



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

# BİPOLAR BOZUKLUK OLAN HASTALARDA İKİNCİ DÖRDÜNCÜ PARMAK ORANI (2D:4D) VE BİLİŞSEL İŞLEVLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Nogay COŞKUN

Antalya, 2022



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

# BİPOLAR BOZUKLUK OLAN HASTALARDA İKİNCİ DÖRDÜNCÜ PARMAK ORANI (2D:4D) VE BİLİŞSEL İŞLEVLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Nogay COŞKUN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Gülsüm Özge BAYSAL

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

Antalya, 2022

## Teşekkürler

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, akademik alanda içimdeki kıvılcımı yakan, özellikle Bipolar bozukluk konusundaki tecrübeleri ile bana yol gösteren, tez sürecindeki desteği için minnettar olduğum, tez danışmanım Prof. Dr. Gülsüm Özge Baysal'a

Eğitimimin ilk dönemlerinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, psikotik bozukluklar konusunda ufkumu açan, yakın zamanda emekli olan hocam Öğr.Üyesi Dr. Buket Cinemre'ye

Asistanlık sürecim boyunca ve tezimi planlama aşamasında üzerimde çokça emeği olan, Öğr.Gör.Dr. Ali Erdoğan'a

Beraber çalışma olanağı bulduğum Doç.Dr. Mehmet Eryılmaz, Doç.Dr. Burak Kulaksızoğlu ve Öğr.Üyesi Dr. Özmen Metin 'e

Tezimde veri toplama aşamasında yardımcı olan Dr. Betül Keskin ve bilişsel testler konusunda yardımcı olan Arş.Gör. Serkan Uslu ve tüm çalışma arkadaşlarıma

Tüm eğitim sürecinde desteğini hissettiğim, annem Akgül Coşkun'a

Her türlü problemimde daima yanımda olan, babam Atılğan Coşkun'a

Genç tıbbiyeli, sevgili kardeşim Umay Coşkun'a

Tez yazma sürecimin her anında beni destekleyen, uykusuzluğuma, gerginliğime katlanan, canım eşim Dr. Yasemin Şengün Coşkun'a

Ve son olarak evimizin 2 sevimlisi, Momo ve Yoda'ya

Ve adlarını yazamadığım, hayatıma dokunan herkese çok teşekkürler...

# İÇİNDEKİLER

|                                                | <b><u>Sayfa</u></b> |
|------------------------------------------------|---------------------|
| Simgeler ve Kısaltmalar Dizini                 | III                 |
| Şekiller Dizini                                | IV                  |
| Tablo Dizini                                   | V                   |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                        | <b>1</b>            |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                       | <b>1</b>            |
| 2.1. Bipolar Bozukluk                          | 1                   |
| 2.1.1. Tanım ve Tarihçe                        | 1                   |
| 2.1.2. Epidemiyoloji                           | 2                   |
| 2.1.3. Etiyoloji                               | 4                   |
| 2.1.4. Sınıflandırma                           | 6                   |
| 2.1.5. Bilişsel İşlevler                       | 7                   |
| 2.1.6. Klinik seyir                            | 8                   |
| 2.1.7. Tedavi                                  | 10                  |
| 2.2. İkinci ve Dördüncü Parmak Oranları        | 10                  |
| 2.2.1. Parmak Gelişimi                         | 11                  |
| 2.2.2. Parmak Oranlarının Tıptaki Yeri         | 12                  |
| <b>3. YÖNTEM VE GEREÇLER</b>                   | <b>13</b>           |
| 3.1 Katılımcılar                               | 13                  |
| 3.1.1. Olgu Seçim Ölçütleri                    | 13                  |
| 3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler             | 14                  |
| 3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu | 14                  |
| 3.2.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği | 14                  |
| 3.2.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği        | 15                  |
| 3.2.4. Stroop Testi                            | 15                  |
| 3.2.5. İz Sürme Testi                          | 17                  |

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| 3.2.6. Wisconsin Kart Eşleme Testi | 19        |
| 3.3. Parmak Ölçümü                 | 24        |
| 3.4. İstatistiksel Analizler       | 25        |
| <b>4. BULGULAR</b>                 | <b>26</b> |
| 4.1. Sosyodemografik Özellikler    | 26        |
| 4.2. Aile Öyküsü                   | 27        |
| 4.3. Klinik Özellikler             | 28        |
| 4.4. Bilişsel İşlevler             | 29        |
| 4.5. Parmak Ölçümleri              | 33        |
| 4.6. Korelasyon Testleri           | 34        |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                 | <b>37</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>        | <b>45</b> |
| <b>7. ÖZET</b>                     | <b>47</b> |
| <b>8. ABSTRACT</b>                 | <b>48</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                | <b>49</b> |
| <b>10. EKLER</b>                   | <b>68</b> |

## SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ

|             |                                                                                                               |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACTH</b> | Adrenokortikal hormon                                                                                         |
| <b>BPB</b>  | Bipolar Bozukluk                                                                                              |
| <b>BTA</b>  | Başka Türü Adlandırılmayan                                                                                    |
| <b>CRP</b>  | C-reaktif protein                                                                                             |
| <b>CRH</b>  | Kortikotropin Salgı Hormonu                                                                                   |
| <b>DPFK</b> | Dorsal Prefrontal Korteks                                                                                     |
| <b>DSM</b>  | Diagnostic and Statistical manuel of mental disorders<br>(Mental Bozuklukların tanısai ve sayımsai el kitabı) |
| <b>EKT</b>  | Elektrokonvulsi Tedavi                                                                                        |
| <b>GABA</b> | Gama amino bütirik asit                                                                                       |
| <b>HPA</b>  | Hipotalamus Pituer Adrenal                                                                                    |
| <b>İL</b>   | İnterlökin                                                                                                    |
| <b>İST</b>  | İz Sürme Testi                                                                                                |
| <b>ST</b>   | Stoop Testi                                                                                                   |
| <b>TNF</b>  | Tümör nekrotizan hormon                                                                                       |
| <b>VPFK</b> | Ventral Prefrontal Korteks                                                                                    |
| <b>WKET</b> | Wiskonsin Kart Eşleme Testi                                                                                   |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Sekil</u></b>                                               | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 3.1. Stroop testi program arayüzü                                 | 16                  |
| 3.2. İz Sürme Testi A formu alıştırma kısmı                       | 18                  |
| 3.3. İz Sürme Testi A formu                                       | 18                  |
| 3.4. İz Sürme Testi B formu alıştırma ve testi                    | 19                  |
| 3.5. İz Sürme Testi B formu                                       | 19                  |
| 3.6. Tepki kartları                                               | 20                  |
| 3.7. Wiskonsin Kart Eşleşme Testi arayüz                          | 21                  |
| 3.8. İkinci ve dördüncü parmak ölçümü                             | 25                  |
| 4.1. İz Sürme Testi BPB ve kontrol karşılaştırılması              | 31                  |
| 4.2. Wiskonsin Kart Eşleme Testi BPB ve kontrol karşılaştırılması | 32                  |
| 4.3. Wiskonsin Kart Eşleme Testi BPB ve kontrol karşılaştırılması | 33                  |
| 4.4. Parmak ölçümleri ve karşılaştırılması                        | 34                  |
| 4.5. BPB grup Pearson korelasyon testi                            | 35                  |
| 4.6. Kontrol Grubu Pearson Korelasyon Testi                       | 36                  |

