

Derleme/Review

Menopoz: biyolojik nedenler, klinik sonuçlar ve kanıta dayalı yönetim***Menopause: biological causes, clinical consequences, and evidence-based management***

ID Yetkin Karasu

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Menopoz, kadınlarda en az 12 ardışık ay adet görmeme ile tanımlanan; çoğunlukla 45–55 yaş aralığında ortaya çıkan (ortanca $\approx$ 51 yıl) fizyolojik bir yaşam evresidir. Günümüzde yaşam süresinin uzamasıyla birlikte bu post-reproduktif dönem kadın hayatının üçte birine kadar uzayabilmekte, dolayısıyla klinik ve toplumsal etkisi belirginleşmektedir. Biyolojik olarak süreci tetikleyen temel mekanizma, fetal dönemde belirlenen ve yenilenmeyen oosit/folikül havuzunun yaşam boyu atrezisi ile oositlerin tüketilmesidir. Bu durum reproduktif yaşlanmayı somatik yaşlanmadan daha erken ve keskin hâle getirir. Evrimsel biyoloji açısından bir çok faydası olduğu görülse de menopoz kadın hayatının zor bir dönemidir. Klinik pratikte başlıca sorunlar vazomotor yakınmalar, uyku ve duygu durum bozuklukları, bilişsel şikâyetler, genitoüriner sendrom (GSM), kemik kaybı/osteoporoz ve kardiyometabolik risklerde artış etrafında toplanır. Yönetimde, uygun hastada hormon replasman tedavisi (HRT) vazomotor semptomlar için en etkili seçenektir; HRT'nin uygun olmadığı ya da tercih edilmediği durumlarda SSRI/SNRI, gabapentinoidler ve davranışsal yaklaşımlar değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: menopoz, over rezervi, hormon replasman tedavisi**Abstract**

Menopause is a physiological life stage defined by at least 12 consecutive months of amenorrhea, most commonly occurring between 45 and 55 years of age (median $\approx$ 51 years). With increasing life expectancy, this post-reproductive period can extend to one-third of a woman's life, amplifying its clinical and societal impact. Biologically, the process is driven by lifelong atresia and depletion of a fixed, non-renewable oocyte/follicle pool established in fetal life. This mechanism renders reproductive ageing earlier and steeper than somatic ageing. Although evolutionary biology points to several potential advantages of menopause at the population level, it remains a challenging period for many women. In clinical practice, the main concerns cluster around vasomotor symptoms, sleep and mood disturbances, cognitive complaints, genitourinary syndrome of menopause (GSM), bone loss/osteoporosis, and increased cardiometabolic risk. For management, hormone replacement therapy (HRT) is the most effective option for vasomotor symptoms in appropriately selected patients; when HRT is contraindicated or not preferred, SSRIs/SNRIs, gabapentinoids, and behavioral interventions are reasonable alternatives.

Keywords: menopause; ovarian reserve, hormone replacement therapy

Sorumlu Yazar*: Prof. Dr. Yetkin Karasu. Ankara Güven Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şimşek Sk., Remzi Oğuz Arık Mah., Ankara, Türkiye.

E-posta: dr.yetkinkarasu@gmail.com

Orcid: 0000-0002-0003-3502

Doi: 10.62351/gmhs.2025.0028

Gönderim: 21.09.2025 kabul: 20.11.2025

Giriş

Menopoz, kadınlarda en az 12 ardışık ay adet görmeme ile tanımlanan, over folikül rezervinin tükenmesi sonucu ortaya çıkan fizyolojik bir yaşam evresidir (1). Bu durum, oosit rezervinin tükenmesi ve buna eşlik eden hipo-östrojenemi ile karakterizedir (2). Menopozu yaratan temel neden, sabit ve yenilenmeyen bir oosit/folikül rezervinin zamanla dramatik biçimde azalmasıdır (3). İnsan dışısında oositler fetal hayatta oluşturulur ve doğumdan sonra yeni oosit üretilmez. Sikluslar boyunca her ay çok sayıda folikül rekrut olur, fakat bunların büyük kısmı atresiye gider; çoğu zaman yalnızca bir dominant folikül ovulasyona ulaşır. Rezerv kritik eşiğin altına düştüğünde, ovaryen geri bildirim aksı (hipotalamus–hipofiz–over) düzenli ovulasyonu sürdürmez ve menstrüasyon sonlanır (4).

