

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**CERRAHİ VE DOĞAL MENAPOZUN NÖROBİLİŞSEL  
İŞLEVLER SERUM BDNF, PLAZMA ANNEXİN-5 VE  
OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİSİ**

DR. ATAKAN YÜCEL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Halil ÖZCAN

ERZURUM-2015

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| İçindekiler .....  | i    |
| Tablolar Listesi.....                                      | v    |
| Şekiller Listesi.....                                      | vi   |
| Kısaltmalar.....   | vii  |
| Teşekkür.....  | viii |
| Özet.....  | ix   |
| Abstract.....  | x    |
| 1. Giriş ve Amaç.....                                      | 1    |
| 2. Genel Bilgiler.....                                     | 3    |
| 2.1. Menopoz .....   | 3    |
| 2.1.1. Kadın Reprodüktif Süreci.....                       | 3    |
| 2.1.2. Menopoz Tanımı.....                                 | 3    |
| 2.1.3. Klimakteriyum.....                                  | 4    |
| 2.1.3.1. Premenopoz.....                                   | 4    |
| 2.1.3.2. Perimenopoz.....                                  | 4    |
| 2.1.3.3. Postmenopoz.....                                  | 4    |
| 2.1.4. Menopoz tipleri.....                                | 4    |
| 2.1.4.1. Doğal menopoz.....                                | 4    |
| 2.1.4.2. Erken menopoz.....                                | 4    |
| 2.1.4.3. Cerrahi menopoz.....                              | 5    |
| 2.1.5. Menopozda Görülen Değişiklikler.....                | 5    |
| 2.1.5.1. Vazomotor Değişiklikler.....                      | 5    |
| 2.1.5.2. Vulvogenital Değişim ve Seksüel Disfonksiyon..... | 6    |
| 2.1.5.3. Psikosomatik ve Psikolojik Semptomlar.....        | 6    |
| 2.1.5.4. Gastrointestinal değişiklikler.....               | 6    |
| 2.1.5.5. Osteoporoz.....                                   | 6    |
| 2.1.5.6. Kardiyovasküler Sistem.....                       | 7    |
| 2.1.5.7. Nörolojik ve Bilişsel Semptomlar.....             | 7    |
| 2.1.6. Hormon Replasman Tedavisi.....                      | 7    |
| 2.1.6.1. Hormon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....        | 8    |
| 2.1.6.1.1. Östrojenler .....                               | 8    |

|   |    |
|---|----|
| 2.1.6.1.2. Progesteronlar.....                                      | 8  |
| 2.1.6.1.3. Östrojen Replasman Tedavisi Uygulamaları.....            | 8  |
| 2.1.6.1.3.1. Oral Yol.....  | 8  |
| 2.1.6.1.3.2. Transdermal Yol.....                                   | 8  |
| 2.1.6.1.3.3. Vajinal Yol.....                                       | 8  |
| 2.1.6.1.3.4. İmplantlar.....  | 8  |
| 2.1.6.1.3.5. Jel şeklindeki östrojen.....                           | 8  |
| 2.1.6.1.3.6. İntranasal yol.....                                    | 8  |
| 2.1.6.2. Hormon Tedavisinin Kontraendikasyonları.....               | 9  |
| 2.1.6.2.1. Kesin Kontraendikasyonları.....                          | 9  |
| 2.1.6.2.2. Kullanımında Dikkatli Olunması Gereken Durumlar.....     | 9  |
| 2.2. Cerrahi Menopoz.....   | 9  |
| 2.3. Östrojen ve Bilişsel İşlevler.....                             | 9  |
| 2.4. Beyin Türevli-Nörotrofik Faktör (BDNF).....                    | 10 |
| 2.5. Anneksin 5.....  | 11 |
| 2.6. Oksidatif Metabolizma.....                                     | 11 |
| 2.6.1. Serbest Radikal Kaynakları.....                              | 12 |
| 2.6.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri..... | 12 |
| 2.6.3. Serbest Radikallerin DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri.....   | 12 |
| 2.6.4. Serbest Radikallerin Membranların Lipitlerine Etkileri.....  | 13 |
| 2.6.5. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri.....               | 13 |
| 2.6.6. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....          | 14 |
| 2.6.7. Antioksidanlar.....  | 14 |
| 2.6.7.1. Enzimatik Antioksidanlar.....                              | 14 |
| 2.6.7.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....                           | 14 |
| 2.6.7.1.2. Glutatyon Peroksidaz (GPx).....                          | 14 |
| 2.6.7.1.3. Glutatyon-S-Transferazlar (GST).....                     | 15 |
| 2.6.7.1.4. Glutatyon Redüktaz(GR).....                              | 15 |
| 2.6.7.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz.....                       | 15 |
| 2.6.7.1.6. Katalaz (CAT).....                                       | 15 |
| 2.6.7.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri.....           | 15 |
| 2.6.7.2.1. Glutatyon(GSH).....                                      | 15 |

|   |    |
|---|----|
| 2.6.7.2.2. Vitamin C (Askorbik Asit) .....  | 15 |
| 2.6.7.2.3. Vitamin E ( Alfa-tokoferol) .....  | 15 |
| 2.6.7.2.4. Vitamin A (Beta Karoten) .....   | 16 |
| 2.6.7.2.5. Seruloplazmin .....  | 16 |
| 2.6.7.2.6. Melatonin (MLT) .....  | 16 |
| 2.6.8. Total Antioksidan Status\Seviye (TAS) .....  | 16 |
| 2.6.9. Beyin ve Oksidatif Metabolizma .....   | 16 |
| 2.6.10. Oksidatif Stres ve Psikiyatrik Bozukluklar .....  | 17 |
| 2.6.11. Nörodejeneratif Hastalıkların Patogenezinde Oksidatif Stresin Rolü .....                                    | 17 |
| 2.6.12. Bilişsel işlevler ve Oksidatif Stres Hipotezi .....   | 17 |
| 2.6.13. Östrojenin Oksidatif Sistem Üzerindeki Etki Mekanizması ve Östrojen Replasman Tedavisinin (ERT) Önemi ..... | 18 |
| 2.7. Bilissel işlevler ve Değerlendirilmeleri .....   | 18 |
| 3. Gereç ve Yöntem .....  | 20 |
| 3.1. Katılımcıların Dahil Edilme Kriterleri .....   | 20 |
| 3.2. Katılımcıların Dışlanma Kriterleri .....   | 20 |
| 3.3. Veri Toplama Araçları .....  | 21 |
| 3.3.1. Sosyodemografik veri toplama araçları .....  | 21 |
| 3.3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu .....   | 21 |
| 3.3.2. Klinik veri toplama araçları .....   | 21 |
| 3.3.2.1. SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorders) .....   | 21 |
| 3.3.2.2. Beck Depresyon Envanteri .....   | 21 |
| 3.3.2.3. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi .....   | 21 |
| 3.3.2.4. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi .....   | 22 |
| 3.3.2.5. IQ Değerlendirilmesi .....   | 22 |
| 3.3.2.6. Standardize Mini Mental Test .....   | 22 |
| 3.3.3. Nörokognitif veri toplama araçları .....   | 22 |
| 3.3.3.1. Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test) .....                                | 22 |
| 3.3.3.2. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi .....  | 22 |
| 3.3.3.3. Sayı Dizisi Testi .....  | 23 |
| 3.3.3.4. Stroop Renk Kelime Testi .....   | 23 |
| 3.3.3.5. İz Sürme Testi .....   | 25 |

|   |    |
|---|----|
| 3.3.4. Kan Alma İşlemi ve Kan Parametrelerinin Analizi.....   | 25 |
| 3.3.5. Etik Kurul Onayı.....  | 26 |
| 3.3.6. Verilerin Analizi ve Değerlendirme Yöntemleri.....   | 26 |
| 4. Bulgular.....  | 27 |
| 4.1. Sosyodemografik Veriler.....   | 27 |
| 4.2. Kan Parametreleri Sonuçları.....   | 38 |
| 4.3. Kognitif Test Sonuçları.....   | 39 |
| 4.3.1. İz Sürme Testleri Sonuçları.....   | 39 |
| 4.3.2. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Sonuçları.....   | 40 |
| 4.3.3. Sayı Dizisi Testi Sonuçları.....   | 41 |
| 4.3.4. Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi Sonuçları.....   | 42 |
| 4.3.4.1. Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Alt Testi Sonuçları.....                                       | 44 |
| 4.3.5. Stroop Testi Sonuçları.....  | 45 |
| 4.4. CM Grubundaki Katılımcıların Kan Parametrelerinin Kognitif Testler İle Korelasyon Analizi..... | 47 |
| 5. Tartışma.....  | 51 |
| 6. Sonuç ve Öneriler.....   | 59 |
| 7. Kaynaklar.....   | 61 |
| 8. Ekler.....   | 73 |
| EK-I: Sosyodemografik Veri Formu.....   | 73 |
| EK-II: Beck Depresyon Envanteri.....  | 74 |
| EK-III: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi.....   | 76 |
| EK-IV: Uykusuzluk Şiddeti İndeksi.....  | 78 |
| EK-V: Standardize Mini Mental Test.....   | 79 |
| EK-VI: Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi.....   | 81 |
| EK-VII: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi.....  | 83 |
| EK-VIII: Sayı Dizisi Testi.....   | 85 |
| EK-IX: Stroop Renk Kelime Testi.....  | 86 |
| EK-X: İz Sürme Testi.....   | 87 |

## Tablolar Listesi

- Tablo 1. Grupların yaş ortalamalarına göre karşılaştırılması
- Tablo 2. Gruplara göre eğitim durumu
- Tablo 3. Gruplara göre eğitim yılı ortalaması
- Tablo 4. Gruplara göre yerleşim yeri 1
- Tablo 5. Gruplara göre çocuk sayısı
- Tablo 6. Gruplara göre ekonomik durum 1
- Tablo 7. Gruplara göre ekonomik durum 2
- Tablo 8. Gruplara göre meslekler 1
- Tablo 9. Gruplara göre meslekler 2
- Tablo 10. Gruplara göre sigara kullanımı
- Tablo 11. Gruplara göre alkol kullanımı
- Tablo 12. CM ve DM grupları amenore süreleri
- Tablo 13. CM ve DM grupları menopoza girme yaşları
- Tablo 14. Gruplar arası anneksin 5, BDNF, TOS, TAS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 15. Gruplar arası iz sürme A ve B testlerinin karşılaştırılması
- Tablo 16. Gruplar arası sözel akıcılık testi karşılaştırılması
- Tablo 17. Gruplar arası sayı dizisi testi karşılaştırılması
- Tablo 18. Gruplar arası RSÖBT değerleri
- Tablo 19. Gruplar arası RSÖB Alt Test değerleri
- Tablo 20. Gruplar arası Stroop test değerleri
- Tablo 21. CM Grubu Plazma Anneksin 5 Düzeyleri ile Kognitif Testlerin Korelasyon Analizi
- Tablo 22. CM Grubu Serum BDNF Düzeyleri ile Kognitif Testlerin Korelasyon Analizi
- Tablo 23. CM Grubu Serum TOS Düzeyleri ile Kognitif Testlerin Korelasyon Analizi
- Tablo 24. CM Grubu Serum TAS Düzeyleri ile Kognitif Testlerin Korelasyon Analizi

## Şekiller Listesi

- Şekil 1. Grupların yaş ortalamalarına göre karşılaştırılması
- Şekil 2. Toplam katılımcıların eğitim durumu
- Şekil 3. Gruplara göre eğitim durumu 1
- Şekil 4. Gruplara göre eğitim durumu 2
- Şekil 5. Gruplara göre eğitim yılı ortalaması
- Şekil 6. Gruplara göre yerleşim yeri 1
- Şekil 7. Gruplara göre yerleşim yeri 2
- Şekil 8. Gruplara göre medeni hal
- Şekil 9. Gruplara göre çocuk sayısı
- Şekil 10. Gruplara göre ekonomik durum 1
- Şekil 11. Gruplara göre ekonomik durum 2
- Şekil 12. Gruplara göre meslekler 1
- Şekil 13. Gruplara göre meslekler 2
- Şekil 14. Gruplara göre sigara kullanımı
- Şekil 15. Gruplara göre alkol kullanımı
- Şekil 16. CM ve DM grupları amenore süreleri
- Şekil 17. CM ve DM grupları menopoza girme yaşları
- Şekil 18. Gruplara göre anneksin 5 düzeyleri
- Şekil 19. Gruplara göre BDNF düzeyleri
- Şekil 20. Gruplara göre TOS, TAS, OSİ değerleri
- Şekil 21. Gruplara göre iz sürme A testi değerleri
- Şekil 22. Gruplara göre iz sürme B testi değerleri
- Şekil 23. Gruplara göre fonemik akıcılık testi değerleri
- Şekil 24. Gruplara göre kategorik akıcılık testi değerleri
- Şekil 25. Gruplara göre ileri sayı dizisi testi değerleri
- Şekil 26. Gruplara göre geri sayı dizisi testi değerleri
- Şekil 27. Gruplara göre sayı dizisi testi toplam değerleri
- Şekil 28. Gruplara göre RSÖBT değerleri
- Şekil 29. Gruplar arası RSÖB Alt Test değerleri
- Şekil 30. Gruplar arası Stroop testi değerleri

## Kısaltmalar

- BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor  
TOS: Total Oksidan Status/Seviye  
TAS: Total Antioksidan Status  
CM: Cerrahi Menopoz  
DM: Doğal Menopoz  
HRT: Hormon Replasman Tedavisi  
O<sub>2</sub>: Moleküler Oksijen  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen Peroksit  
O<sub>2</sub><sup>-</sup>: Süperoksit Anyonu  
OH<sup>-</sup>: Hidroksil Radikali  
SOD: Süperoksit Dismutaz  
NO<sub>2</sub>: Nitrik Oksit  
ONOO<sup>-</sup>: Peroksinitrit  
N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: Dinitrojen Trioksit  
HNO<sub>3</sub>: Nitrik Asit  
CAT: Katalaz  
GPx: Glutasyon Peroksidaz  
GR: Glutasyon Redüktaz  
GSH: Glutasyon  
A $\beta$ : Amiloid Beta  
APP: Amiloid Beta Prekürsör Protein  
E<sub>2</sub>: Östradiol  
ERT: Östrojen Replasman Tedavisi  
PFK: Prefrontal Korteks  
SCID: Structured Clinical Interview for DSM Disorders  
RSÖBT: Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi  
RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test  
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences  
ANOVA: Varyans Analizi  
OSİ: Oksidatif Stres İndeksi



## Teşekkür

Değerli hocam Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Elif Oral'a hem eğitim sürecimde hem de tezimde verdiği desteklerden hem de uzmanlık eğitimime verdikleri destekten dolayı, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Halil Özcan' a uzmanlık eğitimime yaptıkları katkı ve verdikleri destekten dolayı çok teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk yıllarında tecrübelerinden istifade ettiğim kıymetli hocalarım; Prof. Dr. İsmet Kırpınar'a, Prof. Dr. Nazan Aydın'a, Doç. Dr. Erol Ozan'a ve Doç. Dr Mustafa Güleç'e;

Tez çalışmam da biyokimyasal analizler konusunda yardımcı olan Yrd. Doç.Dr. Seçkin Özkanlar'a;

Kısa bir süre çalışma fırsatı bulduğum çoğu konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Fatih Üstündağ'a;

Bu süreci beraber paylaştığımız asistan doktor arkadaşlarıma;

Birlikte çalışma imkânı bulduğum psikolog, hemşire ve yardımcı sağlık personellerine;

Anneme babama ve kardeşlerime;

Hayatımıza anlam katan biricik oğlumuz Berkhan'ıma;

Ve her zaman her konuda destekçim sevgili eşim Nermin'e;

İçtenlikle teşekkür ederim...

## **Cerrahi ve Doğal Menopozun Bilişsel İşlevler Serum BDNF, Plazma Annexin 5 ve Oksidatif Stres ile İlişkisi**

### **Özet**

**Amaç:** Cerrahi menopoza (CM) bağlı gelişen ani östrojen kesilmesinin etkilerini bilişsel işlevlerle ilişkisi kurulmuş olan anneksin-5, Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), oksidatif stres parametreleri; klinik düzeydeki etkilerini ise klinik testlerle ölçülerek karşılaştırmaktır.

**Yöntem:** Kontrol, CM ve doğal menopozda(DM) kırkar kadın çalışmaya alınarak nörokognitif testler uygulanmıştır. Katılımcıların serum BDNF, Total Oksidan Status/Seviye (TOS), TAS: Total Antioksidan Status (TAS) ve plazma anneksin-5 düzeyleri ölçülmüştür.

**Bulgular:** Gruplar yaş ve sosyodemografik bakımdan farksızdı. Dikkat, bellek, sözel akıcılık ve yürütücü işlevler açısından CM ve kontrol grubu sırasıyla en düşük ve en yüksek performansları göstermiştir. Anneksin-5, TOS ve OSİ(TOS/TAS) düzeyleri DM ve kontrol grupları arasında benzerken, CM grubu her ikisinden de anlamlı yüksektir. BDNF ve TAS düzeyleri DM ve kontrol gruplarında benzerken, CM grubunda her ikisinden de anlamlı düşüktür. CM grubunda, anneksin-5 düzeyleri ile iz sürme testi B, Stroop 5 testi pozitif korelasyon; fonemik akıcılık testi, ileri sayı dizisi testi, sayı dizisi testi toplam puanı, RSÖBT 1-5 toplam puanı, RSÖBT 7 puanı, RSÖBT doğru hatırlama testi puanlarıyla negatif korelasyon gözlenmiştir. BDNF düzeyleriyle iz sürme testi B, Stroop 3 ve 5 testi negatif korelasyon; kategorik akıcılık testi, ileri sayı dizisi testi, RSÖBT 5, RSÖBT 1-5 toplam puanı, RSÖBT 7 puanı ile pozitif korelasyon vardı. TOS düzeyleriyle ileri sayı dizisi testi, geri sayı dizisi testi, sayı dizisi testi toplam puanı, RSÖBT 7 puanıyla negatif korelasyon gözlenmiştir. TAS düzeyleriyle iz sürme testi B, Stroop 5 testi negatif korelasyon; kategorik akıcılık testi, ileri sayı dizisi testi, sayı dizisi testi toplam puanı, RSÖBT 5, RSÖBT 1-5 toplam puanı, RSÖBT 6 puanı ile pozitif korelasyon gözlenmiştir.

**Sonuç:** Bilişsel işlevlerin CM ile etkilendiği ve apoptotik mekanizma, nöroprotektif süreçler ve oksidatif mekanizma ile bu CM grubundaki bilişsel kaybın ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Menopoz, Bilişsel İşlevler, BDNF, Annexin 5, Oksidatif Stres

## **The Relationship Between Surgical and Natural Menopause with Cognitive Functions, Serum BDNF, Plasma Annexin 5 and Oxidative Stress**

### **Abstract**

**Aim:** To demonstrate the effects on cognition of sudden withdrawal of estrogen in participants with surgical menopause (SM) compared to participants with natural menopause (NM) and controls using neurocognitive tests and biomarkers including annexin-5, BDNF and oxidative stress parameters.

**Methods:** Control, SM, NM groups had four women each and all were evaluated with neurocognitive tests. The level of serum BDNF, TOS, TAS and plasma annexin-5 levels were measured.

**Results:** There were no differences between the groups in regard to age and demographics. SM showed the lowest performance and control showed the highest performance in the attention, memory, verbal fluency and executive functions. Annexin-5, TOS, OSI(TOS/TAS) levels were similar in NM and controls. They were statistically high in the SM compared to others. TAS and BDNF levels were less in SM compared to NM and controls while they were comparable in NM and controls. In SM group, there were positive correlations with annexin-5 and trail making B and Stroop 5; negative correlations were observed in annexin-5 levels with phonemic fluency, digit span forward, digit span total score, the total score of Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) 1-5, RAVLT 7 and RAVLT remember correctly test scores. Negative correlations were observed with BDNF and trail making test B, Stroop 3 and 5 test; positive correlations were observed with BDNF and categorical fluency, digit span forward, RAVLT 5, RAVLT 1-5 total score and RAVLT 7. There were negative correlations with TOS and digit span forward, digit span backward, digit span total score and RAVLT 7. Also negative correlations were observed with TAS and trail making B, Stroop 5; positive correlations were observed with categorical fluency, digit span forward, digit span total score, RAVLT 5, RAVLT 1-5 total score and RAVLT 6.

**Conclusion:** Cognitive functions are affected by SM and apoptotic mechanism, neuroprotective process and oxidative mechanism associated with cognitive decline in SM group.

**Key words:** Menopause, Cognition, BDNF, Annexin 5, Oxidative Stress

## 1. Giriş ve Amaç

Genel nüfus yaşlandıkça, bilişsel gerileme önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir [1]. Gonadal hormonlar, bu süreçte önemli bir düzenleyici rol ve işlev görebilmektedir. Epidemiyolojik gözlemler, girişimsel çalışmalar ve hayvan modellerinde, östrojenin bir nöro-koruyucu rolünün olduğu ortaya çıkmıştır [2-4]. Östrojenin overleri alınmış (ooferektomize) ratların hipokampuslarında dendritik dikenlerde sinaps formasyonunu, hipokampuslarında ve bazal ön beyinde kolin asetiltransferaz aktivitesini artırdığı, ayrıca serebral kanlanmayı, glukoz metabolizmasını ve antioksidan mekanizmayı iyileştirdiği gözlenmiştir [5-9]. Östrojenin yumurtalıktaki üretiminde azalmanın, ileri yaşlardaki kognitif fonksiyonda azalma ile güçlü bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir. Erken yaştaki menapoz, [10, 11] özellikle cerrahi menapoz bazı çalışmalarda demans ve bilişsel azalmanın artmış riski ile ilişkili bulunmuştur [12-18]. Birçok çalışmada nörogelişimsel süreç, hafıza, öğrenme üzerinde östrojenin etkileri bildirilmiştir [19-22].

Reproduktif dönemdeki (üreme çağındaki) bir kadının overlerinin herhangi bir nedenle çıkarılması ile oluşan menopoz şekline cerrahi menopoz denir. Doğal menopozda olduğunun aksine tedrici bir geçiş dönemi olmasından ziyade ovaryen östrojen, progesteron ve androjenlerin çekilmesi cerrahi menapozda daha hızlıdır. Bu nedenle hormon seviyeleri daha dramatik olarak değişir. Cerrahi sonrası serum gonadotropin seviyeleri 1 ay gibi bir sürede doğal menopoz düzeylerine gelir [23, 24].

Anneksinler, kalsiyum bağımlı fosfolipid bağlayıcı suda çözünebilir birçok organ, doku ve hücre tipinde dağılmış durumda olan bir protein ailesidir [25]. Hücreler arası haberleşme, apoptozis ve inflamasyonun birbirinden farklı kısımlarının regülasyonunda bir sitokin gibi görev almaktadırlar. Annexin-5, apoptoz sürecinde proinflamatuvar aktivitenin inhibisyonunda ve inflamasyonun down regülasyonunda görevli olan güçlü ve seçici bir antiinflamatuvar ajandır [26-29]. Anneksin 5' in apoptozise karşı koruyucu etkisi bildirilmiştir. Ayrıca Anneksin A5 amyloid gen proteinlerinin, amiloid polipeptidler ve  $\alpha$ -sinükleinin toksisitesini azaltmada rol oynamaktadır [30].

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), BDNF geni ile kodlanan, beyin nörogenezisi, nöronal plasisitede, nöron işlevlerinin devamında yeni nöron ve sinaps oluşumunda, farklılaşmasında rol alan bir proteindir [31-33]. Özellikle öğrenme, uzun

sürekli hafıza ve bellek işlevleri için önemli olan serebral korteks, hipokampus ve bazal önbeyin bölgelerinde işlevi gösterilmiştir [34, 35]. Bunun yanında BDNF, motor nöron, retina, prostat gibi başka dokularda da yerleşik olabilmektedir. BDNF yeni nöron oluşumunu nöronal kök hücreleri üzerinden regüle eder [36]. TrkB reseptörleri BDNF'nin nöronlar üzerindeki etkisini göstermede hedef bölgelerdir ve BDNF bu reseptörlere bağlanarak etki gösterir. BDNF'nin kognitif işlevler üzerine etkisi kadınlarda gösterilmiştir [37].

Oksidatif stres; tampon görevi gören antioksidan mekanizmaların, damar endoteli ve hücrenin DNA, lipid ve protein gibi yapıtaşları için toksik olan reaktif oksijen ürünlerinden korunmada yetersiz kaldığı durumlarda ortaya çıkan bir durumdur. Total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) vücuttaki toplam oksidatif stresin göstergesidir [38]. In vivo ve in vitro çalışmalarda östrojenin reaktif oksijen ürünlerini azaltarak oksidatif stresten organizmayı koruduğu gösterilmiştir [39, 40]. Ayrıca östradiolün (E2) kimyasal yapısı gereği serbest radikal toplama [41, 42] ve doğal antioksidan enzimlerin aktivitelerini indüklemeye gibi görevleri mevcuttur [43-46].

Normal düzeydeki bilişsel işlevlerin bireyin yaşamı açısından gerekliliği ve önemi tartışılmazdır. Bilişsel işlevler birçok hastalık ve psikiyatrik bozuklukta bozulabilmektedir. Bunun yanısıra kişinin eğitim durumu, yaşı, beslenme, egzersiz, günlük alışkanlıklar gibi birçok faktör tarafından etkilenabilmektedir. Literatür incelendiğinde östrojenin bilişsel işlevlere karşı koruyuculuğu gösterilmiştir ancak özellikle cerrahi ve doğal menopoza hastalar ile menopoza olmayan sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı klinik ve gözlemsel çalışmalar azdır. Bu nedenle çalışmamızda, cerrahi menopoza bağlı olarak gelişen ani östrojen kesilmesinin insanlardan oluşan klinik gruplarda cerrahi menopoza bağlı olarak gelişen ani östrojen kesilmesi durumunda ve doğal menopozda klinik ve bilişsel işlevleri, hücresel etkilerini hücresel düzeyde, bilişsel işlevler ile ilişkisi kurulmuş olan anneksin 5, BDNF ve oksidatif stres parametreleri ile birlikte değerlendirilerek, bilişsel işlevler ile ilişkisi kurulmuş olan anneksin 5, BDNF ve oksidatif stres parametreleri ve klinik düzeydeki etkilerinin ise klinik testlerle ölçülerek karşılaştırılmaları literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## **2. Genel Bilgiler**

### **2.1. Menopoz**

#### **2.1.1. Kadın Reprodüktif Süreci**

Kadın ovaryen folikül üretimi fetal döneme dayanır. Yaşam boyu üretilen foliküller tedrici olarak menopoza kadar azalır. Fetal dönemin 20. haftasında overlerde oluşan folikül sayısı yaklaşık 6-7 milyon kadardır. Bu sayı doğumda 1-2 milyona kadar düşmektedir. Puberte başlangıcında ise 300.000 kadar folikül kalmaktadır. Bu süreçte her menstrual siklus döneminde yaklaşık 1000 kadar folikül kaybedilir ve bu kayıp menopoza kadar devam ederek süreç menopoz ile sonlanır [47]. Overlerin yaşlanması ile östrojen-progesteron üretiminde ve FSH-LH'a verilen yanıtta azalma gözlenmiştir. Östrojen ve progesteron salınımı azalırken, FSH ve LH düzeyleri ters orantılı olarak artmaktadır. Önce artmış FSH'a bağlı olarak foliküler fazda kısalma sonrasında ise overlerdeki FSH direnci nedeniyle foliküler fazda uzama gözlenir. Ovulasyon için gerekli olan LH piki östrojen düzeyinin düşmesi ile gerçekleşmemektedir, bundan dolayı da anovuluar ve düzensiz sikluslar artar. Östrojen seviyelerindeki düşmeler arttıkça adetler kesilerek menopoza geçiş başlar [47, 48].

#### **2.1.2. Menopoz Tanımı**

Menopoz; menos: ay ve pausos: son, kelimelerinden köken alarak türetilmiş ve literatürde yerini almıştır. Menopoz, geriye dönük ve klinik bir tanı olup ovaryum fonksiyonlarının ve folikül üretiminin durması, menstrüel kanamaların kalıcı olarak 12 ay süresince kesilmesi dolayısıyla üreme yeteneğinin sonlanması olarak tanımlanır. Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ovaryum aktivitesinin yitirilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanması olarak tanımlanmaktadır [49]. Son menstrüel kanama tarihi menopoz tarihi olarak alınır [50]. Ovaryan kaynaklı östrojenin yapılmaması, östrojen ile ilişkili mekanizmalarda eksiklik nedeni olarak gösterilmiştir.

Menopoz yaşını en çok genetik faktörler belirler ve yapılan çalışmalara göre menopoz için ortalama yaş 51 olarak bulunmuştur [48, 51, 52]. Ülkemizde kadınlarda menopoz yaşı ortalama 45-49 yaş olarak bulunmuştur [53]. Menopoz yaşı; gebelik sayısı, menarş yaşı, alkol tüketimi, fiziksel özellikler, ırk, sosyoekonomik durum, oral kontraseptif kullanımı, eğitim, coğrafi yerleşim durumu ile ilişkili değildir [54, 55]. Prematür ya da erken menopoz 40 yaş öncesinde görülen menopoz olup, %1 oranında

görülebilmektedir. Daha önce hiç doğum yapmamış, zayıf, sigara kullanan, kemoterapi alan kadınlarla histerektomi sonrası erken yaşta menopoz görülebilir [24, 51, 54]. Öngörülen yaşam süresinin zamanla artması ile kadınların yaşamının ortalama 1/3'ünü postmenopozal dönemde geçirdiği varsayılabılır. Menopoz öncesinden yaşlılık dönemine kadar olan bu uzun postmenopozal dönem kadın ruh ve mental sağlığı açısından önem arz etmektedir.

### **2.1.3. Klimakteriyum**

Bu dönem genel olarak ortalama 45 yaşından 65 yaşına kadar olan süreci kapsayan, premenopoz, fizyolojik menopoz, perimenopoz ve postmenopoz dönemlerini içeren ve kadınların üreme döneminden, over fonksiyonlarındaki gerilemeye bağlı östrojen metabolizmasındaki azalma sonucu üreme yetisinin kaybolduğu dönemdir [55-58].

#### **2.1.3.1. Premenopoz**

Bu dönemde düzensiz adet döngüleri, vazomotor semptomlar, halsizlik, baş ağrısı ve emosyonel değişiklikler gözlenir. Menopoz öncesindeki yaklaşık 2 yıllık dönem olup klimakteriyumun ilk fazı olarak değerlendirilir [55, 56, 59, 60].

#### **2.1.3.2. Perimenopoz**

Perimenopoz; premenopozu, menopozu ve menopozdan sonraki ilk bir yılı kapsayan dönemdir [55, 59, 61].

