukları ve sonunda gelen yorgunluk ve irritabilite, vazomotor semptomlar, inkontinens, eşe ait psikolojik ve anatomik disfonksiyonlar (ereksiyon problemleri gibi) kronik hastalık nedeni ile alınan bazı ilaçlar (bazı antidepresanlar ve antihipertansifler) gibi problemler seksuel fonksiyonları olumsuz etkilemektedir (34,27). Histerektomi-ooferektomili hastalarda % 40-50 oranında testesteron azalması gözlenirken, ooforektomisiz histerektomilerde de 3 yıl içinde vakaların % 40 'nda gelişen over atrofisi ile androjen sevyesinde azalma ve libido kaybı ve sonunda cinsel disfonksiyon gözlenebilir (2).

-KEMİK DOKUSUNA AİT DEĞİŞİKLİKLER: İnsanlarda yaklaşık 30-35 yaşlarında tamamlanan azami kemik kütlesi, daha sonra ırksal (beyaz ırktan olma) ve coğrafi özellikler, kötü beslenme, inaktivasyon,uzun süreli immobilizasyon, endokrin ve metabolik hastalıklar (hipotiroidi, hipertiroidi, Cushing hastalığı,malabsorbsiyon, kronik böbrek yetmezliği, kronik hepatik yetmezlik, romatoid artrit, hiperkalsiüri, renal tubuler asidoz, konnektif doku hastalığı vb.), erken menopoz, steroid ve heparin gibi ilaçların kullanımı, sigara ve alkol kullanımı gibi birçok genetik ve çevresel faktöre bağlı olarak, değişen hızlarda azalmaya başlar. Belirli bir eşik düzeyine inildiğinde ise osteoporoz veya kırık riskine girer. Azami kütlenin seviyesi ile bu kütlenin kayıp hızı, o kişideki kemik yapısının sağlamlığını ve osteoporoza girme riskini belirleyen iki önemli faktördür (Tablo 5).

Yaş arttıkça osteoporoz sıklığı da atmaktadır,50-59 yaş grubunda %4 görülürken, 80 yaş üzerinde %50 oranında gözlenir.Kalça ve vertebra kırıklarının %90'dan fazlası 65-84 yaş grubu kadınlarda görülmektedir.Yıllık kemik kitle kaybı premenopozda %0.5 iken perimenopozal dönemde östrojen bağımlı olarak % 5-7 olmaktadır (2).

Osteoporoz, dünyada en çok görülen hastalıktır ve iki tiptir. Primer osteoporoz yaşla ve hormonal denge ile ilgilidir: Tip 1 osteoporoz, ani östrojen azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar ve özellikle trabeküler kemik yapısında görülür. Tip 2 osteoporoz ise 65 yaşın üstündeki kadın ve erkeklerde doğrudan yaşlılığa bağlı olarak trabeküler ve kortikal kemiklerde yavaş ve ilerleyici kemik kitle kaybı şeklinde ortaya çıkar ve senil osteoporoz olarak adlandırılır. Bir de bazı hastalıklara ve ilaç kullanımına sekonder gelişen osteoporoz mevcuttur.

Postmenopozal dönemde kas kuvvetinde kalıcı azalmalar olur ve bu azalmalar boy, ağırlık ve fiziksel aktivitelerle etkilenir .Postmenopozal dönemin en önemli sağlık problemlerinden biri olan osteoporoz, uzun süre asemptomatik seyrettiğinden, klinik bulgu verdiğinde çok ilerlemiş olur. Osteoporozun hem doğal hem de cerrahi menopoza eşlik ettiği açıkça gösterilmiştir (35).

Postmenopozal osteoporoz, Tip 1 osteoporozdur ve menopozu takiben ilk 3-5 yıllık dönemde hızlı bir kemik kaybından sonra 15-20 yıl içinde gelişerek yerleşir ve daha sonra senil osteoporoz şeklinde devam eder. İlk etkilenen ve östrojen değişimlerine en hassas olan kemik türü trabeküler kemikler olduğu için, ilk kayıp ve spontan fraktürler, büyük oranda trabeküler yapı içeren vertebralarda ortay çıkar. İlk kırıklar genelde torakolomber vertebralarda (T12-L3) spontan çökme kırığı şeklinde görülür. Her bir vertebra çökme kırığı, yaklaşık 1 cm boy kısalığına neden olur. ayrıca vertebral kolon aksı bozulur ve dorsal kifoz yerleşir. Toraks deformasyonu gelişirse fonksiyonel solunum bozuklukları oluşur. Altmışlı yaşlarda ön kol kırıkları (colles kırıkları), daha ileri yaşlarda ise proksimal femur kırıkları ön plana çıkar. Proksimal femur kırıklarının morbidite ve mortalitesi yüksektir .