Menopoz, memelilerde nadir bir özelliktir. İnsanlar ve birkaç dişli balina türü (özellikle katil balina, olasılıkla kısa yüzgeçli pilot balina) dışındaki memelilerde kalıcı post-reproduktif faz ya hiç yoktur ya da belirgin değildir (5). Bu nedenle menopozun memelilerde evrimsel bir arıza olup olmadığı speküle edilebilir. Arkeolojik ve demografik veriler, modern öncesi insan topluluklarında doğumda yaşam beklentisinin genellikle 20-30 yaş arasında olduğunu; erişkinliğe ulaşan bireylerin bir bölümünün 40–50 yaş aralığını görebildiğini düşündürür (6,7). Üst Paleolitik ile birlikte, özellikle yetişkin sağkalımında belirgin artışlar bildirilmiştir. Bu nedenle erken insansı atalar (homininler) için doğrudan kanıt sınırlıdır; ancak kısa ortalama ömür ve yüksek dışsal ölüm riski nedeniyle, sistematik bir post-reproduktif evrenin geniş popülasyonlarda baskın olmadığı düşünülür. Günümüzde sanayileşmiş toplumlarda ortalama yaşam süresi 70–80 yıl bandına yükselmiştir (8). Bu tarihsel artış, üreme sonrası (post-fertil) yaşam penceresini genişleterek menopoz fenomeninin görünürlüğünü artırmıştır. Diğer taraftan menopoz büyükanne etkileri, eş seçimi gibi süreçler ile türün hayatta kalmasında ve gen aktarımında evrimsel bir avantaj sağlıyor da olabilir. Örneğin geniş ölçekli foliküler atresinin genomik bütünlüğü zayıf gametleri engellediği düşünülür; bu, erken yaşlarda yüksek doğurganlık–düşük anöploidi şansını optimize eder. İleri yaşta gebeliğin artan biyolojik maliyeti karşısında, kaynakların mevcut yavrular/torunlar lehine yönelimi (büyükanne etkisiyle uyumun korunması) yaşam öyküsü açısından anlamlı olabilir (9).

Somatik ve reproduktif yaşlanmanın hız farkı, kadın üreme biyolojisinin özgün örgütlenmesine dayanır. Sinir iletimi, akciğer/böbrek ve kas-iskelet sistemi gibi somatik işlevler genellikle kademeli ve yaygın bir gerileme gösterirken, reproduktif yaşlanma kadınlarda orantısız biçimde erken

hızlanır (10). Bunun temelinde, in utero dönemde tamamlanan oogonia mitozu sonrasında yeni oosit üretilmemesi ve dolayısıyla oosit havuzunun yenilenememesi yatar (11). Uzun süreli meiotik arrest sırasında oositlerin profaz I evresinde on yıllarca beklemesi, zamanla DNA hasarı ve mitokondriyal dejenerasyonun birikmesine zemin hazırlar (12). Her menstrüel döngüde birden çok folikülün rekrute edilip çoğunun atrezik olması, rezervin hızla tükenmesine neden olur; bu süreçte anti-Müllerian hormonun azalması ve FSH'nin yükselmesi gibi endokrin geri bildirim değişimleri rekrutman eşiğini etkileyerek döngü düzensizliklerini hızlandırır. Yaşam-öyküsü (life-history) perspektifinden bakıldığında ise ileri yaşta gebeliğin biyolojik maliyeti arttıkça, sınırlı kaynakların yeni doğumlar yerine mevcut yavruların/torunların sağkalımına yönelmesi uyumsal bir strateji olarak belirebilir (12).

