

# Postmenopozal Dönemdeki Estrojen Replasman Tedavisinin Bilişsel Süreçlere Etkisi

Murat Kurt<sup>1</sup>, Belma Bekçi<sup>2#</sup>, Sirel Karakaş<sup>3#</sup>

<sup>1</sup> Uz. Psk., Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Araştırma ve Uygulama Hastanesi, <sup>2</sup> Uz. Psk., <sup>3</sup> Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Psikoloji Bölümü Deneysel Psikoloji Uzmanlık Alanı, # TÜBİTAK Beyin Dinamiği Multidisipliner Çalışma Grubu, Ankara

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmanın amacı, sağlıklı postmenopozal dönemdeki kadınlarda estrojen replasman tedavisinin bilişsel süreçler üzerindeki etkisini incelemektir. **Yöntem:** Çalışma, menopoz sonrası dönemde bulunan 61 gönüllü sağlıklı kadın üzerinde yürütülmüştür. Hormon replasman terapisi alan (ERT+) grupta 26 denek, hormon replasman terapisi almayan (ERT-) grupta ise 35 denek yer almıştır. ERT+ deneklerin yaş ortalaması 53.31, postmenopoz süre ortalaması 6.00 yıl; ERT- deneklerin yaş ortalaması 52.37, postmenopoz süre ortalaması 4.41 yıl olmuştur. Gruplar arasında eğitim, yaş ve menopoz süresi açısından benzer bir dağılım elde edilmiştir. Deneklerin bilişsel süreçleri, Türk toplumu üzerindeki psikometrik çalışmaları yapılmış olan Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu, İşaretleme Testi, Raven Standart Progresif Matrisler Testi ve Çizgi Yönünü Belirleme Testinden elde edilen 44 puan aracılığıyla ölçülmüştür. **Bulgular:** Tek ve çok-değişkenli çok-faktörlü istatistiksel analiz teknikleri, ERT+ ve ERT- denekleri arasında, incelenen puanlar açısından bir fark olmadığını göstermiştir. **Sonuç:** Literatürde ERT'nin bilişsel etkileri konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda ERT'nin bilişsel süreçlere olumlu etkisi rapor edilmiştir. Gerekli deneysel kontrollerin yapıldığı mevcut çalışmada, bazı çalışmalarda ERT etkisi olarak elde edilen geniş kapsamlı bilişsel değişikliklerin, değişik vardamlı istatistik tekniklerin kullanılmasına rağmen gösterilmesi mümkün olamamıştır.

**Anahtar sözcükler:** Postmenopozal dönem, hormon replasman tedavisi, ERT, bilişsel süreçler, nöropsikolojik testler.

(*Klinik Psikiyatri* 2004;7:5-16)

## SUMMARY

### The Effects of Estrogen Replacement Therapy on Cognitive Processes in Postmenopausal Period

**Objective:** The aim of this study was to investigate that effects of ERT on cognitive processes in healthy postmenopausal women without dementia. **Method:** Sixty one volunteer postmenopausal women (26 in ERT group and 35 in nonERT group) took part in the study. ERT subjects were between 41-69 years of age (mean: 53.31, s.d.: 6.60); nonERT subjects were between 45-62 years of age (mean: 52.37, s.d.: 4.20). The groups were matched for levels of education, age, menapausal type, and postmenapausal period. Cognitive processes were measured through 44 scores obtained from Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), Cancellation Test (CT), Raven Standard Progressive Matrices (RSPM) and Line Orientation Test (LOT) all of which had been studied with respect to psychometric properties by Karakaş and colleagues for the Turkish culture. The tests were individually administered to the subjects by experienced testers. **Results:** Univariate and multivariate multifactorial techniques did not reveal significant differences between the ERT and nonERT groups. **Conclusion:** Some studies report positive effect of ERT on cognitive processes. In spite of the usage of different techniques of inferential statistics, the present study could not demonstrate the pervasive cognitive changes that some studies found.

**Key words:** Postmenopausal period, hormone replacement therapy, ERT, cognitive processes, neuropsychological tests.

## GİRİŞ

Cinsiyet hormonlarının bilişsel işlevler üzerindeki etkisi ve cinsiyetler-arası bilişsel farklılığın cinsiyet hormonlarından kaynaklanabilme durumu pekçok araştırmanın ilgi odağını oluşturmuştur (Benbow 1988, Christiansen ve Knusmann 1987, Gouchie ve Kimura 1991, Hampson 1990, McGee 1979). Estrojenin bilişsel süreçler ve bu süreçlerle ilgili beyin yapıları üzerindeki etkisinin hayvan modelleriyle incelendiği çalışmalarda, overektomi yapılmış ratlara estrojen uygulanmasının, basal forebrainde asetilkolin (Ach) sentezini sağlayan kolin asetiltransferanz enziminin aktivitesini (Luine 1985), benzer şekilde, hippokampusdaki nöronal aktiviteyi artırdığı saptanmıştır (Gould ve ark. 1990). Bilişsel işlevler için insanlarda da önemli olan bu yapılardaki kolinerjik nöronların, estrojen tarafından düzenlendiği yolunda bulgular vardır (Loy ve ark. 1988, Singh ve ark. 1994).

Menstrasyon döngüsü, estrojen ve progesterondaki değişikliklerin çalışılması için uygun bir paradigma sağlamaktadır (Kimura ve Hampson 1994). İnsanlarda endojen estrojenin bilişsel işlevler üzerindeki etkisi, menstrasyon döngüsünün çeşitli aşamalarındaki kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda ele alınmıştır. Menstrasyon döngüsünün, midluteal fazındaki kadınlar uzaysal algılama görevlerinde, döngünün geç menstrual fazındaki kadınlara göre daha düşük; sözel esneklik, algısal hız ve el becerileri görevlerinde ise bu hormonların düşük olduğu dönemlere göre daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur (Hampson ve Kimura 1988).

Estrojenin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini çalışmak için oluşturulan bir diğer model ise postmenopozal dönemdeki hormonal değişiklikler ve estrojen replasman tedavisine (ERT) eşlik eden bilişsel işlevlerin profilini çıkartmayı içermektedir. Caldwell ve Watson'ın 1952 yılında yapmış olduğu çalışmadan günümüze kadar ERT'nin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların sayısında giderek bir artma olmuştur. ERT kullanımının sözel yetenekleri içeren bilişsel işlevler üzerinde pozitif bir etkiye neden olduğu, diğer bilişsel işlevleri ise etkilemediği yolunda bulgular elde edilmiştir (Kampen ve Sherwin 1994, Phillips ve Sherwin 1992, Sherwin 1988, Szkló ve ark. 1996). Kimi çalışmalarda, görsel belleğin de ERT alımından pozitif yönde etkilendiği görülmüş-

tür (Linzmayr ve ark. 2001, Resnick ve ark. 1997, 1998).

