

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

DOĞAL VE CERRAHİ MENOPOZLU KADINLARDA  
SERUM ANDROJEN DÜZEYLERİ VE  
CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Dr. Demet HAYTOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2007



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

**DOĞAL VE CERRAHİ MENOPOZLU KADINLARDA  
SERUM ANDROJEN DÜZEYLERİ VE  
CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI**

**Dr. Demet HAYTOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Candan CENGİZ**

**BURSA - 2007**

## İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	i
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
BULGULAR .....	22
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
EKLER.....	58
KAYNAKLAR.....	64
TEŞEKKÜR.....	79
ÖZGEÇMİŞ.....	80

## ÖZET

*Cinsel fonksiyon bozuklukları (CFB), cinsel yanıt siklusu'nun istek, uyarılma, orgazm gibi çeşitli evrelerinde ortaya çıkabilen psiko-fizyolojik sorunları ve cinsel eyleme bağlı ağrıyı kapsar. CFB detaylı bir klinik psiko-seksüel sorgulama ile tanımlanabilir. Geniş çaplı araştırmalarda, tanısız amaçla, CFB'nun çeşitli boyutlarını skorlayarak ortaya koyan anketlerden de yararlanılabilir.*

Kadınlarda sık rastlanan CFB çeşitli biyolojik, psikolojik ve duygusal belirleyicileri olan karmaşık bir tablodur. CFB üzerinde etkili olan biyolojik faktörler arasında fiziksel sağlıkla birlikte yer alan en önemli fizyolojik etkenler yaş ve androjen düzeyleridir. Gerek yaş, gerekse androjen düzeyleri ile bağlantılı olan menopoza dönemi ise kadınlarda CFB'na daha sık rastlanan bir evredir.

Overlerin menopoza sonrasında da önemli bir androjen kaynağı olduğu kabul edilirse, overlerin çıkarılmış olduğu cerrahi menopoza CFB sıklığının artabileceği düşünülebilir. Bu çalışmanın amacı doğal ve cerrahi menopoza kadınlarda CFB'nı karşılaştırmak ve androjenlerin CFB üzerindeki olası etkilerini araştırmaktır.

Bu çalışmaya katılan doğal menopoza 83 ve cerrahi menopoza 35 kadın demografik ve obsterik özellikleri, vücut yapısı indeksleri, total ve serbest testosteron ile FAİ (serbest androjen indeksi – *free androgen index*), androstendion, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), estradiol ve prolaktini kapsayan hormon ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri ve CFB sıklığı açısından karşılaştırıldı. CFB toplam FSFI (Kadın Cinsel Fonksiyonu İndeksi – *Female Sexual Function Index*) skorunun 23'ün altında olması ile tanımlandı. .

CFB doğal menopoş grubuna (%44.6) göre, cerrahi menopoş grubunda (%65.7) daha sık ( $p=0.036$ ), total testosteron düzeyleri [ng/dL] ise CFB olan kadınlarda ( $49.3 \pm 21.0$ ) olmayanlardan ( $58.8 \pm 23.6$ ) daha düşüktü ( $p=0.022$ ). Diğer değişkenler açısından CFB olan ve olmayan kadınlar arasında hiçbir farklılık saptanmadı. Cerrahi menopoş grubunda menopoş süresi daha uzun ( $85.6 \pm 57.8$ 'ya karşılık  $63.3 \pm 50.8$  ay;  $p=0.039$ ), doğal menopoş grubunda ise toplam gebelik sayısı daha fazlaydı ( $3.9 \pm 1.9$ 'ya karşılık  $3.1 \pm 1.3$ ;  $p=0.022$ ). Regresyon analizine göre, total testosteronun bağımsız belirleyicileri androstendion ( $B=2.253$ ;  $p=0.039$ ), DHEAS ( $B=0.222$ ;  $p<0.001$ ) ve menopoş süresiydi ( $B=-0.064$ ;  $p=0.040$ ). CFB'nun bağımsız belirleyicileri ise oluşturulan iki modelden birincisinde menopoş şekli ( $B=-0.923$ ;  $p=0.033$ ) ve total testosteronu ( $B=0.021$ ;  $p=0.023$ ). Bu modelden menopoş şekli çıkarıldığında yerini DHEAS ( $B=-0.009$ ;  $p=0.046$ ) alıyordu. İkinci modelde ise CFB'nun belirleyicileri menopoş şekli ( $B=-0.986$ ;  $p=0.028$ ), FAİ ( $B=0.236$ ;  $p=0.005$ ) ve SHBG ( $B=0.036$ ;  $p=0.006$ ) idi. Bu modelden SHBG çıkarıldığında yerini DHEAS ( $B=-0.009$ ;  $p=0.046$ ) alıyordu. Küme analizi ile, doğal menopoşlu kadınlar içerisinde, total testosteron veya FAİ (ve SHBG) düzeylerine göre CFB olan ve olmayan alt grupları tanımlanabilirken, cerrahi menopoşlu kadınlar arasında bu alt gruplara işaret edecek bir değişken belirlenemedi.

Sonuç olarak bu çalışma, CFB ile androjenler arasındaki ilişkiyi bir kez daha vurgulamış ve cerrahi menopoşun CFB üzerindeki –androjenlerden bağımsız– olumsuz etkisini ortaya koymuştur. Çalışmamızın sonuçları, CFB ile ilişkili bağımsız bir anlam taşıdığı gösterilen SHBG'nin ve özellikle cerrahi menopoşlu kadınlarda önem taşıyabileceği düşünülen DHEAS'ın daha fazla araştırılması gerektiğine işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Cinsel fonksiyon bozukluğu, menopoş, cerrahi, androjen, seks hormon bağlayıcı globulin

## SUMMARY

### **Serum Androgen Levels and Sexual Dysfunction in Naturally and Surgically Menopausal Women**

*Sexual dysfunction* (SD) implies psycho-physiological problems and pain encountered during any phase of the *sexual response cycle*, including libido, arousal and orgasm. Clinically, SD can be diagnosed by detailed psycho-sexual questioning. For large-scale clinical studies, questionnaires which use scoring systems to define various dimensions of SD can also be employed for diagnostic purposes.

SD, common in women, is a complex picture, affected by various biological, psychological and emotional inputs. Among biological factors that affect SD, age and androgen levels are physiologically the most important, along with physical well-being. SD is more prevalent during the menopausal period, which itself is integrated with aging and changes in androgen levels,

Removal of the ovaries, considered to be an important source of androgens after natural menopause, can be expected to cause an increase in the prevalence of SD in surgically menopausal women. The aim of the current study was to investigate the prevalence of SD in naturally and surgically menopausal women, and to explore the possible effects of androgens on SD.

Eighty-three naturally menopausal and 35 surgically menopausal women who took part in this study were compared for demographic and obstetric characteristics, indices of body mass, levels of hormones, including total and free testosterone, free androgen index (FAI), androstenedion, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), estradiol and prolactin, and of sex hormone-binding (SHBG), and for the prevalence of SD. SD was defined as a total Female Sexual Function Index (FSFI) score of less than 23.

SD was more common in surgically menopausal women (65.7%) compared with naturally menopausal women (44.6%;  $p=0.036$ ). Levels of total testosterone [ng/dL] were lower in women with SD ( $49.3 \pm 21.0$ ) in comparison to functionally normal women. No difference was encountered between women with or without SD for any other variable studied. The mean duration of menopause was longer in surgically menopausal women ( $85.6 \pm 57.8$  vs  $63.3 \pm 50.8$  months;  $p=0.039$ ), whereas the mean number of previous pregnancies was higher in naturally menopausal women ( $3.9 \pm 1.9$  vs  $3.1 \pm 1.3$ ;  $p=0.022$ ). Regression analysis revealed androstenedione ( $B=2.253$ ;  $p=0.039$ ), DHEAS ( $B=0.222$ ;  $p<0.001$ ) and duration of menopause ( $B=-0.064$ ;  $p=0.040$ ) to be independent predictors of total testosterone. Of the two models built to define the independent predictors of SD, the first one included type of menopause ( $B=-0.923$ ;  $p=0.033$ ) and total testosterone ( $B=0.021$ ;  $p=0.023$ ). When type of menopause was excluded from this model, it was replaced by DHEAS ( $B=-0.009$ ;  $p=0.046$ ). The second model included type of menopause ( $B=-0.986$ ;  $p=0.028$ ), FAI ( $B=0.236$ ;  $p=0.005$ ) and SHBG ( $B=0.036$ ;  $p=0.006$ ) as independent predictors of SD. When SHBG was removed from this model, it was replaced by DHEAS ( $B=-0.009$ ;  $p=0.046$ ). Using total testosterone or FAI (and SHBG) levels, cluster analysis could define subsets of women with or without SD among naturally menopausal women. Similar subsets of surgically menopausal women could not be defined by any predictive variable.

In conclusion, this study underscores the relationship between SD and androgens, and reveals the unfavorable effect of surgical menopause on SD, independent of androgens. Our findings warrant an in-depth evaluation of SHBG, shown to be independently associated with SD, and of DHEAS, thought possibly to play a more important role in surgically menopausal women.

**Key Words:** Sexual dysfunction, menopause, surgical, androgen, sex hormone-binding globulin

## GİRİŞ

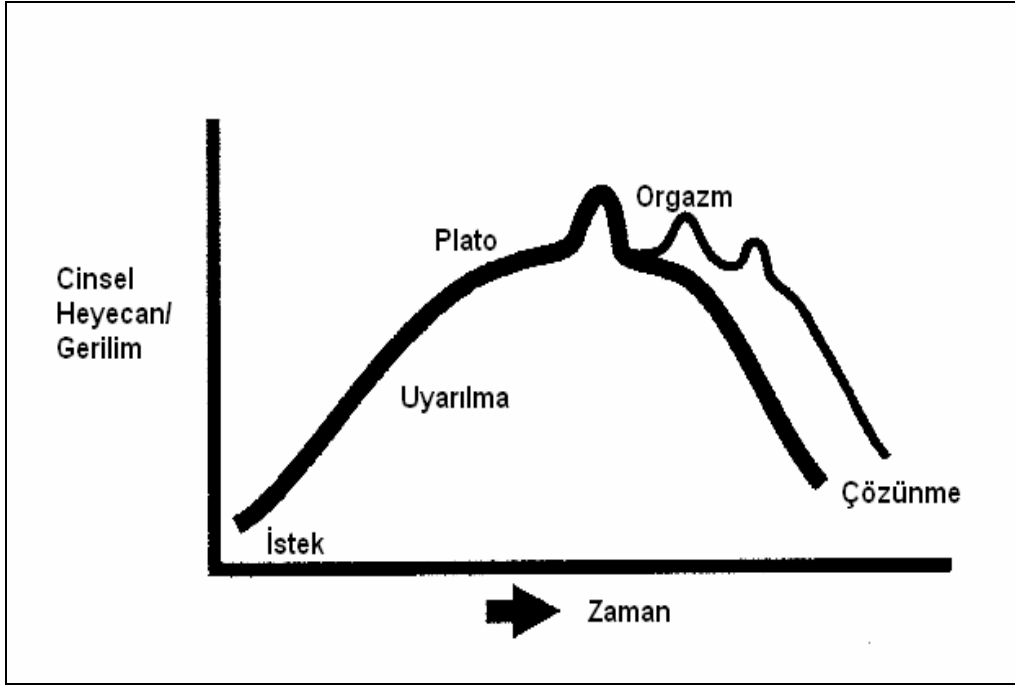
*Cinsel fonksiyon bozuklukları*, kadın ve erkekte *cinsel yanıt siklusu* ile ilgili olarak tanımlanmış olan ve cinsel eylem sırasında beklenen psiko-fizyolojik değişikliklerde karşılaşılan sorunları kapsar (1). Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu çeşitli biyolojik, psikolojik ve duygusal belirleyicileri olan karmaşık bir tablodur. Eş ile ilgili olabilecek kişisel değişkenlerden ve ilerleyen yaştan etkilenebilir ve genellikle ilerleyicidir. Cinsel fonksiyon bozukluğu kadının hayat kalitesini önemli ölçüde bozarken, kişilerarası ilişkileri de etkileyebilir (2). Çoğu kadın için fiziksel ve duygusal açılardan sorun yaratan bu durum, kadının sosyal hayatını da olumsuz etkileyebilir (3).

Epidemiyolojik çalışmalarda %25-63 sıklıkla saptanan cinsel fonksiyon bozukluğunun görülme sıklığı rutin jinekolojik kontrol için başvuran kadınlarda üçte ikiye kadar çıkabilmektedir (4-8). Cinsel fonksiyonlarla ilgili bu sorunlar, *cinsel yanıt siklusu*'nun, Masters ve Johnson tarafından tanımlanmış olan şekliyle, istek, uyarılma veya orgazm gibi çeşitli evrelerini ilgilendirebilir (9,10).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması-10 (International Classification of Diseases-10 [ICD-10]) cinsel fonksiyon bozukluğu tanımı "*kişinin arzuladığı bir cinsel ilişkide bulunamamasına neden olan çeşitli durumlar*"ı içerir (11). Amerikan Psikiyatri Derneği ise, son tanı kılavuzunda (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV [DSM-IV]) cinsel fonksiyon bozukluklarını, "*cinsel yanıt siklusunu tanımlayan psiko-fizyolojik değişikliklerde karşılaşılan ve ciddi gerginlik ve kişilerarası zorluklar yaratan sorunlar*" olarak tanımlamaktadır (1). DSM-IV, "*ciddi gerginlik*" ve "*kişilerarası zorluklar*"ı dahil ederek, daha geniş olan ICD-10 cinsel fonksiyon bozuklukları tanımını daraltmış ve netleştirmiştir. Birbirine yakın olan bu iki tanım, Masters ve Johnson tarafından ortaya atılmış ve sonradan Kaplan tarafından geliştirilmiştir olan cinsel yanıt siklusu modelini temel almaktadır



(9,10,12). Bu modele göre cinsel yanıt; cinsel istek (libido), uyarılma (heyecan), orgazm ve tatmin fazlarını içeren ardışık ve düzenli bir süreçtir (Şekil 1). Bu model üzerinde geliştirilen ICD-10 ve DSM-IV sınıflandırmaları da, fonksiyon bozukluklarını, cinsel yanıt siklusunun fazlarına uygun şekilde, istek, uyarılma ve orgazm bozuklukları olarak ayırmış ve bunlara ağrı bozukluklarını da eklemiştir.



**Şekil 1.** Masters, Johnson ve Kaplan'ın klasik cinsel yanıt siklusunu (Kaynak 13'den)

Diğer taraftan, erkek cinselliği için geçerli olabilecek bu modelin kadınlara uygulanabilirliği son zamanlarda tartışılmaya başlanmıştır (14,15). Cinsel açıdan sağlıklı kadınların, özellikle uzun süren ilişkileri sırasında, çoğunlukla yoğun bir spontan cinsel istek duymadıkları, buna rağmen eşleri tarafından başlatılan cinsel eylemi olumlu karşıladıkları bilinmektedir (16-18). Kadının eşinden gelen cinsel sinyali olumlu karşılaması, giderilmesi gereken bir cinsel açıklıktan çok, duygusal yakınlaşma, bağlanma, eşe çekici görünme duygusunu daha kuvvetli hissetme ve cinsel hazzı paylaşma gibi farklı nedenlerden kaynaklanabilir (19-21).



fonksiyon bozukluklarının farklı boyutlarının bir arada bulunabilecekleri de bilinmektedir (4,6,22,23). Örneğin, ağrı bozuklukları ile istek kusurları veya orgazmik bozukluklar arasında bir ilişki bulunmasa da, cinsel istek ve uyarılma paralel seyreder (24). Bununla birlikte ağrı bozukluklarının genital uyarılmayı engellediği gösterilmiştir (25). Öte yandan, uyarılma olmadan orgazm sözkonusu olamayacağına göre, orgazmik bozukluk tanısı koymak için öncelikle uyarılma kusurunun olmadığı gösterilmesi gerekir (3,26).

Bu noktaları dikkate alan konunun uzmanları, kadın cinsel fonksiyon bozukluklarının daha net olarak sınıflandırılması için bir araya gelmişler ve 2000 yılında konsensus kararlarını yayınlamışlardır (3). Buna göre kadın cinsel disfonksiyonu 4 ana başlık altında toplanarak aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

### **I. Cinsel istek bozuklukları**

**A. Hipoaktif cinsel istek bozukluğu:** Cinsel düşünceler ile fantazilerin ve/veya cinsel eyleme duyulan isteğin veya hazır oluş durumunun –kişisel gerginlik yaratacak şekilde– sürekli veya tekrarlayan eksikliği (veya kaybı)

**B. Cinsel kaçınma bozukluğu:** Partner ile cinsel teması engelleyen fobik bir kaçınma halinin –kişisel gerginlik yaratacak şekilde– sürekli veya tekrarlarla ortaya çıkması

**II. Cinsel uyarılma bozukluğu:** Subjektif veya (lubrikasyon veya şişkinlik gibi) genital veya diğer bir somatik yanıt şeklinde ortaya çıkabilecek cinsel heyecanın –kişisel gerginlik yaratacak şekilde– sürekli veya tekrarlayan eksikliği veya yetersizliği

**III. Orgazmik bozukluk:** Yeterli cinsel uyarı ve uyarılmaya rağmen orgazma ulaşmada –kişisel gerginlik yaratacak şekilde– sürekli veya tekrarlayan zorluk, gecikme veya imkansızlık

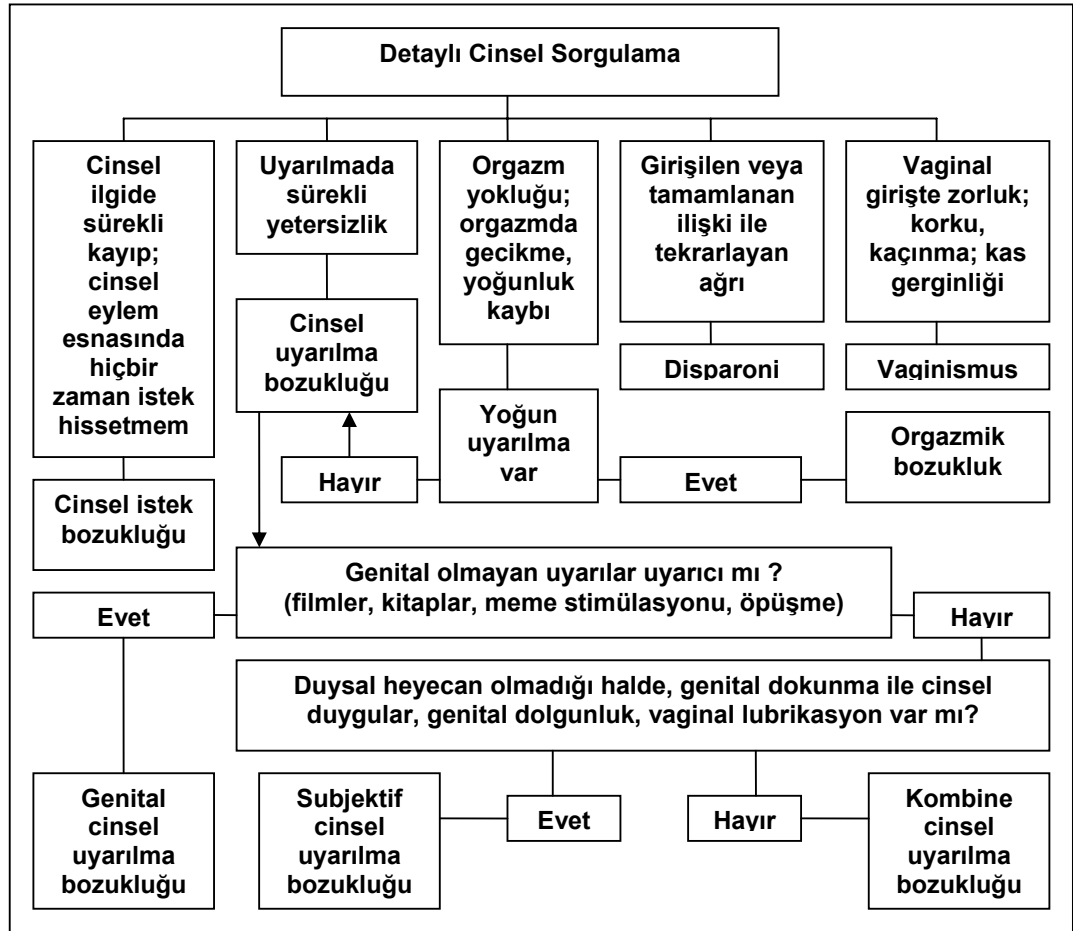
#### IV. Cinsel ağrı bozuklukları:

**A. Disparuni:** Cinsel ilişki ile ortaya çıkan sürekli veya tekrarlayan genital ağrı

**B. Vaginismus:** Vajinanın dış üçte bir kısmındaki kasların vaginal girişe engel olacak –ve kişisel gerginlik yaratacak– şekilde sürekli veya tekrarlayan istemsiz kasılmaları

**C: Koital olmayan cinsel ağrı:** Koitus dışındaki cinsel uyarılarla ortaya çıkan sürekli veya tekrarlayan genital ağrı

Detaylı bir klinik sorgulama ile kadın cinsel fonksiyonlarının bu karmaşık boyutları tanımlanabilir ve bozukluklar yukarıda açıklanan gruplara göre sınıflandırılabilir (Şekil 3).



Şekil 3. Cinsel fonksiyon bozukluklarının sınıflandırması için algoritma

(Kaynak 27'den)

Ancak yukarıda önerilene benzer yoğun emek gerektiren bir klinik sorgulama geniş çaplı çalışmalar için uygun değildir. Diğer taraftan, Basson ve ark. tarafından önerilen bu algoritma ve benzerleri cinsel fonksiyon bozuklarını tanımlamakta ve sınıflandırmakta uygun olsalar da, varolan sorunun boyutunu belirlemede yardımcı olamazlar (27).

Özellikle epidemiyolojik çalışmalar ve geniş çaplı klinik araştırmalar için daha pratik tanısal yöntemler gerekir. Ayrıca, özellikle cinsel fonksiyon bozukluklarının tedavisi ile ilgili çalışmalarda kullanılacak yöntemlerin, değerlendirilen sorunun boyutlarını, tedavinin öncesi ile sonrasında karşılaştırabilecek şekilde kantitatif olarak ölçebilmesi şarttır.

Bu amaçlarla fizyolojik ölçümler, mülakatlar ve anketlerden yararlanılabilir (28). Kadında cinsel yanıtı ortaya koymak için en sık kullanılan fizyolojik ölçüm yöntemi vaginal fotopletismografidir (29,30). Vaginal kan akışı hakkında bilgi veren bu yöntem klinik çalışmalarda da, örneğin postmenopozal kadınlarda androjen eksikliğinin etkilerini belirlemek için kullanılmıştır (31). Kadında genital vazokonjesyonu tanımlamak için, labial ısı ölçümleri, klitoral kan akımı için Doppler ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlere de başvurulabilir. Ancak bu yöntemler, kadın cinselliğinin sadece uyarılma boyutunu yansıtır ve ölçümedikleri genital uyarılma subjektif uyarılma ile paralellik göstermeyebilir (29,30,32,33). Öte yandan bu fizyolojik değerlendirmeler pahalı laboratuvar donanımı gerektirirler ve girişimsel olmaları nedeni ile geniş çaplı klinik çalışmalar için uygun değildirler (28).

Cinsel fonksiyon bozukluklarını tanımlamak için başvuru alan diğer yöntemler ise kadının kendisinden bilgi almak esasına dayanır. Bu yaklaşımda, kadınla yapılan yüz yüze görüşme, tanımlanmış soru-cevap formları ile kayda geçirilir veya kadından, klinisyenin katkısı olmadan, hazırlanmış anketleri doldurması istenir (34,35). “Şekillendirilmiş mülakat” (“*structured interview*”) olarak tanımlanan ilk yaklaşım şekli özellikle Derogatis tarafından benimsenmiştir.