İnsan dışısında oosit sayısı fetal yaşamın ortasında (~20. hafta) ~6–7 milyona ulaştıktan sonra doğumda ~1–2 milyona, ergenlikte ~300–500 bine düşer; üreme dönemi boyunca ise yalnızca yaklaşık 400 oosit ovulasyona ulaşır, geriye kalanların neredeyse tamamı atreziktir (13). Bu kitlesel kaybın olası işlevleri arasında, hasarlı ya da genomik bütünlüğü zayıf oositlerin elenmesiyle yavru kalitesinin yükselmesini sağlayan “kalite kontrol” mekanizması; sınırlı sayıda seçilmiş folikülün endokrin eksenle uyumlu biçimde olgunlaşmasını güvenceye alan koordinasyon ve senkronizasyon (dominant folikül seçimiyle tekil ovulasyon); ve hem over stroması hem de bütüncül enerji bütçesi açısından gereksiz foliküler kitlenin metabolik yükünü azaltan kaynak ekonomisi sayılabilir. Bu birleşik çerçeve, reproduktif yaşlanmanın neden somatik yaşlanmadan daha erken ve keskin seyrettiğini biyolojik ve evrimsel düzeyde açıklar (14,15).

Kadınlarda oositler fetal yaşamda mayoz I'e girer ve profaz I evresinde on yıllarca—bazı oositler 30–40 yılı aşkın—bekler (16). Biyolojide benzersiz olan bu durum, “yarım kalmış” bir hücresel sürecin uzun süreli stabilitesini gerektirir. Zaman içinde bu denge, bir dizi moleküler ve doku düzeyi etkenle kırılabilir. Bu uzun meiotik arestin bir bedeli olarak kromozomlarda ayrılma kusurları, aneuploidi riskinde artış, DNA onarım kapasitesinde azalma ve DNA hasarları ortaya çıkar (17). Bu süreçte mitokondriyal hasar da birikebilir. Mitokondriyal DNA hasarları, oksidatif strese artış ve metabolik dengesizlik folikülü bir bütün olarak yıpratır (18). Zaman içerisinde follikül mikroçevresinde metabolik ihtiyaçların karşılanamaması gibi bir durum da gelişir (19). Oosit ve destek hücreleri arasındaki ilişkiyi kontrol eden gap junction aktivitesi bile azalır. Endokrin ve parakrin sinyallere verilen yanıtın kalitesinde dahi azalma görülür (20). Bu da folikül seçimi ve dominansı olumsuz etkiler (21,22). Tüm bunlar sonuçta artan hasar ve azalmış doğurganlık ile ilişkilidir.

Menopozun Evrimsel Nedenine Dair Üç Ana Hipotez ortaya atılmıştır. Mother (Anne) Hipotezine göre “Yaşlı dişiler yeni bir gebelik/doğumun getirdiği artmış riski almaz; enerjiyi mevcut yavruların sağkalımına aktarır. Böylece toplam genetik başarısını (uyumunu) artırır.” Reproductive Conflict (Üreme Çatışması) Hipotezine göre “Aynı sosyal grupta anne–gelin (ya da kayınvalide–gelin) çizgisinde kaynak rekabeti vardır. Yaşlı dişinin üremeyi bırakıp genç kuşağa destek vermesi, çatışma maliyetlerini azaltır ve grup/kin dengesi korunur.” Grandmother (Büyükanne) Hipotezine göre “Artık doğuramayan dişi, torunlarının hayatta kalmasına/beslenmesine aktif destek verir; böylece kapsayıcı uyumunu artırır ve genlerini dolaylı aktarır (23,24). Birlikte Okunduğunda: “Biyolojik başarısızlık değil, sosyal seçilimin ürünü” bu üç model, rakip olmaktan çok tamamlayıcıdır: Anne hipotezi üreme kesmenin bireysel risk–fayda mantığını, Üreme çatışması hipotezi akrabalar arası kaynak paylaşımı/çatışma dinamiklerini, Büyükanne hipotezi ise kapsayıcı uyum yoluyla post-reproduktif emeğin değerini açıklar. Bu çerçeve, menopozu over yetmezliğinin talihsiz bir sonucu olarak değil, sosyal–ekolojik bağlamda seçilimle şekillenmiş bir strateji olarak görmemizi sağlayabilir. Yani menopoz, bireysel doğurganlığın bitişi olsa da, soy başarısının maksimizasyonu için bir toplumsal iş bölümü stratejisidir.

