

Menopozda Biyolojik Değişimler ve Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri

Rukiye Karabacak¹,
Yeter Çuvadar Baş²

Özet

Menopoz dönemi, kadınların biyolojik, psikolojik ve sosyal alanlarda çok boyutlu değişimler yaşadığı ve bu nedenle ruhsal sağlık açısından hassas bir geçiş süreci olarak değerlendirilmektedir. Bu dönemde özellikle östrojen ve progesteron düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları ve duygudurum dalgalanmaları sık görülmektedir. Bununla birlikte, menopozal dönemde ortaya çıkan ruhsal belirtilerin şiddeti yalnızca hormonal değişimlerle açıklanamamakta; bireysel farklılıklar, yaşam tarzı, sosyokültürel yapı, sosyal destek düzeyi ve sağlık algısı gibi psikososyal etmenlerden de önemli ölçüde etkilenmektedir. Güncel araştırmalar, menopoz sürecinde ruhsal belirtilerin yönetiminde kanıta dayalı ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların önemini vurgulamaktadır. Bu kapsamda hormon replasman tedavisi, bilişsel davranışçı terapi, mindfulness temelli müdahaleler ve SSRI/SNRI grubu farmakolojik tedaviler, bireyin semptom profili ve risk faktörleri doğrultusunda planlanması gereken başlıca seçenekler arasında yer almaktadır. Etkili bir bakım yaklaşımı, farmakolojik müdahalelerle sınırlı kalmayıp yaşam tarzı düzenlemeleri, psikososyal destek ve sosyal kaynakların güçlendirilmesini içeren bütüncül bir modeli gerektirmektedir. Sonuç olarak, menopoz döneminde ruhsal sağlığın korunması ve geliştirilmesi; multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalı, bireyin özgün gereksinimlerine göre şekillendirilmeli ve güncel bilimsel kanıtlar doğrultusunda yürütülmelidir.

1 YI Öğrencisi, Karabük Üniversitesi, y.agm.ur87@hotmail.com, 0009-0005-9503-3650

2 Öğr. Görevlisi, Gedik Üniversitesi, yeter.cuvadar@gedik.edu.tr, 0000-0001-9020-1655

1. Giriş

Menopoz, kadınların üreme döneminin doğal ve geri dönüşsüz biçimde sona ermesini temsil eden biyolojik bir geçiş sürecidir. Bu süreç, yumurtalık fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olarak menstrüasyonun kalıcı şekilde sonlanmasıyla tanımlanır (Çuvadar ve ark., 2024). Bir kadının doğurganlık döneminin sona erdiği bu evre, gebelik, emzirme ya da geçici hormonal düzensizlikler dışlandıktan sonra, en az 12 ay süreyle adet görmeme durumu ile klinik olarak menopoz olarak kabul edilmektedir (Speroff & Fritz, 2005). Dünya genelinde ortalama menopoz yaşı 45–52 arasında değişmektedir (Çuvadar, 2022a). Amerika Birleşik Devletleri'nde menopozun ortalama görülme yaşı 51 iken, Türkiye Menopoz Derneği'nin bildirdiği verilere göre bu yaş ortalama 47'dir (Yüçetürk ve ark., 2025).

Menopoz, hormonal dalgalanmalarla birlikte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler ve ruhsal belirtiler nedeniyle kadın yaşamında önemli bir geçiş dönemi olarak değerlendirilmektedir (Takahashi & Johnson, 2015). Menopoz döneminde ruhsal belirtilerin sıklığında artış ile özellikle depresyon, anksiyete, irritabilite, duygudurum dalgalanmaları, konsantrasyon güçlüğü ve uyku bozukluklarının daha belirgin hâle gelir (Infurna ve ark., 2020). Bu dönemde depresyon görülme sıklığının %15–30 arasında olduğu bildirilmektedir (Vaziri-Harami ve ark., 2024).

2. Menopoz Evreleri

Menopoz süreci, kendi içinde farklı evreler halinde sınıflandırılmaktadır. Bu evrelerin standart ve tutarlı biçimde tanımlanabilmesi amacıyla Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) ve güncellenmiş STRAW+10 sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir (Harlow ve ark., 2012). STRAW+10 kriterleri, menopozal geçişi esas olarak menstrüel düzen değişiklikleri ve hormonal belirteçler temelinde evrelere ayırmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, geç menopozal geçiş evresi, en az 60 gün süren amenore dönemleri ve folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinde belirgin artış ile karakterizedir. Menstrüel düzensizliklerin belirginleştiği bu evre, hormonal dalgalanmaların yoğunlaştığı bir geçiş dönemini temsil eder. Erken postmenopoz dönemi ise östrojen düzeylerindeki keskin düşüşe bağlı olarak hormonal değişkenliğin en belirgin olduğu evre olup, vazomotor semptomların (sıcak basmaları, gece terlemeleri) en sık ve en şiddetli şekilde gözlemlendiği dönem olarak tanımlanmaktadır (Harlow ve ark., 2012).

Tablo 1. Menopoz Evreleri ve Özellikleri STRAW ve STRAW+10 kriterleri				
Evre	Alt Evre	Klinik Değişiklik	Hormonal Değişiklikler	Belirgin Semptomlar
Geç üreme dönemi (-3)	-3b	Adet düzeni normal, menstrual değişiklik yok	AMH (Anti-Müllerian Hormon) düşük, Antral Folikül Sayısı genelde değişiklik yok, inhibin-B çoğunlukla düşüktür.	Henüz belirgin semptom yok
	-3a	Adet döngüsünde hafif kısalma	FSH (Folikül uyarıcı hormon) artar ve düşüktür AMH düşük	Hafif fark edilen döngü değişiklikleri
Erken menopozal geçiş	-2	Döngü uzunluğunda ≥ 7 gün kalıcı değişiklik (10 döngü içinde tekrarlayıcı)	Yüksek ancak değişken erken foliküler faz FSH düzeyleri ve düşük AMH düzeyleri ve AFC (Antral folikül sayısı) ile karakterize edilmektedir.	Başlangıç düzeyinde değişken semptomlar
Geç menopozal geçiş	-1	≥ 60 gün amenore Geç menopoz geçişi, 60 gün veya daha uzun süren amenore (adet yokluğu) ile karakterize edilir.	FSH düzeyleri bazen menopoz aralığında yükselirken, bazen de özellikle yüksek östradiol düzeyleriyle birlikte, daha önceki üreme yıllarına özgü aralıkta kalmaktadır.	Vazomotor semptomlar (ateş basması vb.) belirgin

