



Konu Yazarı
Prof. Dr. Hikmet HASSA

Yazışma adresi
Osmangazi Üniversitesi
Kadın Hastalıkları,
Doğum Anabilim Dalı
ESKİŞEHİR

**ESTROJENLER-SANTRAL SİNİR
SİSTEMİ İLİŞKİSİ VE TEDAVİDE
KULLANIMLARI AÇISINDAN
GÜNCEL YAKLAŞIMLAR**

Estrojenlerin (E) biyokimyasal etkileri ve eksikliklerinde ortaya çıkan metabolik ve fizyopatolojik değişiklikler gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır.

(E) eksikliklerinin yalnızca üreme sistemi fonksiyonlarını bozmadığı ayrıca diğer sistem sorunlarında neden olduğu bilinmektedir.

Fetal hayatta (E) Santral Sinir Sistemi(SSS) gelişimini ve beynin özel sahalarının sekse göre değişimini sağlarlar. Sonuçta da dişi yada erkekte farklı hormonal ortama bağlı olarak değişik kognitif fonksiyonlar oluşur⁽¹⁾. Fertil dönemde kadının gonadal steroidleri ile beynin nörotransmitter(NT) ve nöropeptitleri(NP) etkileşimi sonucu Gonadotropin releasing hormon (GnRH) sentez ve salınımı regüle olur⁽²⁾.

Menopozlu yıllarda ise gonadal steroidlerin azalması kadında fizik, psikolojik bozukluklara neden olurken kişinin yaşam kalitesini de etkiler. Bu yaşlardaki olgularda çoğunlukla estrojen cevaplı psikolojik semptomlar ortaya çıkar. İnsomnia, mood kaybı, anksiete, irritabilite, enerji kaybı, hafızada azalma menopozdaki psikolojik sorunlara örneklerdir. Menopozdaki olgulara(HT) uygulanması sonucu mood düzelmeleri ile pek çok depresif yada anksiete semptomunun gerilediği görülmüştür⁽³⁾.

Bu yazıda eksikliğinde mental fonksiyon değişikliklerinin gözlemlendiği (E) nin SSS üzerindeki etkileri incelenecektir. Ayrıca, halen ciddi bir sağlık sorunu olan Alzheimer Hastalığı(AH) tedavisi açısından da (E) in rolü değerlendirilerek bu konudaki güncel tartışmalara yer verilecek ve menopozda hormon tedavisi nin AH riskini azaltmaktaki yeri gözden geçirilecektir.

2-ESTROJENLERİN SSS ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ:

2a-ESTROJENLER, NÖROTRANSMİTTERLER(NT), ve NÖROPEPTİTLER(NP)

Beyin korteksi, limbik sistem, hipokampus, serebellum lokus seruleus, hipotalamus, preoptik saha, amigdala da E-Reseptörlerinin varlığı bilinmektedir.

Beynin bu sahalarında Estrojen, (NT) sentez ve salınımını modifiye eder.

(NT) gurubundan; Nor-epinefrin, Dopamin, Asetil-kolin, Serotonin, Melatonin salınımında da Estrojen etkisi gözlenir. Öte yandan Opioid-peptitler, Kortikotropin-Releasing Faktör (CRF) ve Nöropeptit-Y (NPY) ve Galanin gibi (NP) lerde Estrojenlerden etkilenirler. Nor-adrenalin, Dopamin, Serotonin, beta-endorfin NYP,

gibi farklı NT ve NP lerin çoğu Hipotalamik merkezlerde termoregülasyonu, iştah merkezleri açlık-tokluk regülasyonunu, kan basıncının düzenini ayarlarlar. Ayrıca bu maddeler Limbik sistem üzerinden olgunun mood düzeyini ve psikosomaik iyilik halini regüle ederler⁽⁴⁾.

Estrojenin SSS ve tüm vücut üzerindeki bu global etkileri kişinin yaşam kalitesini belirler.

(E) ayrıca Hipotalamustaki (NT) ve (NP) ait reseptörlerin sayılarını düzenler ve postsinaptik düzeyde sinyallerin iletimini güçlendirir.

(E) beyinde dopaminerjik ve nor-adrenerjik etki göstererek, özellikle Nor-epinefrinin re-uptake ni azaltır. Ayrıca Mono-amin-oksidad (MAO), Kategol-O-Transferaz aktivitesini de azaltarak Nor-epinefrin aktivitesi ve turnover ini arttırıcı etki yapar. Bu değişimler sonucunda da beynin nöroanatomik ve nörofizyolojik ortamları değişerek olgunun kognitif fonksiyonlarında düzelme sağlanır. (E) beyinde Kolin-asetil-transferazı arttırarak serebral kolinerjik tonusu güçlendirir. Kolinerjik tonus artımı ise direkt olarak hafıza performansını düzenleyici bir faktör olarak bilinir⁽⁵⁾.

Beynin hipokampus ve bazal önbeyin bölgeleri hafıza fonksiyonu olayının yer aldığı ve hormonal değişimlerden etkilenen sahalarıdır.

Dişi farelerde pik-östrus-(E) hipokampusta hücreler arası sinaptogenezi güçlendirir.