Tıpkı insanlar gibi bu dişi balinalar da menopoz yaşar. Üreme dönemleri orta yaşta sonlanıyor; buna karşın onlarca yıl daha yaşıyorlar. Bu özellik, memeliler içinde son derece nadirdir ve insanlarla dikkat çekici bir yaşam–öyküsü yakınsaması sergiler. Üreme sonrası dişiler, artık kendi çocuklarını doğuramasa da torunlarının hayatta kalmasına ve kaynak bulmasına katkı sağlayarak genetik izlerini (kapsayıcı uyumlarını) sürdürebilir. Açlık yıllarında yaşlı, post-reproduktif dişilerin liderliği; göç, avlanma taktikleri ve “bellek” işlevi üzerinden grubun sağkalımını artırabilir. Bu “büyükanne etkisi”, kuşaklar arası üreme çatışmasının (kaynak rekabeti) azaltılmasıyla birlikte, post-reproduktif yaşamın uygulanabilir adaptif değerini açıklar (24).

Menopozu bugün için “geri çevirmek” mümkün değildir; ancak menopozu gidişin zamanlamasını etkileyebilen etmenler ve sonuçlarını yönetmeye yönelik etkili yaklaşımlar vardır. Öncelikle genetik zemin büyük ölçüde belirleyicidir: menopoz yaşı güçlü bir kalıtım bileşeni taşır ve aynı aile içinde gözlenen benzer yaşlar bunun ipucunu verir (25). Bunun yanında çevresel ve yaşam tarzına ilişkin etkenler kısmen değiştirilebilir niteliktedir. Örneğin sigara kullanımı menopoz yaşını genellikle daha erkene çeker (26). Kronik beslenme yetersizliği, belirgin düşük BKİ, ağır egzersiz ve kalıcı enerji açığı ovaryen aksı baskılayarak uzun dönemde rezerv üzerinde olumsuz etkilere

yol açabilir (27). Ayrıca bazı plastikleştiriciler ve solventler gibi endokrin bozuculara maruziyetin hızlandırıcı etkisinden kuşku duyulur; bu nedenle maruziyetin azaltılması prensip olarak savunulur (28). Jinekolojik ve iatrojenik etkenlerin de önlenabilir yönleri vardır: gereksiz ovaryen doku kaybına yol açabilen kist eksizyonları AMH/AFC değerlerinde düşüşe neden olabilir (29). Kemoterapi ve pelvise eş zamanlı radyoterapi gonadotoksiktir, bu nedenle uygun olgularda tedavi süresince GnRH agonisti ile over korunması ve/veya tedavi öncesi fertilitite prezervasyonu planlanmalıdır (30,31). Bilateral ooforektomi ise kaçınılmaz olarak cerrahi menopoza yol açar.

Menopoz tedavisi

“Menopoz geciktirilebilir mi?” sorusuna kanıta dayalı bir yanıt verecek olursak, yanıt olumsuzdur. Kombine oral kontraseptifler döngüleri düzenler ve semptomları azaltabilir; ancak ovaryen rezervi artırmaz ve menopoz zamanlamasını değiştirmez (32). Over rejenerasyonu iddiası taşıyan PRP, kök hücre uygulamaları veya mitokondri transferi gibi yaklaşımlar deneysel düzeydedir ve rutin olarak önerilmemelidir (33,34). Buna karşılık dolaylı bir strateji olarak “zamanı satın almak” mümkündür: sosyal/ fırsatçı vitrifikasyonla oosit veya embriyo dondurma, oosit kalitesini alındığı yaştaki düzeyde koruyarak menopoz girişini geciktirmese de gelecekte canlı doğum şansını muhafaza edebilir. Özellikle onko-fertilitite bağlamında ovaryen doku kriyoprezervasyonu giderek artan deneyimle uygulanmaktadır (35). Seçilmiş olgularda in vitro maturasyon (IVM) da bir seçenek olmakla birlikte başarısı merkeze ve olguya oldukça bağımlıdır (36). Kısacası, evrimsel biyolojiyi değiştiremiyoruz; fakat riskleri azaltarak zamanlamayı etkileyebilir, doğurganlığı ileride kullanmak üzere koruyabilir ve menopozu eşlik eden klinik sonuçları etkin biçimde yönetebiliriz.