İlk şekli ile 245 soruyu içeren ve kadın cinsel fonksiyonunun 10 farklı alanını ele alan Derogatis Cinsel Fonksiyon Envanteri (*Derogatis Sexual Function Inventory – DSFI*) çok geniş kapsamlı bir değerlendirmeye olanak sağlamak ile birlikte pratik kullanıma uygun değildir (36). Bu nedenle 25 soruya indirilerek Cinsel Fonksiyon için Derogatis Mülakatı (*Derogatis Interview for Sexual Functioning – DISF*) adıyla “yarı-şekillendirilmiş” (“*semi-structured*”) bir mülakat şeklinde kısaltılmıştır (37). Bu yöntemin cinsel fonksiyonları açısından değerlendirilen kadın tarafından doldurulan (*self-report*) bir anket versiyonu (DISF-SR) da hazırlanmıştır. Cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlar için değer aralıklarının henüz tanımlanmamış olması yöntemin eksik yönüdür (35).

Buna karşılık, güvenilirlikleri ve geçerlilikleri doğrulanmış ve normal değerleri farklı hasta gruplarında da olsa belirlenmiş, iyi standardize edilmiş başka anketler de mevcuttur (34,35) . 22 soru ile kadın cinsel fonksiyonunun 7 alanını değerlendiren Kadın Cinsel Fonksiyonunun Kısa İndeksi (*Brief Index of Sexual Functioning for Women – BISF-W*) , 35 soru ile kadın cinsel fonksiyonunun 5 alanını değerlendiren Cinsel Fonksiyonlarda Değişiklikler Anketi (*Changes in Sexual Functioning Questionnaire – CSFQ*) , 28 soru ile cinselliğin 12 alanını tarayan Cinsel Tatmin için Golombok-Rust Envanteri (*The Golombok-Rust Inventory for Sexual Satisfaction – GRISS*) , McCoy Kadın Cinselliği Anketi (*McCoy Female Sexuality Questionnaire – MFSQ*) , MFSQ'nun 22 soru içerecek şekilde kısaltılması ile geliştirilen Kişisel Deneyimler Anketi (*Personal Experiences Questionnaire – PEQ*) , cinsel fonksiyonların 7 alanını 31 soru aracılığı ile değerlendiren çok boyutlu bir yöntem olan Cinsel Fonksiyon Anketi (*Sexual Function Questionnaire – SFQ*) , kadın cinsel fonksiyonlarının 6 alanını 19 soru aracılığıyla değerlendiren kısa, ancak çok boyutlu bir anket olan Kadın Cinsel Fonksiyonu İndeksi (*Female Sexual Function Index – FSFI*) ve 37 soru ile kadın cinselliğinin 7 boyutunu irdeleyen Kadın Cinsel Fonksiyon Profili (*Profile of Female Sexual Function – PFSF*) bu yöntemlerden bazılarıdır (24,25,35,38-47).

Sözü geçen tüm bu yöntemlerin temel hedefi cinselliklerinin farklı boyutlarında (veya genelinde) sorun yaşayan kadınları, kabul gören esaslara göre sınıflandırmak ve sorunlarının boyutlarını skorlama sistemleri aracılığı ile derecelendirmektir (1,3,11). Cinsel fonksiyon bozukluklarının tanısı ve tedavisinde anketlerin taşıdığı değer Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration – FDA*) tarafından da vurgulanmaktadır (48). Bu yöntemler kullanılarak kadın cinsel fonksiyonunun farklı alanlarında ortaya çıkan sorunlar ile olası etyolojiler arasındaki bağlantılar ortaya konulabilir ve fonksiyon bozukluklarına yönelik olarak uygulanacak çeşitli tedavilerin etkileri değerlendirilebilir.

Ancak cinsellikleri erkeklerinkinden çok daha karmaşık olan ve sorunlarla daha sık karşılaşan kadınlarda, fonksiyon bozukluklarına neden olabilecek etyolojik faktörlerin çokluğu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (49,50). Bu alandaki çalışmaların çoğu, kadın cinsel sağlığının en önemli belirleyicilerinin çiftler arasındaki ilişkinin uyumluluğu ve kadının genel olarak yaşamdan elde ettiği tatmin ve mutluluk olduğuna işaret etmektedir (4,51). Evlilik hayatında ortaya çıkabilecek çatışmalar, bir adaptasyon mekanizması olarak cinsel yanıtın baskılanmasına yol açabilir (52). Buna karşın uyumlu bir evlilik cinsel sağlığı olumlu etkiler. Evli olmayan kadınlarda orgazmik sorunlara ve cinsellikle ilgili anksiyete 1.5 kat daha sık rastlanır (4).

Genel duygu durumu ve mutluluk hali ile beraber enerji düzeyinin de cinsel sağlığın önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (31,53,54). Çalışmaların tümü tarafından doğrulanmış olmasa da kadının genel sağlığını bozan ve enerji düzeyini düşüren medikal sorunlar cinsel fonksiyon bozuklukları ile genellikle bağlantılı bulunmuşlardır (4,55). Hastalıklar gibi, bunlara yönelik çeşitli tedaviler de cinsel fonksiyon bozukluklarına yol açabilir (56).

Kadının yaşam kalitesini etkileyen sosyoekonomik durum ve bunun belirleyicisi olan eğitim düzeyi de cinsel sağlık ile bağlantılı bulunmuştur (4,6,49,54). Ancak cinsel fonksiyon bozukluklarının sıklığının, eğitim düzeyi

düşükçe ve sosyoekonomik durum bozuldukça arttığıının araştırmaların tümü tarafından doğrulanmaması kadın cinselliğinde rol oynayan diğer faktörlerin de gözden kaçırılmaması gerektiğine işaret eder (57).

Kadın cinsel fonksiyonları üzerine etkili olan kaçınılmaz faktörler ise ilerleyen yaş ve menopozdur. Cinsel ilişki sıklığının yaşla azaldığı bilinmektedir (58). Özel olarak sorgulandığında, cinsel fonksiyon bozukluğuna işaret eden bulgulara da ileri yaşlarda daha sık rastlanabilir (17). Buna karşılık, ilerleyen yaşla beraber kadınlar daha nadiren bu değişiklikleri *gerginlik* derecesinde algırlar ve bu nedenle daha azı *cinsel fonksiyon bozukluğu* tanısı alırlar (17,59). Sonuçta, cinsel fonksiyon bozukluğu tanısı alması için kadının sorunları nedeniyle kişisel *gerginlik* hissediyor olmasını ön koşul olarak kabul eden yeni sınıflandırma sistemine göre , cinsel fonksiyon bozukluklarının sıklığı, ilerleyen yaşla beraber –lubrikasyonla ilişkili olanlar hariç– artış göstermez, hatta azalır (3,4,54).

İlerleyen yaş ile ortaya çıksa da, menopoz cinsel fonksiyonları yaştan bağımsız olarak etkiler (60). Menopozun cinsel fonksiyonları tüm boyutları ile etkileyebileceği görüşü, tüm raporlar tarafından doğrulanmasa da, genel kabul görmektedir (54,61-69). Menopoz sonrası sıklığı %80'lere ulaşan cinsel fonksiyon bozuklukları bir ölçüde, over yetmezliği ile birlikte ciddi şekilde azalan hormon düzeylerine bağlı olabilir (70,71). Cinsel uyarılmaya karşı ortaya çıkan genital yanıtta ve Bartholin glandı sekresyonlarında azalma, vaginal kuruluğa bağlı disparuninin etkilediği ağrılı ve kısa süreli orgazmlar ve cinsel ilişki sonrasında rezolüsyon döneminde vaginal genişleme ve vazokonjesyonda hızlı gerileme gibi değişiklikler azalan estrogen düzeylerine bağlı olarak açıklanabilir (72). Menopoz sonrası uygulanacak estrogen replasman tedavileri ise genital atrofiyi düzeltmek, pelvik kan akımı ve vaginal lubrikasyonu arttırmak ve disparuniyi engellemek yoluyla bu sorunları büyük ölçüde çözümlerabilir (73).



Genellikle androjenlerle bağdaştırılmış olan cinsel istekte menopozdan sonra ortaya çıkan gerileme ile azalan estrogen düzeyleri ile arasındaki bağlantı ise tartışmalıdır (71,74-77). Estrojen replasman tedavisinin menopoza bağlı cinsel istek kaybını düzeltmekte etkin olmadığını iddia eden çeşitli araştırmalar, estrogenlerin cinsel fonksiyonların santral boyutu üzerinde etkileri olmadığı tezine destek olarak gösterilmektedir (78-81). Bu teze göre, estrogen eksikliğine eşlik edebilen cinsel istek eksikliği, irritabilite, yorgunluk, konsantrasyon kaybı, uykusuzluk ve depresyon gibi çeşitli boyutları olan *menopozal sendrom*'un bir parçasıdır (77). Aynı görüşe göre, cinsel istek kaybının bazı olgularda estrogen replasman tedavisi ile düzelmesi, bu tedavinin etki ettiği yorgunluk, anksiyete ve depresyon gibi sorunlardaki azalmaya bağlıdır ve *domino etkisi* diye de adlandırılan ikincil bir kazanım olarak kabul edilebilir (73,82).

Androjenlerin cinsel fonksiyonlar üzerine etkileri ise estrogenlerden daha nettir. Androjen reseptörleri özellikle hipotalamik medial preoptik alan olmak üzere çeşitli limbik alanlarda, medial ve bazal hipotalamusta, orta beyinde periaquaduktal substantia nigra ve kortekste olmak üzere beyin çeşitli bölgelerinde tanımlanmış ve androjenlerin gerek beyinde yaygın olarak yer alan kendi reseptörleri, gerekse de aromatisasyon ile dönüştükleri estrogenler üzerinden ısı ve uyku kontrolü, kognitif fonksiyonlar, öğrenme, konuşma becerisi gibi santral fonksiyonlar ile cinsel davranışları ve özellikle de libidoyu etkiledikleri gösterilmiştir (14,74,83). Hayvan deneyleri, androjenlerin cinsel motivasyonu artırıcı etkilerinin muhtemelen proseksüel nörotransmitterler üzerinden ortaya çıktığını düşündürmektedir (84,85).

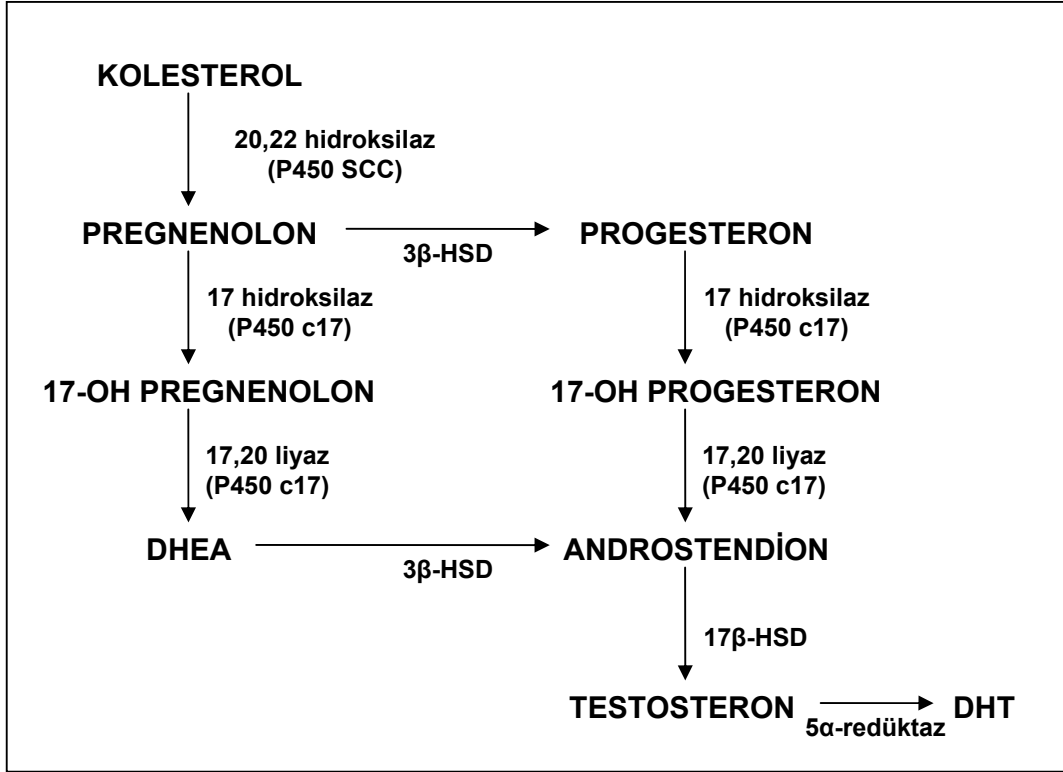
Androjenlerin insanlarda da cinsel isteği uyardığını gösteren çok sayıda bulgu mevcuttur: Sürekli bir arada olan çiftlerde cinsel aktivite sıklığı midsiklusda artış gösterir (86,87). Bu durum peri-ovulatuvar dönemde androjenlerle birlikte yükselen estrogenlerden kaynaklanan reseptivite artışına da bağlı olabilir. Ancak bu dönemde cinsel eylemin başlatılmasında kadının daha fazla inisiyatif kullanıyor olduğunun gösterilmesi androjenlerin cinsel

isteği artırıcı rolünü vurgulamaktadır (86,88). Öte yandan, anti-androjen tedavilerin cinsel fonksiyonları olumsuz etkilediği gösterilmiştir (89). Bazal androjen düzeyleri çok düşük olan hipotalamik amenoreli kadınlarda, doğal cinsel dürtünün göstergesi olarak kabul edilen cinsel fantazilerin azlığı da androjenlerin libido üzerine etkilerine delildir (31). Androjenlerin libido üzerine etkileri, testosteron replasmanı uygulanan kadından erkeğe ve anti-androjen tedavi verilen erkekten kadına transseksüellerde de net olarak ortaya çıkmaktadır (90).

Estrojen replasman tedavisi ile semptomları düzeltilemeyen postmenopozal kadınlara testosteron verilmesi ile kognitif fonksiyonlar, duygu durumu ve genel iyilik halinde düzelmeye beraber cinsel istekte de artış sağlanabileceğinin gösterilmesi androjen etkilerini desteklemektedir (91-94). Testosteron replasmanı ile cinsel motivasyonun ve ilişki sıklığının arttığı ve cinsel sorunların azaldığı gösterilmiştir (78,93,95). Ekzojen testosteron tedavisi ile cinsel fonksiyonlarda düzelme ile birlikte genel enerji düzeyinde de artış sağlanabilmesi, bu sorunların tümüyle ilişkilendirilen bir *kadında androjen eksikliği sendromu* tanımının da doğmasına neden olmuştur (96-98).

Menopozda gerileyen over fonksiyonlarının androjen düzeylerinde bu boyutta bir azalmaya neden olup olamayacağı ise tartışmalıdır. Menopoz sonrası dönemde overlerin önemli bir androjen kaynağı olmaktan çıktığı tezini savunanlara göre bu dönemde testosteron düzeyleri premenopozal dönemdekini yarısına kadar düşmektedir (98,99). Aynı görüşe göre, menopozdan sonra uygulanacak bilateral ooforektomi ile testosteron düzeylerinin değişmediğini gösteren çalışmalar da postmenopozal overlerin androjen üretimine katkısı olmadığı tezine destektir (100-102). Couzinet ve ark.'na göre adrenal fonksiyonları normal olan kadınlarda deksametazon supresyonu ile adrenal androjen yapımının baskılanması kandaki toplam androjen düzeyinde düşmeye neden olurken, hCG (insan koryonik gonadotropini – *human chorionic gonadotropin*) ile androjenlerde artış

gözlenmemesi de bu görüşü desteklemektedir. Bu durumda postmenopozal kadınlarda ölçülebilen testosteron büyük ölçüde adrenal kökenli prekürsörlerin periferik dönüşümü ile açıklanmaya çalışılmaktadır (98,99,103,104) (Şekil 4).



**Şekil 4.** Androjen sentezi (Kaynak 105'ten)

[DHEA: Dehidroepiandrosteron; DHT: Dihidrotestosteron;  
HSD: Hidroksisteroid dehidrogenaz]

Couzinet ve ark. immunohistokimyasal yöntemlerle değerlendirdikleri postmenopozal overlerde androjen sentezini için gerekli enzimlerin hücrelerin %1'inden azında ve çok düşük düzeylerde tanımlanabildiğini bildirmişlerdir (99).

Gerekli enzimlerin ekspresyonunun çok düşük düzeylerde kaldığını gösteren diğer çalışmalar da, özellikle yetersiz 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3β-HSD) aktivitesi nedeniyle postmenopozal overlerin daha çok adrenallere benzer bir şekilde davranacağını, diğer bir deyişle androstendion ve

testosteron gibi  $\Delta$ 4-androjenler yerine ağırlıklı olarak dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA-sülfat (DHEAS) gibi  $\Delta$ 5-androjenlerin üretiminin ön plana çıkacağını savunmuşlardır (106-109). Bu  $\Delta$ 5-androjenlerin periferde  $\Delta$ 4-androjenlere dönüşümleri de, overlerin önemli bir direkt katkısı olmasa da, menopozdan sonra testosteron sentezinin devam etmesini açıklayabilir (110,111).

Diğer yandan, postmenopozal overlerin önemli bir androjen kaynağı olmaya devam ettiği görüşünde olanlara göre overin interstisyel ve hiler hücreleri menopoz sonrasında özellikle artan luteinizan hormonun (LH) uyarısıyla testosteron üretmeye devam ederler (112-119). Postmenopozal overlerin stromasından elde edilen dokularda, LH benzeri aktiviteye sahip olan hCG ile siklik (cAMP) yanıtının ortaya konulabilmesi bu overlerin gonadotropinlere cevap verebileceği şeklinde yorumlanmıştır (120). Gonadotropin reseptörleri barındırdığı gösterilen postmenopozal overler gonadotropinlerle uyarılabileceği de klinik deneylerle doğrulanmıştır (121-124).

Postmenopozal dönemde uygulanan GnRH (gonadotropin serbestleştirici hormon – *gonadotropin releasing hormone*) agonist ve antagonistleri ile testosteron düzeylerinin baskılanması da postmenopozal overlerin androjen üretebileceği tezini desteklemektedir (112,117,119). GnRH antagonistleri ile testosteron azalırken, DHEAS düzeylerinin değişmemesi postmenopozal overlerin ağırlıklı olarak  $\Delta$ 5-androjenleri ürettiği savını da çürütmektedir (125). Tüm çalışmacılar tarafından doğrulanmasa da, postmenopozal overlerde PCR (polimeraz zincir reaksiyonu – *polymerase chain reaction*) ile CYP17 geninin ve immunohistokimyasal yöntemlerle  $3\beta$ -HSD enzim ekspresyonunun tanımlanmış olması da bu overlerin androjen üretimi için gerekli donanıma sahip olduklarına işaret etmektedir (126,127).

Postmenopozal overlerin önemli bir androjen kaynağı olduğunun direkt kanıtı ise testosteron düzeylerinin over veninde periferik kandan daha yüksek olduğunun gösterilmiş olmasıdır (116,118,119,128). Buna ek olarak, çoğu

çalışma periferik kan testosteron düzeylerinin menopoza ile önemli ölçüde değişmediğini de ortaya koymaktadır (128-132). Kesitsel çalışmalarda testosteron düzeyleri menopoza sonrası daha düşük bulunmuş olsa da , longitudinal çalışmalar testosteronun menopoza azalmadığına veya düzeylerinin en fazla %15 kadar düştüğüne işaret etmektedir (104,133-135). Rannevik ve ark. ve Overlie ve ark. perimenopozal dönemde %20 kadar azalan testosteron düzeylerinin menopoza takip eden iki yıl içerisinde yeniden bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir (135,136). Jiroutek ve ark. da 2-6 ay aralarla kan örnekleri aldıkları kadınlarda testosteronda düzeylerinin azalmadığını, hatta arttığını göstermişlerdir (137). Laughlin ve ark.'na göre, testosteron 50-60 yaş döneminde %35'e varan oranlarda artar; daha sonraki yıllarda ise oldukça stabil seyrederek ve 70'li yaşlarda (veya menopoza üzerinden 20 yıl geçtikten sonra) dahi düzeyleri premenopozal kadınlardakine benzerdir (113). Menopoza 20-30 yıl sonra testosteron düzeylerinin menopoza öncesinden %25 kadar daha yüksek bulunabileceği başka araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır (138).

Buna karşın önemli bir testosteron prekürsörü olan androstendionun kan düzeyleri menopoza ile önemli ölçüde azalır (102,114,115). Gambera ve ark. menopoza sonraki ilk 4 yıl içerisinde testosteron düzeylerinin sadece %4, buna karşın androstendion düzeylerinin %33 oranında azaldığını göstermişlerdir. Androstendion düzeyleri, menopoza haricinde, yaşla da –az da olsa– değişiklik gösterir (70) . Rancho-Bernardo çalışmasına göre, androstendion düzeyleri 50'li yaşlardan 80'li yaşlara kadar %27 azalır (113). Hormon düzeylerinin bilateral ooforektomi geçirmiş kadınlarda yaşla daha fazla bir azalma göstermemesi ise yaşla ortaya çıkan düşüşün öncelikli olarak over kaynaklı androstendion yapımındaki gerilemeden kaynaklandığını düşündürmektedir (113).

Bir diğer testosteron prekürsörü olan DHEAS'ın düzeyleri ise ilerleyen yaşla önemli ölçüde azalır (130). Labrie ve ark. DHEAS düzeylerinin 20'li yaşlardan 70'lere kadar %74 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Migeon ve

ark ise DHEAS düzeylerinin 85-90 yaşlarında 20'li yaşlardaki tepe noktasına göre %95 oranında gerilediğini göstermişler (103,139). Üretimi %90'dan fazla oranda adrenal kökenli olan bu hormonda yaşla ortaya çıkan azalma menopozdan tamamen bağımsızdır ve ilerleyen yaşla beraber adrenal zona retikularis hacminin daralması, 17,20-liyaz aktivitesinin ve adrenal ACTH'a yanıtının azalması ile ilişkilendirilmiştir (105,130,140-144) .

Önemli prekürsörler olan DHEAS'ta yaşla, androstendionda ise menopozun (ve belki de yaşın) etkisiyle ortaya çıkan belirgin azalmalara rağmen, testosteron düzeylerinin menopozdan etkilenmemesi ve yaşla sadece az miktarda değişmesi, over dokusunun menopoz sonrasında da testosteron sentezini devam ettirdiğine işaret etmektedir. Bu konudaki en önemli kanıtı ise over veninde ölçülen testosteron düzeylerinin menopoz öncesi ve sonrası dönemlerde benzer bulunması oluşturmaktadır (116). Ala-Fossi ve ark.'na göre ise, testosteronun over kanındaki düzeyleri menopozla azalmaz, hatta artış gösterir (128). Menopozdan sonra aktif olarak testosteron salgılamaya devam eden overlerin varlığında, hormon düzeylerinin bazı araştırmacılar tarafından savunulduğu gibi yaşla hafifçe azalması, over kaynaklı testosteron yapımındaki azalma ile değil, periferik konversiyon yoluyla testosteronun kan düzeylerine katkıda bulunan DHEAS ve androstendiondaki azalmalar ile açıklanmaktadır (104,115,145).

Postmenopozal dönemde overlerin çıkarılması ise kan testosteron düzeylerinde %50 oranında azalmayla sonuçlanır (113,114,119,131). Hormon düzeylerinde, premenopozal ooforektomi sonrasında gözlenen benzer ölçülerde olan bu önemli boyuttaki azalma kadının hayat kalitesini ve cinsel fonksiyonlarını ciddi olarak etkileyebilir (146-150).

Postmenopozal dönemde uygulanan histerektomi ve ooforektomi sonrası, başta cinsel istek olmak üzere, cinsel fonksiyonların tüm alanlarında sorunların artabileceği gösterilmiştir (151,152). Örneğin orgazmik

bozukluklara, doğal menopoza karşılaştırıldığında, cerrahi menopozda 2.7 kat daha sık rastlanmaktadır (153).