## TABLO DİZİNİ

| <b><u>Tablo</u></b>                      | <b><u>Sayfa</u></b> |
|------------------------------------------|---------------------|
| 4.1. Demografik Özellikler               | 26                  |
| 4.2. Aile Öyküsünde Psikiyatrik Hastalık | 27                  |
| 4.3. BPB grubu kullandığı ilaç grupları  | 28                  |
| 4.4. Atak Sayısı                         | 29                  |
| 4.5. Stroop Testi                        | 30                  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluğu, duygudurum bozukluğu, nöropsikolojik eksiklikler, immünolojik ve fizyolojik değişiklikler, bilişsel işlevler ve işlevsellik bozuklukları içeren çok bileşenli bir hastalıktır (1). Epidemiyolojik çalışmalarına bakıldığında, bipolar 1 bozukluğun yaşam boyu sıklığı %1 olarak saptanmasına rağmen bipolar bozukluğu geniş bir spektrum olarak ele alındığında bu oran %2,4' e kadar yükseldiği bildirilmektedir (2, 3, 4, 5).

Literatürde bipolar bozukluğunda mani ve depresyon dönemlerinde bilişsel işlevlerde bozulma olduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda, bilişsel kayıpların remisyon dönemlerinde de devam ettiği saptanmıştır (7,8). Yürütücü işlevlerde bozulma, bipolar bozukluğun remisyon dönemlerinde de gösterildiği çalışmalar mevcuttur (8).

Bu çalışmada bipolar 1 tanısı ile 6 ay ve daha uzun süredir remisyonda olan hastalar ve sağlıklı kontrollerde Stroop testi, İz sürme testi, Wisconsin kart eşleştirme testi aracılığıyla bilişsel işlevlerde değişikliklerin saptanması ile ikinci ve dördüncü parmak boylarının oranının bilişsel işlevler arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bipolar Bozukluk

#### 2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Bipolar bozukluğu (BPB) belli bir düzeni olmayan manik, depresif ya da her ikisini de kapsayan karma ataklar ile giden, ataklar arasında kişinin tam veya tama yakın iyilik halinin sağlandığı işlevsellikte bozulmaya neden olabilen kronik gidişli bir hastalıktır (9). Mani ve depresyon incelendiğinde, çok eski çağlardan bu yana insanlık tarihinin yaygın hastalıklarından biri olduğu, tarihi eserlerde belirtildiği gözlenmektedir (10). Antik Yunan, Latin yapıtlarında ve eski din kitaplarında çökkünlük ve mani betimlemeleri yapılmaktadır. Mani ve çökkünlüklerin aynı

hastalığın değişik zamanlarda yaşanan iki farklı durumu olduğunu ilk ortaya atan M.Ö ilk yüzyılda yaşayan Kapadokyalı Aretaeus'tur. Aretaeus günümüzdeki çift kutuplu teriminin fikir babası olarak görülebilir (11). Bipolar bozukluğın tarihinde Aretaeus'dan sonra 1800 yıl boyunca modern bir görüş sunulmamıştır. Ancak 1854 yılında aynı klinik tabloyu Baillarger “Bifazik Ruhsal Hastalık”, Falret ise “Döngüsel Ruhsal Hastalık” ismiyle Fransa'da dillendirmeye başlamıştır. Tanımladıkları tabloları ise periyodik olarak mani ve depresyon dönemleri ile tariflemişlerdir. 1899 yılında Emil Kraepelin manik-depresif kavramını kullanmıştır (12). Bleuler 1924 yılında ise ilk kez “Affektif bozukluklar” tanımını kullanmıştır (13). Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 1952'de geliştirdiği DSM-I'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ilk kez “manik depresif reaksiyon” tanımı belirtilmiştir. Leonard 1959'da manik ve depresif dönemlerin olmasını bipolar bozukluk, yalnızca depresyon ya da yalnızca manik dönemlerin olmasını monopolar bozukluk olarak adlandırarak yeni bir sınıflamayı gündeme getirmiştir (14, 15). Bipolar bozukluğın 1 ve 2 olarak farklı tiplere ayrılması 1976 yılında Dunner tarafından önerilmiştir (16). Major depresif bozukluğın (MDB) ve BPB'un birbirlerinden farklı iki hastalık olarak Affektif bozukluklar tanısı içinde tanımlandırılması ilk kez 1980 yılında DSM-3'te alınmıştır (17). DSM III-R ile affektif bozukluk ismi yerine duygudurum bozuklukları ismi kabul edilmiştir. Bipolar bozukluk DSM IV ve DSM IV-R'de duygudurum bozuklukları içinde yer almıştır. 2013 yılında yayımlanan DSM V'te ise bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak major depresyondan farklı bir grupta ele alınmıştır (17). Antidepresan bir tedavi altında iken hastaların manik veya hipomanik ataklarının oluşması halinde bu durumun Bipolar bozukluk tanısı içinde kabul edilmesi, DSM-5'teki önemli değişiklerden biridir.

### 2.1.2 Epidemiyoloji

Farklı çalışmalarda BPB Tip 1 prevalansı %1 civarında saptanmıştır (3, 4). Öte yandan BPB geniş spektrum olarak ele alındığında 11 farklı ülkeden geniş çaplı katılımlı epidemiyolojik çalışmada BPB prevalansı %2,4 olarak saptanmıştır (5). Son yıllarda prevalans saptamaya yönelik 25 farklı yayını temel alarak yapılan bir meta analiz de ise BPB 1 prevalansı %1,06 ve BPB 2 prevalansı %1,56 olarak

gösterilmiştir (18). Literatüre göre BPB 1'in prevalansı kadın ve erkek arasında anlamlı farklılık göstermez (19).

Cinsiyetler arasında klinik seyir incelendiğinde, erkeklerde manik dönemler, kadınlarda ise depresif dönemler daha sık olabilmektedir (5). Hızlı döngülülük, antidepresanla manik döneme kayma ve karma dönemler kadınlarda daha sık olabilmektedir (20).