Literatürdeki çalışmaların bir kısmı ise, ERT'nin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini ERT süresine göre değerlendirmiştir. Kimura (1995) postmenopozal dönemdeki kadınlarda ERT kullanım süresi ile bilişsel işlevler arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Barrett-Conner ve Kritz-Silverstein (1993) ise 20 yıl boyunca ERT alanların Kategori Akıcılığı Testinde ERT almayanlara göre yüksek performans sergilediğini bulmuştur. Bu çalışmada ayrıca, 2 yıl ve daha az bir süre boyunca ERT alanların sözel bellek testi puanlarının, 3-7 yıl boyunca ERT alanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Postmenopozal dönemdeki kadınların 6 ay arayla test edildiği bir diğer çalışmada ise, ERT alımından sonraki 6. ve 12. aylarda Kelime Hatırlama Testi performansının ilk ölçüme göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu; fakat ERT alan ve almayan kadınların test performansları arasında fark olmadığı bulunmuştur (Kimura 1995).

Genelde ERT ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki konusundaki araştırmalarda ilişkinin düzeyi ve seçiciliği bakımından çok değişik sonuçlar bulunmakta, bunun da ötesinde bazı çelişkili sonuçlar sunulmaktadır (Hogervorst ve ark. 2000, LeBlanc ve ark. 2001, Wolf ve Kirschbaum 2002, Yaffe ve ark. 1998). Bu literatür incelendiğinde, söz konusu çalışmaların bir dizi karıştırıcı değişkeni kontrol altına almadığı görülmektedir. Literatürdeki tutarsızlığın olası sebepleri arasında denek sayısının azlığı, deneklerin yaş ve eğitim gibi bilişsel işlevler üzerinde etkili olan demografik değişkenler açısından eşdeğerde olmaması, duygudurum düzeyindeki, kullanılan nöropsikolojik testlerdeki ve estrojen preparatlarındaki farklılıklar bulunmaktadır. ERT'nin bilişsel etkileri konusundaki tarama makalelerinde, yöntemsel hataların çelişkili sonuçlara neden olduğu ifade edilmektedir (Haskell ve ark. 1997, Hogervorst ve ark. 2000, Rice ve ark. 1997, Zec ve Trivedi, 2002).

Mevcut çalışmanın amacı, postmenopozal dönemdeki kadınlarda ERT'nin bilişsel süreçler üzerindeki etkisini incelemektir. Çalışmada bilişsel süreçlerin, Türk toplumu için standardizasyon çalışmaları tamamlanmış nöropsikolojik testlerden oluşan bir batarya kullanılarak geniş kapsamlı bir şekilde ölçülmesi; ölçümlerin, literatürde üzerinde durulan karıştırıcı değişkenlerin kontrol altına alındığı

bir araştırma deseni altında elde edilmesi ayrıca amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Denekler

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmanın verileri Aralık 1999-Ocak 2003 yılları arasında toplanmıştır. Çalışmada toplam 123 bireyden veri elde edilmiştir. Bu bireylerden, en az 1 yıldır ERT almıyor olanlar ile bu ölçütü karşılayan fakat aşırı puanlara (univariate ve multivariate outliers) sahip olanlar analiz dışı bırakılmış. Böylece örneklem 26'sı ERT alan (ERT+), 35'i ise ERT almayan (ERT-) 61 denekten oluşmuştur.

Araştırmaya gönüllülük esasına göre katılmış olan deneklerin tümü doğal yolla menopoza girmiştir. Nörolojik ve/veya psikolojik rahatsızlığı olduğunu bildiren denekler ile bilişsel süreçleri etkileme potansiyeli olan ilaçları kullanmakta olan veya bunları bir süre kullandıktan sonra bırakmış olduğunu bildiren denekler çalışmaya alınmamıştır.

### Araç ve Gereçler

Bilişsel işlevler, literatürde yaygın olarak kullanılan Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (Wechsler Memory Scale-Revised: WMS-R) (Wechsler 1987), Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT; Judgement of Line Orientation) (Benton ve ark. 1978), İşaretleme Testi (İT; Verbal and Nonverbal Cancellation Tests) (Weintraub ve Mesulam 1985) ve Raven Standart Progresif Matrisler Testinden (Raven's Standard Progressive Matrices: RSPM) (Raven ve ark. 1993) oluşan bir batarya kullanılarak ölçülmüştür. Bu testlerin tümünün Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları tamamlanmış bulunmaktadır (Karakas baskıda). Söz konusu nöropsikolojik testlerden toplam 44 puan hesaplanmıştır.

**WMS-R:** Wechsler tarafından 1987'de geliştirilmiş olan WMS-R belleğin ölçülmesi bakımından en kapsamlı ve psikometrik bakımdan en gelişmiş ölçme aracıdır (D'Elia ve ark. 1989). WMS-R'deki 13 alttestten elde edilen 21 puan yolu ile sözel ve görsel bellek anlık veya gecikmeli olarak ölçülmekte, test ayrıca, bellek süreçleriyle yakından ilişkili olan dikkat ve konsantrasyon konusunda ölçümler sağlamaktadır.

Dikkat, bellek ve öğrenme yeteneğini ölçen bir grup test üzerinde yapılan faktör analizi sonuçları, WMS-R'nin dikkat-konsantrasyon, sözel bellek, görsel bellek ve yönelim faktörlerini ölçtüğünü ortaya koymuştur (Genç-Açıkgöz ve Karakaş 1996, Karakaş ve ark. 1996a ve b). Orijinal formda olduğu gibi Türk toplumunda da WMS-R gelişim etkisi göstermiş, tüm puanlarda 20-34, 35-54 ve 55-64 yaş aralıklarında, yaşa bağlı olarak düzenli bir azalma elde edilmiştir (Can ve Karakaş 1994).

WMS-R'nin puanlayıcılar-arası farka yol açabilen Mantıksal Bellek ve Görsel Üretim alttestleri için iki ayrı testörün hesapladığı puanların benzerlik derecesi, Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Tekniği ile incelenmiştir. Analiz sonuçları, puanlayıcılar-arası korelasyon katsayılarının (rxy) yüksek olduğunu ve değerlerin .950 ile .996 (sırasıyla WMABE1B ve WGOUR2 puanları) arasında değiştiğini ( $p < .001$ ) ortaya koymuştur.

**ÇYBT:** Test Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978'de geliştirilmiştir. ÇYBT, görsel-uzaysal algılama ve yön algısını değerlendirmektedir (Benton ve ark. 1983).

Kurt ve Karakaş'ın (2000) kurultu geçerliği çalışmasında, ÇYBT Türk formu ve bir genel yetenek testi olan RSPM Türk formu aynı faktöre yüklenmiş ve ÇYBT'nin görsel-uzaysal algılamanın yanı sıra genel yetenekle de ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bir başka çalışmada ise, ÇYBT Türk Formunun, görsel-uzaysal algılama, yön algısı ve yönelim gibi görsel organizasyon yeteneklerini ölçen Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Testi (WAIS) Performans Zeka Puanıyla ilişkili olduğu ve ÇYBT Türk Formunun görsel-uzaysal algılamayı ölçtüğü ortaya konmuştur (Şahin 1996).

ÇYBT Türk Formunda da yaşın ÇYBT puanları üzerindeki etkisinin anlamlı olduğu görülmüştür (Karakas ve ark. 1996a). Bu etki, ÇYBT Türk Formunda 20-34, 35-54 ve 55 ve üstü olarak alınmış yaş aralıklarında düzenli bir azalma olarak elde edilmiştir. Bu bulgular, ÇYBT Türk Formunun gelişim etkisi gösterdiğini ortaya koymaktadır.

