

Menopozda Hormon Yerine Koyma Sağaltımının Anksiyete ve Depresyon Belirtilerine Etkisi

Dr. Kemal YAZICI¹, Dr. Özlem PATA², Dr. Aylin YAZICI¹, Dr. Atıl AKTAŞ³, Dr. Şenel TOT¹, Dr. Arzu KANIK⁴

ÖZET

Amaç: Menopoz döneminde azalan hormonların yerine konması biçiminde yapılan sağaltım (hormon yerine koyma sağaltımı, HYS) önemli bir sağaltım yöntemidir. HYS'nin menopoz döneminde gelişebilen psikiyatrik belirtileri nasıl etkilediğine ilişkin olarak araştırmacılar arasında tam bir görüş birliği yoktur. Bu çalışmada, menopoz döneminde HYS amaçlı kullanılan östrojen ve tibolonun, anksiyete ve depresyon belirtilerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran, doğal yoldan menopoza girmiş kadınlar alınmıştır. Denekler (s=70) rastgele iki gruba ayrılarak bir gruba 17β-östradiol, diğer gruba ise tibolon tedavisi verilmiştir. Tüm hastalar sağaltım öncesinde ve 3 aylık sağaltım sonrasında Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HADÖ) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 70 hastanın 46'sı çalışmayı tamamlamıştır. Östrojen kullanan hasta grubu (s=23) ile tibolon kullanan hasta grubunun (s=23) yaş ortalamaları, eğitim düzeyleri ve meslek dağılımları farklı bulunmamıştır. Tibolon grubunda menopoz süresi daha uzundu. Hastaların HADÖ ve HDDÖ puanlarında sağaltım öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulunmuş ve iki ilaç arasında bu açıdan fark olmadığı saptanmıştır.

Sonuç: HYS menopoz dönemindeki kadınlarda anksiyete ve depresyon belirtilerinde düzelme sağlamaktadır. Bu etki açısından 17β-östradiol ve tibolon arasında fark yoktur.

Anahtar Sözcükler: Anksiyete, depresyon, hormon yerine koyma sağaltımı, menopoz

SUMMARY: The Effects of Hormone Replacement Therapy in Menopause on Symptoms of Anxiety and Depression

Objective: Replacement of deficient hormones (hormone replacement therapy, HRT) is the main treatment modality in menopause. There is no consensus among researchers as to how HRT influences psychiatric symptoms that might develop during menopausal period. In this study we aimed to explore the effects of HRT on symptoms of anxiety and depression comparatively by using either estrogen or tibolone.

Method: Women with natural menopause who applied to the outpatient Clinic of Obstetrics and Gynecology Department were included in the study. Subjects (n=70) were randomized into two groups with one group to receive 17β-estradiol and other group tibolone. All subjects were evaluated at baseline and after 3-months of HRT with Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

Results: Forty six of 70 patients completed the study. The 17β-estradiol (n=23) and the tibolone (n=23) groups were similar with respect to age, education and occupational status. The time from onset of menopause was longer in the tibolone group. HARS and HDRS scores were significantly decreased after 3 months of HRT in both the 17β-estradiol and the tibolone groups. The two drug regimens were not significantly different in this respect.

Conclusion: HRT with 17β-estradiol and tibolone improves symptoms of anxiety and depression in menopausal women.

Key Words: Anxiety, depression, hormone replacement therapy, menopause

¹Yrd. Doç., Mersin Ü. Tıp Fak., Psikiyatri AD., Mersin. ²Yrd. Doç., ³Araş. Gör., Mersin Ü. Tıp Fak., Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Mersin. ⁴Yrd. Doç., Mersin Ü. Tıp Fak., Biyoistatistik AD., Mersin.

GİRİŞ

Menopoz, yumurtlamanın sonlanması, yumurtalıktaki oositlerin tükenmesine bağlıdır ve genellikle 47-53 yaşları arasında gerçekleşir. Bu dönemde ortaya çıkan hipoöstrojenizm sıcak basmalarına, uyku bozukluklarına, vajinal atrofi ve kuruluğa, bilişsel ve duygulanımla ilgili bozukluklara yol açabilir. Osteoporoz, demans ve kardiovasküler hastalıklara eğilim yaratabilir (Berga ve Parry 2000).