Tablo 5. Osteoporoz risk faktörleri

Female
Erken yaşda menopoz
Ailede osteoporoz anamnezi
Beyaz ve Asya ırkı
Ince kemiki yapı
Nulliparite
Hyperthyroidi
Yaşam tarzı 1. Egzersiz azlığı 2. Sigara 3. Aşırı alkol kullanımı 4. Güneş maruziyetinin az olması
Diet 1. Yağdan zengin diet 2. Yetersiz kalsiyum ve D vit alımı 3. Aşırı kafein alımı

-KARDİYOVASKÜLER SİSTEME AİT DEĞİŞİKLİKLER: Kardiyovasküler hastalıklar birçok ülkede hem erkekler hem de kadınlar arasında en sık ölüm nedenidir. Birçok kardiyovasküler hastalık, major damarlardaki aterosklerozdan kaynaklanır. Her iki cinsiyet için de sigara kullanımı, hipertansiyon, soygeçmiş, kolesterol düzeyleri, diabet ve obesite belli başlı risk faktörleridir. Farklı olarak kadınlarda psikososyal stres de kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rol oynar**.** Stres, normal siklusdaki östrojeni azaltarak etkillerken sigara, HDL kolesterolde düşme ve trombosit agregasyonunda artmaya yol açarak etkili olur. Diabet östrojenin kardiyoprotektif etkisini azaltırken hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon yaparak kardiyovasküler riski arttırır.Yüksek total kolesterol ve LDL kolesterolün koroner kalp hastalığına yol açtığı konusunda genel görüş birliği vardır. Trigliseridlerin rolü ise tartışmalıdır (36,37).

Reprodüktif dönemdeki kadınlar kardiyovasküler hastalıklara karşı korunmaktadır ve koroner kalp hastalığının morbidite ve mortalite riski, aynı yaş grubundaki erkeklerden daha azdır. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda ise bu oran belirgin derecede artmaktadır. Bu korunmanın mekanizması oldukça karmaşıktır ancak en önemli nedenlerden bir tanesi, östrojen etkisiyle sağlanan yüksek HDL değerleridir. Total kolesterol ve LDL menopozdan önce daha düşük seviyelerdeyken postmenopozal dönemde hızla artmaya başlarlar.

Kadınlarda ovaryen fonksiyonun kaybı, vücutta bazı metabolik değişiklikler oluşturur. Bunlar; lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler, glikoz ve insülin metabolizmasındaki değişiklikler, vücut yağ dağılımındaki değişiklikler, koagulasyon ve fibrinolizis mekanizmasındaki değişiklikler ve vasküler yapıdaki değişikliklerdir (38).

Menopozda en önemli değişiklikler lipid ve lipoprotein metabolizmasında görülür. 20-50 yaşındaki kadınlar düşük plazma LDL, VLDL ve özellikle yüksek plazma HDL seviyeleri ile iyi bir lipid profiline sahiptirler. Menopozla birlikte total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyleri artar, HDL düzeyleri ise minimal de olsa azalır. HDL düzeyindeki azalma, LDL ve kolesterol düzeyindeki yükselmeye göre daha fazla kardiyovasküler hastalık riski oluşturur (39).(Tablo 6).

Fibrinojen ve Faktör VII düzeylerinde artış, koroner kalp hastalığı riskini arttırır. Premenopozal kadınlarda fibrinojen ve Faktör VII düzeyleri düşükken postmenopozal dönemde seviyeleri artar ve bu değişimler aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırır. Menopozla birlikte pankreas insülin sekresyonunda ve insülin klirensinde bir azalma oluşur, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi gözlenir. Hiperinsülinemi direkt olarak aterogenezi uyararak koroner kalp hastalığına yol açan bir faktördür (38).

