

MENOPOZUN PATOFİZYOLOJİSİ, KLİNİK YÖNETİMİ VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI: KAPSAMLI BİR KLİNİK REHBER



ERKAN MAVİGÖK



BİDGE Yayınları

Menopozun Patofizyolojisi, Klinik Yönetimi ve Güncel Tedavi
Yaklaşımları: Kapsamlı Bir Klinik Rehber

Yazar: ERKAN MAVİGÖK

ISBN: 978-625-8673-86-9

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 19.02.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İçindekiler

Giriş.....	5
Menopozun Tanımı ve Reprodüktif Yaşlanmanın Evreleri.....	5
Reprodüktif Dönem ve Geç Reprodüktif Geçiş	5
Menopozal Geçiş (Perimenopoz)	6
Postmenopoz Evreleri.....	6
Menopozun Patofizyolojisi: Moleküler ve Nöroendokrin Temeller	7
KNDy Nöronları ve Termoregülatuar Disfonksiyon	7
Hormonal Dinamikler ve Ovaryen Rezerv Kaybı	8
Klinik Semptomlar ve Yaşam Kalitesi	8
Vazomotor Semptomlar (VMS).....	9
Menopozun Genitoüriner Sendromu (GSM).....	9
Psikolojik ve Nörobilişsel Değişimler	9
Tanısal Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı.....	10
Biyokimyasal Değerlendirme	10
Sağlık Taramaları ve Değerlendirme Protokolleri	10
Hormon Replasman Tedavisi (HRT): Modern Protokoller ve Uygulama	11
Zamanlama Hipotezi (Window of Opportunity)	11
Tedavi Rejimleri ve İlaç Seçimi	11
Östrojen Uygulama Yolları	11
Progestojen Seçenekleri	12
Non-Hormonal Tedavi Alternatifleri.....	13

NK3 Reseptör Antagonistleri: Fezolinetant.....	13
Antidepresanlar ve Diğer Ajanlar	13
Menopozun Uzun Vadeli Sağlık Üzerine Etkileri	14
Kardiyovasküler Hastalık (KVH) Risk Artışı.....	14
Osteoporoz ve Kırık Riski: Tanı ve Tedavi Detayları	14
Kemik Dansitometresi (DXA) ve Tanı Kriterleri	15
T-Skoru ve Z-Skoru Tanımları.....	15
1. T-Skoru: Pik Kemik Kütlesi ve Fraktür Risk Analizi	16
2. Z-Skoru: Kronolojik Yaş Uyumlu Analiz ve Sekonder Nedenler	16
Klinik Notlar ve Ayırıcı Tanı.....	17
Osteoporoz Tedavi Protokolleri	17
Osteoporoz ve Kırık Riski.....	17
Bilişsel Sağlık ve Demans Tartışması.....	18
Onkolojik Güvenlik ve HRT.....	18
Meme Kanseri Riski	18
Diğer Kanserler.....	19
Erken Menopoz ve Prematür Ovaryen Yetmezlik (POI) Yönetimi	19
POI Tedavi İlkeleri	19
Sonuç ve Klinik Özet	19
Referanslar	21

Giriş

Menopoz, kadın biyolojik yaşam döngüsünün en belirleyici aşamalarından birini temsil eder ve yalnızca reprodüktif dönemin sona ermesiyle değil, aynı zamanda vücudun hemen her sistemini etkileyen derin bir nöroendokrin ve metabolik dönüşümle karakterizedir. (3, 8, 10) Tıbbi literatürde menopoz, retrospektif bir tanımla, ovaryen foliküler aktivitenin kaybına bağlı olarak son menstrüel siklustan sonraki 12 aylık amenore süreci olarak kabul edilir.(3, 4) Bu süreç, "perimenopoz" olarak adlandırılan ve hormonal dalgalanmaların başladığı geçiş evresinden, yaşamın sonuna kadar sürecek olan "postmenopoz" evresine kadar geniş bir spektrumu kapsar.(3, 8, 9) Menopozun küresel ölçekte kadın sağlığı üzerindeki etkisi, artan yaşam süresiyle birlikte daha da belirginleşmiştir; günümüzde kadınlar ömürlerinin üçte birinden fazlasını postmenopozal dönemde geçirmektedir.(3, 5, 7)