**İT:** Weintraub ve Mesulam tarafından 1985'de geliştirilmiş olan İT, sürekli dikkatin (sustained attention) ölçülmesinde kullanılan bir testtir. Görsel uzaydaki uyarıcıların aranması, taranması ve bulunması ile ilişkili olan İT, görsel-uzaysal bilişin motor yönünü değerlendirmektedir (Kurt ve Karakaş 2000, Mesulam 1985). İT Türk Formu üze-

rinde yapılmış olan kurultu geçerliği çalışmasında (Kurt ve Karakaş 2000) testten elde edilen 20 puanın görsel-uzaysal tarama ve tepki hızı faktörlerine yüklendiği görülmüştür. Ayrıca İT Türk Formu, görsel-uzaysal etkinlik üzerinde olumsuz etkiye sahip olan ataklık (impulsivity) davranışını da ölçmektedir.

İT Türk Formu puanları gelişim etkisi göstermekte olup, Karakaş ve Başar'ın (1995) çalışmasında, düzenli ve düzensiz harflerdeki yanlış harf sayısı puanları dışındaki tüm İT puanlarında 20-55 ile 56-75 grubu denekleri arasında anlamlı farklar elde edilmiştir.

**RSPM:** Bu test, analitik irdeleme, problem çözme, düzenli düşünme ve soyutlama ile zihinsel faaliyet hızını, kısaca genel yeteneği ölçmektedir (Lezak 1995, Karakaş 2002, Raven ve ark. 1993). Genel olarak RSPM'nin test-tekrar test güvenilirlik katsayısı, zaman aralığına, örneklemin büyüklüğüne, yaş gruplarına göre değişmekte olup test-tekrar test güvenilirliği .55 ve .93 aralığındadır (Khalek 1988). RSPM Türk Formununun 18-22 yaş aralığında bulunan 59 sağlıklı denek üzerindeki test-tekrar test güvenilirliği ise .79 olarak bulunmuştur (Karakaş ve ark. 1996a).

RSPM Türk Formununun beş alttestinin her biri için hesaplanan toplam puan ile bunlar için hesaplanan birleşik toplam puanın aynı özelliği ölçtüğü belirlenmiş; testin ölçtüğü bu özellik genel yetenek olarak adlandırılmıştır (Kurt ve Karakaş 2000). Anılan çalışmada ayrıca RSPM Türk formunun görsel-uzaysal süreçlerle de ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Kurt ve Karakaş'ın (2000) çalışmasında RSPM ve ÇYBT puanlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ilk faktöre RSPM'nin tüm puanları ve ayrıca ÇYBT puanı yüklenmiş, bu bulgu ve yapılan değerlendirmeler doğrultusunda, RSPM'nin ÇYBT ile altında yer aldığı faktöre performans zeka adı verilmiştir (Kurt ve Karakaş 2000). Yapılan çalışma RSPM Türk Formununun geçerli bir ölçme aracı olduğunu ortaya koymuştur.

### İşlemler

Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzman doktor gözetimi altında tedavi gören postmenopozal dönemdeki kadınlar arasından denek olmaya uygun özellikleri taşıyanlar belirlenmiştir. Denek özellikleri

standart bir Bilgi Toplama Formu kullanılarak kaydedilmiştir. Hastanın ERT kullanma durumu ve menopoza giriş şekli konusundaki bilgiler, deneklerin sözel raporlarından elde edilmiş ve Bilgi Toplama Formuna kaydedilmiştir.

Nöropsikolojik testler, Bilişsel Potansiyeller İçin Nöropsikolojik Test (BİLNOT) Bataryası kapsamında (Karakaş ve Başar 1993, Karakaş ve ark. 1996a) geliştirilen yönergeleri uyarınca, bireysel olarak iki ayrı oturumda uygulanmıştır. ÇYBT, İT ve RSPM Türk Formları aynı oturumda uygulanmış ve testlerin sunuş sırası, her ardışık denekte dengelenmiştir. WMS-R ise ayrı oturumda uygulanmıştır. Bu iki oturum açısından da dengelemenin sağlanmasına ve iki uygulama arasındaki sürenin bir haftayı geçmemesine dikkat edilmiştir. Tüm testler günün aynı saatinde uygulanmış ve test uygulama kurallarına uygun ortamın sağlanmasına özen gösterilmiştir.

### BULGULAR

Bu çalışmanın verileri çok-yönlü olarak tek ve çok-değişkenli (univariate, multivariate), çok-faktörlü (multifactoriel) istatistik teknikler kullanılarak analiz edilmiştir. Bütün deneklerden elde edilen nöropsikolojik test puanları, z puanlarına çevrilmiş, ilgili analizler bu standart puanlar üzerinden yürütülmüştür.

### Denek Özelliklerine İlişkin İstatistiksel Analizler

Tablo 1'de deneklerin demografik özellikleri, menopoz ve ERT parametreleri ile hormon düzeylerine ilişkin değerler, ERT+ ve ERT- denekler için ayrı ayrı verilmektedir. Denekler 41-69 yaş aralığında yer almış, ERT+ deneklerin yaş ortalaması 53.31 ( $\pm 6.60$ ), ERT- deneklerin yaş ortalaması ise 52.37 ( $\pm 4.20$ ) olmuştur. ERT+ ve ERT- deneklerin yaşları arasındaki fark anlamlı değildir ( $p > .50$ ). Bu bulgu denek gruplarının yaş açısından benzer özellikler taşıdığını ortaya koymaktadır. Örneklem grubu, en az ilkökul mezunu olan deneklerden oluşmuş, ERT+ deneklerin eğitim süresi ile ERT- deneklerininki arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p > .55$ ). Bu bulgu, ERT+ ve ERT- deneklerin eğitim süresi açısından benzer özellikler taşıdığını ortaya koymaktadır.

ERT+ deneklerin menopoz süresi 6.00 ( $\pm 4.40$ ) yıl; ERT- deneklerin postmenopoz süresi ise 4.41

**Tablo 1.** ERT+ ve ERT- deneklerin demografik değişkenler, menopoz parametreleri ve hormon düzeyleri bakımından olan durumları

Değişkenler	ERT+ (n=26)		ERT- (n=35)		p
	$\bar{X}$	SS	$\bar{X}$	SS	
Yaş (yıl)	53.31	6.60	52.37	4.20	.50
Eğitim (yıl)	10.48	2.56	10.28	2.96	.55
Menopoz Süresi (yıl)	6.00	4.40	4.41	3.60	.13
ERT Alma Süresi (yıl)	3.52	2.76	—	—	—
FSH Düzeyi (mIU/ml)	75.22	31.09	103.37	45.21	.01
LH Düzeyi (mIU/mL)	37.69	14.67	42.30	13.99	.22
T3 Düzeyi (ng/mL)	1.11	.17	1.22	.75	.48
T4 Düzeyi (ug/dL)	9.29	2.24	8.77	2.43	.39
TSH Düzeyi (uIU/mL)	1.78	1.32	1.97	1.39	.58
Estradiol Düzeyi (pg/ml)	64.17	37.68	31.74	17.94	.001

( $\pm 3.60$ ) yıl olup, iki grup arasında postmenopoz süresi açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > .13$ ). LH, T3, T4 ve TSH serum düzeyleri bakımından ERT+ ve ERT- denekler arasındaki farklar da anlamlı değildir (Tablo 1).