Menopozdan sonra damar endotelinden salgılanan ve damar düz kasında vazokonstriksiyon yapan endotelin-1 sentezi artar,

endotel kaynaklı gevçetici faktör azalır. Sonuçta postmenopozal dönemde damar direncinde artış izlenir. Östrojenin kalp kası üzerindeki direkt inotrop etkisi de menopozla birlikte azaldığından, myokard kontraktilitesi yavaşlar, atım hacmi düşer ve sol ventrikül hipertrofisi gelişir (39).

Literatürde azalan östrojen sevyelerinin ventriküler repolarizasyon hızını yavaşlattığı ve aritmilere yol açtığı gösterilmiştir, hastaların çarpıntı semptomları araştırıldığında aritmiler saptanabilir.

Tablo 6- Postmenopozal dönemde lipid profili değişiklikleri

ADI	DEĞİŞİM
HDL KOLESTEROL	Azalır
LDL KOLESTEROL	Artar
TOTAL KOLESTEROL	Artar
TRİGLİSERİD	Artar

-SOLUNUM SİSTEMİ:İlerleyen yaşla birlikte pulmoner rezerv azalır, fonksiyonel rezidüel kapasite artarken vital kapasite, FCV ve FEV azalır. Amfizem gelişimi daha sık görülürken trakeada öksürük refleksi, larengeal refleks ve mukus miktarındaki lokal değişikliklerle pnömoniye yatkınlık artar .

-GASTROİNTESTİNAL SİSTEM:Sindirim bozuklukları sıkça görülmeye başlanır. İntestinal mukozada atrofi, gastrik sekresyonda artış olur. Safra taşı, kanser ve divertiküloz insidansında yükselme vardır .

Perimenopozal geçiş döneminin takibi

North American Menopause Society' nin görüşü perimenopozal geçiş dönemi ve bu dönemin takibi bayanların fiziksel ve psikolojik olarak taramalarının yapılması ve yaşam tarzlarının değiştirilmesi ile optimal sağlık şartlarının sağlanması sayesinde pekçok kronik hastalık insidansının azaltılması açısından önem arzetmektedir (Tablo 7) (40,41,42).

Perimenopozal dönemde hem semptomlara yönelik hem de kontraseptif amaçlı düşük doz oral kontraseptif kullanımı pekçok çalışma tarafından desteklenmiştir (9,43,44). (Tablo 8). 35 yaş üzerinde sigara kullanan, derin ven trombozu anamnezi olan, kardiak risk grubunda olan ,tanı konmamış uterin kanaması olan hormone bağımlı neoplazisi olanlar için oral kontraseptif kullanımı kontrendikedir (45).

Tablo 7. Perimenopozal dönemde tarama programı

Meme Kanseri	20 yaş ve üzeri bütün kadınlarda kendi kendine aylık meme muayenesi
	Rutin meme muayenesi 1. 20-39 yaş 3 yıl ara ile 1. 40 yaş üzeri yıllık muayene
	Mammogra fi 1. 40 yaş üzeri yıllık
Kolon Kanser i	50 yaş ve üzeri 1. 5 yıl ara ile gaitada gizli kan veya 2. Kolonoskopi 10 yıl ara ile veya 3. 5-10 yılda bir ba ile kolon grafisi 4. her tarama muayenesinde rectal tuşe
Servikal Kanser	18 yaş üzeri ve seksuel aktif kadınlarda yıllık PAP smear
	3 kez ardarda normal sonuç sonrası smear sıklığı na klınik duruma gore ka rar verilir
Kalp hastalığı	Yıllık ta takibi
	45 yaşından sonar 5 yıl ara ile lipid profil
Troid fonksiyonu	35 yaş üzerinde 5 yıl ara ile troid fonksiyonu
Diabetes	45 yaş üzerinde 3 yıl ara ile kan şekeri takibi