BPB, ortalama 20'li yaşlarda başlamakla birlikte BPB insidansı için bimodal yaş modeli geçerlidir. 15-24 ve 45-54 yaşları arasında olmak üzere iki farklı başlangıç yaşı piki bildirilmiştir (21, 22). Hastaların %10'unda ilk atak 50 yaşından sonra, %20-30'unda ise ilk atak 21 yaşından önce görülmektedir (23, 24, 25). Her yaşta BPB başlangıcı farklı klinik prezantasyonlarda gözlemlenebilir. 60 yaşından sonra gelişen manilerde ilaç veya diğer tıbbi sebeplerin detaylı incelenmesi gerekmektedir, bu durumun sebebinin diğer rahatsızlıklara veya hastanın aldığı psikofarmakolojik diyeteye ikincil olduğu düşünülebilir (26).

BPB hastalarının aile öyküsünün olması, hastaların hastalığının erken başlaması ve genetik yatkınlıkla ilişkili olabileceği bulunmuştur (27). Hastalığın erken başlaması ise daha ağır seyredeceği, pozitif aile öyküsü ve çoklu dönem (20 ve üstü) geçirilmesi ile bağlantılı bulunmuştur.

İrk ve kültürler arasında BPB sıklığı açısından yapılan çalışmalarda bir fark gösterilmemiştir. Sosyoekonomik olarak düşük gruplarda daha sık görülen şizofreninin aksine, BPB sıklığı sosyoekonomik gruptan bağımsızdır. Hatta yüksek sosyoekonomik grupta olmanın bipolar bozukluk için risk faktörü olabileceğine dair yayınlar da vardır (28, 29).

Son dönemde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, BPB'nin kırsala göre kentsel alanlarda daha yüksek insidans verileri olduğu saptanmıştır, ancak bu veriler incelendiğinde sadece psikotik özellikler içeren manide artış gözlemlendiği belirtilmiştir (19). Bu verilerin şizofreni – BPB yanlış tanımlandırma hatası olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu alana yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.1.3 Etiyoloji**

BPB etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik sebepler, Nörotransmitter ilişkili bozukluklar, iyon kanallar ile ilgili bozukluklar, immünolojik etkenler, beyinde gözlemlenebilen makroskopik patolojiler ve nöroendokrin sebepler etiyojiden sorumlu tutulanlardan önemlileridir.

#### **Genetik**

Hastalığın etiyojisinde %50-70 oranında genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (30, 31). BPB tanılı hastaların 1. derece yakınlarında yaşam boyu bu tanıyı alma riski %5-10 iken aile öyküsü olmayanlar da bu oran %0,5-1,5 arasındadır. Bir ebeveynde BPB tanısı varsa çocuklarında risk %25 iken, her iki ebeveyn BPB tanılı ise bu risk %50-75'e kadar çıktığı bildirilmektedir (32). Yapılan ikiz çalışmalarında, BPB tanılı tek yumurta ikizlerinde birlikte BPB tanısı alma oranı %70 iken, çift yumurta ikizlerinde ise ihtimal %20'dir. Tek yumurta ikizlerindeki eş hastalanma oranının %100 olmaması genetik harici sebeplerin de bulunması BPB etiyojisinde multifaktöriyel bir kalıtım modelinin geçerli olduğunu göstermektedir (33). Yapılan çalışmalar farklı gen bölgelerine işaret etse de tekrarlanan çalışmalarda sonuçların birbirini desteklememesi nedeniyle spesifik bir gen bölgesi literatürde bildirilememiştir.

#### **Nörotransmitterler**

BPB etiyojisine yönelik yapılan çalışmaların bir kısmında ise nörotransmitterlere odaklanılmıştır. Dopamin, serotonin, noradrenalin, gama aminobütirik asit (GABA), glutamat gibi pek çok nörotransmitterin BPB etiyojisinde rolü olduğu gösterilmiştir (34). Noradrenalin, dopamin aktivitelerindeki artışın mani atakları ile, azalmanın ise depresif ataklar ile ilişkilendirilmektedir (35,36,37,38). Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanların bazıları serotonin geri alım inhibitörüdür. Bu durum BPB depresif atakların etiyojisinde serotoninin yeri olabileceğini düşündürmektedir (39). Glutamat santral sinir sisteminde eksitator nörotransmitterdir. BPB'da oksipital bölgede salınımında artış, anterior singulat kortekste ise düşüş gösterilmektedir (34). GABA ise santral sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteridir. BPB hastalarda genel olarak salınımı azalabilir (40).

### **İyon Kanalları**

BPB etiolojisinde, sodyum ve kalsiyumun etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (20). Antikonvülzanların bazıları antimanik etkinlik göstermektedir, bu etki hızlı sodyum kanallarında inhibisyonla gerçekleşmektedir.

### **İmmunolojik Etkenler**

İnflamasyonun da BPB etiolojisinde payı olduğu düşünülmektedir. İnterlökin (IL) -4, IL-6, tümör nekrotizan faktör (TNF) alfa, c reaktif protein (CRP) düzeyleri de bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmaktadır (41). Bazı sitokinlerin immün etkilerinin yanında nörotransmitter benzeri etkileri de bulunmaktadır. Örneğin, IL-1 kan seviyesi yüksekliğiyle meydana gelen “hastalık davranış sendromu” semptomları, depresyonun vejetatif belirtilerinin bazılarına benzemektedir. Ayrıca BPB’un hem depresif hem manik epizodlarında hücresel immünitede artış gözlemlendiği bildirilmiştir (20).

### **Makroskopik Patolojiler**

BPB’nin hem akut hem de remisyon döneminde işlevsel ve yapısal beyin anormallikleri gösterilmiştir (42). Görüntüleme çalışmalarında, BPB’de serebral ventrikül hacminde genişleme, amigdala hacminde artış, singulat korteksin hacminde ve glial hücrelerde azalma, bazal gangliada hiperintens lezyon artışı, hipokampal alandaki hücre gruplarında atrofi ve yoğunluk azalması izlendiği bildirilmiştir (43, 44, 45).

BPB başlangıç anında beyin görüntülemelerinde birtakım farklılıklar olabilmekle birlikte hastalık süresi uzadıkça ve atak sayısı arttıkça bu farklılıklar artmaktadır (46). BPB hastalarının 1. derece sağlıklı akrabalarında dahi yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında sağlıklı kontrollere göre birtakım farklılıklar mevcuttur (47). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında ise dorsal prefrontal korteksinde (DPFK) aktivite azalması, strial ve talamik bölgede aktivite değişiklikleri ile amigdalada anormal aktivite artışı saptanmıştır(48).