ERT+ denekler ortalama 3.52 ( $\pm 2.76$ ) yıl ERT almıştır. ERT+ grubunu oluşturan deneklerin en az 1 yıldır (12 ay süre ile) ERT alıyor olması koşulu aranmıştır. Araştırma sırasında ERT almakta olan deneklerin %34.62'si Premarin, %30.77'si Livial, %11.54'ü ise EstradermTTS kullanmaktadır. Premarin estrojen, EstradermTTS ve Climera estradiol, Livial ise sentetik steroid içermektedir. ERT+ ve ERT- denekler arasında estradiol düzeyi açısından olan fark  $p < .001$  düzeyinde anlamlı olmuştur.

### Gruplar-arası Farkların Analizi

ERT+ ve ERT- gruplar arasında bilişsel süreçler açısından fark olup olmadığını test etmek için, 44 test puanının bağımlı değişken olarak yer aldığı desene uygun, çok değişkenli varyans analizi (multivariate analysis of variance: MANOVA) uygulanmıştır. ERT değişkeninin hiçbir test puanı üzerinde anlamlı fark yaratmadığı görülmüş, modelin Wilks Lambda değeri de anlamlı bulunmamıştır ( $F(34,26) = .91$ ,  $p < .61$ ).

Mevcut çalışmada 123 denekten ölçüm alınmıştır. Denekler demografik özellikler ve ERT süresi açısından eşleştirilip aşırı puanlara sahip olanların verileri dışta bırakıldığında, örneklem 61 deneğe inmiştir. MANOVA'da elde edilmiş olan

yukarıdaki bulgunun, denek sayısının kısıtlılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bunun için ERT'nin 44 puanının her biri üzerindeki etkisi, bağımsız örneklem grupları için t-test ile ayrı ayrı analiz edilmiştir (Tablo 2). Bulgular, çok değişkenli analiz tekniği, MANOVA, ile aynı olmuş; ERT, puanlardan hiçbirini üzerinde anlamlı etkide bulunmamıştır.

### Test Puanlarından Hormon Düzeyine İlişkin Parametrelerin Yordanması

Çalışmada kullanılan nöropsikolojik test puanlarından ERT kullanım süresi ve estradiol düzeylerinin yordanabilirliğini incelemek için; verilere aşamalı çoklu regresyon (stepwise multiple regression) analizi uygulanmıştır. Bu analizlerde yordayıcı değişken test puanları, yordanan değişken ise hormon düzeyine ilişkin aşağıda açıklanan parametreler olmuştur.

ERT+ deneklerde test puanlarının yordayıcı değişken, ERT kullanım süresinin ( $n = 26$ ) ise yordanan değişken olarak ele alındığı aşamalı çoklu regresyon analizi sonuçları Tablo 3'de sunulmaktadır. Tablo 3'de ayrıca, test puanlarının yordayıcı değişken, araştırmaya katılan bütün deneklerin ( $n = 61$ ) estradiol düzeylerinin ise yordanan değişken olarak ele alındığı aşamalı çoklu regresyon analizlerine ilişkin sonuçlar da yer almaktadır.

Tablo 3'deki ERT kullanım süresinin yordanmasına ilişkin modelde, WMS-R'nin anında hatırlamaya dayalı mantıksal bellek toplam puanı (WMABE1T)

**Tablo 2.** ERT+ ve ERT- deneklerin test puanları için ortalama, standart sapma ve anlamlılık değerleri

	ERT+	ERT-	t	p
DH1	59.08 (± 1.49)	59.55 (± .74)	-1.62	.11
DH2	.92 (± 1.49)	.45 (± .74)	1.62	.11
DH3	.00 (± .00)	.00 (± .00)	-1.23	.22
DH4	.96 (± 1.48)	.45 (± .74)	1.76	.08
DH5	107.04 (± 21.43)	103.93 (± 28.80)	.59	.56
DS1	57.31 (± 2.31)	56.92 (± 3.16)	.53	.60
DS2	2.69 (± 2.31)	3.08 (± 3.16)	-.53	.60
DS3	.07 – (± .27)	.09 (± .37)	-.18	.85
DS4	2.77 (± 2.30)	3.17 (± 3.16)	-.55	.58
DS5	100.69 (± 23.83)	95.40 (± 26.93)	.88	.38
DZH1	59.04 (± 1.18)	59.07 (± 1.22)	-.11	.91
DZH2	.96 (± 1.18)	.93 (± 1.22)	.11	.91
DZH3	.03 – (± .20)	.00 (± .00)	1.13	.26
DZH4	1.00 (± 1.17)	.93 (± 1.22)	.23	.82
DZH5	106.23 (± 25.11)	109.23 (± 33.91)	-.12	.90
DZS1	58.73 (± 1.64)	58.81 (± 1.58)	-.18	.85
DZS2	1.27 (± 1.64)	1.19 (± 1.58)	.18	.85
DZS3	.00 (± .00)	.00 (± .00)	-1.23	.22
DZS4	1.27 (± 1.64)	1.19 (± 1.58)	.18	.86
DZS5	85.69 (± 24.59)	83.02 (± 22.35)	.39	.70
WGBY	13.76 (± .43)	13.72 (± .48)	.31	.76
WZIKO	3.73 (± .96)	3.95 (± 1.22)	-.78	.44
WESEBE	6.44 (± 1.63)	6.93 (± 1.54)	1.31	.19
WMABE1A	12.68 (± 4.92)	13.47 (± 4.01)	.32	.75
WMABE1B	11.82 (± 3.90)	11.99 (± 3.43)	-.38	.71
WMABE1T	24.50 (± 8.25)	25.46 (± 6.83)	-.49	.62
WSOCAC1	19.83 (± 2.43)	19.73 (± 2.62)	.33	.74
WGOAC1	11.27 (± 4.06)	11.53 (± 3.59)	-.27	.78
WGOUR1	36.75 (± 3.10)	37.71 (± 2.66)	1.57	.12
WDUSD	6.11 (± 1.20)	6.78 (± 1.46)	-1.92	.06
WTESD	5.76 (± 1.56)	6.15 (± 1.55)	-.97	.33
WDUTET	11.79 (± 2.50)	12.93 (± 2.60)	-1.72	.09
WGBUDU	7.25 (± 1.65)	7.55 (± 1.49)	-.73	.47
WGBUTE	6.2851 (± 1.45)	6.85 (± 1.36)	-1.57	.12
WGBUDTT	13.54 (± 2.83)	14.40 (± 2.43)	-1.28	.21
WMABE2A	10.74 (± 4.78)	11.52 (± 4.44)	-.66	.51
WMABE2B	9.56 (± 3.65)	10.12 (± 2.97)	-.66	.51
WMABE2T	20.30 (± 8.08)	21.67 (± 6.88)	-.72	.48
WGOAC2	4.91 (± 1.72)	5.09 (± 1.16)	-.50	.62
WSOCAC2	7.55 (± .62)	7.44 (± .57)	.68	.50
WGOUR2	32.51 (± 5.01)	32.93 (± 6.59)	.81	.42
CYBT	23.46 (± 4.09)	23.60 (± 4.26)	.21	.83
RSPMSURE	38.77 (± 15.67)	40.65 (± 15.13)	.14	.89
RSPMTOT	40.31 (± 10.07)	40.83 (± 9.45)	-.67	.51