Cerrahi menopozun nedeni olan bilateral ooforektomiye genellikle eşlik eden histerektominin kendisinin de cinsel fonksiyon bozukluklarına, özellikle de orgazmik kusurlara yol açabileceği savunulmuştur (154-156). Ancak bu görüş günümüzde genellikle kabul görmemekte, hatta histerektominin varolan semptomları ortadan kaldırıp genel iyilik halini düzelterek cinsel fonksiyonları da olumlu etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır (153,155,157-165).

Ancak histerektomiye eşlik eden bilateral ooforektomi cinsel fonksiyonları ve özellikle libido ve orgazmı daha derinden etkileyebilir (156). Nathorst-Böös ve ark. sadece histerektomi yapılan kadınlarda cinsel fonksiyonların olguların %74'ünde düzelmeye gösterdiğini, oysa bu oranın ooforektomi de uygulananlarda %55'te kaldığını göstermişlerdir. Cinsel fonksiyonlarda cerrahi sonrası kötüleşme ise, histerektomi yapılanlarda %11 düzeyinde kalırken, ooforektomi de uygulananlarda %24'e ulaşmıştır (166).

Cerrahi menopoza bağlı cinsel fonksiyon bozukluklarını düzeltmekte estrojen replasmanı etkisiz kalırken , tedaviye androjenlerin eklenmesi ile semptomlarda iyileşme sağlanabilmesi, ooforektomi sonrası gelişen sorunlarda daha ağırlıklı rol oynayan etkenin estrojenlerden çok testosterondaki azalma olduğunu düşündürmektedir (78,148,155,167). Cerrahi menopozda estrojene eklenecek androjen replasmanı ile enerji ve genel iyilik haliyle birlikte cinsel fonksiyonların istek, uyarılma ve orgazm gibi çeşitli alanlarında daha fazla iyileşme sağlanabileceğine ve estrojen ile birlikte androjen replasman tedavisinin tek başına estrojen replasman tedavisine üstünlüğüne işaret eden çalışmalar bu düşünceleri desteklemektedir (78,96,97,168,169).

Sherwin ve ark.'nın çalışmasında, cerrahi menopozda olup kombine estrojen ve androjen replasmanı uygulanan kadınlarda cinsel fonksiyonların cinsel

istek ve yanıt ile koitus ve orgazm sıklığı gibi çeşitli alanlarında sağlanan iyileşmelerin, serum estrojen düzeyleri ile ilişkisi belirlenemezken, daha çok testosteron düzeyleri ile bağlantılı olduğunun saptanması cerrahi menopozlu kadınlarda androjen eksikliğinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır(169).

Öte yandan, ooforektomi sonrası cinsel fonksiyonların cerrahi öncesi dönem ile karşılaştırıldığında önemli bir gerileme göstermediğini , hatta ooforektominin androjen düzeylerini ciddi şekilde etkilemediğini savunan yayınlar da cerrahi menopozun (ve androjen düzeylerindeki olası değişikliklerin) cinsel fonksiyonlar üzerine etkilerini yorumlamayı daha da zorlaştırmaktadır (99,130,157,159,160,170,171). Bununla birlikte kadında cinsel fonksiyonların sağlıklı olarak sürdürülebilmesi için var olması gerekli en düşük testosteron düzeyi de belirlenebilmiş değildir (172).

Öte yandan testosteronun cinsel fonksiyonlar üzerine etkili olduğu varsayıldığında, bu konuda yapılacak çalışmaların bazı ek faktörleri ve özellikle hormonun aktif olan serbest fraksiyonunun belirleyicisi olan seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini de dikkate alması gerekir (173). Testosteronun %66'sını bağlayan SHBG düzeyleri ise hormon düzeylerinden etkilenir ve estrojenlerle artarken, androjenlerle azalır (70,174,175). SHBG düzeylerinde azalmaya neden olan bir diğer faktör ise vücut kitle indeksinin (VKİ) artmasıdır (176). Diğer taraftan, VKİ artışı bir yandan testosteronda artışa neden olurken , bir yandan da androjenlerin estrojenlere dönüşümünü sağlayan aromataz enzim aktivitesini indükler (136,176). Aromataz aktivitesinin yaşla da arttığı bilinmektedir (176). Yaş ile SHBG arasındaki bağlantı ise, bu proteinin düzeylerinin yaş ile arttığını veya azaldığını gösteren farklı çalışmalar nedeniyle tartışmalıdır (70,130,131,177).

Bu çalışmanın amacı doğal ve cerrahi menopozlu kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluklarını araştırmak ve cinsel fonksiyon bozuklukları ile serum androjen düzeyler arasındaki olası ilişkileri, gerek cinsel fonksiyonlar, gerekse



androjen düzeyleri üzerine etkili olabilecek diğer faktörleri de dikkate alarak, ortaya koymaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2006 – Mayıs 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum (KHD) Anabilim Dalı'nda (ABD) gerçekleştirildi. Araştırma protokolü çalışma başlangıcından önce UÜTF Etik Kurulu tarafından onaylanmıştı.

Çalışma grubu UÜTF KHD ABD polikliniğine rutin kontrol amacıyla veya çeşitli jinekolojik şikayetlerle başvuran kadınlardan oluşturuldu. Bu kadınların en az bir yıldır adet görmüyor, bununla birlikte en az altı aydır estrojenler, progesterinler ve androjenler de dahil olmak üzere herhangi bir hormon tedavisi almıyor olmaları ve son altı aydır süreklilik gösteren bir cinsel birlikteliklerinin olması çalışmaya davet edilmeleri için ön şartlardı.

Kendilerinde veya eşlerinde cinsel ilişkiye engel oluşturabilecek fiziksel veya bilinen psikiyatrik sorunları olan kadınlar çalışmadan başlangıç aşamasında çıkarıldılar. KHD ABD polikliniğinde gerçekleştirilen muayeneleri sırasında cinsel ilişkiyi engelleyebilecek jinekolojik bir patoloji belirlenmesi de bu kadınlar için bir çıkarılma kriteriydi.

Benzer şekilde, cinsel fonksiyonlar veya hepatik steroid metabolizması üzerinde etkili olabilecekleri bilinen selektif serotonin geri-alım inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar, barbituratlar, karbamezepin, griseofulvin, hidantoin, rifampisin, beta-blokerler, kalsiyum antagonistleri, glukokortikoidler, antiandrojenler veya danazol gibi ilaçları kullanmakta olanlar da çalışmaya alınmadı.

KHD ABD polikliniğine başvuruları sırasında kendiliklerinden cinsel sorunlarını vurgulayan kadınlar ise çalışmadan çıkarılmadılar. Bununla birlikte, cinsel yaşamları ile ilişkili sorulara ağırlık verilmesi cinsel sorunları olan hastaları çalışmaya özellikle yönlendirebileceği ve hasta

popülasyonumuzda cinsel fonksiyon bozukluğu sıklığını gerçekte olduğundan farklı yansıtabilecek yanlı bir hasta seçimine yol açabileceği için, kadınlar araştırmaya katılmadan önce cinsel fonksiyonları konusunda yoğun olarak sorgulanmadılar.

Bildirilen şartlara sahip tüm kadınlar çalışma protokolü konusunda bilgilendirildiler ve davet edildiler. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kadınlardan *bilgilendirilmiş onam* alındı.

Çalışmamıza katılan tüm kadınlar öncelikle UÜTF Psikiyatri ABD'a yönlendirildiler. Psikiyatri ABD polikliniğinde öncelikle bir ön psikiyatrik incelemeden geçirilen kadınlardan, Hamilton skalası ile değerlendirme sonucunda depresyon tanısı alanlar çalışmadan çıkarıldılar (178).

Çalışma grubunda kalan kadınlara cinsel fonksiyonlarının çeşitli boyutlarını ölçümleyebilmek için yine aynı ABD'nda bir anket uygulandı. Bu amaçla kadın cinsel fonksiyonlarının altı alanını 19 soru aracılığıyla değerlendirmeye yönelik olarak tasarlanmış, kısa, ancak çok boyutlu bir anket olan Kadın Cinsel Fonksiyonu İndeksi (*Female Sexual Function Index – FSFI*) kullanıldı (Ek 1) (24). Cinsel fonksiyon bozukluğu toplam FSFI skorlarınınun 23'ün altında olması ile tanımlandı (179).

Total ve serbest testosteron, androstendion, DHEAS, estradiol, prolaktin ve SHBG ölçümleri için çalışmaya katılan tüm kadınlardan 10cc venöz kan örneği alındı. Serumları ayrılan kan örnekleri -20<sup>0</sup>C'da saklandı ve tüm örnekler toplandıktan sonra UÜTF Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda bir arada çalışıldı.

Total testosteron, estradiol, prolaktin (Architect System, Abbott Lab, Abbott Park, IL, A.B.D.), androstendion (DPC, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, A.B.D), DHEAS ve SHBG (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Almanya) ölçümleri ELISA (*enzyme-linked immunosorbent*

assay) ile IMMULITE 2000 analizatöründe yapıldı (DPC). Testlerin sensitivitesi üretici firmalar tarafından total testosteron için 0.14 ng/mL, androstendion için 0.3 ng/mL, DHEAS için 0.10 µg/dL, estradiol için 10 pg/mL, prolaktin için 0.6 ng/mL, SHBG için ise 0.35 nMol/L olarak belirtilmişti. Serbest testosteron ölçümleri için radioimmunoassay kullanıldı (Biosource, Nivelles, Belçika). Testin sensitivitesi 0.13 pg/mL olarak bildirilmişti. FAİ (serbest androjen indeksi – *free androgen index*) total testosteron (T) ve SHBG değerleri kullanılarak hesaplandı [ $FAİ=100 \times T \text{ (ng/mL)} / 28.84 \times SHBG \text{ (nMol/L)}$ ] (180).

Elde edilen tüm bulguların istatistiksel analizi SPSS paket programı ile yapıldı (SPSS version 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL, A.B.D.). Değişkenlerin oranlarının gruplar arası karşılaştırılmalarında ki-kare, grupların ortalama değerlerin karşılaştırılmasında ise ikili gruplar için Student t-testi ve çoklu gruplar için ANOVA (varyans analizi – *analysis of variance*) kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile tanımlandı. Birden çok değişken ile ilişkili bulunan bağımlı değişkenlerin bağımsız belirleyicilerinin belirlenmesi amacıyla, sürekli bağımlı değişkenler için çoklu, ikili bağımlı değişkenler için lojistik regresyon analizlerine başvuruldu. Bağımsız belirleyici değişkenlere göre olgu gruplarının oluşturulmasında ise küme analizinden yararlanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza katılmayı kabul eden toplam 118 hastanın ortalama yaşı  $52.4 \pm 4.4$  [42-67] idi. Tümü evli olan kadınlar ortalama  $369 \pm 77$  [108-606] aydır eşleriyle birlikte yaşıyorlardı.

Seksenüçü doğal, 35'i cerrahi menopozda olan kadınların ortalama menopoz süresi  $70.0 \pm 53.7$  [12-245] aydı. Menopoz sonrası kadınların 40'ı (%33.9) ortalama  $37.4 \pm 27.1$  [2-108] ay süreyle ekzojen estrojen, 21'i (%17.8) ortalama  $32.0 \pm 25.6$  ay süreyle progestin, yedisi (%5.9) ortalama  $30.4 \pm 8.9$  ay süreyle tibolon kullanmıştı. Ekzojen androjen kullanmış olan kadın yoktu.

Menopoz sonrası dönemde, cerrahi menopoz grubundaki kadınların doğal menopozlulardan daha büyük bir kısmı estrojen replasmanı almıştı. Estrojen kullanım süresi de cerrahi menopoz grubunda daha uzun olmakla beraber, her iki grup kadın da benzer bir süre önce tedaviyi bırakmıştı (Tablo 1).

Progestin kullanmış olan kadınların oranı ise doğal menopozlularda daha yüksekti, ancak iki grupta progestin kullanım süreleri ve hormon kullanımını bıraktıktan sonra geçen süreler farklı değildi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Doğal ve cerrahi menopozlu kadınlarda hormon replasmanı kullanımı

	Doğal Menopoz	Cerrahi Menopoz	p
<b>Estrojen kullanan (n)</b>	%26.5 (22)	%51.4 (17)	0.009*
<b>Estrojen kullanım süresi (ay)</b>	$29.5 \pm 25.3$	$46.0 \pm 27.0$	0.048**
<b>Estrojenin bırakılma zamanı (ay)</b>	$45.9 \pm 31.2$	$59.2 \pm 58.2$	0.36**
<b>Progestin kullanan (n)</b>	%22.9 (19)	%5.7 (2)	0.026*
<b>Progestin kullanım süresi (ay)</b>	$31.5 \pm 26.7$	$36.0 \pm 17.0$	0.82**
<b>Progestinin bırakılma zamanı (ay)</b>	$40.1 \pm 28.5$	$36.0 \pm 17.0$	0.85**

\*Ki-kare testi

\*\*Student's t-testi

Doğal menozoz grubunda altı (%7.2), cerrahi menozoz grubunda ise sadece bir kadın (%2.9) tibolon kullanmıştı. Tibolon kullanımını ortalama 48 ay önce bırakmış olan bu kadınlarda, olgu sayısının azlığı nedeniyle hormon kullanımlarıyla ilgili daha detaylı istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Doğal ve cerrahi menozozlu kadınların yaşları ve evlilik süreleri farklı değilken, cerrahi menozozda olanlar daha uzun bir süredir adet görmüyorlardı. Diğer taraftan doğal menozozlu kadınların toplam gebelik ve doğum sayıları cerrahi menozozlulardan anlamlı olarak daha fazlaydı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Doğal ve cerrahi menozozlu kadınların demografik ve obstetrik özellikleri

	Doğal Menozoz	Cerrahi Menozoz	p
<b>Yaş</b>	52.4 ± 4.6	51.7 ± 4.0	0.39
<b>Evlilik süresi (ay)</b>	371 ± 75	363 ± 80	0.59
<b>Menozoz süresi (ay)</b>	63.3 ± 50.8	85.6 ± 57.8	0.039
<b>Gravida</b>	3.9 ± 1.9	3.1 ± 1.3	0.025
<b>Parite</b>	2.5 ± 1.1	2.1 ± 0.8	0.034
<b>Abortus</b>	1.4 ± 1.4	1.0 ± 0.9	0.072
<b>Yaşayan</b>	2.3 ± 0.9	1.9 ± 0.9	0.057

Doğal ve cerrahi menozozlu kadınlar arasında boy, ağırlık, VKİ ve SHBG açısından fark yoktu (Tablo 3)

**Tablo 3.** Doğal ve cerrahi menozozlu kadınların vücut indeksleri ve SHBG düzeyleri

	Doğal Menozoz	Cerrahi Menozoz	p
<b>Boy (cm)</b>	159.8 ± 5.3	159.2 ± 4.4	0.54
<b>Ağırlık (kg)</b>	72.4 ± 11.1	72.4 ± 11.9	0.99
<b>VKİ*</b>	28.4 ± 4.1	28.5 ± 4.1	0.85
<b>SHBG (nMol/L)**</b>	45.8 ± 26.4	42.0 ± 22.4	0.45

\*VKİ: Vücut kitle indeksi

\*\*SHBG. Seks hormon bağlayıcı globulin

Beklendiği gibi, vücut ağırlığı VKİ'nin önemli bir belirleyicisiydi ( $r=0.909$ ;  $p<0.001$ ). Hem vücut ağırlığı ( $r=-0.217$ ;  $p=0.018$ ), hem de VKİ ( $r=-0.269$ ;  $p<0.001$ ) SHBG düzeyleri ile kuvvetli negatif korelasyonlar gösteriyordu. Aynı ilişkiler iki grup kadında ayrı ayrı değerlendirildiğinde, doğal menopozlu kadınlarda da benzer olarak izlendi. Bu grupta ayrıca menopozdan beri geçen süre ile vücut ağırlığının azaldığı gözlemlendi ( $r=-0.249$ ;  $p=0.023$ ).

Cerrahi menopoz grubunda, gerek vücut ağırlığı ( $r=-0.186$ ;  $p=0.29$ ), gerekse de VKİ ( $r=-0.183$ ;  $p=0.29$ ) ile SHBG arasındaki ilişki ortadan kalkıyor, ancak yaş ile SHBG arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon ortaya çıkıyordu ( $r=0.345$ ;  $p=0.043$ ). Bu grupta menopozdan beri geçen süre ile vücut ağırlığı arasında ise bir ilişki belirlenemedi ( $r=0.048$ ;  $p=0.78$ ).

SHBG üzerinde etkili olabilecek tüm değişkenler çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi. Oluşturulan modele SHBG ile anlamlı korelasyon gösteren vücut ağırlığı ve VKİ, doğal menopozlu grupta vücut ağırlığını etkilediği gözlenen menopoz süresi, cerrahi menopozlu grupta SHBG ile ilişkili bulunan yaş ve menopoz şekli girildi. Regresyon analizine göre SHBG düzeyleri üzerinde bağımsız etkili tek faktörün VKİ ( $B=-1.660$ ;  $p=0.003$ ) olduğu, menopoz şeklinin ise öneminin olmadığı belirlendi.

**Tablo 4.** Doğal ve cerrahi menopozlu kadınlarda hormon düzeyleri

	<b>Doğal Menopoz</b>	<b>Cerrahi Menopoz</b>	<b>p</b>
<b>Estradiol (pg/mL)</b>	17.3 ± 22.9	13.8 ± 5.4	0.38
<b>Prolaktin (ng/mL)</b>	7.4 ± 3.4	8.5 ± 3.3	0.10
<b>DHEAS (µg/dL)*</b>	115.0 ± 63.8	131.8 ± 54.8	0.18
<b>Androstendion (ng/mL)</b>	1.6 ± 1.5	1.9 ± 1.5	0.29
<b>Total testosteron (ng/dL)</b>	53.8 ± 22.1	54.3 ± 24.5	0.92
<b>Serbest testosteron (pg/mL)</b>	1.4 ± 1.3	1.0 ± 0.6	0.11
<b>FAI**</b>	5.3 ± 3.9	5.7 ± 3.7	0.58

\*DHEAS: Dehidroepiandrosteron sulfat

\*\*FAI: Serbest androjen indeksi (*free androgen index*)

Doğal ve cerrahi menopozlu kadınlar arasında androjenler, estradiol ve prolaktin düzeyleri açısından fark bulunmadı (Tablo 4).

Over ve adrenal kaynaklı tüm androjenlerin birbirleriyle ilişkileri araştırıldığında; total testosteron ve FAİ'nin tüm diğer androjenlerle, androstendion ile DHEAS'ın ise total testosteron ve FAİ ile korele olduğu saptandı. Serbest testosteronun ise sadece total testosteron ile anlamlı bir ilişki gösteriyordu (Tablo 5).

**Tablo 5.** Over ve adrenal kökenli androjenler arası korelasyon katsayıları [r] (p değerleri parantez içerisinde verilmiştir)

	<b>ST</b>	<b>FAİ</b>	<b>A</b>	<b>DHEAS*****</b>
<b>TT**</b>	0.299* (0.002)	0.649* (<0.001)	0.243* (0.009)	0.636* (<0.001)
<b>ST***</b>		0.188 (0.054)	0.014 (0.88)	0.144 (0.14)
<b>FAİ****</b>			0.274* (0.003)	0.436* (<0.001)
<b>A*****</b>				0.132 (0.16)

\*İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon

\*\*TT: Total testosteron

\*\*\*ST: Serbest testosteron

\*\*\*\*FAİ: Serbest androjen indeksi (*free androgen index*)

\*\*\*\*\*A: Androstendion

\*\*\*\*\*DHEAS: Dehidroepiandrosterone sulfat

Aynı değerlendirme iki grup kadın için ayrı ayrı yapıldığında, doğal menopozlu kadınlarda androjenler arasındaki ilişkilerin benzer şekilde devam ettiği gözlemlendi.

Cerrahi menopozlu grupta ise testosteron ve FAİ'nin diğer androjenlerle korelasyonları benzer şekilde devam ederken, ikisinin de androstendion ile ilişkisi ortadan kalkıyordu (sırasıyla,  $r=0.110$ ;  $p=0.53$  ve  $r=0.095$ ;  $p=0.59$ ). Bu



grupta DHEAS ile total testosteron arasındaki korelasyon güçlenirken ( $r=0.709$ ;  $p<0.001$ ), DHEAS ile serbest testosteron arasında da kuvvetli bir ilişki ortaya çıkıyordu ( $r=0.539$ ;  $p=0.002$ ).

Estradiol veya prolaktin düzeyleriyle diğer hormonlar arasında ise hiçbir korelasyon belirlenmedi (bulgular gösterilmedi).

Yaş, menopoz süresi, vücut ağırlığı, VKİ ve SHBG ile androjenler arasındaki olası korelasyonlar da araştırıldı. Vücut ağırlığı ve VKİ'nin total testosteron, FAİ ve androstendion ile doğru ilişkili olduğu saptandı. SHBG ve yaş ile androjen düzeyleri arasında herhangi bir ilişki belirlenmezken, menopozdan beri geçen süre ile total testosteronun azaldığı gözlemlendi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Yaş, menopoz süresi, vücut ağırlığı, VKİ ve SHBG ile androjenler arası korelasyon katsayıları [r] (p değerleri parantez içerisinde verilmiştir)

	TT**	ST***	FAİ****	A*****	DHEAS*****
<b>Yaş</b>	-0.097 (0.30)	-0.035 (0.72)	-0.117 (0.21)	0.005 (0.96)	-0.140 (0.13)
<b>Menopoz süresi</b>	-0.208* (0.026)	-0.138 (0.16)	-0.178* (0.054)	-0.111 (0.23)	-0.148 (0.11)
<b>Ağırlık</b>	0.180* (0.051)	0.168 (0.085)	0.282* (0.004)	0.197* (0.034)	0.040 (0.67)
<b>VKİ*****</b>	0.214* (0.020)	0.127 (0.20)	0.331* ( $<0.001$ )	0.192* (0.039)	0.139 (0.13)
<b>SHBG*****</b>	-0.055 (0.56)	-0.051 (0.61)	-0.583 ( $<0.001$ )	-0.134 (0.15)	-0.103 (0.27)

\*İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon

\*\*TT: Total testostere

\*\*\*ST: Serbest testosteron

\*\*\*\*FAİ: Serbest androjen indeksi (*free androgen index*)

\*\*\*\*\*A: Androstendion

\*\*\*\*\*DHEAS: Dehidroepiandrosterone sulfat

\*\*\*\*\*VKİ: Vücut kütle indeksi

\*\*\*\*\*SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin

Bulgular iki grup için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, doğal menopozlu kadınlarda vücut ağırlığı ve VKİ ile total testosteron, FAİ ve androstendion arasındaki korelasyonlar benzer şekilde sürüyordu. Bu grupta yaş ile total testosteron düzeylerinin de anlamlıya yakın azaldığı gözlemlendi ( $r=-0.209$ ;  $p=0.058$ ). Menopozdan sonra geçen süre ile total testosteron arasındaki ters ilişki de, aynı kuvvette ( $r=-0.209$ ) devam ediyor, ancak olgu sayısındaki azalma nedeniyle anlamlılığı azalıyordu ( $p=0.058$ ).

Buna karşın, cerrahi menopoz grubunda, gerek vücut ağırlığı ile total testosteron ( $r=0.100$ ;  $p=0.57$ ), FAİ ( $r=0.115$ ;  $p=0.51$ ) ve androstendion ( $r=0.167$ ;  $p=0.34$ ) arasındaki, gerekse VKİ ile total testosteron ( $r=0.136$ ;  $p=0.49$ ), FAİ ( $r=0.128$ ;  $p=0.46$ ) ve androstendion ( $r=0.118$ ;  $p=0.50$ ) arasındaki ilişkiler tamamen ortadan kalkıyordu.