Erken post-menopoz	+ 1a	Son âdet kanamasından itibaren 12 ay tamamlanması (menopoz tanımı)	FSH ve östradiol seviyelerinin stabilize olduğu zaman noktasında sona ermektedir.	Vazomotor semptomlar (ateş basması vb.) yüksek
	+ 1b	Hormon seviyelerinde hızlı değişim devam eder	FSH ve östradiol seviyelerinin stabilize olduğu zaman noktasında sona ermektedir.	Vazomotor semptomlar (ateş basması vb.) yüksek
	+ 1c	Hormon seviyeleri stabilizasyona geçer	Yüksek FSH seviyeleri ve düşük östradiol değerlerinin stabilizasyon dönemini temsil etmektedir.	Ürogenital atrofik semptomlar azalabilir
Geç postmenopoz	+ 2	Hormonal değişim minimal, artık metabolik ve somatik yaşlanma baskın	Üreme endokrin fonksiyonundaki değişikliklerin daha sınırlı olduğu ve somatik yaşlanma süreçlerinin en büyük endişe kaynağı haline geldiği dönemi temsil etmektedir.	Vajinal kuruluk, üriner ve cilt değişiklikleri baskın

Kaynak: (Harlow ve ark., 2012).

3. Epidemiyoloji ve Ruhsal Belirtilerin Yaygınlığı

Menopoz döneminde ruhsal belirtiler oldukça yaygındır. Özellikle perimenopozal dönem, depresyon ve anksiyete bozuklukları açısından en hassas evre olarak tanımlanmaktadır (Çuvadar, 2022b). Menopoz dönemindeki kadınların yaklaşık %42'sinde depresif belirtiler görülmektedir (Vaziri-Harami ve ark., 2024). Bunun yanı sıra, vazomotor semptomların eşlik ettiği menopoz sürecinde, kadınların yaklaşık %60'ında uyku bozuklukları ve çeşitli ruhsal belirtiler saptanmıştır (Kandasamy ve ark.,

2024). Perimenopoz dönemindeki kadınlarda ise depresyon gelişme riskinin iki kat arttığı bildirilmektedir (Badawy ve ark., 2024). Bu bulgular, menopozun ruhsal sağlık üzerindeki etkilerinin yalnızca hormonal değişikliklerle sınırlı olmadığını; aynı zamanda psikolojik, sosyal ve çevresel etmenlerle etkileşim içinde olan karmaşık bir geçiş süreci olduğunu göstermektedir. Menopoz döneminde ortaya çıkan bu çok boyutlu etkilerin doğru şekilde değerlendirilmesi, kadınların ruhsal iyilik hâlinin korunması ve uygun destekleyici yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Vaziri-Harami ve ark., 2024).

4. Patofizyolojik Mekanizmalar

4.1. Hormonal Değişiklikler ve Nörotransmitter Mekanizmalar

Östradiol (E2), kadınlarda başlıca yumurtalıklar tarafından sentezlenen ve steroid yapıda olan temel bir östrojen hormonudur. Üreme sisteminin sürdürülmesinde merkezi bir role sahip olmakla birlikte, etkileri bununla sınırlı değildir; kardiyovasküler sistemin modülasyonu, duygudurum düzenlenmesi, hafıza ve bilişsel işlevler gibi birçok fizyolojik ve nöropsikolojik süreç üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Hwang ve ark., 2021; Ueda ve ark., 2020; Russell ve ark., 2019). Östradiol, her iki cinsiyette de ruh hali ve bilişsel işlevlerle ilişkili olan serotonerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmitter sistemleri üzerinde düzenleyici etkilere sahiptir (Bendis ve ark., 2024). E2'nin bu etkileri büyük ölçüde östrojen reseptörleri (ER) aracılığıyla gerçekleşmektedir. E2-ER sinyal yollarının hedeflenmesi, menopozla ilişkili ruhsal bozukluklar ve bilişsel gerileme gibi durumların tedavisinde yeni terapötik yaklaşımlar açısından umut verici bir alan olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, diğer steroid hormonların bu etkileri destekleyici veya değiştirici yönde etkileyebilmesi, hormonal etkileşimlerin karmaşık doğasını ve fizyolojik süreçler ile tedavi yaklaşımları üzerindeki çok boyutlu etkilerini ortaya koymaktadır (Hwang ve ark., 2021).

4.1.1. Serotonerjik Sistem

Östradiol ve östrojen reseptörlerinin, ruh hali düzenlenmesinde ve dolayısıyla depresyon ile anksiyete gibi duygudurum bozukluklarının gelişiminde rol oynayan serotonerjik sistem üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır (Hernández ve ark., 2019). Menstrüel döngünün foliküler fazında, östrojen düzeylerinin yüksek olmasıyla birlikte serotonin düzeylerinde artış gözlenirken; östrojenin azaldığı ve progesteronun baskın olduğu luteal fazda serotonin düzeylerinde azalma meydana gelmektedir. Bu döngüsel değişimler, kadınlarda ruhsal belirtilerin hormonal dalgalanmalara

duyarlılığını açıklayan temel biyolojik mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (Sacher ve ark., 2023).

4.1.2. Dopamin

Serotonine benzer şekilde dopamin (DA) de ruh hali düzenlenmesinde önemli rol oynayan temel bir nörotransmitterdir (Belujon & Grace, 2017). Dopaminerjik sistem, yalnızca östrojenlerle değil, aynı zamanda progesteron ve progesteron reseptörleri ile de etkileşim içindedir ve bu reseptörlerin dopaminerjik ağ boyunca yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir. Progesteronun, amigdala ve striatum başta olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde dopaminerjik aktiviteyi modüle ettiği bildirilmektedir. Nörogörüntüleme çalışmaları, progesteronun insanlarda ödül beklentisi ile ilişkili olarak amigdala–hipokampal kompleksin aktivasyonunda rol oynadığını ortaya koymaktadır. Menstrüel döngünün luteal fazında, artmış progesteron düzeyleri sağ amigdala–hipokampal kompleksin aktivasyonu ile ilişkilendirilirken, bu evrede östradiolün (E2) göreceli olarak sınırlı bir etkisi olduğu bildirilmektedir. Buna karşılık, foliküler fazda E2 düzeylerindeki artışın, aynı kompleksin aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Dreher ve ark., 2007).

Menstrüel döngü boyunca gözlenen bu hormonal dalgalanmalar; luteal fazda progesteron düzeylerinin yükselmesi ve foliküler fazda azalması ile eş zamanlı olarak E2 düzeylerinde ters yönlü değişimlerin ortaya çıkmasıyla açıklanmaktadır. Menopoz sonrası dönemde ise dopaminerjik aktivitede belirgin bir azalma meydana gelmekte; bu durum motivasyon kaybı, ödül duyarlılığında azalma ve genel ruhsal gerileme gibi klinik belirtilerle ilişkilendirilmektedir (Bendis ve ark., 2024).