**Tablo 3.** Nöropsikolojik test puanlarından ERT kullanım süresi (n=26) ile estradiol düzeylerinin (n=61) yordanabilirliği

Model	Değişken	Beta	t	p	R	R <sup>2</sup>
<b>ERT Kullanım Süresi</b>						
1	WMABE1T	-.51	-2.88	.01	.51	.26
2	WGBUDU	-.47	-3.04	.01	.68	.47
<b>Estradiol Düzeyleri</b>						
1	WSOCAC2	.34	2.74	.01	.34	.11
2	WMABE2A	-.32	-.265	.01	.46	.21
3	DZS5	-.29	-2.51	.02	.54	.29
4	WGOUR1	-.24	2.04	.05	.58	.34

**Tablo 4.** Test puanlarından ERT kullanma durumunun yordanmasına ilişkin lojistik regresyon analizi sınıflandırma çizelgeleri. A: Tüm puanlar kullanılarak yapılan analiz. B: Beta değeri  $\geq 1$  olanlar kullanılarak yapılan analiz

A		Yorumlanan Grup		
		Alt		Doğru Sınıflandırma %
Gözlenen Grup		(ERT+) 0	(ERT-) 1	
Alt	(ERT+) 0	21	5	80.77
	(ERT-) 1	7	28	80.00
<b>Toplam %</b>				<b>80.33</b>
B		Yorumlanan Grup		
		Alt		Doğru Sınıflandırma %
Gözlenen Grup		(ERT+) 0	(ERT-) 1	
Alt	(ERT+) 0	16	10	61.54
	(ERT-) 1	7	28	80.00
<b>Toplam %</b>				<b>72.13</b>

ile yine WMS-R'nin düz görsel bellek uzamı (WGBUDU) puanı yer almıştır. Söz konusu model anlamlı bulunmuş (sd=2; F=10.17; p= .001); puanlarla ERT kullanım süresi arasındaki birleşik korelasyon .68, ERT kullanım süresi için açıklanan varyans ise .47 olarak bulunmuştur.

Estradiol düzeylerini yordamak amacıyla verilere uygulanan aşamalı çoklu regresyon analizine ilişkin modelde (bkz. Tablo 3) ise, WMS-R'nin gecikmeli hatırlamaya dayanan sözel çağrışım çiftleri puanı (WSOCAC2), WMS-R'nin gecikmeli hatırlamaya dayanan mantıksal bellek puanı (WMABE2A), İT'nin düzenli şekiller alttesti tamamlama süresi puanı (DZS5) ve yine WMS-R'nin anında hatırlamaya dayanan görsel üretim puanı (WGOUR1) yer almıştır. Model anlamlı bulunmuş (sd=4; F=7.11; p= .001); puanlarla

estradiol düzeyi arasındaki birleşik korelasyon .58, estradiol düzeyi için açıklanan varyansı ise .34 olmuştur.

#### Test Puanlarından ERT Kullanım Durumunun Yordanması

Nöropsikolojik test puanlarından ERT durumunun (ERT+ ve ERT-) yordanabilirlik derecesi lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Analize 44 puan birlikte dahil edilmiş, ancak geriye doğru eleme işleminde geriye 10 puan kalmıştır. Tablo 4A'da lojistik regresyon analizi sonucu elde edilen modelin sınıflandırma çizelgesi sunulmaktadır. Modelin toplam doğru sınıflandırma oranı %80.33; model için elde edilen ki-kare değeri 25.31 olup anlamlılık düzeyi  $p < .01$  olmuştur. Modelin duyarlılık (%80.77) ve seçiciliği (%80.00) eşdeğerde bulunmuştur. Bu

bulgular modelin ERT kullanma durumunu yüksek bir doğrulukla yordayabildiğini ortaya koymuştur.

Lojistik regresyon analizi, bir de, beta değerleri  $\geq 1.00$  olan 16 puan üzerinden yürütülmüştür. İlgili analizde İT'ye ilişkin düzenli harfler alttesti toplam işaretlenen hedef sayısı ve toplam hata puanları, düzenli şekiller alttesti tarama süresi puanı; düzensiz harfler alttesti toplam işaretlenen hedef sayısı ve tarama süresi puanları yer almıştır. Analizde WMS-R'nin anında hatırlamaya dayanan görsel ve sözel çağrışım çiftleri, anlık görsel üretim, anlık mantıksal bellek puanları ile genel bilgi ve yönelim, zihinsel kontrol, şekil belleği, düz sayı dizileri ve ters görsel bellek uzamı puanları, ayrıca, RSPM'nin süre ve toplam puanları da yer almıştır. Modelin doğru sınıflandırma çizelgesi Tablo 4B'de verilmiştir. Lojistik regresyon analizi modelinin ki-kare değeri 16.01 olup anlamlılık düzeyi  $p < .05$  olmuştur. Ancak yüksek beta değeri ölçütüne göre belirlenen puanların kullanıldığı bu modelde yordanabilirlik düzeyi, modelde tüm puanların kullanılmasına göre daha düşük (%72.13) bulunmuştur. Modelde duyarlılık özellikle düşük (%61.54) olmuş, seçicilik ise daha yüksek (%80.00) bulunmuştur. Bu sonuçlar, söz konusu modelin ERT- denekleri daha yüksek bir doğrulukla yordayabildiğini göstermektedir.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada bilişsel işlevleri etkileyebilecek demografik değişkenler (yaş, eğitim), menopoz parametreleri (menopoz süresi, ERT kullanım süresi, menopoza giriş şekli), ilişkili hormon düzeyleri (LH, T3, T4, TSH) kontrol edilmiş; bu değişkenler bakımından ERT+ ve ERT- benzer bir dağılım göstermiştir. Buna göre, çalışmada, sonuçları etkileme potansiyeline sahip karıştırıcı değişkenler kontrol altına alınmıştır. Estradiol ve FSH düzeyleri bakımından ise, olması gerektiği gibi, ERT+ ve ERT- grupları arasındaki fark anlamlı olmuştur. Bilişsel işlevler, Türk toplumu için standardizasyon çalışmaları tamamlanmış nöropsikolojik testlerden oluşan bir batarya kullanılarak geniş kapsamlı bir şekilde ölçülmüştür (Karakaş baskıda, Karakaş ve ark. 1996a). Böylece çalışmada, veriler, yukarıda belirtilen karıştırıcı değişkenlerin kontrol altına alındığı bir araştırma deseni altında elde edilmiştir.

Mevcut çalışma kapsamında ERT'nin bilişsel

işlevler üzerindeki etkisi, literatürde yaygın olarak kullanılan dört nöropsikolojik testten elde edilen 44 puan üzerinden yürütülmüştür. WMS-R puanları ile anlık ve gecikmeli görsel ve sözel bellek, ayrıca, dikkat-konsantrasyon; ÇYBT ile görsel-uzaysal algılama ve yönelim; İT puanları ile görsel-uzaysal tarama, tepki hızı ve aceleci tepkilerin kontrol edilmesi; RSPM puanları ile sözel olmayan analitik düşünme ve muhakeme yetenekleri ölçülmüştür.