Menopozun Tanımı ve Reprodüktif Yaşlanmanın Evreleri

Reprodüktif yaşlanmanın standardizasyonu, klinik yönetim ve araştırma metodolojisi açısından hayati önem taşır. Bu bağlamda, 2011 yılında güncellenen "Reprodüktif Yaşlanma Evreleri Çalıştayı" (STRAW+10) kriterleri, kadın yaşamını reprodüktif, menopozal geçiş ve postmenopoz olmak üzere üç ana döneme ve bunların alt evrelerine ayıran en geçerli sistemdir.(1) STRAW+10 sistemi, yaş, vücut kitle indeksi veya yaşam tarzından bağımsız olarak tüm kadınlara uygulanabilmesi amacıyla geliştirilmiştir.(1)

Reprodüktif Dönem ve Geç Reprodüktif Geçiş

Reprodüktif dönem -5, -4 ve -3 evrelerinden oluşur. -5 evresi menarşla başlar; -4 evresi ise fertilitenin zirvede olduğu dönemdir.(1) -3 evresi (Geç Reprodüktif), foliküler rezervin azalmaya başladığı ancak menstrüel siklusların hala düzenli seyrettiği bir aşamadır.(1) Bu evrenin alt aşaması olan -3a'da, siklus

uzunluklarında kısalmalar başlar ve folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyeleri erken foliküler fazda (siklusun 2-5. günleri) hafif bir yükselme ve değişkenlik göstermeye başlar.(1) Anti-Müllerian Hormon (AMH) ve inhibin-B seviyelerindeki düşüş, bu evrenin en erken laboratuvar bulgularıdır.(1)

Menopozal Geçiş (Perimenopoz)

Menopozal geçiş, reproduktif dönemden postmenopoza geçişin aktif olduğu evredir. -2 evresi (Erken Menopozal Geçiş), ardışık menstrüel sikluslar arasındaki uzunluk farkının 7 gün veya daha fazla olmasıyla tanımlanır.(1) Bu dönemde hormonal dalgalanmalar belirginleşir; östradiol seviyeleri bazen beklenmedik şekilde yükselebilirken, FSH seviyeleri değişken bir artış sergiler.(1) -1 evresi (Geç Menopozal Geçiş) ise 60 gün veya daha uzun süren amenore ataklarıyla karakterizedir ve genellikle 1 ila 3 yıl sürer.(1) Bu evrede vazomotor semptomların (VMS) ortaya çıkma ihtimali oldukça yüksektir ve FSH seviyeleri sıklıkla 25 IU/L'nin üzerine çıkar.(1)

Postmenopoz Evreleri

Postmenopoz, son menstrüel periyottan (FMP) sonraki süreci kapsar. +1a ve +1b evreleri, amenorenin ilk 2 yılını ifade ederken, +1c evresi FMP'den sonraki 3-6 yıllık dönemi kapsar.(1) Erken postmenopozal dönemde (özellikle +1a ve +1b), VMS en şiddetli seviyeye ulaşır.(1) +2 evresi (Geç Postmenopoz) ise yaşamın geri kalanını kapsar; bu dönemde VMS genellikle azalırken, genitoüriner atrofi semptomları ve osteoporoz riski belirgin şekilde artar.(1, 4)

Tablo 1:

STRAW+10 Evresi	Kategori	Menstrüel Siklus Karakteristiği	Endokrin Göstergeler (FSH)
-2	Erken Menopozal Geçiş	Siklus uzunluğunda ≥ 7 gün fark	Değişken artış
-1	Geç Menopozal Geçiş	≥ 60 gün amenore	>25 IU/L (random ölçüm)
+1a	Erken Postmenopoz	12 ay amenore (retrospektif)	Yüksek
+2	Geç Postmenopoz	Kalıcı amenore	Stabil yüksek

Menopozun Patofizyolojisi: Moleküler ve Nöroendokrin Temeller

Menopozun temel patofizyolojisi, ovaryen yaşlanma ve buna bağlı gelişen hipotalamik-pituiter-gonadal (HPG) aks değişikliğidir. Ovaryen folikül havuzunun tükenmesi, östrojen sentezinin azalmasına ve pituiter gonadotropinler üzerindeki negatif geri bildirimin kalkmasına yol açar.(3, 11) Ancak menopozal semptomların, özellikle de vazomotor semptomların (sıcak basması ve gece terlemesi) gerçek kaynağı hipotalamusun içindeki nöronal devrelerde saklıdır.(2)

KNDy Nöronları ve Termoregülatuar Disfonksiyon

Son yıllardaki araştırmalar, hipotalamusun infundibular (arkuat) çekirdeğinde bulunan ve KNDy nöronları olarak adlandırılan (Kisspeptin, Neurokinin B, Dynorphin) özelleşmiş hücre grubunun menopoz patofizyolojisindeki merkezi rolünü aydınlatmıştır.(2, 6) Normal reproduktif yıllarda östrojen, bu nöronlar üzerindeki östrojen reseptörü alfa ($ER\alpha$) aracılığıyla Nörokinin B (NKB) ve Kisspeptin ekspresyonunu baskılar.(2, 6)