4.1.3. Glutamat

Glutamat, merkezi sinir sisteminin başlıca uyarıcı nörotransmitteri olup, sinaptik iletim, nöroplastisite ve psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde temel bir role sahiptir. Glutamaterjik sistem ile östrojen arasındaki karmaşık etkileşim, ruh hali düzenlenmesi ve ruh sağlığının altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılmasında önemli bir odak noktası hâline gelmiştir. Mevcut kanıtlar, östrojenin glutamaterjik nörotransmisyonu modüle ederek sinaptik işlevler üzerinde düzenleyici etki gösterdiğini ve merkezi sinir sistemini etkileyen hastalıklar ile nörolojik yaralanmalara karşı nöroprotektif bir rol üstlendiğini desteklemektedir (Bendis ve ark., 2024).

4.2 Stres Yanıt Sistemi Değişiklikleri

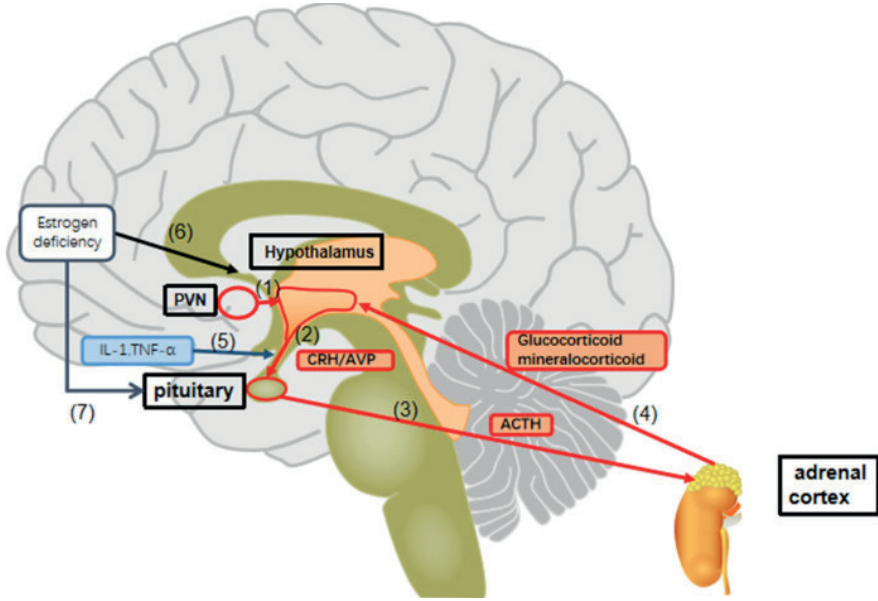
Kadın üreme yaşam döngüsü boyunca, hipotalamus–hipofiz–adrenal

(HPA) eksenini, depresyonun patofizyolojisinde merkezi bir role sahiptir. Üreme dönemine özgü hormonal değişimler, özellikle östrojen ve progesteron düzeylerindeki dalgalanmalar, HPA ekseninin duyarlılığını ve kortizol salınım dinamiklerini etkileyerek kadınlarda stres yanıtı ve duygudurum düzenlenmesinde dönemsel farklılıklara yol açmaktadır. Özellikle perimenopoz ve erken postmenopoz dönemlerinde, hormonal dalgalanmaların artmasına bağlı olarak HPA ekseninin daha reaktif veya disfonksiyonel bir profil sergileyebileceği; bunun da kronik ya da tekrarlayan yüksek kortizol düzeyleri, uyku bozuklukları, artmış anksiyete ve depresif belirtilerle ilişkili olduğu bildirilmektedir. HPA ekseninin nöroimmün mekanizmalar aracılığıyla ruhsal belirtileri şiddetlendirmesi ve vazomotor semptomlar, uyku bozuklukları ile kortizol düzeni arasındaki karşılıklı etkileşimleri artırması, klinik tabloyu daha karmaşık hâle getirmektedir (Hantsoo ve ark., 2023).

HPA eksenini hiperaktivitesinin, anksiyete, depresyon ve bilişsel işlev bozukluklarının patofizyolojisi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (Keller ve ark., 2017; Labad ve ark., 2018; Mikulska ve ark., 2021). Bu eksen; beyin, hipofiz bezi ve adrenal bezleri içeren karmaşık bir hormonal yanıt sistemi ve negatif geri bildirim mekanizmaları aracılığıyla düzenlenmektedir. Birey stres ya da sosyal tehdit algıladığında, HPA eksenini aktive olur; bu süreçte amigdala ve hipotalamustaki paraventriküler çekirdek (PVN) stres yanıtının amplifikasyonunda rol oynar ve anksiyojenik durumların ortaya çıkmasına katkıda bulunur. PVN ve hipokampüsteki nöronlar, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin vazopressin (AVP) gibi hipotalamik nöropeptitleri salgılar. Bu nöropeptitler, ön hipofizde pro-opiomelanokortin (POMC) mRNA'sının işlenmesini uyarak adrenokortikotropin hormon (ACTH) sentezi ve salınımına yol açar. ACTH'nin dolaşıma katılmasıyla birlikte adrenal bezlerden glukokortikoid ve mineralokortikoid salınımı tetiklenir (Gjerstad ve ark., 2018; Goncharova ve ark., 2013). Salınan bu hormonlar hem periferik dolaşımda hem de beyin omurilik sıvısında etkilerini sürdürerek hücre içi nükleer steroid reseptörlerine bağlanır (Şekil 1) (Liang ve ark., 2024).

Glukokortikoid reseptörü (GR) ve mineralokortikoid reseptörü (MR) ekspresyonunun yoğun olduğu bölgelerden biri olan hipokampus, stres yanıtının negatif geri bildirimle düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. MR'ler stres yanıtının başlatılmasında rol oynarken, hipokampus, PVN ve ön hipofizde bulunan GR'ler stres yanıtının sonlandırılmasını sağlar. Hem akut hem de kronik majör depresyonda görülen işlevsiz kortizol negatif geri bildirim mekanizmalarının, hiperkortizolizme yol açarak majör depresif

bozuklukta gözlenen HPA eksenini anormalliklerinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir (Şekil 1) (Liang ve ark., 2024).