Perimenopozal dönemde farmakolojik tedavilerin yanısıra bayanların kendileri bazı semptomlarını hafifletebilirler. Disparoni ve vajinal kuruluğu önlemek için vajinal kuruluğu önleyici lubrikanlar kullanabilir,vasomotor semptomları artıran kafein, sıcak ortam, stress gibi faktörlerden kaçınabilirler, yine vasomotor semptomlar için günde 400-1200 IU E vitamini kullanabilirler, baş ağrısı özellikle migreni agreve eden faktörlerden uzak durabilirler, inkontinens gibi pelvic kas zayıflığına bağlı semptomlar için Kegel egzersizi gibi egzersizleri uygulayabilirler. Fiziksel ve psikolojik pekçok semptomu azaltmak için yaşam tarzını değiştirmek, egzersiz yapmak, beslenme ve diete dikkat etmek, sigara ve kafein gibi agreve eden faktörlerden mümkün olduğunca uzaklaşmak bireysel olarak yapılabilecek ve faydası kanıtlanmış tedavi edici faktörlerdir (46).Yağ oranı düşük, lifli, meyve ve sebzeden zengin diet ateroskleroz hipertansiyon,diabetes mellitus ve bazı kanserler riski azaltır, kilo artışını önler (47). Yeterli kalsiyum alımı kemik dansitesinin idame ettirilmesi açısından önemlidir, The National Osteoporosis Foundation tarafından önerilen günlük kalsiyum ihtiyacı 1200 mg/gün elementer kalsiyumdur. Kalsiyum emilimi için yeterince D vitamini de dietle alınmalı, dietle alınamıyorsa 400-800 IU/ gün D vit alınmalı (48). Haftada 3 kez yapılan orta derece aerobic egzersizleri hem kilo artışını önlemede, hem vasomotor semptomları hafifletmede, hem de koroner kalp hastalıkları riskini azaltmada etkilidir (49).

Tablo 8. Perimenopozal dönemde düşük doz oral kontraseptif kullanımı

Kontrasepsiyon
Siklus kontrolü 1. irregular kanamaları azaltır 2. kan kaybını azaltır 3. pelvic ağrıyı azaltır 4. premenstrual sendromu azaltır
Perimenopozal semptomlar geriler
Endometrial hiperplaziyi önler
Over ve endomet rium kanser riskini azaltır
Kemik dansitesinin devamını sağlar
PID riskini azaltır
Benign meme hastalığı insidansını azaltır

KAYNAKLAR

1- Burger HG:The menopausal transition,Baill Clin Obstet Gynaecol.10:347-359,1996
2- North American Menopause Society. The Menopause Guidebook. Available at:www.menopause.org/consedu/guidebook.html. Accessed September 5, 2000.
3- Cutler WB, Garcia CR. The Medical Management of Menopause and Premenopause: Their Endocrinologic Basis.Philadelphia, Pa: JB Lippincott; 1984.
4- Treloar AE. Menstrual cyclicity and the premenopause. Maturitas. 1981;3:249-64
5- Van Noord PAH, Dubas JS, Dorland M, et al. Age of natural menopause in a population-based screening cohort: the role ofmenarche, fecundity, and lifestyle factors. Fertil Steril. 1997;68:95-102.
6- Hard WW: Menopoz.Novak Jinekoloji,Ed Berde JS,Çeviri Ed Erk A,Sayfa:981-1008, Nobel Tıp Kitabevleri,Ankara.1998
7- Coulam CB,Anderson SC,Annegan JF:Incidence of premature ovarian failure.Obstet Gynaecol,67:604-609,1989
8- Özet Temel ve Klinik Bilimler,Ed Saraçoğlu ÖF,Güneş Kitabevi Yayınları,Cilt 2,S:456 Ankara, 1996
9- Sulak PJ. The perimenopause: a critical time in a woman's life. Int J Fertil Menopausal Stud. 1996;41(2):85-9.
10-Nachtigall LE. The symptoms of perimenopause. Clin Obstet Gynecol. 1998;41:921-7.
11-Overton C, Katz M. Helping women through the perimenopause. The Practitioner. 1999;243:502-9.
12-Utian WH: Menopause in modern perspective. Appleton-Century crofts New York,1980
13-Robertsen D,Van Amelsworth T,Murphy D: Hormone Replacement Therapy and Brain. The management of Menopause.Ed.Studd J,The Millenium Review 2000,p.103-114,London,ThePanthenon Publishing Group.2000
14-Ertüngealp E , Seyisoğlu H : Klimakterium ve Menopoz.Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.Güneş Kitabevi,22:1319-1351,Ankara.1996
15-Ertüngealp E.,Seyisoğlu H.:Menopoz ve Osteoporoz, Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını,İstanbul,2000
16-Berek JS,Adashi EY,Hillard PA:Novak Jinekoloji,Çev Ed Erk A,Sayfa:981-1011,Nobel Tıp Kitabevleri,İstanbul,1998
17-Li S, Lanuza D, Gulanick M, et al. Perimenopause: the transition into menopause. Health Care Women Int.1996;17(4):293-306.
18-Cook MJ. Perimenopause: an opportunity for health promotion. J Obstet Gynecol Neonatal Nurse.1993;22(3):223-8.
19-LeBoeuf FJ, Carter SG. Discomforts of the perimenopause. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 1996;25(2):173-80.
20-Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. Ann NY Acad Sci. 1990;592:52
21-Mc Kinlay SM,Bigano NL,Mc Kinlay JB:Smoking and age at menopause.Ann İntern Med.103:350,1985
22-Kronenberg F, Bernard RM: Modulation of menopausal hot flushes by ambient temperature.J Therm Biol 17:43,1992
23-Haffner SM,Stern MP,Hasuda HP: The role of behavioral variables and fat patterning in explaining ethnic differences in serum lipids and lipoproteins. American J Epidemiol 123:830-839;1986
24-Kırtly Parker Jones,Menopause:new menagement options,Clın Obstet Gyn ,43,(1),2000
25-The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-973496. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
26-Nappi RE,Memory functioning at menopause:Gyncol Obstet Invest,47:29-36,1999

