

Menopoz ve Nörolojik Hastalıklar / Menopause and Neurological Disorders

Yüksel Kaplan

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü, TOKAT

ABSTRACT

Menopause and Neurological Disorders

Scientific background: Menopause is characterized with decreased ovarian response to exogenous gonadotropins and decreased follicular development and estrogen secretion. Recently, the effects of sex steroids on neurologic functions were evaluated by radioimmunoassay, immuno-histochemical techniques, autoradiography and in situ hybridization. By these techniques, the profile of circulating hormones and mapping of the binding sites of these hormones in the nervous system were determined. By the data obtained from these studies, the potential modulator roles of the sex hormones on the nervous system by affecting monoaminergic, cholinergic and peptidergic neurotransmission were clearly stated. Central and peripheral portion of nervous system contains estrogen receptors and because of this, menopausal hypoestrogenemia affects these systems. It's known that sex hormones have many roles on stroke, migraine, epilepsy, Alzheimer's disease, parkinson's disease, multiple sclerosis and some kinds of neoplasm development.

Objective: The purpose of the present study is to assess effects of menopause on neurologic illness in women.

ÖZET

Bilimsel zemin: Menopoz fizyolojik olarak gonadotropinlere yanıt veren ovarian folliküllerin azalması sonucu, folliküler gelişim ve östrojen sekresyonunun durması ile karakterizedir. Seks steroidlerinin, hem normal hemde patofizyolojik durumlarda, nörolojik fonksiyonlar üzerindeki etkileri, radyoimmunoasay, immunhistokimyasal, otoradiyografi ve insitu hibridizasyon yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte son dekadlarda değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu yöntemlerin gelişmesiyle sirkülasyondaki hormonlarının profili ve sinir sistemi içinde bağlandıkları yerlerin haritalaması yapılabilmektedir. Seks steroidleri, genomik veya nongenomik mekanizmalarla, nöronların enerji metabolizmasında, hormonal duyarlılık ve nörotransmisyonla ilgili yapısal proteinlerin ve enzimlerin biyosentezinde, sinir hücre membranlarının çok daha hızlı uyarılabilmesinde rol oynamaktadırlar. Menopozla birlikte, sinir sisteminin hem santral hem de periferik kısmı, pek çok bölgede östrojen reseptörü içerdiğinden, etkilenen diğer sistemler gibi bu dönemden oluşan hypoöstrojenemiden etkilenmektedir. Kadınlarda seks hormonlarının inme, migren, epilepsi, bazı hareket bozuklukları, Alzheimer Hastalığı, multipl skleroz gibi hastalıkların ve sinir sisteminde bazı neoplazilerin gelişim ve seyrinde etkili olduğu bilinmektedir.

Amaç: Bu yazının amacı, menopoz dönemi ve bu dönemle birlikte oluşan hypoöstrojeneminin bazı nörolojik hastalıklar üzerindeki etkisinin gözden geçirilmesidir.

Keywords: menopause, neurologic illness, hormone replacement therapy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Yüksel Kaplan
Aksu Mah. Sağlık Cad.
İlhan Apt. No:8 TOKAT
Tel: 0532 468 71 69
yuksekaplan@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 19.10.2006

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 20.10.2006

Anahtar kelimeler: menopoz, nörolojik hastalıklar, hormon replasman tedavisi

GİRİŞ

Menopoz, fizyolojik olarak gonadotropinlere yanıt veren ovaryan folliküllerin azalması sonucu, folliküler gelişim ve östrojen sekresyonunun durması ile karakterizedir.¹

Seks steroidlerinin, hem normal hem de patofizyolojik durumlarda, nörolojik fonksiyonlar üzerindeki etkileri, radyoimmunoasay, immunhistokimyasal, otoradiyografi ve insitu hibridizasyon yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte son dekadlarda değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu yöntemlerin gelişmesiyle, sirkülasyondaki hormonların profili ve sinir sistemi içinde bağlandıkları yerlerin haritalaması yapılabilmektedir.²

Sirkülasyondaki seks hormonlarının yaklaşık %98'i proteine bağlı ve fonksiyonel olarak inerttir. Serbest kısım ise oldukça lipofilik olup kan beyin bariyerini ve nöronal hücre membranını kolayca geçer. Seks steroidleri, genomik veya nongenomik mekanizmalarla, nöronların enerji metabolizmasında, hormonal duyarlılık ve nörotransmisyonla ilgili yapısal proteinlerin ve enzimlerin biyosentezinde, sinir hücre membranlarının çok daha hızlı uyarılabilmesinde rol oynamaktadırlar.²

Menopozla birlikte, sinir sisteminin hem santral hem de periferik kısmı, pek çok bölgede östrojen reseptörü içerdiğinden, etkilenen diğer sistemler gibi bu dönemden oluşan hipoöstrojenemiden etkilenmektedir.

Rodent ve primatlarda her iki cinste de östrojen bağlayan nöronlar; preoptik alanda, hipotalamus, amigdala da daha az sıklıkta bazal ön beyin, hipokampus, talamusun çeşitli çekirdeklerinde, insuler kortekste, beyin sapında, neonatal neokortekste ve medulla oblongatada bulunmaktadır.^{2,3,4} Progesteron ve androjenlerin beyin içindeki topografisi östrojenle overlap göstermektedir.²

Periferik sinir sisteminde östrojen reseptörleri spinal

kord,^{4,6,7,8} dorsal kök ganglion nöronlarında,^{9,10,11,12} otonomik pelvik ganglion nöronlarında,^{6,7} sempatik ganglion nöronlarında,^{13,14} schwan hücrelerinde¹⁵ bulunmaktadır.

Östrojen bu anatomik bölgelerde birden fazla mekanizma ile birçok fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır.

Kadınlarda seks hormonlarının inme, migren, epilepsi, bazı hareket bozuklukları, Alzheimer Hastalığı, multipl skleroz gibi hastalıkların ve sinir sisteminde bazı neoplazilerin gelişim ve seyrinde etkili olduğu bilinmektedir.²

Bu yazıda menopoz dönemi ve bu dönemle birlikte oluşan hipoöstrojeneminin bazı nörolojik hastalıklar üzerindeki etkisi gözden geçirilecektir.

BAŞAĞRILARI

Uluslararası Başağrısı Derneği'nin (IHS) önerdiği sınıflamaya göre, başağruları primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Primer başağruları altta yatan başka bir hastalığın olmadığı başağrularını içermekte olup, yeni sınıflamaya göre migren, gerilim tipi başağrısı (GBA), küme başağrısı ve diğer trigeminal otonomik başağruları, diğer birincil başağruları olmak üzere dört alt gruba ayrılmaktadır.

Bu bölümde, östrojenin etyopatogeneizde önemli rol oynaması ve tipik bir kadın hastalığı olması nedeniyle ağırlıklı olarak migren başağrısından bahsedilecektir.