İlgili literatürde yer alan çalışmaların %47'si ERT'nin sözel bellek üzerinde iyileştirici etkisi bulunduğunu göstermektedir (Jacobs ve ark. 1998, Hogervorst ve ark. 1999, Kampen ve Sherwin 1994, Phillips ve Sherwin 1992, Sherwin 1988, Szklo ve ark. 1996, Zec ve Trivedi 2002). Farklı bellek testleri arasında, ERT'den pozitif olarak etkilendiği en yüksek sıklıkla belirtilen sözel bellek puanı ise paragraf hatırlama görevlerinden elde edilmiştir. Bu görevin en yaygın kullanılanları ise, sözel hatırlamayı iki ayrı paragrafı anlık ve gecikmeli hatırlama olarak 6 puan aracılığıyla ölçen WMS-R Mantıksal Bellek alttestleridir. Hazırlandığı tarihe kadar gerçekleştirilmiş olan 42 çalışmayı değerlendirdiği kapsamlı tarama makalesinde Zec ve Trivedi (2002), ERT'nin etkisinin incelendiği deneysel çalışmalarda Mantıksal Bellek alttestlerinin en duyarlı araç olarak geçtiğini belirtmektedir.

WMS-R mevcut çalışmada da kullanılmış ancak iki grup arasında paragraf hatırlamaya ilişkin Mantıksal Bellek alttest puanları açısından bir fark elde edilememiştir. Ancak estradiol düzeyinin yordanmasına ilişkin modelde gecikmeli hatırlamaya dayalı Mantıksal Bellek puanı yer almış; ERT kullanım süresi açısından da aynı puanın anında hatırlamaya dayalı olanı bir yordama değerine sahip olmuştur. Literatür bu açıdan incelendiğinde, sözel bellek üzerindeki olumlu etkinin cerrahi yolla menopoza giren deneklerde elde edildiği görülmektedir (Phillips ve Sherwin 1992, Sherwin 1988, Sherwin ve Gelfand 1985). Nitekim Zec ve Trivedi (2002) de sözel belleğin ERT ile etkilenmesini, cinsiyet hormonlarından akut olarak yoksun kalan bireylerde daha tutarlı bir şekilde elde edildiğine işaret etmektedir. Diğer bir ifade ile, ERT'nin sözel bellek süreçleri üzerinde akut bir etkisi vardır. Bu doğrultuda, doğal yolla menopoza giren deneklerde ERT'nin sözel bellek süreçleri üzerinde bir etkiye sahip olmaması beklenebilecek bir sonuçtur. Doğal yolla menopoza giren denekle-

rin yer aldığı mevcut çalışmada da, ERT durumunun sözel bellek ile ölçülen süreçler üzerinde bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür.

Literatürde sözel çağrışım belleği performansının ERT'den olumlu olarak etkilendiğini bildiren çalışmaların oranı (%38) kelime listesi öğrenme ve paragraf hatırlama oranlarına (sırasıyla, %50 ve %67) göre daha düşüktür (Zec ve Trivedi 2002). Mevcut çalışmada sözel çağrışimsal belleğin ERT ile etkilendiği konusunda bulgu elde edilememiştir. Ancak estradiol düzeylerinin nöropsikolojik test puanlarından yordanabilirliğinin incelendiği analizlerde, WMS-R'nin gecikmeli sözel çağrışım çiftleri puanı ilgili modelde yer alan değişkenlerden biri olmuştur. Literatürde bu yönde herhangi bir analizin yapılmamış olması nedeniyle, söz konusu çarpıcı bulgu konusunda daha ileri bir yorumun yapılması mümkün olamamıştır.

Çalışmaların %31'i ERT'nin görsel bellek üzerinde pozitif etkiye sahip olduğunu, ancak ERT'nin sözel bellek etkisi (%47) ile karşılaştırıldığında bu oranın oldukça düşük olduğunu göstermektedir (Zec ve Trivedi 2002). Bu doğrultuda ERT'nin görsel üretim belleği üzerinde pozitif etkiye sahip olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Linzmayr ve ark. 2001, Resnick ve ark. 1997, 1998, Smith ve ark. 2001, Zec ve Trivedi, 2002). Literatürde, erkeklerde görsel-uzaysal belleğin kadınlara göre daha üstün olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (bkz. Kimura ve Hampson 1994, Sanders ve ark. 1982). Nitekim testesteron replasman tedavisi, uzaysal yetenek ve görsel çalışma belleği üzerinde olumlu etki yapmaktadır (Janowsky ve ark. 1994, 2000).

Bir grup çalışmada ise ERT'nin görsel üretim belleğini etkilemediğini gösteren bulgular elde edilmiştir (Barret-Connor ve Kritz-Silverstein, 1993, Phillips ve Sherwin 1992). Caldwell ve Watson'ın (1952) çalışmasında da ERT'nin görsel bellek üzerindeki etkisi olumsuz bulunmuştur.

Yukarıdaki bilgiler, ERT'nin görsel üretim puanı üzerindeki etkisi bakımından farklı sonuçların bulunduğunu ortaya koymaktadır. Mevcut çalışmada ise, uygulanmış olan çok-değişkenli analiz teknikleri, görsel belleği yansıtan herhangi bir puanın (şekil belleği, görsel çağrışım çiftleri, görsel üretim) ERT durumu ile etkilenmediğini göstermiştir. Estradiol düzeylerinin nöropsikolojik test puanlarından yordanabilirliğinin incelendiği

analizlerde, WMS-R'nin anlık görsel üretim puanı ilgili modelde ancak son sırada yer almış ve yordamaya katkısı 0.05 gibi düşük bir değer olmuştur.

Görsel-uzaysal süreçlerde cinsiyet etkisi, Karakaş ve arkadaşları (2003) tarafından gelişim dönemleri boyunca ve özellikle menopoz döneminde kontrollü bir araştırma deseni altında incelenmiştir. Çalışma 20-76 yaş aralığında, üç eğitim düzeyinden (5-8, 9-11 ve 12 yıl ve üstü) gelen 352 kadın ve 222 erkek olmak üzere toplam 574 sağlıklı gönüllü katılımcı üzerinde yürütülmüştür. Görsel-uzaysal algılama, BİLNOT Bataryası (Karakaş baskıda, Karakaş ve ark. 1996a) kapsamında yer alan Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT) kullanılarak ölçülmüştür. Çalışma yaş temel etkisi ile yaş ile cinsiyetin ortak etkisinin anlamlı olduğunu ortaya koymuştur; buna göre cinsiyetin puanlar üzerindeki etkisi yaşa göre değişmektedir. Erkeklerde tüm yaş dönemleri için yaş ile ÇYBT puanları arasındaki regresyon modeli logaritmik; 35-44, 45-54, 55 ve üstü kadınlar için ise model kuadratik olarak bulunmuştur. Buna göre söz konusu dönemlerde yaş ile ÇYBT puanları arasındaki ilişki kadınlarda ters-U şeklindedir; puanlar önce artmakta sonra azalmaktadır. Bu çalışma menopoz dönemine denk düşen yaşlarda, kadınların görsel-uzaysal algılama performansının daha önceki düşme eğiliminden saptığı, puanların artarak aynı yaş dönemlerindeki erkeklerinkinin de üstüne çıktığı görülmüştür. Geniş bir örneklem, kontrollü bir araştırma deseni ve Türk toplumuna standardizasyonu yapılmış olan bir ölçme aracı yoluyla elde edilen bu sonuçlar da, estrojenin görsel-uzaysal algılama üzerinde olumsuz etki yaptığını göstermiştir.