“Sonucu yönetmek”: semptomlar, riskler ve yaşam kalitesi

Menopozun klinik yansımaları öncelikle vazomotor semptomlar, uyku bozukluğu, bilişsel yakınmalar ve genitoüriner sendrom (GSM) etrafında yoğunlaşır. Bu tabloda hormon replasman tedavisi (HRT) uygun hastada en etkili seçenektir; ancak endikasyon ve kontrendikasyonların titizlikle bireyselleştirilmesi şarttır (37,38). HRT’nin uygun olmadığı ya da tercih edilmediği durumlarda non-hormonal yaklaşımlar—SSRI/SNRI’lar, gabapentinoidler ve seçilmiş olgularda klonidin—semptom kontrolünde anlamlı rahatlama sağlayabilir (39,40). Bunlara uyku hijyeni ve davranışsal yöntemler eşlik etmelidir. GSM için birinci basamak, lokal östrojen preparatları ve/veya vajinal DHEA’dır; düzenli nemlendirici/lubrikant kullanımı da doku elastisitesi ve konforu artırır.

Uzun dönem sağlık hedefleri kemik, kardiyometabolik eksen ve pelvik taban işlevini kapsar. Kemik sağlığı için uygun aralıklarla DEXA izlemi, yeterli kalsiyum/D vitamini alımı ve düzenli direnç egzersizi önerilir; kırık riski yüksek hastalarda antiresorptif veya oste-anabolik tedaviler gündeme gelebilir (40). Kardiyometabolik açıdan kan basıncı, lipid profili ve gliseminin yakın takibi; buna eşlik eden uyku ve stres yönetimi temel koruyucu hamlelerdir. Pelvik taban semptomları (özellikle üriner yakınmalar) için pelvik taban fizyoterapisi hem non-invazif hem de etkili bir seçenektir (41,42).

Klinik pratikte temel amaç, oosit rezervini ve kalitesini korumaktır. Bunun için sigaranın bırakılması temel davranışsal adımdır. Overyen cerrahide doku-koruyucu tekniklerin benimsenmesi, özellikle kist cerrahisinde gereksiz doku çıkarımından kaçınılması AMH/AFC düşüşünü sınırlayabilir. Gonadotoksik tedavi planlanan hastalarda tedavi öncesi fertilitite prezervasyonu (oosit/embriyo veya uygun olguda over dokusu kriyoprezervasyonu) ve tedavi sırasında GnRH agonisti ile over koruması düşünülmelidir. Günlük yaşamda potansiyel endokrin bozuculara (ısıl yıpranmış plastik, bazı solventler, ağır metaller vb.) maruziyetin azaltılması makuldür. Ayrıca metabolik sağlığın (insülin direnci, tiroid düzensizlikleri, kronik inflamasyon) optimize edilmesi, doğrudan ve dolaylı faydalar sağlar.

Hormon replasman tedavisi (HRT)

HRT, menopozla birlikte düşen östrojenin (gerektiğinde progesteronla birlikte) fizyolojik dozlarda yerine konarak semptomları hafifletmeyi ve bazı uzun dönem riskleri azaltmayı amaçlayan bir yaklaşımdır (32,43). Uterusu olan kadınlarda endometriumun korunması için östrojen mutlaka bir progesteronla kombine edilmelidir; histerektomili hastalarda ise yalnız östrojen verilebilir. Uygulama yolu hastanın risk profili ve tercihinine göre transdermal (plaster, jel, sprey), oral veya genitoüriner sendrom için lokal vajinal preparatlar şeklinde seçilir (44,45).

