

# Erken Menopoz Döneminde Olay İlişkili Potansiyeller

## Event Related Potentials in Early Menopause Stage

Dr. Babürhan GÜLDİKEN,<sup>a</sup>  
Dr. Tülay OKMAN KILIÇ,<sup>b</sup>  
Dr. Sibel GÜLDİKEN,<sup>c</sup>  
Dr. Nilda TURGUT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji AD,  
<sup>b</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
<sup>c</sup>Endokrinoloji BD,  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Edirne

*Bu çalışma,  
12. Avrupa Nörolojik Topluluklar  
Federasyonu Kongresi (Ağustos 2008,  
Madrid)'nde poster olarak  
sunulmuştur.*

Geliş Tarihi/Received: 27.02.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 21.04.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Babürhan GÜLDİKEN  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji AD, Edirne,  
TÜRKİYE/TURKEY  
baburhan@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Sinir sisteminin çeşitli fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olduğu bilinen östrojenin menopoz ile azalması sonucunda bilişsel yetilerde azalma olabileceği ileri sürülmektedir. Bu konu hakkında yapılan incelemelerde çeşitli testler kullanılmış olup farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu çalışmada, erken postmenopozal dönemdeki sağlıklı kadınlarda kognitif yetilerin nörofizyolojik bir yöntem olan olay ilişkili potansiyeller (P300) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Aynı yaş grubundan (38-50 yaş) olan 20 postmenopozal sağlıklı olgu ile 20 premenopozal kadın çalışmaya alındı. Bilişsel fonksiyonlar [bilginin değerlendirilme hızı, bilişsel kapasite, algısal işlem kapasitesi (perceptual processing resources)] iki ton odd-ball paradigması ile 6 EEG elektrodu üzerinden işitsel olay ilişkili potansiyeller (P300 latansı ve amplitüdü) yöntemi ile değerlendirildi. **Bulgular:** Her iki grubun P300 latansı ve amplitüdü arasında farklılık tespit edilmedi. Ayrıca postmenopozal dönemdeki östrojen, FSH düzeyleri ve menopoz yaşı ile P300 potansiyelleri arasında ilişki saptanmadı. **Sonuç:** Çalışma sonucunda tespit ettiğimiz bulgular, menopozun erken döneminin bilişsel yetileri olumsuz etkilemediğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bilişsel yeti; olay ilişkili potansiyeller, P300; menopoz

**ABSTRACT Objective:** It is still under debate if the cognitive functions impair during menopause, because estrogen levels, which have favorable effects on various functions of the central nervous system, constantly fall below the levels of the premenopausal period. Various methods have been used to clarify the issue, but there are conflicting results. In present study, we aimed to evaluate the cognitive functions in early postmenopausal period in healthy women, using the event related potentials (P300). **Material and Methods:** Twenty postmenopausal women and 20 premenopausal women, who were within the same age range (38-50 years), were recruited in the study. Cognition (speed of information processing, cognition processing capacity and perceptual processing resources) was studied using the techniques of auditory event-related potentials (P300 latency and amplitude) which were recorded from 6 EEG leads in a two-tone odd-ball paradigm. **Results:** The P300 latencies and amplitudes of 2 groups were not significantly different. No relation was found between estrogen, FSH levels and menopause-age of postmenopausal women and P300 potentials. **Conclusion:** Our findings did not support that the menopause have negative effect on cognition at least in the early phase.