İnsanda kadının seksüel davranışının reproduktif siklus ile hayvanlardaki gibi direkt bağlantı içinde olmadığı bilinmesine karşılık, endojen (E) miktarının kognitif fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir. Öğrenme, kısa dönem hafıza ve dikkat konularındaki kognitif fonksiyonlar direkt olarak (E) etkisi altındadır. (E) bu genomik etkisini spesifik intrasellüler reseptörler aracılığı ile yürüterek, devamlılık gösterirken, Ayrıca Dendritik nöronlarda yeni sinapsisler oluşturur ve SSS vasküler yapılarında düz kas relaksasyonuna neden olarak beyin perfüzyonunu arttırır.

Diğer yönden (E) Serotonini katabolize eden enzim (MAO) aktivitesini bozarak Serotonin-5HT konsantrasyonunu regüle eder. Dişi farelerde frontal korteks, ön beyin, hipotalamus, 5HT Düzeyleri erkek farelerden daha yüksek konsantrasyonlardadır.

Ovariektomize ratlarda (E) verilmesi ile serotoninerjik tonus artar ve postsinaptik cevap hızlanır⁽⁶⁾. Öte yandan Ovariektomi sonucu reproduktif fonksiyonda yer alan bete-endorfin konsantrasyonlarında görülen azalmanın E desteği ile geri döndüğü bilinmektedir.

Ovariektomi sonucu dişi ratlarda NPY yapım ve salınımında azalma gözlenir.

Beyinde NT ve NP sentez ve salınımı kognitif fonksiyonların düzenlenmesi ile yakın ilişki içinde olup (E) varlığı yada eksikliğinde olguların kognitif fonksiyonlarında değişimlerin görülebileceği düşünülmektedir.

2b-ESTROJENLER , KORTİKAL NÖRON İLİŞKİLERİ

Fare fetus beyin kültürlerinde yapılan çalışma sonuçlarına göre (E) parietal ve oksipital kortekste önemli neokortikal nöron artımına neden olur. Bu artım frontal kortekste daha az orandadır. Öte yandan temporal korteks nöronları (E) etkisi ile azalma gösterir.

Beynin farklı bölgelerinin klinik etkileri farklıdır. Pratikte frontal, parietal ve oksipital nöronları kognitif fonksiyonlarla ilgilidir. Temporal lob nöronları ise serebral nöbet nedeni olabilecek nöron aktivitesini azaltarak kontrol edici bir etki gösterirler.

(E) beynin kognitif fonksiyon ile ilgili bölgelerinde neokortikal nöron artımı yapar.

(E) nin bu nörotrofik etkisi oksipital beyin bölgelerinde en çoktur. İlginç olan bu bölgenin Alzheimer hastalığı ile ilişkisidir. AH da oksipital korteks en geç etkilenirken temporal korteks en erken ve ciddi boyutta etkilenen bölgedir.

(E) oksipital, parietal ve frontal korteks sahalarında nöronal büyümeyi güçlendirmeleri Ca⁺⁺ hücre içi girişini artırarak ve Ca⁺⁺ kanalları arası ilişkiyi artırarak sağlarlar. (E) bu etkileri klinik pratikte AH insidans ve seyrini iyileştirici olarak karşımıza çıkar.

Beyinde demans olayı, nöral zedelenme ile nöral onarım cevabı arasındaki balans ölçüsünde gelişir. (E) replasmanı nöral yapım ve onarımını artırarak demans düzeyimini sağlar⁽⁷⁾.

(E) ler Amiloid prekürsör protein (APP) metabolizmasını etkilerler ve bunu zayıflatıcı görev yaparlar. APP metabolizmasının önemli ürünlerinden biri solubl olmayan 'Cell-associated intact amyloid' beta-amyloid dir.

APP metabolizması sonucu (E) den eksik ortamlarda bu amyloidogenik ve nörotoksik fragman beyin parankiminde birikebilir.

Az bir oranda yaşlılık gelişimi sırasında rastlanabilecek bir nöral zedelenme olayının uç noktası ise; beta-amyloidin beyin parankiminde plaklar halinde birikimi sonucu gelişen AH dır.

(E) fizyolojik dozlarında (APP) solubl fragmanın

sekretuar metabolizması artar ve intrasellüler (APP) düzeyi azalır⁽⁸⁾.

Beyin hücreleri glukoz transportu ve metabolizmasından etkilenirler. Glükopeni beyin hücreleri için toksiktir⁽⁹⁾.

Kadınlar yaş bağımlı olarak beyin hipokampus bölgesinde azalmış bir glukoz metabolizması geliştirirler.

Yaşa bağlı olarak kadınlarda bu bölgede nöron kayıpları erkeklerden daha çoktur. Kadınlarda 50-60 lı yıllarda beyin ağırlığında azalma olurken bu sınır erkekler için 60-70 li yıllardır. Sağlıklı postmenopozal dönem kadınlarının parietal lob ve hipokampus bölgelerindeki atrofi ve hacim kayıpları erkeklerden daha çoktur. (E) replasmanı bu olayı gerileticidir⁽¹⁰⁾.