GBA'nın etyopatogenezinde östrojenin ilişkisi net değildir. GBA'nın menopozla ilişkisini inceleyen ve literatürde tek olan bir çalışmada, menopoz dönemiyle beraber bu başağrısının büyük oranda kötüleşebileceği veya ilk olarak menopoz dönemiyle birlikte ortaya çıkabileceği bildirilmektedir.¹⁶

Bu çalışmada östrojen düzeyindeki dalgalanmaların serotonin, enkafelin, gamma aminobütirikasid gibi,

ağrının transmisyonunda rol alan endojen nörotransmitter düzeylerinde değişikliklere yol açabileceği belirtilmekle birlikte, bu hastalarda anksiyete ve bir menopozal semptom olarak uykusuzluğun anlamlı olarak eşlik ettiği saptanmıştır ve GBA'daki kötüleşmeden temelde bu faktörlerin sorumlu olabileceği belirtilmektedir.

Diğer iki alt grup başağrısından ise, klinik pratikte oldukça nadir görülmeleri, genellikle erkeklerde daha yüksek oranda saptanmaları ve etyopatogeneizde hormonal değişikliklerin literatürde net olarak tanımlanmamış olması nedeniyle bahsedilmeyecektir.

MİGREN

Migren, puberte öncesi anlamlı bir cinsiyet farkı gözetmezken, menarşla beraber, migrenin yaşam boyu hemen hemen tüm dekadlarda kadınlarda erkeklerden daha yüksek prevalansta olduğu gözlenmektedir.¹⁷ Migrenin kadınlardaki yüksek prevalansından hormon değişiklikleri, menstruel siklus sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca kadınlar yaşam boyunca gebelik, oral kontraseptif kullanımı, menopoz, hormon replasman tedavisi gibi migrenin gidişi üzerinde etkileri olan farklı durumlarla karşılaşılırlar.¹⁸

Gelişmiş ülkelerde, migren prevalansı erişkin kadınlarda %12-24, erkeklerde ise %5-12'dir. Ülkemizde yapılan başağrısı epidemiyolojisi çalışmasında, batıda yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak, migren prevalansı kadınlarda %21.8, erkeklerde %10.9 olarak belirlenmiştir.¹⁹

Migreni olan kadınlarda başağrılarının özellikle menstruasyon ya da ovulasyon dönemlerinde ortaya çıktığı, menstruel siklusun bu dönemlerindeki başağrılarının daha uzun sürme ve daha şiddetli olma eğiliminde olduğu bilinmektedir. Pek çok çalışmada, bazı kadınlarda mens döngüsünün geç luteal fazında östrojen çekilmesinin migreni tetikleyebileceği gösterilmiştir.²⁰

Literatürde, menopoz döneminin migren üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda genellikle varılan sonuç, menopoz dönemiyle birlikte migren ataklarının şiddet ve sıklığının azaldığı veya migrenin tümüyle dindiği şeklindedir.^{21,22,16,18} Bununla birlikte, bu çalışmalarda, daha az oranda menopoz dönemiyle beraber var olan ataklarda alevlenme olabileceği veya migrenin ilk olarak menopoz döneminde ortaya çıkabileceği bildirilmektedir.¹⁶ Bu kadınlarda, patofizyolojik mekanizma net olarak bilinmesede, gerçek menstruel migrende olduğu gibi menopoz dönemiyle birlikte östrojen düzeylerindeki azalmanın, atakları tetikleyen bir faktör olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, fizyolojik ve cerrahi menopozların migren üzerinde seyri farklılık göstermektedir. Fizyolojik menopozluların 2/3'ünde migren dinerken, cerrahi menopozlu hastaların 2/3'ünde migren artış göstermektedir.^{16,18}

Neri ve arkadaşları, ardışık 556 postmenapozal kadında primer başağrılarının prevalansı ve menopoz döneminin primer baş ağrıları üzerindeki etkisini araştırmışlardır.¹⁶

Bu kadınlarda %13.7 oranında primer tipte başağrısı olduğu saptanmıştır. Bu olguların %62'sinde aurasız migren, %38'inde GBA tipinde başağrısı mevcuttu. Küme ve diğer başağrıları bu olgularda saptanmamıştır.

Baş ağrısı, %81.6'sında menopozdan önce varken, %18.4'ünde menopoz sonrası gelişmişti. Menopozdan sonra başlayan baş ağrılarının %57'si aurasız migren, %43'ü GBA tipindeydi. Menopoz dönemiyle beraber, önceden migreni olan kadınların %62'sinde baş ağrısında düzelleme, %18'inde kötüleşme, %20'sinde değişiklik yoktu. Bu çalışmanın önemli bir bulgusu da, önceden baş ağrısı olan ve fizyolojik menopozdaki kadınların 2/3'ünde migren düzelmişken, cerrahi olarak menopoza giren kadınların üçte ikisinde migren kötüleşmişti. Migrenin tersine fizyolojik menopoz GBA olan kadınlarda baş ağrısını kötüleştirmişti.

Son zamanlardaki karşıt verilere rağmen diğer çalışmalar, hangi yaşta olursa olsun histerktomi ve ooferektominin migren için etkin bir tedavi olmadığını göstermiştir.²³

Östrojen replasman tedavisinin (RT), menopoz döneminde migren tedavisinde kullanımı ile ilgili literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır. RT ataklarda alevlenmelere yol açabileceği gibi, tek başına veya testesteronla birlikte migreni rahatlatılabileceği de belirtilmektedir.²³ Bir çalışmada, RT alan hastalarda migren ataklarının sıklığında %45 düzelme, %46 kötüleşme ve %9’unda herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir.²⁴

Postmenopozal dönemde kötüleşen ve dirençli olgulara hormon replasman tedavisi verilebilir.²⁵ Menopozal semptomlar için RT gereken kadınlarda migren kontrendike bir durum değildir. Fakat, bu tedavi sırasında baş ağrısı kötüleşen veya ilk olarak ortaya çıkan şiddetli olgularda, östrojen dozunun azaltılması veya östrojen cinsinin konjuge bir östrojen yerine saf östrodiol, sentetik etinil östrodiol veya saf strona değiştirilmesi, başağrılarını östrojen kesilmesi ile ilişkiliyse bölünmüş dozlar yerine sürekli dozun kullanılması, oral tedaviden paranterale geçilmesi veya androjenlerin eklenmesi önerilmektedir.^{23,24,26}

İNME

İnme sadece gelişmişlkelerde değil, tüm dünyada koroner kalp hastalığı ve tüm kanserlerden sonra üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedenidir.

İnme insidansı erkeklerde kadınlara göre 1.25 kez fazladır. Ama kadınlara yaşam süresi erkeklerden uzun olduğu için inme nedenli mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir. İnmeden dolayı ölümlerin %60.8’i kadınlara aittir.²⁷

Kadınlarda, östrojenin vasküler hastalıklardan koruyucu rolü bulunmaktadır. Birinci ve en önemli etki, serum lipid ve lipoproteinleri üzerine olduğu

görülmektedir. Östrojen düşük danisteli lipoprotein (LDL) düzeylerini düşürür ve yksekk danisteli lipoproteinleri (HDL) artırır.¹

Ayrıca, östrojenin kan damarlarına direkt etki ile antisklerotik özelliği vardır. Östrojen lipid peroksidaz formasyonunu azaltan bir antioksidandır, bu da damarlarda plak formasyonunu potent indüktörü olan LDL-kolesterolün oksidasyonunu minimize ederek ateroskleroza azaltır.¹

nc yararlı etki vazodilatasyondur. Kan damarlarının endotelial hücrelerine muhtemelen östrojen reseptörleri tarafından düzenlenen, ani vazodilatasyon ile sonuçlanan direkt etki olduğu görülmektedir.¹