Bu grupta yaş ile total testosteron arasında ilişki yoktu ( $r=0.117$ ;  $p=0.49$ ). Menopozdan sonra geçen süre ile total testosteron arasındaki ilişki de, korelasyon katsayısı artmakla beraber (azalan olgu sayısı nedeniyle) istatistiksel anlamlılığını kaybediyordu ( $r=-0.215$ ;  $p=0.20$ ). Buna karşın, menopozdan beri geçen süre ile FAİ arasındaki negatif korelasyon daha kuvvetliydi ( $r=-0.361$ ;  $p=0.033$ ).

Total testosteron düzeyleri üzerinde etkili olabilecek tüm faktörler, androstendion, DHEAS, yaş, menopoz süresi, vücut ağırlığı ve VKİ'nin dahil edildiği bir çoklu regresyon analizi ile araştırıldı. Oluşturulan modele göre total testosteronun bağımsız belirleyicileri androstendion ( $B=2.253$ ;  $p=0.039$ ), DHEAS ( $B=0.222$ ;  $p<0.001$ ) ve menopoz süresiydi ( $B=-0.064$ ;  $p=0.040$ ). Menopoz şeklinin bağımsız bir etkisi saptanmadı. FAİ için oluşturulan regresyon modelinde de sonuçlar benzerdi (bulgular gösterilmedi). Diğer taraftan, serbest testosteron düzeylerini belirleyici faktörlerini tanımlayabilecek istatistiksel olarak anlamlı bir regresyon modeli oluşturulamadı.

Yaş, menopoz süresi, vücut ağırlığı, VKİ ve SHGB ile estradiol veya prolaktin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (bulgular gösterilmedi).

Kadın cinsel fonksiyonlarının FSFI ile değerlendirilen altı alanının skorları birbirleriyle ve toplam skor ile ileri derecede korele bulundu (Tablo 7).

**Tablo 7.** Cinsel fonksiyon alanları arası korelasyon katsayıları [r]\*

	<b>Uyarılma</b>	<b>Lubrikasyon</b>	<b>Orgazm</b>	<b>Tatmin</b>	<b>Ağrı</b>	<b>Toplam</b>
<b>İstek</b>	0.693	0.532	0.598	0.692	0.338	0.736
<b>Uyarılma</b>		0.746	0.829	0.647	0.513	0.910
<b>Lubrikasyon</b>			0.714	0.747	0.553	0.859
<b>Orgazm</b>				0.841	0.494	0.896
<b>Tatmin</b>					0.497	0.918
<b>Ağrı</b>						0.695

\*Tüm alanlar için  $p < 0.001$

Cinsel fonksiyon alanları arasındaki aynı doğrusal ilişkiler doğal ve cerrahi menopoz grupları için de ayrı ayrı geçerliydi (bulgular gösterilmedi).

Doğal ve cerrahi menopoz grupları karşılaştırıldığında FSFI skorları cinsel fonksiyonun hiçbir alanında farklı değildi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Doğal ve cerrahi menopozlu cinsel fonksiyon alanları için FSFI skorları

	<b>Doğal Menopoz</b>	<b>Cerrahi Menopoz</b>	<b>p</b>
<b>İstek</b>	2.9 ± 1.1	2.8 ± 1.1	0.75
<b>Uyarılma</b>	3.2 ± 1.4	3.3 ± 1.4	0.92
<b>Lubrikasyon</b>	3.8 ± 1.7	3.3 ± 1.7	0.09
<b>Orgazm</b>	3.5 ± 1.8	3.1 ± 1.6	0.26
<b>Tatmin</b>	3.8 ± 1.7	3.8 ± 1.6	0.90
<b>Ağrı</b>	4.7 ± 1.8	4.3 ± 1.8	0.22
<b>Toplam skor</b>	22.1 ± 7.8	20.5 ± 7.9	0.32

Demografik ve obstetrik değişkenlerin cinsel fonksiyonlar ile ilişkileri değerlendirildiğinde, parite ile değilse de toplam gebelik sayısı ile cinsel istek arasında belirlenen negatif korelasyon dışında herhangi bir ilişki belirlenemedi (Tablo 9).

Sadece doğal menopozlu kadınlar ele alındığında, yaş, evlilik süresi ve parite cinsel fonksiyonlar ile ilişkili değilken, cinsel istek ile toplam gebelik sayısı arasındaki ters ilişkinin daha da kuvvetlendiği gözlemlendi ( $r=-0.265$ ;  $p=0.015$ ). Bununla birlikte bu grupta toplam gebelik sayısı, cinsellikten duyulan tatmin ( $r=-0.230$ ;  $p=0.036$ ) ve toplam skor ( $r=-0.221$ ;  $p=0.045$ ) ile de kuvvetli negatif korelasyonlar gösteriyordu.

**Tablo 9.** Demografik ve obstetrik özellikler ile cinsel fonksiyon alanları arası korelasyon katsayıları [r] (p değerleri parantez içerisinde verilmiştir)

	<b>Yaş</b>	<b>Evlilik süresi</b>	<b>Menopoz süresi</b>	<b>Gravida</b>	<b>Parite</b>
<b>İstek</b>	0.043 (0.62)	-0.126 (0.18)	0.068 (0.47)	-0.188* (0.041)	-0.116 (0.21)
<b>Uyarılma</b>	-0.045 (0.63)	-0.085 (0.36)	0.066 (0.48)	-0.132 (0.15)	-0.072 (0.44)
<b>Lubrikasyon</b>	-0.115 (0.22)	-0.009 (0.92)	-0.034 (0.71)	-0.087 (0.35)	-0.034 (0.72)
<b>Orgazm</b>	-0.015 (0.88)	-0.049 (0.60)	0.053 (0.57)	-0.133 (0.15)	-0.098 (0.29)
<b>Tatmin</b>	-0.031 (0.74)	-0.100 (0.28)	0.039 (0.67)	-0.149 (0.11)	-0.124 (0.18)
<b>Ağrı</b>	-0.021 (0.82)	0.033 (0.72)	-0.106 (0.25)	-0.015 (0.87)	0.032 (0.73)
<b>Toplam skor</b>	-0.039 (0.67)	-0.057 (0.54)	0.017 (0.86)	-0.137 (0.14)	-0.076 (0.41)

\*İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon

Cerrahi menopoz grubunda ise belirtilen demografik ve obstetrik değişkenler cinsel fonksiyonlarla hiçbir alanda ilişkili değildi. Gebelik sayısı ile cinsel istek arasındaki gözlenen ters ilişki de bu grupta tamamen ortadan kalkıyordu ( $r=0.023$ ;  $p=0.89$ ).

Vücut ağırlığı, VKİ ve SHBG'nin etkileri araştırıldığında bu değişkenler ile cinsel fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki belirlemedi (Tablo 10).

Aynı değerlendirme iki grup için ayrı ayrı yapıldığında, cerrahi menopozlu kadınlarda bulguların benzer olduğu görüldü. Doğal menopoz grubunda ise vücut ağırlığı ( $r=0.276$ ;  $p=0.011$ ) ve VKİ ( $r=0.226$ ;  $p=0.040$ ) ile cinsel istek arasında kuvvetli doğrusal ilişkiler belirlendi.

**Tablo 10.** Vücut indeksleri ve SHBG ile cinsel fonksiyon alanları arası korelasyon katsayıları [r] (p değerleri parantez içerisinde verilmiştir)

	<b>Ağırlık</b>	<b>VKİ*</b>	<b>SHBG</b>
<b>İstek</b>	0.173 (0.06)	0.154 (0.10)	0.042 (0.65)
<b>Uyarılma</b>	0.030 (0.75)	0.068 (0.46)	0.035 (0.71)
<b>Lubrikasyon</b>	0.020 (0.83)	-0.007 (0.94)	0.103 (0.27)
<b>Orgazm</b>	-0.034 (0.71)	-0.019 (0.84)	0.124 (0.18)
<b>Tatmin</b>	-0.044 (0.64)	-0.025 (0.79)	0.104 (0.26)
<b>Ağrı</b>	-0.012 (0.89)	0.011 (0.90)	0.053 (0.57)
<b>Toplam skor</b>	0.017 (0.86)	0.027 (0.78)	0.092 (0.32)

\*VKİ: Vücut kütle indeksi

Androjenler ile cinsel fonksiyonlar arası korelasyonlar araştırıldığında sadece FAİ ile cinsel istek ve uyarılma arasında anlamlı doğrusal ilişkiler tanımlandı. Aynı alanlarla total testosteron düzeyleri arasındaki korelasyonlar da anlamlıya yakındı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Androjenler ile cinsel fonksiyon alanları arası korelasyon katsayıları [r] (p değerleri parantez içerisinde verilmiştir)

	<b>TT**</b>	<b>ST***</b>	<b>FAI****</b>	<b>A*****</b>	<b>DHEAS*****</b>
<b>İstek</b>	0.177 (0.055)	0.051 (0.60)	0.205* (0.026)	0.057 (0.54)	0.015 (0.87)
<b>Uyarılma</b>	0.173 (0.061)	0.013 (0.89)	0.196* (0.033)	0.077 (0.41)	0.006 (0.95)
<b>Lubrikasyon</b>	0.120 (0.20)	0.069 (0.48)	0.110 (0.24)	0.092 (0.33)	0.020 (0.83)
<b>Orgazm</b>	0.115 (0.21)	0.027 (0.78)	0.113 (0.22)	0.031 (0.74)	-0.032 (0.73)
<b>Tatmin</b>	0.140 (0.13)	0.047 (0.63)	0.134 (0.15)	0.022 (0.81)	0.012 (0.90)
<b>Ağrı</b>	0.007 (0.94)	0.016 (0.87)	0.071 (0.44)	0.011 (0.90)	0.029 (0.76)
<b>Toplam skor</b>	0.147 (0.11)	0.044 (0.66)	0.167 (0.072)	0.055 (0.56)	0.009 (0.92)

\*İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon

\*\*TT: Total testosteron

\*\*\*ST: Serbest testosteron

\*\*\*\*FAI: Serbest androjen indeksi (*free androgen index*)

\*\*\*\*\*A: Androstendion

\*\*\*\*\*DHEAS: Dehidroepiandrosterone sulfat

Sadece doğal menopozlu kadınlar değerlendirildiğinde, total testosteron ile cinsel istek ( $r=0.244$ ;  $p=0.026$ ) ve uyarılma ( $r=0.251$ ;  $p=0.022$ ) arasındaki korelasyonlar istatistiksel anlamlılığa ulaşıyor, ayrıca bu hormon ile lubrikasyon ( $r=0.253$ ;  $p=0.021$ ) ve cinsel tatmin ( $r=0.242$ ;  $p=0.028$ ) alanlarıyla toplam skorda da ( $r=0.286$ ;  $p=0.009$ ) anlamlı ilişkiler ortaya çıkıyordu. Aynı grupta FAI, genelden farklı olarak sadece cinsel istek ( $r=0.236$ ;  $p=0.032$ ) ve uyarılma ( $r=0.249$ ;  $p=0.023$ ) ile değil, aynı zamanda tatmin ( $r=0.213$ ;  $p=0.053$ ) ve toplam skorla ( $r=0.250$ ;  $p=0.023$ ) da doğrusal ilişkili bulundu.

Cerrahi menopozlu kadınlarda ise androjenlerle cinsel fonksiyon alanları arasında tanımlanmış olan tüm ilişkiler kayboluyordu.

Ne genel olarak, ne de doğal ve cerrahi menopoz grupları için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, estradiol ve prolaktin ile cinsel fonksiyonların hiçbir alanı ilişkili bulunmadı (bulgular gösterilmedi).

Cinsel fonksiyonların çeşitli alanları üzerinde bağımsız belirleyici etkileri olan faktörleri tanımlamak için çoklu regresyon modelleri kullanıldı. Cinsel istek için oluşturulan modele toplam gebelik sayısı, vücut ağırlığı, VKİ, total testosteron, FAİ ve menopoz şekli girildi. Total testosteronun belirleyicileri olan androstendion, DHEAS ve menopoz süresi ile FAİ'nin belirleyicisi olan SHBG de modele dahil edildi. Bu modele göre cinsel isteğin bağımsız belirleyicileri FAİ (B=0.098; p=0.003), SHBG (B=0.011; p=0.027) ve toplam gebelik sayısı (B=-0.109; p=0.050) olarak tanımlandı. Menopoz şeklinin bağımsız bir belirleyiciliği saptanmadı.

Benzer bir modele göre cinsel uyarılmanın bağımsız belirleyicileri FAİ (B=0.133; p=0.001), SHBG (B=0.013; p=0.028) ve kısmen de menopoz süresi (B=0.004; p=0.098) olarak belirlendi. Menopoz şeklinin bağımsız bir belirleyiciliği yoktu.

Lubrikasyonun alanının bağımsız belirleyicileri olan FAİ (B=0.116; p=0.020) ve SHBG (B=0.016; p=0.031) ile beraber menopoz şekli de cinsel fonksiyonların bu boyutu üzerinde istatistiksel anlamlılığa yakın rol oynuyordu (B=0.577; p=0.088).

Orgazm boyutunun bağımsız belirleyicileri de FAİ (B=0.129; p=0.013) ve SHBG (B=0.020; p=0.012) olarak tanımlanırken, menopoz şeklinin etkisi bulunmadı.



Cinsellikten duyulan tatmin de FAİ (B=0.125; p=0.010) ve SHBG (B=0.018; p=0.016) tarafından belirlenirken menopoz şekli etkisizdi.

Cinsel fonksiyonların ağırlı boyutunu tanımlayacak istatistiksel anlamlı bir regresyon modeli ise geliştirilemedi.

Yukarıdaki alanların FSFI ile belirlenen toplam skoru da yine FAİ (B=0.681; p=0.003) ve SHBG (B=0.088; p=0.012) tarafından belirlenirken, menopoz şeklinin etkisi saptanmadı.

Olgular toplam FSFI skoruna göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldıklarında, cinsel fonksiyon bozukluğu olan (n=60) ve olmayan (n=58) kadınların demografik ve obstetrik özelliklerinde fark saptanmadı (Tablo 12).

**Tablo 12.** Cinsel fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan kadınların demografik ve obstetrik özellikleri

	Cinsel Fonksiyon Bozukluğu		
	Var	Yok	p
<b>Yaş</b>	52.4 ± 4.1	52.0 ± 4.7	0.65
<b>Evlilik süresi (ay)</b>	375 ± 82	362 ± 70	0.34
<b>Menopoz süresi (ay)</b>	70.7 ± 52.8	69.2 ± 55.1	0.89
<b>Gravida</b>	3.7 ± 1.8	3.6 ± 1.8	0.70
<b>Parite</b>	2.4 ± 1.0	2.3 ± 1.1	0.46
<b>Abortus</b>	1.3 ± 1.4	1.3 ± 1.2	0.97
<b>Yaşayan</b>	2.3 ± 1.0	2.2 ± 0.9	0.65

Bu gruplar arasında vücut ağırlığı, VKİ ve SHGB düzeyleri açısından da fark yoktu (Tablo13).

**Tablo 13.** Cinsel fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan kadınların vücut indeksleri ve SHBG düzeyleri

	Cinsel Fonksiyon Bozukluğu		
	Var	Yok	p
<b>Ağırlık (kg)</b>	72.0 ± 11.7	73.7 ± 10.9	0.43
<b>VKI*</b>	28.2 ± 4.1	28.8 ± 4.1	0.41
<b>SHBG (nMol/L)**</b>	41.0 ± 18.5	48.5 ± 30.4	0.11

\*VKİ: Vücut kitle indeksi

\*\*SHBG. Seks hormon bağlayıcı globulin

Cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda total testosteron düzeyleri fonksiyon bozukluğu olmayanlardan anlamlı olarak düşükken, gruplar arasında diğer hormonlar açısından farklılık belirlenmedi (Tablo 14).

Toplam FSFI skoruna göre doğal menopozlu 83 kadının 37'sinde (%44.6), cerrahi menopozlu 35 kadının ise 23'ünde (%65.7) cinsel fonksiyon bozukluğu saptandı. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.036).

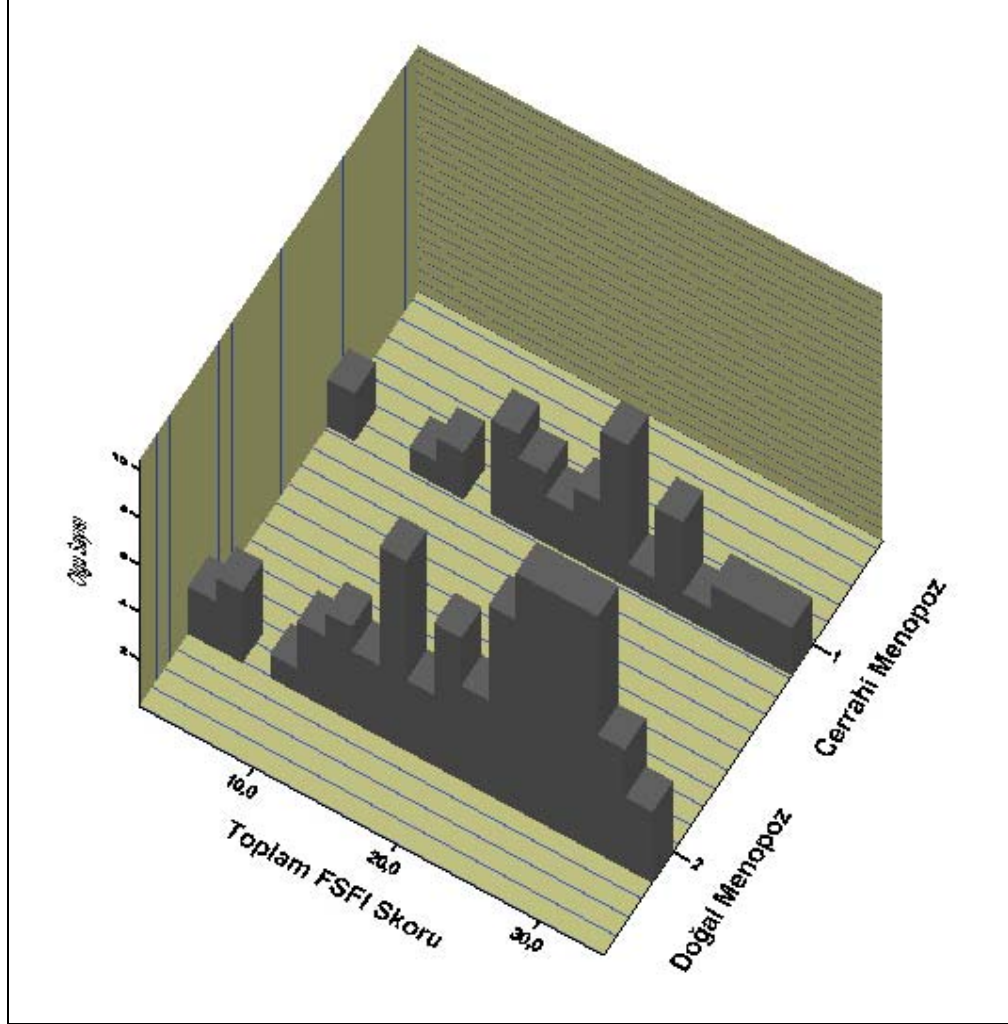
**Tablo 14.** Cinsel fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan kadınlarda hormon düzeyleri

	Cinsel Fonksiyon Bozukluğu		
	Var	Yok	p
<b>Estradiol (pg/mL)</b>	17.4 ± 23.0	15.0 ± 15.2	0.52
<b>Prolaktin (ng/mL)</b>	7.7 ± 3.3	7.7 ± 3.6	0.99
<b>DHEAS (µg/dL)*</b>	119.2 ± 52.9	120.8 ± 69.8	0.89
<b>Androstendion (ng/mL)</b>	1.6 ± 1.2	1.8 ± 1.8	0.61
<b>Total testosteron (ng/dL)</b>	49.3 ± 21.0	58.8 ± 23.6	0.022
<b>Serbest testosteron (pg/mL)</b>	1.2 ± 1.0	1.4 ± 1.3	0.43
<b>FAİ**</b>	5.0 ± 2.9	5.9 ± 4.5	0.11

\*DHEAS: Dehidroepiandrosteron sulfat

\*\*FAİ: Serbest androjen indeksi (*free androgen index*)

Toplam FSFI skoru ortalamaları doğal ve cerrahi menopoz gruplarında farklı olmadığı halde, belirlenmiş bir eşik değere göre cinsel fonksiyon bozukluğu tanısı alan kadınlara cerrahi menopoz grubunda daha sık rastlanması daha detaylı olarak irdelendiğinde, bu iki grupta toplam FSFI skorlarının farklı şekilde kümelendiği gözlemlendi (Şekil 4).



**Şekil 4.** Doğal ve cerrahi menopozlu kadınlarda toplam FSFI skorlarının dağılımı

Toplam FSFI skoruna göre cinsel fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan kadınları ayırt edebilecek bağımsız değişkenler lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Oluşturulan ilk modele cinsel fonksiyon bozukluğu sıklığını

etkilediği gösterilmiş olan menozp şekli ve iki grup arasında düzeyleri farklı bulunmuş olan total testosteron girildi. Bu model gerek menozp şeklinin ( $B=-0.923$ ;  $p=0.033$ ), gerekse total testosteronun ( $B=0.021$ ;  $p=0.023$ ) cinsel fonksiyon bozukluğunun bağımsız belirleyicileri olduğunu ortaya koyuyordu.

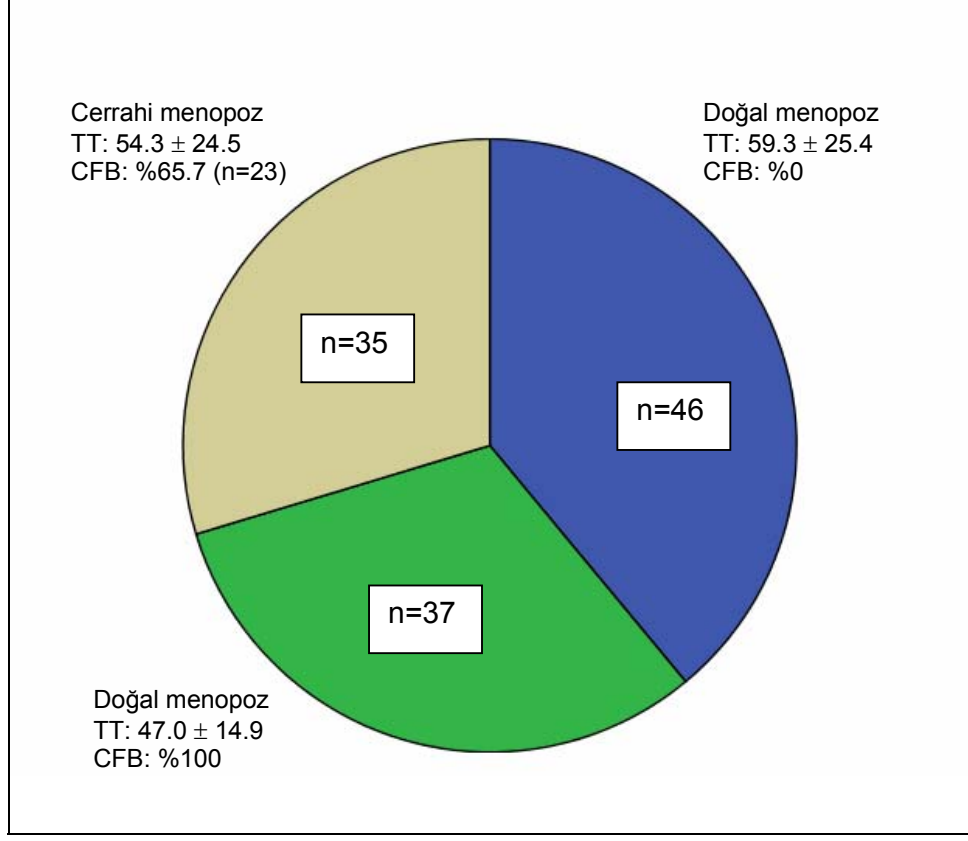
Oluşturulan bu lojistik regresyon modeline cinsel fonksiyon bozukluğuna etkili olabilecek diğer değişkenler de eklenerek başka faktörlerin olası etkileri araştırıldı. Özellikle doğal menozplu kadınlarda cinsel fonksiyonlar ile ilişkili bulunan toplam gebelik sayısı, vücut ağırlığı ve VKİ ile total testosteron düzeylerini etkilediği gösterilmiş olan yaş, menozp süresi, androstendion ve DHEAS modele eklendiğinde hiçbirinin cinsel fonksiyon bozukluğunu belirlemede bağımsız bir etkisi olmadığı görüldü.