Şekil 1. Östrojen eksikliği ve HPA eksenini düzensizliği (Liang ve ark.,2024)

Şekil 1 açıklaması;

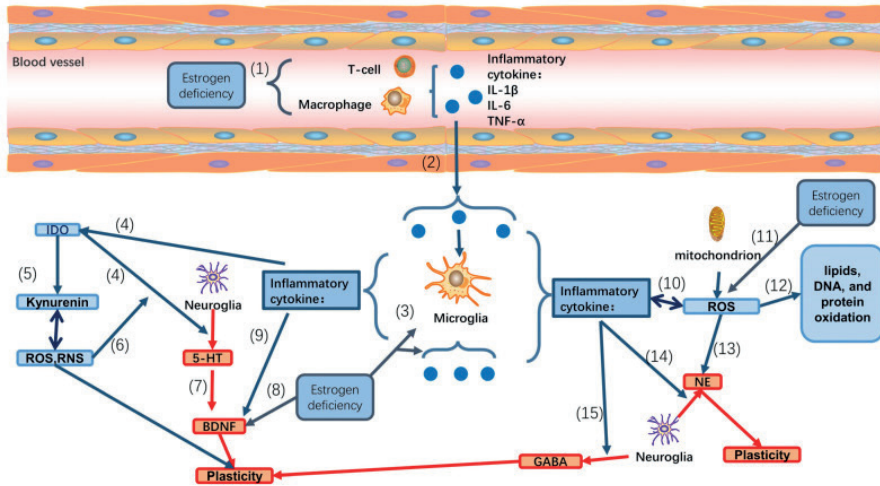
1. Hipotalamustaki nöronlar, hipotalamik nöropeptitler olan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin vazopressin (AVP) salgılar.
2. CRH ve AVP, ön hipofizde pro-opiomelanokortin (POMC) mRNA'sının posttranslasyonel işlenmesini uyarak adrenokortikotropin hormon (ACTH) sentezi ve salınımına yol açar.
3. ACTH, adrenal bezleri uyarak glukokortikoid ve mineralokortikoid hormonların salınımını tetikler.
4. Glukokortikoid reseptörleri (GR) ve mineralokortikoid reseptörleri (MR) aracılığıyla negatif geri bildirim düzenlenmesinde kritik rol oynayan hipokampus, stres yanıtının sonlandırılmasında temel bir merkezdir.
5. TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler, c-fos ve AVP gen transkripsiyonunu baskılayarak HPA ekseninde dengesizliğe yol açabilir.

6. Östrojen, hipotalamik nöronlarda CRH, oksitosin ve AVP gen ekspresyonunu ve paraventricüler çekirdeğe (PVN) giden uyarıcı girdileri düzenleyerek hipotalamik stres yanıtını modüle eder. Perimenopozal östrojen eksikliği, HPA ekseninin dış stresörlere verdiği yanıtın düzenlenmesini zayıflatır.

Östrojen, CRH bağlayıcı protein (CRH-BP) ekspresyonunu artırarak biyolojik olarak aktif CRH miktarını sınırlar ve CRH'nin ön hipofiz kortikotrofları üzerindeki etkisini baskılar. Perimenopozal östrojen eksikliği, hipofizin CRH'ye duyarlılığını artırarak HPA ekseninin aşırı aktivasyonuna katkıda bulunur (Liang ve ark.,2024).

4.3 İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Menopozal dönemde gözlenen östrojen düzeylerindeki azalma, merkezi sinir sisteminde oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtların artmasına yol açarak depresif belirtilerin ortaya çıkışında önemli bir rol oynamaktadır. Östrojenin azalması, organizmanın antioksidan savunma mekanizmalarının zayıflamasına neden olmakta; bu durum serbest radikal üretiminin artışı ve oksidatif hasar için uygun bir biyolojik zemin oluşturmaktadır. Artan reaktif oksijen türleri (ROS), lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi süreçleri tetikleyerek mitokondriyal işlev bozukluğu ve nöronal enerji metabolizmasında aksamalara yol açmaktadır. Oksidatif stresin artışı, mikrogial aktivasyon ile sonuçlanmakta ve bu durum proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımını uyatarak kronik nöroinflamatuvar bir yanıtın gelişmesine neden olmaktadır. Uzamış inflamatuvar süreçler, sinaptik plastisite ve nörojeniz üzerinde olumsuz etki yaratırken; serotonerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmisyonun bozulması yoluyla duygudurum düzenlenmesi, motivasyon süreçleri ve bilişsel işlevlerde belirgin kayıplara neden olmaktadır. Ayrıca, oksidatif stres ve inflamasyonun kan-beyin bariyeri bütünlüğünü zayıflatması, periferik immün sinyallerin santral sinir sistemine geçişini kolaylaştırarak inflamatuvar yükü daha da artırmaktadır. Bu patofizyolojik süreçlerin birlikte işlemesi, menopoz döneminde depresyon, anksiyete ve bilişsel yakınmaların klinik düzeyde daha sık görülmesini açıklayan temel biyolojik mekanizmaları oluşturmaktadır. Yaşam tarzı düzenlemeleri, antioksidan ve antiinflamatuvar yaklaşımlar ile uygun hastalarda hormon replasman tedavisi, potansiyel terapötik seçenekler arasında yer almaktadır. Menopozla ilişkili ruhsal bozukluklarda yalnızca hormon düzeylerindeki azalma sorumlu değildir, aynı zamanda oksidatif stres, nöroinflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve sinaptik plastisite değişikliklerinin karşılıklı etkileşimiyle ortaya çıkan çok boyutlu bir patofizyoloji ile de ilişkilidir (Liang ve ark., 2024).



Şekil 2. Östrojen eksikliğini takiben nöroinflamatuvar yol (Liang ve ark.,2024)

Şekil 2 açıklaması;

1. Östrojen, T lenfositler ve makrofajlar tarafından inflammatuar faktörlerin salınımını baskılayabilmektedir. Östrojen düzeylerindeki azalma, özellikle perimenopoz döneminde, kronik inflammatuar bir duruma yol açarak periferik dolaşımda inflammatuar medyatörlerin artmasına neden olur.
2. Artan bu periferik sitokinler, özgül ya da özgül olmayan çeşitli yollarla doğrudan veya dolaylı olarak beyne ulaşabilmektedir.
3. Premenopozal dönemde, β -östradiol; mikrogliya aracılı astrosit aktivasyonunu inhibe ederek nöroinflamasyonu ve mikrogliya kaynaklı inflammatuar medyatör salınımını baskılar. Buna karşılık, perimenopozda östrojen eksikliği, inflammatuar sitokinlerin mikrogliaları aktive etmesine ve ikincil inflammatuar medyatör üretiminin artmasına izin verir.
4. IL-1 β , IL-6 ve TNF- α , indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO) enzimini uyarak serotonin (5-HT) sentezinin azalmasına yol açar.
5. IDO aktivasyonu, triptofanın kinürenine dönüşmesini artırır ve kinürenin yolunun aktive olması, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) üretimini tetikler. Buna ek olarak, süperoksit anyon radikalleri kinürenin yolunun süperindüksiyonuna neden olabilir.