**Key Words:** Cognition; event-related potentials, P300; event-related potentials, P300

Türkiye Klinikleri J Neur 2009;4(2):47-51

**B**eklenen yaşam süresinin uzaması ile yaşa bağımlı olan hastalıklarda da artış olmaktadır. Hesap yapma, uzaysal algılama, soyut düşünme, planlama, hatırlama ve problem çözme gibi fonksiyonları içeren bilişsel yetilerin yaşla azalması kişilerin günlük yaşantısını yakından ilgilendirmektedir. Bu konu hakkında yapılan nörokimyasal ve nörofizyolojik

incelemelerde östrojenin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Östrojen hormonunun beyin hafıza ile ilgili olan ön beyin, hipokampus ve korteks gibi alanlarda yapısal ve fonksiyonel olarak etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup> Östrojen nöronun büyümesini sağlarken atrofiye uğramasını da engellemekte ve sinaptik plastisiteyi düzenlemektedir.<sup>2-4</sup> Kognitif yetilerde önemli görevler alan asetil-kolin gibi nörotransmitterlerin de artışına yol açmaktadır. Diğer yandan, östrojen eksikliğinin nöronal plastisitede ve nöronal yapıda bozukluklara neden olduğu da tespit edilmiştir.

Menopoz ile birlikte sağlıklı kadınlarda unutkanlık sıkça görülen göreceli bir şikayet olarak ortaya çıkmaktadır. Menopoza girilmesiyle östrojen düzeyleri belirgin olarak azalmaktadır. Bu nedenle menopoz döneminde östrojenin olumlu serebral etkilerinin ortadan kalkmasının, bilişsel yetilerdeki azalmadan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak menopoz döneminde bilişsel işlevlerin değişimini ve hormon replasman tedavisi ile bilişsel yetilerdeki yanıtları inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>5,6</sup>

Bu çalışmada, menopoz erken döneminde bulunanlar ile henüz menopoza girmemiş (pre- ve erken postmenopozal dönem) sağlıklı kadınlar arasında elektrofizyolojik olarak incelenen bilişsel yetilerde farklılık olup olmadığı ve menopozal geçiş dönemindeki hormonal değişimlerin bu yetiler üzerine etkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya yaş açısından eşleştirilmiş 20 postmenopozal ve kontrol grubu olarak 20 menstruel dönüsü devam eden premenopozal sağlıklı kadın alındı. Postmenopozal dönem son bir yıldır menstruasyon görmeme, östrojen düzeyinin <55 pg/mL ve FSH düzeyinin >19 mU/mL olması şeklinde tanımlandı. Menstrual siklus ve kognisyon üzerine etkili tedavi gören olgular (hormon tedavisi, psikotrop ilaçlar...) ile muayeneleri sonucunda nörolojik veya psikiyatrik semptom ya da bulgu tespit edilen olgular ve cerrahi yöntemle menopoza girerler çalışmaya alınmadı. Olguların eğitim durumları karşılaştırılmak üzere kaydedildi. P300 testi öncesi grupların yeterliliklerinin belirlenme-

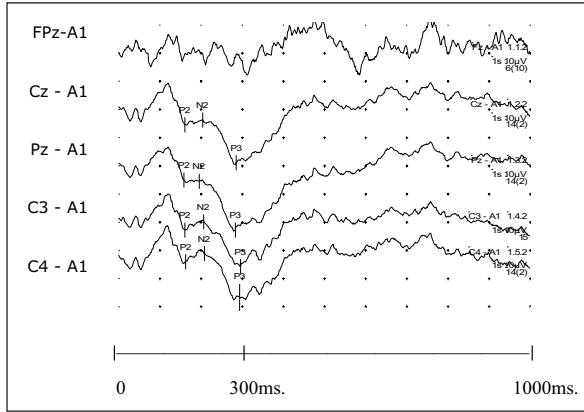
si amacıyla kısa akıl muayenesi (KAM) testi yapıldı.