## **Endokrin Sistemler**

Hipotalamus- pitüiter – adrenal (HPA) eksen, vücudun strese karşı verdiği yanıtı düzenleyen eksendir. BPB'un tüm dönemlerinde CRH (Kortikotropin Salgılayıcı Hormon)'ya karşı verilen ACTH (Adrenokortikotropik Hormon) ve kortizol cevaplarında düzensizlikler olduğu saptanmıştır. Kortizol seviyesinin artması, bilişsel bozulmalara sebep olan hücre ölümleri ile ilişkilendirilmiştir (49). Öte yandan kortizol yanıtlarındaki düzensizliklere bağlı, steroid reseptörlerinde desensitizasyon ve inflamatuvar yanıt artışı gözlemlenebilmektedir (50, 51).

Cinsiyet BPB insidansı ile ilişkilendirilmemekle birlikte, klinik seyrinde önemlidir (52). Cinsiyet hormonlarının beyin gelişimine etkisi olduğu, erken dönem beyin gelişiminin ise BPB gelişiminde yeri olduğu bildirilmiştir (53). Literatürdeki, östrojen ve testosteron kan seviyelerinin BPB ve sağlıklı kontrol arasında karşılaştırılmalı verileri çelişkilidir. Serum testosteron seviyesi ile ilişkili yapılan çalışmada, testosteronun BPB tanılı depresif ataktaki erkeklerde azaldığı, kadınlarda ise arttığı gösterilmiştir (54). Kadın BPB depresyon hastalarında 2,5 yıl boyunca takip edilen bazal testosteron seviyesinin öz kırım düşünce dönemleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). Depresif veya karma dönemlerde yüksek testosteron seviyesinin manik atak ve intihar girişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Bu verilere karşın 2018 yılında yapılan salya testosteron seviyesi çalışmasında ise dönemler arasında testosteron seviyesi farkı ise gösterilmemiştir (57).

### **2.1.4 Sınıflandırma**

BPB tip 1 DSM-5'e göre Bipolar ve ilişkili bozukluklar kategorisinde bulunmaktadır. Bu kategoride, BPB 1, BPB 2, siklotimik bozukluk, ilaç / maddeye bağlı bipolar, başka hastalıklara bağlı bipolar bozukluk, başka türlü adlandırılmayan (BTA) BPB olarak sınıflandırılmaktadır.

BPB 1'de manik atakların bulunduğu kronik bir rahatsızlıktır. Manik atakların madde alımı, diğer ilaçların kullanımı veya başka bir tıbbi rahatsızlıkla ilişkili olmadığı gösterilmelidir. Antidepresan kullanımı sonrası oluşan manik epizodlar ise BPB 1 tanısı içerisine dahildir.

### **2.1.5 Bilişsel İşlevler**

BPB’de görülen bilişsel işlevlerin nedenleri ve hangi alanlarda olduğu yakın dönemlerde ilgi alanı olmuştur. Farklı birçok meta analiz, BPB tanılı hastaların ötimi dönemlerinde de bilişsel işlevlerinde bozulma olduğunu göstermektedir (58,59).

Üstelik bilişsel işlevlerdeki bu bozulmaların, hastalığın erken dönemlerinde ve hatta hastalığın premorbid dönemlerinde bile olabileceği düşünülmektedir (60, 61). BPB’da bilişsel işlevlerde etkilenen bölgeleri, sözel bellek, yürütücü işlevler ve dikkatin sürdürülmesi olarak ayırabiliriz.

#### **Sözel Bellek**

Sözel bellek BPB’da bilişsel işlevler içerisinde en çok etkilenen alanlardan biridir. Sözel bellekte bozulma olması hipokampal ve temporal lob işlev bozukluklarının bir sonucu olabileceği konusunda yayınlar mevcuttur (62).

#### **Yürütücü İşlevler**

Yürütücü işlev bozukluğu kavramı altında, çalışma belleği, bilişsel esneklik, interferansa karşı koyabilme, planlama, yanıt inhibisyonu, strateji değiştirme gibi kavramlar bulunmaktadır. Yürütücü işlevlerle ilişkili bozukluklar frontal lob ile ilişkilendirilmiştir. Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi (ST), İz Sürme Testi B (İST B) formu, Sözel Akıcılık Testi sıklıkla kullanılan testlerden bazılarıdır (8).

Yanıt inhibisyonu; BPB’da hem yürütücü işlevlerde hem de genel kognitif işlevlerde bozulduğu ispatlanmış en önemli alanlardan biridir (63). Yanıt inhibisyonundan ventral prefrontal korteks (VPFK) sorumludur. Bu alandaki bozulmalar stroop testi ile gözlemlenebilmektedir.

Bilişsel esneklik, durumlar karşısında adaptasyon geliştirme, düşünceler arası geçiş becerisi ya da sorunlara çeşitli stratejilerle bakabilme potansiyeli olarak tanımlanır. Kişinin olasılıkların bilincinde olması, yeniliklere adapte olması ve bu

yeniliklere karşı kendisini yeterli hissetmesi olarak değerlendirilebilir. WKET ve İST B ile bakılabilir (64).

Strateji değiştirme de BPB hastalarında gösterilmiş diğer yürütücü işlev bozukluğudur. Strateji değiştirme DPF'nın sorumlu olduğu bir bilişsel işlev olup, İST B, WKET testi bu alandaki patolojileri saptamak için uygulanabilecek testlerden bazılarıdır.

### **Dikkatin Sürdürülmesi**

BPB'da bir başka belirti ise dikkatte bozulmalardır. BPB'da timi döneminde de yapılan bazı çalışmalarda bu alanda bozulmalar saptanmıştır. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, BPB tanılı hastalarda bilişsel bozulmaların olabileceği birçok yayında bildirilmiştir. Literatür tarandığında BPB tanılı hastaların %40-60'ında nörobilişsel defisitler mevcuttur. Bu hastaların defisitleri ise birbirinden oldukça farklı ağırlıktadır (65). Bu heterojenitenin altında yatan sebepler incelendiğinde ise epizod sayısı, psikotik özellikler, eşik altı depresif bulgular, eğitim durumu, premorbid zeka, erken hastalık başlangıç yaşı, uzun süreli hastane yatışı, atak süresi, sık hastaneye yatış, karma dönem, hızlı döngülü seyir gösterme gibi klinik ve sosyodemografik verilerle ilişkili olabileceği farklı kaynaklarda bildirilmiştir (66, 67, 68, 69).