Dördüncü etki, koagulasyon üzerinedir. Düşük doz östrojen trombosit agregasyonunu ve fibrinojeni azaltarak ayrıca plazminojen formasyonunu inhibe ederek, subklinik koagubilitiyi azaltır. Östrojenin daha yksekk dozu ise tam tersine hiperkoagulibiteye neden olmaktadır.¹

Menopoz dönemiyle birlikte oluşan hipostrojenemi kardiyovasküler hastalık riskini artırarak kardiyak nedenli inme riskini (rn. MI sonrası) dolaylı olarak artırırken, benzer mekanizmalarla direkt olarak serebrovasküler hastalığa bağlı inme riskini de artırmaktadır.²⁸ Epidemiyolojik alışmalar koagulasyon ve lipid metabolizmasındaki değişikliklerin KAH’dakine benzer şekilde, iskemik inme gelişiminde de önemli rolü olduğunu göstermektedir.

strojenle ilgili vasküler olaylardan koruyucu, bilinen bu fizyolojik etkilere rağmen, literatürde menopoz sonrası kadınlarda RT kullanımı ile inme arasındaki ilişkiye dair çelişkili veriler bulunmaktadır.

Pek çok gözlem çalışması, menopoz sonrası kadınlarda RT ile vasküler olayların sıklığında azalma arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiştir.^{29,37} Postmenopozal RT, lipoprotein profili, koagubilitiyi ve hipertansiyon üzerinde yararlı etkilerle

kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar üzerinde koruyucu etkiler yapabilir.³⁰

Buna karşılık, Framingham Kalp Çalışması'nda HRT alan kadınlarda inme riskinde 2.6 katlık bir artış olduğu saptanmıştır.^{31,37} Diğer çalışmalarda ise, inme riskinde azalma olduğu bildirilmiştir.^{26,32,37}

Bununla beraber, bu çalışmalar metodolojik kısıtlılıkları olduğu,^{33,37} vasküler olaylardaki azalma östrojen kullanımının kendisinden ziyade östrojen kullananlarla kullanmayan hastalar arasındaki yaşam biçimi gibi diğer farklı faktörlerden kaynaklanabileceği şeklinde eleştirilmiştir.^{34,37}

Postmenopozal kadınlarda, koroner kalp hastalığından sekonder korumada ÖRT ilgili yapılan ilk plasebo kontrollü çalışmada, 4 yıl süre ile izlenen hastalarda progestin ve östrojen kombinasyonunun koroner olayların sıklığını ve toplam mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir.^{28,37}

Kadınlarda inme için östrojen çalışması (The Women's Oestrogen for Stroke Trial) ise, iskemik inmeden sekonder korumada östrojen replasmanının verildiği randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmadır.³⁰ İskemik inme veya geçici iskemik atak geçirmiş, postmenopozal dönemde olan 664 kadını içeren bu çalışmada, ortalama 2.8 yıllık izlem sonunda, östrojenin tek başına gerek ölüm riskini, gerekse ölümcül olmayan inme riskini azaltmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın diğer önemli bir sonucu da, ölümcül inme riskinin östrojen grubunda daha yüksek ve ölümcül olmayan inmelerde biraz daha ağır nörolojik defisit ve işlevsel kayıpların olduğunun saptanmış olmasıdır. Bu sonuçların nedenleri net olarak belli değildir, ancak östrojenlerin glutamat ve GABA gibi bazı nörotransmitterler üzerinden iskemiye duyarlılığı azaltıyor olabileceği belirtilmektedir.

Yeni tarihli, 39.769 bireyi içeren bir meta analiz çalışmasında da varılan sonuçlar bu verilerle benzerdir. Bu çalışmada hormon replasman

tedavisinin (HRT), postmenopozal kadınlarda iskemik inme riskini azaltmadığı gibi, %30 oranında artırdığı, ayrıca bu grupta inme prognozunun kontrol grubuna göre daha kötü olduğu saptanmıştır.³⁶

Avrupa inme insiyatifinin en son yayınlanan iskemik inme profilaksi ve tedavi kılavuzunda, menopoz sonrası kadınlarda iskemik inmeden sekonder korumada hormon replasman tedavisinin endikasyonun olmadığı belirtilmektedir.³⁷

EPILEPSİ

Epilepsi sıklığı kadınlarla erkekler arasında eşit dağılım gösterir. Buna karşılık, kadınlarda menarş, gebelik ve menopoz gibi durumlar nöbet sıklığını etkileyebilmektedir. Her üç durumda da, nöbetlerde düzelme veya kötüleşmenin olabileceği bildirilmektedir.

İnsan ve hayvan çalışmaları, östrojenin epileptojenik özellikler göstermekte iken, progesteronun antikonvulzan özellikleri olduğunu göstermektedir.²

Menopoz dönemi ve HRT'nin epileptik nöbetlerin sıklığı ve şiddeti üzerindeki etkisini gözden geçiren çalışmalar, bu etkinin değişken olabileceğini göstermektedir.

Sık nöbet geçiren epileptik kadınlarda, menopoz başlangıç yaşı daha erken olma eğilimindedir. Sık nöbet geçiren kadınlarda, daha seyrek nöbetleri olan kadınlara göre menopoz dönemi 3 yıl daha erken olmaktadır.³⁸

Epileptik hastalarda menopoz döneminin etkilerini değerlendiren ilk çalışmalardan biri olan Abbasi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, epilepsi tanısıyla izlenen ve menopoz döneminde olan 61 kadın (46 postmenopoz, 15 perimenopoz), benzer yaş grubunda 46 premenopozal epileptik kadınla karşılaştırılmış ve postmenopozal kadınlarda nöbet sıklığı ve şiddetinde anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.³⁹

Fakat, perimenopoz dönemindeki epileptik hastalar, postmenopozal ve premenopozal dönemdeki hastalarla karşılaştırıldığında, nöbet sıklığının bu hastalarda daha düşük oranda olduğu saptanmıştır.

Menopoz dönemindeki kadınların %80'inde menopoz öncesi dönemde epilepsi öyküsü varken, bu çalışmanın ilginç bir bulgusu olarak, %20'sinde nöbetlerin ilk olarak menopoz döneminde başladığı saptanmıştır. Menopoz öncesi nöbetleri olan kadınların %41'inde nöbetlerde kötüleşme, %27'sinde düzelme, %33'ünde nöbetlerde herhangi bir değişiklik olmamıştır.