P300 dalgası işitsel odd-ball paradigması ile oluşturuldu. İşitsel potansiyeller 40 ms plato ve 10 ms çıkış ve iniş süresi olan, seyrek (2000 Hz, 70 dBnHL, hedef uyaran) bip tonu ile sık (1000 Hz, 70 dBnHL, hedef olmayan uyaran) ton patlaması ile kaydedildi. Sinyaller 0.1 Hz ile 50 Hz arasında filtre edildi. Göz kırpma gibi hareketlerden doğabilecek artefaktlar için artefakt rejeksiyonu  $\pm 50$  mikrovolt ( $\mu V$ )'a ayarlandı. Kayıtlama öncesi ekran süpürme süresi 1 sn, amplitüd voltajı 10  $\mu V$  olarak belirlendi. Hasta oturtulduktan sonra gözlerinin önündeki bir nesneyi sabitlemesi istendi. Test boyunca hastadan kulaklık üzerinden işittiği, %20 olasılıkla verilen hedef uyarını (toplam uyarı 200 adet) içinden sayması, hedef olmayan uyarını ise önemsememesi istendi. Hastalarda uyumu sağlamak için önce bir deneme yapıldıktan sonra asıl olan test başlatıldı. Hedef uyarını saymada %10 oranında hata yapan ve verilen görevi yerine getiremeyen olgular çalışmadan dışlandı. Kayıtlama 10-20 uluslararası sisteme göre FPz, Cz, C3, C4, Pz noktalarına yerleştirilen 5 elektrod üzerinden yapıldı. Kayıt sırasında elektrotların empedansları 4 kOhm değeri altında tutuldu. FPz elektrodundan gürültü nedeni ile yeterli yanıt alınamadığından bu elektrod üzerinden yapılan kayıtlamalar değerlendirme dışı bırakıldı. Toprak elektrod bileğe bağlandı. Hedef uyarana karşı oluşan yanıt P200, N200 ve P300 dalga oluşumları şeklinde ortaya çıktı. P300 uyarının verilmesinden 250 ms ile 300 ms sonra ortaya çıkan en yüksek pozitif dalganın tepe noktası olarak işaretlendi. Latans ve amplitüdlere milisaniye ve mikrovolt birimlerinde kayıtlandı (Şekil 1). P300 potansiyelleri Synergy Multimedia EMG/EP cihazı (Medelec Oxford Instruments, Surey, UK) kullanılarak deri sıcaklığını 32-34 derecede tutacak oda ısısında kayıtlandı.

Çalışma protokolü bölgesel etik kurulunca onaylanmış ve gönüllülerden katılımlarına dair yazılı onay alınmıştır.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler için SPSS 11.5 (for windows) versiyonu kullanıldı. Gruplardan elde edilen değerlerin nor-



ŞEKİL 1: Postmenopozal dönemde bulunan 1 numaralı olgunun ERP yanıtı (Ekran süpürme süresi 1sn., biriktirme duyarlılığı 10 µV olarak ayarlanmıştır.)

mal dağılımlara uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile analiz edildi. Verilerin analizinde iki grubun klinik özelliklerinin ve olay ilişkili potansiyellerinin kıyaslanmasında Student-t testi uygulandı. İki grubun eğitim durumlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılırken, postmenopozal dönemin P300 değerlerinin FSH, LH, E2 ve progesteron değerleri ile ilişkisi Pearson korelasyon testi ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

## BULGULAR

Premenopozal ve postmenopozal sağlıklı kadınlardan oluşan grupların ortalama yaş değerleri arasında farklılık yoktu ( $46.2 \pm 14.4$  yıl,  $45.15 \pm 4.14$  yıl;  $p > 0.05$ ). Yine her iki grubun eğitim durumları benzer olarak saptandı. Sadece beş yıllık ilköğretim mezunu olanlar ile lise veya üzeri eğitim durumu olanların oranı premenopoz grubunda 5/15, postmenopoz grubunda ise 6/14 idi ( $p > 0.05$ ). Postmenopozal dönemde bulunan kadınların ortalama menopoz yaşı  $4.07 \pm 3.04$  yıl idi. Ortalama FSH düzeyi postmenopozal grupta  $71.05 \pm 29.45$  mU/mL, premenopozal grupta  $11.78 \pm 15.02$  mU/mL olarak bulunurken ( $p < 0.000$ ), ortalama östrojen düzeyi her iki grup için sırası ile  $27.93 \pm 15.39$  pg/mL,  $70.60 \pm 52.78$  pg/mL olarak hesaplandı ( $p > 0.05$ ). Her iki grupta yapılan KAM tetkiklerinde 25 altı puan alan olgu bulunmamakta ve pre- ve postmenopozal grubun ortalama KAM değerleri farklılık göstermemekteydi [sırasıyla,  $28.1 \pm 1.8$  (25-30);  $27.8 \pm 2.1$  (25-30);  $p > 0.05$ ].