Kadınlar bu dönemi değişik duygularla karşılamaktadırlar. Massachusetts Kadın Sağlığı Çalışması'nda (Avis ve McKinley 1991) kadınların %42'si adetlerin sonlanması ile rahatladıklarını belirtirken, %35.5'i kayıtsız kalmıştır; yalnızca %2.7'si keder bildirmiştir. Von Muhlen ve arkadaşları (1995) da benzer sonuçları elde etmişlerdir.

Menopozla ilişkili psikolojik belirtilerin çoğu adetle tamamen kesilmesi döneminden çok perimenopozal dönemde bildirilmektedir. Bu belirtiler arasında endişe, bitkinlik, ağlama atakları, duygudurum dalgalanmaları ve libido azalması sayılabilir (Berga ve Parry 2000). Ayrıca eklem ve kas ağrıları, baş ağrısı, çarpıntı, iritabilite ve uykusuzluk da görülebilir (Kenemans ve ark. 2001).

Menopoz döneminde işlevselliğin eski düzeye dönmesi amacıyla azalan hormonların yerine konması biçiminde yapılan sağaltım (hormon yerine koyma sağaltımı, HYS) önemli bir sağaltım yöntemidir. Ancak HYS'nin yararları ve zararları henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Sourander ve arkadaşları (1998) östrojen yerine koyma sağaltımının ani kardiyak ölümleri ve kardiyovasküler nedene bağlı ölümleri azalttığını ancak kardiyovasküler morbiditeyi azaltmadığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada östrojen yerine koyma sağaltımının meme kanseri riskini arttırmadığını ancak endometriyum kanseri riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Östrojenler aynı zamanda kemik kaybını ve ürogenital atrofiyi önler, duygudurumu düzenler ve nöroprotektif etki gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar beş yıldan kısa süreli HYS'nin meme kanseri riski artışı ile ilişkili olmadığını göstermektedir (Speroff ve ark. 1999). Genelde HYS psikolojik işlevi ve genel sağlık durumunu olumlu etkiler (Berga ve Parry 2000). Batı toplumlarında kullanımı hızla yayılan HYS'nin menopoz döneminde gelişebilen psiki-

yatrik belirtileri nasıl etkilediğine ilişkin olarak araştırmacılar arasında tam bir görüş birliği yoktur.

Bu çalışmada, menopoz döneminde HYS amaçlı kullanılan östrojen ve tibolonun, anksiyete ve depresyon üzerine olan etkilerinin araştırılması, aralarında bu açıdan fark olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Denekler

Bu çalışma, Şubat 2001 ile Haziran 2002 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum (KHD) Polikliniğine başvuran doğal yoldan menopoza girmiş kişiler üzerinde yürütülmüştür. Araştırmaya alınan hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek kişisel izinleri alınmıştır. Araştırmaya alırken menopoz tanısı ölçütü olarak son adet kanamasından sonra en az 1 yıl süre geçmesi kabul edilmiştir (Speroff ve ark. 1999).