#### **2.1.3.3. Postmenopoz**

Menopoz sonrası yaşlılık dönemine (65 yaş) kadar geçen 6-8 yıllık süredir [54, 55, 59, 62]. Bu dönemde over fonksiyonları ve üreme tamamen durmuştur.

### **2.1.4. Menopoz tipleri:**

#### **2.1.4.1. Doğal menopoz**

Overdeki foliküllerin tükenmesi ile oluşan fizyolojik bir durumdur [59, 63, 64].

#### **2.1.4.2. Erken menopoz**

40 yaşın altında doğal menopoza girme durumudur. Ayrıca prematür over yetmezliği olarak da isimlendirilir [65]. Etyolojisinde X-kromozomu defektleri, enzim eksiklikleri, folikül uyarıcı hormon reseptöründe genetik mutasyonlar, Perrault Sendromu, Turner Sendromu, Ataxia-telenjektazia, inhibin geni bozuklukları gibi genetik faktörler, enfeksiyonlar, hipotrodizm, çevresel faktörler, otoimmünite, kemoterapi, radyoterapi, radyasyon, küretaj, sık gebelik, uzun süre emzirme, obezite,

rezistans over sendromu, ooferektomi gibi nedenler suçlansa da nedeni tam olarak bilinmemektedir [59, 63, 64].

### **2.1.4.3. Cerrahi menopoz**

Her iki overin cerrahi yöntemlerle alınması sonucu ortaya çıkan, östrojen seviyelerinde hızlı düşmenin olduğu ve menopoz semptomlarının şiddetli olarak gözleendiği menopoz durumudur [61, 66-68].

### **2.1.5. Menopozda Görülen Değişiklikler**

Menopozda, östrojen çekilmesine bağlı kadınların %70-80'inde hafiften ağır düzeye kadar bazı semptomlar görülebilmektedir [69].

Bunlar aşağıda sıralanmıştır.

#### **2.1.5.1. Vazomotor Değişiklikler:**

Menopozda gözlenen en belirgin semptomlar vazomotor değişikliklerdir. Vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyona bağlı sıcak basması ve gece terlemesi belirtileri olur. Sıcak basması genellikle 1-5 dakika süren, gün içinde onlarca kez tekrarlayan, ani, boyundan yüze yayılan kızarıklık ve tüm vücutta artan sıcaklık hissi olarak tanımlanır. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalarda, östrojen düzeyindeki azalmaya bağlı hipotalamustaki termoregülatör merkezin fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [70-76].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda kadınların %64'ünün sıcak basması ve %54'ünün gece terlemesi yaşadığı bildirilmiştir [77]. Şişman kadınlarda, periferde yağ dokusundan aromatisasyon ile elde edilen östrojen sebebiyle östrojen seviyesi zayıf kadınlara göre daha yüksek olduğu için sıcak basması gibi vazomotor semptomlar daha az görülmektedir.[66].

Menopozda sıcak basmalarından başka halsizlik, baş dönmesi, nefes darlığı, baş ağrısı, dikkatsizlik, el ve ayaklarda titreme, karıncalanma ve uyuşma, kulak çınlaması gibi semptomlar da gözlenebilir [78]. Ayrıca menopozdaki kadınlarda, menopozda olmayanlara göre ateş basması, huzursuzluk, uykusuzluk ve terleme gibi şikâyetlerin daha fazla olduğu gösterilmiştir [79]. Bu semptomlar hem doğal hem cerrahi menopozda görülmektedir [80]. Farklı olarak cerrahi menopozda vazomotor belirtiler hemen başlar ve doğal menopoza göre daha uzun sürebilmektedir [54].



### **2.1.5.2. Vulvogenital Değişim ve Seksüel Disfonksiyon**

Menopozla birlikte azalan östrojen seviyelerine ikincil olarak, disparoni, vulva ve vajende kuruluk, vajen epitelinde incelmeye, vajinal kayganlıkta azalma, idrar sıklığında artış ve ağrı, vajinal kaşıntı, cinsel ilgi ve istekte azalma gibi semptomlara sık rastlanır. Vulva, vajen, üretra ve mesanede çok sayıda östrojen reseptörü bulunmaktadır [81-86].

### **2.1.5.3. Psikosomatik ve Psikolojik Semptomlar**

Menopozal dönemde östrojen seviyelerindeki azalma depresyon, çarpıntı, uykusuzluk, gerginlik, çabuk kızama, baş ağrısı, sinirlilik, mastalji gibi semptomlar ile ilişkili bulunmuştur. Bu semptomların şiddet ve çeşitliliği kişisel ve kültürel değişiklikler ile değişkenlik gösterebilmektedir [87]. Postmenopozal dönemde depresif semptomlarda artış olup [88, 89]; menopozda depresyon prevalansı en yüksek seviyede gözlemlenmiştir. 45–55 yaş arası kadınlarda %10 oranında depresyon olup [90]; ülkemizde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde postmenopozal dönemdeki kadınlarda depresyon prevalansı %10,5 olarak tespit edilmiştir [91]. Postmenopozal serbest triptofan seviyelerinde düşme gözlenmiştir. Bu azalma postmenopozal depresyonla ilişkili olup; östrojen replasmanı ile triptofan seviyelerinde artma ve depresif semptomlarda azalma gözlenmiştir [92]. Bundan başka memelerde hassasiyet ve mastalji daha çok perimenopozal dönemde özellikle de erken menopozal geçiş döneminde gözlenir ve son adet kanamasından sonra hızla azalır [87].

### **2.1.5.4. Gastrointestinal değişiklikler**

Gastrik motiliteye östrojen ve progesteronun etkisi gösterilmiştir. Premenopozal süreçte, azalmaya başlayan bu hormonlar sebebiyle gastrointestinal şikâyetler özellikle de kolon spazmı, bağırsak distansiyonu, dispepsi ve konstipasyon şikâyetleri meydana gelmektedir [93].

### **2.1.5.5. Osteoporoz**

Postmenopozal dönemde gözlenen bir diğer değişiklik ise osteoporozdur. Osteoporoz; kemik kitlesinde azalmaya bağlı olarak özellikle vertebra, uzun kemikler ve kalça kemiklerinde kırılma riskinin artmasıdır. Bundan başka, toplam kemik kaybının %75'lik kısmı postmenopozal dönemde gerçekleşir [94, 95].

### **2.1.5.6. Kardiyovasküler Sistem**

Lipit metabolizmasına östrojenin etkisi gösterilmiştir. Postmenopozal dönemde, LDL seviyelerinde artış, HDL seviyelerinde ise azalma gözlenmiştir. Bunun yanında total kolesterol yükselmekte ve koroner kalp hastalığı riski artmaktadır [96].

### **2.1.5.7. Nörolojik ve Bilişsel Semptomlar:**

Beyinde östrojen, progesteron ve testosteron reseptörleri bulunmaktadır. Bunun yanında, periferik damarlarda vazodilatasyonun azalması ve serebral kan akımının azalması, serebral damarlarda tromboz ve ateroskleroz riskinde artış, nöronal gelişim sürecinde etkili olan östrojenin postmenopozal dönemde azalması, buna bağlı sinaptik yoğunluk ve serotonin düzeyinde azalma, beyin kaynaklı nörotropik faktörler ve sinir büyüme faktörlerinde azalma gibi faktörlere bağlı olarak nörokognitif etkilenmeler gözlenebilmektedir [97-102].

### **2.1.6. Hormon Replasman Tedavisi**

Hormon replasman tedavisi, menopoza ile birlikte azalan ve eksilen hormonların takviyesi ya da yerine konması şeklinde yapılan tedavi yoludur. Yukarıda anlatılan menopozal dönemde ortaya çıkan vazomotor değişiklikler, vulvogenital değişiklikler ve seksüel disfonksiyon, psikosomatik ve psikolojik semptomlar, gastrointestinal değişiklikler, osteoporoz, kardiyovasküler sistem, nörolojik ve kognitif semptomlar gibi kadının yaşam kalitesini bozan semptomları azaltmak ya da gidermek için kullanılmaktadır [103]. Bu amaçla, ilk olarak östrojen preparatları 1926 ve 1936 yıllarında çıkarılmış ancak 1960'lı yıllarda klinik kullanıma girmiştir. Ancak bundan 10 yıl sonra östrojen preparatlarının kullanımının artışı ile kardiyovasküler riskler, pulmoner emboli, endometriyum ve meme kanseri gibi durumlarda artış riski gözlenmesi, kullanımda kısıtlılıklara neden olmuştur. Sonrasında östrojen ve progesteron ihtiva eden preparatlar ile yapılan klinik çalışmalarda endometriyum kanser riskinin ortadan kalktığı, meme kanseri riskinde ise ciddi ve anlamlı bir artışın olmadığı gözlenmiştir. Bundan başka östrojen ve progesteron ihtiva eden HRT'nin menopoza sonrası kadınlarda kardiyovasküler ve iskelet sistemi açısından koruyucu etkileri belirlenmiştir [104, 105].

## **2.1.6.1. Hormon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

### **2.1.6.1.1. Östrojenler**

Etinil estradiol, mestranol, östradiol benzoat, östradiol sipriyonat, östradiol valerat, östradiol dipropiyonat, 17 $\alpha$  östradiosülfat, 17 $\beta$  östradiol, östron, östron sülfat, östradioldür.

### **2.1.6.1.2. Progesteronlar**

Klormadion asetat, medroksiprogesteron asetat, megestrol asetat, noretinodrel, noretindron, noretindron asetat, etinadiol diasetat, levonorgestrel, desogestrel, norgestimat, gestodendir.

### **2.1.6.1.3. Östrojen Replasman Tedavisi Uygulamaları**

#### **2.1.6.1.3.1. Oral Yol**

Bu preparatlar, gebe kısrak idrarından üretilen konjuge östrojenlerdir. Ortalama olarak 0,625 mg/gün dozunda kullanılmaktadır [104].

#### **2.1.6.1.3.2. Transdermal Yol**

Bu preparatlar östradiol salan cilt bantlar şeklinde olup 25, 50, 75 ve 100  $\mu$ g/günlük salınım yapan formlardadır. Relatif olarak daha az yan etki, daha yüksek tolerabilite ve daha sabit kan seviyeleri oluştururlar [106].

#### **2.1.6.1.3.3. Vajinal Yol**

Özellikle vulvovajinal değişim ve seksüel disfonksiyon gibi semptomların tedavisinde östrojen preparatları düşük dozlarda 2-3 ayı geçmeyecek sürede vajinal yoldan kullanılabilir [107].

#### **2.1.6.1.3.4. İmplantlar**

Vücutta belli bölgelerde cilt altına yerleştirilirler. Diğer uygulama yöntemlerine göre serum östrojen seviyesini daha yüksekte tutabilmektedir. Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramazlar.

#### **2.1.6.1.3.5. Jel şeklindeki östrojen**

Genellikle 2-3 dakika gibi bir sürede vücut yüzeyine uygulandığında emilen içinde yaklaşık 3 mg estradiol/5 mg jel ihtiva eden preparatlardır [108].

#### **2.1.6.1.3.6. İntranasal yol**

Bu uygulamada 2-3 dakika gibi bir sürede nazal mukozadan emilim yoluyla uygulanan preparatlar kullanılmaktadır.

## **2.1.6.2. Hormon Tedavisinin Kontrendikasyonları**

### **2.1.6.2.1. Kesin Kontrendikasyonlar**

Derin ven trombozu, tromboemboli, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, sebebi bilinmeyen vajinal kanama, gebelik veya gebelik şüphesi, akciğer hastalığı veya akciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, östrojene bağlı neoplazi, göğüs ve endometrial kanser öyküsü olanlar, akut karaciğer hastalığı olanlar [109, 110].

### **2.1.6.2.2. Kullanımında Dikkatli Olunması Gereken Durumlar**

Hipertrigliseridemi, karaciğer hastalığı hikâyesi, safra kesesi taşı, sistemik lupus eritematosus, yeni geçirilmiş myokard infarktüsü, diabetes mellitus, endometriyozis, miyom uteri, multiple skleroz, epilepsi, yüzeysel tromboflebit, varis, migren [111].

## **2.2. Cerrahi Menopoz**

Kadınların menopoza girmeden önce geçirdikleri her iki overin, histeroktomi ameliyatıyla birlikte ya da sadece bilateral salpingo ooforektomi (BSO) operasyonu ile çıkarılması sonucu oluşan menopoz şekline cerrahi menopoz denilmektedir [112-114]. Histeroktomi ve ooforektomi birçok ülkede kadınlara en sık yapılan ameliyatlardan biridir. Cerrahi menopozda, menopozal semptomlar daha şiddetli ve daha sık gözlenir. Bunun nedeni cerrahi menopozda doğal menopozun aksine vücut kompensasyonuna izin verilmeden ani ve daha hızlı bir östrojen ve foliküler kayıp gerçekleşmesidir [59, 115].

## **2.3. Östrojen ve Bilişsel İşlevler**

Literatürde östrojenin bilişsel işlevler açısından yararı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda özellikle kelime hafızası üzerindeki etkisi dikkat çekmektedir [116, 117]. Bilişsel işlev bozukluğunun birçok nöropsikiyatrik hastalık, travma, enfeksiyon temelli etyolojik faktörleri mevcuttur. Bunlar arasında en yaygın görülenlerden birisi Alzheimer hastalığıdır. Kadınlarda göreceli olarak üç kat daha fazla Alzheimer hastalığı görülmektedir. Bu göreceli fazlalıkta şüphesiz ki östrojenin payı büyüktür. Önceki çalışmalarda, östrojenin nörofibriller yumaklarda bulunan amiloid P maddesinin serum konsantrasyonunu düşürdüğü ve bu madde kaynaklı oluşan serebrovasküler toksisiteye ve oksidasyon nedenli nöronal hasara karşı koruyucu olduğu, nöronal gelişim ve sinaps sayısında artışı sağladığı gösterilmiştir [97-102].

#### **2.4. Beyin Türevli-Nörotrofik Faktör (BDNF)**

BDNF beyindeki en önemli nörotrofik faktörlerden biridir ve çoğunlukla nöronlarda sentezlenir. BDNF'nin en çok serebral korteks ve hipokampusta lokalize olduğu gösterilmiştir [118-120]. Özellikle yaşamın erken dönemlerinden başlayarak nörogenez, nöron proliferasyon ve migrasyon, akson ve dentrin dallanması, sinaptik ileti, nöronal uyarılma, sinaps modülasyonu, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin uyarılması ve salınması, sinaptik formasyon, beyin plastisitesinde özellikle öğrenme gibi aktiviteye bağlı, nöron sağkalımı ve korunumunda önemli fonksiyonları vardır [121, 122]. Hücre içi sinyal yolları yoluyla ya da nöron çekirdeğine girerek doğrudan transkripsiyonu etkilediği [122], nöronal devrelerin yeniden şekillenmesi ve sinaptik plastisitedeki rolleri gösterilmiştir [123-126]. BDNF özellikle nöron hasarında koruyucu olarak gösterilen maddelerin üretim ve salınımında artışı tetikleyerek nöron hasarına karşı koruma sağlamaktadır [127]. BDNF, hem presinaptik hem de postsinaptik işlevlere sahiptir, nöron zarındaki etkisini özellikle TrkB reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. Beyinde bu reseptör miktarının kognitif düzey, yaş, antidepresan tedavi, stres, beyin hasarı gibi faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir [122, 128, 129]. Nörotransmitter salınımını, sinaptik veziküllerin integral membran proteini olan sinaptofizini up regüle ederek düzenler [130]. BDNF, akson ucundaki sinaptik veziküllerden nörotransmitter salınımı için zorunludur [131]. Ayrıca kök hücre farklılaşması ve surveyinde (canlılığı) de görevlidir [132]. Bir başka açıdan nöron sürekliliği nöron aktivitesi, ilgili nöron çevresindeki sinaps yapısı ve nörotrofik destekle ilişkilendirilmiştir. Bu faktörlerdeki eksiklik apoptoza meyli artırmaktadır [133, 134]. BDNF'nin apoptoz oluşumunu dolaylı olarak Bcl2'nin ekspresyonunu artırarak önlediği gösterilmiştir [133]. Bunun yanında öğrenme ve bellek fonksiyonu açısından önemli olan, uzun dönemli potensiyasyon diye tanımlanan beyinin başta hipokampus olmak üzere çeşitli bölgelerinde olduğu gösterilen öğrenme ve hafıza ile ilişkili sinaps güçlenmesi için de belli düzeylerde BDNF gerekliliği gösterilmiştir [135]. BDNF, uzun süreli bellek oluşumu için gereken yollarda aktif olarak yer alır [136, 137]. Nöron aktivitesi ile korele olarak BDNF üretim ve salınımında artış gözlenmiştir. Nöron aktivitesi uyaran ile ilişkilidir, uyaran yetersizliğinde nöron aktivitesi kaybı, BDNF düzeylerinde azalma ve apoptoz gözlenir [123]. BDNF kan beyin bariyerini geçebilmektedir [138]. Santral sinir sistemindeki BDNF düzeyleri ile

serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı derecede korelasyon saptanmıştır [139]. Bundan başka stres maruziyetine cevap olarak BDNF seviyelerinde azalma sinaptik fonksiyon kaybına neden olabilmektedir.

## **2.5. Anneksin 5**

Anneksinler, kalsiyum bağımlı fosfolipid bağlayıcı suda çözünebilir birçok organ, doku ve hücre tipinde dağılmış durumda olan bir protein ailesidir [25]. Hücreler haberleşme, apoptozis ve inflamasyonun birbirinden farklı kısımlarının regülasyonunda bir sitokin gibi görev almaktadır. Ayrıca anneksin 5'in, fosfolipaz A2 ve protein kinaz C inhibisyonu, fosfolipid membranda kalsiyum kanal formasyonu ve kan koagülasyonunda inhibisyon gibi fonksiyonları mevcuttur [140-143].

Anneksin 5, apoptoz sürecinde proinflamatuvar aktivite ve inflamasyonun inhibisyonunda görevli olan güçlü ve seçici bir antiinflamatuvar ajandır [26-29].

Hayvan çalışmalarında anneksin 5'in rat hipofiz bezinin ön bölgesinde ekspresyon olduğu ve bu bölgede farklı hipofiz hücre tiplerindeki dağılımı gösterilmiştir [144, 145]. Anneksin 5'in ön hipofizdeki dağılımı özellikle gonadotropik hücrelerde gösterilmiştir [144, 146, 147]. Bundan başka ön hipofizde artmış anneksin sekresyonu, artmış GnRH sekresyonu ile ilişkili bulunmuştur [146, 148]. Bu durumun anneksinin protein kinaz C aracılığıyla ve LH  $\beta$  subunitinin ekspresyon artışı tarafından sağlandığı gösterilmiştir [149].

Kognitif yıkımın demonstratif olarak gözlemlendiği Alzheimer hastalığının hayvan modellerinde hem beyinde hem de kan plazmasında anneksin 5 seviyelerinde yükseklik gözlemlenmiştir. Demansta anneksin 5 yükselmesi A $\beta$ 42'nin birikimi ile aynı zamana denk gelmektedir [150]. Anneksin 5'in apoptozise karşı savunmaya yönelik etkisi bildirilmiştir. Anneksin A5 amyloid gen proteinlerin, amiloid polipeptidler ve  $\alpha$ -sinükleinin toksisitesini azaltmada rol oynamaktadır [30].

Bundan başka anneksin 5 Ca'a bağlandığı için Ca nedenli hasara da engel olmaktadır. Ayrıca Alzheimer hastalığı için anneksin 5 umut verici bir marker olarak bildirilmiştir.[151].

## **2.6. Oksidatif Metabolizma**

Serbest radikal, bir veya birden çok çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Negatif, pozitif yüklü ya da yüksüz olabilirler. İnsan vücudunda en sık olan serbest radikal moleküller oksijen (O<sub>2</sub>) olarak bilinir, yaygın olarak da hidrojen

peroksit ( $H_2O_2$ ), süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ) ve hidroksil radikali ( $OH^-$ ) şeklinde bulunur [152]. Kararsız bir yapıya sahip olan bu oksidan moleküller diğer moleküller ve hücrenel bileşenler ile kolaylıkla elektron alışverişine girebilir ve kararlı hale geçmek isterler [153, 154]. Bu etkileşim ise kontrolsüz olarak hücre zarında ve organellerinde peroksidasyon hasarı yoluyla lipit, protein, DNA yapısını ve enzim aktivitelerini bozarlar [154, 155]. Bu reaktif moleküllerin kısa yarı ömürleri nedeniyle tespitleri de zordur [153].

### **2.6.1. Serbest Radikal Kaynakları**

Serbest radikal kaynakları endojen ve eksojendir. Endojen kaynaklılar; mikrozomal ve mitokondrial elektron transport zinciri [156], prostaglandin sentez yolağı [157] oksidan enzimler (ksantin oksidaz, indolamin dioksijenaz, triptofan dioksijenaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz, monoaminoksidaz) [158], nötrofil, monosit ve makrofajlar, eozinofiller, endotelyal hücreler, otooksidasyon reaksiyonlarıdır. Eksojen kaynaklılar ise; doymamış yağ asitleri ve hayvansal proteinler bakımından zengin, sebze ve meyve bakımından fakir beslenme, obezite, aşırı demir ve bakır alımı, gıdaların uygun olmayan koşullarda hazırlanması ve saklanması, alkol, iyonize radyasyon, hava kirliliğı, sigara, asbest, pestisitler gibi kirleticiler, güneş ışığı, stres, adriamisin, asetaminofen olarak bilinmektedir.

### **2.6.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri**

Hücrelerde bulunan lipit, protein, karbonhidrat ve DNA gibi hücrenel temel yapıtaşları serbest radikallerce farklı düzeylerde oksidatif hasara maruz kalabilmektedir. Hücrelerin çeitli kısımlarında (endoplazmik retikulum, mitokondri, plazma membranı, peroksizom ve sitozol) oksijen oksidatif enzimlerce süperoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Bu anyon ise SOD katalizörlüğüyle hidrojen peroksit çevrilmektedir [154]. Bu reaksiyon dizgesi hücre hasarı ile neticelenmektedir.

### **2.6.3. Serbest Radikallerin DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri**

Hücrelerimizdeki DNA'nın bir günde yaklaşık 103 defa oksidatif strese maruz kaldığı gösterilmiştir [159]. Ayrıca bu radikaller DNA'da mutasyon meydana getirebilirler. Oksidan ve antioksidan mekanizmaların etkileri ile DNA stabilizasyonunu korusa da çok düşük düzeylerde hasar oluşabilmektedir [159, 160]. Hidrojen peroksit, zarlardan kolayca geçerek hücre nükleusuna girebilir ve DNA hasarına bunun neticesinde de hücre ölümüne yol açabilir. Bundan başka hidroksil radikali, deoksiribozlarla ve

bazılarla reaksiyona girebilir. DNA hasarında metilasyon, depurinasyon, oksidasyon ve deaminasyon gibi reaksiyonlar ön plandadır. Bazı reaktif ürünlerin [Nitrik oksit ( $\text{NO}_2$ ), peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ), dinitrojen trioksit ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ) ve nitrik asit ( $\text{HNO}_3$ )] mutajenik etkileri gösterilmiştir. Bu hasarlanmalar ve mutasyonlar kanser oluşumu ve yaşlanmada etken olarak gösterilmiştir [153, 161, 162].

#### **2.6.4. Serbest Radikallerin Membranların Lipitlerine Etkileri**

Hücre ve hücre içi organellerin membranları serbest oksijen radikali maruziyeti ile lipit peroksidasyonuna maruz kalabilmektedir. Özellikle bu zarlarda yerleşik durumdaki glikolipid, fosfolipid, sterol ve gliserid yapısındaki poliinsatüre yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona neden olmaktadır [163]. Bu peroksidasyon hasarı geri dönüşümsüzdür. Hidroksil fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi indükleyerek araşidonik asit oluşumuna neden olmaktadır. Araşidonik asit ise lipit peroksidasyonunu başlatan hidrojen atomunun salınmasına neden olabilmektedir. Hücre zarındaki fosfolipitlerin peroksidasyon hasarına maruz kalması membran akışkanlığında ve permeabilitede bozulmaya yol açmaktadır. Bu sayede hücreye anormal  $\text{Ca}^{+2}$  girişine yol açılarak hücre fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkmaktadır. Bu süreç vücutta hücrenin olduğu her yerde oluşabilmektedir [160, 164].

#### **2.6.5. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri**

Hücre zarındaki proteinlerin serbest radikaller ile reaksiyonları hücre zarındaki reseptör fonksiyonlarında, enzimatik ve nörotransmitter aktivitede bozulmaya neden olabilir [165]. Aminoasit tipine bağlı olarak serbest radikal hasarı değişiklik gösterir. Özellikle proteinlerdeki sülfidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu aminoasitlerin modifikasyonu, proteinlerin fragmantasyonu, proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmaları gibi reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir [165]. Bundan başka fenilalanin, tirozin, triptofan gibi doymamış yapıları aromatik aminoasitler ve sistein, sistin gibi sülfürü aminoasitler oksidatif stres ve serbest radikal hasarına karşı daha da hassasiyet gösterirler. Oksidatif stres kaynaklı sözü edilen değişiklikler proteinlerde dolaylı olarak da hücre, doku ve organ fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilmektedir [165].



### **2.6.6. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri**

Karbonhidratların oksidatif hasara maruziyeti çok sayıda sık görülen hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklar; diabet, katarakt, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon, Behçet hastalığı, psöriazis, enflamatuar eklem hastalıkları gibi hastalıklardır. Özellikle hidrojen peroksitin monosakkaritlerin oksidasyonunu ve hyalüronik asidi parçalayarak oksidatif hasarı başlattığı gösterilmiştir [164, 166, 167].

### **2.6.7. Antioksidanlar**

Reaktif serbest radikallerin etkilerinden koruyucu olan maddelere antioksidanlar denir [154]. İnsan organizmasında hücre içi antioksidan olarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon s-transferaz enzimleri, hücre dışı ve nonenzimatik olarak ise E ve C vitamini, karotenler, flavonoidler, ürik asit ve taurin, bilirubin, transferrin, seruloplazmin, albumin, haptoglobulin, karoten ve  $\alpha$ -1 antitripsin görevlidir [154, 168]. Antioksidanlar ile oksidanlar arasında bir denge mevcuttur. Bu dengenin bozulması oksidan strese, hücre işlev bozukluğu ve doku hasarına neden olmaktadır [154].

#### **2.6.7.1. Enzimatik Antioksidanlar**

##### **2.6.7.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

Vücutta yaygın olarak bulunan bir metalloproteinaz enzimidir. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Lipid peroksidasyonunun önlenmesinde ve oksidatif hasardan korunmada önemli görevleri vardır. Bundan başka fagositotik aktivite sırasında bakterilerin yok edilmesinde görev alır. Radyasyonun iyonizan etkilerine karşı hücreyi ve DNA'yı korur [154, 169-171].

##### **2.6.7.1.2. Glutatyon Peroksidaz (GPx)**

Sitozolda bulunan, membran lipidleri ve hemoglobini oksidatif hasara karşı koruyan, SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksitin, yağ asidi hidroperoksitlerinin indirgenmesinde görevli ve yapısında selenyum içeren bir enzimdir. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. E vitamininin yetersiz kaldığı durumlarda membranın peroksidasyonunu önlemede görevleri vardır. Eritrositlerde oksidan strese karşı gösterilmiş en etkili antioksidan mekanizma GPxtir. Solunum patlaması reaksiyonları sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin hasarlanmasını önler. GPx aktivitesindeki azalma hidrojen peroksidin seviyelerinde artış ve hücresel hasar ile ilişkilendirilmiştir [153, 172-174].

### **2.6.7.1.3. Glutasyon-S-Transferazlar (GST)**

Vücuda giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda, araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri gibi lipit hidroperoksidlere karşı korumada işlevleri mevcuttur [153, 175]. Kanserojenik ve mutajenik etkili zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda işlevleri gösterilmiştir [153]. Bunlardan başka serum GST konsantrasyonu hepatoselüler hasarı gösterme açısından AST ve ALT'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.

### **2.6.7.1.4. Glutasyon Redüktaz (GR)**

Hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında oluşan okside glutasyonu, glutasyonun tekrar kullanılması için redükte glutatyonla dönüştüren enzimdir [176].

### **2.6.7.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz**

Elektron transport sistemindeki sitokrom oksidaz enziminin oluşan süperoksit radikalının suya dönüşmesinde etkilidir.

### **2.6.7.1.6. Katalaz (CAT)**

Hidrojen peroksidi ( $H_2O_2$ ) suya ve oksijene parçalayan enzimdir.

## **2.6.7.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri**

### **2.6.7.2.1. Glutasyon (GSH)**

Glutatyonda bulunan sisteinin tiyol grubu sayesinde glutasyon antioksidan özellik kazanır. Glutasyon, hücre içinde bulunan reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Oksidatif hasara karşı koruyucudur. N-asetil sistein hücre içinde sisteine dönüşerek GSH üretimini artırır [176].

### **2.6.7.2.2. Vitamin C (Askorbik Asit)**

Süperoksit ve hidroksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları inaktive eder. Antiproteazları oksidan maddelerin zararlı etkilerine karşı korur [175, 177].

### **2.6.7.2.3. Vitamin E ( Alfa-tokoferol)**

Membranlardan zengin hücre kısımlarında yüksek düzeyde yerleşik çok güçlü bir antioksidandır. Membralarda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini oksidatif hasara karşı korur ve lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Etkisi askorbik asit ile potansiyelize olur [178].

#### **2.6.7.2.4. Vitamin A (Beta Karoten)**

Yağda çözünen bir vitamindir. Peroksit radikalleri oluşumunu engeller, özellikle öncülü olan beta karoten serbest radikallere direkt etkilidir [175, 177].

#### **2.6.7.2.5. Seruloplazmin**

Plazmada aktivite gösteren önemli bir akut faz proteini ve antioksidandır. Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın ferooksidaz aktivitesi göstererek inhibe eder [163].

#### **2.6.7.2.6. Melatonin (MLT)**

Melatonin lipofilik bir antioksidandır. Lipofilik yapısı sayesinde kan beyin bariyerini geçebilir. Bunun yanında bütün hücre organelleri ve çekirdeğe girebilir. Bu sayede geniş bir dağılımla antioksidan aktivite gösterir. Antioksidan özelliğini en çok OH radikalini ortadan kaldırarak göstermektedir. Kanseri etyolojisinde gösterilmiş olan safrolün DNA'yı hasarlama etkisine karşı koruyucudur. Yaş ile birlikte melatonin üretiminde azalma olur [153].

#### **2.6.8. Total Antioksidan Status\Seviye (TAS)**

Kandaki antioksidan aktivitesinin saptanmasındaki en değerli veri TAS'tır. Yukarıda bahsedilen antioksidan mekanizmaların tek tek ölçümü yerine bu yöntem o durumdaki net sonucu vermektedir. Çeşitli nedenlerden dolayı bu bireysel antioksidan mekanizmalarda azalma ve aksama olabilmektedir ancak kompensasyon mekanizmaları sayesinde bir antioksidan azalırken diğer bir antioksidanın artışı bu azalmanın etkilerini giderebilmektedir. Bu şekilde TAS ölçümü sayesinde yanlış sonuçlar elde etmenin önüne geçilmiş olur [159, 179].