2c-ESTROJENLERİN-SEREBRALVE SEREBELLAR KAN AKIMI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

İnternal karotit arterler serebrumun yaklaşık 2/3 kan akımını sağlarlar. Vertebra-baziller arterler ise kalan serebrum, serebellum ve orta beyin bölgesini kanlandırırlar. İnsan beyninde dakikada 750ml kan dolaşır. Serebral kan akımında an önemli etkilerden biri CO₂ parsiyel basınç etkisidir. Bu basınçta 1mmHg değişim total beyin kan akımında %5 lik bir değişime neden olur. Postmenopozal (E) replasmanı yapılan kadınlarda kardiyak out-put, sistemik arterial kan akımı ile internal karotit arter ve serebral kan akım hızlarının arttığı gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Serebral kan akımının neuro-imaging yöntemlerle değerlendirilmesi ve bunun demans ile ilişkisi geniş çalışmalara konu olmuştur⁽¹²⁾.

Demanslı olguların %50 sinde bir ölçüde vasküler sorun vardır. Ciddi vasküler sorunlara AH olgularının yarısını yakın kısmında rastlanılmaktadır.

Saf AH terminolojisi dışında ufak çaplı damar sorunlarına bağlı demans olayları da gelişebilmektedir. Saf AH ve bu özellikteki demans sorunları histopatolojik ve klinik benzerlik içinde olabilir. Bu ufak çaplı damar sorunları ile gelişen demans için: 'Alzheimer tip demans diye ayrı bir terminoloji kullanılmıştır. Gerek saf gerekse 2.ci tip vasküler demans olgularında ilgili beyin bölgesi kan akım hızlarının azaldığı dikkat çekmiştir⁽¹³⁾. Beyinde kan akım hızlarının azalması sonucunda gelişebilecek iskemi durumunda astrositlerden güçlü vazokonstriktör endotelin salınımı ve buna bağlı olarak bölgesel devamlı vazokonstriksiyon oluşabilir.

Tüm çalışmalarla doğrulanmamakla birlikte, ufak

damar tipi gelişen vasküler demans olgularında (E) replasmanı ile serebral kan akımı artarak olgunun kognitif fonksiyonları iyileşebilmektedir⁽¹⁵⁾.

Postmenopozal kadınlarda transdermal (E) ile yapılan çalışmalarda fizyolojik (E) dozları ile serebral arterlerde pulsatile indekste (PI) önemli azalma gözlenmiştir⁽¹⁶⁾. Serebral arter düşük (PI) değeri; damar duvarı iyiliği ve artmış kan hızları açısından önemli bir yansıtıcıdır.

Benzer durum postmenopoz olgular dışında yüksek (E) konsantrasyonlarına ulaşmış premenopozdaki kontrollü overyen hiperstimülasyon (KOH) yapılan olgularda da izlenmiştir⁽¹⁷⁾. (E) postmenopozal kadınlarda serebral ve serebellar kan akımını arttırıcı ve PI düşürücü olarak etkilemektedir.

2d-POSTMENOPOZAL DÖNEMDEKİ (E) EKSİKLİĞİNİN NÖROENDOKRİN ve KLİNİK ETKİLERİ

Perimenopozal dönemde Overlerden (E) yapım ve salınım azlığına bağlı olarak çeşitli nörotransmitterler (NT) ve nöropeptitlerde azalma olur. Bu değişiklik (E) replasmanı ile tekrar iyileştirilebilir.

Postmenopozal dönemdeki olguda (E) eksikliği kardiyovasküler hastalıklar,osteoporoz gibi ciddi morbidite ve mortalite nedenleri dışında mood bozukluk sorunlarına da nedendir. Bu bağlantıdaki olgularda klimakterik depresyon sorunları,mood bozuklukları, kognitif fonksiyon değişimleri, kısa dönem hafıza kayıpları gibi klinik semptomlara rastlanabilir. Bu klimakterik Şikayetlerin çoğu Santral Sinir Sistemi(SSS) spesifik sahalarındaki (E) azlığına bağlı olarak oluşur.

(E) eksikliğinin hipotalamustaki etkileri sonucu olgularda ateş basması,terleme,yeme alışkanlıklarında değişim, kan basıncı kontrolünde farklılıklar gibi sorunlar gözlenir.

(E) eksikliğinin limbik sistemdeki etkilerine bağlı olarak daolgularda mood değişimleri, anksiete, depresyon, insomnia, başağrısı, migren ataklarında artış gibi semptomlar görülür.

Hipotalamusta (E) eksikliği sonucu NT ler ve Nöropeptit yapılarının modifikasyonuna bağlı olarak termoregülasyon merkezlerinin düzeninde de bozulma oluşur⁽¹⁰⁾.

(E) noradrenerjik tonusu arttırırken dopaminerjik aktiviteyi azaltıcı etki gösterir.

Bu denge içinde GnRh ve LH pulsatile salınımı düzenli devam eder. Tüm dengeler içinde de hipotalamik vazomotor-termoregülatuvar sistem çalışması regüle durumdadır.

(E) termoregülasyondaki bu etkilerin klinik açıdan

güzel bir ispatı da vazomotor semptom rahatlatılmasında kullanılan ilaçlardır. Klinik pratikte (E) replasmanına rağmen %25 olguda karşılaşılabilecek vazomotor şikayetleri önlemek için alfa-2 reseptör agonisti olan 'Clodine-2- yada Dopamin antagonisti olan 'veralipride' kullanımından fayda sağlanmaktadır.