6. Artan ROS ve RNS, IDO aktivitesini ve kinürenin yolunu daha da uyararak 5-HT sentezini baskılar.
7. Nöroglial hücreler, serotonin salınımına katkıda bulunur ve bu durum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) salınımını destekler.
8. Benzer şekilde, östrojen BDNF sentezini ve salınımını artırıcı etki gösterir; menopoz sonrası dönemde östrojen yetersizliği, BDNF düzeylerinde azalma ile sonuçlanır.
9. IL-1 β , IL-6 ve TNF- α , BDNF'nin nöroprotektif etkilerini baskılayarak nöronal dayanıklılığı azaltır.
10. Bu sitokinler ayrıca mitokondriyal ROS üretimini artırabilir; artan ROS ise inflamatuvar faktörlerin sentez ve salınımını daha da güçlendirir.
11. Östrojen, antioksidan enzimlerin sentezini uyararak ROS üretimini azaltıcı etki gösterir; perimenopoz dönemindeki östrojen eksikliği ise oksidatif stresin artmasına yol açar.
12. Artmış ROS düzeyleri, beyinde lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve protein oksidasyonu gibi yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olur.
13. ROS, monoaminergic nörotransmitterlerin ve diğer amin türevli bileşiklerin sentezini azaltarak nörotransmisyonu olumsuz etkiler.
14. IL-1 β , noradrenalin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimlerin aktivitesini azaltır.
15. IL-1 β , IL-6 ve TNF- α , GABAergic inhibitör iletimi baskılayarak santral sinir sisteminde uyarılabilirliği artırır (Liang ve ark., 2024).

5. Menopoz Döneminde Görülen Ruhsal Sorunlar

Erken perimenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında algılanan stres düzeyleri ile depresyon ve anksiyete belirtilerinin yarattığı öznel rahatsızlık açısından anlamlı farklılıklar bulunduğu bildirilmektedir (Kuck & Hogervorst, 2024). Menopoz geçişi, birçok kadın için psikolojik ve duygusal değişimlerin yoğunlaştığı kritik bir dönem olup; özellikle depresyon, anksiyete, stres, bilişsel yakınmalar ve azalmış öz yeterlilik ile ilişkilendirilmektedir. Güncel bulgular, erken perimenopoz evresindeki kadınların, menopoz sonrası dönemdeki kadınlara kıyasla daha yüksek düzeyde stres ve anksiyete bildirdiğini göstermektedir (Kuck & Hogervorst, 2024). Ancak analizlere yaş değişkeni dahil edildiğinde, menopoz evresinin psikolojik belirtiler üzerindeki etkisinin zayıfladığı görülmekte; bu durum

önceki geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarla da uyumludur. Yaş ilerledikçe algılanan stres düzeyinin azalması; gelişmiş duygu düzenleme becerileri, artan yaşam deneyimi ve güçlenen sosyal bağlanma kaynakları ile ilişkilendirilmektedir ((Kuck & Hogervorst, 2024). Bununla birlikte, literatürde menopoz dönemine özgü bir ruhsal duyarlılık sürecinin varlığına dikkat çekilmekte ve bu dönem “hassasiyet penceresi (window of vulnerability)” olarak tanımlanmaktadır (Alblooshi ve ark., 2023). Bu yaklaşıma göre, özellikle hormonal dalgalanmaların belirgin olduğu perimenopozal evrede, depresyon gelişme riski anlamlı ölçüde artmaktadır (Bromberger ve ark., 2019; Çuvadar, 2022b, De Kruif ve ark., 2016).

Perimenopozal depresyonun ayrı bir klinik alt grup olarak değerlendirilmesi gerektiğine ilişkin kanıtlar artmakla birlikte, literatürdeki bulgular yöntemsel heterojenite göstermektedir. Bazı çalışmalar menopoz geçişinin ruhsal belirtileri artırdığını bildirirken, bazıları menopoz evreleri arasında anlamlı fark saptamamıştır (Alblooshi ve ark., 2023). Bu farklılıkların; kullanılan ölçüm araçları, kültürel bağlam ve sosyodemografik değişkenlerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Kuck & Hogervorst, 2024).

Menopoz sürecinde ruhsal belirtilerle birlikte sık bildirilen bir diğer yakınma ise öznel bellek ve bilişsel performans güçlükleridir. Bu yakınmalar çoğunlukla stres düzeyi ile ilişkili olup, her zaman objektif bilişsel bozuklukla örtüşmeyebilir (Kuck & Hogervorst, 2024).

Sonuç olarak, menopoz döneminde görülen ruhsal belirtiler; biyolojik (hormonal dalgalanmalar), psikolojik (baş çıkma becerileri, önceki depresyon öyküsü) ve sosyal faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan çok boyutlu bir yapı sergilemektedir. Güncel çalışmalar, bilişsel davranışçı terapi, stres yönetimi yaklaşımları, dayanıklılığı ve öz yeterliliği güçlendirmeye yönelik müdahalelerin, menopoz dönemindeki psikolojik şikâyetlerin azaltılmasında etkili olabileceğini göstermektedir (Hogervorst ve ark., 2023; Kuck & Hogervorst, 2024).

6. Yönetim ve Tedavi Yaklaşımları

Menopozdaki ruhsal belirtilerin tedavisinde kişiselleştirilmiş ve bütüncül yaklaşım önerilmektedir (Borozan ve ark., 2024).

6.1 Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Menopoz döneminde ortaya çıkan semptomların yönetiminde bütüncül ve kanıta dayalı bir yaklaşım benimsenmesi önerilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında hormon replasman tedavisi (HRT), hormonal olmayan farmakolojik ajanlar ve bilişsel davranışçı terapi, yaşam tarzı düzenlemeleri ile öz bakım

programları gibi farmakolojik olmayan müdahaleler yer almaktadır (Liu ve ark., 2023; Prior ve ark., 2022). Tedavi planı oluşturulurken semptomların şiddeti, bireyin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ve kardiyovasküler hastalıklar ile östrojene duyarlı maligniteler gibi bireysel risk faktörleri mutlaka dikkate alınmalıdır (Kuck & Hogervorst, 2024).