#### **2.6.9. Beyin ve Oksidatif Metabolizma**

Oksijen tüketimi ve oksijene maruziyet beyin dokusunda oldukça fazladır. Beyinde kolayca peroksitlenebilen fosfolipitlerin yüksek oranda bulunması ve nöronal hasarın geri döndürülmemesi ve göreceli olarak antioksidanlardan fakir olması gibi nedenlerden dolayı serbest radikal hasarına duyarlılık daha fazladır. Beyinde özellikle travmatik hasar ve iskemi durumlarında serbest oksijen miktarı artar. Bu nedenlerden dolayı oluşan serbest radikal hasarı ikincil olarak beyin dokusunda bakır, demir, manganez gibi metallerin birikimine bu da tekrar serbest radikal oluşumuna neden olur [180]. Katekolamin metabolizması, vücutta serbest radikal üretiminin en önemli

kaynaklarındandır. Göreceli olarak bazal gangliyonların katekolamin fazlaca bulundurması, serbest radikal hasarı nedeniyle beyinde en fazla etkilenen bölge haline getirmektedir [181-183].

#### **2.6.10. Oksidatif Stres ve Psikiyatrik Bozukluklar**

Psikiyatrik bozukluklar ve oksidatif stres ilişkisi açısından pek çok çalışma literatürde yerini almıştır. Şizofreni, bipolar bozukluk, otistik spektrum bozukluğu, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, anksiyete bozukluğu, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu, bu hastalıkların remisyon süreçlerinde dahi bu dengesizliğin devam edebildiği, bazı tedavilerle azalıp bazıları ile arttığına dair kanıtlar gösterilmiştir [184-192]. Psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezinde oksidatif stres nöron hasarlanmasına özellikle de membran hasarına yol açması nedeniyle ilişkilendirilmiştir. Bundan başka yukarıda belirtildiği gibi dopamin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin serbest radikal oluşumu ile ilişkisi ve aynı zamanda bu nörotransmitterlerin psikiyatrik bozuklukların etyolojisinde etkili olabildiği bildirilmiştir. Psikiyatrik bozuklukların birçoğunda oksidatif dengesizlik olduğu gösterilmiştir.

#### **2.6.11. Nörodejeneratif Hastalıkların Patogenezinde Oksidatif Stresin Rolü**

Yukarıda bahsi geçen hastalıklar ve oksidatif stres ilişkisindeki gibi birçok nörodejeneratif hastalık etyopatogenezinde oksidatif ve nitrozatif stres rol oynar. Yaşlanma serbest oksijen radikalleri ve nitrojen radikallerinin nöronal membranlarda hasar oluşturup oksidatif ve nitrozatif strese yol açması olarak tanımlanır. Yaşlı populasyonda bu oksidatif ve nitrozatif stres artışı kognitif ve motor performansta düşüş ile ilişkilendirilmiştir [193].

#### **2.6.11. Bilişsel İşlevler ve Oksidatif Stres Hipotezi**

Kognitif yıkımın en sık olarak gözleendiği hastalıkların başında gelen Alzheimer Hastalığı patogenezinde etken olarak beyinde Amiloid beta (A $\beta$ ) ve amiloid prekürsör protein (APP) gibi maddelerin birikimi gösterilmiştir. Oksidatif stres etkisi ile A $\beta$  oluşumunu, APP seviyelerinde artış gösterilmiştir. Bu maddeler nöronların içinde hiperfosforile tau nörofibriler yumak oluşumunu artırmaktadır. Bu süreçler oksidatif stresin daha fazla artışı ve daha fazla nöron yıkımı yoluyla ilerleyici kognitif fonksiyon kaybı neden olarak, demans ve AH tablosunu neden olur [194].

## **2.6.12. Östrojenin Oksidatif Sistem Üzerindeki Etki Mekanizması ve Östrojen Replasman Tedavisinin (ERT) Önemi**

Östrojenin antioksidan etkisi vazoprotektif etkisinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır [195]. Östrojen östradiol (E<sub>2</sub>) reseptörü üzerinden etki etmektedir. E<sub>2</sub> reseptörleri üreme organları çeşitli dokular özellikle vasküler duvarda yerleşiktir. Östrojen için damar yapıları da hedefdir. Çalışmalarda 17 β-östradiol'ün vasküler düz kas hücrelerinde, angiotensin-II ile aktive olan serbest radikal üretimini engellediği gösterilmiştir. Östrojenin kardiyovasküler riski azaltmadaki rolü oksidatif stresi azaltıcı etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli serbest radikaller örneğin hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikali direkt olarak endotelial disfonksiyona, proliferasyona ve vasküler düz kas hücrelerinde apoptozise neden olmakta, ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Bu ters etkiler östrojen destekli NO molekülü ile dengelenmeye çalışılmaktadır [195]. Ayrıca östrojenin serbest radikal türlerinin üretimini azalttığı ve böylece oksidatif stres oluşumuna engel olduğu gösterilmiştir [39, 40]. Bundan başka östradiolün, doğal antioksidan enzimlerin aktivitelerini stimüle edici etkisinden dolayı antioksidan ve serbest radikal toplayıcı görevi de mevcuttur [41, 42].

## **2.7. Bilişsel İşlevler ve Değerlendirilmeleri**

Bilginin işlendiği süreçlere bilişsel işlevler denilmektedir. Bilişsel süreçlerin yerinde işlemesi için bilginin “girdi”, “depolama”, “işleme (sıralama, birleştirme, veriler arasında ilişki kurma)” ve “çıktı” gibi kısımlardan geçmesi gerekmektedir. Anlama, algılama, hayal kurma, dikkat, bellek, problem çözme, sıralama, planlama, konuşma akıcılığı, emosyonların oluşması gibi yetilerin herbiri bilişsel işlevdir [196]. Bilişsel işlevlerin özellikle de belleğin oluşması prefrontal korteks ve temporal lobla, bilginin kodlanması limbik sistemle, depolanması korteksle, bilginin geri çağırılması prefrontotemporal bölge ile ilişkili bildirilmiştir [196, 197]. Bunun yanında amnestik sendromda da bu ve bu bölgelere yakın olan hipokampus, amigdala, dentat girus, mamiller cisim ve talamus dorsomedial nukleusu gibi alanlardaki lezyonlar suçlanmaktadır. Ayrıca anlık belleğin kısa ve uzun süreli belleğe aktarılmasında aksamalar gözlenir. Frontal lob ise yürütücü işlevler ve hatırlamanın nasıl olacağı ile ilgili kısımdır. Bu beyin bölgeleri ve bilişsel süreçler birbirinden ayrı değil aksine tamamen birbiri ile koordineli ve birlikte çalışmaktadır [198].

Bilişsel işlevlerde; dikkat, hafıza (bellek) ve yürütücü işlevler en önemli komponentlerdir. İnsan her an çeşitli uyarılara maruz kalmaktadır. Bu uyarılardan gerekli olanlar kadar, belki de daha fazla gereksiz ve bilişsel süreçlerimizin cevap vermemesi gereken uyarılar olabilmektedir. Uyarın seçiminde ve eliminasyonunda, uyarana odaklanılmasında en önemli bilişsel komponent dikkattir. Dikkat 3 kısma ayrılmaktadır.

1. Seçici dikkat (belirli bir uyarana odaklanma, belirli bilişsel süreçlerce belirlenmiş görevler için uygunsuz uyarılar arasından uygun uyarıya cevap verme)
2. Bölünmüş dikkat (aynı zamanda iki farklı uyarın için dikkatin paylaşılması)
3. Sürdürülen dikkat (vijilans) (uyarın sürekliliğinde ve dikkatin sürdürülmesi gerektiğinde gösterilen) [199].

Bellek edinilen bilginin kaydedilmesi, depolanması ve geri çağrılmasını ihtiva eden bilişsel komponenttir [200]. Belleğin de kayıt belleği ( yeni bilgilerin hatırlanması), yakın bellek (birkaç saat-gün içinde kaydedilen bilgilerin saklanması), uzun dönem belleği (bilgi dağarcığı kısmı), epizodik bellek (belirli yer ve zamanla bağlantılı bilgilerin hatırlanması), semantik bellek (genel bilgi belleği; doğum tarihi gibi), işlemsel bellek (working memory) [beceri belleği/değiştirilebilir bilişsel süreçler; bisiklet sürmek, derste not almak..vs) parietal korteks ve prefrontal korteks (PFK) 'in özellikle arka-yan bölümü (dorsolateral PFK) ile ilgili olup, bu alanlar bilginin güncel kalmasına yardımcıdır] gibi alt grupları mevcuttur [201]. Yürütücü işlevler, birkaç alt bilişsel sürecin birlikte aktivite göstermesiyle ortaya konan daha kompleks işlevlerdir. Yürütücü işlevler bellek ve dikkat gibi bilişsel komponentlerin yardımıyla öğrenilen bilginin kullanılması, düzenlenmesi, problem çözme ve planlama [202], davranışların başlatılması, durdurulması ve koordine edilmesinde, akıcılık, çalışma belleği, inhibisyon ve mental esneklik [203] gibi süreçlerde görevlidir [204, 205] Yukarıda değinilen bilişsel işlevler, nöropsikolojik bataryalar ve muayeneler ile değerlendirilir. Bu değerlendirme çeşitli nörokognitif yıkım ile giden hastalıkların takibinde ve sağlıklı kişilerde ilerleyen dönemlerde bilişsel bozulmanın gelişip gelişmediğini anlama adına öngörude bulunmak amacıyla da kullanılmaktadır.

### **3. Gereç ve Yöntem**

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine Ekim 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında Erzurum ilinden başvuran, benign nedenler ile bilateral ooferektomi operasyonu olmuş hastalardan, doğal olarak menapoza girmiş gönüllülerden ve sağlıklı gönüllülerden çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre gruplar arası yaş uyumu gözetilerek poliklinik başvuruları sırasında katılım noktasında deyatlı bilgilendirilerek bilgilendirilmiş olur verenler arasından 40'ar kişilik gruplar oluşturularak yapılmıştır.

#### **3.1. Katılımcıların Dâhil Edilme Kriterleri**

- 1) Benign nedenler ile bilateral ooferektomi ameliyatı olmak (over kisti, myoma uteri, tedaviye dirençli menometroraji)
- 2) Doğal menopozlu olmak
- 3) DSM-V'e göre herhangi tanısı olmamak.
- 4) Beck depresyon envanteri, Pittsburgh uyku kalite indeksi, uykusuzluk şiddeti indeksi testlerinden herhangi birinden normal sınırlardan daha yüksek puan almamak.
- 5) Kent-EGY/Porteus labirentleri testi ve standardize mini mental testlerinden herhangi birinden normalin altında puan almamak
- 6) Bu çalışmaya katılmayı kendi rızasıyla kabul etmiş olmak.
- 7) 18 yaşından büyük olmak.
- 8) 55 yaşından küçük olmak.

#### **3.2. Katılımcıların Dışlanma Kriterleri**

- 1) Bilişsel işlevlerin ya da entelektüel düzeyin testleri anlamada yetersiz kalması (mental retardasyon, öğrenme güçlüğü, demans, psikoz... gibi)
- 2) DSM-V'e göre herhangi bir tanı almış olmak
- 3) Beck depresyon envanteri, Pittsburgh uyku kalite indeksi, uykusuzluk şiddeti indeksi testlerinden herhangi birinden hastalık olduğunu düşündüren kesme puanlarından daha yüksek puan almak
- 4) Kent-EGY/Porteus labirentleri testi ve standardize mini mental testlerinden herhangi birinden normalin altında puan almak

- 5) Gebe olanlar veya çocuk emzirenler
- 6) Herhangi bir tedavi alıyor olmak
- 7) Nörolojik herhangi tanı ve hastalığı olmak
- 8) Hâlihazırda dâhili veya cerrahi herhangi (geçirilmiş bilateral ooforektomi operasyonu hariç) bir hastalığı olmak
- 9) Kronik alkol veya madde kullanım öyküsü olanlar
- 10) Birinci dereceden yakınlarında herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olanlar

### **3.3. Veri Toplama Araçları**

#### **3.3.1. Sosyodemografik veri toplama araçları**

##### **3.3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu**

Olguların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, menopoz süresi gibi katılımcıyı tanıttıcı bilgilerin bulunduğu formdur.

#### **3.3.2. Klinik veri toplama araçları**

##### **3.3.2.1. SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorders)**

Görüşmecinin uyguladığı yapılandırılmış klinik görüşmedir ve deneklere /hastalara DSM-V'e göre I. Eksen psikiyatrik bozukluk tanısı koyma amacını taşır. Ciddi psikiyatrik bozukluklar için güvenilirliği yüksektir. Klinik çalışmalarda tanıyı doğrulamak için standart görüşme olarak kullanılmaktadır.

##### **3.3.2.2. Beck Depresyon Envanteri**

Likert tipi bir ölçek olup hastanın son bir haftada hissettikleriyle ilgili soruları kapsamaktadır. Kesme puanı 17 olup Türkçe geçerliği ve güvenilirliği yapılmıştır [206]. Çalışmamızda DSM-V'e göre eksen 1 tanıları dışlamada yardımcı olması ve kognitif performansın depresyon nedeniyle etkilenmesini dışlamak açısından kullanılmıştır.

##### **3.3.2.3. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi**

Bir önceki ayda hastanın uyku kalitesini değerlendiren bir ölçektir. 5 'ten fazla bir global skorun elde edilmesi önemli bir uyku bozukluğuna işaret etmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır [207]. Çalışmamızda DSM-V'e göre eksen-I tanıları dışlamada yardımcı olması ve kognitif performansın uyku bozukluğu ile etkilenmesini dışlamak açısından kullanılmıştır.



### **3.3.2.4 Uykusuzluk Şiddeti İndeksi**

0-28 puan aralığında puanlanıp 10'dan fazla bir puanın elde edilmesi insomniaya işaret etmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır [208]. Çalışmamızda DSM-V'e göre eksen-I tanılarını dışlamada yardımcı olması ve kognitif performansın uyku bozukluğu ile etkilenmesini dışlamak açısından kullanılmıştır.

### **3.3.2.5 IQ Değerlendirilmesi**

Hastaların mental kapasiteleri Kent-EGY ve Porteus labirentleri testi ile değerlendirilmiştir. Böylece genel IQ skoru normal olan kişiler çalışmaya alınmış olarak araştırılan değişkenlerin özgül bilişsel alanlarla ilişkisine bakılmıştır.

### **3.3.2.6 Standardize Mini Mental Test**

En yaygın kullanılan kognitif tarama testidir. En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekân oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. Çalışmamızda erken başlangıçlı demans olgularını dışlamak amacıyla kullanılmıştır.

## **3.3.3. Nörokognitif veri toplama araçları**

### **3.3.3.1 Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (RSÖBT)**

Bir sözcük listesinin 5 kez tekrarlanması ile kaydedilen sözcük sayısı ve farklı bir ikinci liste ardından 20 dakika sonrasında ilk listenin ne kadar hatırlanabildiğini ölçen bir testtir. Türkçe standardizasyonu yapılmıştır [209]. Sözel olan öğrenme ve bellek (anlık bellek, hatırdaki tutma ve geri çağırıp hatırlama) yetisini değerlendirmektedir [210]. Sırası ile 15 kelime birer saniye aralıklarla katılımcının görmeyeceği şekilde okunur ve daha sonra aklında kalanları söylemesi istenir. Hatırlanan kelime sayısı katılımcının anlık belleği ve dikkatin sürdürülebilirliğini değerlendirir. Katılımcının doğru cevap sayısı anlık bellek skoru olarak kaydedilir. Sonraki tekrarlar katılımcının öğrenme yetisini gösterir.

### **3.3.3.2. Kontrollü Kelime Çağırma Testi**

Önerilen bir harfle başlayan (toplamda 3 harf) sözcüklerin 60 saniyelik sürede türetilmesi ile uygulanmaktadır. En sık F, A, S harfleri kullanılır, ülkemizdeki standardizasyon çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır [211]. Değerlendirmede

toplamda hatırlanan sözcük sayısı dikkate alınır. Türetilen kelimeler özel isim, sayı ve aynı kelime kökünden eklerle üretilen kelimeler olmamalıdır. Semantik hafızayı ve karmaşık dikkat işlevlerini değerlendirmek için kullanılmaktadır.

### **3.3.3.3. Sayı Dizisi Testi**

Sözel dikkatin değerlendirilmesi için kullanılır. İki aşaması vardır. İleri sayı menzili bölümünde katılımcıya birer saniye aralıklarla tek rakamlı sayılar okunur, sonrasında aynı sırayla tekrarlaması istenir. Bu bölüm için azami skor 8'dir. Geri sayı menzili bölümünde ilk bölümdeki gibi sayı dizisi okunur ve sayıların katılımcı tarafından tersten aynı sırayla tekrarlaması istenir. Bu bölüm için azami skor 7'dir. Hem ileri, hem de geri sayı menziline birer artan sayıda rastgele rakamlar saniyede bir rakam olacak hızda okunur, bu test için işitsel dikkat gerekir. İleri menzilin ortalama normal skoru 5-7 arasındadır (erişkinler için). İleri menzil kısmı dikkati ölçerken, geri menzil kısmı ileri menzilden farklı olarak, çalışma belleği ve depolama süreçleri eş zamanlı olarak değerlendirilir. Dikkat ve konsantrasyon güçlüğü durumunda her iki bölümde de bozulma gözlenirken, demans hastalarında özellikle testin ikinci bölümü daha fazla etkilenmektedir [212, 213].

### **3.3.3.4 Stroop Renk Kelime Testi**

Zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendirir. Ayrıca algıların birbiri üzerindeki bozucu etkilerini ortaya koyabilir. Stroop testi araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi değerlendirir. Stroop testinde de renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir. Görülen bir yazının okunması çok yerleşmiş, otomatikleşmiş bir eğilim olduğundan, bunun durdurulması daha zordur [212, 213].

Stroop testi renkli kare ya da yuvarlakların rengini söylemenin kelime okumaktan daha uzun zaman aldığı, renk isimlerinin kendi ifade ettiği renkten başka renklerle yazıldığı kelimelerin rengini söylemenin daha da uzun zamanda yapıldığı bulgusuna dayanır. Yarışan cevap eğilimleriyle başa çıkmak, uygunsuz cevap

eğilimini ketlemek, seçici dikkati sürdürmek gibi yetileri kapsadığından frontal lob hasarlarına duyarlıdır.

Bu çalışmada kullanılacak olan Stroop Testi formu, orijinal Stroop Testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur. Victoria Formunda olduğu gibi, Stroop Testi Formu 14.0 cm x 21.5 cm boyutlarındaki dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin "uyarıcı" maddeleridir. Bu uyarıcılar ve bunlara deneğin vermesi gereken tepkiler aşağıda gösterilmiştir.

Stroop Testi Formunda, Victoria Formunda kullanılan mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renkleri ile bu renklerin isimleri kullanılmaktadır. Birinci kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Bu kart, orijinal Stroop Testinin bir özelliğidir. İkinci kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Ancak her kelimenin basımında kullanılan renk, kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır; örneğin, "kırmızı" kelimesi sarı renkte basılmıştır. Bu kart tüm Stroop testlerinin temel uyarıcısı ve en kritik bölümüdür. Üçüncü kartta farklı renklerde basılmış, 0.4 cm çapında daireler bulunmaktadır. Bu uyarıcı Victoria Formundan alınmıştır; orijinal Stroop Testinde bu uyarıcılar kare şeklindedir. Dördüncü kartta ise farklı renklerde basılmış nötr kelimeler ("kadar", "zayıf", "ise", "orta" kelimeleri) bulunmaktadır.

Stroop Testi formu beş bölüm halinde uygulanmaktadır. Bu bölümler ve ilgili kartlar, uygulama sıralarına göre şöyledir: Siyah olarak basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (1. Kart) okunduğu 1.Bölüm; farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (2. Kart) okunduğu 2. Bölüm; renkli basılmış dairelerin bulunduğu karttaki (3. Kart) dairelerin renginin söylendiği 3. Bölüm; renk ismi olmayan nötr kelimelerin bulunduğu karttaki (4. Kart) kelimelerin renklerinin söylendiği 4. Bölüm ve farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu 2. Karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği 5. Bölüm. Stroop Testi formunun uygulanmasında 2. Kart, iki kez kullanılmaktadır.

| <b>Bölümler</b> | <b>Uyarıcılar</b> | <b>Uyarıcı Kartın Kapsamı</b>        | <b>Görev</b>    |
|-----------------|-------------------|--------------------------------------|-----------------|
| 1. Bölüm        | 1. Kart           | Siyah basılmış renk isimleri         | Renk isimlerini |
| 2. Bölüm        | 2. Kart           | Farklı renkte basılmış renk isimleri | Renk isimlerini |
| 3. Bölüm        | 3. Kart           | Renkli basılmış daireler             | Rengi söyleme   |
| 4. Bölüm        | 4. Kart           | Renkli basılmış nötr kelimeler       | Rengi söyleme   |
| 5. Bölüm        | 2. Kart           | Farklı renkte basılmış renk isimleri | Rengi söyleme   |

Stroop Testi formunun bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi süreçleri ölçmektedir. Stroop testinin, frontal lob fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılması konusunda geniş bir görüş birliği vardır.

### **3.3.3.5. İz Sürme Testi**

Bu test dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor-hızı değerlendirir. A bölümünde 1-25 arası noktalar tek sürekli bir çizgiyle birleştirilir, B bölümünde ise değişimli olarak bir harf bir sayı ile birleştirilir. B bölümü aynı zamanda yürütücü işlevlerinde bir göstergesidir. Süre ve hata puanları ile yorumlanır [214, 215]. Testi bitirme süresi ve hatanın artması ölçülen bilişsel işlevlerde bozulmayı düşündürür.

### **3.3.4. Kan Alma İşlemi ve Kan Parametrelerinin Analizi**

Tüm katılımcılardan alınan kan örnekleri serum ve plazma elde etmek üzere antikoagülansız (Becton Dickinson Co. USA) ve antikoagülanlı (EDTA içeren Becton Dickinson USA) marka tüplere alınarak soğutmalı santrifüjde (Hettich 38R, Hettich Zentrifugan Tutlingen Germany) +4 °C' de 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ve plazma örnekleri analiz edilinceye kadar -80°C' de saklandı.

Analizlerin Çalışma yöntemleri; serum BDNF ve plazma Annexin 5 konsantrasyonları katı faz sandwich ELISA yöntemiyle serum BDNF (Human Ray Bio BDNF ELISA KİT Cat No: ELH-BDNF-001) , plazma Annexin 5 (Human eBioscience Annexin V Cat No: BMS252) kitleri kullanılarak üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda, serum TAS ve TOS miktarları ise Rell Assay Diagnostic kitleri kullanılarak ELISA microplate reader (BİO-TEK  $\mu$  Quant USA) cihazında çalışıldı.

### **3.3.5. Etik Kurul Onayı**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi dahili tıp bölüm başkanlığının 18.06.13 tarih 2. oturumu 14 sayılı kararı ile “Cerrahi ve Doğal Menopozun Nörobilişsel İşlevler Serum BDNF, Plazma Annexin-5 ve Oksidatif Stres ile İlişkisi” başlıklı tez önerisi tez çalışması olarak kabul edilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunun 03.07.2014 tarih ve 7 nolu toplantısında “Cerrahi ve Doğal Menopozun Nörobilişsel İşlevler Serum BDNF, Plazma Annexin-5 ve Oksidatif Stres ile İlişkisi” başlıklı tez çalışması görüşülmüş ve B.30.2.ATA.0.01.00/115 onay numarası ile etik kurulca kabul edilmiştir.

### **3.3.6. Verilerin Analizi ve Değerlendirme Yöntemleri**

Analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 programında değerlendirilmiştir. Tüm hipotez kontrolleri  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arası kategorik verilerin sayı, yüzde, homojenlik açısından karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi- kare) uygulanmıştır. Sürekli, numerik değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı shapiro-wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan numerik değişkenlerin; iki grup arasında ortalamalarının karşılaştırılmasında independent sample T testi, 3 ve daha fazla gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Post-hoc analiz için tukey testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan numerik değişkenlerin korelasyonu için normal dağılım gösterenler için pearson korelasyon testi normal dağılmayanlar için spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Bulgularda istatistiksel anlamlılığı olan değerlerde anlamlılığın düzeyini belirtmek için p değeri doğrudan yazılmıştır.

## 4. Bulgular

### 4.1. Sosyodemografik Veriler

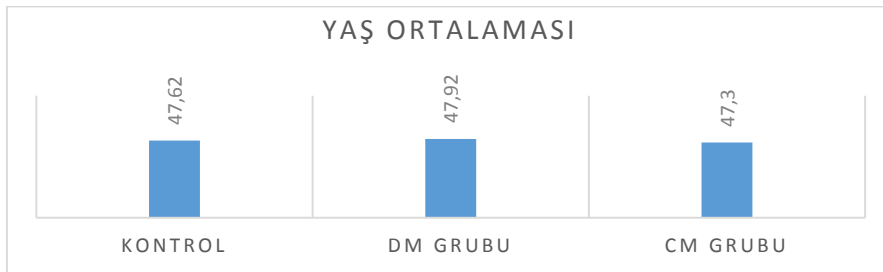
Çalışmaya toplam 143 denek alındı. Deneklerin 3'ü testlere kendi istekleri ile devam etmediler. 20 denek komorbid psikiyatrik tanısı (SCID, Beck Depresyon Envanteri, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, Kent-EGY ve Porteus labirentleri testi, Standardize Mini Mental Test gibi testler ile desteklenerek) olduğu gerekçesiyle çalışmadan dışlandı, bu kişilerden 10 tanesinde ek olarak fiziksel hastalık tanısı mevcut idi. Sonuçta 40 sağlıklı kontrol kadın, 40 cerrahi menopoza geçirmiş kadın ve 40 doğal olarak menopoza girmiş kadın olmak üzere 120 denek çalışmayı tamamladı.

Kontrol grubunun yaş ortalaması  $47,62 \pm 1,19$ , CM grubunun yaş ortalaması  $47,30 \pm 1,44$ , DM grubunun yaş ortalaması  $47,90 \pm 1,5$ 'idi. Yaş ortalamaları gruplar arasında istatistiki açıdan birbirinden farklıydı (Tablo 1). One-way ANOVA testi uygulandı, istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

Tablo 1. Grupların yaş ortalamalarına göre karşılaştırılması

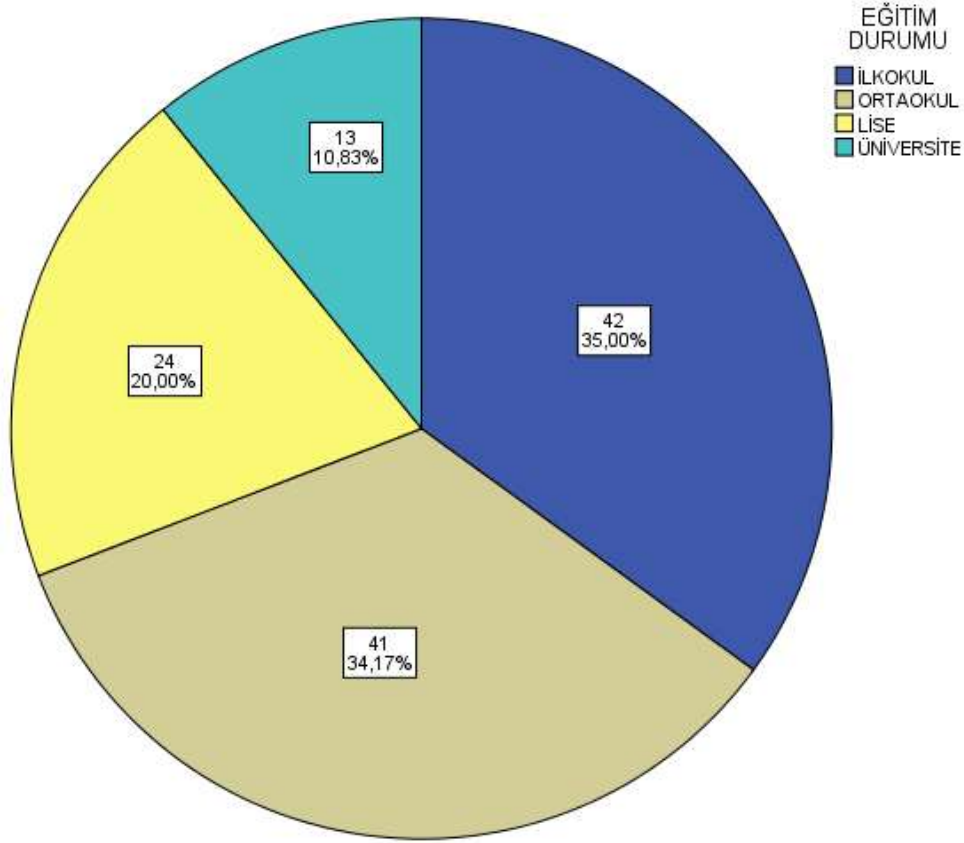
| YAŞ      |                  |               |
|----------|------------------|---------------|
| Kontrol  | $47,62 \pm 1,91$ | $p^* = 0,128$ |
| CM grubu | $47,3 \pm 1,43$  |               |
| DM grubu | $47,92 \pm 1,45$ |               |
| Toplam   | $47,61 \pm 1,38$ |               |

\* One-way ANOVA testi uygulandı



Şekil 1. Grupların yaş ortalamalarına göre karşılaştırılması

Toplam katılımcıların eğitim durumu; ilkokul mezunu 42(%35), ortaokul mezunu 41(%34,2), lise mezunu 24(%20), üniversite mezunu 13(%10,8) kişiydi (Şekil 2).