ERT'nin görsel-uzaysal tarama performansı üzerindeki etkisi literatürdeki kısıtlı sayıdaki çalışmada incelenmiştir (Binder ve ark. 2001, Fedor-Freybergh, 1977, Rauramo ve ark. 1975, Rudolph ve ark. 2000). Görsel-uzaysal tarama, uyarıcının türüne ve uyarıcının sunulduğu düzene bağlı olarak uzaydaki uyarıcıların aranmasını, taranmasını ve tepkide bulunulmasını ifade etmektedir. Görsel-uzaysal tarama görevleri, görsel-uzaysal algılamanın yanı sıra görevin türüne bağlı olarak odaklanmış veya sürekli dikkati de içermektedir (Lezak 1995). ERT'nin görsel arama performansı üzerindeki etkisini inceleyen az sayıdaki çalışmanın bulguları etkinin olumlu yönde olduğunu bulmuştur (Fedor-Freybergh 1977, Rudolph ve ark. 2000).

Mevcut çalışmada görsel-uzaysal tarama

performansı İT ile kapsamlı bir şekilde ölçülmüştür. MANOVA, toplam 20 İT puanının herhangi birinin ERT durumu ile etkilenmediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte nöropsikolojik test puanlarından estradiol düzeyinin yordanabilirliğinin incelendiği analizlerde, İT'nin Düzensiz Şekiller alttesti tarama süresi puanı ilgili modelde yer alan bir diğer değişken olmuştur. Mevcut çalışma, görsel-uzaysal tarama performansının ERT kullanımından etkilenmediğini, ancak postmenopozal dönemde görsel-uzaysal tarama performansının estradiol düzeyini anlamlı bir şekilde yordayabildiğini ortaya koymuştur.

## SONUÇ

Literatür genelde postmenopozal dönemdeki kadınlarda bilişsel işlevler ile ERT arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak ilgili araştırmalar incelendiğinde, korelatif nitelikteki epidemiyolojik çalışmalar ve hatta deneysel olarak adlandırılan çalışmaların büyük bir bölümünde, bilişsel performansı etkileyebilecek olası karıştırıcı değişkenlerin kontrol altına alınmadığı görülmektedir (tarama için bkz. Zec ve Trivedi 2002).

Mevcut çalışmada veriler, kontrollü bir araştırma deseni altında elde edilmiş, aşırı puanlara sahip denekler analiz-dışı bırakılmıştır; böylece analizler 123 denegin 61'i üzerinde yürütülmüştür. Bu denek sayısı çalışmanın bir kısıtlılığı olarak düşünülebilir. Mevcut çalışma kapsamında elde edilen veriler, postmenopozal dönemde ERT alımının sözel bellek, görsel bellek, görsel-uzaysal yetenekler,

analitik irdeleme ve soyutlama olmak üzere geniş bir kapsamda ele alınan bilişsel işlevler üzerinde etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

ERT'nin sıcak basması, genital atrofi, koroner kalp hastalıklarının önlenmesi ve osteoporozla bağlı patolojik kırıkların önlenmesinde olumlu etkileri olabilir. Diğer taraftan ERT ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin doğası literatürde belirsizdir. Özellikle sözel bellek ve olasılıkla görsel tarama üzerinde elde edilmiş olan tartışmalı bulguların, ayrıca, kısa-süreli olduğu görülebilmektedir. Çoğu korelatif yaklaşımla yapılmış olan çalışmalarda herhangi bir uzun-süreli etkinin görülebilmesini ise, çalışmalardaki çok sayıda kısıtlılık ve karıştırıcı etki engellemektedir. Nitekim, gerekli kontrollerin yapıldığı mevcut çalışma, ERT'nin bilişsel işlevler üzerinde etkisinin bulunmadığını ortaya koymuştur. ERT ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkilerin güvenilir bir şekilde kapsamlı olarak ortaya konabilmesi, mevcut çalışmadakine benzer kontrollü desenin uygulanacağı ve karıştırıcı etkilerin kontrol altında tutulacağı çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Yazışma adresi: Dr. Murat Kurt, Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Ankara, pskmkurt@hotmail.com

Teşekkür: Bu araştırmanın denekleri ve test uygulama ortamı Prof. Dr. Sinan Beksaç tarafından sağlanmış, kendisi, çalışmanın tıbbi yönü açısından da gerekli yönlendirmeleri yapmıştır. Bütün bunlar için kendisine en içten teşekkürlerimizi sunuyoruz.

## KAYNAKLAR

- Barrett-Conner E, Kritz-Silverstein D (1993) Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA*, 26:2637-2641.
- Benton AL, Hamsher KS, Varney NR ve ark. (1983) Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual. New York, Oxford University Press.
- Benbow CP (1988) Sex differences in mathematical reasoning ability in intellectually talented preadolescents: their nature, effects and possible causes. *Behav Brain Sci*, 11:169-232.
- Benton AL, Varney NR, Hamsher KS (1978) Visuospatial judgement. A clinical test. *Arch Neurol*, 35:364-367.
- Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ ve ark. (2001) Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas*, 38:137-146.
- Blaney PH (1986) Affect and memory: a review. *Psychol Bull*, 99:325-335.
- Caldwell BM, Watson RI (1952) An evaluation of psychological effects of sex hormone administration in aged women. I: Results of therapy after six months. *J Gerontol*, 7:228-244.
- Can H, Karakaş S (1994) 50-54 yaş grubu bireylerinin Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formundan (WMS-R) aldıkları puanların 20-24 yaş grubu bireylerinkilerle karşılaştırılması. II. Ulusal Geropsikiyatri Sempozyumu Bildirileri (İstanbul).
- Christiansen K, Knusmann R (1987) Sex hormones and cognitive functioning in men. *Neuropsychobiology*, 18:27-36.
- D'Elia L, Satz P, Schretlen D (1989) Wechsler memory scale: a critical appraisal of the normative studies. *J Clin Exp Neuropsychol*, 11:551-568.