Lojistik regresyon analizi ile total testosterondan bağımsız belirleyici değeri ortaya konulmuş olan menozp şeklinin cinsel fonksiyonları nasıl etkileyebileceği araştırıldı. Bu amaçla menozp şekli regresyon modelinden çıkarıldı. Yeni modelde testosteronun yerini koruduğu ( $B=0.037$ ;  $p=0.004$ ), menozp şeklinin yerini ise DHEAS'ın ( $B=-0.009$ ;  $p=0.046$ ) aldığı görüldü.

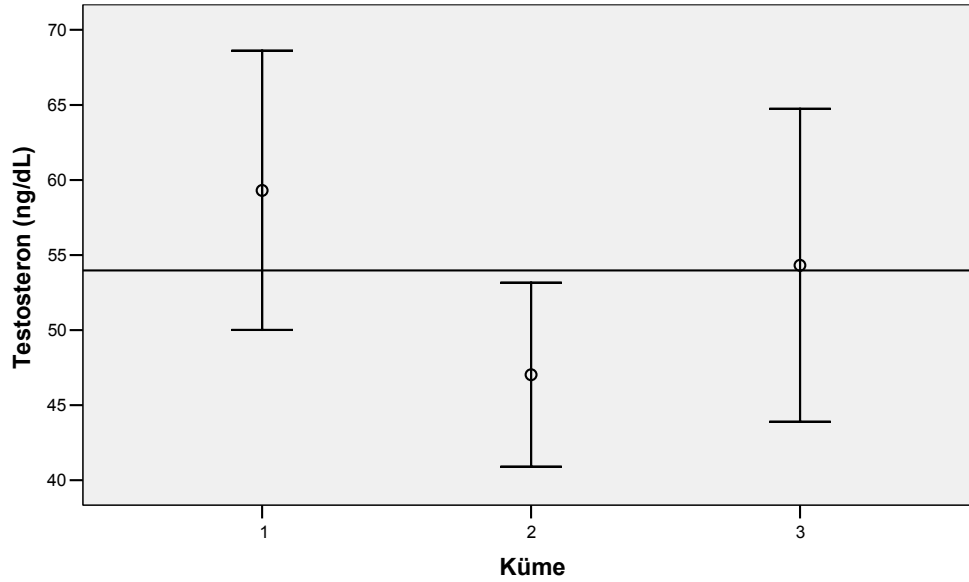
Küme analizi ile cinsel fonksiyon bozukluğu, menozp şekli ve total testosteron düzeylerine göre üç grup kadın belirlendi (şekil 5).

Doğal menozpda olan ilk iki gruptaki kadınlara total testosteron düzeyleri birbirlerinden anlamlı olarak farklıydı ( $p=0.014$ ) (şekil 6).

Cerrahi menozpda olan kadınlardan oluşan üçüncü grupta cinsel fonksiyon bozukluğu olan 23 ve olmayan 12 kadın yer alıyordu. Bu iki alt grup tüm demografik ve obstetrik değişkenler, vücut yapısı indeksleri ve hormonal değerleri açısından karşılaştırıldılar. Ancak cinsel fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan cerrahi menozplu kadınlara ayırt edecek bir farklılık belirlenemedi (bulgular gösterilmedi).



**Şekil 5.** Cinsel fonksiyon bozukluğu, menopoz şekli ve total testosteron düzeylerine göre küme analizi (TT: total testosteron [ng/dL]; CFB: cinsel fonksiyon bozukluğu)



**Şekil 6.** Cinsel fonksiyon bozukluğu, menopoz şekli ve total testosterona göre oluşturulan kümelerde total testosteron düzeyleri

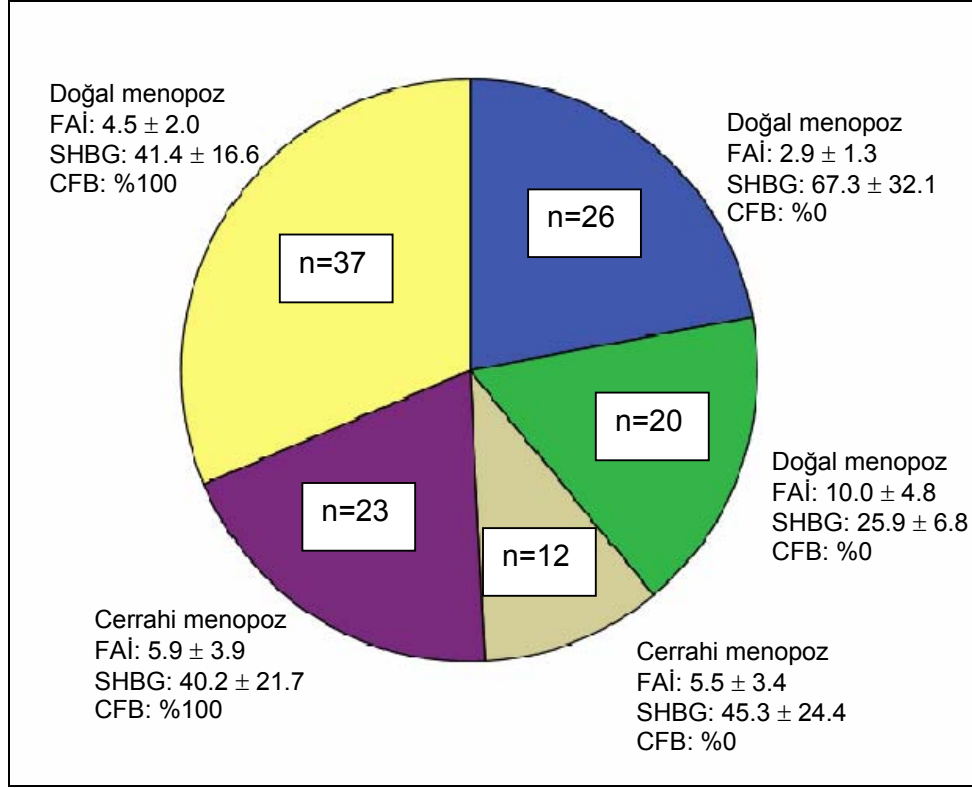
Menopoz şekli ve total testosteronu içeren ilk lojistik regresyon modeline, toplam FSFI skorunun bağımsız belirleyicileri oldukları çoklu regresyon analizi ile gösterilmiş olan FAİ ve SHBG de dahil edildiklerinde total testosteron bağımsız değerini kaybediyordu. İlk modelden ( $R^2=0.083$ ) daha kuvvetli olan ( $R^2=0.132$ ) bu ikinci modele göre, cinsel fonksiyon bozukluğunun bağımsız belirleyicileri menopoz şekli ( $B=-0.986$ ;  $p=0.028$ ), FAİ ( $B=0.236$ ;  $p=0.005$ ) ve SHBG ( $B=0.036$ ;  $p=0.006$ ) olarak belirlendi.

Oluşturulan bu ikinci lojistik regresyon modeline de diğer değişkenler eklenerek cinsel fonksiyon bozukluğuna etkili olabilecek başka olası faktörler araştırıldı. Ancak yaş, menopoz süresi, toplam gebelik sayısı, vücut ağırlığı, VKİ, androstendion ve DHEAS'ı içeren bu değişkenlerden hiçbirinin cinsel fonksiyonlar üzerinde bağımsız bir etkisi belirlenemedi.

Bu modelde FAİ'nin değeri SHBG'e bağlıydı. SHBG modelden çıkarılınca FAİ'nin yerini testosteron alıyor ( $B=0.036$ ;  $p=0.005$ ); menopoz şekli yerini korurken ( $B=-0.854$ ;  $p=0.054$ ), DHEAS da, istatistiksel anlamlılığa yakın bir değerle, modele dahil oluyordu ( $B=-0.008$ ;  $p=0.081$ ).

Menopoz şekli lojistik regresyon modelinden çıkartıldığında da başka hiçbir faktörün bu değişkenin yerini almadığı görüldü. Ancak menopoz şekliyle birlikte SHBG de modelden çıkarıldığında, modele giren değişkenler FAİ'nin yerini alan total testosteron ( $B=0.037$ ;  $p=0.004$ ) ve DHEAS ( $B=-0.009$ ;  $p=0.046$ ) oluyordu.

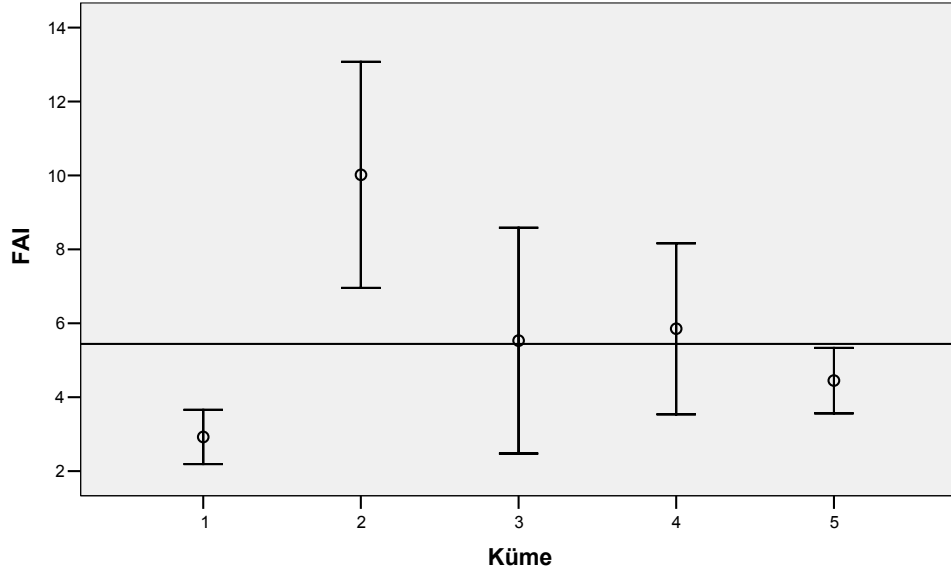
Küme analizi ile cinsel fonksiyon bozukluğu, menopoz şekli ile FAİ ve SHBG düzeylerine göre beş grup kadın belirlendi (Şekil 7).



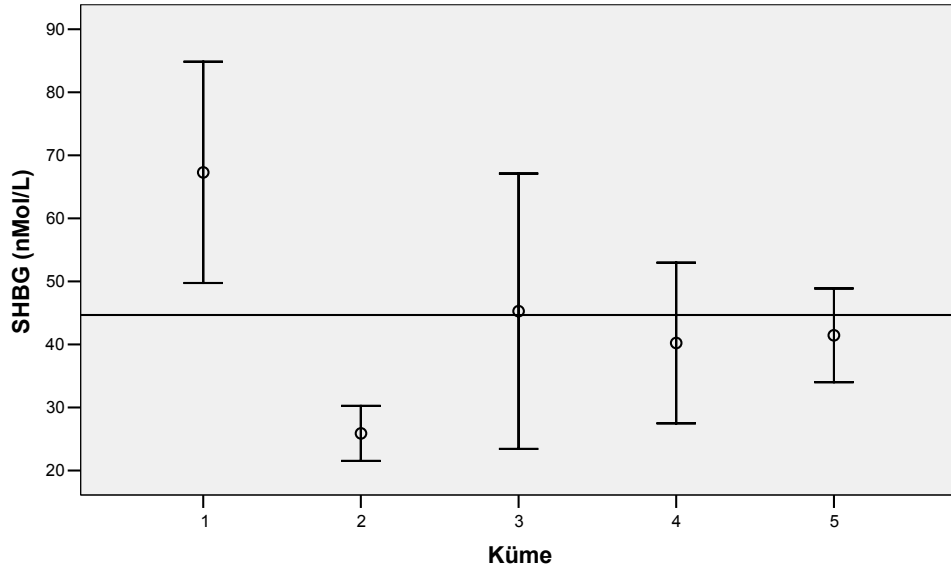
**Şekil 7.** Cinsel fonksiyon bozukluğu, menopoz şekli ile FAİ ve SHBG düzeylerine göre küme analizi (FAİ: serbest androjen inseksi – *free androgen index*; SHBG: seks hormon bağlayıcı globulin [nMol/L]; CFB: cinsel fonksiyon bozukluğu)

Tümü doğal menopozda olan 1., 2. ve 5. gruptaki kadınların FAİ düzeyleri birbirlerinden anlamlı olarak farklıydı. 2. grubun FAİ düzeyleri 1. ( $p < 0.001$ ) ve 5. gruptan ( $p = 0.001$ ) daha yüksek, 5. grubun düzeyleri ise 1. gruptan daha yüksekti ( $p = 0.006$ ) (Şekil 8).

Bu gruplardaki SHBG düzeyleri de birbirlerinden anlamlı olarak farklıydı. 2. grubun SHBG düzeyleri 1. ( $p < 0.001$ ) ve 5. gruptan ( $p = 0.011$ ) daha düşük, 5. grubun düzeyleri ise 1. gruptan daha düşüktü ( $p < 0.001$ ) (Şekil 9).



**Şekil 8.** Cinsel fonksiyon bozukluğu, menopoz şekli ile FAİ ve SHBG düzeylerine göre oluşturulan kümelerde FAİ düzeyleri (FAİ: serbest androjen inseksi – *free androgen index*);



**Şekil 9.** Cinsel fonksiyon bozukluğu, menopoz şekli ile FAİ ve SHBG düzeylerine göre oluşturulan kümelerde SHBG (SHBG: seks hormon bağlayıcı globulin)



Tümü doğal menopozda olmak üzere 1. grupta düşük FAİ ve yüksek SHBG düzeylerine sahip, cinsel fonksiyon bozukluğu olmayan 26 kadın, 2. grupta yüksek FAİ ve düşük SHBG düzeylerine sahip, cinsel fonksiyon bozukluğu olmayan 20 kadın ve 5. grupta ortalama FAİ ve SHBG düzeylerine rağmen cinsel fonksiyon bozukluğu olan 37 kadın yer alıyordu. Özellikle düşük FAİ düzeylerine rağmen cinsel fonksiyon bozukluğu olmayan 1. gruptaki ve ortalama FAİ ve SHBG düzeylerine rağmen cinsel fonksiyon bozukluğu olan 5. gruptaki kadınların özelliklerini daha iyi tanımlamak için bu gruplar tüm demografik ve obstetrik değişkenler, vücut yapısı indeksleri ve hormonal değerleri açısından karşılaştırıldılar.

2. grupta yer alan yüksek FAİ düzeylerine sahip ve cinsel fonksiyon bozukluğu olmayan kadınların total testosteron, androstendion ve DHEAS düzeyleri diğer gruplardan yüksekti. 1. grupta yer alan ve düşük FAİ düzeylerine rağmen cinsel fonksiyon bozukluğu olmayan kadınlarla 5. grupta yer alan ve ortalama FAİ ve SHBG düzeylerine rağmen cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlar arasında androjen düzeyleri açısından fark yoktu. Karşılaştırılan diğer değişkenlerde de, bu gruplar arasında gözlenen cinsel fonksiyon bozukluğu farklılığını açıklayabilecek başka bir farka rastlanmadı (bulgular gösterilmedi).

Tümü cerrahi menopozda olmak üzere 3. grupta cinsel fonksiyon bozukluğu olmayan 12, 4. grupta ise cinsel fonksiyon bozukluğu olan 23 kadın yer alıyordu. Bu kadınlar arasında FAİ ( $p=0.77$ ) ve SHBG ( $p=0.62$ ) düzeyleri açısından fark yoktu (Şekil 7 ve 8). Bu iki grup kadın cinsel fonksiyon bozuklukları açısından etkili olası değişkenleri tanımlayabilmek için tüm demografik ve obstetrik değişkenler, vücut yapısı indeksleri ve hormonal değerleri açısından karşılaştırıldılar. Ancak cinsel fonksiyon bozukluğu olan cerrahi menopozlu kadınları ayırt edecek bir farklılık belirlenemedi (bulgular gösterilmedi).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Histerektomi sık uygulanan bir operasyondur ve A.B.D.'nde tüm major cerrahi girişimler arasında sıklık açısından ikinci sırada yer alır (181). Altmış yaşına kadar kadınların yaklaşık üçte birinin histerektomi geçirdikleri bilinmektedir (182). Histerektomilerin çoğunluğu benign patolojiler için uygulanmakla beraber, over kanserine karşı profilaktik amaçlı bilateral salpingo-ooforektomi de operasyona sıklıkla eşlik eder (183). Diğer yandan histerektomiyle birlikte salpingo-ooforektomiye karar vermekte hasta yaşının önemli bir rol oynadığı izlenmektedir. A.B.D.'de histerektomilerin 40 yaşından önce %37'sine, 40 yaşından sonra ise %68'ine bilateral salpingo-ooforektominin eşlik ettiği gözlenmektedir (184). Bu konudaki güncel öneriler de, overlerin 45 yaşından önce korunmasının, özellikle 50 yaşından sonra ise çıkarılmasının daha uygun olduğu yönündedir (185).

Kadın cinselliği açısından bakıldığında, premenopozal dönemde olan kadınlarda ooforektomi yapılmasının cinsel fonksiyonları ciddi şekilde etkileyeceği görüşü tartışmasız kabul görmektedir (78,166). Bu görüş premenopozal dönemde uygulanacak ooforektomi ile over kaynaklı estrogenlerin tamamen ortadan kalkmasına ek olarak testosteron ve androstendion düzeylerinin de %50 azaldığı bilgisine dayanmakta ve daha genç yaştaki kadınlarda overlerin korunması yönündeki önerilerle bağdaşmaktadır (146).

Postmenopozal ooforektomin cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri konusundaki görüşler ise tartışmalıdır. Menopoz sonrası dönemde overlerin önemli bir endokrin organ olmaktan çıktığı görüşü ile paralellik gösteren ve daha ileri yaşlardaki kadınlarda overlerinin histerektomi sırasında çıkartılmasını uygun gören güncel öneriler postmenopozal overlerin kadın cinselliği üzerindeki olası etkilerini yok saymaktadır. Ooforektomi sonrası cinsel fonksiyonların cerrahi öncesi döneme göre önemli bir gerileme

göstermediğini savunan çeşitli yayınlar da bu görüşü desteklemektedir (100-102,157,159,160,170,171,185).

Buna karşın menopoz sonrası dönemde overlerin çıkarılmasının kan testosteron düzeylerinde %50 oranında azalmaya neden olduğu dikkate alındığında , postmenopozal ooforektomin cinsel fonksiyonları etkilemesi de olasıdır (113,114,119,131). Gerçekten de Shifren ve ark. , Nathorst-Böös ve ark. , Mazer ve ark., Rhodes ve ark. , Kikku ve ark. gibi çok sayıdaki araştırmacı postmenopozal ooforektominin cinsel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerini vurgulamışlardır (148,151,152,153,156,166).

Bizim çalışmamız ise bu konuda ilginç veriler sağlamış ve menopoz şeklinin cinsel fonksiyonlar üzerine androjenlerden bağımsız etkisini ortaya koymuştur. Ancak cinsel fonksiyonları değerlendirmek için kullandığımız FSFI skorları, istatistiksel verilemede sürekli bir değişken olarak ele alındığında, doğal ve cerrahi menopoz grupları arasında ne cinsel fonksiyonların bu yöntem ile değerlendirilen altı alanında, ne de toplam skorda bir fark ortaya çıkmamaktadır. Diğer taraftan, cinsel fonksiyonların sağlamlığı literatür önerilerine uygun bir eşik değer kullanılarak sınıflandırıldığında, FSFI skorunun 23'ün altında olmasıyla tanımlanan cinsel fonksiyon bozukluğu varlığına cerrahi menopoz grubunda daha sık rastlanmaktadır (179). Menopoz şeklinin cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin farklı istatistiksel yaklaşımlarla değerlendirilmesi ile farklı sonuçlara ulaşılması ise iki şekilde yorumlanabilir.

Birinci olasılık, cinsel fonksiyon bozukluğunun skorlarla tanımlanamayacak bir klinik durum olduğudur. Detaylı bir psiko-seksüel değerlendirme (Şekil 3) cinsel fonksiyon bozukluğu tanısını ortaya koyar veya reddeder (27). Buna karşılık, geniş çaplı klinik araştırmaların daha az emek ve zaman harcanarak yürütülebilmesi amacıyla geliştirilmiş olan skora sistemleri ise cinsel fonksiyon bozukluğuna yönelik çeşitli girişimlerin etkilerini, girişim öncesi ve sonrasındaki skorları karşılaştırarak değerlendirmeye olanak tanıyabilir ve

cinsel fonksiyonlardaki değişiklikleri ortaya koymayı hedefleyen uzunlamasına çalışmalar için özellikle uygun olabilir (48). Ancak bizimkine benzer kesitsel çalışmalarda grupların karşılaştırılması için tanının, cinsel fonksiyon bozukluğu varlığı veya yokluğu ile konması daha uygun olabilir. Klinik tanı ile uyumları zaten ancak %70-80 dolaylarında olan skrolama sistemleri ham şekilleriyle kullanıldıklarında, grupların sadece ortalamaları ile karşılaştırılmalarına olanak tanılır ve değerlendirilen gruplar içerisinde yer alan spesifik kümelenmeleri ortaya koyamazlar (44).

İkinci olasılık ise, kullanılan istatistiksel yöntemlerin doğal ve cerrahi menoz grupları arasında cinsel fonksiyon bozuklukları arasında aslında var olmayan bir farkı var olarak göstermesidir. Ancak şekil 4'n incelenmesinden de kolaylıkla anlaşılabileceği gibi toplam FSFI skorları bu iki grup kadında gerçekten de farklı dağılımlar göstermektedir. Cerrahi menoz grubunda daha yaygın bir dağılım izlenirken, doğal menoz grubunda daha yüksek FSFI skorlarında bir kümelenme ortaya çıkmaktadır. Toplam FSFI skorlarında iki grup arasında izlenen bu dağılım farkı, grupların FSFI skorlarının ortalamalarının basitçe karşılaştırılması ile ortaya konulamamakta, ancak gruplar arasındaki cinsel fonksiyon bozukluğu oranları arasındaki farka istatistiksel anlamlı olarak yansımaktadır.

Kullanılan daha kuvvetli istatistiksel yöntemler de, sınıflandırılmış FSFI skorlarına göre tanımlanan cinsel fonksiyon bozuklukları ile menoz şekli arasındaki ilişkiyi rtememektedir. Bu yöntemlerin en etkilileri arasında yer alan regresyon analizleri, incelenen bağımlı değişkenin istatistiksel anlam taşıyan bağımsız belirleyicilerini ortaya koyar ve bağımlı değişken ile tesadüfen ilişkili bulunan diğer faktörleri dışlar. Bu alışma, bağımlı değişken olarak belirlenen cinsel fonksiyon bozukluğunu tanımlayabilecek faktörleri ortaya koymak için oluşturulan tüm lojistik regresyon modellerinde, menoz şeklinin, androjen düzeyleriyle bir arada ve bağımsız olarak yer aldığını ortaya koymaktadır.

Cinsel fonksiyonları androjenlerden bağımsız olarak etkilediği ortaya konulmuş olan menopoz şeklinin olası etki mekanizması, diğer bir deyişle cerrahi menopozun cinsel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerinin hangi yollarla ortaya çıkabileceği eldeki veriler çerçevesinde detaylı olarak araştırılmıştır. Bu amaçla bu çalışmada dikkate alınan ve iki grup kadın arasında farklılık gösterebilecek tüm değişkenler ve bu değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri gözden geçirilmiştir.