Menopozda östrojenin çekilmesiyle bu baskı ortadan kalkar; KNDy nöronlarında hipertrofi meydana gelir ve NKB sinyal iletimi aşırı aktif hale gelir.(2, 6)

Hiperaktif KNDy nöronları, hipotalamusun preoptik alanındaki (MnPO) termoregülasyon merkezine sinyaller göndererek, vücudun aslında normal olan çekirdek ısını "aşırı yüksek" olarak algılamasına neden olur.(2, 6) Bu durum, vücudun ısı dağıtma mekanizmalarını (periferik vazodilatasyon ve terleme) uygunsuz bir şekilde tetikleyerek klasik "sıcak basması" semptomunu oluşturur.(2, 6) NKB'nin reseptörü olan NK3R üzerindeki bu aşırı aktivite, günümüzdeki modern non-hormonal tedavilerin (örneğin Fezolinetant) birincil hedefidir.(6) Dinorfin ise genellikle inhibitör bir rol oynar; ancak östrojen eksikliğinde denge NKB ve Kisspeptin'in stimülatör etkileri lehine bozulur.(2, 6)

Hormonal Dinamikler ve Ovaryen Rezerv Kaybı

Ovaryen yaşlanma süreci lineer değildir. İnhibin-B seviyeleri, azalan folikül sayısı ve kalitesine bağlı olarak düşer ve bu durum pituitar FSH sekresyonu üzerindeki inhibitör kontrolün azalmasına yol açar.(1, 11) FSH yükselmesi, erken foliküler fazda foliküllerin daha hızlı gelişmesine ve siklusların kısalmasına neden olur.(1, 3) AMH seviyeleri ise folikül havuzunu yansıtan en hassas biyobelirteçtir ve menopozdan yıllar önce saptanamayacak seviyelere düşebilir.(1) Östradiol seviyeleri ise paradoksal olarak menopozal geçişin başlarında normal kalabilir veya yüksek FSH uyarısı nedeniyle geçici olarak artabilir, ancak menopozu yaklaştıkça kalıcı bir düşüş gösterir.(1, 3, 11)

Klinik Semptomlar ve Yaşam Kalitesi

Menopozal semptomlar kadının fiziksel, psikososyal, cinsel ve genel iyilik halini derinden etkiler. Semptomların şiddeti ve süresi

genetik, kültürel ve yaşam tarzı faktörlerine bağlı olarak büyük değişkenlik gösterir.(12, 13)

Vazomotor Semptomlar (VMS)

Sıcak basmaları ve gece terlemeleri, menopozun en sık görülen ve en bothersome (rahatsız edici) semptomlarıdır; kadınların %70-80'inde görülür.(12) VMS sadece ani bir sıcaklık hissi değil, aynı zamanda çarpıntı, anksiyete ve ardından gelen üşüme hissi ile karakterizedir.(6) Şiddetli VMS, uyku kalitesini bozar, kronik yorgunluğu yol açar ve bilişsel fonksiyonlarda (bellek ve konsantrasyon) azalmaya neden olabilir.(6, 12) Epidemiyolojik veriler, siyah ırka mensup kadınlarda VMS'nin daha şiddetli ve daha uzun süreli olduğunu göstermektedir.(6, 13)

Menopozun Genitoüriner Sendromu (GSM)

GSM, östrojen eksikliğine bağlı olarak vulva, vajina, üretra ve mesanede meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri tanımlar.(4) Önceki yıllarda "vulvovaginal atrofi" olarak bilinen bu tablo, artık üriner semptomları da kapsayacak şekilde genişletilmiştir.(4) GSM semptomları vajinal kuruluk, yanma, irritasyon, disparoni (ağrılı cinsel ilişki) ve üriner aciliyet (urgency), disüri ile tekrarlayan üriner enfeksiyonları içerir.(4) VMS'nin aksine GSM semptomları zamanla kendiliğinden düzelmez, tedavi edilmediği takdirde ilerleyici özellik gösterir.(4)

Psikolojik ve Nörobilişsel Değişimler

Menopozal geçiş döneminde depresif duygu durum, anksiyete, irritabilite ve uyku bozuklukları prevalansı artar.(12) Bu psikolojik belirtiler genellikle VMS'nin neden olduğu uyku parçalanmasıyla (gece terlemeleri) ilişkilidir, ancak östrojenin santral sinir sistemindeki nörotransmitterler (serotonin ve dopamin)