Bu çalışmada menopozla birlikte, ilk olarak ortaya çıkan epileptik nöbetlerde sıcak basmaları, gece terlemeleri, uyku düzensizlikleri gibi menopozal semptomların etyopatogeneizde rol oynayabileceği ve hormonal değişimlerin yanı sıra, bu yönüyle menopoz döneminin epileptik nöbetleri başlatan bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir.³⁹

HRT'nin etkilerinin de değerlendirildiği bu çalışmada, kadınların %51'inin menopoz nedeniyle HRT kullandığı; saf progestin içeren HRT alan kadınlarda saf östrojen kullanan kadınlara göre nöbetlerin sıklığında anlamlı azalma olduğu saptanmıştır.³⁹

Menopoz tipinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, menopoz dönemiyle birlikte nöbetlerin başlayabileceği ve bu olguların ağırlıklı olarak cerrahi olarak indüklenen menopoz olguları olduğu belirtilmektedir.⁴⁰

Bir diğer çalışma, erken menopoz yaşının epileptik hastalarda nöbet sıklığını artıran bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.⁴⁰

%90'ı fizyolojik menopozda olan, 42 postmenopozal kadının değerlendirildiği diğer bir çalışmada, menopozla beraber %41'inde nöbet sıklığının azaldığı, %31'inde arttığı, %28'inde nöbetlerde herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır.⁴¹ Bu çalışmada asıl dikkat çekici bulgu, menopoz öncesi katemeniyal paternde nöbeti olan kadınlarda postmenopozal dö-

nemde nöbetlerin sıklık ve şiddetinde belirgin düzelme olduğunun saptanmış olmasıdır.

Ayrıca, %38'i sentetik HRT kullanan bu kadınlarda, nöbet sıklığının %64 oranında artış gösterdiği ve bu artışın anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, az sayıda hasta içermesi ve çoğu hastanın kombine HRT alması nedeniyle eleştirilmiştir.⁴²

Literatürde birbiriyle çelişen bu verilere rağmen, epilepsi HRT için kontrendike bir durum olarak kabul edilmemektedir. Fakat bu kadınlarda nöbetlerin yakından izlenmesi gerektiği, selektif östrojen reseptör modulatorlerinin bu hastalarda alternatif tedavi olabileceği, bunun dışında progesteronun nöbet eşiğini artıran ve anti-epileptojenik özellikleri nedeniyle kombine hormon tedavilerinde doğal progesteronun eklenmesinin bir alternatif tedavi seçeneği olabileceği belirtilmektedir.⁴³

MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz (MS), aksonlarda demyelinizasyonla giden, ataklar veya progresif nörolojik semptomların görüldüğü, santral sinir sisteminin kronik ve otoimmün bir hastalığıdır. Etiyolojisi net olarak bilinmemektedir.⁴⁴

MS, kadınlarda erkeklerden 2 kat daha yüksek oranda görülmektedir. Belirtiler genellikle 20-40 yaşları arasında başlar, fakat daha az sıklıkta 50 yaştan sonra başlayabilmektedir.⁴⁴

Östrojenin, MS'de immunpatogenezin önemli bir kısmında rol alan Th-1 ve Th-2 lenfosit düzeylerini dolayısıyla Th-1/Th-2 oranını etkileyebileceği, menstrüel siklusun değişik fazlarında, gebelik ve menopoz gibi geçiş dönemlerindeki hormonal değişikliklerin hastalığın aktivitesini etkileyebileceği bildirilmektedir.⁴⁴

Gebelik sırasında, çok yüksek östrojen düzeyleriyle karakterize 3. trimesterde MS ataklarının azaldığı ve östrojenin ani geri çekilmesiyle karakterize

postpartum dönemde atakların 2-3 kat arttığı uzun zamandan beri iyi bilinmektedir.

Premenstrüel periyodun da MS ataklarında alevlenmeleri tetikleyebileceği bildirilmektedir.⁴⁵

Östrojenin kadınları otoimmün hastalıklara duyarlı kıldığı bilinmesine rağmen,⁴⁴ literatürde MS'nin menopoz dönemiyle ilişkisine dikkat çeken çok az çalışma bulunmaktadır.

Postmenopozal dönemde olan, 90 MS'li kadının incelendiği çalışmada, menopoz dönemiyle birlikte %54 oranında dizabilitenin arttığı, %8'inde düzeldiği, %38'inde herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. HRT'nin etkilerinin de değerlendirildiği bu çalışmada, HRT alan kadınların %75'inde dizabilitede düzelmeye, %25'inde ise herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır.³⁵

Menopoz dönemiyle birlikte, östrojen geri çekilmesinin bu kadınlarda klinik bozulmaya yol açmış olabileceği, HRT ile klinik düzelmeye saptanmış olması nedeniyle bu hastalarda HRT önerilebileceği belirtilmektedir.

Yeni tarihli, 72 postmenopozal kadının incelendiği bir diğer çalışmada ise, menopozla beraber %55'inde MS semptomlarında herhangi bir değişiklik olmadığı, %40'ında arttığı, %5'inde ise azaldığı gösterilmiştir.⁴⁴ Diğer çalışmadan farklı olarak, HRT alan 30 kadında, %55 oranında semptomlarda herhangi bir değişiklik olmadığı, %41'inde kötüleştiği, %4'ünde daha iyi olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada hastalar retrospektif değerlendirilmiştir. Ayrıca, çalışma MS semptomlarındaki değişikliğin menopozun hangi zamanında olduğu, kullanılan HRT'nin türü gibi bilgileri içermemektedir.

Çalışmalar arasındaki bu çelişkili bulgular, temelde kullanılan bu farklı metodolojilerden kaynaklanıyor olabilir.

PARKINSON HASTALIĞI

Parkinson Hastalığı (PH), genellikle orta veya yaşlı kişilerde görülen bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve bozulmuş postural reflekslere karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. En sık görülen parkinsonizm nedenidir.⁴⁶ Patolojik olarak, substantiya nigradaki dopaminerjik nöronların selektif dejenerasyonu ve Lewy cismi olarak bilinen intrasellüler inklüzyon cisimcikleri ile karakterizedir.⁴⁷

PH erkeklerde kadınlardan daha sık gözlenen bir hastalıktır.⁴⁶ Kadınlarda daha düşük prevalans göstermesi, östrojenin nöroprotektif etkilerine bağlanmaktadır.⁴⁰

Nörobiyolojik çalışmalar, PH'nin patogeneziyle östrojen arasında net bir ilişki olduğunu ve östrojenin PH'yi modifiye edebileceğini göstermektedir.⁴⁰

Östrojen dopamin reseptörlerinin ekspresyonunda, nigrostriatal dopamin sentez, salınım ve metabolizmasında rol oynar. Ayrıca, oksidatif stresi azaltarak nörotrofinlerin regülasyonunda ve apoptozisten koruyucu etkileriyle mezensefalik nöronlarda nöroprotektif rol oynamaktadır.^{48,49,50,51}

Bununla birlikte, literatürde menopoz döneminde PH'nin seyri, HRT kullanımının PH üzerindeki etkileriyle ilgili birbirleriyle çelişkili veriler bulunmaktadır.