Özetlenecek olursa, değerlendirmeye alınan çeşitli demografik verilerden yaşın gruplar arasında farklı olmadığı, ancak toplam gebelik ve doğum sayılarının doğal menopoz grubunda daha yüksek, menopoz süresinin ise cerrahi menopoz grubunda daha uzun olduğu görülmektedir (Tablo 2). Vücut yapısı indeksleri ve SHBG düzeyleri ile androjenler de dahil olmak üzere hiçbir hormonun düzeyi ise gruplar arasında farklı bulunmamıştır (Tablo 3 ve 4).

Bu değişkenlerden toplam doğum sayısının, çoklu regresyon modelinde cinsel fonksiyonların istek boyutu üzerinde –androjenlerle birlikte– bağımsız bir etken olarak rol oynadığı, ancak lojistik regresyon modellerinde, FSFI skorlarına göre tanımlanan cinsel fonksiyon bozukluğu varlığını belirlemede etkin olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmada cerrahi menopoz grubunda doğal menopoz grubundan daha uzun olan menopoz süresinin de cinsel fonksiyonları etkileyebileceği düşünülebilir. Cerrahi menopoz grubumuzdaki kadınların histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi geçirdikleri andaki menopozal durumları özellikle sorgulanmamıştır. Ancak bu kadınların çalışmaya katıldıkları anda ortalama 51.7 yaşında oldukları ve ortalama 86 aydır adet görmediklerinden yola çıkılarak, menopoza girdiklerinde ortalama 44.6 yaşında olmaları nedeniyle önemli bir kısmının premenopozal dönemde iken cerrahi menopoza girdikleri akla gelmektedir. Özellikle premenopozal dönemde ooforektomi uygulamalarının cinsel fonksiyonları daha ciddi bir şekilde

etkileyebileceği kabul edilmektedir (78,166). Bununla birlikte, cinsel fonksiyon bozukluğunun, tedavi edilmediğinde, kendiliğinden düzelmeyeceği, hatta ilerleyici olduğu bilinmektedir (3). Bu durumda, menopoz grubumuz içerisinde premenopozal dönemde iken ooforektomi geçiren kadınların da yer alması cinsel fonksiyon bozukluklarına bu grubun genelinde doğal menopoz grubuna göre daha sıklıkla rastlanmasını açıklayabilir. Ancak pre- ve postmenopozal ooforektominin etkilerinin karşılaştırılması çalışmamız amaçları arasında yer almadığından, elimizdeki bulgularla bu konu daha detaylı irdelenemez. Öte yandan sadece cerrahi menopozda olan kadınlar dikkate alındığında , bu grup içerisinde cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlarla olmayanlar arasında ne yaş, ne de menopoz süreleri açısından bir fark saptanmamıştır (Şekil 7). Bununla birlikte geliştirilen lojistik regresyon modellerinde de menopoz süresinin cinsel fonksiyon bozukluğunun bağımsız belirleyicileri arasında yer bulamadığı gözlenmektedir.

Diğer taraftan, bu çalışmada menopoz süresi birçok değişken ile de ilişkili bulunmuştur. Doğal menopoz grubunda menopoz süresi uzadıkça vücut ağırlığının azaldığı izlenmektedir. Vücut ağırlığı ise –bu çalışmada da olduğu gibi– VKİ'nin temel belirleyicisidir. Vücut ağırlığı ve VKİ ile SHBG düzeyleri arasındaki ters ilişki ise literatürde net olarak tanımlanmış ve bizim çalışmamızın doğal menopoz kolunda da ortaya konulmuştur (133,176). VKİ artışının insülin rezistansına yol açacağı ve artan insülin düzeyleri üzerinden karaciğerde SHBG sentezini baskılayabileceği bilinmektedir (133,136,174,186,187). Diğer yandan insülin düzeylerindeki yükselme, overde tanımlanmış olan insülin-IGF (insülin benzeri büyüme faktörü – *insulin-like growth factor*) sistemi üzerinden androjen sentezinde artışa neden olabilir (188,189,190). Çalışmamıza katılan doğal menopozlu kadınlarda da testosteron, FAİ ve androstendion düzeylerinin vücut ağırlığı ve VKİ ile doğru orantılı olarak arttığı belirlenmiştir.

Bu bilgiler çerçevesinde, doğal menopoz grubumuzda menopoz süresinin uzaması ile birlikte (azalan vücut ağırlığı üzerinden) over kökenli

androjenlerin azalması, SHBG düzeylerinin ise yükselmesi beklenebilir. Gerçekten de, testosteron düzeylerinin belirleyicilerini ortaya koymak için oluşturduğumuz çoklu regresyon modeli, DHEAS ve androstendion gibi testosteron prekürsörleri ile birlikte menopoza süresinin testosteron üzerindeki bağımsız etkisini ortaya koymaktadır. Menopoz süresinin bu etkisi bahsedildiği şekilde vücut ağırlığı üzerinden dolaylı olarak ortaya çıkabilir veya doğrudan menopoza süresine paralel olarak değişen yaşın androjen düzeylerine etkisinden kaynaklanabilir. Yaş ile over kaynaklı androjenlerin sentezi arasındaki ilişki tartışmalı olmakla beraber, menopozun over kökenli androjenlerden özellikle androstendionun yapımında ciddi bir azalmaya neden olduğu kabul görmekte , androstendion düzeylerinin sonraki yıllarda, daha düşük bir hızla da olsa, azalmaya devam edeceği öne sürülmektedir (102,113,114,115). Neredeyse tümüyle adrenal kökenli olan DHEAS yapımının ise yaşla önemli ölçüde gerilediği ve düzeylerinin menopozdan bağımsız olarak azaldığı bilinmektedir (103,130,139). Öte yandan, over veninden yapılan direkt ölçümlere göre, over kaynaklı testosteron sentezinin menopoz sonrası dönemde geçen yıllarla çok fazla değişmediği, ancak periferik kan testosteron düzeylerinin, daha çok prekürsörlerindeki azalmaya bağlı olarak, bir miktar düşebileceği savunulmaktadır(104,115,116, 118,119,128,141,145). Bizim çalışmamız da doğal menopozlu kadınlarda artan yaş ve ilerleyen menopoz süresi ile testosteron düzeylerinde bir azalmayı ortaya koymaktadır.

Menopoz süresinin testosteron düzeylerine etkisi sadece yaşla azalan androstendion ve DHEAS düzeyleri üzerinden ortaya çıkıyor ise, birbirine bağımlı tüm bu değişmelerin regresyon analizinde bir arada ve bağımsız olarak yer almaması beklenir. Dolayısıyla bulgularımız menopoz süresinin testosteron düzeylerine etkisinin androjenik prekürsörler üzerinden değil, direkt olarak over kökenli testosteron üzerinden ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu etki doğrudan over kaynaklı testosteron yapımının yaşın etkisiyle azalmasından kaynaklanabileceği gibi, dolaylı olarak, doğal menopoz grubumuzda menopoz süresiyle azaldığı belirlenmiş olan vücut

ağırlığının (muhtemelen insülin-IGF sistemi üzerinden) testosteron sentezini etkilemesine de bağlı olabilir. Bununla birlikte, bu doğrudan veya dolaylı olası etkiler ancak benzer şekilde planlanan ve aynı anda over veninde testosteron düzeylerini de ölçümleyen bir çalışma ile ortaya konulabilir.

Cerrahi menopoza grubunda ise yaş ile testosteron düzeyleri arasındaki ilişki ortadan kalkmakta, bu grupta yaşın yerini menopoza süresi almaktadır. Bu bulgu kolaylıkla açıklanabilir. Cerrahi menopozda testosteronun tek kaynağı adrenal kökenli androjenik prekürsörler, özellikle de DHEAS'dir. Bu çalışmada da, doğal menopoza grubunda testosteron ve FAİ düzeyleri androstendion ve DHEAS ile ileri derecede ilişkili bulunmuş, ancak önemli bir androstendion kaynağı olan overlerin çıkarıldığı cerrahi menopoza grubunda testosteron ve FAİ düzeylerinin androstendion ile ilişkisinin kaybolduğu, buna karşın DHEAS ile olan korelasyonlarının kuvvetlendiği izlenmiştir. Cerrahi menopoza grubunda testosteron kaynağını oluşturan adrenal androjenlerin zamanla azaldıkları bilinmektedir. Ancak zamanın bu etkisini, fonksiyonları ilerleyen yaştan etkilenebilecek bir over dokusunun yokluğunda, yaş tam olarak yansıtamayabilir. Bunun yerine, zamanın androjen sentezine olumsuz etkisini, adrenallerin testosteron üretiminin tek kaynağını olarak kaldıkları andan itibaren geçen süre, diğer bir deyişle menopoza süresi daha doğru olarak tanımlayabilir.

Cerrahi menopoza grubunda, doğal menopoza grubundan farklı olarak, menopoza süresi ile vücut ağırlığı arasında bir ilişki belirlenmemiştir. Bu grupta, yukarıda açıklandığı gibi, testosteron düzeyleri ile menopoza süresi arasındaki ilişki sürmekle beraber, total testosteron, FAİ veya androstendion düzeyleri ile vücut ağırlığı ve VKİ arasında bir ilişki de tanımlanamamıştır. Artan vücut ağırlığının androjenler üzerine etkisi, VKİ artışına bağlı insülin rezistansının yarattığı hiperinsülinizmin over kökenli androjen sentezini uyarmasına bağlı ise, overleri olmayan bir grupta böyle bir ilişkinin beklenemeyeceği de açıktır.



Anlaşılması daha zor olan ise çalışmamızın SHBG ile ilgili bulgularıdır. Doğal menopoz grubunda menopoz süresi ile vücut ağırlığında ortaya çıkan azalmanın insülin duyarlığında bir artışa neden olması, buna bağlı olarak da SHBG düzeylerinde bir yükselme beklenebilir. Ek olarak, testosteronun SHBG düzeylerini baskıladığı bilinmektedir (174,175). Menopoz süresinin uzamasına paralel olarak testosteronun da azalmasıyla birlikte SHBG düzeylerinde bir artış özellikle beklenebilir. Ancak doğal menopoz grubumuzda öngörülen bu bağlantılar tanımlanamamış ve SHBG ile ne menopoz süresi, ne de testosteron düzeyleri arasında bir ilişki belirlenememiştir. Öte yandan, menopoz sonrası dönemde büyük kısmı androjenlerin periferik dönüşümünden kaynaklanan estrojenlerin SHBG yapımını arttırdığı bilinmektedir (191-193). Bu nedenle SHBG düzeylerinde beklenen artışın ortaya çıkmamasından estrojenlerin eksikliği de sorumlu olabilir. Ancak bu çalışmada estrojenlerle SHBG arasında da bir ilişki belirlenememiş ve çoklu regresyon analizimizin sonucunda da, SHBG düzeylerinin istatistiksel anlamlı tek belirleyicisinin VKİ olduğu ortaya konulmuştur.

Cerrahi menopoz grubunda ise SHBG, literatür verileri ile de uyumlu olarak , yaş ile doğrusal ilişkili bulunmuştur (113,131,177). Bu grupta ilginç olan nokta ise, SHBG ile vücut ağırlığı veya VKİ arasında bir korelasyon saptanamamış olmasıdır. Bu negatif bulgu sadece olgu sayımızın yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak overleri çıkarılmış olan bu gruptaki kadınlarda, bulgular overlerin SHBG yapımı ve metabolizması üzerine olası etkileri de dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Sluijmer ve ark over veninde SHBG düzeylerini periferden daha düşük olarak ölçmüşler ve GnRH agonisti uygulaması ile SHBG düzeylerinde bir artış gözlenmesini overlerin SHBG'i metabolize edebileceği doğrultusunda yorumlamışlardır (119). Gerçekten, prostat ve endometrium gibi bazı dokuların SHBG'i kullandıkları bilinmektedir (194,195).

Diğer taraftan over kökenli hormonlar, vücut ağırlığı ve VKİ'nin karaciğerde SHBG sentezine (insülin rezistansı üzerinden ortaya çıktığı düşünülen) etkilerini modifiye edebilirler (70,133,174,175). Ancak bu etki için hormonların biyoyararlanımları ve karaciğerden geçiş etkileri önemli görünmektedir. Örneğin oral estrogen tedavisi SHBG'de artışa neden olurken, aynı etki transdermal estrogen replasmanı ile gözlenmez (191). Benzer şekilde, SHBG düzeyleri oral testosteron tedavisi ile baskılanır , ancak transdermal testosteron replasmanından etkilenmez (91,148). Doğal ve cerrahi menopoş gruplarımızda androjen düzeyleri benzer olarak bulunmuş olsa da, doğal menopoşta overlerden direkt olarak salgılanan testosteron ile cerrahi menopoşta DHEAS'ın periferik dönüşümünden kaynaklanan testosteronun karaciğerde SHBG sentezine etkileri benzer olmayabilir.

Doğal menopoş grubunda overlerin varlığı, doğrudan veya dolaylı yollardan tartıştığımız bu olası baskılayıcı etkileriyle, bu grupta menopoş süresinde uzamaya bağlı olarak beklenen SHBG artışını engellemiş olabilir. Buna karşın, bu inhibisyonun ortadan kalkması (DHEAS'ın periferik dönüşümünden kaynaklanan testosteronun karaciğere etkisi over venine direkt olarak salınan testosterondan farklı ise), cerrahi menopoş grubunda yaş ile SHBG düzeyleri arasında beklenen ilişkinin kolaylıkla tanımlanmasına da olanak sağlamış olabilir.

SHBG ile ilişkili bulguların değerlendirilmesi ve bu bulgularda doğal ve cerrahi menopoş grupları arasındaki farklılıkların irdelenmesi bu çalışmanın sonuçlarını değerlendirmek açısından son derece önemli görünmektedir. Cinsel fonksiyon bozukluklarına etki eden değişkenleri tanımlamak için oluşturulan tüm regresyon modellerinde SHBG bağımsız bir belirleyici olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bağlayıcı globulinin azalması testosteronun serbest fraksiyonunu arttıracak ve cinsel fonksiyonlara olumlu olarak yansıtılabileceği için, SHBG'nin regresyon modellerine girmesi şaşırtıcı olmayabilir. İlginç olan nokta ise regresyon modellerinde SHBG'nin korelasyon katsayısının pozitif olması, diğer bir deyişle beklendiği gibi azalmasının değil, artışının cinsel

fonksiyonlarda iyileşmeye işaret etmesidir. Bu proteinin cinsel fonksiyonlar ile ilişki bir santral etkisi tanımlanmış olmadığına göre, bu durum cinsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkili olan, ancak çalışmamızda dikkate almadığımız bir başka değişkenin regresyon analizlerinde yerini SHBG'ne bıraktığını akla getirmektedir.

İkinci bir ilginç nokta ise, hesaplanmasında SHBG'nin kullanıldığı FAİ ile SHBG'nin kendisinin aynı regresyon modelinde (menopoz şekli ile birlikte) bağımsız değişkenler olarak bir arada yer almalarıdır. Bu bulgu SHBG'nin FAİ'ni tanımlamanın ötesinde bir değer taşıdığı şeklinde yorumlanabilir. Diğer taraftan FAİ, SHBG olmaksızın tek başına değer taşımamakta ve SHBG regresyon modeline dahil edilmediğinde FAİ de modelden çıkararak yerini total testosterona bırakmaktadır. Menopoz şeklinin de yer almaya devam ettiği bu yeni modeldeki bir diğer ilginç nokta ise SHBG'nin çıkarıldığı modele DHEAS'ın dahil olmasıdır. Ancak bu modelde DHEAS, yerini aldığı SHBG gibi, beklenmedik yönde davranmakta ve negatif korelasyon katsayısı nedeniyle cinsel fonksiyonlarda bozulmaya işaret etmektedir.

Oysa DHEAS, GH (büyüme hormonu – *growth hormone*)-IGF-IGFBP (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein – *insulin-like growth factor binding protein*) aksındaki gerilemeye bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yaşlanma sürecini engellediği savunulan bir hormondur (70,196). DHEAS eksikliği belirlenmiş olan olgularda hormonun replasmanının enerji düzeyinde, genel iyilik halinde, konsantrasyon ve kognitif fonksiyonlar ile libidoda düzelmeye sağladığı rapor edilmiştir (197-201). IGF düzeylerini arttırdığı ve IGFBP-1 düzeylerini baskıladığı bilinen DHEAS protein koruyucu ve insülin azaltıcı etkilere sahiptir (197,198,202,203). Bu nedenle, DHEAS insülin üzerinden SHGB düzeylerini etkiliyor olabilir. Böyle bir ilişkinin varlığında, SHBG'nin dışlandığı regresyon modellerinde yerini DHEAS'a bırakması olasıdır. Ancak tartışılan bu ilişkilerin kesin olarak ispatlanması ancak GH-IGF-IGFBP aksını da değerlendirmeye alan benzer bir çalışma ile mümkün olabilecektir.

Son bir ilginç nokta ise cinsel fonksiyon bozukluklarını tanımlamak için geliştirdiğimiz regresyon modellerinin ikincisi olan ve FAI, SHBG ve menopoz şeklini içeren modelden, yukarıda belirtildiği gibi, SHBG çıkarıldığında, testosteron ve menopoz şekliyle birlikte modele (SHBG'nin yerine) dahil olan DHEAS'ın, testosteron ve menopoz şeklini içeren ilk modelimizden menopoz şekli çıkarıldığında da bu değişkenin yerini almasıdır. Değişikliğe uğrayan bu modelde de DHEAS, yerini tuttuğu cerrahi menopoz şekli gibi, cinsel fonksiyonlarda kötüleşmeye işaret eder şekilde, negatif bir korelasyon katsayısına sahip görünmektedir.

Diğer bir deyişle DHEAS, SHBG'nin dışlandığı ikinci modelde SHBG'nin yerini tuttuğu, menopoz şeklinin dışlandığı ilk modelde ise menopoz şekline işaret ettiği için yer alır görünmektedir. Yukarıdaki önerilerden ikincisinin doğru olabilmesi için cerrahi menopozlu kadınlarda DHEAS düzeylerinin doğal menopoz grubundan daha yüksek olması gerekir. Gruplar arasında böyle bir fark gerçekten de göze çarpmakla beraber, bu çalışmada istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır (Tablo 4). Diğer taraftan bu fark, gruplar arası basit karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, diğer değişkenleri de dikkate alan regresyon analizi gibi daha kuvvetli istatistiksel yaklaşımlar kullanıldığında ortaya çıkıyor olabilir. Bu konunun netliğe kavuşturulması ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmayı kolaylaştıracak daha geniş çalışma grupları ile mümkün olabilecektir.

Diğer taraftan, DHEAS düzeyleri cerrahi menopoz grubunda gerçekten yüksekse, bu bulgunun açıklanabilmesi gerekir. Bilateral salpingo-ooforektomi sonrası erken dönem çalışmalar, farklı görüşler de olmakla beraber DHEAS düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğuna işaret etmektedir (119,204,205,206). Uzun dönemde ise etkiler netleşmemiştir. DHEAS'ın tek düzenleyicisinin ACTH olmadığı ve seks steroidlerinin DHEAS düzeylerini etkileyebileceği bilinmektedir (206-211). Ancak steroid hormonların etkileri konusunda görüşler çelişkilidir. Estrojenlerin fizyolojik dozlarda 17,20 liyaz aktivasyonu veya 3 $\beta$ -HSD

inhibisyonu yoluyla DHEAS'ı arttıracabilecekleri, ancak farmakolojik dozlarda adrenal androjen yapımını baskılayabilecekleri savunulmuştur (191,210-216). Androjenlerin ise adrenaller için genel olarak androtrofik oldukları kabul görmektedir (217,218). Öte yandan over kaynaklı estrojenler ve androjenlerin ani olarak azaldığı cerrahi menopoza durumunda adrenallerin vereceği yanıt bilinmemektedir.

Ekzojen estrojenlerin adrenal androjenleri baskılamasıyla ilişkili olarak dopaminerjik nöronlar üzerinden biyoaktif ACTH'da azalma, prolaktin biyoyararlanımında azalma, varlığı tartışmalı olan CASH'de (kortikal adrenal stimüle edici hormone – *cortical adrenal-stimulating hormone*) azalma veya adrenalde var olduğu gösterilmiş olan seks steroid reseptörleri üzerinden 17-hidroksilaz inhibisyonu ve zona retikularis'in ACTH'ya duyarlılığında azalma gibi tezler öne sürülmüştür (105,142,219,220). Adrenal androjenlerle ilişkili negatif veya pozitif bir hipofizer feed-back mekanizması tanımlanmış ve CASH'in varlığı ispat edilmiş olmasa da, over kökenli steroidlerin cerrahi menopoza ile aniden ortaya kalkmasının yukarıda belirtilenlerin tam tersi bir mekanizma ile adrenal androjenlerde bir artışa izin vermeyeceği de ispatlanmış değildir. Perimenopozal geçiş dönemi boyunca takip edilen kadınlarda DHEAS'ın 42-50 yaşları arasında azaldığı, ancak 50-54 yaşlarında arasında tekrar bir artış gösterdiği bildirilmiştir (221). DHEAS düzeylerinde perimenopozal geçiş dönemindeki maymunlarda da ortaya konulmuş olan bu artış gonadal-adrenal bir etkileşimi akla getirmekte ve menopozda seks steroidlerinin baskısının ortadan kalkmasının adrenal kökenli androjenlerde bir artışa izin verebileceğini düşündürmektedir(222). Öte yandan, cerrahi menopozda over kökenli estrojenler ve androjenlerin bir arada azalmasına bağlı olarak artacak olan LH'nin (luteinizan hormon – *luteinizing hormone*) adrenallerde varlığı ispatlanmış olan LH reseptörleri üzerinden –adrenal fetal zon örneğinde olduğu gibi– adrenal androjen yapımını stimüle etmesi de bir diğer olasılıktır (99,223,224). Cerrahi menopozu takip eden yıllarda DHEAS düzeylerinde zamanla ortaya

çıkabilecek çeşitli değişiklikler ancak olguların cerrahi menopoza dan itibaren prospektif olarak takip edildikleri bir çalışma ile ortaya konulabilir.

Zamana bağlı bir değişiklik de testosteron düzeyleri için geçerli olabilir. Cerrahi menopoza nın testosteron düzeylerinde %50'ye varan oranlarda azalmaya neden olduğu , ancak doğal ve cerrahi menopoza nın kadınlarda ilk aşamada ortaya çıkan bu farkın beş yıllık bir sürenin sonunda kapandığı bilinmektedir (113,114,119,131,225). Bir yandan geçen sürede doğal menopoza nın grupta over yaşlanmasına bağlı androjen sentez azalmasını, diğer yandan da cerrahi menopoza nın grupta adrenal androjenlerin sentezinde kompensatris bir artışı akla getiren bu bilgiyle uyumlu olarak, bizim çalışmamız da ortalama olarak altı yıla yakın bir süredir menopoza nın olan olgularımızda iki grup arasında testosteron düzeylerinde bir fark olmadığına işaret etmektedir.

Çalışmamız sonucunda doğal ve cerrahi menopoza nın gruplarımızda testosteron da dahil olmak üzere değerlendirmeye alınan hiçbir hormonda – daha önceden tartışılan ilişkiler haricinde– bir farklılık ortaya konulamamış olsa da, iki grup arasında cinsel fonksiyon bozukluğu oranlarındaki fark açıkça görülmektedir. Bu durum ise akla cerrahi menopoza nın neden olan operasyonun (hormonal değişikliklerden bağımsız) olası direkt etkilerini getirmektedir.

Uterusun en azından kadınların bir kısmında orgazm fizyolojisinde rol oynayabileceğini ve histerektomide serviksin korunmasının özellikle önem taşıyabileceğini, cerrahi sırasında uygulanan paraservikal diseksiyonun genital bölgenin innervasyonunu olumsuz etkileyebileceğini veya cerrahi sonrasında vaginanın kılmasını postoperatif dönemde ağrıya neden olabileceğini savunan görüşler cerrahinin olası direkt etkilerini dikkate almayı gerektirmektedir (154-156,226-229).