üzerindeki doğrudan etkisinin kaybı da önemli bir faktördür.(12) "Brain fog" (zihin bulanıklığı) olarak adlandırılan konsantrasyon güçlüğü ve kelime bulma zorlukları da bu dönemde sıkça rapor edilir.(12)

Tanısal Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı

45 yaşın üzerindeki sağlıklı kadınlarda, menstrüel düzensizlik ve VMS varlığında menopoz tanısı klinik olarak konulabilir; rutin laboratuvar testlerine gerek duyulmaz.(3, 9) Ancak, tanısal belirsizlik olan durumlarda veya erken yaşta (40-45 yaş arası) semptomları başlayan kadınlarda hormon ölçümleri gerekebilir.(3, 9)

Biyokimyasal Değerlendirme

FSH ölçümü, POI (prematür ovaryen yetmezlik) veya erken menopoz şüphesinde altın standarttır. 40 yaş altındaki kadınlarda 4-6 hafta arayla yapılan iki ölçümde FSH'nın >25-40 IU/L olması tanıyı destekler.(9) Bununla birlikte, perimenopozda tek bir FSH ölçümü yanıltıcı olabilir; çünkü pituitar bez, azalan östrojen feedback'ine yanıt olarak dalgalı bir sekresyon sergiler.(1) Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve prolaktin seviyeleri de ayırıcı tanıda (sekonder amenorelerin dışlanması için) istenmelidir.(9, 11)

Sağlık Taramaları ve Değerlendirme Protokolleri

Hormon tedavisine başlamadan önce kapsamlı bir değerlendirme şarttır. Bu değerlendirme tıbbi geçmiş, yaşam tarzı faktörleri (sigara, alkol), kan basıncı ölçümü ve beden kitle indeksi (BMI) analizini içermelidir.(9, 11) Ayrıca, mamografi, rahim ağzı kanseri taraması (Pap smear) ve risk altındaki kadınlarda kemik mineral yoğunluğu (DXA) ile lipid profili ve fasting glukoz ölçümü yapılması önerilir.(9, 11)

Hormon Replasman Tedavisi (HRT): Modern Protokoller ve Uygulama

Güncel kılavuzlar, menopozal hormon tedavisinin (MHT) vazomotor semptomların ve GSM'nin yönetilmesinde en etkili yöntem olduğunu vurgulamaktadır.(3, 8) MHT aynı zamanda postmenopozal kemik kaybını önlemede ve kırık riskini azaltmada güçlü bir araçtır.(11, 12)

Zamanlama Hipotezi (Window of Opportunity)

MHT'nin fayda-risk oranı, tedaviye başlama yaşına ve menopozdan sonra geçen süreye bağlıdır. 60 yaşından genç olan veya menopoz başlangıcından itibaren 10 yıl içinde olan kadınlarda MHT'nin kardiyovasküler koruma sağlayabileceği ve genel mortaliteyi azaltabileceği kabul edilmektedir.(8) Bu "fırsat penceresi" dışında (60 yaş üstü veya menopozdan >10-20 yıl sonra) tedaviye başlanması durumunda, inme, VTE ve koroner arter hastalığı riskleri daha belirgin hale gelebilir.(5, 8, 10)

Tedavi Rejimleri ve İlaç Seçimi

Uterusu olan kadınlarda östrojen tedavisine mutlaka bir progestojen eklenmelidir; bu, östrojenin neden olduğu endometriyal hiperplazi ve kanser riskini önlemek için kritik bir güvenlik gerekliliğidir.(10, 14, 15) Histerektomi yapılmış kadınlarda ise sadece östrojen tedavisi yeterlidir.(8, 15)

Östrojen Uygulama Yolları

- **Oral Östrojen:** Konjuge equine östrojenler (CEE) veya mikronize östradiol şeklinde uygulanır. Karaciğerden ilk geçiş etkisi (first-pass metabolism) nedeniyle SHBG, trigliserid ve pıhtılaşma faktörlerini artırma eğilimindedir.(5, 15)

- **Transdermal Östrojen:** Yamalar (patch), jeller veya spreyler yoluyla uygulanır. Bu yol, VTE ve inme riskini artırmaması nedeniyle özellikle obezite, hipertansiyon veya sigara kullanımı gibi risk faktörleri olan kadınlarda ilk tercih olmalıdır.(5, 8, 14, 15)