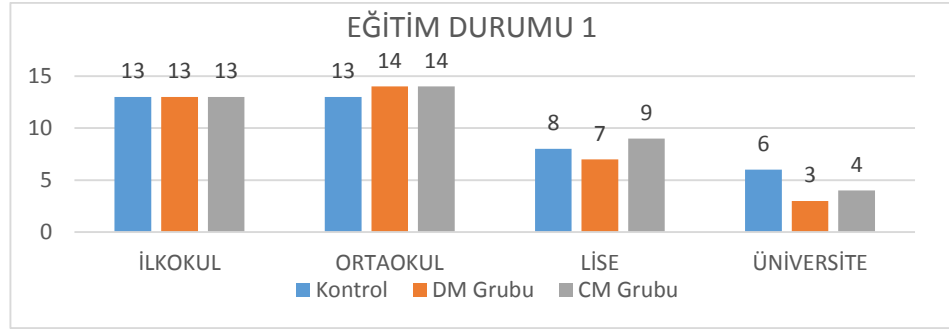
Şekil 2. Toplam katılımcıların eğitim durumu

Kontrol grubu için eğitim durumu; ilkokul mezunu 13(%32,5), ortaokul mezunu 13(%32,5), lise mezunu 8(%20), üniversite mezunu 6(%15) kişiydi. CM grubu için eğitim durumu; ilkokul mezunu 16(%40), ortaokul mezunu 14(%35), lise mezunu 7(%17,5), üniversite mezunu 3(%7,5) kişiydi. DM grubu için eğitim durumu; ilkokul mezunu 13(%32,5), ortaokul mezunu 14(%35), lise mezunu 9(%22,5), üniversite mezunu 4(%10) kişiydi (Şekil 3). Katılımcılar ilkokul, ortaokul, lise-üniversite mezunu olarak üç gruba ayrıldığında (Ki-kare testinin uygulanabilmesi için lise ve üniversite mezunları aynı grupta toplandı) anlamlı bir istatistiksel fark gözlenmedi (Şekil 4) (Tablo 2).

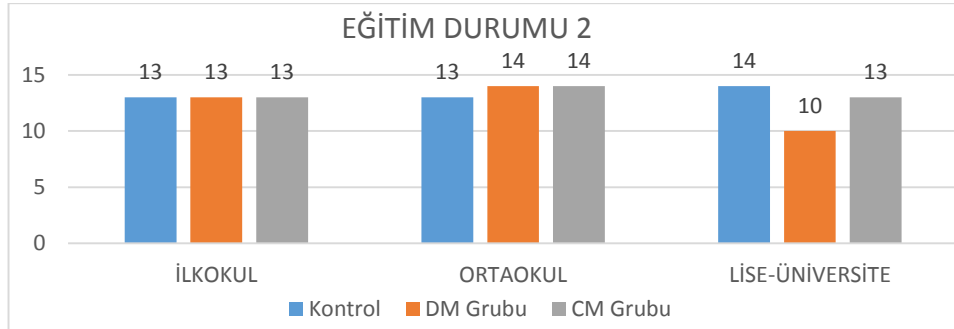
Tablo 2. Gruplara göre eğitim durumu

| EĞİTİM DURUMU    |         |      |          |     |          |      |       |
|------------------|---------|------|----------|-----|----------|------|-------|
|                  | Kontrol |      | CM Grubu |     | DM Grubu |      | p*    |
|                  | n       | %    | n        | %   | n        | %    |       |
| İlkokul          | 13      | 32,5 | 16       | 40  | 13       | 32,5 | 0,881 |
| Ortaokul         | 13      | 32,5 | 14       | 35  | 14       | 35   |       |
| Lise- Üniversite | 14      | 35   | 10       | 25  | 13       | 32,5 |       |
| Toplam           | 40      | 100  | 40       | 100 | 40       | 100  | 120   |

\*Pearson Chi-square testi



Şekil 3. Gruplara göre eğitim durumu 1



Şekil 3. Gruplara göre eğitim durumu 2

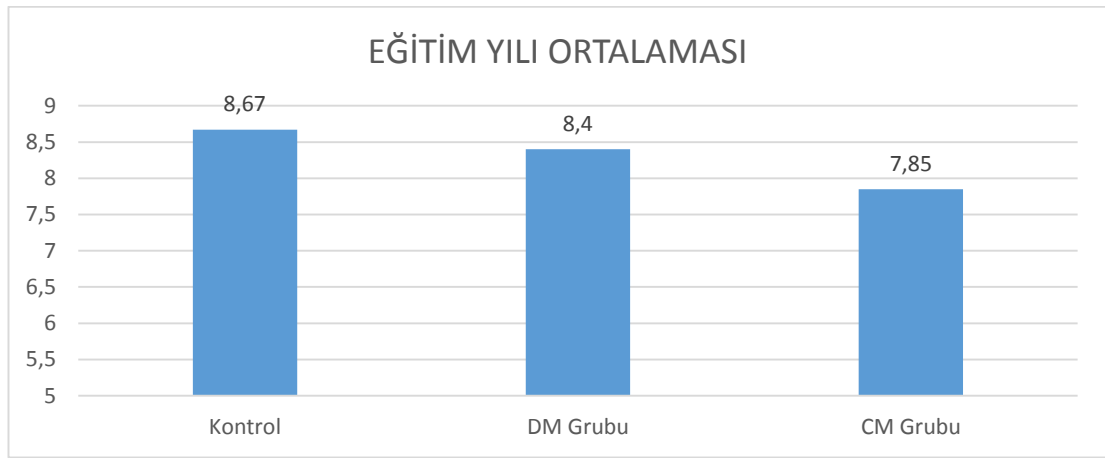
Kontrol grubunun toplam eğitim yılı ortalaması  $8,67 \pm 3,45$ , CM grubunun toplam eğitim yılı ortalaması  $7,85 \pm 3,00$ , DM toplam eğitim yılı ortalaması  $8,4 \pm 3,15$ ' idi. Gruplar arasında ve toplam eğitim yılı istatistiksel olarak benzer bulundu ( $p < 0,506$ ) (Tablo 3).



Tablo 3. Gruplara göre eğitim yılı ortalaması

|          | Eğitim yılı (ort) | Standart Deviasyon | Standart Hata | p*    |
|----------|-------------------|--------------------|---------------|-------|
| Kontrol  | 8,6750            | 3,45215            | ,54583        | 0,506 |
| CM grubu | 7,8500            | 3,00896            | ,47576        |       |
| DM grubu | 8,4000            | 3,15253            | ,49846        |       |
| Toplam   | 8,3083            | 3,20135            | ,29224        |       |

\* One-way ANOVA testi uygulandı.



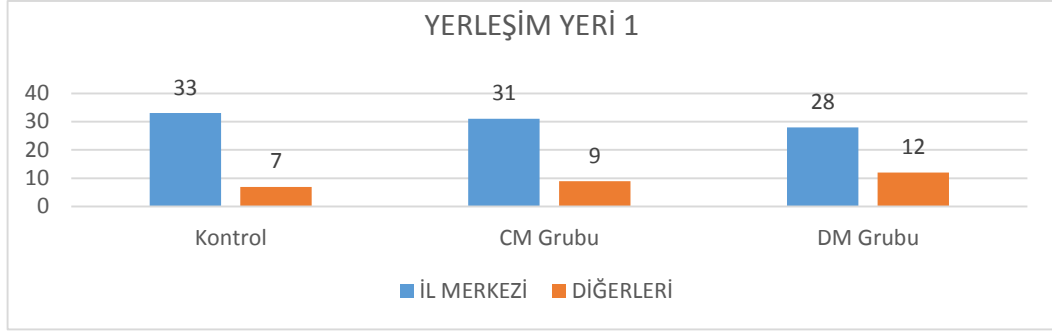
Şekil 5. Gruplara göre eğitim yılı ortalaması

Yerleşim yerleri bakımından gruplara il merkezi, ilçe merkezi ve köy olarak bakıldığında pearson ki-kare testi için uygun grup sayılarına ulaşamadığından il merkezi ve diğerleri şeklinde gruplama yapıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4)(Şekil 6)(Şekil 7).

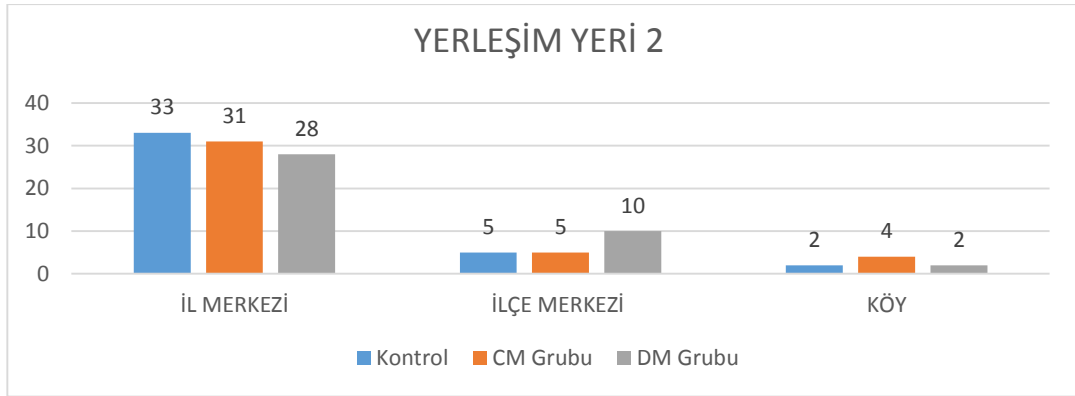
Tablo 4. Gruplara göre yerleşim yeri 1

| YERLEŞİM YERİ 1 |         |      |          |      |          |     |       |
|-----------------|---------|------|----------|------|----------|-----|-------|
|                 | KONTROL |      | CM Grubu |      | DM Grubu |     | p*    |
|                 | n       | %    | n        | %    | n        | %   |       |
| İl merkezi      | 33      | 82,5 | 31       | 77,5 | 28       | 70  | 0,452 |
| Diğerleri       | 7       | 17,5 | 9        | 22,5 | 12       | 30  |       |
| Toplam          | 40      | 100  | 10       | 100  | 40       | 100 |       |

\* Pearson Chi-Square testi

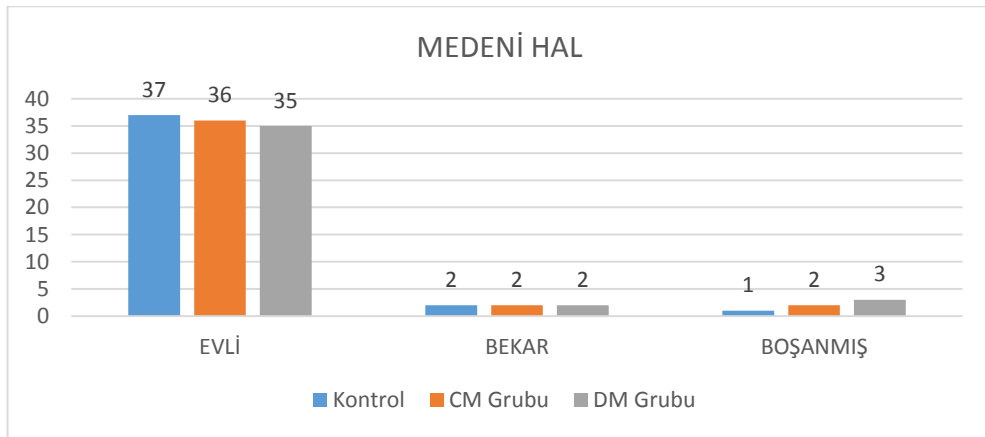


Şekil 6. Gruplara göre yerleşim yeri 1



Şekil 7. Gruplara göre yerleşim yeri 2

Gruplar arasında medeni hal bakımından benzerlik gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak ki-kare testi için alt grupların bazısında yeterli sayıya ulaşamadığından bir p değeri verilememiştir. Kontrol grubu için evliler 37(%92,5), bekarlar 2(%5), boşanmış olanlar 1(%2,5) kişiydi. CM grubu için evliler 36(%90), bekarlar 2(%5), boşanmış olanlar 2(%5) kişiydi. DM grubu için evliler 35(%87,5), bekarlar 2(%5), boşanmış olanlar 3(%7,5) kişiydi (Şekil 8).



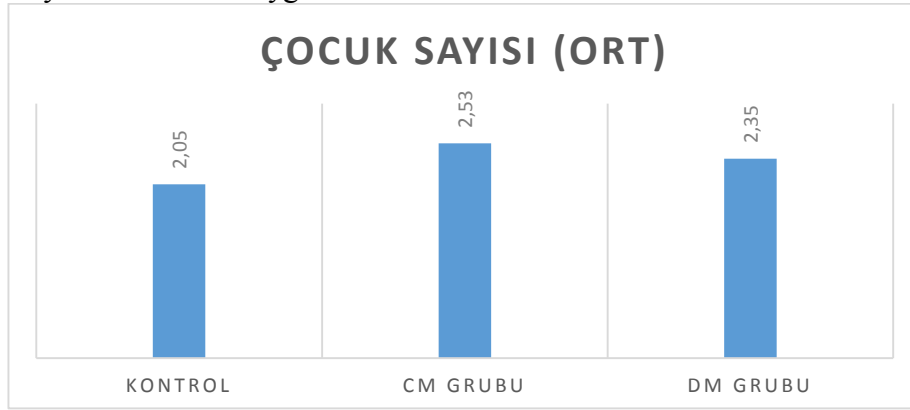
Şekil 8. Gruplara göre medeni hal

Gruplar arasında çocuk sayısı açısından fark yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplara göre çocuk sayısı

|          | Çocuk sayısı<br>(ort) | Standart<br>Deviasyon | Standart<br>Hata | p*    |
|----------|-----------------------|-----------------------|------------------|-------|
| Kontrol  | 2,05                  | 1,13114               | 0,17             | 0,282 |
| CM Grubu | 2,53                  | 1,53569               | 0,24             |       |
| DM Grubu | 2,35                  | 1,33109               | 0,21             |       |
| Toplam   | 2,31                  | 1,34599               | 0,12             |       |

\* One-way ANOVA testi uygulandı.

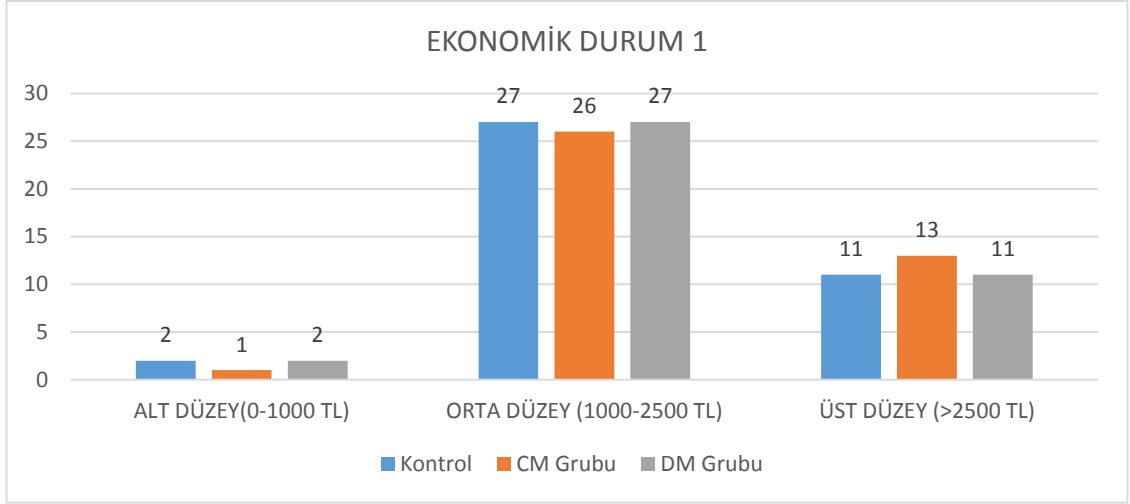


Şekil 9. Gruplara göre çocuk sayısı

Ekonomik durum kontrol grubu için 2(%5) kişi alt düzeyde, 27 (%67,5) kişi orta düzeyde, 11(%27,5) kişi üst düzeydeydi. CM grubu için 1(%2,5) kişi alt düzeyde, 26(%65) kişi orta düzeyde, 13(%32,5) kişi üst düzeydeydi. DM grubu için 2(%5) kişi alt düzeyde, 27 (%67,5) kişi orta düzeyde, 11(%27,5) kişi üst düzeydeydi (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre ekonomik durum 1

| <b>EKONOMİK DURUM 1</b>   |         |      |          |      |          |      |
|---------------------------|---------|------|----------|------|----------|------|
|                           | Kontrol |      | CM Grubu |      | DM Grubu |      |
|                           | n       | %    | n        | %    | n        | %    |
| Alt Düzey(0-1000 TL)      | 2       | 5    | 1        | 2,5  | 2        | 5    |
| Orta Düzey (1000-2500 TL) | 27      | 67,5 | 26       | 65   | 27       | 67,5 |
| Üst Düzey (>2500 TL)      | 11      | 27,5 | 13       | 32,5 | 11       | 27,5 |
| Toplam                    | 40      | 100  | 40       | 100  | 40       | 100  |



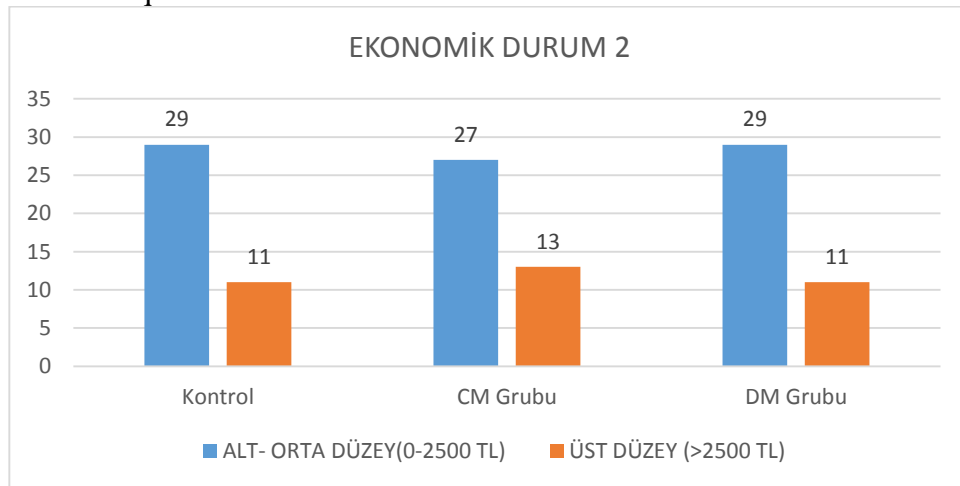
Şekil 10. Gruplara göre ekonomik durum 1

Alt ve orta ekonomik düzeyde olan katılımcılar birleştirilerek ki-kare testi uygulandı (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara göre ekonomik durum 2

| <b>EKONOMİK DURUM 2</b>    |         |      |          |      |          |      |       |
|----------------------------|---------|------|----------|------|----------|------|-------|
|                            | Kontrol |      | CM Grubu |      | DM Grubu |      | p*    |
|                            | n       | %    | n        | %    | n        | %    |       |
| Alt-Orta Düzey (0-2500 TL) | 29      | 72,5 | 27       | 67,5 | 29       | 72,5 | 0,906 |
| Üst Düzey (>2500 TL)       | 11      | 27,5 | 13       | 32,5 | 11       | 27,5 |       |
| Toplam                     | 40      | 100  | 40       | 100  | 40       | 100  | 120   |

\*Pearson Chi-square Testi.

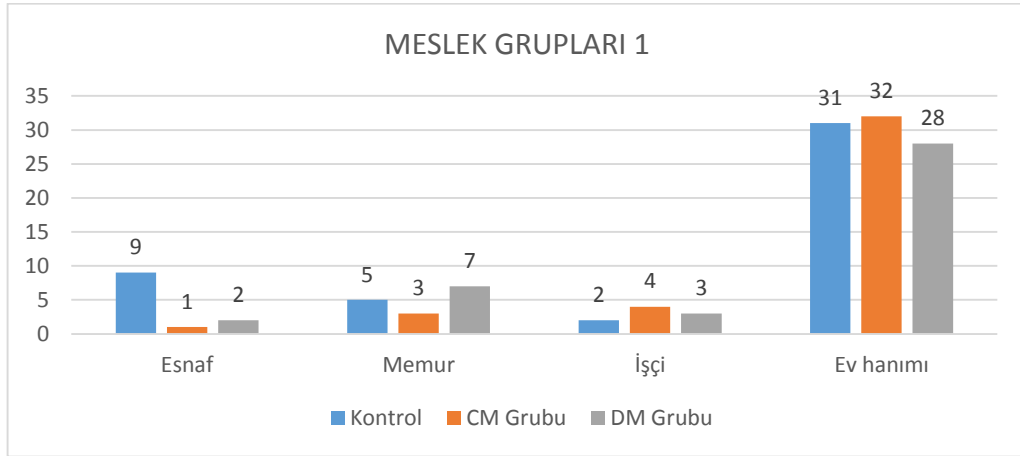


Şekil 11. Gruplara göre ekonomik durum 2

Mesleki açıdan kontrol grubu için 2(%5) kişi esnaf, 5 (12,5) kişi memur, 2(%5) kişi işçi, 31 (%77,5) kişi ev hanımıydı. CM grubu için 1(%2,5) kişi esnaf, 3 (7,5) kişi memur, 4(%10) kişi işçi, 32 (%80) kişi ev hanımıydı. DM grubu için 2(%5) kişi esnaf, 7 (17,5) kişi memur, 3(%7,5) kişi işçi, 28 (%70) kişi ev hanımıydı (Tablo 8)(Şekil 12).

Tablo 8. Gruplara göre meslekler 1

| MESLEK GRUPLARI 1 |         |      |          |     |          |      |
|-------------------|---------|------|----------|-----|----------|------|
|                   | Kontrol |      | CM Grubu |     | DM Grubu |      |
|                   | n       | %    | n        | %   | n        | %    |
| Esnaf             | 2       | 5    | 1        | 2,5 | 2        | 5    |
| Memur             | 5       | 12,5 | 3        | 7,5 | 7        | 17,5 |
| İşçi              | 2       | 5    | 4        | 10  | 3        | 7,5  |
| Ev hanımı         | 31      | 77,5 | 32       | 80  | 28       | 70   |
| Toplam            | 40      | 100  | 40       | 100 | 40       | 100  |



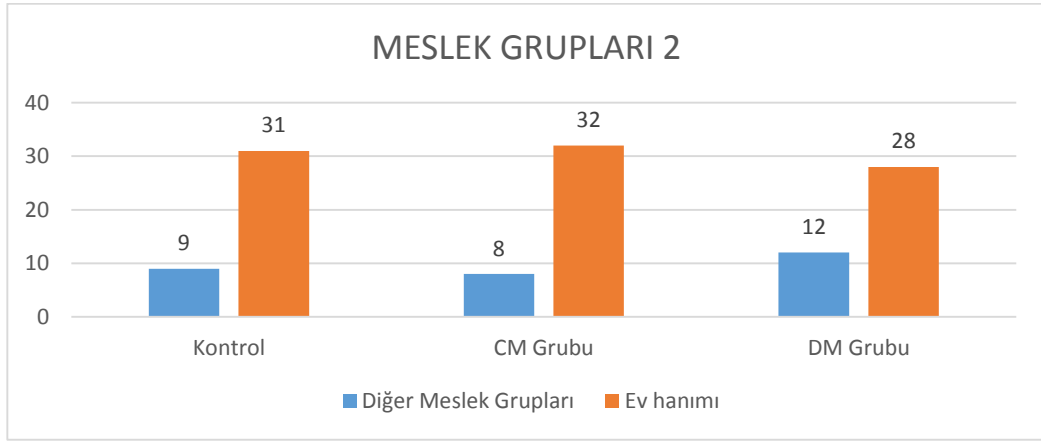
Şekil 12. Gruplara göre meslekler 1

Meslek grupları ev hanımı grubu ve diğer meslek grupları şeklinde ayrılarak ki-kare testi uygulandı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p < 0,64$ ) (Tablo 9)(Şekil 12).

Tablo 9. Gruplara göre meslekler 2

| MESLEK GRUPLARI 2     |         |      |          |     |          |     |      |
|-----------------------|---------|------|----------|-----|----------|-----|------|
|                       | Kontrol |      | CM Grubu |     | DM Grubu |     | p*   |
|                       | n       | %    | n        | %   | n        | %   |      |
| Diğer Meslek Grupları | 9       | 22,5 | 8        | 20  | 12       | 30  | 0,64 |
| Ev hanımı             | 31      | 77,5 | 32       | 80  | 28       | 70  |      |
| Toplam                | 40      | 100  | 40       | 100 | 40       | 100 | 120  |

\*Pearson Chi-square Testi



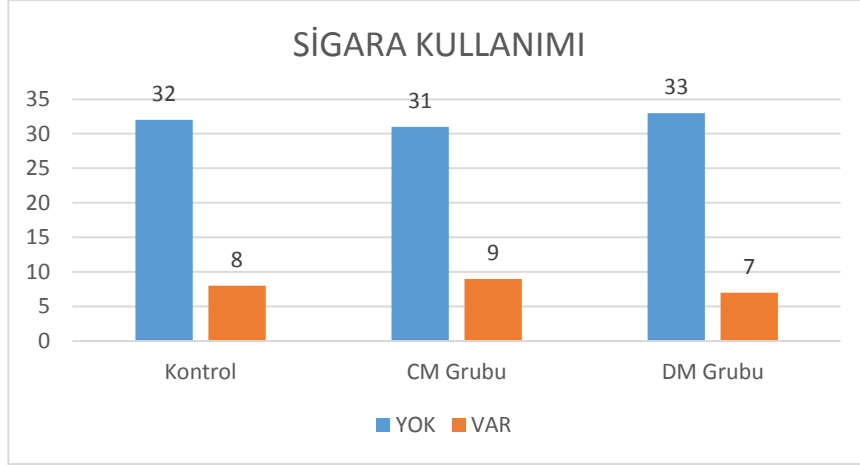
Şekil 13. Gruplara göre meslekler 2

Sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p < 0,64$ ) (Tablo 10)(Şekil 13).

Tablo 10. Gruplara göre sigara kullanımı

| SİGARA KULLANIMI |         |     |          |      |          |      |       |
|------------------|---------|-----|----------|------|----------|------|-------|
|                  | Kontrol |     | CM Grubu |      | DM Grubu |      | p*    |
|                  | n       | %   | n        | %    | n        | %    |       |
| Yok              | 32      | 80  | 31       | 77,5 | 33       | 82,5 | 0,958 |
| Var              | 8       | 20  | 9        | 22,5 | 7        | 17,5 |       |
| Toplam           | 40      | 100 | 40       | 100  | 40       | 100  | 120   |

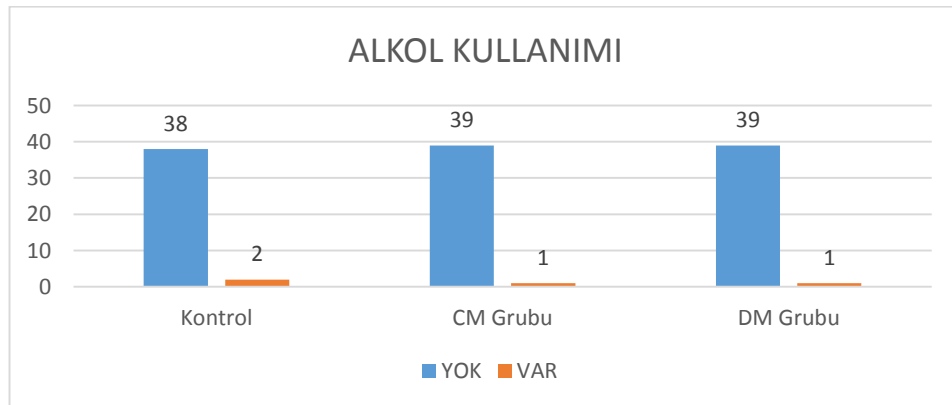
\*Pearson Chi-square Testi



Şekil 14. Gruplara göre sigara kullanımı  
Alkol kullanımı gruplar arasında birbirine yakın olarak gözlemlendi (Tablo 11)( Şekil 14).

Tablo 11. Gruplara göre alkol kullanımı

| ALKOL KULLANIMI |         |     |          |      |          |      |
|-----------------|---------|-----|----------|------|----------|------|
|                 | Kontrol |     | CM Grubu |      | DM Grubu |      |
|                 | n       | %   | n        | %    | n        | %    |
| Yok             | 38      | 95  | 39       | 97,5 | 39       | 97,5 |
| Var             | 2       | 5   | 1        | 2,5  | 1        | 2,5  |
| Toplam          | 40      | 100 | 40       | 100  | 40       | 100  |



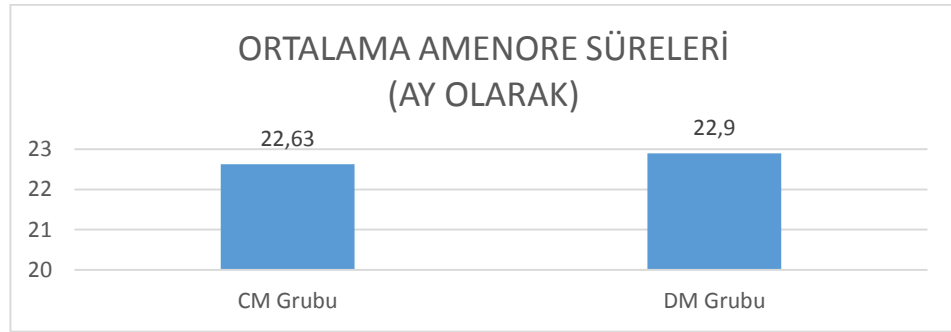
Şekil 15. Gruplara göre alkol kullanımı

CM ve DM grupları arasında amenore süreleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p < 0,821$ ) (Tablo 12)(Şekil 15).

Tablo 12. CM ve DM grupları amenore süreleri

| ORTALAMA AMENORE SÜRELERİ (AY OLARAK) |   |    |              |          |
|---------------------------------------|---|----|--------------|----------|
| CM Grubu                              | n | 40 | 22,63 ± 6,01 | p*=0,821 |
| DM Grubu                              | n | 40 | 22,90 ± 4,74 |          |

\* iki grup ortalamasının karşılaştırılması (T-testi).



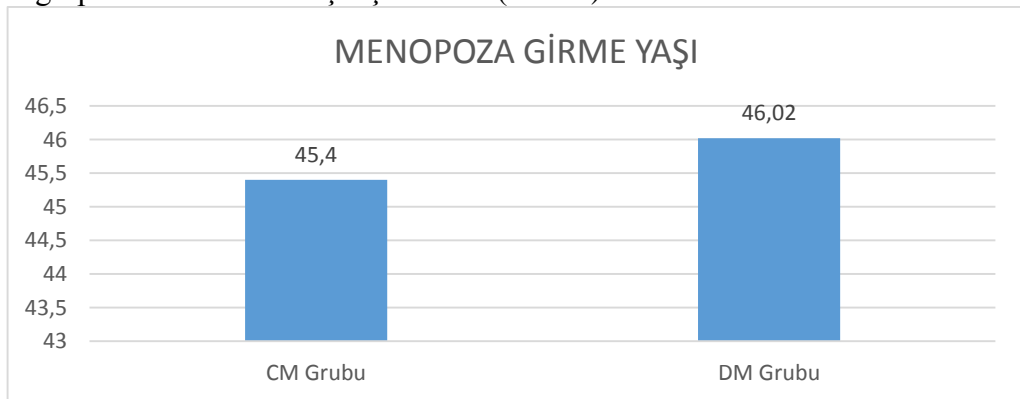
Şekil 16. CM ve DM grupları amenore süreleri

CM ve DM grupları arasında menopoza girme yaşları açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı (p<0,821).