Karşıt görüşte olanlar ise supraservikal histerektomi veya endometrial ablasyon ile kıyaslandığında total histerektominin cinsel fonksiyonları

olumsuz etkilemediğini , genital bölgenin innervasyonunu sağlayan otonom sinirlerin uterosakral ve kardinal ligamentlerin, histerektomide etkilenen medial kısımlarından çok, özellikle orta ve lateral üçte birlik kısımlarında yer aldığını ve genital patolojilere bağlı olarak daha önceden var olan dispareninin cerrahi ile giderilmesinin cinsel fonksiyonları olumlu etkileyebileceğini ileri sürmektedirler (153,158,230,231,232). İstenmeyen gebelik olasılığının histerektomi sonrası ortadan kalkmasının da cinsel aktivitenin sonuçlarından duyulan korkudan kaynaklanan kaçınma halini ortadan kaldıracağı savunulmuştur (233). Bizim çalışmamızın doğal menopoza grubunda da, toplam gebelik sayısı cinsel fonksiyonların istek boyutunu belirleyen çoklu regresyon analizinde olumsuz bir belirleyici olarak ortaya çıkmaktadır. Bu analizde doğum sayısının bir önem taşıması, cinsel fonksiyonlar açısından önemli olan gebeliklerin doğumla sonuçlanması planlanmayanlar olduğunu düşündürmektedir.

Bununla birlikte cerrahinin etkileri tüm kadınlarda benzer olmayabilir. Operasyon öncesi şiddetli pelvik ağrısı olan bir kadın cerrahi sonrası rahatlarlarken, operasyon öncesinde cinsel fonksiyonlarıyla ilişkili herhangi bir şikayeti olmayan ve örneğin disfonksiyonel kanama için cerrahi geçiren bir kadın (uygulanan cerrahinin ve komplikasyonlarının olası katkıları ile) operasyon sonrası cinsel fonksiyon bozukluğu sergileyebilir. Bu nedenlerle, sadece cerrahinin cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri irdelenecek ise, planlanacak çalışmanın kadının cerrahi öncesi cinsel fonksiyonlarını, cerrahinin endikasyonlarını ve uygulanan cerrahinin özellikleri ile komplikasyonlarını dikkate alması gerekir.

Çalışmamız cerrahi ile ilişkili tartışmalı noktaları değerlendirmek için tasarlanmış olmasa da, cerrahi menopozun kendisinin cinsel fonksiyon bozuklukları ile ilişkisini açıkça ortaya koymaktadır. Ancak bulgularımız androjenlerin cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini de yadsımamakta, hatta doğrulamaktadır. Daha yüksek total testosteron düzeylerinin, özellikle doğal

menopoz grubunda, cinsel fonksiyonlarda bir iyilik haliyle paralellik gösterdiği ortaya konulmuştur.

Androjenlerin klinik etkilerinin değerlendirilmesinde sadece total testosteron düzeyleri yerine, total testosteronla birlikte SHBG düzeylerinin veya serbest testosteronla birlikte SHBG düzeylerinin veya total ve serbest testosteron düzeylerinin bir arada ele alınmasının daha doğru yorumlara olanak tanıyacağı savunulmuştur (234). Bizim çalışmamızda da FAİ ve SHBG'nin birlikte değerlendirilmesinin cinsel fonksiyon bozukluklarını öngörmekte tek başına total testosteron düzeylerinden daha değerli olduğu izlenmektedir. FAİ testosteron etkisinin güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilirken , serbest testosteron düzeylerinde farklı yöntemlerle elde edilen sonuçlarla bu hormonun ölçümü için altın standart kabul edilen *equilibrium dializi* sonuçları arasında tutarsızlıklar belirlenmiştir (235,236,237). Serbest testosteron ölçümü için sıklıkla kullanılan *analog ligand* yöntemi ile elde edilen sonuçların *equilibrium dializi* ile elde edilen sonuçlardan belirgin olarak daha düşük olduğu gösterilmiş ve klinik kullanım için serbest testosteron yerine FAİ ölçümlerinin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (168,236,237,238). Bizim çalışmamızda da total testosteron veya FAİ ile ulaşılan sonuçların hiçbirisine serbest testosteron ölçümleri ile ulaşmak mümkün olmamıştır.

Androjen aktivitesi ne şekilde tanımlanırsa tanımlansın, çalışmamızın da gösterdiği gibi, cinsel fonksiyonlarının sağlığı menopoz şekli ve androjen ölçümleri ile öngörülemeyen bir grup kadın hala ortada kalmaktadır. Ortalama değerlere uyan androjen düzeylerine rağmen cinsel fonksiyon bozukluğu sergileyen kadınlar buna örnektir (Şekil 7). Benzer şekilde, tümü cerrahi menopozda olmakla birlikte, cinsel fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan kadınları ayırt etmekte de androjen ölçümleri yetersiz kalmaktadır (Şekil 7).

Cinsel fonksiyonlar üzerinde en önemli etkenlerin cerrahi öncesi dönemde cinsel fonksiyonların durumu, çiftler arasındaki ilişkinin sağlamlığı, genel anlamda fiziksel ve ruhsal sağlık, yaşama ait stresler ve maddi zorluklar



olduğu dikkate alındığında, cinsel fonksiyon bozuklukları üzerinde etki gösterebilecek faktörleri bütün boyutlarıyla tanımlamak amacıyla planlanacak bir çalışmanın bu değişkenlerin tümünü değerlendirmeye alması gerektiği ortaya çıkmaktadır(4,6,31,49,51,53-55,165,239) .

Sonuç olarak bu çalışmada:

1. Doğal menopozla karşılaştırıldığında cerrahi menopozlularda cinsel fonksiyon bozukluğuna daha sık rastlanmıştır.
2. Cerrahi menopozlu kadınlarda testosteron düzeyleri ile cinsel fonksiyon bozuklukları arasında bir ilişki saptanmamıştır.
3. Doğal menopozlu kadınlarda testosteron düzeylerindeki azalmanın cinsel fonksiyon bozukluklarında artışla birliktelik gösterdiği görülmüştür.
4. SHBG'nin etkilerinin ve (özellikle cerrahi menopoz grubunda) DHEAS'ın öneminin daha fazla araştırılması gerektiği ortaya konulmuştur.

## EK-1

### Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi [*Female Sexual Function Index*] (KCFİ [*FSFI*])\*

Hasta No \_\_\_\_\_

Tarih \_\_\_\_\_

UYGULAMA: Bu sorular sizin son 4 hafta içerisinde cinsel duygularınız ve cevaplarınız ile ilişkilidir. Lütfen sorulara mümkün olduğunca en dürüst ve kesin bir şekilde cevap veriniz. Cevaplarınız kesinlikle gizli tutulacaktır. Soruları cevaplarırken aşağıdaki tanımlamaları dikkate alınız:

Cinsel aktivite okşama, önsevişme, mastürbasyon veya vajinal ilişkiyi içerebilir.

Cinsel ilişki penisin vajinaya girişi olarak tanımlanır.

Cinsel uyarı bir eş ile önsevişme, kendi kendini uyarı (mastürbasyon) veya cinsel fantaziler gibi durumları içerir.

#### HER SORU İÇİN SADECE BİR KUTUYU İŞARETLEYİNİZ.

Cinsel arzu veya ilgi cinsel bir deneyim yaşama, kendini bir eşin cinsel uyarılarına duyarlı hissetme veya seks hakkında düşünme veya fantaziler kurma gibi duyguları içerir.

1. Son 4 hafta içerisinde, ne **sıklıkla** cinsel bir arzu veya ilgi hissettiniz?

- Her zaman veya hemen hemen her zaman (5)
- Çoğu zaman (sürenin yarısından fazlasında) (4)
- Bazen (sürenin yaklaşık yarısında) (3)
- Birkaç defa (sürenin yarısından azında) (2)
- Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman (1)

---

(\*) Rosen RC, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther 2000; 26: 191-208.

2. Son 4 hafta içerisinde cinsel arzu veya ilgi **derecenizi** nasıl tarif edersiniz?

- Çok yüksek (5)
- Yüksek (4)
- Orta (3)
- Zayıf (2)
- Çok zayıf veya hiç (1)

Cinsel uyarılma cinsel heyecanın hem fiziksel, hem de dşümsel boyutlarını içeren bir duygudur. Cinsel organlarda bir sıcaklık duygusu veya ürperme, ıslanma veya kas kasılmalarını içerebilir.

3. Son 4 hafta içerisinde cinsel aktivite veya ilişki sırasında kendinizi ne **sıklıkla** cinsel olarak uyarılmış hissettiniz?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Her zaman veya hemen hemen her zaman (5)
- Çoğu zaman (sürenin yarıdan fazlasında) (4)
- Bazen (sürenin yaklaşık yarısında) (3)
- Birkaç defa (sürenin yarıdan azında) (2)
- Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman (1)

4. Son 4 hafta içerisinde cinsel aktivite veya ilişki sırasında cinsel olarak uyarılma **derecenizi** nasıl tarif edersiniz?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Çok yüksek (5)
- Yüksek (4)
- Orta (3)
- Zayıf (2)
- Çok zayıf veya hiç (1)

5. Son 4 hafta içerisinde cinsel aktivite veya ilişki sırasında cinsel olarak uyarılacağınıza **güveniniz** ne kadardı?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Çok yüksek (5)
- Yüksek (4)
- Orta (3)
- Zayıf (2)
- Çok zayıf veya hiç (1)

6. Son 4 hafta içerisinde cinsel aktivite veya ilişki sırasında hissettiğiniz cinsel uyarılma (heyecan) ne **sıklıkla** tatminkardı?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Her zaman veya hemen hemen her zaman (5)
- Çoğu zaman (sürenin yarısından fazlasında) (4)
- Bazen (sürenin yaklaşık yarısında) (3)
- Birkaç defa (sürenin yarısından azında) (2)
- Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman (1)

7. Son 4 hafta içerisinde cinsel aktivite veya ilişki sırasında ne **sıklıkla** ıslandınız?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Her zaman veya hemen hemen her zaman (5)
- Çoğu zaman (sürenin yarısından fazlasında) (4)
- Bazen (sürenin yaklaşık yarısında) (3)
- Birkaç defa (sürenin yarısından azında) (2)
- Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman (1)

8. Son 4 hafta içerisinde cinsel aktivite veya ilişki sırasında ıslanmak ne kadar **zordu**?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Son derece zor veya imkansız (1)
- Çok zor (2)
- Zor (3)
- Biraz zor (4)
- Zor değil (5)

9. Son 4 hafta içerisinde ıslaklığınızı cinsel aktivite veya ilişkinin sonuna kadar ne sıklıkla **sürdürebildiniz**?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Her zaman veya hemen hemen her zaman (5)
- Çoğu zaman (sürenin yarısından fazlasında) (4)
- Bazen (sürenin yaklaşık yarısında) (3)
- Birkaç defa (sürenin yarısından azında) (2)
- Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman (1)

10. Son 4 hafta içerisinde ıslaklığınızı cinsel aktivite veya ilişkinin sonuna kadar sürdürebilmeniz ne kadar **zordu**?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Son derece zor veya imkansız (1)
- Çok zor (2)
- Zor (3)
- Biraz zor (4)
- Zor değil (5)

11. Son 4 hafta içerisinde cinsel bir uyarı veya ilişki yaşadığınızda, ne **sıklıkla** orgazm oldunuz?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Her zaman veya hemen hemen her zaman (5)
- Çoğu zaman (sürenin yarısından fazlasında) (4)
- Bazen (sürenin yaklaşık yarısında) (3)
- Birkaç defa (sürenin yarısından azında) (2)
- Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman (1)

12. Son 4 hafta içerisinde cinsel bir uyarı veya ilişki yaşadığınızda, orgazm olmanız ne kadar **zordu**?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Son derece zor veya imkansız (1)
- Çok zor (2)
- Zor (3)
- Biraz zor (4)
- Zor değil (5)

13. Son 4 hafta içerisinde cinsel aktivite veya ilişki sırasında orgazma ulaşabilmeniz ne kadar **tatminkardı**?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Çok tatminkar (5)
- Nispeten tatminkar (4)
- Yarı yarıya tatminkar ve tatminkar değil (3)
- Nispeten tatminkar değil (2)
- Hiç tatminkar değil (1)

14. Son 4 hafta içerisinde cinsel aktivite sırasında eşinizle aranızdaki duygusal yakınlık ne kadar **tatminkardı**?

- Cinsel aktivite yok (0)
- Çok tatminkar (5)
- Nispeten tatminkar (4)
- Yarı yarıya tatminkar ve tatminkar değil (3)
- Nispeten tatminkar değil (2)
- Hiç tatminkar değil (1)

15. Son 4 hafta içerisinde eşinizle aranızdaki cinsel birliktelik ne kadar **tatminkardı**?

- Çok tatminkar (5)
- Nispeten tatminkar (4)
- Yarı yarıya tatminkar ve tatminkar değil (3)
- Nispeten tatminkar değil (2)
- Hiç tatminkar değil (1)

16. Son 4 hafta içerisinde cinsel hayatınızın genelde ne kadar **tatminkar** olduğunu düşünüyorsunuz?

- Çok tatminkar (5)
- Nispeten tatminkar (4)
- Yarı yarıya tatminkar ve tatminkar değil (3)
- Nispeten tatminkar değil (2)
- Hiç tatminkar değil (1)

17. Son 4 hafta içerisinde cinsel ilişki sırasında ne **sıklıkla** rahatsızlık veya ağrı hissettiniz?

- Cinsel ilişki yok (0)
- Her zaman veya hemen hemen her zaman (1)
- Çoğu zaman (sürenin yarısından fazlasında) (2)
- Bazen (sürenin yaklaşık yarısında) (3)
- Birkaç defa (sürenin yarısından azında) (4)
- Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman (5)

18. Son 4 hafta içerisinde cinsel ilişki sonrasında ne **sıklıkla** rahatsızlık veya ağrı hissettiniz?

- Cinsel ilişki yok (0)
- Her zaman veya hemen hemen her zaman (1)
- Çoğu zaman (sürenin yarıdan fazlasında) (2)
- Bazen (sürenin yaklaşık yarısında) (3)
- Birkaç defa (sürenin yarıdan azında) (4)
- Hemen hemen hiçbir zaman veya hiçbir zaman (5)

19. Son 4 hafta içerisinde cinsel ilişki sırasında veya sonrasında hissettiğiniz rahatsızlık veya ağrının **derecesini** nasıl tarif edersiniz?

- Cinsel ilişki yok (0)
- Çok şiddetli (1)
- Şiddetli (2)
- Orta (3)
- Hafif (4)
- Çok hafif veya hiç (5)

### KCFİ ALAN SKORLARI ve TOPLAM SKOR

KCFİ'nin alan skorları ve toplam skor aşağıdaki tabloda tanımlanan formül yardımıyla hesaplanabilir. Alan skorları için alanı oluşturan soruların skorlarını toplayın ve toplamı alan faktörü ile çarpın. Toplam skoru elde etmek için altı alan skorunu toplayın. Herhangi bir alana ait skorun 0 olması, olgunun son bir ayda cinsel aktivitede bulunmadığını ifade eder.

Alan	Sorular	Skorlar	Faktör	Min. Skor	Maks. Skor	Skor
İstek	1,2	1-5	0.6	1.2	6	
Uyarılma	3-6	0-5	0.3	0	6	
Lubrikasyon	7-10	0-5	0.3	0	6	
Orgazm	11-13	0-5	0.4	0	6	
Tatmin	14-16	0(veya 1)-5	0.4	0.8	6	
Ağrı	17-19	0-5	0.4	0	6	
<b>Toplam</b>				2	36	

## KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994: 493-522.
2. Morokoff PJ and Gilliland R. Stress, sexual functioning and marital satisfaction. *J Sex Res* 1993; 30: 43-53.
3. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000; 163: 888-893.
4. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-544.
5. Frank E, AndersonCc, Rubinstein D. Frequency of sexual dysfunction in "normal" couples. *N Engl J Med* 1978; 299: 111-5.
6. Rosen RC, Taylor JF, Leiblum SR, Bachmann GA. Prevalence of sexual dysfunction in women: results of a survey study of 329 women in an outpatient gynecological clinic. *J Sex Marital Ther* 1993; 19: 171-88.
7. Spector IP and Carey MP. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. *Arch Sex Behav* 1990; 19: 389-408.
8. Nusbaum MRH, Gamble G, Skinner B, Heiman J. The high prevalence of sexual concerns amongst women seeking routine gynaecological care. *J Fam Pract* 2000; 49: 229-232.
9. Masters WH and Johnson VE. *Human Sexual Response*. Boston, Little Brown, 1966.
10. Masters WH and Johnson VE. *Human Sexual Inadequacy*. Boston, Little Brown, 1970.
11. World Health Organization: ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. World Health Organization, Geneva, 1992.
12. Kaplan HS. *Disorders of Sexual Desire*. New York, Brunner/Mazel, 1979.
13. Basson R. Female sexual response: the role of drugs in the management of sexual dysfunction. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 350-3.
14. Basson R. Human sex-response cycles. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 33-43.
15. Basson R. A model of women's sexual arousal. *J Sex Marital Ther* 2002; 28: 1-10.
16. Cawood HH and Bancroft J. Steroid hormones, menopause, sexuality and well being of women. *Psychophysiol Med* 1996; 26: 925-36.
17. Bancroft J, Loftus J, Long JS. Distress about sex: A national survey of women in heterosexual relationships. *Arch Sex Behav* 2000; 32: 193-208.



18. Leiblum SR. Critical overview of the new consensus-based definitions and classifications of female sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 159-168.
19. Basson R. The female sexual response: A different model. *J sex Marital Ther* 2000; 26: 51-65.
20. Regan P and Berscheid E. Belief about the state, goals and object of sexual desire. *J Sex Marital Ther* 1996; 22: 110-20.
21. Tiefer L. Historical, scientific, clinical and feminist criticisms of "the human sex response cycle". *Ann Rev Sex Res* 1991; 2: 1-23.
22. Bancroft J, Tyrer G, Warner P. The classification of sexual problems in women. *Br J Sex Med* 1982; 2: 30-7.
23. Warner P and Bancroft J. A regional clinical service for sexual problems: A three-year survey. *Sex Marital Ther* 1987; 2: 115-26.
24. Rosen RC, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 191-208.
25. Quirk FH, Heiman JR, Rosen RC, Laan E, Smith MD, Boolell M. Development of a sexual function questionnaire for clinical trials of female sexual dysfunction. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11: 277-289.
26. Meston CM. Validation of the female sexual function index (FSFI) in women with female anorgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther* 2003; 29: 39-46.
27. Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, et al. Revised definitions of women's sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1: 40-8.
28. Dennerstein L, Lehert P, Dudley E. Short scale to measure female sexuality: adapted from McCoy Female Sexuality Questionnaire. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 339-351.
29. Rosen RC and Beck JG. Patterns of sexual arousal: psychophysiological processes and clinical applications. New York, Guilford Press, 1988.
30. Heiman JR. Vaginal photoplethysmography and pelvic imaging: a comparison of measures. In: Program and abstracts of the 3rd Annual Female Sexual Function Forum, Boston, MA, 2001: 167.
31. Tuiten A, Laan E, Panhuysen G, Everaerd W, DeHaan E, Koppeschaar H, Vroon P. Discrepancies between genital responses and subjective sexual function during testosterone substitution in women with hypothalamic amenorrhea. *Psychosom Med* 1996; 58: 234-41.
32. Goldstein R and Berman JR. Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral insufficiency syndrome. *Int J Impot Res* 1998; 10 (Suppl 2): S84-90.
33. Laan E and Everaerd W. Physiological measures of vaginal vasocongestion. *Int J Impot Res* 1998; 10 (Suppl 2): S107-10.
34. Rosen RC. Assessment of female sexual dysfunction: review of validated methods. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl 4): S89-S93.

35. Meston CM and Derogatis LR. Validated instruments for assessing female sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 2002; 28(s): 155-164.
36. Derogatis LR. The DSFI: A multidimensional measure of sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 1979; 5: 244-81.
37. Derogatis LR. The Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF/DISF-SR): an introductory report. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 291-296.
38. Taylor JF, Rosen RC, Leiblum SR. Self-report assessment of female sexual function: Psychometric evaluation of the Brief Index of Sexual Functioning for Women. *Arch Sex Behav* 1994; 23: 627-43.
39. Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): Development, reliability and validity. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 731-45.
40. Rust J and Golombok S. The Golombok-Rust Inventory for Sexual Satisfaction. Psychological Assessment resources, Odessa, FL.
41. McCoy N, Matyas J. Oral contraceptives and sexuality in university women. *Arch Sex Behav* 1996; 25: 73-79.
42. McCoy NL, Davidson JM. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas* 1985; 7: 203-210.
43. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Burger H. Sexuality, hormones and the menopausal transition. *Maturitas* 1997; 26: 83-93.
44. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005; 31: 1-20.
45. Ter Kuile MM, Brauer M, Laan E. The female sexual function index (FSFI) and the female sexual distress scale (FSDS): psychometric properties within a Dutch population. *J Sex Marital Ther* 2006; 32: 289-304.
46. Derogatis L, Rust J, Golombok S, Bouchard C, Nachtigall L, Rodenberg C, Kuznicki J, McHormey CA. Validation of the Profile of Female Sexual Function (PFSF) in surgically and naturally menopausal women. *J Sex Marital Ther* 2004; 30: 25-36.
47. McHorney CA, Rust J, Golombok S, Davis S, Bouchard C, Brown C, et al. Profile of Female Sexual Function: a patient-based, international, psychometric instrument for the assessment of hypoactive sexual desire in oophorectomized women. *Menopause* 2004; 11: 474-483
48. Center for Drug Evaluation and Research. Female sexual dysfunction: clinical development of drug products for treatment. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, May 2006.
49. Laumann E, Gagnoa J, Michael R, Maichaels S. The social organization of sexuality. Sexual practices in the United States. Chicago, University of Chicago Pres, 1994.
50. Richters J, Grulich AE, deVisser RO, Smith AMA, Rissel CE. Sex in Australia: sexual difficulties in a representative sample of adults. *Aust NZJ Public Health* 2003; 27: 164-70.
51. Dennerstein L, Lehert P, Burger H. The relative effects of hormones and relationship factors on sexual function of women through the natural menopausal transition. *Fertil Steril* 2005; 84: 174-80.

52. Bancroft J. The medicalization of female sexual dysfunction: the need for caution. *Arch Sex Behav* 2002; 31: 451-5.
53. Riley A and Riley E. Controlled studies on women presenting with sexual drive disorder: I. Endocrine status. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 269-83.
54. Dennerstein L, Smith AMA, Morse CA, Burger HG. Sexuality and the menopause. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1994; 15: 59-66.
55. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency of comparison groups. *Mult Scler* 1999; 5: 418-27.
56. Kennedy SH, Eisfield BS, Dickens SE, Bacchiochi JR, Bagby RM. Antidepressant induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 276-81.
57. Öberg K, Fugl-Meyer AR, and Fugl-Meyer KS. On categorization and quantification of women's sexual dysfunctions: An epidemiological approach. *Int J Impot Res* 2004; 16: 261-269.
58. Pfeiffer E and Davis G. Determinants of sexual behavior in middle and old age. *J Amer Geriatr Soc* 1972; 20: 131-8.
59. Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM, Koochaki PE, Leiblum SR, Graziottin A. Relationship between hypoactive sexual desire disorder and aging. *Fertil Steril* 2006; epub before print.
60. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001; 76: 456-60.
61. Osborn M, Hawton K, Gath D. Sexual dysfunction among middle aged women in the community. *BMJ* 1988; 296: 959-62.
62. Koster A and Garde K. Sexual desire and menopausal development. A prospective study of Danish women born in 1936. *Maturitas* 1993; 16: 49-60.
63. Hawton K, Gath D, Day A. Sexual function in a community sample of middle-aged women with partners: effects of age, marital, socioeconomic, psychiatric, gynecological, and menopausal factors. *Arch Sex Behav* 1994; 23: 375-95.
64. Simpson ER. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl 4): S6-10.
65. Hallström T. Sexuality and the climacteric. *Clin Obstet Gynaecol* 1977; 4: 227-39.
66. Hunter M, Battersby R, Whitehead M. Relationships between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Maturitas* 1986; 8: 217-228.
67. Bottiglioni F and DeAloysio D. Female sexual activity as a function of climacteric conditions and age. *Maturitas* 1982; 4: 27-32.
68. Hagström A. Gynaecology and sexuality in middle-aged women. *Women Health* 1988; 13: 205-15.
69. Holte A and Mikkelsen A. Psychosocial determinants of climacteric complaints. *Maturitas* 1991; 13: 205-15.