27-Female sexual dysfunction a reality during the climacteric Source: XVII FIGO World Congress: Santiago, Chile; 2-7 November 2003
28-Hammond CB:Climacterium.In Scott JR,Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds) Danforth's Obstet and Gynaecol. 7th Ed.Lippincott Company, Philadelphia,Ch:48:905-926,1994
29-Bhatia NN,Bergman A,Karram MM: Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence. Obstet Gynaecol. 160:176;1989
30-Lichtman R. Perimenopausal hormone replacement therapy. J Nurse Midwifery. 1991;36(1):30-43.
31-Harper DC. Perimenopause and Aging. In: Lichtman R, Papera S, eds. Gynecology Well-Woman Care. Norwalk,Conn: Prentice Hall; 1990.
32-Milewicz A, Bidzinska B, Sidorowicz A. Perimenopausal obesity. Gynecol Endocrinol. 1996;10:285-91.
33-Norman RJ, Flight IHK, Rees MCP, Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution , *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.)
34-Jodi Godfrey Meisler, M.S., R.D. Toward Optimal Health: The Experts Provide a Current Perspective on Perimenopause ,J Womens Health 12(7):609-615, 2003. © 2003 Mary Ann Liebert,
35-Speroff L:Menopause and Postmenopausal Hormone Therapy.In Gloss RH,Case NG,Speroff L(eds).Clin Gynaecol Endocrinology and Infertility.5th Ed.Williams &Wilkins, Baltimore,1996,Ch:18:583-650
36-Beale MC,Collins P: The menopause and cardiovascular system. Baill Clin Obstet Gynaecol.10:483-513;1996
37-Krauss RM: Lipids and lipoproteins and effects of hormone replacement. Treatment of the postmenopausal women.1stEd. Lobo RA (ed).Raven Press, New York, 235-242;1994
38-Stevenson JC: Metabolic effects of the menopause and estrogen replacement. Baill Clin Obstet Gynaecol 10:449-467;1996
39-Stevenson JC,Crook D,Godsland IF: Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. Atherosclerosis 98:83-90; 1993
40-Wenger NK. Postmenopausal hormone use for cardioprotection: what we know and what we must learn. Curr OpinCardiol. 1999;14:292-7.
41.-American College of Obstetrics and Gynecology. Health Maintenance for Perimenopausal Women. ACOG TechnicalBulletin #210. Washington, DC: ACOG; 1995.
42-Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1495-501.
43-Shaaban MM. The perimenopause and contraception. Maturitas. 1996;23(2):181-92.
44-Van Winter JT, Bernard ME. Oral contraceptive use during the perimenopausal years. Am Fam Physician.1998;58:1373-7,1381-2.
45-Physician's Desk Reference, 54th Ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co; 2000.
46-Thacker HL, Booher DL. Management of perimenopause: focus on alternative therapies. Clevel Clin J Med.1999;66(4):213-8.
47-American College of Obstetrics and Gynecology. Health Maintenance for Perimenopausal Women. ACOG TechnicalBulletin #210. Washington, DC: ACOG; 1995.
48-National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Impact and Overview. Available atwww.nof.org/physguide/impact_and_overview.htm. Accessed September 12, 2000
49-Jacobs Institute of Women's Health Expert Panel of Menopausal Counseling. Guidelines for Counseling Women on theManagement of Menopause. Washington, DC: Jacobs Institute of Women's Health; June 2000.