Cz, C3, C4, Pz noktalarından kayıtlanan P200, N200, P300 latans değerleri ile P300 amplitüd değerleri pre- ve postmenopozal dönem arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 1). P300 latans ve amplitüd değerleri ile hormon düzeyleri, kronolojik ve menopoz yaşı arasında bir ilişki gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, premenopozal ve postmenopozal dönemde bulunan sağlıklı kadınların elektrofizyolojik yöntemle incelenen bilişsel yetileri arasında anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik. Menopozal geçiş döneminde meydana gelen östrojen eksikliğinin bilişsel yetileri azalttığını, hormon replasman tedavisi ile yetelerde düzelmeler meydana geldiğini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>7-10</sup> Kesitsel ve longitudinal olarak planlanan bu çalışmalarda çalışmaya alınan olgu sayıları, yaş uyumlulukları ve kullanılan testler farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamız kesitsel bir inceleme olup, gruplar arasında yaş ve eğitim durumu fark-

TABLO 1: Pre- ve postmenopozal grupların ERP sonuçları.

	Premenopoz n= 20	Postmenopoz n= 20
<b>Cz*</b>		
P2 (ms)	180.8 ± 17.8	170.8 ± 27.7
N2 (ms)	223.82 ± 22.81	215.0 ± 41.4
P3(ms)	333.8 ± 47.7	326.8 ± 37.6
P3 amplitude (µV)	18.2 ± 9.0	18.8 ± 6.4
<b>Pz*</b>		
P2 (ms)	186.2 ± 27.5	175.7 ± 31.2
N2 (ms)	224.0 ± 27.6	223.2 ± 36.4
P3 (ms)	331.3 ± 44.9	341.4 ± 42.6
P3 amplitude (µV)	17.5 ± 4.9	20.1 ± 7.9
<b>C3*</b>		
P2 (ms)	183.9 ± 22.0	169.9 ± 25.6
N2 (ms)	224.8 ± 22.6	218.8 ± 34.5
P3 (ms)	336.5 ± 48.9	339.7 ± 40.2
P3 amplitude (µV)	19.7 ± 8.1	18.4 ± 6.1
<b>C4*</b>		
P2 (ms)	180.6 ± 15.9	175.8 ± 12.9
N2 (ms)	223.1 ± 20.9	213.0 ± 33.7
P3 (ms)	338.7 ± 52.8	336.1 ± 45.0
P3 amplitude (µV)	19.1 ± 6.2	21.3 ± 5.6

Her iki grubun değerleri arasında istatistiksel farklılık bulunmamaktadır.

lılığı bulunmamaktaydı. Dolayısıyla, yaş faktörünü eşitlediğimiz bu çalışmada, menopozun erken dönemde sağlıklı kadınlarda bilişsel yetileri olumsuz yönde etkilemediğini elektrofizyolojik testlerle saptadık.