70. Gambera A, Scagliola P, Fasletti L, Sartori E, Bianchi U. Androgens, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and carrier proteins (SHBG; IGFBP-3) in postmenopause. *Menopause* 2004; 11: 159-66.
71. Sarrel PM and Whitehead MI. Sex and menopause: defining the issues. *Maturitas* 1985; 7: 217-24.
72. Sarrel PM. Sexual dysfunction: Treat or refer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 834-9.
73. Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (Suppl): 26S-30S.
74. Bixo M, Backström T, Winblad B, Andersson A, Santoro N. Estradiol and testosterone in specific regions of the female human brain in different endocrine states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55: 297-303.
75. Dow MGT, Hart DM, Forrest CA. Hormonal treatments of sexual unresponsiveness in postmenopausal women: a comparative study. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 361-6.
76. Bachmann GA and Leiblum SR. Sexuality in sexagenarian women. *Maturitas* 1991; 13: 43-50.
77. Burnett RG. Menopause. All your questions answered. Contemporary Publishing, 1987.
78. Sherwin B, Gelfand M, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosom Med* 1985; 47: 339-51.
79. Utian WH. The true clinical features of postmenopausal oophorectomy and their response to estrogen replacement therapy. *S Afr Med J* 1972; 46: 732-7.
80. Campbell S and Whitebread M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1977; 4: 31-47.
81. Sarrel PM, Giblin K, Liu X. Health care delivery and HRT experience: effects on HRT continuance. *Proc North Am Menopause Soc*, 1997; Boston.
82. van Keep PA and Prill HJ. Psycho-sociology of menopause and postmenopause. *Front Horm Res* 1975; 3: 32-9.
83. Sarrel PM. Psychosexual effects of menopause: Role of androgens. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S319-24.
84. de Jonge FH, Kalverdijk EH, van de Poll NE. Androgens are specifically implicated in female rat sexual motivation. The influence of methyltrienelone (R1881) on sexual orientation. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24:285-9.
85. Basson R. Rethinking low sexual desire in women. *BJOG* 2002; 109: 357-363.
86. Adams DM, Gold AR, Burt AD. Rise in female-initiated sexual activity at ovulation and its suppression by oral contraceptives. *NEJM* 1978; 299: 1145-50.
87. Matteo S and Rissman E. Increased sexual activity during the midcycle portion of the human menstrual cycle. *Horm Behav* 1984; 18: 249-55.

88. Van Goozen SHM, Wiegant VM, Enderst E, Helmond FA, Van de Poll NE. Psychoendocrinological assessment of the menstrual cycle: The relationship between hormones, sexuality, and mood. *Arch Sex Behav* 1997; 26: 359-82.
89. Appelt H and Strauss b. The psychoendocrinology of female sexuality: a research project. *Germ J Psychol* 1986; 10: 143-56.
90. van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJG, Frijda NH, van de Poll NE. Gender differences in behaviour. Activating effects of cross-sex hormones. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 343-63.
91. Simon JA, Klaiber E, Wiita B, Bowen A, Yang HM. Differential effects of estrogen-androgen and estrogen-only therapy on vasomotor symptoms, gonadotropin secretion and endogenous androgen bioavailability in postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 138-46.
92. Sherwin BB. Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 20S-26S.
93. Burger HG, Hailes J, Menelaus M, et al. The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas* 1984; 6: 351-8.
94. Greenblatt RB, Barfield WE, Garner JF, Calk CL, Harrod JP. Evaluation of an androgen, an estrogen, an estrogen-androgen combination, and a placebo in the treatment of the menopause. *J Clin Endocrinol* 1950; 10: 1547-58.
95. Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. Sexual behaviour and neuroendocrine responses. *J Reprod Med* 1998; 43: 847-56.
96. Davis SR, McCloud PJ, Strauss BJG, et al. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21: 227-36.
97. Sherwin BB and Gelfand MM. Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 153-60.
98. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four hour mean plasma testosterone concentrations decline with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1429-1430.
99. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, Milgrom E, Schaison G. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5060-5066.
100. Cauley JA, Gutai JP, Kuler LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1120-31.
101. Barlow JJ, Emerson K, Saxena BN. Estradiol production after ovariectomy for carcinoma of the breast. *NEJM* 1969; 280: 633-7.

102. Abraham GE, Lobotsky J, Lloyd CW. Metabolism of testosterone and androstenedione in normal and ovariectomized women. *J Clin Invest* 1969; 48: 696-703.
103. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez J-L, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2396-402.
104. Longcope C, Franz C, Morello C, Baker K, Johnston CC Jr. Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years. *Maturitas* 1986; 8: 189-96.
105. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl 4). S3-5.
106. Havelock JC, Rainey WE, Bradshaw KD, Carr BR. The postmenopausal ovary displays a unique pattern of steroidogenic enzyme expression. *Hum Reprod* 2006; 21: 309-17.
107. Jabara S, Christenson LK, Wang CY, McAllister JM, Javitt NB, Dunaif A, Strauss JF III. Stromal cells of the human postmenopausal ovary display a distinctive biochemical and molecular phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 484-92.
108. Dupont E, Labrie F, Luu-The V, Pelletier G. Immunocytochemical localization of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/ $\Delta^5$ - $\Delta^4$ -isomerase in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 994-8.
109. Marta J, Puche C, Caber A, Cabero I, Meseguer A. Expression of P450 C17 messenger ribonucleic acid in postmenopausal ovary tissues. *Fertil Steril* 1999; 71: 528-35.
110. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 185-212.
111. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 225-30.
112. Rabinovici J, Rothman P, Monroe SE, Nerenberg C, Jaffe RB. Endocrine effects and pharmacokinetic characteristics of a potent new gonadotropin-releasing hormone antagonist (Ganirelix) with minimal histamine-releasing properties: studies in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1220-5.
113. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, von Mühlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 645-651.
114. Vermeulen A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 247-53. W
115. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994; 62: 20-7.
116. Ushiroyama T and Sugimoto O. Endocrine function of the peri- and postmenopausal ovary. *Horm Res* 1995; 44: 64-8.
117. Dowsett M, Cantwell B, Lal A, Jeffcoate SL, Harris AL. Suppression of postmenopausal ovarian steroidogenesis with the luteinizing

- hormone-releasing hormone agonist goserelin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 672-7.
118. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SCC. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentrations of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 1020-4.
  119. Sluijmer AV, Heineman MJ, de Jong FH, Evers JLH. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2163-2167.
  120. Dennefors BI, Janson PO, Knutson F, Hamberger L. Steroid production and responsiveness to gonadotropin in isolated stromal tissue of human postmenopausal ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 997-1002.
  121. Nakano R, Shirma K, Yamoto M, Kobayeshe M, Nishimori K, Hiraoka J. Binding sites for gonadotropins in human postmenopausal ovaries. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 328-33.
  122. Peluso JJ, Steger RW, Jaszczak S, Hafez ES. Gonadotropin binding sites in human postmenopausal ovaries. *Fertil Steril* 1976; 27: 789-95.
  123. Poliak A, Jones GES, Goldberg B, Solomon D, Woodruff JD. Effect of human chorionic gonadotropin on postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101: 731-9.
  124. Greenblatt RB, Colle ML, Mahesh VB. Ovarian and adrenal steroid production in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 383-7.
  125. Andreyko L, Monroe SE, Marshall LA, Fluker MR, Nerenberg CA, Jaffe RB. Concordant suppression of serum immunoreactive luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone, alpha subunit, bioactive LH, and testosterone in postmenopausal women by a potent gonadotropin releasing hormone antagonist (detirelix). *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 399-405.
  126. Jose M, Puche C, Cabero A, Cabero L, Meseguer A. Expression of P450c17 messenger ribonucleic acid in postmenopausal human ovary tissue. *Fertil Steril* 1999; 71: 528-35.
  127. Mattingly RE and Huang WY. Steroidogenesis of the menopausal and postmenopausal ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 103: 679-93.
  128. Ala-Fossi SL, Mäenpää J, Aine R, Punnonen R. Ovarian testosterone secretion during perimenopause. *Maturitas* 1998; 29: 239-45.
  129. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Gren A, Smith A, Dennerstein L, Morse C. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3537-45.
  130. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832-8.

131. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847-53.
132. Randolph JF, Jr., Sowers MF, Gold EB, Mohr BA, Luborsky J, Santoro N, et al. Reproductive Hormones in the Early Menopausal Transition: Relationship to Ethnicity, Body Size, and Menopausal Status. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1516-22.
133. Bancroft J and Cawood EHH. Androgens and the menopause; a study of 40–60-year-old women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 577–87.
134. Rozenberg S, Bosson D, Peretz A, Caufriez A, Robyn C. Serum levels of gonadotrophins and steroid hormones in the post-menopause and later life. *Maturitas* 1988; 10: 215-24.
135. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21: 103-13
136. Overlie I, Moen MH, Morkrid L, Skj/Eraasen J, Holte A. The endocrine transition around menopause – a five years prospective study with profiles of gonadotropins, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 642-7.
137. Jiroutek MR, Chen M-H, Johnston CC, Longcope C. Changes in reproductive hormones and sex hormone-binding globulin in a group of postmenopausal women measured over 10 years. *Menopause* 1998; 5: 90-94.
138. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JD, Oran DH, Studd JWW. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J* 1976; 2: 784-7.
139. Migeon CJ, Keller AR, Lawrence B, Shepart TH II. Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human placenta. Effect of age and sex: Day-to-day and diurnal variations. *J Clin Endocrinol Metab* 1957; 17: 1051-62.
140. Parker Jr CR, Mixon RL, Brissie RM. Aging alters zonation in the adrenal cortex of men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3898-901.
141. Liu CH, Laughlin GA, Fischer UG, Yen SCC. Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women. Evidence for a reduced 17-20 desmolase enzymatic activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 900-6
142. Slayden SM, Crabbe L, Bae S, Potter HD, Azziz R, Parker CR. The effect of 17 $\beta$ -estradiol on adrenocortical sensitivity, responsiveness, and steroidogenesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 519-24.
143. Pavlov EP, Mitchell H, Chrousos GP, Loriaux DL, Blackman MR. Response of plasma adrenocorticotropin, cortisol, and dehydroepiandrosterone to ovine corticotropin-releasing hormone in healthy aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 767-72.
144. Parker Jr CR, Slayden Sm, Aziz R, et al. Effects of aging on adrenal function in the human: responsiveness and sensitivity of adrenal



- androgens and cortisol to adrenocorticotropin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 48-54.
145. Judd HL and Fournet N. Changes in ovarian hormone function with aging. *Exp Gerontol* 1994; 29: 285-98.
  146. Judd HL, Lucas WE, Yen SCC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 793-8.
  147. Davis S. Androgen replacement in women: a commentary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1886-91.
  148. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-688.
  149. Davis SR and Burger HG. Androgens and the postmenopausal woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2759-2763.
  150. Bagatell CJ and Bremner WJ. Androgens and behavior in men and women. *Endocrinologist* 1997; 97-102.
  151. Nathorst-Böös J, von Scohultz B, Carlström K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy – effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993; 14: 283-293.
  152. Mazer NA, Leiblum SR, Rosen RC. The Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF-W): a new scoring algorithm and comparison of normative and surgically menopausal populations. *Menopause* 2000; 7: 350-363.
  153. Rhodes JC, Kjerulff KH, Langenberg PW, Guzinski GM. Hysterectomy and sexual functioning. *JAMA* 1999; 282: 1934-41.
  154. Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N Engl J Med* 2002; 347: 1318-25.
  155. Zobbe V, Gimbel H, Andersen BM, Filtenborg T, Jakobsen K, Sorensen HC, et al. Sexuality after total vs. subtotal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 191-6.
  156. Kikku P, Hirvonen T, Gronroos M, Rauramo L. Supravaginal uterine amputation vs hysterectomy: effects on libido and orgasm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 147-52.
  157. Goetsch MF. The effect of total hysterectomy on specific sexual sensations. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1922-7.
  158. Alexander DA, Jaji AA, Pinion SB, Mollison J, Kitchener HC, Parkin DE, Abramovich DR, Russell IT. Randomised trial comparing hysterectomy with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: psychiatric and psychosocial aspects. *BMJ* 1996; 312: 280-284.
  159. Weber AM, Walters MD, Schover LR, Church JM, Piedmonte MR. Functional outcomes and satisfaction after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 530-5.
  160. Ellström MA, Åström M, Möller A, Olsson JH, Hahlin M. A randomized trial comparing changes in psychological well-being and

- sexuality after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 871-875.
161. Helström L, Lundberg PO, Sorbom D, Backström T. Sexuality after hysterectomy: a factor analysis of women's sexual lives before and after subtotal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 357-62.
  162. Farrell SA and Kieser K. Sexuality after hysterectomy, *Obstet Gynecol* 2000; 95: 1045-1051.
  163. Ryan MM. Hysterectomy: social and psychosocial aspects. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11: 23-6.
  164. Ryan MM, Dennerstein L, Pepperell R. Psychological aspects of hysterectomy. A prospective study. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 516-22.
  165. Darling CA and MacKay-Smith YM. Understanding hysterectomies: sexual satisfaction and quality of life. *J Sex Res* 1993; 30: 324-35.
  166. Nathorst-Böös J and von Scohultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 97-101.
  167. Dennerstein L, Wood C, Burrows GD. Sexual response following hysterectomy and oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 92-6.
  168. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 361-76.
  169. Sherwin BB and Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med* 1987; 49: 397-409.
  170. Utian WH. Effect of hysterectomy, oophorectomy and estrogen therapy on libido. *Int J Gynaecol Obstet* 1975; 13: 97-100.
  171. Munday RN and Cox LW. Hysterectomy for benign lesions. *Med J Aust* 1967; 2: 760-3.
  172. Bancroft J. Sexual effects of androgens in women: some theoretical considerations. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl 4). 55-9.
  173. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid binding globulin in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 58-68.
  174. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocr Rev* 1990; 11: 80-91.
  175. Plymate SR, Leonard JM, Paulsen CA, et al. Sex hormone-binding globulin changes with androgen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 645-8.
  176. Longcope C and Baker S. Androgen and estrogen dynamics: relationship with age, weight, and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 601-4.
  177. Maruyama Y, Aoki N, Suzuki Y, Sinohara H, Yamamoto T. Variation with age in the levels of sex-steroid-binding plasma protein as determined by radioimmunoassay. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 106: 428-32.

178. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23: 56-62.
179. Esposito K, Ciotola M, Marfella R, Di Tommaso D, Cobellis L, Giugliano D. The metabolic syndrome: a cause of sexual dysfunction in women. *Int J Impot Res* 2005; 17: 224-6.
180. Van den beld A, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HAP, Lamberts SWJ. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density and body composition in elderly men. *L Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3276-82.
181. National Center for Health Statistics. 1994 Health United States. Hyattsville, Public Health Service.
182. Pokras R and Hufnagel VG. Hysterectomy in the United States, 1965-84. *Am J Public Health* 1988; 78: 852-3.
183. Sighthler SE, Boike CM, Estape RE, Averette HE. Ovarian cancer in women with prior hysterectomy: a 14-year experience at the University of Miami. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 681-4.
184. Wilcox LS, Konin LM, Pokras R, Strauss LT, Zhisen X, Peterson HB. Hysterectomy in the United States, 1988-90. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 549-5.
185. Carlson KJ, Nichols DH, Schiff I. Indications for hysterectomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 856-60.
186. Nestler JE. Sex-hormone binding globulin: A marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 273-4.
187. Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L, et al. Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 283-7.
188. Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors in normal human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 728-34.
189. Rittmaster RS. Polycystic ovary syndrome, hyperthecosis and the menopause. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 129-230.
190. Zhang G, Garmey JC, Veldhuis J. Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology* 2000; 141: 2735-42.
191. Casson PR, Elkind-Hirsch KE, Buster JE, Hornsby PJ, Carson SA, Snabes MC. Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgens. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 995-8.
192. Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone binding globulin in middle-age men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1310-6.
193. Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976; 19: 775-88.

194. Sakiyama R, Partridge WM, Musto NA. Influx of testosterone-binding globulin (TeBG) and TeBG-bound sex steroid hormones into rat testis and prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 98-103.
195. Noe G, Cheng YC, Dabike M, Croxatto HB. Tissue uptake of human sex hormone-binding globulin and its influence on ligand kinetics in the adult female rat. *Biol Reprod* 1992; 47: 970-6.
196. Carpas E, Harman M, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1993; 14: 20-39.
197. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1360-1367.
198. Arlt W, Callies F, Van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013-20.
199. Baulieu EE, Thomas G, LeGrain S, Lahlou N, Roger M, Debiere B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 4279-84.
200. Yen SSC, Morales AJ, Khorram G. Replacement of DHEA in aging men and women. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774: 128-42.
201. Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH, et al. Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2363-7.
202. Casson PR, Santoro N, Elkind-Hirsch K, Carson SA, Hornsby PJ, Abraham G, Buster JE. Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases insulin-like growth factor-1 and decreases high density lipoprotein: a 16 month trial. *Fertil Steril* 1998; 70: 107-10.
203. Clemmons D. Role of insulin-like growth factor-1 in reversing catabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1183-5.
204. Laughlin GA and Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3561-8.
205. Hassa H, Tanır HM, Ardiç N. Early postoperative changes in testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin after hysterectomy with or without concomitant oophorectomy. *Fertil Steril* 2006; 86: 981-9.
206. Cumming DC, Relsa RW, Hopper BR, Yen SS. Evidence for an influence of the ovary on circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1069-71.
207. Apter D, Pakkerinen A, Hammond G, Vihko R. Adrenocortical function in puberty: serum ACTH, cortisol and dehydroepiandrosterone in boys and girls. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 599-604.
208. Warne AL, Carter JN, Faiman C, Reyes FI, Winter JSD. The relationship of adrenal androgens to the secretory patterns for cortisol, prolactin, and growth hormone during puberty. *Pediatr Res* 1979; 13: 211-3.

209. Fujieda K, Faiman C, Feyes FI, Winter JSD. The control of steroidogenesis by human foetal adrenal cells in tissue culture IV. The effects of exposure to placental steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 89-94.
210. Lobo RA, Goebelsmann U, Brenner PF, Mishell DR Jr. The effects of estrogen on adrenal androgens in oophorectomized women. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 471-8.
211. Ditkoff EC, Fruzzetti F, Chang L, et al. The impact of estrogen on adrenal androgen sensitivity and secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 603-7.
212. Sobrinho LG, Kobe NG, Grunt JA. Changes in adrenocortical function of patients with gonadal dysgenesis after treatment with estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 110-4.
213. Yates J and Deshpande N. Kinetic studies on the enzymes catalyzing the conversion of 17-hydroxyprogesterone and dehydroepiandrosterone in the human adrenal gland in vitro. *J Endocrinol* 1974; 60: 27-35.
214. Byrne GC, Perry YS, Winter JSD. Steroid inhibitory effects upon human adrenal 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 413-8.
215. Tazuke S, Khaw K-T, Chir MBB, Barrett-Connor E. Exogenous estrogen and endogenous sex hormones. *Medicine* 1992; 71: 44-51.
216. Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, Givens JE. Adrenal function in hirsutism: effect of an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 676-81.
217. Polderman KH, Gooren LJG, Van der Veev EA. Testosterone administration increases adrenal response to adrenocorticotrophin. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 595-601.
218. Remer T, Manz F, Pietrzik K. Re-examination of the effect of hCG on plasma levels and renal excretion of dehydroepiandrosterone sulfate in healthy males. *Steroids* 1995; 60: 204-9.
219. Hirst JJ, West NB, Brenner RM, Novy MJ. Steroid hormone receptors in the adrenal glands of foetal and adult rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 308-14.
220. Simon JA. Estrogen replacement therapy; effects on the endogenous androgen milieu. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl 4): S77-82.
221. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, Gold EB, Crawford S, Weiss G, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3760-7.
222. Kemnitz JW, Roecker EB, Haffs ALM, Pinheim J, Ramsey JJ, Ewen EG. Serum dehydroepiandrosterone sulfate across the life span of laboratory-housed rhesus monkeys. *J Med Primatol* 2000; 29: 330-7.
223. Pabon JE, Li X, Lei ZM, Sanfilippo JS, Yussman MA, Rao ChV. Novel presence of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in human adrenal glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2397-400.

224. Seron-Ferre M, Lawrence CC, Jaffe RB. Role of hCG in regulation of the fetal zone of the human fetal adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 834-7.
225. Studd JW, Chakravarti S, Collins WP. Plasma hormone profiles after the menopause and bilateral oophorectomy. *Postgrad Med J* 1978; 54 (Suppl 2): 25-30.
226. Hasson HM. Cervical removal at hysterectomy for benign disease: risks and benefits. *J Reprod Med* 1993; 38: 781-90.
227. Sloan D. The emotional and psychosexual aspects of hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 598-605.
228. Prior A, Stanley K, Smith ARB, Read NW. Effect of hysterectomy on anorectal and urethrovesical physiology. *Gut* 1992; 33: 264-7.
229. Jewett JF. Vaginal length and incidence of dyspareunia following total abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 63: 400-7.
230. Crosignani PG, Vercellini P, Apolone G, De Giorgi O, Cortesi I, Meschia M. Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-term clinical and quality-of-life outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 95-101.
231. Lalos O and Bjerle P. Bladder wall mechanics and micturition before and after subtotal and total hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 21: 143-50.
232. Huffman W. The effect of gynecologic surgery on sexual reactions. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59: 915-7.
233. Richards DH. A post-hysterectomy syndrome. *Lancet* 1974; 2: 983-5.
234. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660-5.
235. Carter GD, Holland SM, Alagband-Zadeh J, Rayman G, Dorrington-Ward P, Wise PH. Investigation of hirsutism: testosterone is not enough. *Ann Clin Biochem* 1983; 20: 262-3.
236. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-72.
237. Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2014-5.
238. Wilks TJ and Utley DJ. Total testosterone, free androgen index, calculated free testosterone and free testosterone by analog RIA compared in hirsute women and in otherwise normal women with altered binding of sex hormone binding globulin. *Clin Chem* 1987; 33: 1372-5.
239. Hellström L, Sörborn D, Backström T. Influence of partner relationship on sexuality after subtotal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 142-6.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık süresince aldığım eğitim ve bu tezi hazırlamamda değerli katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Candan CENGİZ'e, hocalarım Prof. Dr. Mehpere TÜFEKÇİ' ye, Prof. Dr.Ahmet ESMER'e, Prof. Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ' ye, Prof. Dr. Yalçın KİMYA'ya, Prof. Dr. Gürkan UNCU' ya, Prof. Dr.Osman DEVELİOĞLU'na, Doç. Dr. Hakan OZAN'a, Yrd. Doç. Dr. Aslı SARANDÖL'e, Uzm. Dr. Ş. Eser ÖZYÜREK'e, Uzm. Dr. Kemal ÖZERKAN'a, rotasyonlarım süresince katkılarını gördüğüm diğer hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen eşim ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1975 yılında Yozgat' ta doğdum. İlk öğretimimi Cumhuriyet İlkokulunda, orta ve lise öğretimimi Yozgat Anadolu Lisesinde tamamladım. 1994 yılında girdiğim Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2001 yılında mezun oldum. 2002 yılı Nisan dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimimi 12.06.2007 tarihinde tamamladım. Evliyim.