Progesteron Seçenekleri

- **Mikronize Progesteron:** Doğal yapıda olması nedeniyle meme dokusu üzerinde daha az proliferatif etkiye sahiptir ve VTE riskini artırmaz.(14, 15) Ayrıca uyku kalitesini iyileştirici etkileri (sedatif etki) nedeniyle gece alınması önerilir.(14, 15)
- **Sentetik Progesteronlar:** Medroksiprogesteron asetat (MPA), noretisteron asetat ve drospirenon yaygın kullanılan formlardır. MPA'nın meme kanseri riskini mikronize progesterona göre biraz daha fazla artırabileceği yönünde gözlemsel veriler bulunmaktadır.(14, 15)
- **Levonorgestrel İUS (Mirena):** Lokal endometriyal koruma sağlarken sistemik progesteron yan etkilerini minimize eder.(15)

Tablo 2:

Tedavi Tipi	Hasta Profili	Önerilen Rejim	Doz Örneği
Östrojen + Progesteron (Siklik)	Perimenopoz/Erken Postmenopoz	Günlük E + Ayda 12-14 gün P	1mg E2 + 200mg Progesteron
Östrojen + Progesteron (Kontinu)	Postmenopoz (>1-2 yıl)	Günlük E + Günlük P	0.5mg E2 + 100mg Progesteron
Sadece Östrojen	Histerektomi yapılmış	Günlük E	50 mcg Transdermal E2
Lokal Östrojen	Sadece GSM semptomları olan	Vajinal krem/tablet/halka	10 mcg E2 vajinal tablet

Non-Hormonal Tedavi Alternatifleri

Birçok kadın meme kanseri öyküsü, VTE riski veya kişisel tercihler nedeniyle hormon tedavisi kullanamaz. Bu hasta grubu için non-hormonal farmakolojik ajanlar hayati önem taşır.(6, 13)

NK3 Reseptör Antagonistleri: Fezolinetant

Fezolinetant, vazomotor semptomların tedavisinde devrim niteliğinde bir yeniliktir. KNDy nöronlarındaki NK3 reseptörlerini selektif olarak bloke ederek termoregülatuar dengeyi hormon içermeyen bir mekanizmayla sağlar.(2, 6) Faz 3 SKYLIGHT 1 ve 2 çalışmalarında, 45 mg Fezolinetant dozunun, plaseboya kıyasla sıcak basması sıklığını günde ortalama 2.5 epizot azalttığı (LS mean difference -2.51) ve bu etkinin 1. haftadan itibaren başladığı gösterilmiştir.(6) İlacın güvenliği, 52 haftalık takip çalışmalarında da doğrulanmıştır; en yaygın yan etkiler hafif baş ağrısı ve karın ağrısıdır.(6) Karaciğer enzimlerinde (ALT/AST) nadir yükselmeler görülebileceğinden, tedavi başında ve periyodik olarak karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir.(6)

Antidepresanlar ve Diğer Ajanlar

- **SSRI ve SNRI'lar:** Düşük doz paroksetin (7.5 mg), venlafaksin (37.5-75 mg) ve desvenlafaksin (50 mg), VMS yönetiminde %40-60 etkinlik gösterir.(12, 13) Bu ajanlar, hipotalamustaki nörotransmitter dengesini etkileyerek ısı regülasyon eşiğini genişletir.(12)
- **Gabapentinoidler:** Gabapentin (gece 300-900 mg), özellikle uykuyu bozan gece terlemeleri olan kadınlarda etkilidir.(12, 13)
- **Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT):** Hormonal olmayan yaklaşımlar arasında semptom algısını ve yaşam kalitesini

iyileştirmede en güçlü kanıtı sahip non-farmakolojik yöntemdir.(3, 9, 11)

Menopozun Uzun Vadeli Sağlık Üzerine Etkileri

Menopoz, kadının yaşlanma sürecindeki en kritik metabolik dönüm noktasıdır ve bu dönemdeki değişimler gelecekteki kronik hastalık riskini doğrudan belirler.(5, 7)

Kardiyovasküler Hastalık (KVH) Risk Artışı

Östrojenin çekilmesi, vasküler endotel fonksiyonunu bozar, arteriyel sertliği artırır ve pro-inflamatuar bir ortam yaratır.(5, 7) Menopoz sonrası LDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri %10-20 oranında yükselirken, HDL kolesterol düşme eğilimi gösterir.(5) Ayrıca, yağ dokusunun gluteofemoral bölgeden visseral (karın içi) bölgeye kayması, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet riskini artırır.(5, 7) MHT, insülin direncini azaltarak ve lipid profilini (özellikle oral formlarda LDL'yi düşürerek) düzelterek bu risklerin bir kısmını kompanse edebilir.(5)

Tablo 3:

Risk Faktörü	Menopozun Etkisi	MHT'nin Etkisi
Sistolik Kan Basıncı	4–7 mm Hg artış	Oral östrojen ile hafif düşüş
Viseral Yağlanma	Belirgin artış	Hafif azalma / Koruma
LDL Kolesterol	10–20 mg/dL artış	9–18 mg/dL düşüş
İnsülin Direnci	Artış (OR 1.4-1.6)	Duyarlılık artışı / HbA1c düşüşü
Lipoprotein(a)	%25 artış	%20-30 düşüş

Osteoporoz ve Kırık Riski: Tanı ve Tedavi Detayları

Menopoz, kemik mineral yoğunluğunda (BMD) hızlı bir kayıp dönemini başlatır. Östrojen eksikliği, osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırır ve kemik mikromimarisini bozar.(3, 27) Postmenopozal ilk 5-10 yılda kemik

mineral yoğunluğunda yıllık %2-3 oranında kayıp yaşanabilir.(28, 29)

Kemik Dansitometresi (DXA) ve Tanı Kriterleri

Kemik yoğunluğunu ölçmek için altın standart Dual-enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) testidir.(29, 30, 31) Bu test, BMD değerini sağlıklı genç yetişkinlerin (25-35 yaş) ortalamasıyla karşılaştırarak bir **T-skoru** üretir.(30, 32) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre tanısal sınıflandırma şöyledir: Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde kullanılan **Çift Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi (DXA)**, elde edilen ham verileri (g/cm^2) istatistiksel standart sapma (SD) birimlerine dönüştürerek raporlar. Bu klinik değerlendirmede kullanılan **T-skoru** ve **Z-skoru**, farklı referans popülasyonlarını temel alan bağıl değerlerdir.

T-Skoru ve Z-Skoru Tanımları

- **T-Skoru:** Hastanın kemik mineral yoğunluğunun, aynı cinsiyetteki **genç-erişkin (20-30 yaş) sağlıklı popülasyonun** ortalama pik kemik kütlesi ile karşılaştırılmasıdır. Genellikle postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üzeri erkeklerde osteoporoz tanısı ve kırık risk analizi için birincil kriterdir.
- **Z-Skoru:** Hastanın kemik mineral yoğunluğunun, kendi **yaş, cinsiyet ve etnik kökenine uygun** normatif popülasyon ortalaması ile karşılaştırılmasıdır. Pre-menopozal kadınlarda, 50 yaş altı erkeklerde ve pediatrik popülasyonda ikincil osteoporoz nedenlerinin (endokrinopatiler, malabsorpsiyon vb.) araştırılması gerektiğini belirlemek için kullanılır.

1. T-Skoru: Pik Kemik Kütlesi ve Fraktür Risk Analizi

T-skoru, hastanın ölçülen Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) değerinin, genç-erişkin sağlıklı popülasyonun (20-30 yaş) ortalama KMY değerinden kaç standart sapma (SD) uzaklıkta olduğunu gösteren birimdir. (30, 31, 32, 33, 34)

Tablo 4:

Tanısal Sınıflandırma	T-Skoru Aralığı (SD)	Patofizyolojik Karşılık
Normal	$T > -1.0$	Kemik mikro-mimarisi korunmuş, kırık riski düşüktür.
Osteopeni	$-1.0 > T > -2.5$	Kemik rezorpsiyonu, formasyonun önüne geçmeye başlamıştır.
Osteoporoz	< -2.5	Kemik kütlesinde kritik azalma; frajilite kırığı riski yüksektir.
Ağır Osteoporoz	$< -2.5 +$ Patolojik Kırık	Klinik olarak manifest osteoporoz; mekanik direnç kaybı.

2. Z-Skoru: Kronolojik Yaş Uyumlu Analiz ve Sekonder Nedenler

Z-skoru, hastanın KMY değerini; kendi yaş, cinsiyet ve etnik kökenine göre normalize edilmiş akran popülasyonu ile kıyaslar. Bu skor, kemik kaybının fizyolojik yaşlanma süreciyle mi yoksa altta yatan ek bir patolojiyle mi ilgili olduğunu ayırt etmede kullanılır.

Tablo 5:

Klinik Değerlendirme	Z-Skoru Aralığı (SD)	Tıbbi Yaklaşım
Beklenen Sınırlar Dahilinde	$Z > -2.0$	Kronolojik yaş ile uyumlu kemik mineralizasyonu.
Yaşa Göre Düşük KMY	$Z < -2.0$	Sekonder Osteoporoz yönünden (Endokrin, İyatrojenik, Malabsorptif) ileri tetkik gerekliliği.