Son yıllarda HRT'nin etkinliği ve güvenilirliği üzerine tartışmalar sürmekle birlikte, güncel kanıtlar uygun hasta seçimi ve bireyselleştirilmiş doz ayarlaması yapıldığında HRT'nin vazomotor semptomlar, duygudurum değişiklikleri ve bilişsel yakınmalarda anlamlı iyileşme sağladığını göstermektedir (Çuvadar, 2025; Liu ve ark., 2023). Tedavide en düşük etkili dozun tercih edilmesi ve yaş, menopoz süresi ile eşlik eden hastalıklara göre düzenleme yapılması önerilmektedir (Prior ve ark., 2022). Uterusu olan kadınlarda östrojen tedavisinin mikronize progesteron ile kombine edilmesi gerekmektedir. Uygulama yolu seçilirken venöz tromboembolizm (VTE) riski göz önünde bulundurulmalı; transdermal östrojen preparatlarının bu riski azalttığı bildirilmektedir (Kuck & Hogervorst, 2024). “Zamanlama hipotezi” doğrultusunda, HRT'den en fazla yarar sağlayan grubun 60 yaş altındaki ve menopoz başlangıcının üzerinden 10 yıldan az süre geçmiş kadınlar olduğu belirtilmektedir (Liu et al., 2023). Randomize kontrollü bir çalışma, bu zaman diliminde başlanan HRT'nin menopozun erken dönem semptomlarında belirgin düzelme sağladığını desteklemektedir (Prior ve ark., 2022).

HRT'nin kontrendikasyonları arasında östrojen duyarlı maligniteler, ciddi karaciğer hastalığı, inme, koroner arter hastalığı ve yüksek tromboembolik risk yer almaktadır. Bu nedenle tedavi sürecinde düzenli jinekolojik ve onkolojik izlem büyük önem taşımaktadır (Kuck & Hogervorst, 2024). Son dönem bulgular, kısa süreli HRT'nin uyku kalitesini artırdığını ve ruh hali dalgalanmalarını azalttığını göstermektedir. Dayanmasıcut çalışmaların çoğunun kısa süreli izlem verilerine dayanması nedeniyle, HRT'nin uzun dönem etkilerinin dikkatle izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Liu ve ark., 2023).

6.2 Psikoterapi

Menopoz döneminde görülen psikolojik belirtilerin yönetiminde, farmakolojik tedavilere ek olarak psikoterapötik müdahaleler önemli bir yer tutmaktadır (Drake ve ark., 2019). Bu bağlamda Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT), kadınların menopoz geçişi, menopoz ve sonrasındaki süreçlerde ortaya çıkan semptomlarla etkili biçimde başa çıkmalarını sağlayan yapılandırılmış baş etme stratejilerini içermektedir. BDT'nin, özellikle grup temelli uygulamalarda, menopozdaki kadınlarda olumsuz duygudurumun

azaltılmasında en etkili yöntemlerden biri olduğu bildirilmektedir (Mollaahmadi ve ark., 2019). Yüksek kanıt düzeyine sahip çalışmalar, BDT'nin menopoz dönemine özgü fiziksel ve duygusal belirtilerin azaltılmasında etkili olduğunu; ayrıca uyku bozuklukları, anksiyete ve depresif semptomlarda anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermektedir (Drake ve ark., 2019; Ye ve ark., 2022). De Kruif ve arkadaşlarının ifade ettiği üzere, “menopoz geçişi, deveye son darbeyi vuran saman çöpü olarak görülebilir”. Bu yaklaşım, erken perimenopoz döneminde hormon düzeylerindeki değişimlerle ilişkili olarak artan depresif yakınmaların, menopozun başlangıcıyla birlikte yükselen stres ve anksiyete düzeyleriyle, aynı zamanda bu yaş dönemine özgü psikososyal stresörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İş yaşamındaki artan baskılar, aile yapısındaki değişimler (yaşlı ebeveynlere bakım, kayıplar, ergen çocuklarla ilişkiler, boş yuva sendromu), evlilik sorunları ve azalan cinsel istek gibi faktörler bu süreçte eşlik edebilmektedir (De Kruif ve ark., 2016). Bu nedenle gelecekteki araştırmaların, menopoz dönemindeki psikolojik şikâyetleri değerlendirirken menopoz geçişini, olumsuz yaşam olaylarını ve sosyal destek düzeylerini bütüncül biçimde ele alması önerilmektedir. Ayrıca, müdahale çalışmalarında öz yeterlilik ve psikolojik direnç kavramlarının hedeflenmesi önem taşımaktadır; nitekim psikolojik direncin, genel öz yeterlilik ile ruh sağlığı arasındaki ilişkiyi anlamlı biçimde etkilediği gösterilmiştir (Qin ve ark., 2023).

BDT'ye ek olarak, mindfulness temelli müdahalelerin de menopoz döneminde stres ve duygusal düzensizlik üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Mindfulness Temelli Stres Azaltma (MBSR) programlarının menopozal semptomları anlamlı düzeyde azalttığı; mindfulness uygulamalarının özellikle duygu düzenleme ve anksiyetenin azaltılmasında orta düzeyde etkili olduğu bildirilmektedir (Liu ve ark., 2023; Van Driel ve ark., 2018). Bunun yanı sıra, destekleyici psikoterapi ve psiko-eğitim programlarının, menopozun doğal bir yaşam geçişi olarak kabul edilmesini kolaylaştırdığı, öz yeterlilik algısını ve baş etme becerilerini güçlendirdiği belirtilmektedir (Cowell ve ark., 2024).

Genel olarak değerlendirildiğinde, menopoz semptomlarının klinik yönetiminde psikoterapötik yaklaşımlar, bireyselleştirilmiş bir bakım modeli içinde ele alındığında etkili ve klinik açıdan anlamlı bir seçenek sunmaktadır (Stubbs ve ark., 2017).

6.3 İlaç Tedavileri (Non-Hormonal)

SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) ve SNRI'ler (Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü) menopoz döneminde vazomotor

semptomların ve eşlik eden ruhsal bozuklukların yönetiminde yararlı, kanıta dayalı seçeneklerdir. Gabapentin ve klonidin gibi alternatifler ise seçilmiş durumlarda değerlendirilmektedir. İlacın seçimi bireysel risk-fayda profiline ve eşlik eden psikiyatrik/medikal durumlara göre yapılmalıdır (Stubbs ve ark., 2017).

6.4 Yaşam Tarzı Müdahaleleri

Menopoz sürecindeki kadınlarda, hormonal değişimlere bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel ve psikolojik semptomların yönetiminde yalnızca farmakolojik tedaviler değil, yaşam tarzı temelli müdahaleler de önemli bir rol oynamaktadır. Düzenli fiziksel aktivite, dengeli beslenme, sosyal destek ve uyku hijyenine yönelik uygulamalar, kadınların metabolik ve hormonal dengenin korunmasına katkı sağlarken; aynı zamanda ruhsal denge, uyku kalitesi ve genel yaşam kalitesinin sürdürülmesini desteklemektedir (Akkaya & Dağlar, 2025; McNulty ve ark., 2025).