Bilişsel yetilerin yaşın ilerlemesi ile azalma gösterdiği bilinmektedir. Menopoz yaşının ilerlemesinin de bilişsel yetileri olumsuz etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Elsabagh ve ark.nın kesitsel bir çalışmada 5 yıldan daha az ve daha uzun menopozda olan olgular incelenmiştir.<sup>11</sup> Bu çalışmada, gruplar arasında dikkat, sözel akıcılık ve hafıza yetilerinde farklılık tespit edilmemiş, ancak yürütücü fonksiyonlarda (planlama ve mental esneklik) ileri menopoz dönemindeki kadınlarda azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun yaşın etkisinden bağımsız olarak erken ve geç menopoz dönemindeki hormonal değişimin bir yansıması olduğu ileri sürülmüştür. Erken menopozal dönemden itibaren 573 postmenopozal kadının 18 ay arayla incelendiği longitudinal bir çalışmada da, sözel akıcılık dışında menopozal geçiş döneminde kognitif yetilerde azalma olmadığı saptanmıştır.<sup>12</sup> Meyer ve ark.nın 803 postmenopozal kadını değerlendirdikleri bir diğer çalışmada da, menopozal geçiş sürecinin hafıza ve algısal hızda azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir.<sup>13</sup> Bizim çalışmamızda da, elektrofizyolojik olarak incelenen bilişsel yetilerde farklılık tespit edilmemiş ve hormonal değişimler ile testler arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde, menopozal geçiş döneminin kognitif yetilerde ileri derecelerde değişikliğe neden olmadığı ileri sürülebilir.

Dikkat çeken bir diğer konu da menopozal geçiş dönemindeki hormonal değişimlerle kognitif yetiler arasında ilişki olup olmadığıdır. Yaptığımız çalışmada menopoz öncesi ve postmenopozal kadınlar arasında P300 sonuçları arasında farklılık olmaması yanı sıra, bu dönemlerdeki hormonal değişimlerin de P300 sonuçları ile ilişkili olmadığını saptadık. Luetters ve ark.nın yakın zamanda yaptıkları incelemede menopoz dönemi gruplara ayrılmış (premenopoz, erken perimenopoz, geç menopoz ve postmenopoz) 1657 olgunun kognitif performansı çeşitli testlerle incelenmiş olup, test sonuçları ile menopoz geçiş süreci arasında ilişki

bulunmadığı gibi östrojen ve FSH düzeylerinin de bu testleri etkilemediği rapor edilmiştir.<sup>14</sup>

Erkeklerde de seks hormonlarının bilişsel süreçleri etkilediğini ileri süren çalışmalar vardır. Endojen biyoyararlanılabilir (bioavailable) testosteron düzeylerinin yüksek olduğu erkek bireylerde bilişsel durumun daha iyi olduğu ve testosteron yıkım ürünü olan estriol düzeylerinin yüksekliği ile de bilişsel testlerde skorun düştüğü gözlenmiştir.<sup>15,16</sup> Biz çalışmamızın kadın bireylerinde bilişsel sürece etkisi olabileceği düşünülecek östrojen yıkım ürünlerine bakmadık.

Kognitif yetilerin değerlendirilmesinde farklı psikometrik testler kullanılmaktadır. Sözel ya da görsel hafıza testlerinin yanı sıra nörofizyolojik yöntemlerle de kognitif yetilerin değerlendirilmesi mümkündür. Olay ilişkili potansiyellerin (P300) ölçümü uyarıyı algılama, bilgiyi değerlendirme süreçlerinin, dolayısıyla bilişsel süreç hızlarının ve kalitesinin belirlenmesinde güvenilir, sayısal değer vermesi açısından da özgündür.<sup>17</sup> Test sırasında uyarının algılanması ve değerlendirilmesi süreleri sırasında elde edilen yanıtın en önemli bölümünü 300 msn süresinde elde edilen pozitif potansiyel (P300) oluşturmaktadır. P300 dalgasının oluşumu için geçen süre uyarıyı algılama hızını gösterir. Amplitüd uyarının daha kolay anlaşılır olması ile giderek belirginleşir. Menopozal dönemdeki kognitif yetilerin P300 ile değerlendirildiği bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Ancak postmenopozal dönemdeki kadınlara uygulanan hormon replasman tedavilerinin bilişsel yetilere etkisini ERP yöntemi ile inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Walpurger ve ark.nın plasebo kontrollü, çift-kör incelemelerinde hormon replasman tedavisinin ERP değerlerinde düzelmeye neden olmadığı tespit edilmiş olmasına rağmen başka bir çalışmada bozulmuş ERP düzeylerinin düzelmesine katkı sağladığı saptanmıştır.<sup>5,18</sup>