Postmenopozal dönem (E) eksikliklerine bağlı noradrenerjik ve dopaminerjik sistem dengelerindeki değişim olgularda vazomotor sorunları açıklayıcı bir faktördür. (E) replasmanı büyük ölçüde sorunları gerileticidir⁽¹⁰⁾. Öte yandan postmenopozal kadınların sirküle beta-endorfin düzeyindeki azalmanın ateş basması ve terleme semptomları ile ilişkisi üzerinde durulmuştur. Hormon tedavisi ile bu düşüş restore edilebilmektedir⁽¹⁸⁾.

Gonadektomi sonrası olgularda dopaminerjik tonus azalımı ve nor-adrenerjik tonus artımı ile nor-epinefrin/dopamin oranı değişir. Bu oranın denge içinde olması, mood düzenlenmesi ve kognitif fonksiyon işleminde önemli rol oynar⁽¹⁰⁾. Özellikle mood bozuklukları (E) ile aktive olan serotoninergik sentez ve aktivitenin azalmasına bağlanmaktadır.

Menopozlu yıllarda olgularda (E) eksikliği sonucu, asetil kolinde azalma ve kolinerjik tonusta zayıflama görülür. (E) normalde kolin-asetil transferaz düzeylerini attırarak asetil kolin sentezini sağlayıcı etkidedir. Postmenopozal dönemde asetil-kolin sentez alımları kısa dönem hafıza kayıpları ile seyredebilir.

Bazı postulatlarla göre AH da kolinerjik etkilenmiştir ve postmenopozal dönemde (E) eksikliği AH için tetik çeken bir risk faktörüdür. Ancak günümüzde bu sebep-sonuç ilişkisi tam açıklığa kavuşmuş değildir.

Menopoz olgularında (E) replasmanı sonucunda nor-adrenerjik tonus, dopaminerjik tonus ve beta-endorfin düzeyleri dengeli hale gelir. Bu dengeye bağlı olarakda kısa dönem hafıza kaybında, bozulan kognitif fonksiyonlarda iyileşme saptanır. Ayrıca vazomotor düzensizliği nöroendokrin regülasyona bağlı olarakda psikolojik semptomlarda gerileme gözlenir⁽¹⁰⁾.

2e-ESTROJENLER-ALZHEIMER HASTALIĞI

Yaşlanmanın en çok korkulan akibetlerden biri demans olayı olup,mental kabiliyetlerin azdan çoğa kaybı ile gider.

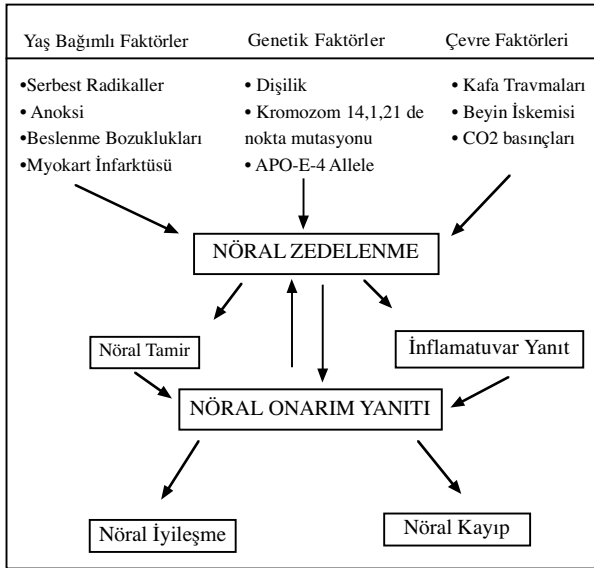
AH yaşlılarda her 4-5 yıl içinde 2 misli bir artımla karşımıza çıkan, kadınlarda daha sık görülen progresif neurodejenratif bir hastalıktır. Sinsi başlangıçlı bu hastalık yıllar içinde progres gösterir. AH probable,possible,

definite klinik bulgular içinde gelişir. İlk klinik görünümü hafıza kaybı özellikle öğrenme ve yeni bilgi edinim zorluğu iken definite AH tipinde yerleşmiş demans kaçınılmazdır.

Saf AH histopatolojik bulgularda beynin spesifik bölgelerinde nöron kayıpları ve beta-amiloid protein plak birikimleri saptanır. Bu plaklar içinde ayrıca mikrogliyal, reaktif astrositler, sitokinler ve akut faz reaktanları bulunur. Bu yapı ekte gelişen bir inflamasyonun varlığını gösterir. Olguda nöron kaybı, bunların sinaptik bağlantı kayıpları sonucu gelişecek hasarın derecesine göre progresif demans gelişir⁽²⁰⁾.

Benimsenen postolata göre AH nöral zedelenme ile nöral tamir arasındaki denge bozukluğu sonucunda ortaya çıkan progresif bir nörodejeneratif hastalıktır. Tablo-1 de bu dengeye etkili olan faktörler gösterilmiştir.

Tablo 1: Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisini etkileyen faktörler(Postulat)



Beyinde (E) ait alfa ve beta reseptör sahaları farklı lokalizasyonla ve miktarlarda dağılmıştır. Bu özellikler içinde (E) ve diğer gonadal steroid nöronlar ,bunların sinaptik bağlantıları ve birbirleri ile ilişkilerini düzenleyicidir^(22,23).