Menopoz döneminde uygulanan orta-şiddetli aerobik egzersizlerin, uyku bozukluklarını iyileştirdiği ve ruhsal semptomların azalmasına anlamlı katkı sağladığı bildirilmektedir (McNulty ve ark., 2025). Bunun yanı sıra yoga, pilates ve yürüyüş gibi düzenli egzersiz programlarının, uyku kalitesini artırdığı ve kadınların günlük yaşam aktivitelerini sürdürmelerini kolaylaştırdığı belirtilmektedir (Akkaya & Dağlar, 2025). Beslenme alışkanlıkları da menopozal semptomların şiddeti üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Bitki ağırlıklı, sebze, baklagil ve yağlı tohumlardan zengin diyet modellerinin (örneğin Akdeniz diyeti), menopoz sonrası kadınlarda oksidatif stres belirteçlerini azalttığı, kilo kontrolünü desteklediği ve böylece hem metabolik hem de ruhsal iyilik hâline katkı sunduğu bildirilmektedir (Gonçalves ve ark., 2024). Buna ek olarak, sosyal destek ve sosyal etkileşim, arkadaş ve aile ilişkilerinin sürdürülmesi, grup etkinliklerine katılım ve stres yönetimi becerilerinin geliştirilmesi, menopoz döneminde psikolojik dayanıklılığı artırmaktadır. Ayrıca menopoza karşı olumlu tutum sergileyen bireylerde de menopozal semptomların daha hafif düzeyde seyrettiği bildirilmektedir (Çuvadar ve ark., 2025; Yaşar & Yeyğel, 2024). Bu faktörler; yalnızlık, sosyal izolasyon, rol değişiklikleri ve yaşam doyumunda azalma gibi riskleri azaltarak ruhsal şikâyetlerin şiddetinin düşürülmesine katkı sağlamaktadır (McNulty ve ark., 2025).

7. Sonuç

Menopoz dönemi, kadınların biyolojik, psikolojik ve sosyal alanlarda çok boyutlu değişimler yaşadığı; bu nedenle ruhsal sağlık açısından hassas bir geçiş süreci olarak kabul edilmektedir. Hormon düzeylerindeki dalgalanmalar,

özellikle östrojen ve progesteron düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları ve duygudurum dalgalanmalarının ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Kuck & Hogervorst, 2024). Bununla birlikte, ruhsal belirtilerin şiddeti yalnızca biyolojik değişimlerle açıklanamayıp; bireysel farklılıklar, yaşam tarzı özellikleri, sosyokültürel faktörler, sosyal destek düzeyi ve bireyin sağlık algısı gibi psikososyal değişkenlerden önemli ölçüde etkilenmektedir (Freeman ve ark., 2014).

Menopoz döneminde ruhsal semptomların yönetiminde kanıta dayalı ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi önerilmektedir. Bu kapsamda, hormon replasman tedavisi, bilişsel davranışçı terapi, mindfulness temelli uygulamalar ve SSRI/SNRI grubu farmakolojik tedaviler gibi seçeneklerin, bireyin semptom profili ve risk faktörleri doğrultusunda planlanması gerekmektedir. Etkili bir yönetim süreci, yalnızca farmakolojik müdahalelerle sınırlı kalmamalı; psikolojik destek, yaşam tarzı düzenlemeleri ve sosyal kaynakların güçlendirilmesini içeren bütüncül bir bakım modeli çerçevesinde ele alınmalıdır (Chen ve ark., 2021; Drake ve ark., 2019).

Sonuç olarak, menopoz döneminde ruhsal sağlığın korunması ve geliştirilmesi; multidisipliner bir yaklaşım gerektiren, bireyin özgün ihtiyaçlarına göre şekillendirilen ve güncel bilimsel kanıtlarla desteklenen kapsamlı bir süreç olarak değerlendirilmelidir (Chen ve ark., 2021).

Kaynaklar

- Akkaya, E., & Dağlar, Ö. Ş. (2025). Menopozal dönemlerde uygulanan egzersiz türlerinin uyku kalitesine etkisi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 41(1), 156–164. <https://doi.org/10.53490/egchemsirc.1299985>.
- Alblooshi, S., Taylor, M., & Gill, N. (2023). Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review. *Australasian Psychiatry*, 31(2), 165–173. <https://doi.org/10.1177/10398562231165439>.
- Badawy, Y., Spector, A., Li, Z., & Desai, R. (2024). The risk of depression in the menopausal stages: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 357, 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.04.041>.
- Belujon, P., & Grace, A. A. (2017). Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(12), 1036–1046. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx056>.
- Bendis, P. C., Zimmerman, S., Onisiforou, A., Zanos, P., & Georgiou, P. (2024). The impact of estradiol on serotonin, glutamate, and dopamine systems. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1348551. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1348551>.
- Borozan, S., Kamrul-Hasan, A. B. M., & Pappachan, J. M. (2024). Hormone replacement therapy for menopausal mood swings and sleep quality: The current evidence. *World Journal of Psychiatry*, 14(10), 1605–1610. <https://doi.org/10.5498/wjp.v14.i10.1605>.
- Chen, T. L., Chang, S. C., Huang, C. Y., & Wang, H. H. (2021). Effectiveness of mindfulness-based interventions on quality of life and menopausal symptoms in menopausal women: A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 147, 110515. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110515>.
- Cowell, A. C., Gilmour, A., & Atkinson, D. (2024). Support mechanisms for women during menopause: Perspectives from social and professional structures. *Women*, 4(1), 53–72. <https://doi.org/10.3390/women4010005>.
- Çuvadar, A. (2022a). Menopozal semptomlar ve refleksoloji. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*, 4(2), 116–120.
- Çuvadar, A. (2022b). Yaşam dönemlerine göre kadın ruh sağlığı. In *Sağlık bilimlerinde araştırma ve değerlendirmeler-II* (ss. 331–345). Gece Kitaplığı.
- Çuvadar, A. (2025). Jinekolojik diğer uygulamalarda etik. In P. Calpbiniçi (Ed.), *Kadın sağlığında etik* (Bölüm 11). <https://doi.org/10.37609/akya.3702>.
- Çuvadar, A., Demir, M., Orhan, Y. E., & Baş, Y. Ç. (2025). Menopoz dönemindeki kadınların menopoza karşı tutumlarının yaşam kalitesi ile ilişkisi: Menopoz algısının yaşam kalitesine etkisi. *Journal of 5N1Quality*, 3(2), 32–41. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16921149>.