Tablo 13. CM ve DM grupları menopoza girme yaşları

| MENOPOZA GİRME YAŞI |   |    |              |          |
|---------------------|---|----|--------------|----------|
| CM Grubu            | n | 40 | 45,4 ± 1,47  | p*=0,072 |
| DM Grubu            | n | 40 | 46,02 ± 1,48 |          |

\* iki grup ortalamasının karşılaştırılması (T-testi).



Şekil 17. CM ve DM grupları menopoza girme yaşları



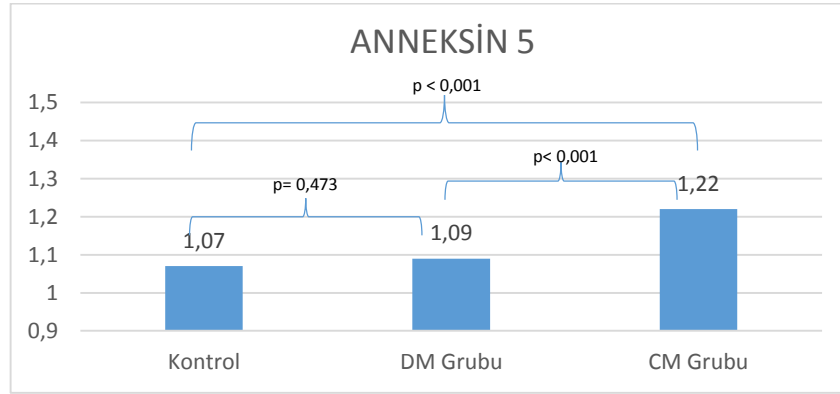
## 4.2. Kan Parametreleri Sonuçları

Gruplar arasında kan anneksin 5, BDNF, TOS, TAS ve OSİ değerleri bakımından istatistiksel olarak farklılık gözlenmiştir. Bu farklılık kontrol grubu ve DM grubu arasında yok iken bu iki grup ile CM grubu arasında gözlenmiştir.

Tablo 14. Gruplar arası anneksin 5, BDNF, TOS, TAS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

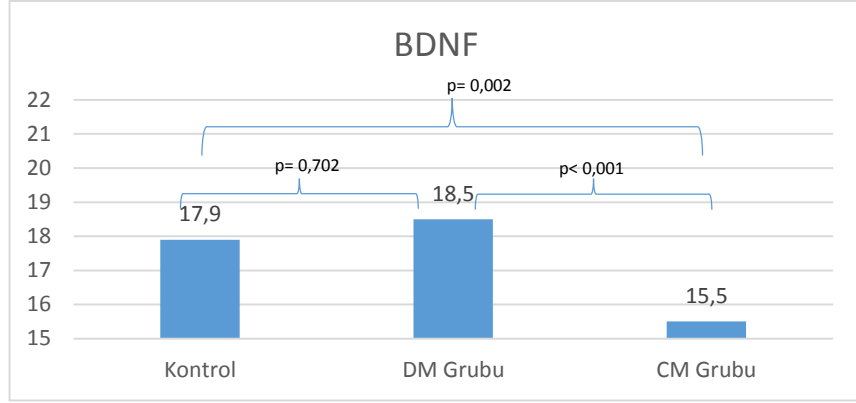
|            | Kontrol                   | CM Grubu                  | DM Grubu                 | F      | p*     |
|------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------|--------|
| ANNEKSİN 5 | 1,07 ± 0,09 <sup>a</sup>  | 1,22 ± 0,1 <sup>b</sup>   | 1,09 ± 0,08 <sup>a</sup> | 27,743 | <0,001 |
| BDNF       | 17,9 ± 3,66 <sup>c</sup>  | 15,5 ± 1,73 <sup>d</sup>  | 18,5 ± 3,61 <sup>c</sup> | 10,311 | <0,001 |
| TOS        | 12,18 ± 4,05 <sup>e</sup> | 17,04 ± 3,13 <sup>f</sup> | 13,2 ± 0,38 <sup>e</sup> | 23,676 | <0,001 |
| TAS        | 3,44 ± 0,38 <sup>g</sup>  | 3,18 ± 0,36 <sup>h</sup>  | 3,33 ± 0,39 <sup>g</sup> | 4,906  | 0,009  |
| OSİ        | 3,6 ± 1,25 <sup>i</sup>   | 5,5 ± 1,1 <sup>i</sup>    | 3,9 ± 0,7 <sup>i</sup>   | 38,898 | <0,001 |

\*Üç grup için One-way ANOVA testi uygulandı, gruplar arasındaki farkı belirleyebilmek için tukey testi kullanılarak belirlendi. Küçük harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir.



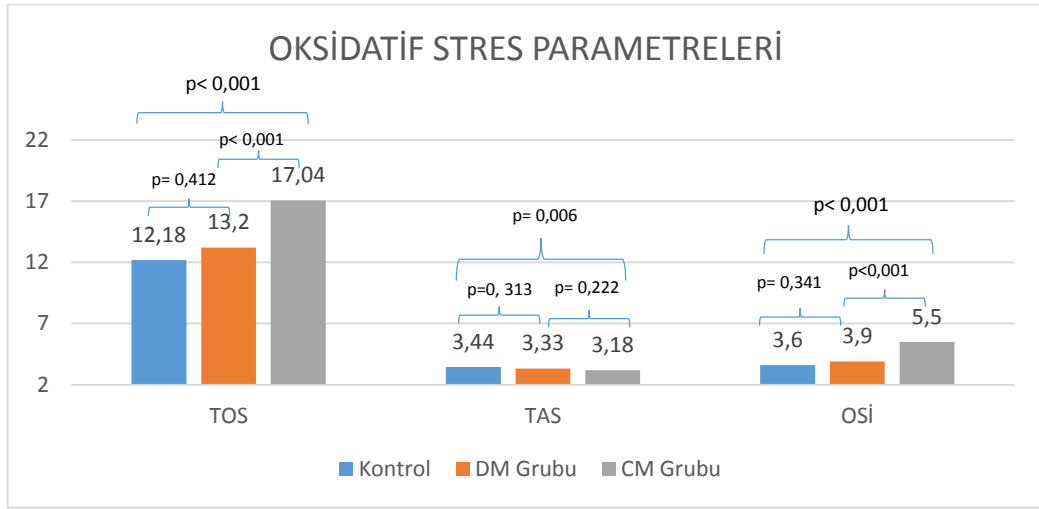
Şekil 18. Gruplara göre anneksin 5 düzeyleri

p değerleri tukey testine göre hesaplanmıştır.



Şekil 19. Gruplara göre BDNF düzeyleri

p değerleri tukey testine göre hesaplanmıştır.



Şekil 20. Gruplara göre TOS, TAS, OSİ değerleri

p değerleri tukey testine göre hesaplanmıştır.

### 4.3. Kognitif Test Sonuçları

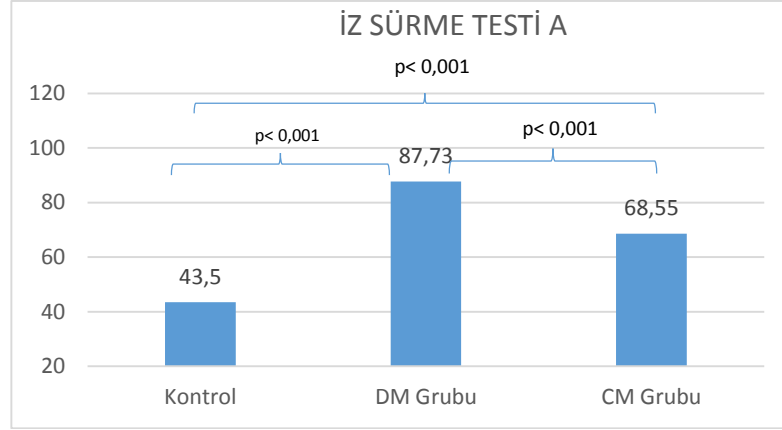
#### 4.3.1. İz Sürme Testleri Sonuçları

Gruplar arasında iz sürme A ve B testlerinde istatistiksel olarak farklılık gözlenmiştir (Tablo 15)(Şekil 19, 20).

Tablo 15. Gruplar arası iz sürme A ve B testlerinin karşılaştırılması

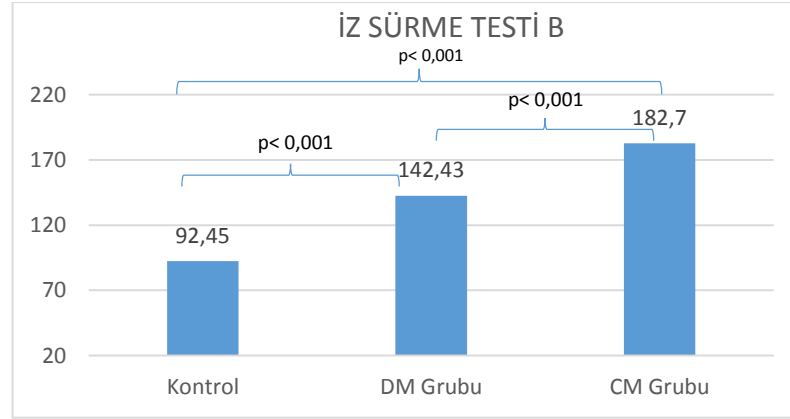
|                  | Kontrol                    | CM Grubu                  | DM Grubu                   | F      | P*     |
|------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|--------|--------|
| İz Sürme Testi A | 43,5 ± 11,18 <sup>a</sup>  | 87,73 ± 26,2 <sup>b</sup> | 68,55 ± 9,17 <sup>c</sup>  | 65,913 | <0,001 |
| İz Sürme Testi B | 92,45 ± 22,13 <sup>d</sup> | 182,7 ± 61,0 <sup>e</sup> | 142,43 ± 18,7 <sup>f</sup> | 53,843 | <0,001 |

\*Üç grup için One-way ANOVA testi uygulandı, gruplar arasındaki farkı belirleyebilmek için tukey testi kullanıldı. Küçük harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir.



Şekil 21. Gruplara göre iz sürme A testi değerleri

p değerleri tukey testine göre hesaplanmıştır.



Şekil 22. Gruplara göre iz sürme B testi değerleri

p değerleri tukey testine göre hesaplanmıştır.

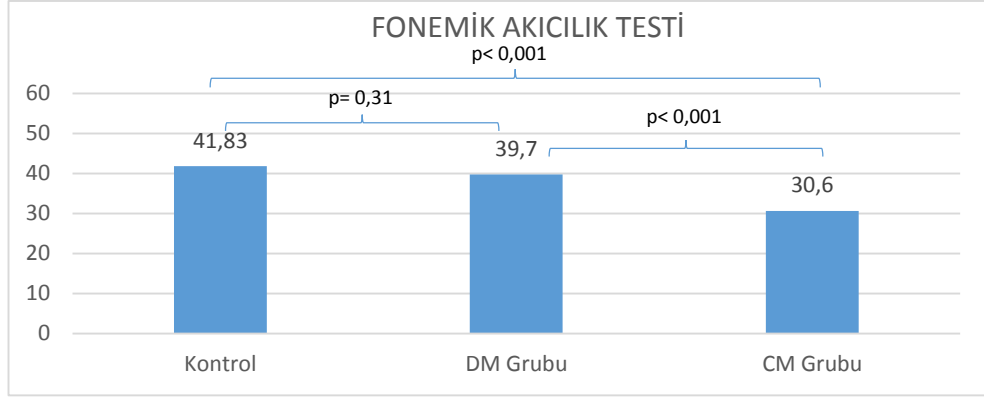
#### 4.3.2. Kontrollü Kelime Çağırışım Testi Sonuçları

Gruplar arasında kontrollü kelime çağırışım testinde istatistiksel olarak farklılık gözlenmiştir. Fonemik akıcılık testinde kontrol grubu ve DM grubu arasında istatistiksel olarak fark yokken diğer grup karşılaştırmaları hem fonemik akıcılık testi hem de kategorik akıcılık testinde istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 16)(Şekil 21, 22).

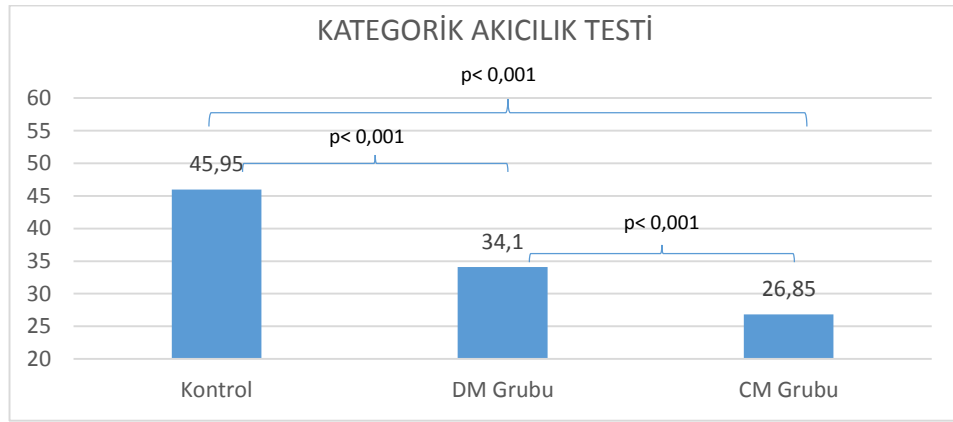
Tablo 16. Gruplar arası sözel akıcılık testi karşılaştırılması

|                          | Kontrol                   | CM Grubu                  | DM Grubu                | F      | P*     |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|--------|--------|
| Fonemik Akıcılık Testi   | 41,83 ± 8,2 <sup>a</sup>  | 30,6 ± 5,16 <sup>b</sup>  | 39,7 ± 5,7 <sup>c</sup> | 33,904 | <0,001 |
| Kategorik Akıcılık Testi | 45,95 ± 7,16 <sup>d</sup> | 26,85 ± 4,16 <sup>e</sup> | 34,1 ± 7,4 <sup>f</sup> | 90,18  | <0,001 |

\*One-way ANOVA testi uygulandı, gruplar arasındaki farkı belirleyebilmek için tukey testi kullanıldı. Küçük harfler gruplar arası farkları göstermektedir.



Şekil 23. Gruplara göre fonemik akıcılık testi değerleri p değerleri tukey testine göre hesaplanmıştır.



Şekil 24. Gruplara göre kategorik akıcılık testi değerleri p değerleri tukey testine göre hesaplanmıştır.

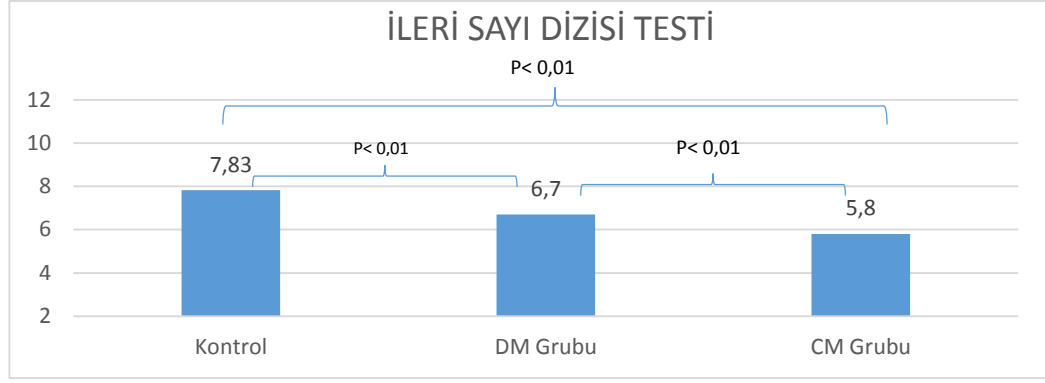
#### 4.3.3. Sayı Dizisi Testi Sonuçları

Gruplar arasında ileri ve geri sayı dizisi testinde istatistiksel olarak farklılık gözlenmiştir. Fonemik akıcılık testi kontrol grubu ve DM grubunda istatistiksel olarak farksızken diğer grup karşılaştırmaları hem fonemik akıcılık testi hem de kategorik akıcılık testinde istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 17)(Şekil 23, 24).

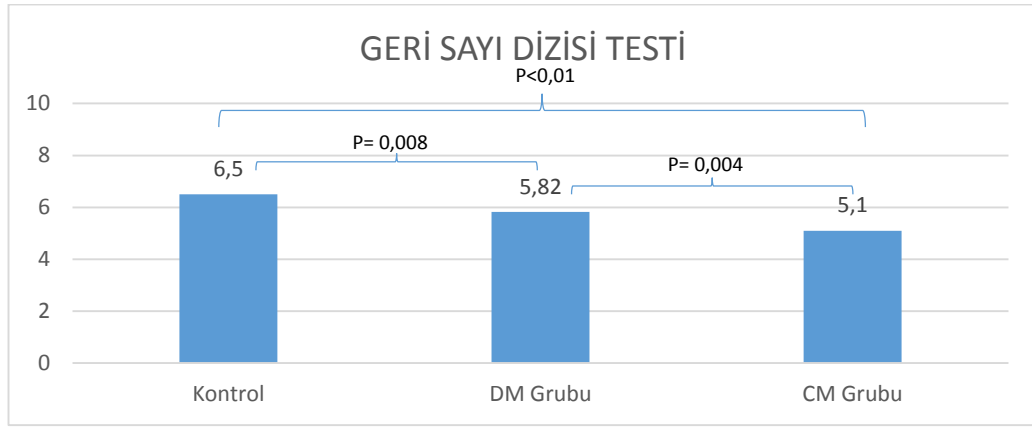
Tablo 17. Gruplar arası sayı dizisi testi karşılaştırılması

|                                | Kontrol                  | CM Grubu                | DM Grubu                 | F      | P*     |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------|--------|
| İleri Sayı Dizisi Testi        | 7,83 ± 1,4 <sup>a</sup>  | 5,8 ± 1,3 <sup>b</sup>  | 6,7 ± 0,47 <sup>c</sup>  | 31,979 | <0,001 |
| Geri Sayı Dizisi Testi         | 6,5 ± 1,3 <sup>d</sup>   | 5,1 ± 0,7 <sup>e</sup>  | 5,82 ± 0,93 <sup>f</sup> | 19,885 | <0,001 |
| Sayı Dizisi Testi Toplam Puanı | 14,33 ± 2,6 <sup>g</sup> | 10,9 ± 2,0 <sup>h</sup> | 12,6 ± 2,5 <sup>i</sup>  | 28,143 | <0,001 |

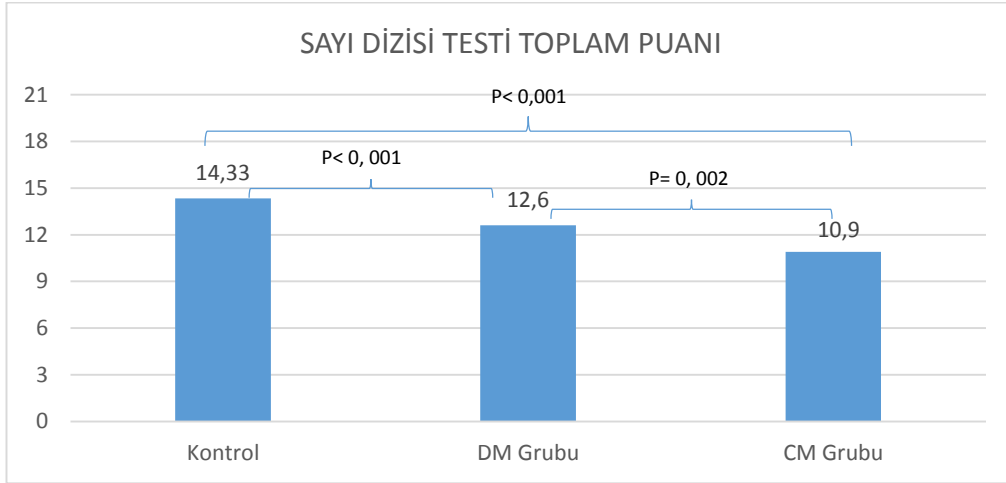
\*One-way ANOVA testi uygulandı, gruplar arasındaki farkı belirleyebilmek için tukey testi kullanıldı. Küçük harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir.



Şekil 25. Gruplara göre ileri sayı dizisi testi değerleri p değerleri tukey testine göre hesaplanmıştır.



Şekil 26. Gruplara göre geri sayı dizisi testi değerleri p değerleri tukey testine göre hesaplanmıştır.



Şekil 27. Gruplara göre sayı dizisi testi toplam değerleri p değerleri tukey testine göre hesaplanmıştır.

#### 4.3.4. Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi Sonuçları

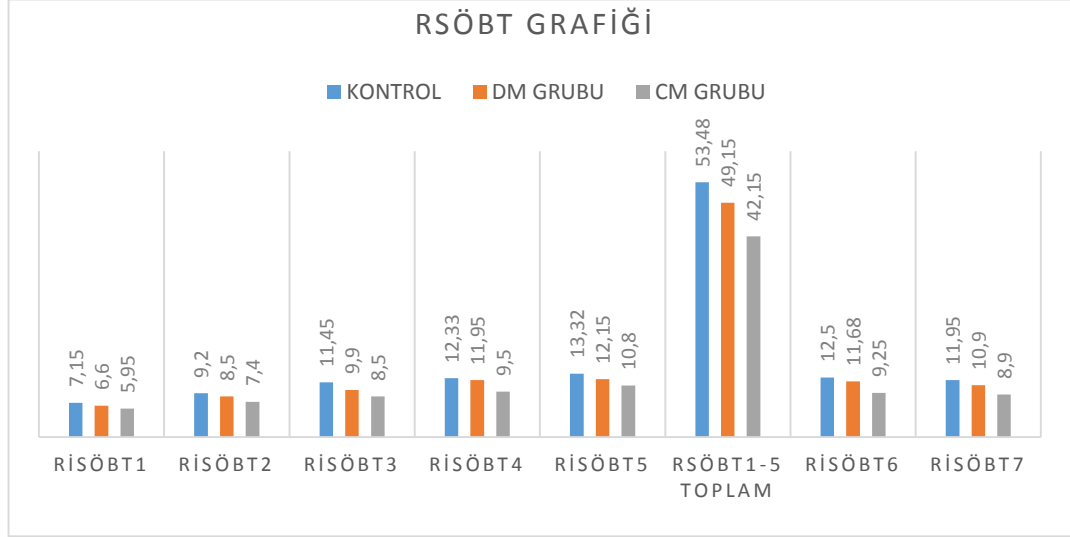
Gruplar arasında RSÖB testinde istatistiksel olarak farklılıklar gözlenmiştir. Farklılıkların gruplar bazında hesaplanmasında tukey testi kullanılmıştır. Buna göre

RSÖBT 1’de kontrol grubu ve DM grubu arasında ( $p= 0,165$ ) ayrıca CM grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p= 0,101$ ). RSÖT 2’de kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p= 0,2$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p=0,008$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p< 0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. RSÖT 3’te kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p< 0,01$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p< 0,01$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p< 0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. RSÖT 4’te kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p= 0,527$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p< 0,01$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p< 0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. RSÖT 5’te kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p< 0,01$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p< 0,01$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p< 0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. RSÖT 1’den 5’e kadar değerlerin toplamında kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p= 0,016$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p< 0,01$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p< 0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. RSÖT 6’da kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p= 0,048$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p< 0,01$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p< 0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. RSÖT 7’de kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p= 0,014$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p< 0,01$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p< 0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. (Tablo 18)(Şekil 26).

Tablo 18. Gruplar arası RSÖBT değerleri

|                  | Kontrol                   | CM Grubu                 | DM Grubu                  | F      | P*     |
|------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------|--------|
| RSÖBT 1          | 7,15 ± 1,74 <sup>a</sup>  | 5,95 ± 0,75 <sup>b</sup> | 6,6 ± 1,53 <sup>a,b</sup> | 7,601  | 0,001  |
| RSÖBT 2          | 9,2 ± 1,7 <sup>c</sup>    | 7,4 ± 1,73 <sup>d</sup>  | 8,5 ± 1,6 <sup>c</sup>    | 11,715 | <0,001 |
| RSÖBT 3          | 11,45 ± 1,22 <sup>e</sup> | 8,5 ± 1,77 <sup>f</sup>  | 9,9 ± 1,3 <sup>g</sup>    | 42,198 | <0,001 |
| RSÖBT 4          | 12,33 ± 0,98 <sup>h</sup> | 9,5 ± 2,43 <sup>i</sup>  | 11,95 ± 0,6 <sup>h</sup>  | 39,25  | <0,001 |
| RSÖBT 5          | 13,32 ± 0,97 <sup>i</sup> | 10,8 ± 2,16 <sup>j</sup> | 12,15 ± 1,1 <sup>k</sup>  | 28,059 | <0,001 |
| RSÖBT 1-5 Toplam | 53,48 ± 6,09 <sup>l</sup> | 42,15 ± 8,7 <sup>m</sup> | 49,15 ± 5,4 <sup>n</sup>  | 27,639 | <0,001 |
| RSÖBT 6          | 12,5 ± 1,71 <sup>o</sup>  | 9,25 ± 1,4 <sup>p</sup>  | 11,68 ± 1,51 <sup>r</sup> | 47,998 | <0,001 |
| RSÖBT 7          | 11,95 ± 1,62 <sup>s</sup> | 8,9 ± 1,94 <sup>t</sup>  | 10,9 ± 1,34 <sup>v</sup>  | 35,211 | <0,001 |

\*One-way ANOVA testi uygulandı, gruplar arasındaki farkı belirleyebilmek için tukey testi kullanıldı. Küçük harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir.



Şekil 28. Gruplara göre RSÖBT değerleri

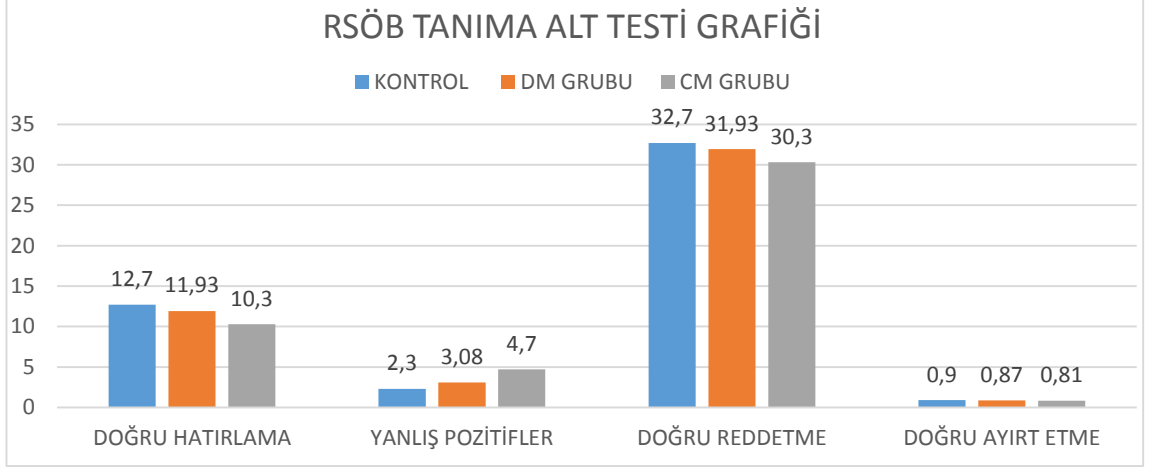
#### 4.3.4.1. Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Alt Testi Sonuçları

Gruplar arasında RSÖB testinde istatistiksel olarak farklılıklar gözlenmiştir. Farklılıkların gruplar bazında hesaplanmasında tukey testi kullanılmıştır. Buna göre RSÖBT Doğru Hatırlama, Yanlış Pozitif, Doğru Reddetme Oranı, Doğru Ayırt Etme Puanı Alt Testlerinde kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p= 0,07$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p< 0,01$ ) ve CM grubu ile kontrol grubu arasında ( $p< 0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 19)(Şekil 27).

Tablo 19. Gruplar arası RSÖB Alt Test değerleri

|                              | Kontrol                  | CM Grubu                 | DM Grubu                  | F      | p*     |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------|--------|
| RSÖBT Doğru Hatırlama Puanı  | 12,7 ± 1,73 <sup>a</sup> | 10,3 ± 0,92 <sup>b</sup> | 11,93 ± 1,84 <sup>a</sup> | 24,935 | <0,001 |
| RSÖBT Yanlış Pozitif Puanı   | 2,3 ± 1,73 <sup>a</sup>  | 4,7 ± 0,92 <sup>b</sup>  | 3,08 ± 1,84 <sup>a</sup>  | 24,935 | <0,001 |
| RSÖBT Doğru Reddetme Oranı   | 32,7 ± 1,73 <sup>a</sup> | 30,3 ± 0,92 <sup>b</sup> | 31,93 ± 1,84 <sup>a</sup> | 24,935 | <0,001 |
| RSÖBT Doğru Ayırt Etme Puanı | 0,9 ± 0,07 <sup>a</sup>  | 0,81 ± 0,04 <sup>b</sup> | 0,87 ± 0,07 <sup>a</sup>  | 24,935 | <0,001 |

\*One-way ANOVA testi uygulandı, gruplar arasındaki farkı belirleyebilmek için tukey testi kullanıldı. Küçük harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir.



Şekil 29. Gruplar arası RSÖB Alt Test değerleri

#### 4.3.5. Stroop Testi Sonuçları

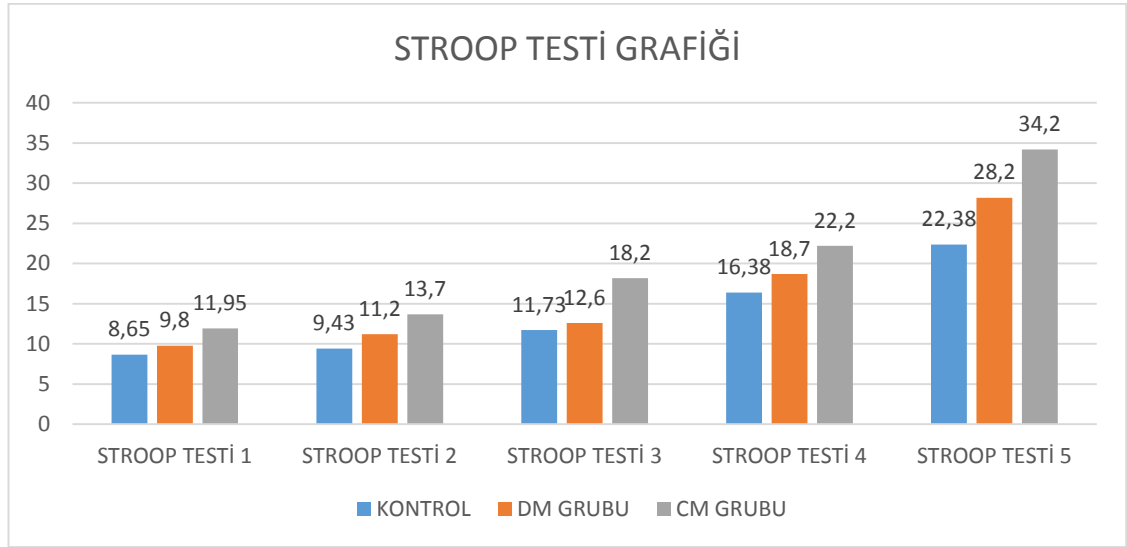
Gruplar arasında Stroop testinde istatistiksel olarak farklılıklar gözlenmiştir. Farklılıkların gruplar bazında hesaplanmasında tukey testi kullanılmıştır. Stroop 1’de kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,016$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p<0,01$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p<0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. STROOP 2’de kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,001$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p<0,01$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p<0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. STROOP 3’te kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,603$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p<0,01$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p<0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. STROOP 4’te kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,032$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p=0,001$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p<0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur. STROOP 5’te kontrol grubu ve DM grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,01$ ), CM grubu ve DM grubu arasında ( $p<0,01$ ) ve CM grubu ve kontrol grubu arasında ( $p<0,01$ ) anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 20)(Şekil 28).