Bir çalışmada, PH olan kadınlarda östrojenin en alt düzeylerde olduğu menstrüasyon öncesi veya sırasında semptomların artış gösterdiği bildirilmiştir.⁵² Buna karşılık, az sayıda genç PH ile yapılmış prospektif bir çalışmada ise, menstrüasyon sırasında PH semptomlarında dalgalanmalar görülebileceği, fakat östrojen ve progesteron düzeyleriyle hastalığın subjektif veya objektif olarak değerlendirilen motor fonksiyonlardaki bozulma arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır.⁵³

Postmenopozal dönemde 12 kadın hastanın

randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, 8 hafta süreyle verilen östrodiolün, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ile değerlendirilen motor fonksiyonlarda herhangi bir düzelme sağlamadığı saptanmıştır.⁵⁴

Buna karşılık, postmenopozal dönemde olan 8 kadında HRT'nin etkinliğinin değerlendirildiği randomize, çift kör ve plasebo kontrollü diğer bir çalışmada ise, verilen nispeten yüksek doz transdermal 17β-östrodiolün bu hastaların motor fonksiyonlarında ve IV levodopayla daha düşük dozlarda semptomlarda düzelmenin plasebo grubuna göre anlamlı olduğu saptanmıştır.⁵⁵

Düzenli antiparkinsoniyen ilaç tedavisi alan 40 postmenopozal kadında, 8 hafta süreyle, oral düşük doz östrojenin etkisinin randomize ve prospektif olarak değerlendirildiği çalışmada 'on' zamanlarındaki artış, 'of' zamanlarındaki kısılma plasebo grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmanın diğer bir bulgusu da, östrojen alan grupta motor fonksiyonlarda da anlamlı düzelme olduğudur.⁵⁶

Menopoz tipinin değerlendirildiği çalışmalarda ise, bir çalışmada cerrahi menopozun PH riskini azalttığı, diğer bir çalışmada arttırdığı, bir diğer çalışmada ise riski değiştirmedeği gösterilmiştir.^{57,58,59}

Bir diğer çalışma ise, HRT kullanmanın kadınlarda PH riskini azaltmadığı, fakat bu kadınlarda PH başlangıç yaşını geciktirdiği, ayrıca parkinsoniyen motor semptomların daha hafif seyrettiğini göstermekte iken, diğer çalışma HRT kullanımının hastalık başlangıç yaşını etkilemediğini göstermiştir.^{60,61}

Başka bir çalışmada, postmenopozal dönemde ÖRT alan ve histerektomi öyküsü olan kadınlarda kontrol grubuna göre PH riskinin 2.6 arttığı, bu risk artışının ÖRT süresi ile orantılı olduğu bildirilmektedir. ÖRT'yi 10 yıldan az süre kullanan kadınlarda risk 2 kat artarken, 10 yıl ve daha fazla kullanan kadınlarda risk 3 kat artış gösteriyordu. Buna karşılık, doğal

menopozda olan ve ÖRT kullanan kadınlarda ise PH riskinde azalma olduğu saptanmıştır.⁶²

HRT alan postmenopozal kadınlarda, kafeinli içecek alışkanlığı varsa, PH riski artış göstermektedir.⁵⁹

ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer hastalığı (AH) bellek, konuşma, yüksek serebral işlevler, görsel-uzaysal beceriler gibi birden çok kognitif alanı etkileyen ve bu işlevlerde progresif kayıp ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır.⁶⁴

Demansların en sık görüleni ve en sık bilinenidir. Tüm demansların %50-70'i AH'dir. AH ileri yaş grubunun hastalığıdır. Yaşla birlikte risk de artar.⁶⁴

AH, kadınlarda erkeklerin 1,5-3 katı daha sık görülmektedir. Altmışbeş yaşından sonra, her yıl 4.5 yılda bir AH prevalansının 2 kat arttığı göz önüne alındığında, kadınlar erkeklere göre daha uzun yaşayıp riskli yaşlara gelebilmesi nedeniyle AH'nin kadınlarda daha sık görülmesinin daha uzun yaşam sürelerinden kaynaklandığı düşünülebilir.⁶⁴

AH, bazal ön beyin, hipokampus ve asosiyte korteks alanlarında patolojik olarak β-amiloid depozitleri içeren senil plaklar, intraselluler yerleşimli nörofibriler yumakların birikimi, nöron/sinaps kaybı, azalmış asetilkolin ve diğer nörotransmitterlerin bozukluğu ile karakterizedir.¹

Yapılan çok sayıdaki çalışmada, östrojenin hem normal kognitif fonksiyonların yerine getirilmesinde, hem de AH'de nörodejeneratif sürecin gelişmesini önlemede önemli etkisi olduğunu göstermektedir.^{25,65,66,67}

Östrojen ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi

Fetal yaşam süresince, östrojen beyin gelişimini düzenleyici etki yapar.^{68,106} Östrojen etkisiyle dendritik lif artışı ve akson uzaması sağlanmaktadır.^{69,106} Östrojen nörit büyümesini, dendritik diken oluşumunu ve sinaps gelişimini güçlendirir.^{65,106}

Erişkin beyin plastisitenin ve asetilkolin gibi özgün nörotransmitterlerin konsantrasyonlarını regüle ederek beyin işlevlerini aktive eder.⁶⁸ Bellek için kritik öneme sahip bir beyin bölgesi olan hipokampusun CA1 piramidal hücrelerinde sinaptogenezisi artırır. Bu hücrelerdeki dendritik diken yoğunluğu direkt olarak östrodiolün etkisindedir.^{65,69}

Apolipoprotein E'nin üretimini yavaşlatır ve katabolizmasını artırır.^{65,69}

Östrojen patogeneizde anahtar rolü olan senil plağın temeli olan β -amiloid üretimini azaltır.⁷⁰

Serebral kan akımını, glikoz transport ve metabolizmasını artırır.⁶⁹

Östrojenin santral sinir sisteminde önemli antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Antioksidan etki ile β -amiloidlerin nörotoksik etkilerini azaltır.^{69,71} Antiinflamatuvar etki ile senil plak gelişiminde katkısı olan interlökin-6'ya etkiyle beyinde inflamasyonu modifiye eder.⁶⁹ İmmun beyin bariyerinin devamlılığını sağlayarak inflamasyonun yayılımını önler.⁷²

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, menopoz sonrası ÖRT alan kadınlarda AH gelişme riskinin almayanlara göre önemli derecede azaldığını bildirmesine rağmen, bazı çalışmalarda aynı olumlu sonuçlara varılamamaktadır. Literatürdeki bu çelişkili bulgular hasta seçimi, hormon preparatların uygulama yolu, kullanılan süre ve doz gibi metodoloji farklılıklarından kaynaklanabilir.

Bir çalışmada, ÖRT'nin AH başlangıç yaşını geciktirebileceği ve demans riskini %29 oranında azaltabileceği ileri sürülmüştür.⁷³ Diğer bir çalışmada, erken başlangıçlı AH'de östrojen kullanım sıklığının %10, kontrol grubunda ise %20 olduğu saptanmıştır.⁷⁴

AH yönünden pozitif aile öyküsü kadınlarda 47 yaşından erken menopoz yaşının AH riskini artırdığı,

otozomal dominant geçişin saptandığı ailelerde AH'nin menopoz yaşının aynı ailelerdeki sağlıklı kişilere göre 2.6 yıl erken olduğu olduğu bildirilmektedir.⁷⁵

Postmenopozal dönemde AH olan az sayıda kadın hastada kısa süreli HRT kullanımının değerlendirildiği çift kör, plasebo kontrollü birkaç çalışmada, HRT kullanan hastaların bazı kognitif fonksiyonlarda düzelme gösterdikleri saptanmıştır.^{76,77,78}

Buna karşılık, daha uzun zaman periyodlarında ve daha fazla sayıda hasta ile HRT'nin AH'de etkilerinin değerlendirildiği diğer randomize çalışmalarda ise, bu hastalarda kognitif veya fonksiyonel olarak herhangi bir yararlılık sağlamadığı gözlenmiştir.^{79,80,81,82}

Önemli bir halk sağlığı problemi olarak AH'de primer korumada HRT'nin etkinliğinin değerlendirildiği meta analiz çalışmalarında da, birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmaktadır.