- Çuvadar, A., Aksoy, B., Öztürk, C., Taylan, G. (2024). The impact of cardiac pacemaker education provided to women during menopause on quality of life: A randomized controlled study. *International Journal of Caring Sciences*, 17(1), 413–425.
- De Kruif, M., Spijker, A. T., & Molendijk, M. L. (2016). Depression during the perimenopause: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 206, 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.040>.
- Drake, C. L., Kalmbach, D. A., Arnedt, J. T., Cheng, P., Tonnu, C. V., & Cuamatzi-Castelan, A. (2019). Treating chronic insomnia in postmenopausal women: A randomized clinical trial. *Sleep*, 42(2), zsy217. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy217>.
- Dreher, J. C., Schmidt, P. J., Kohn, P., Furman, D., Rubinow, D., & Berman, K. F. (2007). Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(7), 2465–2470.
- Freeman, E. W., Sammel, M. D., Liu, L., Gracia, C. R., Nelson, D. B., & Hollander, L. (2004). Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Archives of General Psychiatry*, 61(1), 62–70. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.1.62>.
- Gjerstad, J. K., Lightman, S. L., & Spiga, F. (2018). Role of glucocorticoid negative feedback in HPA axis pulsatility. *Stress*, 21, 403–416. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1470238>.
- Gonçalves, C., Moreira, H., & Santos, R. (2024). Systematic review of Mediterranean diet interventions in menopausal women. *AIMS Public Health*, 11(1), 110–129. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2024005>.
- Goncharova, N. D. (2013). Stress responsiveness of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 26. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00026>.
- Hantsoo, L., Jagodnik, K. M., Novick, A. M., Baweja, R., di Scalea, T. L., Ozerdem, A., McGlade, E. C., Simeonova, D. I., Dekel, S., Kornfield, S. L., Nazareth, M., & Weiss, S. J. (2023). The role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: Current knowledge and future directions. *Frontiers in Endocrinology*, 14, Article 1295261. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1295261>.
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., et al. (2012). Executive summary of the STRAW+10. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(4), 1159–1168. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>.
- Hernández-Hernández, O. T., Martínez-Mota, L., Herrera-Pérez, J. J., & Jiménez-Rubio, G. (2019). Role of estradiol in serotonin neurotransmission. *Current Neuropharmacology*, 17(5), 459–471. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180628165107>.

- Hwang, W. J., Lee, T. Y., Kim, N. S., & Kwon, J. S. (2020). The role of estrogen receptors and their signaling across psychiatric disorders. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 373.
- Infurna, F. J., Gerstorf, D., & Lachman, M. E. (2020). Midlife in the 2020s: Opportunities and challenges. *American Psychologist*, 75(4), 470–485. <https://doi.org/10.1037/amp0000591>.
- Kandasamy, G., Almaghaslah, D., & Almanasef, M. (2024). Anxiety and depression symptoms among menopausal women. *Frontiers in Public Health*, 12, 1467731. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1467731>.
- Keller, J., Gomez, R., Williams, G., et al. (2017). HPA axis in major depression. *Molecular Psychiatry*, 22(4), 527–536. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.120>.
- Kuck, M. J., & Hogervorst, E. (2024). Stress, depression, and anxiety across menopausal stages. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1323743. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1323743>.
- Labad, J., Soria, V., Salvat-Pujol, N., et al. (2018). HPA axis activity in OCD and major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 93, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.04.008>.
- Liang, G., Kow, A. S. F., Yusof, R., et al. (2024). Menopause-associated depression. *Biomedicines*, 12(1), 184. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010184>.
- Liu, H., Cai, K., Wang, J., & Zhang, H. (2023). Mindfulness-based interventions for menopausal women. *Frontiers in Public Health*, 10, 1045642. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1045642>.
- Liu, Q., Huang, Z., & Xu, P. (2024). Effects of hormone replacement therapy on mood and sleep quality. *World Journal of Psychiatry*, 14(7), 1087–1094. <https://doi.org/10.5498/wjp.v14.i7.1087>.
- McNulty, K. L., Murphy, M., Flynn, E., et al. (2025). Lifestyle interventions during perimenopause. *Journal of Aging and Physical Activity*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1123/japa.2024-0226>.
- Mikulska, J., Juszczak, G., Gawrońska-Grzywacz, M., & Herbet, M. (2021). HPA axis in depression and schizophrenia. *Brain Sciences*, 11(10), 1298. <https://doi.org/10.3390/brainsci11101298>.
- Mollaahmadi, L., Keramat, A., Changizi, N., Yazdkhasti, M., & Afshar, B. (2019). CBT for climacteric symptoms. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*, 20(3), 178–195. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0170>.
- Prior, J. C., Cameron, A., Fung, M., et al. (2023). Oral micronized progesterone for perimenopausal symptoms. *Scientific Reports*, 13, 9082. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35826-w>.
- Russell, J. K., Jones, C. K., & Newhouse, P. A. (2019). The role of estrogen in brain and

- cognitive aging. *Neurotherapeutics*, 16(3), 649-665.
- Qin, L. L., Peng, J., Shu, M. L., et al. (2023). Psychological resilience and mental health. *Healthcare*, 11(3), 420. <https://doi.org/10.3390/healthcare11030420>.
- Sacher, J., Zsido, R. G., Barth, C., et al. (2023). Serotonin transporter binding across menstrual cycle. *Biological Psychiatry*, 93(12), 1081-1088. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.12.023>.
- Speroff, L., & Fritz, M. A. (2005). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (7th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Stubbs, C., Mattingly, L., Crawford, S. A., et al. (2017). SSRIs and SNRIs for hot flashes. *Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 110(5), 272-274.
- Takahashi, T. A., & Johnson, K. M. (2015). Menopause. *Medical Clinics of North America*, 99(3), 521-534. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.006>.
- Ueda, K., Adachi, Y., Liu, P., Fukuma, N., & Takimoto, E. (2020). Regulatory actions of estrogen receptor signaling in the cardiovascular system. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 909.
- Van Driel, C., de Bock, G. H., Schroevers, M. J., & Mourits, M. J. (2019). Mindfulness-based stress reduction for menopausal symptoms. *BJOG*, 126(3), 402-411. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15471>.
- Vaziri-Harami, R., Kazemi, S. N., Vaziri-Harami, S., et al. (2024). Prevalence of depression and anxiety in menopausal women. *Health Science Reports*, 7(7), e2267. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2267>.
- Yaşar & Yeyğel, 2024 Yaşar, Ö., & Yeyğel, Ç. (2024). 45-60 yaş arası kadınlarda menopoz semptomları ve menopoz tutumu ile yaşam doyumunun incelenmesi. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21, 1097-1111. <https://doi.org/10.38079/igusabder.1231948>
- Ye, M., Shou, M., Zhang, J., et al. (2022). Cognitive and behavioral therapy for menopausal symptoms. *Psychological Medicine*, 52(3), 433-445. <https://doi.org/10.1017/S0033291721005407>.
- Yüctürk, S., Çuvadar, A., Özçalkap, N., & Baş, Y. Ç. (2025). Cinsel gelişim. In *Ebelik öğrencileri için cinsel sağlık ve üreme sağlığı* (Bölüm 2). Akademisyen Yayınevi. ISBN: 978-625-375-583-6.