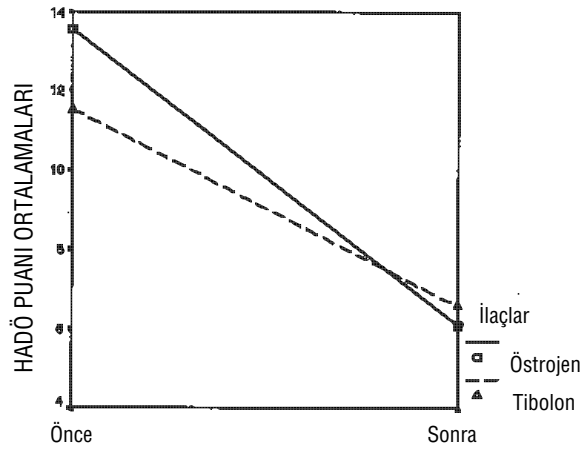
İşlem

Çalışmaya alınan denekler KHD uzmanları tarafından rastgele 2 gruba ayrılmış ve bir gruba 2 mg 17 β -östradiol, diğer gruba ise hafif östrojenik, progestojenik ve hafif androjenik etkisi olan 2,5 mg tibolon verilmiştir. İlaç dozu tedavi süresince sabit tutulmuştur. Sadece östrojen kullanan hastalara endometriumu koruma amaçlı devamlı progesteron salan ve salınan progesteronun sistemik etkisinin olmadığı ispatlanmış rahim içi araç uygulanmıştır (Raudaskoski ve ark. 2002). Hastaların hangi ilacı kullandığı psikiyatri uzmanına bildirilmemiştir. Dışlama ölçütleri, HYS uygulanıyor olması, HYS uygulanmasına engel durumun olması, bireyde sağaltım gerektiren bir bedensel ya da psikiyatrik hastalığın bulunmasıdır. Hastalar HYS öncesi ve tedavinin 3. ayında aynı psikiyatri uzmanı tarafından, aşağıdaki araçlarla değerlendirilmiştir.

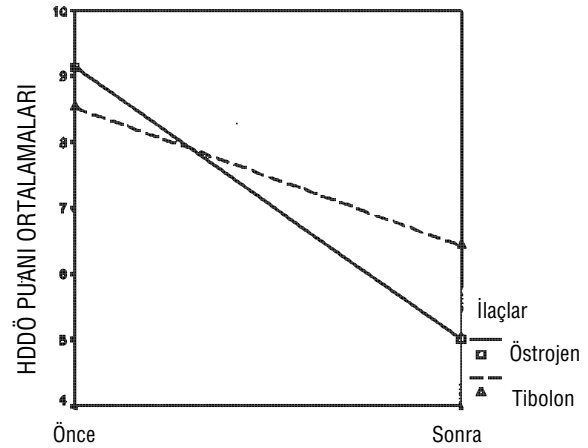
Ölçüm Araçları

Sosyodemografik Veri Formu: Çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak sosyodemografik bilgileri almak amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir form kullanılmıştır.

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HADÖ) (Hamilton 1959): Türkçe geçerlik ve



ŞEKİL 1. Grupların HYS öncesi ve tedavinin 3. ayındaki HADÖ puanlarının ortalamaları.



ŞEKİL 2. Grupların HYS öncesi ve tedavinin 3. ayındaki HDDÖ puanlarının ortalamaları.

güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmış olan ölçek, hastalardaki anksiyete düzeyini ve şiddet değişimini ölçmede kullanılmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) (Hamilton 1960): Hastalardaki depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmış olan HDDÖ uygulanmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows paket programı kullanılmıştır. Oransal verilere ki-kare testi, sayısal verilere t testi uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası ölçek puanları ve ilaç grupları arasındaki farklar tekrarlanan ölçümlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan 70 hasta çalışmaya alınmış, ancak hastaların 46'sı çalışmayı tamamlamıştır. 24 hasta ilacı düzenli kullanmadığı ya da kontrollere gelmediği için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmayı tamamlayan 46 hasta değerlendirmeye alınmıştır. 46 hastanın 23'ü 17β-östradiol, 23'ü ise tibolon kullanmıştır. Değerlendirmeye alınan hastaların yaş ortalaması östrojen grubunda 50,1±3,3, tibolon grubunda 51,3±5,6 bulunmuştur. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından fark bulunamamıştır ($t=-0,870$, $p=0,389$). Menopoz süresinin tibolon grubunda daha uzun

olduğu saptanmıştır. (Östrojen grubunda 2,3±1,6 yıl, tibolon grubunda ise 4,1±3 yıl ($t=-2,558$, $p=0,014$) olarak saptanmıştır.