(E) replasmanı yapılan Overiektomize dişi farelerde (E) bazal önbeyin sahalarında ve bunlarla ilişkili hedef sahalarda kolinerjik tonusu artırır.

(E) nin bu teröpötik etkisi sonucu kognitif fonksiyonlarda iyileşme gözlenir. Hormon tedavisi (HT) altındaki olgularda gözlenen bu kolinerjik cevap ve kognitif fonksiyonların düzelmesi hormon tedavisi almayan olgularda karşılaşılan bir durum değildir⁽²⁴⁾.

Uzun süreli (HT) kullanan olgularda AH riskine

%50-60 oranında azalma olduğu gösterilmiştir.⁽²⁵⁾ Diğer yandan (HT) yaş bağımlı nörodejeneratif olayları da yavaşlatarak AH klinik semptomlarını geciktirmektedir⁽²⁾.

AH olgularında beyin Apolipoprotein-E (ALP-E) düzeyleri azalmıştır. SSS,non-nöral elemanları (E) ne cevap olarak (ALP-E) düzeylerini arttırmaktadır. (E) lerin AH nın seyrine etki yollarından birinin de bu mekanizma olduğu varsayılmaktadır.

Ayrıca (E) nin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ile de AH seyrinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlantıda da antiinflamatuvar ve antioksidan ilaçlar hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. (E) den umulan bir ek fayda da ilaçların bu etkilerini artırıcı olmasıdır^(26, 27).

Gerek AH gerekse diğer nörodejeneratif hastalıklarda patolojiyi arttıran olaylardan biri de iskemik serebrovas-küler olaylar yada bunların tekrarlanmalarıdır.

(E) postmenopozal postmenopoz olgularda kullanımında Karotit arterlerdeki atherosklerotik darlıkları önleyerek yada azaltarak serebral kan akımını artırır. Bu etkileri ile de (E) AH riskini azaltmada kullanım alanı bulmaktadır^(28,29).

Kognitif beceriler seks steroidlerinden etkilenirler. (E) beynin gelişmesindeki devamlı ve geçici etkileri içinde verbal hafızayı güçlendirici ve ince motor kabiliyetleri artırıcı etkiye de sahiptir. Bu kognitif destek dışında (E) mood iyileştirici etkileri çerçevesinde peri ve postmenopozal dönemdeki olgunun iyilik halini düzenler. (E) nin bu etkilerindeki mekanizmalar çok açık olmamakla birlikte,beynin nor-adrenalin,serotonin, monoaminerjik nörotransmitterler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Mood kognitif fonksiyona etkilidir, ancak (E) nin kognitif fonksiyon üzerindeki direkt etkisi mood dan bağımsız olarak düşünülmelidir.

3- MENOPOZDA HORMON TEDAVİSİNİN- AH- RİSKİNİ AZATMADAKİ YERİ

Menopozdaki olgularda (E) replasmanının demans üzerindeki koruyucu etkileri pek çok observasyonel ve epidemiyolojik çalışmaya konu olmuştur.

Çoğu çalışma kısa uygulama süreleri ve takip süreleri içindeki olgular üzerinde yürütülmüştür.

Kesin yorumlar ve bu kronik progresif hastalığa hormon tedavisinin etkileri açısından doğru yöntemli uzun dönem çalışmalara gereksinim vardır⁽²¹⁾.

50 yılı aşan observasyonel çalışmalar dan elde olunan

bilgiler ile bugün tartışılan bulgular açısından değerlendirmede objektif olabilmek ve yan tutuculuktan uzak kalabilmek için hangi olgularda ,hangi yaş gurubunda ve ne kadar süre içinde tedavinin uygulandığından emin olunmalıdır.

Bugün için Hormon tedavisinin demans ve AH riski üzerindeki tartışmaların düğümlendiği nokta tedavinin başlama zamanıdır. Prospektif obzervasyonel çalışmaların göstergeleri Hormon Tedavisinin sağlıklı dönem ve yaşta başlayarak 10 yıl kullanım süresi gibi süre içinde kullanımında fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir⁽²¹⁾.

AH da 80 li yıllarda %30 gibi bir prevalansın olduğu bir model varsayılırsa, menopozlu yılların başlangıcında hormon tedavisi başlanılmamış olan olgular içinden 50 yaş dan sonraki her 1000 kişilik popülasyonda 300 olgunun sorunla karşılaşabileceği düşünülebilir.

Prospektif obzervasyonel çalışmaların verilerine göre menopoz başlangıcında başlanacak hormon tedavisinin 10 yıl kullanımı durumunda riski %80' kadar azaltabileceği kabul edilmektedir. Bu da zamanında tedaviye alınacak menopozdaki olgular içinde her 1000 olgudan 240 yeni olguda yaşam dönemleri içinde AH ile karşılaşılabilineceği gerçeğini ortaya koyar.

Menopozlu yıllardaki olgularda demans oluşmadan önce kullanılan (E) replasmanının AH risk dağılımında azaltıcı etkiye sahip olduğu bilinmektedir.Bu azalmanın 1/3-1/2 arasında olduğu ve yapılan çalışmalarda ilaç kullanmayanlara göre Rölatif Riskin (RR): 0.4-1.1 arasında değiştiği saptanılmıştır⁽³⁰⁾.