BPB'da nörobilişsel bozulmaların sebeplerini araştıran kimi çalışmalarda, hastaların tedavide kullandığı ilaçların bilişsel işlev performansında önemli bir bozulmaya sebep olduğu öne sürülmüştür (70). Ancak literatürdeki çalışmaların sonuçları bu konuda oldukça değişkendir (71, 72). Ayrıca nörobilişsel bozulmaların sadece hastalarda değil hastaların 1. derece yakınlarında da gözlendiği araştırmalarda bildirilmiştir (63, 66).

### **2.1.6 Klinik Seyir**

BPB; mani, depresyon ya da hipomani atakları ile giden, hastalık seyri ve belirtilerin şiddeti açısından kişiden kişiye değişkenlik gösterebilen oldukça

heterojen bir hastalıktır. Hastalığın ilk belirtileri ile tanının netleşmesi arasında ortalama 5- 10 yıllık bir süreç bulunabilmektedir.

Erkek ve kadınlar arasında prognoz açısından anlamlı farklılıklar mevcuttur (74). Kadın hastalarda depresyon nedeni ile hastane yatışı, hızlı döngülü özellik daha sık görülmektedir. Ayrıca kadın hastalarda eşlik eden anksiyete bozuklukları erkek hastalara göre daha sık gözlenmektedir. Öte yandan erkek hastalarda kadın hastalara göre mani tanısı ile hastane yatışı daha sık izlenmektedir. Madde kullanım bozukluğu ek tanısı da erkek hastalarda daha sık gözlenmektedir (74).

Çoğu BPB hastasında, bozukluk ilk olarak depresyon ile başlar. Erkek hastaların %67'sinde, kadın hastaların %75'inde ilk atak depresyondur (75). Manik atak öyküsü olan hastaların %90'ında tekrarlayan mani ya da depresyon dönemleri gözlenmektedir. Manik atak geçiren hastaların takiplerinde, iki yıl içinde yineleyici bir manik atak BPB hastalarının %40-50'sinde görülmektedir (76). Mani dönemlerinin %60'ını depresyon dönemleri izlemektedir (5).

BPB bozukluğu, tanı ölçütlerine göre tip 1 (BPB-1) ve tip 2 (BPB-2) olarak ayrılmaktadır. İki tipinde klinik seyri ve gidişi oldukça farklıdır. Depresif karma dönemler ve hızlı döngülülük BPB-2 hastalarının yaşamları boyunca BPB-1 hastalarına göre daha sık gözleendiği bildirilmiştir. Karma belirtiler gösteren, daha çok depresyon ile seyir eden BPB-2 hastalarının semptomları genellikle unipolar depresyon olarak yanlış bir şekilde tanınmakta ve antidepresan tedavi verilmektedir. Antidepresan tedavi bu hastalarda hızlı döngüler veya karma dönemlere sebep olabilmekte, BPB gidişinin oldukça olumsuz seyretmesine yol açmaktadır (77,78). Karma dönemlerin BPB-2'de BPB-1'e göre oldukça sık gözükmesi sebebiyle, hastalığın çekirdek özelliği olarak değerlendirilmesi gerektiğini savunan görüşler vardır (79).

BPB genel olarak ele alındığında kötü prognoz göstergeleri; alkol ya da madde kullanım bozukluğu tanısı, hastalığın erken yaşta saptanması, erkek cinsiyet, tanı öncesi düşük işlevsellik seviyesi, sosyoekonomik durumun zayıf olması, hızlı döngülülük, medeni durumun bekar olması, ailede BPB öyküsünün varlığı olarak bilinmektedir (80).

### 2.1.7 Tedavi

İdeal bir BPB tedavisi ele alındığında, sadece mani ve depresif dönemlerin tedavisini içermez. Aynı zamanda yinelenmelerin önlenmesi ve işlevselliğin en yüksek düzeyde olması hedeflenir. Tedaviyi mani, depresyon ve idame tedavi olarak üçe ayırmak mümkündür. Mani ve depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların hastalığın diğer ucuna geçiş yapabileceği konusunda dikkatli olunmalı ve olabildiğince bu geçişe sebep olmayan tedaviler verilmelidir. Örneğin, lityum, antiepileptikler (karbamazepin, valproik asit), 2. kuşak antipsikotiklerin bir kısmı (aripiprazol, olanzapin, ketiapin gibi) kullanılabilir. Bu ilaçlar arasından seçim hastanın klinik durumuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, lityum ve valproik asit gibi duygudurum düzenleyici ilaçlar öncelikli olarak düşünülebilir. Ancak iki ilacın da oral yol ile kullanılması gerekmektedir. Eğer oral yol bir sebepten dolayı kullanılamıyorsa enjeksiyon tedaviler kullanılması gerekebilir. Öte yandan etkin dozda tedavi alan hastaların, ajitasyon, eksitasyon veya uykusuzluk şikayetlerinde benzodiazepinler kullanılabilir. Tedaviye dirençli, saldırgan BPB hastalarında elektrokonvülsif tedavi (EKT) tedaviye eklenebilir.

Hastaların mani, depresyon dönemleri tedavi edildikten sonra koruyucu tedavi verilmelidir. Koruyucu tedavi, tekrarlayan atakların sıklığı ve hastaneye yatış gerektiren atak şiddetini büyük ölçüde azaltmaktadır. Farmakoterapi BPB'ta atak ve idame dönemlerinde temel tedavi yöntemi olmakla birlikte, psikoeğitim ve çeşitli bireysel, aile ve grup terapileri de hastaların işlevselliğini ve hayat kalitesinin artmasını sağlamada yardımcıdır.

### 2.2 İkinci ve dördüncü parmak uzunlukları oranı

Parmak uzunluğu metakarpofarangial ekleminden falanks distal ucuna kadar ölçülen mesafedir. Literatürde sıklıkla parmak uzunluğu oranı olarak 2. ve 4. parmak uzunlukları oranı değerlendirilmektedir.

### 2.2.1 Parmak Gelişimi

Parmak uzunluklarının birbirleri ile oranını etkileyenler Hox geni ve androjen reseptöründeki allelik varyasyonudur (81). Hox geni, Hox a- b- c- d genlerinden oluşur. Ancak sadece Hox a ve Hox d parmakların gelişimi ve ayrıca gonadların gelişiminden sorumlu genlerdir (82).

Bunun dışında Hox a genlerinin, cinsiyet farklılaşması, ürogenital sistemin ayak ile el parmaklarının oluşması, morfogenezi, fertilite ve beyin gelişimi gibi rolleri vardır (83,84).