Hastaların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; östrojen grubunun %91,3'ünün ($n=21$), tibolon grubunun ise yine %91,3'ünün ($n=21$) evli olduğu saptanmıştır. Östrojen grubunun %52,2'sinin ($n=12$), tibolon grubunun %60,9'unun ($n=14$) ev hanımı olduğu saptanmıştır. Östrojen grubunun %52,2'sinin ($n=12$) ilkököl mezunu, %4,3'ünün ($n=1$) ortaokul mezunu, %13'ünün ($n=3$) lise mezunu, %30,4'ünün ($n=7$) yüksekokul mezunu olduğu, tibolon grubunun ise %39,1'inin ($n=9$) ilkököl mezunu, %39,1'inin ($n=9$) lise mezunu, %21,7'sinin ($n=5$) yüksekokul mezunu olduğu saptanmıştır. Sosyodemografik özellikler açısından tibolon ve östrojen grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaların sağaltım öncesindeki HADÖ puanlarının ortalaması östrojen grubunda 13,6±8,4, tibolon grubunda 11,5±7,8 olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($t=0,852$, $p=0,399$). HDDÖ puanlarının ortalaması ise östrojen grubunda 9,1±6,4, tibolon grubunda 8,5±6,6 bulunmuştur. HDDÖ puanları da gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Östrojen kullanan hastaların sağaltım öncesi HADÖ puanları 13,6±8,4 iken sağaltımın 3. ayındaki HADÖ puanları 6,1±5,1 idi. Tibolon kullanan hastalarda ise HADÖ puanları HYS öncesi 11,5±7,8 iken tedavinin 3. ayında 6,6±4,7 bulun-

muştur (Şekil 1). HDDÖ puanlarına bakıldığında; östrojen kullanan hastalarda HYS öncesi $9,1\pm6,4$, HYS sonrası $5\pm4,2$ iken, tibolon kullanan hastalarda HYS öncesi $8,5\pm6,6$, HYS sonrası $6,4\pm5,2$ bulunmuştur (Şekil 2). Tekrarlayan ölçümlü varyans analizi sonuçlarına göre HADÖ ve HDDÖ puanlarındaki bu düşüşler anlamlıydı (HADÖ için $p < 0,001$, HDDÖ için $p=0,004$) ve ilaca göre değişmemektedir (HADÖ için $p=0,289$, HDDÖ için $p=0,327$).

TARTIŞMA

Bu araştırmada, doğal olarak menopoza giren hastalarda hormon yerine koyma sağaltımının anksiyete ve depresyon belirtilerine olumlu etkilerinin olduğunu, ayrıca 17β -östradiol ve tibolonun anksiyete ve depresyon belirtilerine etkide farklarının olmadığı saptanmıştır.

Birçok klinik çalışmada östrojen tedavisinin perimenopozal duygudurum yakınmaları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bunların bazılarında östrojenle sağaltım uygulanan ve plasebo verilen kadınlar arasında duygudurum belirtileri yönünden farklılık bulamazken (Strickler ve ark. 1977, Cagnacci ve ark. 1999), diğer bazı çalışmalar duygudurum ve psikolojik işlevde iyileşme göstermiştir (Cagnacci ve ark. 1997, Ditzkoff ve ark. 1991). Aydemir ve arkadaşları (1999) yaptıkları çalışmanın sonunda, HYS'nin anksiyete üzerine herhangi bir etkisi olmadığını, depresyon düzeyinde, özellikle ilk 4 hafta içinde belirgin bir yükselmeye neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu değişik sonuçlar östrojen dozunun düşük olmasına ya da kullanılan ilacın progesteron içermesine bağlı olabilir (Genazzi ve ark. 1999). Östrojenin duygudurumu yükseltici etkilerinin hafif depresif durumlar için geçerli olduğu ve daha şiddetli depresif durumlarda yararlı olmayabileceği ileri sürülmüştür (Sherwin 1996, Best ve ark. 1992).