Farklı (E) preparatları ile yapılan tedavi rejimlerinin değerlendirilmesinde insanda AH riskini azaltan (E) çalışmalarında kullanılan (E) ABD de çoğunlukla konjuge-(E) iken Avrupada farklı formüller ile değerlendirmeler yapılmıştır.Diğer yandan AH riskini azaltmada etkinlik açısından yalnız (E) kullanımı ile (E+P) kombine kullanımları arasında fark bulunmamıştır. 50 yıllık obzervasyonel çalışmalar sonrasında bugün elde olunan bilgi:Hormon tedavisine menopozal dönem başlangıcında ve sağlıklı kadınlarda başlanması durumunda, kalp hastalıkları ve AH açısından o ölçüde faydalı olunacağıdır.

Hayvan deneylerinden elde etmiş olduğumuz sonuçlardan, hafıza üzerinde (E) etkisinin genç ve orta yaş olgularda etkili olup ,yaşlı hayvanlarda bu etkinin görülmemesi bilgisinin insan açısından da değerlendirilmesi yapılmalıdır⁽³¹⁾.

(E) nin en azından orta yaş kadınlarda beyin ve hafıza açısından daha pozitif etkide bulunacağı akılcı bir yaklaşımdır.

Bu konuda, perimenopozdaki olguların 2/3 de görülen hafıza azlıklarının,cerrahi menopoza sokulan

olguların ve GnRh analog kullanımı sonucu oluşturulan hipo-östrojenik ortamlarında ortaya çıkan hafıza performansındaki bozulmaların (E) desteği ile geri gelebildiği gösterilmiştir. Ayrıca postmenopozal olgular içinden hormon tedavisi kullanan olgularda seçili kognitif fonksiyon belirteçleri açısından ,hormon kullanmayan olgularla göre daha iyi sonuçların alındığı bilinmektedir. Kadınlarda yaş-bağımlı kognitif fonksiyonundaki azalmanında tedavi altındaki kadınlarda daha yavaş olabileceği de bilinmektedir⁽³²⁻³³⁾.

Diğer yandan bu uzun yıllara dayanan obzervasyonel çalışma verilerine karşılık Hormon tedavisi demans ve AH ilişkisi açısından iyileştirici olmayan etkilerin gösterildiği çalışmalarda bulunmaktadır.

Özellikle yaşlı postmenopozal kadınlarda hormon tedavisi kullanıyor olmanın yaş-bağımlı kognitif fonksiyonları azaltmada bir etkiye sahip olmadığını da gösteren çalışmalar söz konusudur⁽³⁴⁾.

Bu konudaki güncel çalışmayı ise The Women's Health Initiative (WHI) çalışması oluşturmaktadır⁽³⁵⁾.

3a- WHI-MEMORY ÇALIŞMASI(WHIMS)

Amerika toplumunda 2050 yılına kadar 13 milyon Amerikalı'nın Alzheimer hastalığıyla (AH) karşılaşacaklarını ve Postmenopozal kadınların erkeklerden daha çok (AH) ye yakalanacakları beklenmektedir.

Günümüze kadar bu konuda estrojenlerin demansa karşılık koruyucu etkilerinin ve % 29-34'e varan risk azalmalarının üzerinde durulmuşsa da yakın dönemlerdeki prospektif-obzervasyonel çalışmalarda E nin gerek kognitif fonksiyonlar, gerekse demans üzerine faydaları olmadığı gösterilmiştir.

WHI çalışmasının bu açıdan yapılan sub-gurub değerlendirilmesinde:

Yaşlı popülasyonda (yaş 65-79) yalnız-E ve E+P kollarındaki muhtemel demans ve hafif kognitif bozukluk (mild cognitive impairment) (MCI) insidansı da araştırılmıştır.

Çalışmada toplam 47 muhtemel demans olgusunun dağılımı plasebo gurubunda 19 kişiyken yalnız-E kullanan gurupda 28 olarak saptanmıştır.Diğer bir ifade ile yalnız-E kolunda Hazard Ratio HR: 1.49 (0.83-2.66) bulunmuştur.

E+P kolu için muhtemel demans: plasebo gurubundaki 22 olgu karşılığı tedavi gurubunda 45 olgu ile HR: 2.05 (1.21-3.48) dir.

Muhtemel demans veya MCI varlığı esas alındığında da yalnız-E kullananlarda 10.000 kadın/ yıl' da 12 ek olgu HR: 1.49 (0.83-2.66) ve E+P kullanan 10.000 kadında

ise plasebo kullananlara göre 1 yıl içinde ek: 18 ek olgu ile karşılaşılmıştır. HR: 1.76 (1.19-2.60)

Bu değerlendirmeler çerçevesinde de > 65 yaş kadınlarda demansın yada MCI önlenmesi için hormon kullanımının (yalnız-E yada E+P) faydalı olmayacağı düşünülmekte ve tavsiye edilmemektedir.

WHI çalışmasının subgrup analizlerinden olan WHI-Memory Study de, üzerinde tartışmalı yorumların yapıldığı bir değerlendirmedir.