İki meta analiz çalışmasına göre, HRT kullanımı AH riskinde %30 ila %40 oranında bir azalma sağlamaktadır.^{83,84}

Buna karşılık, büyük toplum çalışmalarından biri olan WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) çalışmasının sonuçları bu verilerle zıtlıktadır.^{85,86}

Bu çalışma 65 yaş ve üstü, 7479 sağlıklı yaşlı kadında koruyucu tedavide aktif olarak kombine östrojenlerin (progesteronlu ve progesteronsuz) kullanımının test edildiği bir çalışmadır. Ortalama 4 ile 5 yıl süreyle hastaların izlendiği bu çalışma sırasında 108 kadında demans geliştiği, bu olguların yaklaşık %50'nin AH olduğu, bu kadınların 68'inin aktif olarak tedavi alan kadın iken, 40'ının plasebo grubundaki kadınlardan oluştuğu saptanmıştır.

Östrojenin gerek tek başına, gerekse kombine kullanımının demans riskini azaltmadığı, tersine riski artırdığı, ayrıca 65 yaş ve üstü kadınlarda demanstan

primer korumada HRT'nin önerilmemesi gerektiği, bu çalışmada varılan önemli sonuçlardır.

Çalışmalarda AH'de HRT'nin kullanımının yararlı olduğu görüşü ağır basmasına rağmen, WHIMS çalışması HRT'nin zararlı olduğunu gösteren bir çalışmadır. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinde birçok faktörün etkili olabileceği belirtilmektedir. HRT'nin etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda kadınların HRT alabilecek ve genel olarak daha sağlıklı, iyi eğitilmiş ve daha iyi yaşam tarzına sahip kadınlar olduğu; bu faktörlerin zaten tek başına AH riskini azaltmada etkili olduğu ve bunun olumlu sonuçlara etkisi olabileceği belirtilmektedir.^{87,88} Ayrıca, WHIMS çalışmasının 65 yaş ve üstü kadınlardan oluştuğu, bu popülasyonun bulgularının daha genç kadınlar için genellenemeyeceği, HRT'nin biyolojik etkilerinin her yaş grubunda farklı olabileceği ve HRT'nin hormonal değişiminin dramatik olduğu menopozda kritik bir zaman aralığında ve genç kadınlarda kullanımının yararlı olabileceği belirtilmektedir.^{89,90,91,92}

Bu görüşün kısmen desteklendiği bir çalışmada, geçmişte HRT kullanımının AH riskini azalttığı, fakat halen HRT almakta olan hastalarda 10 yıllık kullanım süresini geçmedikçe yararlı etkilerinin olmadığı ileri sürülmüştür.⁹³ Bir diğer çalışmanın bulguları ise HRT kullanımının sadece genç postmenopozal kadınlarda AH riskini azalttığını göstermektedir.⁹⁴

KARPAL TÜNEL SENDROMU

Karpal tünel sendromu (KTS); median sinirin bilekte, karpal tünel içinde sıkışmasına bağlı olarak ortaya çıkan, oldukça sık rastlanan bir tuzak nöropatidir. Kadınlarda, özellikle orta yaş grubunda görülme sıklığı fazladır.⁹⁵

KTS'nin büyük bir kısmı 'idyopatik' olarak sınıflanmaktadır. Buna karşılık, KTS'de etyopatogeneizde rol oynayabileceği belirtilen diyabet, romatoid artrit, hipotiroidi, obezite gibi hastalıkların yanı sıra kadınlarda gebelik, menopoz, oofektomi geçirme gibi hor-

monal değişikliklerin, KTS gelişimi için bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{96,97,98,99}

Benign jinekolojik durumlara bağlı bilateral oofektomi geçirmiş cerrahi menopozda olan ve HRT tedavisi almamış, 53 kadının incelendiği bir çalışmada KTS oranı %32 iken, normal menstrüel sikluslu olan kadınlardan oluşan kontrol grubunda ise %10 olarak saptanmıştır. Hasta grubunun %70'inde klinik semptomlar cerrahi sonrası 1 yıldan az sürede görülmeye başlanmışken, %30'unda 1-3 yıl içinde gelişmişti.⁹⁷

Literatürdeki az sayıda benzer çalışmada da, menopoz dönemiyle birlikte KTS riskinin arttığı ve bu artışın hormonal dalgalanmaların kan-sinir bariyerini etkilemesine bağlı olabileceği belirtilmektedir.^{96,97,98,99}

OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Otonom sinir sistemi (OSS), anatomik olarak sempatik ve parasempatik olmak üzere iki kısma ayrılır. Birçok viseral yapı ve organın tonik aktivitesindeki denge bu iki kısmın birbirini fonksiyonel olarak tamamlaması ile sağlanır. OSS kalp, gastrointestinal sistem organları, genitouriner sistem, pelvik ve abdominal organların kan damarlarının innervasyonunu sağlar.

Vajinal doku, üretra ve mesane tabanı dokularının östrojene duyarlı olduğu bilinmektedir.¹ Menopozla birlikte, bu dokulardaki hücrelerde östrojen aracılı trofik desteğin azalmasına ek olarak yeni çalışmalar, östrojen reseptörleri içeren periferik duysal, otonomik nöronlarda ve bu fonksiyonların düzenlenmesinde etkili olan santral sinir sisteminde hipoöstrojenemiye bağlı değişikliklerin bu organlardaki menopozal semptomların gelişimine katkısı olabileceğini vurgulamaktadır.^{4,100}

Östrojen, bu etkilerini OSS'yi periferik sinir sisteminde farklı anatomik düzeylerde etkileyerek göstermektedir. Östrojen, bu anatomik bölgelerde santral sinir sisteminde olduğu gibi birden fazla

mekanizma ile birçok fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır.

Periferik sinir sisteminde östrojen reseptörleri spinal kordda, dorsal kök ganglionunda (DRG), otonomik pelvik ganglion nöronlarında, sempatik ganglion nöronlarında, schwann hücrelerinde bulunmaktadır.^{5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}

Östrojenin spinal kord düzeyinde nosiseptif duyarların kontrolünde rol alan nöropeptidlerin sentez ve salınımında, spinal hücrelerinin gelişimi, büyümesi, proliferasyonu, rejenerasyon ve apoptozisin kontrolünde rol alan genlerin regülasyonunda, endogen opioid olan enkafelinin nöronal transkripsiyonunu artırarak somatosensoryel algı ve ağrı duyarlılığını etkileyebileceği gösterilmiştir.^{5,7,8,102,103,104}

Östrojen DRG düzeyinde nöron growth faktör ile etkileşerek primer afferent nöron seviyesinde ağrı yollarının modülasyonu, hasarlanmış duysal nöronların rejenerasyon sürecini hızlandırma gibi işlevleri olduğu gösterilmiştir.¹¹ Bunun dışında, östrojen DRG'de genomik veya nongenomik mekanizmalarla, çeşitli sinyal kaskadlarını aktive ederek, ürogenital ağrı ve refleks yollarına etkili olduğu, sinir liflerin rejenerasyonunda rol oynayan proteinlerin lokal sentezinde, periferik düzeyde duyu fonksiyonun regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.^{9,104,105}