Tedavi, orta-şiddetli vazomotor yakınmaları (ateş basması, gece terlemesi, uyku bölünmesi) olanlarda, genitoüriner sendromda—burada birinci basamak çoğu zaman lokal östrojendir—, 40–45 yaş altı erken menopoz/POI olgularında (kemik ve kardiyovasküler koruma amacıyla) ve osteoporoz ya da yüksek kırık riski bulunanlarda özellikle semptom eşlik ediyorsa güçlü biçimde düşünülür (44). Kanıta dayalı yararlar arasında vazomotor semptomlarda en etkili tedavi oluşu, uyku ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme; lokal östrojen veya vajinal DHEA ile lubrikasyon, elastisite ve vajinal pH'nın restorasyonu; sistemik HRT ile kemik kaybının azaltılması

ve vertebral-non-vertebral kırık riskinde azalma sayılabilir (46). Kombine rejimlerde kolorektal kanser riskinde küçük bir azalma sinyali bildirilmiştir (47). Bazı olgularda viseral yağlanma ve insülin direncinde ılımlı iyileşmeler görülebileceği de bunlar kişiden kişiye değişir ve birincil hedef değildir (48).

Riskler; doz, uygulama yolu, yaş ve başlama zamanına duyarlıdır. Meme kanseri açısından östrojen-progesteron kombinasyonunda 3–5 yılı aşan kullanımla küçük bir risk artışı söz konusudur; histerektomili olgularda östrojen monoterapisinde artış izlenmez, hatta bazı çalışmalarda azalma sinyali rapor edilmiştir (49). Progesteron seçimi bu bağlamda önemlidir; mikronize progesteron veya didrogesteronla risk profili daha elverişli görünebilir (50). Uterusu olanlarda tek başına sistemik östrojen endometrium hiperplazisi/kanseri riskini artıracığından progesteronla koruma zorunludur (51). Venöz tromboembolizm ve inme riski oral formlarda daha yüksek olup, transdermal östrojen VTE açısından daha düşük-nötr bir profile sahiptir (52). Kardiyovasküler açıdan “zamanlama hipotezi” önem taşır: 60 yaşın altında ya da menopozdan itibaren 10 yıl içinde başlanması daha güvenli kabul edilir; geç başlangıç kardiyovasküler olay riskini artırabilir (50,53). Safra kesesi hastalığı riski özellikle oral östrojenle artabilir (54). Over kanseriyle ilişki küçük ve çelişkilidir; demans için ise 65 yaş ve sonrasında başlanan tedavilerde artış sinyali nedeniyle HRT bir önleme yöntemi olarak önerilmez (55).

Kesin kontrendikasyonlar arasında mevcut ya da şüpheli meme kanseri veya östrojen bağımlı malignite, açıklanamayan vajinal kanama, aktif ya da yakın zamanda geçirilmiş VTE, inme veya miyokard enfarktüsü, ciddi aktif karaciğer hastalığı ve gebelik yer alır (56). Dikkat gerektiren durumlar; özellikle oral östrojenle alevlenebilen aura tip migren (bu grupta transdermal yol tercih edilir), yüksek kardiyovasküler risk, kontrolsüz hipertansiyon, ağır hipertrigliseridemi, SLE/APS veya trombofili öyküsü ile endometriozis (nüks riski nedeniyle yeterli progesteron koruması) olarak özetlenebilir (56).

Rejim seçerken çoğu hasta için ilk tercih transdermal 17β-östradioldür (32). Endometrium korunması mikronize progesteronun sürekli ya da ardışık kullanımıyla veya bir LNG-IUS ile sağlanabilir (57). Erken postmenopozda ardışık rejimler çekilme kanamasına yol açabilirken, geç postmenopozda sürekli kombinasyon kanamayı genellikle ortadan kaldırır. Temel ilke en düşük etkin dozu seçmek ve bireysel titrasyon yapmaktır; tedavinin sabit bir üst süresi yoktur, semptom-risk dengesiyle her yıl yeniden değerlendirilerek sürdürülür, azaltılır veya sonlandırılır.