Klinik Notlar ve Ayırıcı Tanı

1. **Referans Farkı:** T-skoru "kırık riskini" öngörmek için tasarlanmışken, Z-skoru "patolojik kemik kaybını" (sekonder nedenler) saptamak için kullanılır.
2. **Z-Skoru Kritik Eşik:** Bir hastada T-skoru osteoporotik sınırlarda olsa bile, eğer Z-skoru -2.0 ise; bu durum sadece yaşlanma ile açıklanamaz. Bu noktada D vitamini eksikliği, hiperparatiroidizm veya kronik steroid kullanımı gibi faktörler taranmalıdır.
3. **Lomber ve Femur Farkı:** Klinik tanıda genellikle Lomber Omurga (L1-L4), Femur Boynu veya Total Femur bölgelerinden elde edilen **en düşük** skor baz alınır.

Osteoporoz Tedavi Protokolleri

- **HRT/MHT:** 60 yaş altındaki veya menopozun ilk 10 yılındaki kadınlarda osteoporozu önlemede ve kırık riskini azaltmada birinci basamak seçenektir.(8, 29, 33)
- **Bisfosfonatlar (Alendronat, Zoledronik Asit):** Osteoklastları inhibe ederek kemik kaybını durdurur. Haftalık oral (Alendronat 70 mg) veya yıllık IV (Zoledronik asit 5 mg) formları vertebra ve kalça kırıklarını %50'ye kadar azaltır.(29, 33, 35)
- **Denosumab:** RANK ligand inhibitörüdür; 6 ayda bir 60 mg subkutan uygulanır. Şiddetli osteoporozu olan veya bisfosfonatları tolere edemeyen hastalarda güçlü bir seçenektir.(29, 34, 36)
- **Yaşam Tarzı:** Günlük 1000-1200 mg Kalsiyum ve 800-1000 IU Vitamin D alımı, haftalık 150 dakika direnç ve ağırlık egzersizleri ile desteklenmelidir.(35, 36)

Osteoporoz ve Kırık Riski

Kemik döngüsü östrojen tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Östrojen eksikliği, osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırır.(5, 16) Postmenopozal ilk 5-10 yılda

kemik mineral yoğunluğunda yıllık %2-3 oranında kayıp yaşanabilir.(16) Osteoporoz taraması için 65 yaş sınırı genel kabul görse de, düşük BMI, sigara kullanımı veya kırık öyküsü olan postmenopozal kadınlarda tarama 50 yaşından itibaren başlatılmalıdır.(16) Tedavide bisfosfonatlar standart olsa da, HT genç postmenopozal kadınlarda hem kemik yoğunluğunu korumada hem de vertebra ve kalça kırıklarını önlemede birinci basamak seçeneklerden biridir.(8, 16)

Bilişsel Sağlık ve Demans Tartışması

Menopoz ve demans arasındaki ilişki tıp dünyasında en çok tartışılan konulardan biridir. 2025 yılı sonunda yayınlanan ve 1 milyondan fazla kadını kapsayan devasa bir meta-analiz, MHT kullanımının demans veya hafif bilişsel bozukluk riskini ne artırdığını ne de azalttığını ortaya koymuştur.(7) Ancak, tedaviye 65 yaşından sonra başlanması durumunda demans riskinde bir miktar artış olabileceği rapor edilmiştir.(7) Buna karşılık, erken menopozda (POI) östrojen eksikliğinin bilişsel gerilemeyi hızlandırdığı bilinmektedir ve bu kadınlarda HT kullanımı nöroprotektif kabul edilir. (7, 8)

Onkolojik Güvenlik ve HRT

Onkolojik risk algısı, kadınların ve hekimlerin HT kullanımındaki en büyük engeldir. Ancak güncel veriler, riskin bireyselleştirildiğinde yönetilebilir olduğunu göstermektedir.(8, 14)

Meme Kanseri Riski

WHI çalışmalarının uzun vadeli takipleri, sadece östrojen kullanan histerektomize kadınlarda meme kanseri riskinin artmadığını, hatta hafifçe azaldığını göstermiştir.(8, 14) Kombine tedavide (E+P) ise risk artışı mevcuttur ancak bu risk "nadir"

kategorisindedir (yılda 1000 kadın başına 3 ek vaka).(8, 14) Önemli bir bulgu da, meme kanseri riskinin progesteron tipine bağlı olmasıdır; mikronize progesteron içeren rejimlerde riskin sentetik progesteronlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir.(14)