Tablo 20. Gruplar arası STROOP test değerleri

|          | Kontrol                   | CM Grubu                  | DM Grubu                 | F      | P*     |
|----------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------|--------|
| Stroop 1 | 8,65 ± 2,32 <sup>a</sup>  | 11,95 ± 1,55 <sup>b</sup> | 9,8 ± 1,53 <sup>c</sup>  | 33,379 | <0,001 |
| Stroop 2 | 9,43 ± 2,55 <sup>d</sup>  | 13,7 ± 1,51 <sup>e</sup>  | 11,2 ± 2,24 <sup>f</sup> | 40,083 | <0,001 |
| Stroop 3 | 11,73 ± 4,15 <sup>g</sup> | 18,2 ± 4,18 <sup>h</sup>  | 12,6 ± 3,87 <sup>g</sup> | 29,804 | <0,001 |
| Stroop 4 | 16,38 ± 4,27 <sup>i</sup> | 22,2 ± 3,66 <sup>i</sup>  | 18,7 ± 4,28 <sup>j</sup> | 20,654 | <0,001 |
| Stroop 5 | 22,38 ± 5,36 <sup>k</sup> | 34,2 ± 5,3 <sup>l</sup>   | 28,2 ± 4,9 <sup>m</sup>  | 51,795 | <0,001 |

\*One-way ANOVA testi uygulandı, gruplar arasındaki farkı belirleyebilmek için tukey testi kullanıldı. Küçük harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir.



Şekil 30. Gruplar arası STROOP test değerleri

#### 4.4. CM Grubundaki Katılımcıların Kan Parametrelerinin Kognitif Testler İle Korelasyon Analizi

Anneksin 5 düzeyleri ile iz sürme testi B ve Stroop 5 testi pozitif korelasyon gösterirken; fonemik akıcılık testi, ileri sayı dizisi testi, sayı dizisi testi toplam puanı, RSÖBT 1-5 toplam puanı, RSÖBT 7 puanı, RSÖBT doğru hatırlama testi puanları ile negatif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 21).

Tablo 21. CM Grubu Plazma Anneksin 5 Düzeyleri ile Kognitif Testlerin Korelasyon Analizi

|                             |                      | Anneksin 5 |
|-----------------------------|----------------------|------------|
| İz Sürme Testi B            | Korelasyon Katsayısı | ,332       |
|                             | p                    | 0,036      |
|                             | N                    | 40         |
| Fonemik Akıcılık Testi      | Korelasyon Katsayısı | -,346      |
|                             | p                    | 0,029      |
|                             | N                    | 40         |
| İleri Sayı Dizisi Testi     | Korelasyon Katsayısı | -,350      |
|                             | p                    | 0,027      |
|                             | N                    | 40         |
| Sayı Dizisi Testi Toplam    | Korelasyon Katsayısı | -,327      |
|                             | p                    | 0,039      |
|                             | N                    | 40         |
| RSÖBT 1-5 Toplam            | Korelasyon Katsayısı | -,324      |
|                             | p                    | 0,041      |
|                             | N                    | 40         |
| RSÖBT 7                     | Korelasyon Katsayısı | -,333      |
|                             | p                    | 0,035      |
|                             | N                    | 40         |
| RSÖBT Doğru Hatırlama Testi | Korelasyon Katsayısı | -,343      |
|                             | p                    | 0,030      |
|                             | N                    | 40         |
| STROOP 5 Testi              | Korelasyon Katsayısı | ,329       |
|                             | p                    | 0,038      |
|                             | N                    | 40         |

Serum BDNF düzeyleri ile iz sürme testi B, Stroop 3 ve 5 testi negatif korelasyon gösterirken; kategorik akıcılık testi, ileri sayı dizisi testi, RSÖBT 5, RSÖBT 1-5 toplam puanı, RSÖBT 7 puanı ile pozitif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. CM Grubu Serum BDNF Düzeyleri ile Kognitif Testlerin Korelasyon Analizi

|                          |                      | BDNF   |
|--------------------------|----------------------|--------|
| İz Sürme Testi B         | Korelasyon Katsayısı | -,327, |
|                          | p                    | 0,04   |
|                          | N                    | 40     |
| Kategorik Akıcılık Testi | Korelasyon Katsayısı | ,314   |
|                          | p                    | 0,048  |
|                          | N                    | 40     |
| İleri Sayı Dizisi Testi  | Korelasyon Katsayısı | ,329   |
|                          | p                    | 0,038  |
|                          | N                    | 40     |
| RSÖBT 5                  | Korelasyon Katsayısı | ,333   |
|                          | p                    | 0,036  |
|                          | N                    | 40     |
| RSÖBT 1-5 Toplam         | Korelasyon Katsayısı | ,317   |
|                          | p                    | 0,046  |
|                          | N                    | 40     |
| RSÖBT 7                  | Korelasyon Katsayısı | ,312   |
|                          | p                    | 0,05   |
|                          | N                    | 40     |
| STROOP 3 Testi           | Korelasyon Katsayısı | -,340  |
|                          | p                    | 0,032  |
|                          | N                    | 40     |
| STROOP 4 Testi           | Korelasyon Katsayısı | -,333  |
|                          | p                    | 0,036  |
|                          | N                    | 40     |

Serum TOS düzeyleri ile ileri sayı dizisi testi, geri sayı dizisi testi, sayı dizisi testi toplam puanı, RSÖBT 7 puanı ile negatif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 23).

Tablo 23. CM Grubu Serum TOS Düzeyleri ile Kognitif Testlerin Korelasyon Analizi

|                          |                      | TOS   |
|--------------------------|----------------------|-------|
| İleri Sayı Dizisi Testi  | Korelasyon Katsayısı | -,326 |
|                          | p                    | 0,04  |
|                          | N                    | 40    |
| Geri Sayı Dizisi Testi   | Korelasyon Katsayısı | -,357 |
|                          | p                    | 0,024 |
|                          | N                    | 40    |
| Sayı Dizisi Testi Toplam | Korelasyon Katsayısı | -,339 |
|                          | p                    | 0,033 |
|                          | N                    | 40    |
| RSÖBT 7                  | Korelasyon Katsayısı | -,315 |
|                          | p                    | 0,048 |
|                          | N                    | 40    |

Serum TAS düzeyleri ile iz sürme testi B ve STROOP 5 testi negatif korelasyon gösterirken kategorik akıcılık testi, ileri sayı dizisi testi, sayı dizisi testi toplam puanı, RSÖBT 5, RSÖBT 1-5 toplam puanı, RSÖBT 6 puanı ile pozitif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 24).

Tablo 24. CM Grubu Serum TAS Düzeyleri ile Kognitif Testlerin Korelasyon Analizi

|                          |                      | TAS   |
|--------------------------|----------------------|-------|
| İz Sürme Testi B         | Korelasyon Katsayısı | -,320 |
|                          | p                    | 0,044 |
|                          | N                    | 40    |
| Kategorik Akıcılık Testi | Korelasyon Katsayısı | ,335  |
|                          | p                    | 0,035 |
|                          | N                    | 40    |
| İleri Sayı Dizisi Testi  | Korelasyon Katsayısı | ,336  |
|                          | p                    | 0,034 |
|                          | N                    | 40    |
| Sayı Dizisi Testi Toplam | Korelasyon Katsayısı | ,325  |
|                          | p                    | 0,041 |
|                          | N                    | 40    |
| RSÖBT 1-5 Toplam         | Korelasyon Katsayısı | ,314  |
|                          | p                    | 0,049 |
|                          | N                    | 40    |
| RSÖBT 6                  | Korelasyon Katsayısı | ,319  |
|                          | p                    | 0,045 |
|                          | N                    | 40    |
| STROOP 5 Testi           | Korelasyon Katsayısı | -,326 |
|                          | p                    | 0,04  |
|                          | N                    | 40    |

## 5. Tartışma

Bilişsel işlevler; karmaşık, beyinin farklı bölgelerinin kompleks bağlantılarının birbiriyle etkileşimiyle ortaya çıkan, farklı boyutları olan, yüksek entellektüel işlevleri de içeren zihinsel işleme yetenekleridir. Bu yüksek işlevlerin üretilmesi ve sürdürülmesi beyin bölgesindeki birçok yolak, sinir iletimleri, nörotransmitter ve reseptörlerin işlevsel bağlantılıkları ile mümkündür. Zihinsel işlem üretim sürecine yapısal, hormonal ve hücresele düzeyde pek çok değişken etki eder. Beyin işlevleri üzerine en fazla etkisi olan hormonlardan birisi östrojendir [216]. Son yıllarda, östrojenin beyin yapısı ve beyin işlevleri üzerine etkileri araştırılmış ve olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Östrojenin özellikle sinaptogenezis, nörogenezis, serebral kan akım artışı, anti-apoptotik etki ve antioksidan özellikler gibi nöromodülatuar ve nöronları koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir [217]. Overektomize ratlarda ilerleyici hafıza kayıplarının, santral kolinerjik sinir sistem hasarı ve apoptozis dengesizliği gibi faktörlerle ilişkili olduğu gözlenmiştir [217]. Bellek bozuklukları ve Alzheimer hastalığındaki bellek kayıplarından da beyinde asetilkolin miktarının azalması sorumlu tutulmaktadır [218, 219]. Östrojenin asetiltransferaz enziminin aktivitesini özellikle hippokampus, bazal ön beyin ve frontal kortekste arttırdığı bu yolla da asetilkolin yapımını artırarak hafıza ve öğrenme fonksiyonları üzerinde iyileştirici bir etkinin ortaya çıkmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir [219, 220]. Postmenopozal kadınlarda randomize ve kontrollü çalışmalar östrojenin özellikle sözel hafızayı koruduğunu göstermiştir. Ayrıca Alzheimer hastalığı olan kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda östrojenin kognitif fonksiyondaki var olan defisiti düzelttiğini ve hafızada ileri kayıpları önlediğini göstermiştir [217]. Yine östrojen kullanımı ile kadınlardaki bellek skorları arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda östrojen kullanan grupta bellek skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [221-224]. Bundan başka erken yaşta cerrahi menopozun (özellikle 47 yaş öncesi gerçekleştirilen) çeşitli düzeylerde bilişsel gerileme ve Alzheimer hastalığı ile ilgili olabileceği birçok etnik grupta gösterilmiştir [14, 15, 18, 225, 226].

Çalışmamıza üç grup (Sağlıklı kontroller, DM grubu, CM grubu) alınmış olup bu gruplar sosyodemografik veriler, bilişsel işlevler, anneksin 5, BDNF, oksidatif stres açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmamızdaki sonuçlara göre; üç grup için yaş, eğitim durumu, toplam alınan eğitim süresi(yıl olarak), yerleşim yeri, medeni hal, çocuk

sayısı, ekonomik durum, meslek, sigara ve alkol kullanımı gibi sosyodemografik veriler ve menopoza girmeye süresi ile menopoza girme yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç gruplar arası bilişsel işlevleri etkileyebilecek başka karıştırıcı faktörlerin minimize olması bakımından önem arz etmektedir.

Bilişsel işlevlerin gruplar arasında değerlendirilmesinde iz sürme A ve B testleri, sözel akıcılık testi (fonemik ve kategorik), sayı dizisi testi, Rey sözel öğrenme bellek testi ve alt testi, Stroop testi kullanılmıştır.

Bilişsel işlevlerin en temel komponentlerinden biri dikkattir. Dikkatin üç ayrı kısmı vardır. Bunlar odaklanma, dikkati sürdürme ve yönelim tepkisi olmak üzere tariflenmiştir. Ayrıca dikkat, odaklanma ve bilgi işlemenin kontrolünde görevlidir. Araştırmamızda dikkat hızını değerlendirmek amacıyla iz Sürme Testi, sözel dikkati değerlendirmek amacıyla sayı dizisi testi, dikkatin toplanması, yoğunlaştırılması ve sürdürülmesini değerlendirmek amacıyla Stroop testi uygulanmıştır.

### ***Dikkat***

Dikkat hızının ve psikomotor hızın değerlendirmesi amacıyla yaptığımız iz sürme A testinde üç grup arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık gözlenmiştir. Ayrıca üç grubun ikiserli birbiriyle eşleştirilmesinde de istatistiksel olarak farklılık gözlenmiş olup buna göre iz sürme A test skorları kontrol grubunda en düşük iken CM grubu orta seviyede DM grubunda ise en yüksek bulunmuştur (Tablo 15) (Şekil 21). Zhou ve arkalarının yaptığı bir çalışmada menopoza öncesi uygulanan unilateral oofektominin uzun dönemli kognisyon kayıplarına yol açabileceği gösterilmiş ancak psikomotor hız ve konsantrasyonu ölçmek için kullanılan testlerde kontrol grubuna göre unilateral oofektomi grubunda performans düşüklüğü olsa da fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır [18].

İleri, geri sayı dizisi testinde ve sayı dizisi toplam puanı açısından üç grup arasında ve her grubun birbiriyle eşleştirilmesinde anlamlı farklılık gözlenmiştir. En düşük performans CM grubunda, en yüksek performans ise kontrol grubunda gözlenmiştir (Tablo 17)(Şekil 25-27). Literatürde postmenopozal kadınlarda östrojen kullanımının ileri sayı dizisi test skorlarında ve öğrenme test skorlarında iyileşmeye yol açtığı gözlenmiştir [227].

Stroop testi skorlarında bölüm 3 haricindeki diğer 4 bölümde üç grup arasında ve her grubun birbiriyle eşleştirilmesinde anlamlı farklılık gözlenmiştir. En düşük performans CM grubunda, en yüksek performans ise kontrol grubunda gözlenmiştir. Bölüm 3 te ise kontrol ve DM grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (Tablo 20)(Şekil 30).

### ***Bellek***

Bilişsel işlevlerin bir diğer temel yapıtaşı bellektir. Bellek; anlık, kısa süreli ve uzun süreli olarak tariflenmektedir. Dikkat ve frontal lob işlevlerinin birbiriyle sıkı etkileşimi anlık bellek ile çalışma belleğinin birlikte değerlendirilmesine yol açmaktadır. Çalışmamızda anlık ve kısa süreli belleğin değerlendirmesi amacıyla RSÖBT, çalışma belleğinin değerlendirilmesi amacıyla da yukarıda gruplar arası karşılaştırmaları tartışılan geri sayı dizisi testi (Tablo 17)(Şekil 26) kullanılmıştır.

RSÖBT'nin 7 bölümünden ilk 5 okuma bölümü anlık bellek ve öğrenmeyi ölçmektedir. 6. ve 7. bölümler yakın bellek ve öğrenmeyi değerlendirirken, RSÖB alt testi öğrenilen bilgilerin geri çağırılma durumunu değerlendirmektedir. RSÖBT sonuçlarının üç grup arasında birlikte değerlendirilmesiyle gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmiştir. Bunun yanında her test için gruplar ikişerli değerlendirildiğinde; RSÖBT 1, 2 ve 4 için kontrol ve DM grubu arasında fark yokken CM ve DM grubu arasında da fark gözlenmemiştir (Tablo 18)(Şekil 28). Bunun yanında RSÖB alt testinde doğru hatırlama, yanlış pozitifler, doğru reddetme, doğru ayırt etme puanları kontrol ile DM grubu arasında farksızken bu iki grup ile CM grubu arasında ikili eşleştirmede istatistiksel fark görülmüş olup CM grubunda diğer gruplara göre düşük performans tespit edilmiştir(Tablo 19)(Şekil 27). Ayrıca çalışma belleğinin değerlendirildiği geri sayı dizisi testi sonuçları (Tablo 17)(Şekil 26) da dâhil olmak üzere en düşük performansın CM grubunda en yüksek performansın ise kontrol grubunda olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, sözel ve sayısal bellek fonksiyonlarının CM grubunda daha fazla etkilenebildiğini düşündürmektedir. Herlitz ve ark.' larının premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda yaptığı bir çalışma endojen östrojenin bu gruplarda kognitif performans ile ilişkisinin olmadığını göstermiştir ancak; çalışma incelendiğinde gruplar arasında belirgin ve istatistiksel düzeyde yaş, eğitim, stres düzeyleri, alkol tüketimi gibi bilişsel işlevlerin etkilenebileceği karıştırıcılar olduğu görülmüştür [228]. Başka bir çalışmada



postmenopozal kadınlarda östrojen kullanımının sözel bellek açısından yararı gösterilmiştir [229]. Diğer bir çalışmada doğal menopoza geçişin erken ve geç geri çağırmaı kötü etkilediği gösterilmiştir [230].

### ***Yürütücü işlevler***

Yürütücü işlevler diğer bir bilişsel işlev olarak planlama, davranışların yeterli performans ile sürdürülmesi, alakasız uyanların gözardı edilmesi, düzensizleştirici etkiye karşı koyabilme ve tepki durdurulması, problem çözme, zihinsel esneklik ve çalışma belleği, dikkat gibi fonksiyonların koordinasyonunda görevli üst-düzey bilişsel işlevleri tarif etmektedir [196, 231]. Yürütücü işlevler daha çok frontal ve prefrontal bölge ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda yürütücü işlevler, iz sürme B testi ve Stroop testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İz sürme B test skorları kontrol grubunda en düşük iken DM grubu orta seviyede CM grubunda ise en yüksek olarak gözlemlenmiştir (Tablo 15)(Şekil 22). Stroop testinde üç grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak belirgin farklılık gözlenmiştir. Grupların ikişerli birbiriyle eşleştirilmesinde istatistiksel olarak farklılık gözlenmiş ancak Stroop testi 3. bölümde sadece kontrol ve DM grubu arasında fark izlenmemiştir. Sonuçlara bakıldığında diğer kognitif testlere benzer şekilde yürütücü işlevler açısından en düşük performansın CM grubunda en yüksek performansın ise kontrol grubunda olduğu gözlenmiştir (Tablo 20)(Şekil 30). Bir çalışmada postmenopozal dönemde östrojen tedavisi alan ile almayan gruplar arasında iz sürme B testi skoru östrojen tedavisi alan grupta düşük olarak gözlenmiştir [232]. Bu durum östrojen tedavisi alanların yürütücü işlevlerinde düzelmeler olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan başka bir çalışmada premenopozun reproduktif dönemin erken safhalarında görülmesi sözel akıcılık, görsel hafıza, psikomotor hız, yürütücü işlevler gibi bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilendirilmiştir [233].

### ***Sözel Akıcılık***

Bilişsel işlevler içinde değerlendirilen bir diğer yeti sözel akıcılıktır. Çalışmamızda bu yetinin değerlendirilmesi amacıyla kontrollü kelime çağrışım testi kullanılmıştır. Bu test fonemik akıcılık ve kategorik akıcılık testi olarak 2 alt gruba ayrılabilir. Fonemik akıcılık test skorlarında üç grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık gözlenmiştir. Grupların ikişerli karşılaştırılmasında kontrol grubu ve DM grubunda istatistiksel olarak fark

bulunmazken diğ er grup karşılaştırmaları istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Kategorik akıcılık testinde ise hem üç grubun hem de grupların ikiş erli karşılaştırılmasında istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık göz lenmiştir (Tablo 16)(Ş ekil 23, 24). Bu sonuçlara göre diğ er biliş sel iş lev testlerinde oldu ğ u gibi sözel akıcılık testinde de CM grubu en düşük performansı göstermiştir. Postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada östrojen ve testosteronun plasebo ile karşılaştırılması yapılmış bu tedavi grupları arasında sözel akıcılık, sözel bellek ve uzamsal yetenek açasından anlamlı farklılık bulunamamıştır [234]. Bunun yanında 50-65 yaş arası 3 gün östrojen tedavisi uygulanan postmenopozal kadınlarda sayı dizisi, stroop testi gibi kognitif test skorlarında iyileş me göz lenmiştir [235]. Ayrıca pre ve perimenopozal dönem ile ilgili yapılmış bir çalışmada sözel akıcılık skorlarında menopo z döneminde düş me oldu ğ u tespit edilmiş [236] bunun yanında erken olarak baş lanan HR tedavisinin kognitif olarak iyileştirici etkileri göz lenmiştir [237]. Ayrıca menopoza geç işte fonemik ve semantik sözel akıcılıkta, görsel geri çağ ırma da bozulma göz lenmiştir [238]. Çalışmamızda gruplar arasında göz lenen biliş sel iş lev düzeyleri literatür ile uyumlu gibi görülmektedir.

Biliş sel iş levlerin yanısıra biliş sel iş levler üzerine etkili olabilecek biobelirteçlerden apopitoz ile ilişkili olarak anneksin 5, nöron sağ lamlılığ ının göstergesi olan BDNF ve vücudun her bölgesinde ve hücre sel düzeyde gerç ekleş en ve hayat için gerekli oksidan- antioksidan dengenin göstergesi olan TOS ve TAS ve bu ikisinin oranından elde edilen OSİ düzeyleri biliş sel testler ile birlikte kesitsel olarak değerlendirilmiştir.

Anneksin 5 vücutta bulunan bir protein olup apopitozun arttığ ı durumlarda yüksek olarak tespit edilmiştir. Özellikle ş izofreni, Alzheimer hastalığ ı ve Alzheimer hastalığ ı rat modeli gibi nörobiliş sel yıkımın oldu ğ u gruplarda kontrollere göre yüksek tespit edilmiştir [150, 151, 239]. Bizim çalışmamızda anneksin 5 plazma düzeyleri üç grubun birlikte karşılaştırılmasında anlamlı olarak farklı bulunmuş ken, grupların ikiş erli karşılaştırılmasında kontrol ve DM grubu arasında fark bulunamamıştır ve en yüksek anneksin 5 düzeyi CM grubunda bulunmuş tur (Tablo 14)(Ş ekil 18). Bu sonuçlara göre apopitotik aktivitenin CM grubunda diğ er gruplara göre daha fazla oldu ğ u düşün ülebilir. Literatüre bakıldığ ında cerrahi menopo z ile anneksin 5 düzeyleri üzerine yapılan çalışmaların genellikle hayvan çalışmaları oldu ğ u görülmektedir. Bu

çalışmalarda overektomiden 3 hafta sonraki ölçümlerde anneksin 5'in belirgin şekilde arttığı ve bu durumun östrojen replasmanı ile normal düzeylere yaklaştığı gösterilmiştir. Ayrıca muhtemelen gonadotropolarca indüklenmiş hipofiz hücrelerinde belirgin olarak intranükleer anneksin 5 gözlenmiştir [147, 148]. Başka bir çalışmada anneksinin overektomize ratlarda GnRH antagonistleri ile birlikte azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca GnRH'in direkt olarak hipofiz hücrelerinde anneksin 5 mRNA ekspresyonunu indüklediği bununda LH  $\beta$  subunitinin mRNA ekspresyon artırdığı gözlenmiştir. Bu çalışmalara göre GnRH'in sinyal transdüksiyonunda anneksin 5'in önemli bir yeri bulunmaktadır [146]. Anneksin 5'in bu gösterilen mekanizmalar ile GnRH üzerinden östrojen ile ilişkisi kurulabilmektedir, bunun yanında kognitif yıkımın olduğu hastalıklarda ve overektomize ratlarda kontrollere göre yüksek çıkması çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Serum BDNF düzeyleri birçok psikiyatrik bozuklukta çalışılmıştır. BDNF'nin nöron sağlamlılığı ve sağ kalımıyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca direkt olarak kognisyon üzerine iyileştirici etkilerinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Çalışmamızda üç grubun birlikte karşılaştırılmasında anlamlı olarak farklı bulunmuşken, grupların ikişerli karşılaştırılmasında kontrol ve DM grubu arasında fark bulunamamıştır ve en düşük serum BDNF Düzeyi CM grubunda bulunmuştur (Tablo 14)(şekil 19). Nöron sağlamlılığı açısından CM grubunun diğer gruplara göre daha dezavantajlı olduğu ve bu nedenle birçok hastalığıya özellikle depresyona meylin fazla olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

BDNF'nin özellikle öğrenme, uzun süreli hafıza ve bellek işlevleri için önemli olan serebral korteks, hipokampus ve bazal önbeyin bölgelerinde işlevi gösterilmiştir [35, 137]. BDNF'nin kognitif işlevler üzerine etkisi ve kognitif fonksiyonları belirlemedeki etkisi kadınlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [37]. Ayrıca bazı hayvan çalışmalarında BDNF'nin Alzheimer Hastalığına karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir [240]. BDNF'nin öğrenme, uzun süreli bellek oluşumunda rol oynaması, dolaylı olarak apoptozu engellemesi, nöronlar üzerine iyileştirici etkilerinin olması, kognitif süreçlerin düzgün işlemesi açısından önem arz etmektedir.

Serum TOS, TAS ve OSİ düzeylerinin birçok hastalık ve psikiyatrik bozuklukta oksidatif stres lehine değişebileceği pek çok çalışmada gösterilmiştir [241]. Çalışmamızda üç grubun birlikte karşılaştırılmasında anlamlı olarak fark

bulunmuşken, grupların ikişerli karşılaştırılmasında kontrol ve DM grubu arasında TOS düzeyleri bakımından fark bulunamamıştır. TAS düzeyleri bakımından kontrol ve DM grubu ile DM grubu ve CM grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. OSİ düzeyleri bakımından ise kontrol ve DM grubu arasında fark görülememiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde en yüksek TOS ve OSİ ile en düşük TAS düzeyleri CM grubundayken en düşük TOS ve OSİ ile en yüksek TAS düzeyleri kontrol grubunda bulunmuştur. Bu sonuç CM grubunda oksidatif stres düzeyinin diğer gruplardan daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (Tablo 14)(Şekil 20) .

In vivo ve in vitro çalışmalarda östrojenin reaktif oksijen ürünlerini azaltarak organizmayı oksidatif stresten koruduğu [39, 40], ayrıca östradiolün kimyasal yapısı gereği serbest radikal toplama ve doğal antioksidan enzimlerin aktivitelerini indüklemeye gibi görevleri olduğu bilinmektedir [41-46]. Postmenopozal dönem ile ilgili çalışmalarda, menopozun oksidan/antioksidan dengesini bozduğu, lipid peroksidasyonuna yol açtığı, serbest radikal seviyelerini arttırdığı ve östradiol replasmanı ile serbest radikal hasarında azalma olduğu gösterilmiştir [242]. Bundan başka, gebelerde gebe olmayanlara göre, ooforektomi yapılanlarda yapılmayanlara göre ve postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre lipid peroksidasyonu daha yüksek seviyede saptanmıştır [243]. Bunun yanında östrojenin oksidatif strese karşı koruyucu olduğu ayrıca oksidatif stres parametrelerindeki artış ile östrojen sentez seviyelerinin ters orantılı olduğu gösterilmiştir [39, 244-246]. Bundan dolayı beyinde çok fazla oksijen tüketimi ve peroksidasyonla açık maddenin olduğu düşünüldüğünde, postmenopozal dönemde ovaryen kaynaklı östrojen seviyelerinde azalma görülmesi nedeniyle oksidatif stres artışı ve kognisyonda azalma görülebilmektedir [247].

CM grubunda kan parametreleri ile bilişsel testlerin bazıları arasında pozitif bazıları arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon bulguları CM grubunda endojen östrojenin akut kesilmesinin bilişsel işlevlerde bozulma ile hücresel düzeydeki parametrelerin ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir (Tablo 21-24).

Literatürde menopoz çeşitleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Genel olarak değerlendirildiğinde bu çalışmalarda yaş, eğitim durumu, ekonomik seviye, beslenme, alkol ve sigara kullanımı, egzersiz, herhangi bir hastalığa sahip olma gibi bilişsel işlevleri etkileyebilen faktörlerin gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olduğu gözlemlenmiştir olup; bu durum çalışmalardaki sonuçları

etkileyebilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen gruplar bu gibi faktörler mümkün olduğunca azaltılmaya çalışılarak seçilmiştir. Çalışmamızın dikkat ile ilgili sonuçları birlikte değerlendirildiğinde dikkat hızında, sözel dikkatte, dikkatin toplanması, yoğunlaştırılması ve sürdürülmesinde CM grubunda belirgin düzeyde düşük performans gözlenmiştir. DM grubu ise rölatif olarak daha iyi performans gösterirken endojen östrojenin etkinliğini devam ettirdiğini düşündüğümüz kontrol grubunda ise en iyi performansın olduğu gözlenmiştir. Grupların bilişsel açıdan önemli olabilecek parametrelerce eşleştirilmiş olması, komorbid hastalıkların olmaması ve herhangi bir tedavinin uygulanmamış olması, biyokimyasal değerleri etkileyecek faktörlerin bulunmaması açısından değişkenlerin minimize edildiğini ve oluşan farklılığın menopoz ve menopoz çeşidi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak bulgularımızın literatür verileri ile uyumlu görülmüştür.

Doğal yaşlanmada sözel acıcılık ve bellek işlevlerinin bozulması pek beklenmez, doğal yaşlanma ile birlikte en çok etkilenen bilişsel işlevler zihinsel işlem hızı, mental esneklik ve yürütücü işlevlerdir. Çalışmamızda ise tüm bilişsel işlevlerde menopoz gruplarında kontrollere göre belirgin bir bozulma tespit edilmiştir.

Bu çerçeveden bakıldığında çalışmamızın verileri doğal menopozda cerrahi menopozda belirgin şekilde karşımıza çıkan bilişsel işlev bozukluklarını, sadece yaşlanma sürecinin hızlanması şeklinde yorumlamamızı güçleştirmektedir.

Mevcut tablo doğal bir bilişsel işlev yetersizliğinin daha kısa sürelerde ortaya çıkması gibi durmamaktadır. Çalışmamızda dikkat süreçlerinin menopoz gruplarında kontrollere göre anlamlı şekilde bozulduğu tespit edilmiştir. Dikkatin bozulması, tüm diğer bilişsel işlevler üzerine etkili olmuş olabilir.