Tartışmacılar WHI çalışmasındaki yaş dağılımının hastalıkların ortaya çıkışında önemli faktör olarak sonuçları yanıltabileceğinin üzerinde durmaktadırlar.

Bu çalışma 65-79 yaş gurublarının değerlendirildiği bir subgrup çalışmadır.

Çalışma; 65 -79 yaş grubu olgularda yalnız - E kullanan 646 ve E+P kullanan 1680 olguda yürütülmüş olup, olguların yaş guruplarına göre dağılımları: 65-69 yaş: %44.1, 70-74 yaş: %38.2 75-79 yaş: %17.7 >70 yaş %55.9 olgu şeklindedir.

Hipotetik patogenez olarak değerlendirildiğinde Atherotrombozun önlenmesinde HT nin<55 yaş altında başlanması trombus oluşumunu önleyici etki gösterirken >65 yaş gibi geç dönemde HT kullanımının nin bu etkisinin olamayacağı bilinmektedir.

Benzer şekilde de kognitif bozukluk ve demans olayı <50 yaşlar göre ileri yaş grubu olgularında artım içindedir. Erken dönemlerde görülen AH nın >55 yaşlarındaki olgularda ve oturmuş (AH) nın ise >65 yaş grubu olgularda olacağı bilinmektedir.

Bu nedenle kognitif bozukluklar ve AH açısından sekonder koruma ancak erken menopozlu yıllarda başlanıp, 10 yıl gibi süre ile kullanılacak tedavilerle sağlanabilecektir.

>65 yaş sonrası tedaviler yerleşmiş olaylara yönelik post-event tedaviler olarak etkileri tartışılabilir modeller olacaktır.

Doğru İstatiksel veriler ve yeterince AH olgu tanımlaması yapılabilmesi için bu tip bir çalışmada, çalışmanın perimenopozal yaş gurubu için de başlatılması ve hormon tedavi gurubu ile plasebo gurubu randomizasyonu yapılarak en az 30 yıl gibi bir süreçte takip olunması gereklidir denilmektedir. Gerçek olan ise pratikte böyle bir çalışmanın yapılamayacağı yönündedir⁽³⁶⁾.

SONUÇ

Kardiovasküler sistem, kemik korunması ve kognitif fonksiyon ve demans olaylarında koruyucu tedavi

açısından yaş faktörü çok önemli bir etkili faktör olarak değerlendirilmektedir.

Güncel olarak değerlendireceğimiz, WHI çalışmasının en çok tenkit alan kısmı da burasıdır.

Olgu dağılımlarına bakıldığı zaman genel olarak WHI 50-79 yaş grubu arasındaki olguların değerlendirildiği bir çalışmadır. Ancak detaya inildiğinde 50-54 yaşlarında %10, 50-59 yaşlarında %20, 60-69 yaşlarında %45 ve 70-79 yaşlarında %25 olgu bulunmaktadır. Diğer bir ifade ile 60-79 yaş gurupları tüm WHI çalışmasında %70' lik bir çalışma grubunu kapsamaktadır. Ülkeler bazında bakıldığında bu yıllarda HT kullanımının ve bunun sonuçlarını bu yaş grubu insanı verilerine göre kendi popülasyonlarımıza uygulamanın yanlışlığı açıktır.

Türkiye de ortalama menopoz yaşının 47-48 olduğu hatırlanırsa >60 yaşındaki Türk kadınına HT yapan hekim sayısını yada HT alacak olgu sayısını pratik olarak %0-%1 gibi düşünmek yanıltıcı olmayacaktır.

WHI-Memory Study deki tenkitler de bu odakta toplanmaktadır.

WHIMS 65-79 yaş grubu yalnız E- kullanan 646 ve E+P kullanan 1680 olguda değerlendirilmiş bir çalışmadır. Bu çalışmanın yaş dağılımında: 65-69 yaş arası %44,1 olgu, 70-74 yaş arası %38.2 olgu ve 75-79 yaş arası %17.7 olgu bulunmaktadır. Diğer bir ifade ile HT kullanan ve demans, MCI çalışması yapılan olguların yarısından çoğu >70 yaş grubudur.

Bu çalışmayı tenkit eden yorumcular, yukarıda da belirtildiği gibi; bu konudaki bir tedavinin etkin olup olmayacağının perimenopozal dönemde, semptomatik olup randomize olunarak (Tedavi ve plasebo) uygun sayıda AH bulmak için 30 yıllık observasyona gerek olduğunu söylemektedirler. Böyle bir klinik çalışmanın ise mümkün olamayacağı için, observasyonel çalışmaların bilgilerini görmemezlikten gelemeyiz demektirler.

Bu konuda örnek olarak gösterilen Sigara-Akciğer kanseri yada egzersiz-uzun yaşam ilişkileri randomize klinik çalışmalara dayandırılmamıştır, ancak observasyonel çalışma sonuçları ile topluma pozitif yönde sonuçları yansıtılmıştır.