Tanı koyulacak düzeyde bir psikiyatrik hastalığı olmayan ama bazı belirtileri bulunan menopoza dönemindeki kadınlarda östrojenin fizyolojik dozlarının duygudurumu kalkındırdığı bildirilmiş ve bu etkinin östrojenin sıcak basmaları gibi, bu sağaltıma duyarlı belirtilere olan etkisinden bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (Dennerstein ve Burrows 1978, Brace ve McCauley 1997). Östrojenin menopozdaki kadınlarda duygudurum üzerindeki olumlu etkileri adrenerjik ve serotonerjik tonus üzerindeki etkileri ile ilgili olabilir (Genaz-

zi ve ark. 1999). Östrojen serotonin sentezini ve onun metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit düzeylerini artırır, serotonerjik bir agonist gibi etki eder. Östrojen aynı zamanda MAO enziminin yıkılma hızını arttırarak da serotonin yoğunluğunu etkileyebilir (Line ve Mc Ewen 1997). Ayrıca deneysel veriler, östrojenin triptofan albuminden ayırarak serotonine dönüştürülebilecek daha fazla triptofan bulunmasını sağladığını göstermektedir (Genazzi ve ark. 1999).

HYS'de sürekli veya döngüsel progestagen uygulaması östrojenlerin endometrium üzerindeki proliferatif etkilerini dengelemek için gereklidir. Ancak progesteron beyin üzerinde östrojenlerin tersi etkiler gösterebilir ve bazı kadınlarda disforik duyguduruma neden olabilir (Genazzi ve ark. 1999). Progesteronun duygudurum üzerindeki baskılayıcı etkisi büyük olasılıkla allopregnanolon gibi aktif metabolitlerine bağlıdır (Karavolas ve ark. 1979). Progesteronun duygudurumu baskılayıcı etkileri değişik östrojen ve progestin bileşikleri kullanılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Sherwin 1991, Magos ve ark. 1986, Holst ve ark. 1989). Progestinler, MAO ve GABA etkinliğini arttırarak ve bu yolla beyin uyarılabilirliğini azaltarak duygudurumu olumsuz yönde etkileyebilir (Beer ve Billingham 1979; Bükülmez ve ark. 2001).

Tibolon zayıf östrojenik, progestojenik ve androjenik etkinliği olan bir noretinodrel anolodur. HYS'de sık olarak kullanılan bir ilaçtır. Tibolonun menopozal belirtiler üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmaların çoğunda duygudurum ve libido üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Ginsburg ve Prelevic 2000). Bununla birlikte tibolonun merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bükülmez ve arkadaşları (2001), tibolonun platelet 3H-İmipramin bağlanma bölgelerinin sayısını arttırdığını bulmuşlar ve tibolon ve metabolitlerinin östrojen reseptörleri yoluyla etki ederek MSS'de serotonerjik işlevi arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Tibolonun duygudurum ve libido üzerindeki olumlu etkilerinin bu yolla olduğunu düşünmüşlerdir.

Bizim bulgularımızdan farklı olarak Sherwin ve Gelfand (1985), östrojen ve androjen veya sadece androjen içeren ilaçlarla HYS alan cerrahi menopoz hastalarının sadece östrojen veya plasebo alanlara göre enerji düzeyi, iyilik hali ve iştah

yönünden daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Pearce ve arkadaşları (1997) ise iki ay süreyle 50 mg östradiol implantı kullananlarla plasebo kullananlar arasında psikolojik ve psikiyatrik belirtiler açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızın sınırlılıkları olarak araştırma grubunun küçük olması, izleme süresinin kısa olması ve plasebo grubunun bulunmaması sayılabilir.

KAYNAKLAR

Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4: 251-259.

Avis NE, McKinley SM (1991) A longitudinal analysis of women's attitudes toward the menopause: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Maturitas*, 13: 65-79.

Aydemir Ö, Yağcı E, Gülseren L ve ark. (1999) Menapoz döneminde anksiyete ve depresyon. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 10: 268-274.

Beer AE, Billingham RE (1979) Maternal immunological mechanisms during pregnancy. *Ciba Found Symp*, 64: 293-322.