Bir diğer etken ise, androjen reseptöründeki allelik varyasyonudur. Bu varyasyon, X kromozomu üzerine yerleşmiş olan androjen reseptör geni ile ilişkilidir. Testosteron ve reseptörünün etkileşimini değiştirmez ancak hormon reseptör kompleksinin DNA üzerindeki etkilerini değiştirir ki bu da tamamıyla androjenlerin etkilerini değiştirmektedir (85).

Parmak uzunluk oranını, prenatal süreçteki 2. trimesterde androjene maruz kalınmasının etkilediği bildirilmektedir (86,87). Yapılan amniyosentez değerlendirilmelerinde, parmak uzunluğu oranının intrauterin testosteronla negatif ve östrojen maruziyeti ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (88). Çoğunlukla erkek fetüslerde testosteron maruziyeti daha fazladır bundan dolayı erkeklerde, kadınlara göre parmak uzunluğu oranları daha azdır. Benzer olarak, kadınlar daha düşük miktarda testostere maruz kalmakta ve bundan ötürü daha yüksek parmak oranları bulunmaktadır. Ancak, parmak uzunluğu oranı ile erişkinlikte ölçülen cinsiyet hormonu düzeyleri ile bağlantı bulunmamaktadır (86).

2. parmağın uzunluğunun fazla olması oranın birden büyük olmasına, 4. parmak uzunluğunun fazla olması ise oranın 1'den küçük olmasına neden olmaktadır. 2. parmak her iki cinsiyette de daha kısa uzunluktadır. Ancak parmaklar arası mesafe farkı erkeklerde daha yüksektir. Erkeklerde ve kadınlarda ortalama 2. ve 4. parmak oranları sırasıyla,  $0.947 \pm 0.029$  ve  $0.965 \pm 0.026$  olduğu bildirilmiştir (89).

### 2.2.2 Parmak Oranlarının Tıpta Yeri

Parmak oranları ile ilişkili tıbbın her alanında çeşitli hipotezler bildirilmektedir. Bu çalışmalar özellikle seks hormonları ile ilişki rahatsızlıklara öncelikle odaklanmış durumdadır; meme kanseri (90), prostat kanseri (91,92) obezite (93) osteoartrit gibi (94).

Ayrıca kimi fiziksel özelliklerle ilgili olarak bildirilmiş birçok yayın da bulunmaktadır; yüz şekli (95), sperm sayısı (96), menarş yaşı (97), penis boyutu (98) gibi.

Kimi yazarlar parmak oranları ile davranışlar arasında hipotezleri araştırmışlardır; saldırganlık (99), risk alma davranışı (100), cinsel yönelim (101), spor kabiliyeti (102) gibi.

Psikiyatri alanındaki çalışmalarda ise parmak oranının, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (103), otizm spektrum bozukluğunda (104), madde kullanımı ve bağımlılıkta (105), anoreksiya nervosa (106) düşük çıktığı, bildirilmiştir. Öte yandan şizofrenide (107), depresyonda (108), borderline kişilik bozukluğunda (109), antisosyal kişilik bozukluğunda (110) parmak oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Bipolar Spekturumu ile ilişkili de yayınlar bildirilmiştir. 2020 yılında Canan ve ark. (111) yaptığı çalışmaya 50 hastalık bir örneklem dahil edilmiş, sağ el parmak oranları ile ilişkili olarak anlamlı fark bildirilmiştir. Bu çalışmada BPB Tip 1 ve Tip 2 birlikte hasta grubunu oluşturmuştur. 2020 yılında Kılıç ve ark. (112) yaptığı çalışmada da erkek hastaların hem sağ hem sol elde parmak oranları ile kontroller arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ancak bu yayında hasta örneklemine sadece BPB tip 1 değil BPB tip 2 grubu da çalışmaya alınmıştır. Literatür taramasında saptanan bir diğer çalışma ise Cansız ve İnce (113) yılında yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada BPB ve kontrol gruplarında parmak oranları ile ilişkili anlamlı fark gösterilememiş olmasına rağmen, BPB'ta lityum tedavisine yanıt açısından parmak oranlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir.

### 3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.05.2022 tarihinde KAEK- 258 karar no ile onaylanmıştır.

#### 3.1. Katılımcılar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran en az iki farklı hekim tarafından DSM-5 tanı kriterlerine göre BPB 1 tanısı almış, en az 6 aydır remisyon döneminde olan 47 hasta ile hastalarla yaş ve cinsiyet bakımından eşleşmiş herhangi bir psikiyatrik tanı almamış 47 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Tez çalışması kapsamında gruplarda yer alacak katılımcı sayısı 0.05 alfa hata sayısı, %95 çalışma gücü olacak şekilde G-Power istatistik programı kullanılarak belirlenmiştir. Araştırmaya katılmaya gönüllü olanlara araştırmanın aydınlatılmış onam imzalatılmıştır (EK-1).

Katılımcılar (remisyonda, BPB 1 47 birey, 47 sağlıklı kontrol) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi psikiyatri kliniğinde değerlendirilmiştir. Katılımcılara Sosyo-Demografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Stroop Testi (ST), İz Sürme Testi (İST), Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) uygulanmıştır. Katılımcıların her iki el 2. ve 4. parmak uzunlukları ise kumpas ile ölçülmüştür.

##### 3.1.1. Olguların seçim ölçütleri

###### Dahil olma ölçütleri

1. En az iki farklı hekim tarafından DSM-5 ölçütlerine göre BPB 1 tanısı almış olması ve son 6 ay içerisinde remisyonunda olmak
2. 18-65 yaş arasında olmak
3. Okur yazar olmak
4. Çalışma tanımı ve uygulamaların tam olarak açıklanmasının ardından yazılı onam vermiş olmak

### **Dışlama ölçütleri**

1. Kafa travması, nörolojik ek tanı veya klinik zeka geriliği bulunması
2. Ek psikiyatrik eş tanı bulunması
3. Konjenital ellerde deformasyon ya da ellerde morfolojik değişiklik meydana getiren travma ya da operasyon öyküsü olması
4. Wisconsin kart eşleştirme testini daha önceden yapmış olmak

### **3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler**

#### **3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu**

Tarafımızca hazırlanan ve hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim ve çalışma durumu, ailede psikiyatrik tanı öyküsü gibi sosyodemografik özellikleri ile BPB tanısı öncesi hastalık tanısı varlığı, bipolar bozukluk başlangıç yaşı, süresi, başlangıç şekli, manik atak ve depresif atak sayısı, hastane yatış, ortalama epizod süresi, mevsimsellik, postpartum özellik olup olmadığı, özkıyım girişimi varlığı ve şekli, şu anda kullanmakta oldukları tedavi ve EKT alıp almadıkları ve aldılarsa en son ne zaman aldıkları gibi bilgilerden oluşan sosyodemografik ile klinik veriler formu tüm hasta ve kontrol grubuna uygulanmıştır ( EK-2.).