- Drake EB, Henderson VW, Stanczyk FZ ve ark. (2000) Associations between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women. *Neurology*, 54:599-603.
- Fedor-Freybergh P (1977) The influence of oestrogens on the well-being and mental performance of climacteric and postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 64:1-91.
- Genç-Açıkgöz D, Karakaş S (1996) Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısı. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi (İstanbul).
- Gouchie C, Kimura D (1991) The relationship between testosterone levels and cognitive ability patterns. *Psychoneuroendocrinology*, 16:323-334.
- Gould E, Wooley C, Frankfurt M (1990) Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci*, 10:1286-1291.
- Hampson E, Kimura D (1988) Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptuo-spatial skills. *Behav Neurosci*, 102:456-459.
- Hampson E (1990) Estrogen related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology*, 15:97-111.
- Haskell SG, Richardson ED, Horwitz RI (1997) The effect of estrogen replacement therapy on cognitive function in women: a critical review of the literature. *J Clin Epidemiol*, 50:1249-1264.
- Hogervorst E, Boshuisen M, Riedel W ve ark. (1999) The effect of hormone replacement therapy on cognitive function in elderly women. *Psychoneuroendocrinology*, 24:43-68.
- Hogervorst E, Williams J, Budge M ve ark. (2000) The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience*, 101:485-512.
- Jacobs DM, Tang MX, Stern Y ve ark. (1998) Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology*, 50:368-373.
- Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES (1994) Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci*, 108:325-332.
- Janowsky JS, Chavez B, Orwoll ES (2000) Sex steroids modify working memory. *J Cogn Neurosci*, 12:407-414.
- Kampen DL, Sherwin BB (1994) Estrogen use and verbal memory in healthy Postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 83:979-983.
- Karakaş S (Baskıda) BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları, Ankara.
- Karakaş S, Başar E (1993) Nöropsikolojik değerlendirme araçlarının standardizasyonu, nöropsikolojik ölçümlerin elektrofizyolojik ölçümlerle ilişkileri (Proje No: TÜBİTAK-TBAG 17-2).
- Karakaş S, Başar E (1995) Nöropsikolojik testlerin Türk örnekleme üzerinde değişik yaş ve eğitim düzeylerine göre standardizasyonu. *Kriz Dergisi*, 3:177-184.
- Karakaş S, Bekçi B, Kurt M ve ark. (2003) Yaşın Çizgi Yönünü Belirleme Testi ile ölçülen görsel-uzaysal algılamaya etkisi cinsiyete göre değişmektedir. 39. Ulusal Nöroloji Kongresi Antalya.
- Karakaş S, Eski R, Başar E (1996a) Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış bir nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. Türk Nöroloji Dergisi ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Ufuk Matbaası.
- Karakaş S, Genç-Açıkgöz D, Alkan S ve ark. (1996b) BİLNOT Bataryasının güvenilirlik ve geçerlik çalışmaları. 9. Ulusal Psikoloji Kongresi, İstanbul.
- Karakaş S, Kafadar H, Erişen Y ve ark. (1998) Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formunun (WMS-R) Türk örnekleme üzerinde elde edilen faktör örüntüsü. X. Ulusal Psikoloji Kongresi, Ankara.
- Karakaş S (2002) Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler. *Türk Nöroloji Dergisi*, 8:61-69.
- Khalek AM (1988) Egyptian results on the standart progressive matrices for hispanik and nonhispanik seventh-grade students. *Per Individ Differ*, 9:193-195.
- Kimura D, Hampson E (1994) Cognitive pattern in men and women is influenced by fluctuations in sex hormones. *Am Psychol Soci*, 3:57-61.
- Kimura D (1995) Estrogene replacement therapy may protect against intellectual decline in postmenopausal women. *Horm Behav*, 29:312-321.
- Kurt M, Karakaş S (2000) Sağ serebral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı nöropsikolojik testlerin özellikleri ve aralarındaki ilişkiler. *Psikiyatri, Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 8:251-265.
- Kurt M (1998) Sağ serebral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı nöropsikolojik testlerin faktör yapısının incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi (Deneysel Psikoloji), Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BKS ve ark. (2001) Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 285:1489-1499.
- Lezak DL (1995) Neuropsychological assessment. 3. Baskı, New York, Oxford University Press.
- Linzmayr L, Semlitsch HV, Saletu B ve ark. (2001) Double-blind, placebo-controlled psychometric studies on the effects of a combined estrogen-progestin regimen versus estrogen alone on performance, mood and personality of menopausal syndrom patients. *Arzneimittelforschung*, 51:238-245.
- Loy R, Gerlach JL, McEwen BS (1988) Autoradiographic localization of estradiol-binding neurons in the rat hippocampal formation and entorhinal cortex. *Dev Brain Res*, 30:245-251.
- Luine VN (1985) Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol*, 89:484-490.
- McGee MG (1979) Human spatial abilities: Psychometric studies and environmental, genetic, hormonal, and neurological influences. *Psychol Bull*, 86:889-918.
- Mesulam MM (1985) Principles of Behavioral Neurology. Philadelphia, F.A. Davis.
- Phillips SM, Sherwin BB (1992) Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 17:485-495.

- Rauramo L, Lagerspetz K, Engblom P ve ark. (1975) The effect of castration and peroral estrogen therapy on some psychological functions. *Front Horm Res*, 3:94-104.
- Raven JC, Court JH, Raven J (1993) *Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales*. Oxford, Oxford Psychologists Press.
- Resnick SM, Metter EJ, Zonderman AB (1997) Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory. *Neurology*, 49:1491-1497.
- Resnick SM, Maki PM, Golski S ve ark. (1998) Effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and neuro-psychological performance. *Horm Behav*, 34:171-182.
- Rice MM, Graves AB, McCurry SM ve ark. (1997) Estrogen replacement therapy and cognitive function in postmenopausal women without dementia. *Am J Med*, 103:26-35.
- Rudolph I, Zimmermann T, Kaminski K ve ark. (2000) Changes in psychic and somatic well-being and cognitive capabilities of peri- and post-menopausal women after the use of a hormone replacement drug containing estradiol valerate and levonorgestrel. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 22:51-56.
- Sanders B, Soares MP, D'Aquila JM (1982) The sex difference on one test of spatial visualization: a nontrivial difference. *Child Dev*, 53:1106-1110.
- Sherwin BB, Gelfand MM (1985) Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. *Psychoneuroendocrinology*, 10:325-335.
- Sherwin BB (1997) Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology*, 48(Suppl 7): 21-26.
- Sherwin BB (1988) Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 13:345-357.
- Singh M, Meyer EM, Millard WJ ve ark. (1994) Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats. *Brain Res*, 644:305-312.
- Smith YR, Giordani B, Lajiness-O'Neill R ve ark. (2001) Long-term estrogen replacement is associated with improved nonverbal memory and attentional measures in postmenopausal women. *Fertil Steril*, 76:1101-1107.
- Szklo M, Cerhan J, Diez-Roux AV ve ark. (1996) Estrogen replacement therapy and cognitive functioning in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*, 144:1048-1057.
- Şahin A (1996) Bir grup üniversite öğrencisinde nöropsikolojik testlerle zeka testi arasındaki ilişkilerin incelenmesi. *Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi (Klinik Psikoloji)*, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Wechsler D (1987) *WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised (The Psychological Corporation)*. New York, Harcourt, Brace, Jovanovich.
- Weintraub S, Mesulam MM (1985) Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. Mesulam MM, editor. *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia, F.A. Davis Company.
- Wolf OT, Kirschbaum C (2002) Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Horm Behav*, 41:259-266.
- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I ve ark. (1998) Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*, 279:688-695.
- Zec RF, Trivedi MA (2002) The effects of estrogen replacement therapy on neuropsychological functioning in postmenopausal women with and without dementia: a critical and theoretical review. *Neuropsychol Rev*, 12:65-109.