Berga SL, Parry BL (2000) Psychiatry and reproductive medicine, *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7. baskı, cilt 2, Sadock BJ, Sadock VA (Eds), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, s.1935-1952.

Best N, Rees M, Barlow D ve ark. (1992) Effect of estradiol implants on noradrenergic function and mood in menopausal patients. *Psychoneuroendocrinology*, 17: 87-93.

Brace M, McCauley E (1997) Oestrogens and psychological well-being. *Ann Med*, 29: 283-290.

Bükülmez O, Al A, Gürdal H ve ark. (2001) Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*, 75: 737-743.

Cagnacci A, Volpe A, Arangino S ve ark. (1997) Depression and anxiety in climacteric women: role of hormone replacement therapy. *Menopause*, 4: 206-211.

Cagnacci A, Neri I, Tarabusi M ve ark. (1999) Effect of long-term local or systemic hormone replacement therapy on postmenopausal mood disturbances. Influences of socio-economic and personality factors. *Maturitas*, 31: 111-116.

Dennerstein L, Burrows GD (1978) A review of studies of the psychological symptoms found at the menopause. *Maturitas*, 1: 55-64.

Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, ve ark. (1991) Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 78: 991-995.

Genazzi AR, Spinetti A, Gallo R ve ark. (1999) Menopause and the central nervous system: intervention options. *Maturitas*, 31: 103-110.

Ginsburg J, Prelevic GM (2000) The place of tibolone in menopausal therapy. *The Management of The Menopause: The Millennium Review*, Studd J (Ed). London, Parthenon Publishing, s. 59-67.

Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 32: 50-55.

Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23: 56-62.

Sonuç olarak, HYS menopoz dönemindeki kadınlarda anksiyete ve depresyon belirtilerinde düzelme sağlamaktadır. Bu etki açısından 17 β -östradiol ve tibolon arasında fark yoktur. HYS'nin etkilerinin, eş zamanlı anksiyete bozukluğu veya depresif bozuklukları olan hastalarda da araştırılması gereklidir.

Holst J, Backstrom T, Hammerback S ve ark. (1989) Progesterone addition during oestrogen replacement therapy-effects on vasomotor symptoms and mood. *Maturitas*, 11: 13.

Karavolas HJ, Hodges DR, O'Brein DJ ve ark. (1979) In vivo uptake of progesterone and 5-dihydroprogesterone by rat brain and pituitary and effect of estradiol and time: tissue concentration of progesterone itself or specific metabolites? *Endocrinology*, 104: 1418-1425.

Kenemans P, van Unnik GA, Mijatovic V ve ark. (2001) Perspectives in hormone replacement therapy. *Maturitas*, 38 (suppl): S41-S48.

Line VN, McEwen BS (1997) Effects of estradiol on turnover of type A monoamine oxidase in the brain. *J Neurochem*, 28: 1221-1227.

Magos AL, Brewster E, Singh R ve ark. (1986) The effects of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy: a model for the premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*, 93: 1290.

Pearce J, Hawton K, Blake F ve ark. (1997) Psychological effects of continuation versus discontinuation of hormone replacement therapy by estrogen implants: a placebo-controlled study. *J Psychosom Res*, 42: 177-186.

Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E ve ark. (2002) Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG*, 109:136-144.

Sherwin BB (1991) The impact of different doses of estrogen and progesterin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 72: 336-343.

Sherwin BB (1996) Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 87: 20-26.

Sherwin BB, Gelfand (1985) Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol*, 151:153-160.

Sourander L, Rajala T, Raiha I ve ark. (1998) Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT). *Lancet*, 352: 1965-1969.

Speroff L, Glass RH, Kase NG (1999) *Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility*, 6 baskı, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins.

Strickler RC, Borth R, Cecutti A ve ark. (1977) The role of estrogen replacement in the climacteric syndrome. *Psychol Med*, 7: 631-639.

Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E (1995) A community-based study of menopause symptoms and estrogen replacement in older women. *Maturitas*, 22: 71-78.

Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. (1998) Hamilton Anksiyete Değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9: 114-117.