Östrojen reseptörleri, schwann hücrelerinde de bulunmaktadır. Östrojenin bu hücrelerin proliferasyonunda etkili olduğu, myelinin yapısal bütünlüğünü koruma ve fonksiyonlarını sürdürmede rolü olduğu gösterilmiştir.^{27,31}

Hayvan modelinde yapılan bir çalışma, östrojenin insüler korteks düzeyinde kardiyak baroreseptör refleks fonksiyonlarında ve otonomik tonusun düzenlenmesinde etkili olabileceğini göstermektedir.⁴

KAYNAKLAR

1. Wiliam WH, Lawrence SA, Randolph JF. Menopoz. Ed: Berek JS, Novak's Gynecology, Turkish translation, Istanbul, Nobel Book Company, 2004, 13th edition, 29;1109-1139.
2. Schipper HM. Sex hormones and the nervous system. Neurology and General Medicine. Ed: Aminoff JM., New york, Churchill Livingstone, 2001, 13th edition, 21:365-382.
3. Maeda K, Nagatani S, Estacio MA, Tsukamura H. Novel estrogen feedback sites associated with stress-induced suppression of luteinizing hormone secretion in female rats. Cell Mol Neurobiol, 1996;16(3):311-24.
4. Saleh TM, Connell BJ, Cribb AE. Sympathoexcitatory effects of estrogen in the insular cortex are mediated by GABA. Brain Res 2005;10:114-22.
5. Islamov RR, Hendricks WA, Katwa LC, et al. Effect of 17 beta-estradiol on gene expression in lumbar spinal cord following sciatic nerve crush injury in ovariectomized mice. Brain Res, 2003;966(1):65-75.
6. Papka RE, Mowa CN. Estrogen receptors in the spinal cord, sensory ganglia, and pelvic autonomic ganglia. Int Rev Cytol, 2003;231:91-127.
7. Papka RE, Storey-Workley M, Shughrue PJ, et al. Estrogen receptor-alpha and beta-immunoreactivity and mRNA in neurons of sensory and autonomic ganglia and spinal cord. Cell Tissue Res, 2001;304(2):193-214.
8. Papka RE, Hafemeister J, Puder BA, et al. Estrogen receptor-alpha and neural circuits to the spinal cord during pregnancy. J Neurosci Res, 2002;70(6):808-16.
9. Cui S, Goldstein RS. Expression of estrogen receptors in the dorsal root ganglia of the chick embryo Brain Res, 2000;882(1-2):236-40.
10. Liu J, Chen D, Goldstein RS, Cui S. Effect of male and female sex steroids on the development of normal and the transient Frieriep's dorsal root ganglia of the chick embryo. Brain Res Dev, 2005;155(1):14-25.
11. Luizzi FJ, Scoville SA, Bufton SM. Effect of short-term estrogen replacement on trk mRNA levels in axotomized dorsal root ganglion neurons. Exp Neurol, 1999;159(2):433-440.
12. Sohrabji F, Miranda RC, Toran-Allerand CD. Estrogen differentially regulates estrogen and nerve growth factor receptor mRNAs in adult sensory neurons. J Neurosci, 1994;14(2):459-471.
13. Zoubina EV, Smith PG. Distributions of estrogen receptors alpha and beta in sympathetic neurons of female rats:enriched expression by uterine innervation. J Neurobiol, 2002;52(1):14-23.
14. Zoubina EV, Smith PG. Expression of estrogen receptors alpha and beta by sympathetic ganglion neurons projecting to the proximal urethra of female rats. J Urol, 2003;169(1):382-5.
15. Jung-Testas I, Schumacher M, Robel P, et al. Actions of steroid hormones and growth factors on glial cells of the central and peripheral nervous system. J Steroid Biochem Mol Biol, 1994;48(1):145-54.
16. Neri I, Granella F, Nappi RM et al. Characteristics of headache at menopause:a clinico-epidemiologic study. Maturitas 1993;17:31-7.
17. Sillinpaa M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during first seven school years. Headache, 1983;23:15-9.
18. Silberstein SD, Capobianco DJ, Dodick DW. Migraine in special populations. Neurology 2003;60(2):50-57.
19. Siva A. Başağrısı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji, 2003;1(2):94-97.
20. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and

- without aura. *Lancet Neurol*, 2004;3:354-361.
21. Ashkenazi A, Silberstein SD. Hormon-related headache: pathophysiology and treatment. *CNS drugs* 2006;20(2):125-41.
 22. Macgregor EA. Migraine and the menopause. *J Br Menopause Soc*, 2006;12(3):104-8.
 23. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Primer başağrısı bozuklukları. Türkçe baskının editörleri: Mustafa Ertaş, Gülşen Akman-Demir, Klinik uygulamada baş ağrısı, İstanbul, Yelkovan Yayıncılık, 2004, 1. baskı;69-165.
 24. Macgregor EA. Is HRT giving you a headache? *Br Migraine Assoc newsletter* 1993;7:19-24.
 25. Gazzaley AH, Weiland NG, McEwen BS, et al. Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. *J Neurosci* 1996;16(21):6830-8.
 26. Fettes I. Migraine in the menopause. *Neurology* 1999;53(1):29-33.
 27. Kumral E. serebrovasküler hastalıkların epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*, 2004;2(1):15-21.
 28. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13.
 29. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, et al. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users. *Arc Intern med* 1993;153:73-79.
 30. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345(17):1243-9.
 31. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1985;313(17):1038-43.
 32. Falkeborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med*. 1993 May 24;153(10):1201-9.
 33. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103(1):163-82.
 34. Barret-Connor E. Postmenopausal oestrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991;115:455-456.
 35. Smith R, Studd JW. A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med*, 1992;85(10):612-3.
 36. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta analysis. *BMJ* 2005;330(7487):342.
 37. Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J, et al. İskemik inmede koruma. Avrupa inme inşiyatifi 2003/2004 önerileri, Türk Nöroloji Derneği beyin damar hastalıkları çalışma grubu, s:47-48.
 38. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Hauser WA. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology*, 2003;61(4):451-5.
 39. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia*. 1999 Feb;40(2):205-10.
 40. Henderson VW. The neurology of menopause. *Neurologist*. 2006;12(3):149-59.
 41. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40(10):1402-7.
 42. Lee MA. Epilepsy in the menopause. *Neurology*, 1999;53(4 Suppl 1):41-43.
 43. Liporace J, D'Abreu A. Epilepsy and women's health: family planning, bone health, menopause, and menstrual-related seizures. *Mayo Clin Proc*, 2003;78(4):497-506.
 44. Holmqvist P, Wallberg M, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to sex steroid exposure. *Maturitas*. 2006;54(2):149-53.
 45. Zogdrager A, De Keyser J. The premenstrual period and exacerbations in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2002;48(4):204-6.
 46. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*, 2003;1(3):160-163.
 47. Kızıltan G ve ark. Parkinson Hastalığının Nöropatoloji, Fizyopatoloji ve Nörokimyası. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*, 2003;1(3):149-159.
 48. Dluzen DE, McDermott JL. Gender differences in neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system: implications for parkinson's disease. *J Gend Specif Med*, 2000;3(6):36-42.
 49. Liu B, Xie J. Increased dopamine release in vivo by estradiol benzoate from the central amygdaloid nucleus of Parkinson's disease model rats. *J Neurochem*. 2004;90(3):654-8.
 50. Liu X, Fan XL, Zhao Y, et al. Estrogen provides neuroprotection against activated microglia-induced dopaminergic neural injury through both estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta in microglia. *J Neurosci Res*. 2005;81(5):653-665.
 51. Shulman LM. Is there a connection between estrogen and Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;8(5):289-95.
 52. Quinn NP, Marsden CD. Menstrual-related fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1:85-87.
 53. Kompolti K, Comella CL, Jaglin JA, et al. Menstrual-related changes in motoric function in women with Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55:1572-1574.
 54. Strijks E, Kremer JA, Horstink MW. Effects of female sex steroids in Parkinson's disease in postmenopausal women. *Clin Neuropharmacol*. 1999;22:93-97.
 55. Blanchet PJ, Fang F, Hyland K, et al. Short-term effects of high-dose 17[beta]-estradiol in postmenopausal PD patients: a crossover study. *Neurology*. 1999;53:91-95.
 56. Tsang K-L, Ho S-L, Lo S-K. Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations. *Neurology*. 2000;54:2292-2298.
 57. Ragonese P, D'Amelio M, Salemi G, et al. Risk of Parkinson disease in women: effect of reproductive characteristics. *Neurology*. 2004;62:2010-2014.
 58. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, et al. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord*. 2001;16:830-837.
 59. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, et al. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology*.
 60. Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M, et al. The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology*. 1999;52:1417-1421.
 61. Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, et al. Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004;61:886-888.
 62. Popat RA, Van Den Eeden SK, Tanner CM, et al. Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use on the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65:383-390.
 63. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal

- estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med*. 1991;325(11):756-62.
64. Baysal AI ve ark. Alzheimer Hastalığının klinik bulguları. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*, 2003;1(1):1-5.
65. Henderson VW. Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. *Am J Med*. 1997;103(3A):11-18.
66. Hosli E, Hosli L. Cellular localization of estrogen receptors on neuro-nes in various regions of cultured rat CNS: coexistence with cholinergic and galanin receptors. *Int J Dev Neurosci*. 1999;17(4):317-30.
67. Hosli E, Ruhl W, Hosli L. Histochemical and electrophysiological evidence for estrogen receptors on cultured astrocytes: colocalization with cholinergic receptors. *Int J Dev Neurosci*. 2000;18(1):101-11.
68. Sherwin BB. Hormones, mood and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2000;35:503-11.
69. Panidis DK, Mataliotakis IM, Rouso DH, Kourtis AI, Koumantakis EE. The role of estrogen replacement therapy in Alzheimer's disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;5(1):86-91.
70. Schonknecht P, Pantel J, Klinga K, Jensen M, Hartmann T, Salbach B, Schroder J. Reduced cerebrospinal fluid estradiol levels are associated with increased beta-amyloid levels in female patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2001;307(2):122-4.
71. Gandy S, Duff K. Post-menopausal estrogen deprivation and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2000;35(4):503-11.
72. Silva I, Mor G, Naftolin F. Estrogen and the aging brain. *Maturitas*. 2001;38(1):95-100.
73. Tang M-X, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996;348:429-432.
74. Sooter AJC, Bronzova J, Wittemann JCM, Van Broeckhoven C. Estrogen use and early onset Alzheimer's disease; A population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:779-81.
75. Duijn CM. Menopause and the brain. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1997 Jun;18(2):121-5.
76. Asthana S, Baker LD, Craft S, et al. High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study. *Neurology*. 2001;57:605-612.
77. Asthana S, Craft S, Baker LD, et al. Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 1999;24:657-677.
78. Honjo H, Ogino Y, Tanaka K, et al. An effect of conjugated estrogen to cognitive impairment in women with senile dementia, Alzheimer's type: a placebo-controlled double blind study. *J Jpn Menopause Soc*. 1993;1:167-171.
79. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2000;54:295-301.
80. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283:1007-1015.
81. Rigaud AS, Andre G, Vellas B, et al. No additional benefit of HRT on response to rivastigmine in menopausal women with AD. *Neurology*. 2003;60:148-149.
82. Wang PN, Liao SQ, Liu RS, et al. Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology*. 2000;54:2061-2066.
83. Hogervorst E, Williams J, Budge M, et al. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience*. 2000;101:485-512.
84. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, et al. Estrogen therapy in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;279:688-695.
85. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947-2958.
86. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA*. 2003;289:2651-2662.
87. Derby CA, Hume AL, Barbour MM, et al. Correlates of postmenopausal estrogen use and trends through the 1980s in two southeastern New England communities. *Am J Epidemiol*. 1993;137:1125-1135.
88. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, et al. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol*. 1996;143:971-978.
89. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:939-953.
90. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2003;349:535-545.
91. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril*. 2004;82:391-397.
92. Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *JAMA*. 2002;288:2170-2172.
93. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease on older women: the Cache County study. *JAMA*. 2002;288:2123-2129.
94. Henderson VW, Benke KS, Green RC, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:103-105.
95. Yazıcı J. Spinal sinirlerin hastalıkları. *Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler ders kitapları*. Ed: A. Emre Öge, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; s:573-590.
96. Krom MC, Kester AD, Knipschild PG, Spaans F. Risk factors for carpal tunnel syndrome. *Am J Epidemiol*, 1990;132(6):1102-10.
97. Pascual E, Giner V, Arostegui A, et al. Higher incidence of carpal tunnel syndrome in oophorectomized women. *Br J Rheumatol*, 1991;30(1):60-2.
98. Stevens JC, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. Conditions associated with carpal tunnel syndrome. *Mayo Clin Proc*, 1992;67(6):547-8.
99. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD. Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas* 2000;35(3):183-99.
100. Ting AY, Blacklock AD, Simith PG. Estrogen regulates vaginal sensory and autonomic nerve density in the rat. *Biol Reprod*, 2004;71(4):1397-404.
101. Lee DY, Chai YG, Lee EB, et al. 17 beta-estradiol inhibits high-voltage-activated calcium channel currents in rat sensory neurons via a non genomic mechanism. *Life Sci*, 2002;70(17):59-62.
102. Amandusson A, Hallbeck M, Hallbeck AL, et al. Estrogen induced alterations of spinal cord enkephalin gene expression. *Pain* 1999;83(2):243-8.
103. Evrard HC, Willems E, Harada N, et al. Specific innervation of aromatase neurons by substance P fibers in the dorsal horn of the

-
- spinal cord in quail. J Comp Neurol 2003;456(2):309-18.
104. Murashov AK, İslamov RR, McMurray, et al. Estrogen increase retrograde labeling of motoneurons: evidence of nongenomic mechanism. Am J Physiol Cell Physiol 2004;287(2):320-6.
105. Purves-Tyson TD, Keast JR. Rapid actions of estradiol on cyclic amp response-element binding protein phosphorylation in dorsal root ganglion neurons. Neuroscience 2004;129(3):629-637.
106. Tokçaeer Bora A. Alzheimer Hastalığıında hormonlar ve menoz. Türkiye Klinikleri Nöroloji, 2003;1(1):49-53.