Güvenli izlem için başlangıçta kardiyovasküler risk değerlendirmesi, kan basıncı, beden kitle indeksi, lipid profili, yaşa uygun mamografik tarama ve gerekirse DEXA yapılır. İlk 3–6 ayda kontrol, ardından yıllık izlem uygundur; anormal uterin kanama gelişirse endometrium mutlaka değerlendirilmelidir. İlaç etkileşimleri genel olarak sınırlıdır; ancak karaciğer enzim indükleyicileri oral östrojen metabolizmasını etkileyebileceğinden dikkat gerektirir. Bu çerçevede, doğru hasta-doğru zaman-doğru yol üçlüsü sağlandığında HRT'nin yarar-risk dengesi güçlü bir klinik seçenek sunar.

Çıkar Çakışması

Çalışmanın hazırlanırken, veri toplanması ve analizi, sonuçların yorumlanması, makalenin yazılması aşamalarında, herhangi bir çıkar çakışması bulunmamaktadır.

Maddi Destek

Çalışma ile ilgili, hiçbir şekilde kurum, kuruluş, kişiden maddi destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Santoro N, Randolph JF, Allshouse A, et al. Menopause: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):1051–80.
2. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC, et al. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* 2009;30(5):465–93.
3. Maclaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med.* 2004;350(4):367–78.
4. Manson JE, Kaunitz AM, Shifren JL, et al. Menopause management getting clinical care back on track. *N Engl J Med.* 2023;388(13):1173–6.
5. Ellis S, Fricke H, Bender N, et al. The evolutionary puzzle of menopause. *Trends Ecol Evol.* 2022;37(6):507–20.
6. Gurven M, Kaplan H. Longevity among hunter-gatherers: a cross-cultural examination. *Popul Dev Rev.* 2007;33(2):321–65.
7. Hawkes K, O'Connell JF, Blurton Jones NG, et al. Grandmothers and the evolution of human longevity. *Am J Hum Biol.* 1998;10(4):385–95.
8. Crimmins EM, Zhang YS, Seeman TE, et al. Historical changes in life expectancy: Implications for health. *Annu Rev Public Health.* 2022;43:145–60.
9. Hawkes K. Grandmother effects. *Curr Biol.* 2010;20(21):R894–6.
10. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, et al. Endocrine features of the menopausal transition. *Maturitas.* 2009;63(2):131–9.
11. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC, et al. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab.* 2022;33(10):685–97.
12. Gruhn JR, Zielinska AP, Costanzo V, et al. Oocyte aging and chromosomal instability. *Hum Reprod Update.* 2023;29(2):147–63.
13. Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER, et al. Ovarian reserve tests. *Fertil Steril.* 2006;86(5):S223–33.
14. Richardson SJ, Nelson JF, Follicle D, et al. The biology of aging oocytes and follicles. *Reproduction.* 2021;162(6):F139–55.
15. Gosden RG, Laing SC, Felicio LS, et al. Ovarian aging in primates. *Biol Reprod.* 2000;62(6):1512–21.
16. Steuerwald N, Barritt JA, Adler R, et al. Mitochondrial DNA content of individual human oocytes correlates with implantation potential. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17(10):529–32.
17. Tilly JL. Apoptosis and ovarian function. *Rev Reprod.* 1996;1(3):162–72.
18. Bentov Y, Casper RF. The aging oocyte—can mitochondrial function be improved? *Fertil Steril.* 2013;99(1):18–22.
19. Grondahl ML, Yding AC, Meinertz H, et al. Oocyte quality and aging. *Mol Hum Reprod.* 2012;18(3):87–93.
20. Albertini DF. Oocyte–granulosa cell heterologous gap junctions are required for the coordination of nuclear and cytoplasmic meiotic competence. *Dev Biol.* 2000;226(2):167–79.
21. Plancha CE. Germ-Somatic Cell Interactions Are Involved in Establishing the Follicle Reserve in Mammals. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:674137.
22. Canipari R. Oocyte–granulosa cell interactions. *Hum Reprod Update.* 2000;6(3):279–89.
23. Griffith LG, Sheldon MR, Ferrante RS, et al. Menstruation: science and society. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):624–64.
24. Loprinzi CL. Chemotherapy-induced ovarian failure: manifestations and management. *Drug Saf.* 2005;28(5):401–16.
25. Laven JS. Genetics of Early and Normal Menopause. *Semin Reprod Med.* 2015;33(6):377–83.
26. Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Missmer SA, et al. Cigarette Smoking and Risk of Early Natural Menopause. *Am J Epidemiol.* 2018;187(4):696–704.
27. Várbíró S, Kósa B, Szabó M, et al. The Importance of Nutrition in Menopause and Perimenopause—A Review. *Nutrients.* 2023;16(1):72.
28. Nappi RE. Impact of climate and environmental change on the menopause. *Maturitas.* 2023;178:107825.
29. Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18(4):483–91.