Diğer Kanseler

- **Endometrium Kanseri:** Uterusu olan kadınlarda karşılanmamış (unopposed) östrojen kullanımı riski dramatik olarak artırır. Yeterli doz ve sürede progesteron kullanımı bu riski ortadan kaldırır.(8, 14, 15)
- **Kolorektal Kanseri:** Kombine oral HT kullanımının kolorektal kanser riskini azalttığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur.(14)

Erken Menopoz ve Prematür Ovaryen Yetmezlik (POI) Yönetimi

POI (40 yaş altı) ve Erken Menopoz (40-45 yaş arası), kadının yaşam süresini ve kalitesini tehdit eden tıbbi durumlardır.(9) Bu kadınlar, normal menopoz yaşına kadar östrojen eksikliğinin getirdiği osteoporoz, kardiyovasküler hastalık ve bilişsel bozukluk risklerine karşı korunmalıdır.(8, 9)

POI Tedavi İlkeleri

POI hastalarında hormon tedavisi bir "seçenek" değil, tıbbi bir "gereklilik" olarak görülmelidir.(8, 15) Bu hastalarda fizyolojik seviyeleri yakalamak için genellikle standart dozlardan daha yüksek östrojen dozları gerekir.(15) Tedaviye en az doğal menopoz yaşına kadar devam edilmeli, ardından menopoz yönetimi prensipleriyle tekrar değerlendirilmelidir.(8, 9, 15)

Sonuç ve Klinik Özet

Menopoz, kadın sağlığında kapsamlı ve multidisipliner bir yaklaşım gerektiren dinamik bir süreçtir. Patofizyolojinin

merkezinde yer alan KNDy nöronlarının keşfi, non-hormonal tedavilerde yeni bir çağ başlatmıştır.(2, 6) Güncel literatür ışığında klinik pratiğe yansması gereken temel noktalar şunlardır:

- **Bireyselleştirilmiş Tedavi:** MHT kararı, hastanın yaşına, menopozdan geçen süreye ve kişisel risk profiline göre verilmelidir.(8, 14)
- **Güvenli Uygulama:** Transdermal östrojen ve mikronize progesteron kombinasyonu, metabolik ve tromboembolik açıdan en güvenli profil olarak öne çıkmaktadır.(5, 14)
- **Non-Hormonal Seçeneklerin Kullanımı:** Hormon tedavisi kullanamayan kadınlarda Fezolinetant gibi NK3 reseptör antagonistleri yüksek etkinlik sunmaktadır.(6)
- **GSM'nin Aktif Tedavisi:** Yaşam kalitesini ciddi şekilde bozan genitoüriner semptomlar için düşük doz lokal östrojenler güvenli birer çözümdür.(4)
- **Kardiyometabolik İzlem:** Menopozal geçiş dönemi, gelecekteki kalp sağlığını ve kemik gücünü optimize etmek için en kritik "pencere"dir.(5, 16)

Referanslar

Harlow SD, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95.

Prague JK, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10081):1809-1820.

International Menopause Society (IMS). 2025 recommendations on menopause management and health at midlife. *Climacteric*. 2025.

Kaufman MR, et al. AUA/SUFU/AUGS Guideline on Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM). *Journal of Urology*. 2025.

Cardiovascular risk assessment and management in the menopause transition: A 2025 Review. *PMC12511246*. 2025.

Astellas Pharma. SKYLIGHT 1 and SKYLIGHT 2 Phase 3 Trials of Fezolinetant: Pooled Efficacy and Safety Analysis. *ClinicalTrials.gov/Lancet*. 2024.

Melville M, et al. Menopause hormone therapy and risk of mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Healthy Longevity*. 2025;6(12):100803.

The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-794.

European Society of Endocrinology (ESE). Clinical Practice Guideline for Management and Evaluation of Menopause and the Perimenopause. *Eur J Endocrinol*. 2025;193(4):G49-G80.

British Menopause Society (BMS). Consensus Statement on HRT in menopausal women. September 2025 Update.

Korean Society of Menopause. 2023 Revised Guidelines for Menopausal Hormone Therapy. PMC12438153.

Johnson KA, et al. Treatment of Vasomotor Symptoms: A Modern Pharmacotherapy Review. J Am Board Fam Med. 2024;37(5):923-933.

Bonga et al. Efficacy and adverse events of fezolinetant for VMS: A systematic review and meta-analysis. Obstetrics & Gynecology. 2024.

Position Statement update on long-term safety of MHT and cancer risks. The Menopause Society. 2024.

Canadian Menopause Society (CMS). Equivalency Tables and Dosing Protocols for MHT. 2024.

National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). 2024 update to the UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. PMC12417299.