Sonuç olarak, yaptığımız incelemeye göre menopozun erken dönemlerinin ve buna bağlı olarak gelişen hormonal değişimlerin bilişsel yetileri olumsuz etkilemediğini tespit ettik. Bu nedenle erken menopozal dönemdeki kadınlarda meydana gelen bilişsel yetilerdeki azalmaların altında menopoz dışındaki nedenlerin araştırılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Liu F, Day M, Muñiz LC, Bitran D, Arias R, Revilla-Sanchez R, et al. Activation of estrogen receptor-beta regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory. *Nat Neurosci* 2008;11(3):334-43.
2. Toran-Allerand CD, Miranda RC, Bentham WD, Sohrabji F, Brown TJ, Hochberg RB, et al. Estrogen receptors colocalize with low-affinity nerve growth factor receptors in cholinergic neurons of the basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(10):4668-72.
3. López-Jaramillo P, Terán E. Improvement in functions of the central nervous system by estrogen replacement therapy might be related with an increased nitric oxide production. *Endothelium* 1999;6(4):263-6.
4. Caruso S, Cianci A, Grasso D, Agnello C, Galvani F, Maiolino L, et al. Auditory brainstem response in postmenopausal women treated with hormone replacement therapy: a pilot study. *Menopause* 2000;7(3):178-83.
5. Anderer P, Saletu B, Gruber D, Linzmayer L, Semlitsch HV, Saletu-Zyhlarz G, et al. Age-related cognitive decline in the menopause: effects of hormone replacement therapy on cognitive event-related potentials. *Maturitas* 2005;51(3):254-69.
6. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al.; WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(20):2663-72.
7. Kampen DL, Sherwin BB. Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;83(6):979-83.
8. Carlson LE, Sherwin BB. Steroid hormones, memory and mood in a healthy elderly population. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23(6):583-603.
9. Smith YR, Giordani B, Lajiness-O'Neill R, Zubieta JK. Long-term estrogen replacement is associated with improved nonverbal memory and attentional measures in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001;76(6):1101-7.
10. Løkkegaard E, Pedersen AT, Laursen P, Loft IP, Larsen S, Jørgensen T. The influence of hormone replacement therapy on the aging-related change in cognitive performance. Analysis based on a Danish cohort study. *Maturitas* 2002;42(3):209-18.
11. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Cognitive function in late versus early postmenopausal stage. *Maturitas* 2007;56(1):84-93.
12. Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change early menopausal transition in a rural community. *Maturitas* 2006;53(4):447-53.
13. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, Everson-Rose SA, Kravitz HM, Luborsky JL, et al. A population based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003;61(6):801-6.
14. Luettens C, Huang MH, Seeman T, Buckwalter G, Meyer PM, Avis NE, et al. Menopause transition stage and endogenous estradiol and follicle-stimulating hormone levels are not related to cognitive performance: cross-sectional results from the study of women's health across the nation (SWAN). *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16(3):331-44.
15. Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, Cauley J. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(4):707-12.
16. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3681-5.
17. Yargıçoğlu P, Oğuz Y. [Cognitive evoked potential (P300) in normal subject]. *Türkiye Klinikleri J Med Res* 1991;9(6):425-9.
18. Walpurger V, Pietrowsky R, Djahansouzi S, Wolf OT. No changes in event-related potentials with estrogen or estrogen plus progesterone treatment in healthy older hysterectomized women: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 2005;179(3):652-61.