Östrojenin beynin doğal yaşlanmasına karşı koruyucu olmaktan ziyade veya bununla beraber, demans süreçlerinde görülen patolojik yaşlanmadan da koruyucu olabileceği düşünülebilir. Bu durum kadınlarda Alzheimer demansının yaklaşık üç kat daha fazla görüldüğü şeklindeki veriyle birlikte değerlendirildiğinde, östrojenin beyni yaşlanmadan ve dejenerasyondan koruyan mekanizmaların önemli bir parçası olduğu düşünülebilir.

## 6. Sonuç ve Öneriler

- 1) Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, cerrahi ve doğal menopozlu hastalarda anneksiin ve BDNF nin kognisyon ile ilişkisi araştırılmamıştır.araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları bir bütün olarak incelendiğinde;Sözel dikkatte, dikkat hızında, psikomotor hızda, sürekli ve yoğunlaştırılmış dikkatte DM grubuna ve kontrollere göre CM grubunda, DM grubunda ise kontrollere göre anlamlı düzeyde bozulma olduğu görülmüştür.
- 2) Anlık bellek, çalışma belleği, yakın bellek, öğrenme ve geri çağırma işlevinin DM grubuna ve kontrollere göre CM grubunda, DM grubunda ise kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.
- 3) Yürütücü işlevlerde DM grubuna ve kontrollere göre CM grubunda, DM grubunda ise kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.
- 4) Sözel akıcılıkta DM grubuna ve kontrollere göre CM grubunda, DM grubunda ise kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.
- 5) Anneksin 5 düzeyleri bakımından DM grubuna ve kontrollere göre CM grubunda anlamlı olarak yükseklik mevcutken DM grubu ile kontrol grubu arasında fark görülmemiştir.
- 6) BDNF düzeyleri bakımından DM grubuna ve kontrollere göre CM grubunda anlamlı olarak düşük seviyeler mevcutken DM grubu ile kontrol grubu arasında fark görülmemiştir.
- 7) TOS, TAS ve OSİ düzeyleri bakımından DM grubuna ve kontrollere göre CM grubunda anlamlı olarak yükseklik mevcutken DM grubu ile kontrol grubu arasında fark görülmemiştir.
- 8) CM grubunda anneksin 5 düzeyleri ile iz sürme testi B ve Stroop 5 testi pozitif korelasyon gösterirken fonemik akıcılık testi, ileri sayı dizisi testi, sayı dizisi testi toplam puanı, RSÖBT 1-5 toplam puanı, RSÖBT 7 puanı, RSÖBT doğru hatırlama testi puanları ile negatif korelasyon gözlenmiştir
- 9) CM grubunda BDNF düzeyleri ile iz sürme testi B, Stroop 3 ve 5 testi negatif korelasyon gösterirken kategorik akıcılık testi, ileri sayı dizisi testi, RSÖBT 5, RSÖBT 1-5 toplam puanı, RSÖBT 7 puanı ile pozitif korelasyon gözlenmiştir
- 10) CM grubunda TOS düzeyleri ile ileri sayı dizisi testi, geri sayı dizisi testi, sayı dizisi testi toplam puanı, RSÖBT 7 puanı ile negatif korelasyon gözlenmiştir

11) CM grubunda TAS düzeyleri ile iz sürme testi B ve STROOP 5 testi negatif korelasyon gösterirken kategorik akıcılık testi, ileri sayı dizisi testi, sayı dizisi testi toplam puanı, RSÖBT 5, RSÖBT 1-5 toplam puanı, RSÖBT 6 puanı ile pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Sonuç olarak; bilişsel işlevlerin CM grubunda belirgin olarak etkilendiği, bu olumsuz etkilenmenin nöroprotektif süreçler, apoptotik ve oksidatif mekanizmalar ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu sonuç göz önüne alındığında bilişsel yıkım bakımından endojen östrojenin akut kesilmesi (CM) ile tedrici kesilmesi (DM) arasında fark olduğu sonucu çıkarılabilmektedir. Bilişsel işlevler üzerine hormonal ve ilişkili mekanizmaların aydınlatılabilmesi için bu ilişkinin daha geniş örneklerde tekrarlanması gerekmektedir.

## 7. Kaynaklar

1. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 1326-34.
2. Barron AM, Pike CJ. Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4: 976-97.
3. Boulware MI, Kent BA, Frick KM. The impact of age-related ovarian hormone loss on cognitive and neural function. *Curr Top Behav Neurosci* 2012; 10: 165-84.
4. Spence RD, Hamby ME, Umeda E, et al. Neuroprotection mediated through estrogen receptor-alpha in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 8867-72.
5. Gibbs RB, Aggarwal P. Estrogen and basal forebrain cholinergic neurons: implications for brain aging and Alzheimer's disease-related cognitive decline. *Horm Behav* 1998; 34: 98-111.
6. Markowska AL, Savonenko AV. Effectiveness of estrogen replacement in restoration of cognitive function after long-term estrogen withdrawal in aging rats. *J Neurosci* 2002; 22: 10985-95.
7. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999; 20: 279-307.
8. Monk D, Brodaty H. Use of estrogens for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 1-10.
9. Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, et al. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. *Nat Med* 1998; 4: 447-51.
10. Coppus AM, Evenhuis HM, Verberne GJ, et al. Early age at menopause is associated with increased risk of dementia and mortality in women with Down syndrome. *J Alzheimers Dis* 2010; 19: 545-50.
11. Corbo RM, Gambina G, Broggio E, Scacchi R. Influence of variation in the follicle-stimulating hormone receptor gene (FSHR) and age at menopause on the development of Alzheimer's disease in women. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32: 63-9.
12. Geerlings MI, Ruitenberg A, Witteman JC, et al. Reproductive period and risk of dementia in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285: 1475-81.
13. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007; 14: 572-9.
14. Phung TK, Waltoft BL, Laursen TM, et al. Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia: a nationwide historical cohort study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 43-50.
15. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69: 1074-83.
16. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res* 2011; 1379: 188-98.
17. Vearncombe KJ, Pachana NA. Is cognitive functioning detrimentally affected after early, induced menopause? *Menopause* 2009; 16: 188-98.
18. Zhou G, Liu J, Sun F, Duan L, Yan B, Peng Q. Cognitive functioning in elderly women who underwent unilateral oophorectomy before menopause. *Int J Neurosci* 2011; 121: 196-200.
19. Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh VB, Khan MM. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids* 2007; 72: 381-405.



20. Craig MC, Fletcher PC, Daly EM, et al. Physiological variation in estradiol and brain function: a functional magnetic resonance imaging study of verbal memory across the follicular phase of the menstrual cycle. *Horm Behav* 2008; 53: 503-8.
21. Craig MC, Murphy DG. Estrogen: effects on normal brain function and neuropsychiatric disorders. *Climacteric* 2007; 10 Suppl 2: 97-104.
22. Craig MC, Murphy DG. Oestrogen, cognition and the maturing female brain. *J Neuroendocrinol* 2007; 19: 1-6.
23. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 1020-4.
24. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1987; 47: 94-100.
25. Edwards HC, Crumpton MJ. Ca(2+)-dependent phospholipid and arachidonic acid binding by the placental annexins VI and IV. *Eur J Biochem* 1991; 198: 121-9.
26. Reutelingsperger CP, van Heerde WL. Annexin V, the regulator of phosphatidylserine-catalyzed inflammation and coagulation during apoptosis. *Cell Mol Life Sci* 1997; 53: 527-32.
27. Huber R, Berendes R, Burger A, Luecke H, Karshikov A. Annexin V-crystal structure and its implications on function. *Behring Inst Mitt* 1992; 107-25.
28. Ross BM. Phospholipid and eicosanoid signaling disturbances in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 407-12.
29. Mizutani A, Tokumitsu H, Kobayashi R, Hidaka H. Phosphorylation of annexin XI (CAP-50) in SR-3Y1 cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 15517-22.
30. Bedrood S, Jayasinghe S, Sieburth D, et al. Annexin A5 directly interacts with amyloidogenic proteins and reduces their toxicity. *Biochemistry* 2009; 48: 10568-76.
31. Lee BH, Park YM, Um TH, Kim S. Lower serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with failure to achieve remission in patients with major depression after escitalopram treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 1393-8.
32. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature* 1995; 374: 450-3.
33. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 677-736.
34. Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C, et al. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2711-6.
35. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci* 2003; 91: 267-70.
36. Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, Roh D, Goldman SA. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci* 2001; 21: 6718-31.
37. Komulainen P, Pedersen M, Hanninen T, et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem* 2008; 90: 596-603.
38. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res* 2005; 583: 49-54.
39. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Bidzinska B, et al. Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 57-63.
40. Subbiah MT, Kessel B, Agrawal M, Rajan R, Abplanalp W, Rymaszewski Z. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1095-7.

41. Bednarek-Tupikowska G. [Antioxidant properties of estrogens]. *Ginekol Pol* 2002; 73: 61-7.
42. Sugioka K, Shimosegawa Y, Nakano M. Estrogens as natural antioxidants of membrane phospholipid peroxidation. *FEBS Lett* 1987; 210: 37-9.
43. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Role of endogenous oestrogen in aetiology of coronary heart disease: analysis of age related trends in coronary heart disease and breast cancer in England and Wales and Japan. *BMJ* 2002; 325: 311-2.
44. Rumley AG, Woodward M, Rumley A, Rumley J, Lowe GD. Plasma lipid peroxides: relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *QJM* 2004; 97: 809-16.
45. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 46-57.
46. Tsimikas S, Witztum JL. Measuring circulating oxidized low-density lipoprotein to evaluate coronary risk. *Circulation* 2001; 103: 1930-2.
47. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 1998; 19: 397-428.
48. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14: 103-15.
49. WHO SG. Research on the Menopause in the 1990s. WHO Technical Report Series 866 World Health Organization, Geneva 1996.
50. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 843-8.
51. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 1031-9.
52. Whelan EA, Sandler DP, McConaughy DR, Weinberg CR. Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 625-32.
53. Neslihan Carda S, Bilge SA, Ozturk TN, Oya G, Ece O, Hamiyet B. The menopausal age, related factors and climacteric symptoms in Turkish women. *Maturitas* 1998; 30: 37-40.
54. Sinclair C. Menopause. In: Sinclair C, editor. *A midwife's handbook*. an Imprint of Elsevier Saunders, USA 2004; 532-57.
55. Taşkın L. Kadın hayatının devreleri. Editör: Taşkın L. *Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği*. Yedinci baskı, Ankara, Sistem Ofset Matbaacılık 2005; 521-32.
56. Judd HL. Menapoz ve post menopoz. Çevirenler: Karabacak O, Göl K. Editör: Pernoll ML. *Çağdaş obstetrik ve jinekolojik teşhis ve tedavi*, İkinci cilt, Barış Kitabevi, İstanbul 1994; 1328-57.
57. Öztürk CŞ, Güneş H. Menopozla ilişkilendirilen belirtiler üzerine psikodramanın etkisi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2007; 21: 160-7.
58. Rhodes P. Absent or missing periods. In: Rhodes P, editor. *Gynaecology for everywoman* First edition, Haigh and Hochland Publications Ltd, England 1996; 31-4.
59. Gezer A, Şentürk LM, Ertüngealp E. Klimakteriyum. Editörler: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın hastalıkları ve doğum*. İkinci baskı. Güneş Kitabevi, İstanbul 2006; 1523-49.
60. Özkan S. Klimakteriyum ve menopoz. Editörler: Şirin A, Kavlak O. *Kadın sağlığı*. Birinci baskı. Bedray Yayıncılık, İstanbul 2008; 234-58.
61. Atasü T, Gezer A. Menopoz: tanım ve terminoloji. Editör: Atasü T. *Menopoz, tedavisi ve kanser*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001; 13-26.
62. Eroğlu K. Klimakteriyum ve Kontrasepsiyon. *Klinik Bilimler&Doktor* 2002; 8: 411-8.
63. Northrup C. Menopoz gerçeği. Birinci baskı. Akdeniz Yayıncılık, İstanbul 2005; 15-559.

64. Bayraktar Görgel E, Çakıroğlu FP. Menopoz döneminde kadın. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 2007; 1-80.
65. Magowan B. Menopause. In: Magowan B, editor. Obstetrics and gynaecology Second edition, Harcourt Publishers Limited, Toronto 2000; 199-202.
66. Atasü T, Güreli N. Sağlıklı menopoz. Özgür Yayın Dağıtım, İstanbul 2007; 8-213.
67. Hotun Şahin N. Bir kilometre taşı: menopoz. Çevik Matbaacılık, İstanbul 1998; 9-106.
68. Selam B, Topçuoğlu A. Menopozda hormon replasman tedavisi kullanımı ile ilgili tartışmalar ve güncel yaklaşım. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 3: 38-43.
69. Thunell L, Stadberg E, Milsom I, Mattsson LA. A longitudinal population study of climacteric symptoms and their treatment in a random sample of Swedish women. Climacteric 2004; 7: 357-65.
70. Casper RF, Graves GR, Reid RL. Objective measurement of hot flushes associated with the premenstrual syndrome. Fertil Steril 1987; 47: 341-4.
71. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. Clin Endocrinol (Oxf) 1985; 22: 293-312.
72. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, Burger HG. Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. Obstet Gynecol 1996; 88: 437-42.
73. Hahn PM, Wong J, Reid RL. Menopausal-like hot flashes reported in women of reproductive age. Fertil Steril 1998; 70: 913-8.
74. Hunter M. The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. Maturitas 1992; 14: 117-26.
75. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flashes. Maturitas 1997; 27: 203-14.
76. Oldenhave A, Netelenbos C. Pathogenesis of climacteric complaints: ready for the change? Lancet 1994; 343: 649-53.
77. Sözeri Varma G, Karadağ F, Oğuzhanoglu NK, Özdel O, Kökten S. Menopoz: klimakterik belirtiler ve cinsel doyum arasındaki ilişki. Yeni Symposium 2006; 44: 182-8.
78. Barnhart KT, Freeman E, Grisso JA, et al. The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3896-902.
79. Biri A, Bakar C, Maral I, Bumin MA, Güner H. Kırk yaş üzeri kadınların menopoz dönemi ile ilgili bilgileri, menopozla ilgili yakınmaları ve hormon replasman tedavisi kullanma durumları. Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 2004; 14: 75-83.
80. Freedman RR. Menopausal hot flashes. In: Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, editors. Menopause: biology and pathobiology. Academic Press, USA 2000; 215-27.
81. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Well-being and the menopausal transition. J Psychosom Obstet Gynaecol 1997; 18: 95-101.
82. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? Fertil Steril 2001; 76: 456-60.
83. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Burger H. Sexuality, hormones and the menopausal transition. Maturitas 1997; 26: 83-93.
84. Dennerstein L, Smith AM, Morse CA, Burger HG. Sexuality and the menopause. J Psychosom Obstet Gynaecol 1994; 15: 59-66.
85. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. Am J Med Sci 1997; 314: 228-31.
86. Smith RN, Studd JW. Recent advances in hormone replacement therapy. Br J Hosp Med 1993; 49: 799-808.
87. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. Obstet Gynecol 2000; 96: 351-8.

88. Bezircioğlu İ, Gülseren R, Öniş A, Kindiroğlu N. Menopoz öncesi ve sonrası dönemde depresyon, anksiyete ve yeti yitimi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15: 199-207.
89. Joffe H, Soares CN, Thurston RC, White DP, Cohen LS, Hall JE. Depression is associated with worse objectively and subjectively measured sleep, but not more frequent awakenings, in women with vasomotor symptoms. *Menopause* 2009; 16: 671-9.
90. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001; 4: 243-9.
91. Keskinöğlu P, Özkul Ö, Ayan R, Norgaz G, Giray H, Kılıç B. İzmir`de bir sağlık ocağı bölgesinde 50-54 yaş arası kadınlarda menopoz durumu ile diğer etmenlerin depresyon görölme sıklığına etkisi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2006; 15: 31-7.
92. Durmuşoğlu F, Erenus M. Nörovejetatif semptomlar. Editörler: Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Menopoz ve osteoporoz. *Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını, İstanbul 2000; 23-7.*
93. Atasü T, Tekin Hİ. Menopozun semptomları. Editör: Atasü T. Menopoz, tedavisi ve kanser. *Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001; 109-35.*
94. Ertüngealp E. Menopoz ve osteoporoz tarihçesi. Editörler: Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Menopoz ve osteoporoz. *Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını, İstanbul 2000; 1-10.*
95. Batmaz F. Osteoporoz, osteoporozla bağlı ağrı ve tedavisi. Editör: Hassa H. Klinikte menopoz “değerlendirme ve yönetim”. *Gestet Basım Tanıtım Hizmetleri ve Tic LTD şTİ Organon Yayınları 1996; 39-52.*
96. Timuralp B. Menopoz ve kardiyovasküler sistem. Editör: Hassa H. Klinikte menopoz “değerlendirme ve yönetim”. *Gestet Basım Tanıtım Hizmetleri ve Tic LTD şTİ Organon Yayınları 1996; 13-25.*
97. Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, et al. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 535-41.
98. Hashimoto S, Katou M, Dong Y, Murakami K, Terada S, Inoue M. Effects of hormone replacement therapy on serum amyloid P component in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 26: 113-9.
99. Woolley CS, Weiland NG, McEwen BS, Schwartzkroin PA. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J Neurosci* 1997; 17: 1848-59.
100. Diaz Brinton R, Chen S, Montoya M, et al. The women's health initiative estrogen replacement therapy is neurotrophic and neuroprotective. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 475-96.
101. Rhodin JA, Thomas TN, Clark L, Garces A, Bryant M. In vivo cerebrovascular actions of amyloid beta-peptides and the protective effect of conjugated estrogens. *J Alzheimers Dis* 2003; 5: 275-86.
102. Zhao L, Chen S, Brinton RD. An estrogen replacement therapy containing nine synthetic plant-based conjugated estrogens promotes neuronal survival. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228: 823-35.
103. Ertüngealp E, H. S. Klimakteryum ve menopoz. Kışnişçi, Gökşin editörler. *Temel Kadı Hast ve Doğum Bilgisi. Güneş Ktb 1996; 1331-46.*
104. Hassa H. Hormon Replasman Tedavisi. Ertüngealp E, Seyisoğlu H, editörler. *Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul 2000; 142-78.*
105. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164-7.
106. Crook D. Do we need clinical trials to test the ability of transdermal HRT to prevent coronary heart disease? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 211-4.
107. Read C. Vaginal therapy. In: Sturde D ed. *Managing the Menopause. London: Fusion communications and publishing LTD 1993.*

108. Basdevant A, De Lignieres B, Guy-Grand B. Differential lipemic and hormonal responses to oral and parenteral 17 beta-estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 77-81.
109. Can D. Postmenopozal Dönemdeki Kadınların Hormon Replasman Tedavisi Benimsememe Nedenleri ve Bu Tedavinin Menopozal Sendrom Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 1997.
110. Atasü T, Madazlı R. Hormon replasman tedavisi kullanımı ve takibi. Atasü T, Özekici Ü, Hekim N, editörler. Menopoz tedavisi ve kanser. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 487-505.
111. Çetin Can E. Cerrahi menopoz olgularında hormon tedavisinin serum iskemi modifiye albumin düzeyi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, Trabzon 2011.
112. Atasü T. Yaşlanma ve Mepozun Meydena Gelişi. Ed: Atüsü T., Özekici Ü., Hekim N., Menopoz Tedavisi ve Kanser. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitap Evi, İstanbul 2001; 35-47.
113. Can Ö. Histerektomi Ameliyatı sonrasında kadın ve eserine uygulanan eğitimin etkinliği. , Yüksek Lisans Tezi. MÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 1999.
114. Suparp J, Mungkorn V, Sangchai R, Saitivipawee P. Quality of life of middle-aged female staff officers in the Royal Thai Navy Base, Bangkok. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 1015-23.
115. Çiçek MN, Mungan MT. Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2007; 943- 63.
116. Rice MM, Graves AB, McCurry SM, Larson EB. Estrogen replacement therapy and cognitive function in postmenopausal women without dementia. *Am J Med* 1997; 103: 26S-35S.
117. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology* 1997; 48: S21-6.
118. Ernfors P, Ibanez CF, Ebendal T, Olson L, Persson H. Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 5454-8.
119. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990; 9: 2459-64.
120. Nottebohm F. Why are some neurons replaced in adult brain? *J Neurosci* 2002; 22: 624-8.
121. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002; 4: 183-94.
122. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 77-107.
123. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000; 407: 802-9.
124. Greene LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signalling via Trk and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 579-87.
125. Zigmond MJ, Bloom FE, S.C. L, Roberts JL, Squire LR. *Fundamental Neuroscience*. California: Academic Press. 1999.
126. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*, 4th Edition. USA: McGraw-Hill. 2000.
127. Xu H, Steven Richardson J, Li XM. Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 53-62.
128. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 24-32.

129. Kohara K, Kitamura A, Morishima M, Tsumoto T. Activity-dependent transfer of brain-derived neurotrophic factor to postsynaptic neurons. *Science* 2001; 291: 2419-23.
130. Coffey ET, Akerman KE, Courtney MJ. Brain derived neurotrophic factor induces a rapid upregulation of synaptophysin and tau proteins via the neurotrophin receptor TrkB in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1997; 227: 177-80.
131. Tyler WJ, Pozzo-Miller LD. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci* 2001; 21: 4249-58.
132. Goldman SA. Adult neurogenesis: from canaries to the clinic. *J Neurobiol* 1998; 36: 267-86.
133. Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science* 1999; 286: 1358-62.
134. Riccio A, Ahn S, Davenport CM, Blendy JA, Ginty DD. Mediation by a CREB family transcription factor of NGF-dependent survival of sympathetic neurons. *Science* 1999; 286: 2358-61.
135. Aicardi G, Argilli E, Cappello S, et al. Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 15788-92.
136. Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF-dependent phase in the hippocampus. *Neuron* 2007; 53: 261-77.
137. Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. BDNF and memory formation and storage. *Neuroscientist* 2008; 14: 147-56.
138. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37: 1553-61.
139. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002; 328: 261-4.
140. Funakoshi T, Heimark RL, Hendrickson LE, McMullen BA, Fujikawa K. Human placental anticoagulant protein: isolation and characterization. *Biochemistry* 1987; 26: 5572-8.
141. Rojas E, Pollard HB, Haigler HT, Parra C, Burns AL. Calcium-activated endonexin II forms calcium channels across acidic phospholipid bilayer membranes. *J Biol Chem* 1990; 265: 21207-15.
142. Schlaepfer DD, Jones J, Haigler HT. Inhibition of protein kinase C by annexin V. *Biochemistry* 1992; 31: 1886-91.
143. Wallner BP, Mattaliano RJ, Hession C, et al. Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A2 inhibitor with potential anti-inflammatory activity. *Nature* 1986; 320: 77-81.
144. Kawaminami M, Tanaka K, Asawa T, et al. Association of annexin V with prolactin in the rat anterior pituitary gland. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 186: 894-8.
145. Kawaminami M, Uchida S, Marumoto N, et al. Stimulation of secretion by membrane depolarization increases extracellular plasma membrane association of annexin 5 in the anterior pituitary gland. *Endocrine* 1994; 2: 357-62.
146. Kawaminami M, Etoh S, Miyaoka H, et al. Annexin 5 messenger ribonucleic acid expression in pituitary gonadotropes is induced by gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and modulates GnRH stimulation of gonadotropin release. *Neuroendocrinology* 2002; 75: 2-11.
147. Kawaminami M, Kawamoto T, Tanabe T, et al. Immunocytochemical localization of annexin 5, a calcium-dependent phospholipid-binding protein, in rat endocrine organs. *Cell Tissue Res* 1998; 292: 85-9.

148. Kawaminami M, Yamaguchi K, Miyagawa S, et al. Ovariectomy enhances the expression and nuclear translocation of annexin 5 in rat anterior pituitary gonadotrophs. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 141: 73-8.
149. Kawaminami M, Tsuchiyama Y, Saito S, Katayama M, Kurusu S, Hashimoto I. Gonadotropin-releasing hormone stimulates annexin 5 messenger ribonucleic acid expression in the anterior pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 915-20.
150. Sohma H, Imai S, Takei N, et al. Evaluation of annexin A5 as a biomarker for Alzheimer's disease and dementia with lewy bodies. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 15.
151. Yamaguchi M, Kokai Y, Imai S, et al. Investigation of annexin A5 as a biomarker for Alzheimer's disease using neuronal cell culture and mouse model. *J Neurosci Res* 2010; 88: 2682-92.
152. Zhao H, Liang D, Grossman HB, Wu X. Glutathione peroxidase 1 gene polymorphism and risk of recurrence in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 2005; 66: 769-74.
153. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, 1. Baskı. Mimoza Yayınlar, Konya 1995; 1-3.
154. Cavdar C, Sifil A, Camsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3: 92-5.
155. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J Free Radical Res* 1992; 16: 75-87.
156. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003; 552: 335-44.
157. Chung HY, Kim HJ, Shim KH, Kim KW. Dietary modulation of prostanoid synthesis in the aging process: role of cyclooxygenase-2. *Mech Ageing Dev* 1999; 111: 97-106.
158. Mahadik SP, Scheffer RE. Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 55: 45-54.
159. Minnet C. Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliğinin oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. Uzmanlık tezi 2006.
160. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195-214.
161. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-93.
162. Seven A, İnci F, Civelek S, Burcak G, İnci E, Korkut N. Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. *Türk Orl Arsivi* 1998; 33-6.
163. Baykal Y, Gök F, Erikçi S. Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom* 2002; 14: 94-100.
164. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-7.
165. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, et al. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem J* 1992; 286 ( Pt 2): 607-11.
166. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405-12.
167. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-26.
168. Sardesai VM. Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract* 1995; 10: 19-25.
169. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am Pharm* 1994; NS34: 26-35.

170. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992; 38: 66-70.
171. Petkau A. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 17-44.
172. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 3rd ed. London: Oxford University Press, Oxford Science Publications 2000; 617-24.
173. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J* 1990; 265: 659-65.
174. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system. *Adv Exp Med Biol* 1990; 262: 145-58.
175. Çelik H. Malaria hastalarında oksidatif stres ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. Yüksek lisans tezi 2005.
176. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112-9.
177. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr* 1989; 119: 109-11.
178. Makarov VG, Makarova MN, Selezneva AI. [Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids]. *Vopr Pitan* 2005; 74: 10-3.
179. Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 175-83.
180. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 851-76.
181. Cadet JL. Free radical mechanisms in the central nervous system: an overview. *Int J Neurosci* 1988; 40: 13-8.
182. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve nöroplastisite 17:100–110. *Klin Psikofarmakol Bul* 2007; 17: 100-10.
183. Yulug B, Ozan E, Gonul AS, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: a minireview. *Brain Res Bull* 2009; 78: 267-9.
184. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 697-702.
185. Gümüştaş MK, Atukeren P. Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklarla ilişkisi. ÜCerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2008; 62: 329-40.
186. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2006; 81: 291-300.
187. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 2003; 121: 109-22.
188. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett* 2007; 421: 33-6.
189. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001; 64: 43-51.



190. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep* 2003; 8: 365-70.
191. Owen AJ, Batterham MJ, Probst YC, Grenyer BF, Tapsell LC. Low plasma vitamin E levels in major depression: diet or disease? *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 304-6.
192. Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1039-42.
193. APA. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington (DC). 1994.
194. Pratico D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 609-15.
195. Strehlow K, Rotter S, Wassmann S, et al. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. *Circ Res* 2003; 93: 170-7.
196. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press. 1995.
197. Mesulam MM. *Davranışsal ve Konnitif Nörolojinin İlkeleri 2. baskı (Çev.Ed.Gürvit İH)*. Yelkovan Yayınlar, İstanbul 2004; 260-93.
198. Karaman Y. *Demans (1.baskı ) Geçit Yayınevi, Kayseri 2000*.
199. Kırpınar İ. *Psikiyatrik Belirti ve Bulgular. İçinde. Psikiyatri Temel Kitabı. HYB Basın Yayın, Ankara 2007; 32-61*.
200. Öztürk O, Uluşahin A. *Klinik Nöropsikoloji-Bilişsel Yetilerin Değerlendirilmesi. İçinde. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 2008; 197-217*.
201. Kırpınar İ. *Bilişsel İşlevler, Bellek. İçinde. Genç Psikiyatristin El Kitabı. Psikiyatrik Muayene ve Semiyoloji. Timaş Yayınları, İstanbul 2012; 94-106*.
202. Fossati P, Ergis AM, Allilaire JF. Problem-solving abilities in unipolar depressed patients: comparison of performance on the modified version of the Wisconsin and the California sorting tests. *Psychiatry Res* 2001; 104: 145-56.
203. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 51-87.
204. Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 401-33.
205. Clark L, Chamberlain SR, Sahakian BJ. Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 57-74.
206. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7: 3-13.
207. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalite indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7: 107-15.
208. Boysan M, Güleç M, Beşiroğlu L, Kalafat T. Uykusuzluk Şiddeti İndeksinin Türk örneklemindeki psikometrik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2010; 11: 248-52.
209. Açıkgöz D. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Ankara (Turkish). 1995.
210. Açıkgöz DG. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. . Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara 1995.
211. Umaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul. 1997.

212. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. *Klinik Psikiyatri* 2000; 3: 215-27.
213. Karakaş S, Yalın A, Irak M, Erzenin ÖU. Digit span changes from puberty to old age for different levels of education. *Developmental Neuropsychology* 2002; 22: 423-53.
214. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary, 2nd ed. New York: Oxford University Press. 1998.
215. Libon DJ, Glosser G, Malamut BL, et al. Age, executive functions, and visiospatial functioning in healthy older adults. *Neuropsychology* 1994; 8: 38-43.
216. Greene RA, Dixon W. The role of reproductive hormones in maintaining cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29: 437-53.
217. Feng Z, Cheng Y, Zhang JT. Long-term effects of melatonin or 17 beta-estradiol on improving spatial memory performance in cognitively impaired, ovariectomized adult rats. *J Pineal Res* 2004; 37: 198-206.
218. Naziroglu M, Simsek M, Simsek H, Aydilek N, Ozcan Z, Atilgan R. The effects of hormone replacement therapy combined with vitamins C and E on antioxidants levels and lipid profiles in postmenopausal women with Type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004; 344: 63-71.
219. Bruschi F, Meschia M, Soma M, Perotti D, Paoletti R, Crosignani PG. Lipoprotein(a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 950-4.
220. Kobayashi T, Tamura M, Hayashi M, et al. Elevation of tail skin temperature in ovariectomized rats in relation to menopausal hot flushes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278: R863-9.
221. Busch CM, Zonderman AB, Costa PT. Menopausal transition and psychological distress in a nationally representative sample: Is menopause associated with psychological distress? *J Aging Health* 1994; 6: 209-28.
222. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1977; 4: 31-47.
223. Cook MJ. Perimenopause: an opportunity for health promotion. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1993; 22: 223-8.
224. Uptan S. Klimakterik Dönemdeki Kadınların Özbakım Gücünün Artırılmasında Hemsirenin Rolü. İÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul 1999.
225. Hogervorst E, Lindawati SK, Raden II, et al. Age at Natural Menopause and Memory Function: Modification by Education and Genotype. *Endocrinology & Metabolic Syndrome* 2011; 7.
226. Hong X, Zhang X, Li H. [A case-control study of endogenous estrogen and risk of Alzheimer's disease]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2001; 22: 379-82.
227. Gorenstein C, Renno J, Jr., Vieira Filho AH, et al. Estrogen replacement therapy and cognitive functions in healthy postmenopausal women: a randomized trial. *Arch Womens Ment Health* 2011; 14: 367-73.
228. Herlitz A, Thilers P, Habib R. Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause* 2007; 14: 425-31.
229. Kocoska-Maras L, Radestad AF, Carlstrom K, Backstrom T, von Schoultz B, Hirschberg AL. Cognitive function in association with sex hormones in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 59-62.
230. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3829-38.

231. Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S. The selective breakdown of frontal functions in patients with obsessive-compulsive disorder and in patients with schizophrenia: a double dissociation experimental finding. *Neuropsychologia* 1997; 35: 907-12.
232. Lokken KL, Ferraro FR. The relationship between menopausal status, phase of menstrual cycle, and replacement estrogen on cognition in healthy women without dementia. *J Psychol* 2006; 140: 533-47.
233. Ryan J, Scali J, Carriere I, et al. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG* 2014; 121: 1729-39.
234. Kocoska-Maras L, Zethraeus N, Radestad AF, et al. A randomized trial of the effect of testosterone and estrogen on verbal fluency, verbal memory, and spatial ability in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2011; 95: 152-7.
235. Krug R, Born J, Rasch B. A 3-day estrogen treatment improves prefrontal cortex-dependent cognitive function in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 965-75.
236. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas* 2006; 53: 447-53.
237. MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause* 2006; 13: 28-36.
238. Berent-Spillson A, Persad CC, Love T, et al. Hormonal environment affects cognition independent of age during the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1686-94.
239. Francesconi LP, Cereser KM, Mascarenhas R, Stertz L, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P. Increased annexin-V and decreased TNF-alpha serum levels in chronic-medicated patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2011; 502: 143-6.
240. Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2009; 15: 331-7.
241. Doshi SB, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. *J Midlife Health* 2013; 4: 140-6.
242. Bednarek-Tupikowska G, Tworowska U, Jedrychowska I, et al. Effects of oestradiol and oestroprogesterin on erythrocyte antioxidative enzyme system activity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 463-8.
243. Castela JE, Gago-Dominguez M. Risk factors for cardiovascular disease in women: relationship to lipid peroxidation and oxidative stress. *Med Hypotheses* 2008; 71: 39-44.
244. Gura T. Estrogen: key player in heart disease among women. *Science* 1995; 269: 771-3.
245. Ke RW, Todd Pace D, Ahokas RA. Effect of short-term hormone therapy on oxidative stress and endothelial function in African American and Caucasian postmenopausal women. *Fertil Steril* 2003; 79: 1118-22.
246. Trevisan M, Browne R, Ram M, et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 348-56.
247. Kankofer M, Radzki RP, Bienko M, Albera E. Anti-oxidative/oxidative status of rat liver after ovariectomy. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2007; 54: 225-9.

## 8. Ekler

EK-I: Sosyodemografik Veri Formu:

### SOSYODEMOĞRAFİK VERİ FORMU

Katılımcı Grubu:

Katılımcı No:

Tarih:

Adı Soyadı:

Doğum tarihi (GG/AA/YY):...../...../...

Eğitim Durumu:

Toplam Alınan Eğitim( Yıl olarak):

Medeni Hali:

Yerleşim Yeri:

Meslek:

Kardeş sayısı/Kaçıncı çocuk:

Aylık Geliriniz:

Sigara: ( )Yok ( )Var

Alkol: ( )Yok ( )Var

Son Adet Tarihiniz:

Yumurtalık Ameliyatı Olduysanız Tarihi:

Herhangi bir tedavi alıyorsanız ne olduğu:

Geçmişte Herhangi Bir Psikiyatrik Tanı Aldınız mı? ( ) Hayır ( ) Evet

Aldıysanız Ne Olduğu:

Psikiyatrik Tedavi Öyküsü:


Geçirilmiş fiziksel ve/veya ruhsal hastalık: ( )Yok ( )Var

Varsa ne olduğu;

Ailede fiziksel ve/veya ruhsal hastalık öyküsü: ( )Yok ( )Var

Varsa kimde ve ne olduğu;

## EK II: Beck Depresyon Envanteri

|   |   |
|---|---|
|  | <b>T.C</b><br><b>ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ</b><br><b>ARAŞTIRMA HASTANESİ</b> |
|   | <b>PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI</b><br><b>BDI (BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ)</b>   |

Ad:

Tarih:

**Yönerge:**Aşağıda kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her madde o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki ( şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra, o maddenin yanındaki rakamın üzerine ( X ) işareti koyunuz.

|  |   |
|--|---|
| <p><b>1.Hüzün</b><br/>0-Kendimi üzgün hissetmiyorum<br/>1-Kendimi üzgün hissediyorum<br/>2-Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum<br/>3-Oylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum</p> <p><b>2.Karamsarlık</b><br/>0- Gelecekte umutsuz değilim<br/>1-Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum<br/>2- Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok<br/>3- Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek</p> <p><b>3.Geçmiş başarısızlıklar</b><br/>0.Kendimi başarısız görüyorum<br/>1-Çevremdeki bir çok kişiden daha fazla başarısızlığım oldu sayılır.<br/>2-Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığım olduğunu görüyorum<br/>3-Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum</p> <p><b>4.Zevk Almama</b><br/>0.Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum<br/>1-Her şeyden eskisi kadar zevk almıyorum<br/>2-Artık hiç bir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum<br/>3-Bana zevk veren hiçbir şey yok. Her şey çok sıkıcı</p> <p><b>5.Suçluluk Duyguları</b><br/>0.Kendimi suçlu hissetmiyorum<br/>1-Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor<br/>2-Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum<br/>3-Kendimi her an için suçlu hissediyorum</p> | <p><b>6.Cezalandırılma Duyguları</b><br/>0.Cezalandırıldığımı düşünüyorum<br/>1-Bazı şeyler için cezalandırılabileceğimi hissediyorum<br/>2-Cezalandırılmayı bekliyorum<br/>3-Cezalandırıldığımı hissediyorum</p> <p><b>7.Kendinden Hoşlanmama</b><br/>0.Kendimden hoşnutum<br/>1-kendimden pek hoşnut değilim<br/>2-Kendimden hiç hoşlanmıyorum<br/>3-Kendimden nefret ediyorum</p> <p><b>8.Kendi Eleştirme</b><br/>0.kendimi diğer insanlardan daha kötü görüyorum<br/>1-Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum<br/>2-Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum<br/>3-Her kötü olayda kendimi suçluyorum</p> <p><b>9.İntihar Düşünceleri ve İstekleri</b><br/>0.Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok<br/>1-Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam<br/>2-Kendimi öldürmeyi isterdim<br/>3-bir fırsatını bulsam kendimi öldürürüm</p> <p><b>10.Ağlama</b><br/>0 Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanıyorum<br/>1-Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum<br/>2-Şu sıralarda her an ağlıyorum<br/>3-Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda isteme den ağlayamıyorum</p> |
|--|---|

1.Sayfanın Toplamı:.....

Devamı Arka sayfada

FRM-TBF-690/00/24.09.2012



T.C  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI  
BDI (BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ)

**11.Sinirlilik**

- 0.Her zamankinden daha sinirli değilim  
1-Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum  
2-Çoğu zaman sinirliyim  
3-Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum

**12.İlgi kaybı**

- 0.Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim  
1-Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim  
2-Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim  
3-Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı

**13.Kararsızlık**

- 0.kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum  
1-Şu sıralar kararlarımı vermeyi erteliyorum  
2-Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum  
3-Artık hiç karar veremiyorum

**14.Dış Görünüm**

- 0.Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum  
1-Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum  
2-Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum  
3-Çok çirkin olduğumu düşünüyorum

**15.Çalışma**

- 0.Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum  
1-Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor  
2-Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum

**16.Uyku Düzeninde değişiklik**

- 0.Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum  
1-Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum  
2-Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum  
3-Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum

**17.Kolay yorulma**

- 0.Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum  
1-Eskisinden daha çabuk yoruluyorum  
2-Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor  
3-Öyle yorgunum ki hiç bir şey yapamıyorum

**18.İştahta Değişiklik**

- 0.İştahım eskisinden pek farklı değil  
1-İştahım eskisi kadar iyi değil  
2-Şu sıralarda iştahım epey kötü  
3-Artık hiç iştahım yok

**19.Kilo Kaybı**

- 0.Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum  
1-Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim  
2-Son zamanlarda istemediğim halde beş kilo fazla kaybettim  
3-Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim  
Daha az yemeğe çalışarak kilo kaybetmeye çalışıyorum  
Evet [ ] Hayır [ ]

**20.Sağlık Endişesi**

- 0.Sağlık beni pek endişelendirmiyor  
1-Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var  
2-Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor  
3-Bu türlü sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka hiç bir şey düşünmüyorum

**21.Cinsel İstegin Kaybolması**

- 0.Son zamanlarda cinsel yaşamımda dikkatimi çeken bir şey yok  
1-Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgilieniyorum  
2-Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim  
3-Artık cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı

Sayfa 1'in toplamı:..... Sayfa 2'nin Toplamı:..... = Toplam Skor:.....

FRM-TBF-690/00/24.09.2012

## EK III: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi

### PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

İsim: ..... Yaş: .... Tarih: .....

#### Açıklamalar

Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki mutad uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı? .....
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? .....
4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) .....

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?
  - a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.
    1. Geçen ay boyunca hiç
    2. Haftada birden az
    3. Haftada bir veya iki kez
    4. Haftada üç veya daha fazla
  - b. Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.
    1. Geçen ay boyunca hiç
    2. Haftada birden az
    3. Haftada bir veya iki kez
    4. Haftada üç veya daha fazla
  - c. Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.
    1. Geçen ay boyunca hiç
    2. Haftada birden az
    3. Haftada bir veya iki kez
    4. Haftada üç veya daha fazla
  - d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.
    1. Geçen ay boyunca hiç
    2. Haftada birden az
    3. Haftada bir veya iki kez
    4. Haftada üç veya daha fazla
  - e. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.
    1. Geçen ay boyunca hiç
    2. Haftada birden az
    3. Haftada bir veya iki kez
    4. Haftada üç veya daha fazla
  - f. Aşırı derecede üşüdünüz.
    1. Geçen ay boyunca hiç
    2. Haftada birden az
    3. Haftada bir veya iki kez
    4. Haftada üç veya daha fazla
  - g. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.
    1. Geçen ay boyunca hiç
    2. Haftada birden az
    3. Haftada bir veya iki kez
    4. Haftada üç veya daha fazla
  - h. Kötü rüyalar gördünüz.
    1. Geçen ay boyunca hiç
    2. Haftada birden az
    3. Haftada bir veya iki kez
    4. Haftada üç veya daha fazla
  - i. Ağrı duyduunuz.
    1. Geçen ay boyunca hiç
    2. Haftada birden az
    3. Haftada bir veya iki kez
    4. Haftada üç veya daha fazla

j. Diğer neden(ler). Lütfen belirtiniz \_\_\_\_\_.

Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

- |            |                |                 |             |
|------------|----------------|-----------------|-------------|
| 1. Çok iyi | 2. Oldukça iyi | 3. Oldukça kötü | 4. Çok kötü |
|------------|----------------|-----------------|-------------|

7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

1. Hiç problem oluşturmadı
2. Yalnızca çok az problem oluşturdu
3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu
4. Çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

1. Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
2. Diğer odada bir yatak partneri veya oda arkadaşı var
3. Partner aynı odada fakat aynı yatakta değil
4. Partner aynı yatakta

11. Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun

a. Gürültülü horlama.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

b. Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

c. Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

d. Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |

e. Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz.

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez   |
| 2. Haftada birden az    | 4. Haftada üç veya daha fazla |



EK-IV: Uykusuzluk Şiddeti İndeksi

|   |   |
|---|---|
|  | T.C<br>ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ<br>ARAŞTIRMA HASTANESİ                |
|   | PSİKIYATRI ANABİLİM DALI<br>UYKUSUZLUK ŞİDDETI ÖLÇEĞİ (UŞÖ) FORMU |

1-Son zamanlardaki (örneğin son 2 hafta ) uykusuzluk probleminizin şiddetini belirtiniz

a) Uykuya dalmakta güçlük

0. Yok
- 1.Hafif
- 2.Orta
- 3.Şiddetli
- 4.Çok şiddetli

b) Uykuyu sürdürmede güçlük

- 0.Yok
- 1.Hafif
- 2.Orta
- 3.Şiddetli
- 4.Çok şiddetli

c) Çok erken uyanma ve tekrar uyuyamama

0. Yok
- 1.Hafif
- 2.Orta
- 3.Şiddetli
- 4.Çok şiddetli

2-Son zamanlardaki uyku düzeninizden ne kadar memnun veya değilsiniz?

Çok memnunum Hiç memnun değilim

0 1 2 3 4

3- Uyku probleminizin günlük işlerinize (örneğin gündüz yorgunluğu, günlük işleri yapma yeteneği, konsantrasyon, hafıza, moral durumu gibi) ne oranda etkilediğini düşünüyorsunuz?

- 0.Hiç etkilemiyor
- 1.Az
- 2.Orta
- 3.Fazla
- 4.Çok fazla etkiliyor

4-Yaşam kalitenizi bozması açısından uyku probleminizin diğer insanlar tarafından ne kadar fark edilebilir olduğunu düşünüyorsunuz.

- 0.Hiç fark edilebilir değil
- 1.Az
- 2.Orta
- 3.Fazla
- 4.Çok fazla fark edilebilir

5- Son zamanlardaki uyku probleminiz hakkında ne kadar endişe duyuyorsunuz?

- 0.Hiç
- 1.Az
- 2.Orta
- 3.Fazla
- 4.Çok fazla

FRM-TBF-689/00/24.08.2012

EK-V: Standardize Mini Mental Test

|   |   |
|---|---|
|  | T.C.<br>ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ<br>ARAŞTIRMA HASTANESİ             |
|   | PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI<br>STANDARDİZE MİNİ-MENTAL TEST (SMMT) |

(Lütfen uygulama kılavuzuna göre kullanınız)

Adı Soyadı : Tarih : Yaş :  
Eğitim (Yılı) : Meslek : Aktif El :

Toplam Puan:

**Oryantasyon (Toplam puan 10)**

Hangi yıl içindeyiz..... [ ]  
Hangi mevsimdeyiz..... [ ]  
Hangi aydayız..... [ ]  
Bugün ayın kaçı..... [ ]  
Hangi gündeyiz..... [ ]  
Hangi ülkede yaşıyoruz..... [ ]  
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız..... [ ]  
Şu an bulunduğunuz semt neresidir..... [ ]  
Şu an bulunduğunuz bina neresidir..... [ ]  
Şu an bu binada kaçınca kattasınız..... [ ]  
(Her bir madde için 1 puan verilir)

**Kayıt Haftzası (Toplam puan 3)**

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyin ben bitirdikten sonra tekrarlayın (masa, bayrak, elbise).  
(20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir)..... [ ]

**Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)**

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur diyinceye kadar devam edin.  
(Her doğru işlem için 1 puan verilir) (100,93,86,79,72,65,)..... [ ]

**Hatırlama (Toplam puan 3)**

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin (masa, bayrak, elbise)  
(Her doğru isim için 1 puan verilir)..... [ ]

**Lisan (Toplam puan 9)**

a.Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır her doğru isim için 1 puan verilir)  
(Toplam puan 2)..... [ ]  
b.Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin "Eğer ve fakat istemiyorum"  
(10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir)..... [ ]  
c.Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın. "Masada duran kağıdı  
sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" (30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1  
puan verilir, toplam puan 3)..... [ ]  
d.Şimdi size bir cümle vereceğim. \* Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın (Doğru işlem için 1 puan verilir)..... [ ]  
e.Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümle yazın (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan  
verilir)..... [ ]  
f.Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. \* (1 dk süre tanınır, kenar sayısı tam şekli için 1 puan verilir)..... [ ]

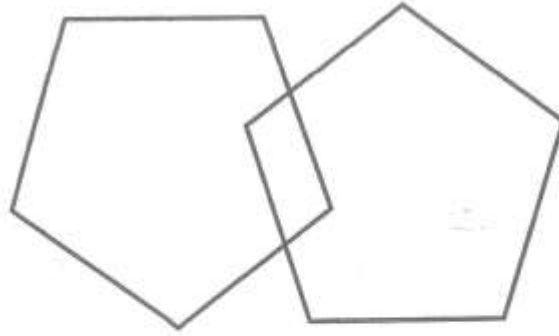
\*Lütfen arka sayfadaki şekli gösteriniz.

FRM-TBF-882/00/24.09.2012



T.C  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI  
STANDARDİZE MİNİ-MENTAL TEST (SMMT)

GÖZLERİNİZİ KAPATIN



Toplam Puan:.....

FRM-TBF-882/00/24.09.2012

## EK-VI: Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi

### REY İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ

**Deneme I:** Size bir kelime listesi okuyacağım. Dikkatle dinleyin, ben bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana tekrarlamanızı istiyorum. Onları hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Sadece olabildiğince çok kelimeyi hatırlamaya çalışın.

**Deneme II-V:** Şimdi aynı listeyi size tekrar okuyacağım ve bir kere daha bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi, ilk seferde söyledikleriniz de dahil olmak üzere hatırlamanızı istiyorum. Hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Daha önce söylemiş olun ya da olmayın sadece hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi söyleyin.

**Deneme B:** Şimdi size ikinci bir kelime listesi okuyacağım. Bu kez, ikinci listeden hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi söylemeniz gerekiyor. Yine hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Sadece olabildiğince çok kelimeyi hatırlamaya çalışın.

**Deneme VI:** Şimdi ilk listeden olabildiğince çok kelimeyi tekrar hatırlamanız gerekiyor.

Deneme VI ve VII arasında 20 dakika bekleyiniz.

**Deneme VII:** Şimdi sizden daha önce 5 kez okumuş olduğum ilk listedeki sözcükleri tekrar hatırlamanızı istiyorum.

| A listesi                 | I | II | III | IV | V | Toplam I-V | B listesi   | B       |  | VI | VII |
|---------------------------|---|----|-----|----|---|------------|-------------|---------|--|----|-----|
| 1. masa                   |   |    |     |    |   |            | 1. ev       | (masa)  |  |    |     |
| 2. anne                   |   |    |     |    |   |            | 2. parmak   | (anne)  |  |    |     |
| 3. okul                   |   |    |     |    |   |            | 3. havlu    | (okul)  |  |    |     |
| 4. burun                  |   |    |     |    |   |            | 4. anahtar  | (burun) |  |    |     |
| 5. zil                    |   |    |     |    |   |            | 5. kuş      | (zil)   |  |    |     |
| 6. kitap                  |   |    |     |    |   |            | 6. altın    | (kitap) |  |    |     |
| 7. köpek                  |   |    |     |    |   |            | 7. fırın    | (köpek) |  |    |     |
| 8. çiçek                  |   |    |     |    |   |            | 8. ayakkabı | (çiçek) |  |    |     |
| 9. düğme                  |   |    |     |    |   |            | 9. kalem    | (düğme) |  |    |     |
| 10. elma                  |   |    |     |    |   |            | 10. bahçe   | (elma)  |  |    |     |
| 11. bulut                 |   |    |     |    |   |            | 11. gözlük  | (bulut) |  |    |     |
| 12. renk                  |   |    |     |    |   |            | 12. tuz     | (renk)  |  |    |     |
| 13. balık                 |   |    |     |    |   |            | 13. kahve   | (balık) |  |    |     |
| 14. halı                  |   |    |     |    |   |            | 14. perde   | (halı)  |  |    |     |
| 15. ay                    |   |    |     |    |   |            | 15. dağ     | (ay)    |  |    |     |
| Toplam<br>geri<br>çağırma |   |    |     |    |   |            |             |         |  |    |     |
| Tekrar                    |   |    |     |    |   |            |             |         |  |    |     |

Not: 20 dakikalık bekleme sürecinde sözel yetileri değerlendirmeye yönelik nöropsikolojik bir test yapılmaması önerilir.

### SÖZEL ÖĞRENME TESTİ TANIMA LİSTESİ

Bu kelime listesine bakınız. Bu kelimelerden 15' i daha önce 5 kez dinlemiş olduğunuz birinci listeden. Diğerleri ya bir kez dinlemiş olduğunuz ikinci listeden ya da tamamen yeni. Daha önce 5 kez duymuş olduğunuz kelimeleri işaretleyiniz.

|        |        |          |         |        |
|--------|--------|----------|---------|--------|
| Bahçe  | Dağ    | Pil      | Kitap   | Gözlük |
| Zil    | Kasa   | Ayakkabı | Kilit   | Bağ    |
| Sözlük | Kalem  | Öğrenci  | Armut   | Buz    |
| Parmak | Bulut  | Yağmur   | Okul    | Altın  |
| Baba   | Ev     | Perde    | Burun   | Deniz  |
| Havlu  | Halı   | Fırın    | Anahtar | Kepek  |
| Yalı   | Çiçek  | Renk     | Kahve   | El     |
| Elma   | Ekmek  | Düğme    | Masa    | İlik   |
| Banyo  | Defter | Ay       | Tuş     | Anne   |
| Köpek  | Böcek  | Tuz      | Balık   | Kuş    |

1. Doğru Hatırlama:
2. Yanlış Pozitifler:
3. Doğru Reddetme Oranı: 35- yanlış pozitifler
4. Doğru ayırt etme puanı: 1+3/50

## EK-VII: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

### 2) SÖZEL AKICILIK

1) Şimdi size bir dakika süre ile bir harf vereceğim. Bu süre içinde bana sayabildiğiniz kadar çok o harf ile başlayan kelime saymanızı istiyorum. Ama insan adı, şehir adı, ülke adı unmayacak.

Şimdi bir harfle bir örnek yapalım. Mesela "K" harfi ile başlayan kelimeler sayın d eseydim.....  
(Denek kendisi örnekler ver sin, birkaç tüneden sonra):

a) doğru ise onayla , sen de bir-iki tane ekle (kedi, köpek, kırmızı) ama Konya, Kayseri gibi şehir adları, kırk-kırkbir gibi sayılar ve Kamil, kemal gibi insan isimleri olmaz de)

b) yanlış ise nedenini söyleyerek düzelt, sen doğru örnekler ver, kedi, köpek, kırmızı gibi K harfiyle başlayan şeyler olabilir ama Konya, Kayseri gibi şehir adları, kırk kırkbir gibi sayılar ve Kamil, Kenan gibi insan adları olmaz de.

Anladınız mı? Peki şimdi ben başla deyince, bana sayabildiğiniz kadar çok 'A' harfi ile başlayan kelime saymanızı istiyorum. Hazır mısınız? Başla.

2) Şimdi size gene bir dakika süre vereceğim. Bu sefer bana sayabildiğiniz kadar çok 'E' harfi ile başlayan kelime saymanızı istiyorum. Unutmayın sayı, şehir, ülke ve insan adı yok. Hazır mısınız? Başla.

3) Şimdi gene bir dakika süremiz var. Bu sefer 'Z' harfi ile başlayan kelimeler saymanızı istiyorum ama şehir, ülke, insan adı ve sayılar olmasın. Hazır mısınız? Başla.

(b) KATEGORİ OLUSTURMA:

4) Şimdi gene bir dakika süreniz var. Bu sefer sayabildiğiniz kadar çok hayvan adı saymanızı istiyorum. Hangi harfle başladığı önemli değil, hayvan adı olsun yeter. Hazır mısınız? Başla.

5) Şimdi de sayabildiğiniz kadar çok insan adı saymanızı istiyorum. Hangi harfle başladığı önemli değil, hazır mısınız? Başla.

6) Gene bir dakika süreniz var. Bu sefer bir hayvan-bir insan-bir hayvan-bir insan adı saymanızı istiyorum. Hazır mısınız? Başla.

Digit Span Form  
Revised 2/99



Patient Initials : \_\_\_\_\_  
 Patient ID#: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 Date : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 Visit : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 Rater Initials : \_\_\_\_\_

| 3. DIGIT SPAN |                   | Discontinue after failures on BOTH TRIALS of any item.<br>Administer BOTH TRIALS of each item, even if subject passes first trial. |                     | DIGITS BACKWARD* |                 |
|---------------|-------------------|--|---------------------|------------------|-----------------|
|               |                   | Pass-Fail  | Score<br>2, 1, or 0 | Pass-Fail        | Score<br>2, 1,  |
| 1.            | 5-8-2             |  |                     | 1.               | 2-4             |
|               | 6-9-4             |  |                     |                  | 5-8             |
| 2.            | 5-4-3-9           |  |                     | 2.               | 6-2-9           |
|               | 7-2-8-6           |  |                     |                  | 4-1-5           |
| 3.            | 4-2-7-3-1         |  |                     | 3.               | 3-2-7-9         |
|               | 7-5-8-3-6         |  |                     |                  | 4-9-6-8         |
| 4.            | 6-1-9-4-7-3       |  |                     | 4.               | 1-5-2-8-6       |
|               | 3-9-2-4-8-7       |  |                     |                  | 6-1-8-4-3       |
| 5.            | 5-9-1-7-4-2-8     |  |                     | 5.               | 5-3-9-4-1-8     |
|               | 4-1-7-9-3-8-6     |  |                     |                  | 7-2-4-8-5-6     |
| 6.            | 5-8-1-9-2-6-4-7   |  |                     | 6.               | 8-1-2-9-3-6-5   |
|               | 3-8-2-9-5-1-7-4   |  |                     |                  | 4-7-3-9-1-2-8   |
| 7.            | 2-7-5-8-6-2-5-8-4 |  |                     | 7.               | 9-4-3-7-6-2-5-8 |
|               | 7-1-3-9-4-2-5-6-8 |  |                     |                  | 7-2-8-1-9-6-5-3 |
| Total Forward |                   | Classic  |                     | Total Backward   |                 |

Forward  +  =   
 Backward  =   
 Total

\*Administer DIGITS BACKWARD, even if subject scores 0 on DIGITS FORWARD



EK-IX: Stroop Renk Kelime Testi

**STROOP TESTİ TBAG FORMU\***

**KAYIT FORMU**

Adı Soyadı : ..... Uygulayıcının Adı Soyadı : .....  
 Ölçüm Tarihi : ..... Uygulama Tarihi : .....  
 Yaşı : ..... Uygulama Yeri : .....  
 Cinsiyeti : .....  
 Okuma Düzeyi : .....

| Bölüm I: Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma      |   |   |   | Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma        |   |   |   |
|--|---|---|---|--|---|---|---|
| M  | S | K | Y | M  | S | K | Y |
| Y  | M | S | K | Y  | M | S | K |
| Y  | K | M | S | Y  | K | M | S |
| K  | Y | S | M | K  | Y | S | M |
| S  | K | Y | M | S  | K | Y | M |
| K  | M | S | Y | K  | M | S | Y |
| Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme               |   |   |   | Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söyleme |   |   |   |
| Y  | M | S | K | Y  | M | S | K |
| S  | K | Y | M | S  | K | Y | M |
| M  | Y | S | K | M  | Y | S | K |
| M  | S | K | Y | M  | S | K | Y |
| K  | Y | M | S | K  | Y | M | S |
| S  | Y | M | K | S  | Y | M | K |
| Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söyleme |   |   |   |  |   |   |   |
| Y  | M | S | K |  |   |   |   |
| S  | K | Y | M |  |   |   |   |
| M  | Y | S | K |  |   |   |   |
| M  | S | K | Y |  |   |   |   |
| K  | Y | M | S |  |   |   |   |
| S  | Y | M | K |  |   |   |   |

|          | TOPLAM SÜRE | HATA SAYISI | DÜZELTME SAYISI |
|----------|-------------|-------------|-----------------|
| ÖLÜM I   |             |             |                 |
| ÖLÜM II  |             |             |                 |
| ÖLÜM III |             |             |                 |
| ÖLÜM IV  |             |             |                 |
| ÖLÜM V   |             |             |                 |

\*BİLNOT Bataryasının araştırma ve geliştirme çalışmaları TBAG-U / 17-2 sayılı proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

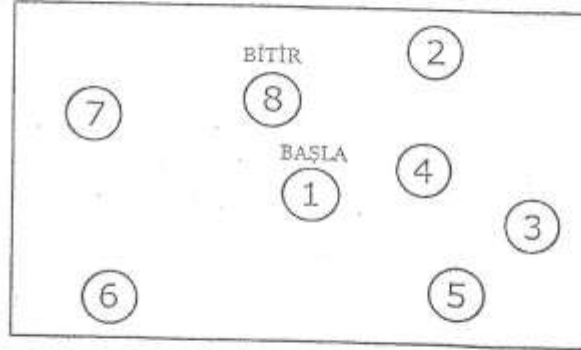
EK-X: İz Sürme Testi

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.D.

İZ SÜRME TESTİ

A FORMU

ALİŞTİRMA



SÜRE:..... sn.

15

17

21

20

19

16

18

5

4

22

13

6

BASLA

24

14

7

1

8

10

2

3

9

BİTİR

12

11

25

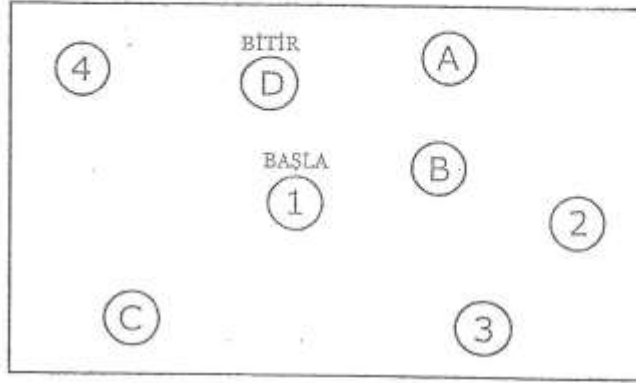
23

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.D.

## İZ SÜRME TESTİ

### B FORMU

#### ALİŞTİRMA



SÜRE:..... sn.

BİTİR

13

8

9

B

4

I

D

10

3

BAŞLA

1

7

H

5

C

12

G

A

J

2

6

L

E

F

11

K

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

CERRAHI VE DOĞAL MENAPOZUN NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER SERUM  
BDNF, PLAZMA ANNEXİN-5 VE OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİSİ

Dr. Atakan YÜCEL

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 10.02.2011

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 10.06.2015

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 10.06.2015

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Halil ÖZCAN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Elif ORAL

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Yüksel Kıvrak

Doç. Dr. Elif ORAL  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

HAZİRAN - 2015  
ERZURUM