HT nin menopozun erken yıllarında başlayıp 10'lu yıllardaki kullanımları sonucunda da demans ve MCI, AH gelişimine faydalı olacağına dair yıllardır elde olunmuş bilgileri bir kenara bırakıp %50 den çoğu >70 li yıllarında HT alan olguların sonuçlarına göre hareket etmek ve HT kullanımı demans ve AH için zararlıdır sonucuna varmak, toplum sağlık politikası açısından da zarar vericidir denilmektedir⁽³⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. Sherwin BB. Hormones, mood and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet. Gynaecol.* 87:20-6, 1996
2. Speroff L, Glass RH, Kase NH. *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility*, 5th edn. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995
3. 17- Beta E2 Enhances the outgrowth and survival of neocortical neurons in culture Brinton RD, Tran J: *Neurochemical Research* 22, 11:1339-51, 1997
4. Birge S.J. Maintaining mental health with hormone replacement therapy. *Eur. Menopause.* 3:164-9, 1996
5. Bartus RT, Dean RL. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science.* 217:208-17, 1981
6. Johnson MD, Crowley WR. Acute effects of E2 on circulating LH and Prol concentrations on serotonin turnover in individual brain nuclei. *Endocrinology.* 113:1935-41 1983
7. Regland B, Gottfries CG. The role of amyloid beta -protein in Alzheimer's disease *Lancet. Science.* 340:467-69, 1992
8. Sisodia SS, Koo EH. Evidence that beta amyloid protein in Alzheimer's disease is not derived by normal processing. *Science.* 248:492-95, 1990
9. Bishop J, Simpkins JW. E2 enhances brain glucose uptake in ovariectomized rats. *Brain Res. Bull.* 36:315-20, 1995
10. Genazzani A.R, Salvestroni C. Estrogens and Neurotransmitters (in) *The management of the menopause annual review-1998* Studd. J (ed). Casternto Hall, Carnforth UK. The Parthenon Pub. Group. Inc. 169-75, 1998
11. Ohkura T, Teshima Y. Estrogen increases cerebral and cerebellar blood flows in postmenopausal women. *Menopause* 2:13-18, 1994
12. O'Brien MD. How does cerebrovascular disease cause dementia? *Dementia* 5:133-36, 1994
13. Zhang WW, Badonic T. Structural and vasoactive factors influencing intracerebral arterioles in cases of vascular dementia and other cerebrovascular disease: a review. *Dementia* 5:153-62, 1994
14. Funk J.L, Mortel KF. Effects of Estrogen replacement therapy on cerebral perfusion and cognition among postmenopausal women. *Dementia.* 2:268-72, 1991
15. Falkeborn M, Persson I. HRT and the risk of stroke. *Arch intern Med.* 153:1201-9, 1993
16. Cangar KF, Vyas S. Pulsatility index in the internal carotid artery in relation to transdermal E2 and time since menopause *Lancet* 338:839-42, 1991
17. McCullough W. L. Estrogens and cerebral blood flow (in) *The management of the menopause annual review -1998* Studd. J (ed) Casternto Hall, Carnforth UK. The parthenon Pub. Group Inc. 177-82, 1998
18. Genazzani AR, Petraglia F. Steroid replacement increases beta-endorphin and beta-lipotropin plasma levels in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 26: 153-9, 1988
19. Handerson VW, Buckwalter J.G. Cognitive deficits in men and women with Alzheimer's disease. *Neurology* 44: 90-6, 1994
20. Ditkoff EC, Crary WG. Estrogens improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet. Gynaecol.* 78: 991-5, 1991
21. Birge S. The role of Estrogen in the treatment of Alzheimer's disease *Neurology* 48 (Supp 17)) 536-41, 1997
22. Van Duijn CM. Menopause and the brain. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 18:121-25, 1997
23. Beckmann CRB. Alzheimer's disease: an estrogen link ? *Current Option in Obstetrics and Gynecology.* 9: 295-99, 1997
24. Schneider LS, Farlow MR. Effects of Estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 46: 1580-4, 1996
25. Morrison A, Resnick S. A prospective study of estrogen. Replacement therapy and risk of developing Alzheimer's disease. *Neurology* 46: A 435, 1996
26. Sano M, Ernesto C. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N. Eng. J. Med.* 336: 1216-22, 1997
27. Rich J. B, Rasmussen DX. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Neurology.* 45: 51-5, 1995
28. Belfort MA, Saade GR. Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. *Am. j. Obstet. Gynecol.* 172:1273-8, 1995
29. Ohkura T, Teshima Y. Estrogen increases cerebral and cerebellar blood flows in postmenopausal women. *Menopause.* 2:13-18, 1995
30. Handerson V.W. Estrogens prevention of Alzheimer's disease. (in) *The management of the menopause annual review-1998.* Studd J (ed). Casternto Hall, Carnforth (UK) The Parthenon Pub. Group. Inc. 183-91, 1998
31. Savonenko AV, Markowska AL. The cognitive effects of ovariectomy and estrogen replacement are modulated by aging. *Neuroscience* 2003;119:821-30
32. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocrin Rev* 2003;24:133-51
33. Carlson MC, Zandi PP, Plasman BL, et al. Hormone Replacement therapy and reduced cognitive decline in older women.-The Cache County Study-*Neurology* 2001;57:2210-6
34. Mathews KA, Cauley J, Yaffe K, Zmuda JM. Estrogen replacement therapy and cognitive decline in older community women. *J Am Ger Soc* 1999;47:518-23
35. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:2663-72
36. Stanley B. The WHI and the Brain: What have we learned? *Sexuality, Reproduction & Menopause* 2004;2:71-74.