#### **3.2.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği**

Depresyon şiddetini değerlendirmek amacıyla 1960 yılında 17 maddeli araştırmacı tarafından doldurulan yapılandırılmış bir ölçektir (114). Depresif duygudurum, suçluluk duyguları, özkıyım, uyku, iş ve aktivitelerde yeterlilik, psikomotor aktivite, psişik ve somatik anksiyete, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, cinsel işlev ile ilgili belirtiler, hipokondriyak belirtiler, içgörü ve iştah ile ilgili alt grupları bulunmaktadır. Testte alınabilecek puan en çok 53 olup en az ise 0'dır. Ülkemizde Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (115) tarafından yapılmıştır.

### 3.2.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Mani hastalarının ağırlığını ve tedavi takibini değerlendirmeyi amaçlayan 1978’de hazırlanmış klinisyen tarafından puanlanan yapılandırılmış ölçektir. Ölçek yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı saldırgan davranışı, dış görünüm ve içgörü değerlendirmeleri olarak 11 farklı alt gruptan oluşmaktadır. Ülkemizde Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (116).

### 3.2.4. Stroop Testi (ST)

Literatürde stroop testinin (ST) ilk kullanımı Stroop’un 1935’teki çalışmasındadır (117). Kelimenin kendisi rengi belirtmekte ve bu sözcüğün farklı renkle yazılması durumunda stroop etkisi ortaya çıkmaktadır. Örneğin, katılımcılardan sarıyla yazılmış “mavi” sözcüğünün hangi renk ile yazıldığının sözel olarak ifade edilmesi istendiğinde stroop etkisi meydana gelir. Sözcüğün yazıldığı renk ve belirttiği renk arasında fark mevcutsa yazıldığı rengin söylenmesi için geçen vakitte, ifade ettiği renk söylenmesi için geçen zaman arasında bir fark, uzama oluşur. Bu uzamaya Stroop bozucu etki denir.

ST esnasında verilen görevleri çözen ana beyin bölgesi frontal kortekstir (118). Stroop Testi dikkatin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (119).

Literatürde, ST’nin uygulanmasında farklılıklar mevcuttur. ST’nin ülkemizde kullanılan formu Karakaş ve ark (120) tarafından yapılan çalışmalar neticesinde belirlenmiş, Türkçe geçerlilik, güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

ST, 4 farklı uyaran kart üzerinde uygulanır. İlk kart beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış “mavi”, “kırmızı”, “sarı”, “yeşil” renk isimlerinden oluşmaktadır. 2. kartta farklı renklerdeki renk adları mevcuttur. Ama yazıldığı renk ve ifade ettiği renk farklıdır; mesela, “sarı” sözcüğü “kırmızı” renkte yazılmıştır. 3. kartta mavi, sarı, kırmızı, yeşil renklerinden oluşan daireler bulunmakta, kelime

bulunmamaktadır. 4. kartta ise mavi, sarı, kırmızı, yeşil renklerine basılmış “orta, kadar, ise, zayıf” kelimeleri bulunmaktadır. ST esnasında katılımcıdan tüm kartları en kısa sürede sesli ve doğru bir biçimde söylemesi beklenir. Her kartın uygulandığı süre boyunca kronometre ile süre tutulur. Her kartın tamamlanma süresi not alınır.

Uygulama sırasına göre ilk kart, 2. kart, 3. kart, 4. kart ve son olarak tekrar 2. kart test edilmektedir. Sırayla ilk kartta ve 2. kartta yazılar okunur. 3. kartta renkler söylenir. 4. kartta ve 2. kartta renkler söylenir. 2. kartın renkleri söylendiği kısım Stroop etkisine bağlı uzamanın beklendiği karttır. ST uygulanmadan önce BİLNOT bataryasındaki açıklamalar ışığında katılımcılara ST hakkında bilgi verilmiştir (119). BİLNOT Türk toplumu için standardize edilmiş ilk nöropsikolojik test bataryası olma özelliğini taşır. Test uygulanması esnasında, testin bitirme zamanı, yanlış miktarı ve düzeltilen yanlış miktarı not alınır. Hazırlanan kartlar ve ST için yapılan uygulamanın arayüz görüntüsü Şekil 3.1.’de gösterildiği gibidir.