30. Loprinzi CL. Chemotherapy-induced ovarian failure: manifestations and management. *Drug Saf.* 2005;28(5):401–16.
31. Madsen BL, Giudice L, Donaldson SS, et al. Radiation-induced premature menopause: a misconception. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(5):1461–4.
32. Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):1–15.
33. Seckin S, Ramadan H, Mouanness M, et al. Ovarian response to intraovarian platelet-rich plasma (PRP) administration: hypotheses and potential mechanisms of action. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(1):37–61.
34. Hoang VT, Nguyen HP, Nguyen VN, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for the management of female sexual dysfunction. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:956274.
35. Oktay KH, Marin L, Petrikovsky B, et al. Delaying Reproductive Aging by Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation. *Trends Mol Med.* 2021;27(8):753–61.
36. Silber SJ, Goldsmith S, Castleman L, et al. In Vitro Maturation, In Vitro Oogenesis, and Ovarian Longevity. *Reprod Sci.* 2024;31(5):1234–45.
37. Cameron CR, Cohen S, Sewell K, et al. The Art of Hormone Replacement Therapy in Menopause Management. *J Pharm Pract.* 2024;37(3):736–40.
38. Troia L, Martone S, Morgante G, et al. Management of perimenopause disorders: hormonal treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(3):195–200.
39. Magraith K, Jang C. Management of menopause. *Aust Prescr.* 2023;46(3):48–53.
40. Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F, et al. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101551.
41. Marcellou EG, Stasi S, Giannopapas V, et al. Effect of pelvic floor muscle training on urinary incontinence symptoms in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2025;304:134–40.
42. Russo E, Caretto M, Giannini A, et al. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2021;143:223–30.
43. Gu Y, Han F, Xue M, et al. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):60.
44. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003731.
45. Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101577.
46. Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE, et al. Management of Menopausal Symptoms: A Review. *JAMA.* 2023;329(5):405–20.
47. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, et al. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4542–7.
48. Bitoska I, Krstevska B, Milenkovic T, et al. Effects of Hormone Replacement Therapy on Insulin Resistance. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016;4(1):83–8.
49. Hodis HN, Mack WJ. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality. *Cancer J.* 2022;28(3):208–23.
50. Mehta J, Kling JM, Manson JE, et al. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:564781.
51. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation.* 2023;147(7):597–610.
52. Morris G, Talaulikar V. Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis. *Post Reprod Health.* 2023;29(1):33–41.
53. Prabakaran S, Schwartz A, Lundberg G, et al. Cardiovascular risk in menopausal women. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12:20420188211013917.
54. Xiang H, Wang L, Sun L, et al. The risk of ovarian cancer in hormone replacement therapy users. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1414968.
55. Lee SR, Cho MK, Cho YJ, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med.* 2020;26(2):69–98.
56. Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy - Current recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;81:8–21.
57. Xiang H, Wang L, Sun L, et al. Hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer: A review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1414968.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).