Şekil 3.1. Stroop testi program arayüzü

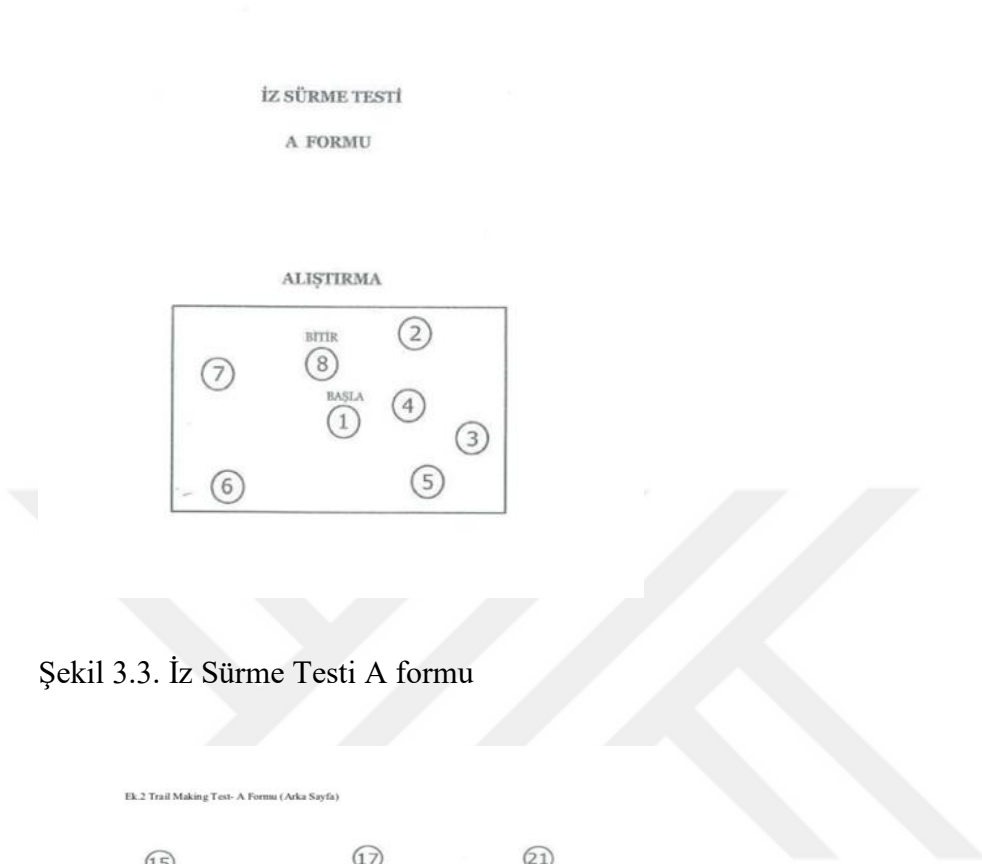


### 3.2.5 İz Sürme Testi (İST)

Literatür incelendiğinde iz sürme testinin (İST) kullanımları Amerika Birleşik Devletleri'nde 1955 yıllarına dayanmaktadır (121). İST, görsel-motor kavramsal tarama, dikkat, zihinsel esneklik ve motor fonksiyonların incelenmesini hedefleyen bir testtir. İST A ve B formu olmak üzere 2 farklı kısımdan meydana gelmektedir. Yönetici işlev testi olan İST'in A bölümü görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızını, B bölümü ise yürütücü işlevler olarak kabul edilen karmaşık dikkat, planlama, set değiştirme ve tepki ketlemesinin ölçülmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (122).

İST A ve B bölümü için alıştırma ve test sayfaları bulunmaktadır. A formunda katılımcıdan içinde 1'den 25'e kadar sayıların bulunduğu çemberleri birleştirmesi beklenir. B formunda ise A formundan farklı olarak daireler için sadece sayı değil harfler de bulunur. Ayrıca 1'den 13'e kadar sayılar bulunmaktadır. Katılımcıdan her seferinde sıra ile 1 sayı 1 harf olacak şekilde daireleri birleştirmesi beklenir. Daireleri birleştiren çizginin süreklilik göstermesi ve kesintili olmaması gerekmektedir. Eğer katılımcı İST'te hata yapar ise araştırmacı tarafından yaptığı en son doğrusuna yönlendirilir. İST'te bu duruma düzeltilmiş hata denir. Testin değerlendirilmesinde, her iki bölümün tamamlanma süresi ve düzeltilmiş hatalar not alınır. Katılımcılara süre kısıtlaması yapılmamaktadır. İST'in Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması yapılmıştır (123, 124). Şekil 3.2 'de İST A formu alıştırma kısmı, Şekil 3.3'de İST A formu, Şekil 3.4'de İST B formu alıştırma kısmı, Şekil 3.5'de İST B formu bulunmaktadır.

Şekil3.2 İz Sürme Testi A formu alıştırma kısmı

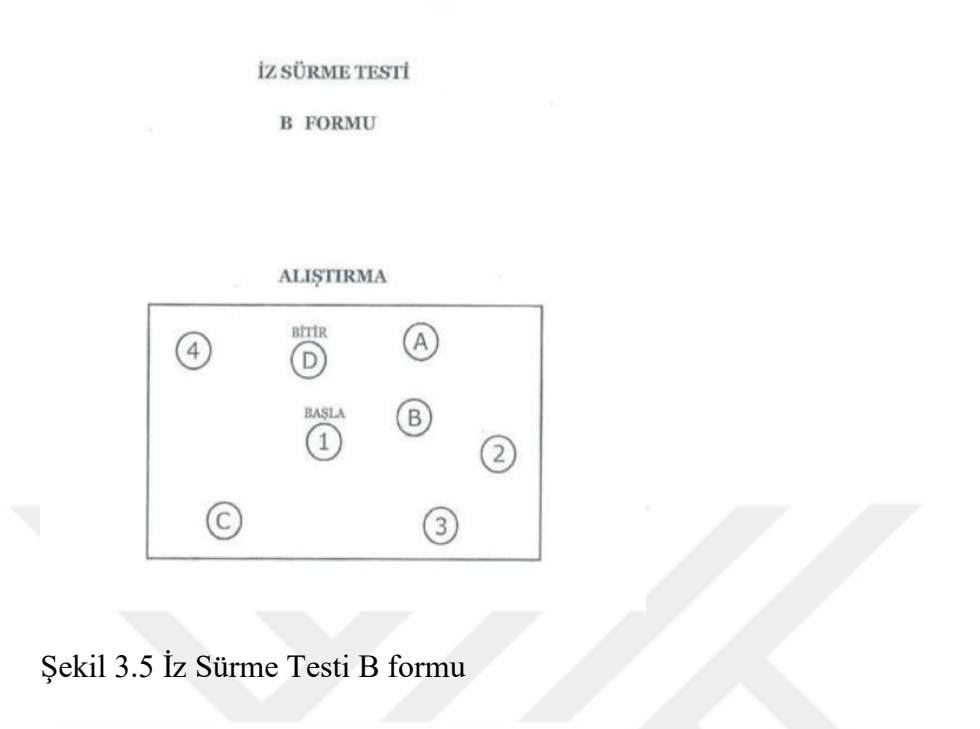


Şekil 3.3. İz Sürme Testi A formu

Ek.2 Trail Making Test- A Formu (Arka Sayfa)

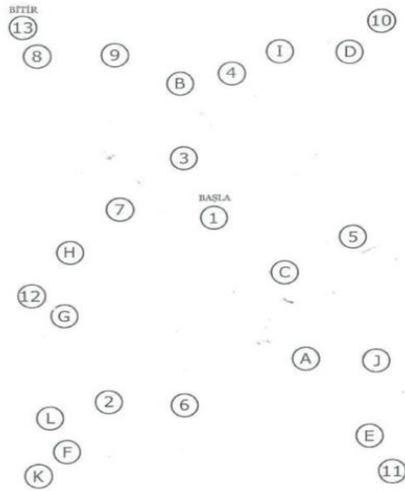


Şekil 3.4 İz Sürme Testi B formu alıştırma ve testi



Şekil 3.5 İz Sürme Testi B formu

Ek. 2 Trail Making Test -B Formu (Arka Sayfa)



### 3.2.6. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

WKET ilk 1948’de Berg tarafından oluşturulmuştur. Ancak testin bugünkü son haline gelmesini sağlayan ise Heaton’dır (125). WKET’in değerlendirdiği bilişsel özellikler hakkında ise literatürde çeşitli yayınlar mevcuttur. Ama genel olarak WKET’in karmaşık dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma

belleği, yürütücü işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

WKET, ST ve İST'e benzer şekilde frontal kortekse yönelik bir testtir. WKET uygulanırken korteks aktivasyonunu belirten nörogörüntüleme çalışmaları değerlendirildiğinde, WKET'in dorsolateral prefrontal korteks (DLPF) ile ilişkili olduğu görülmektedir.

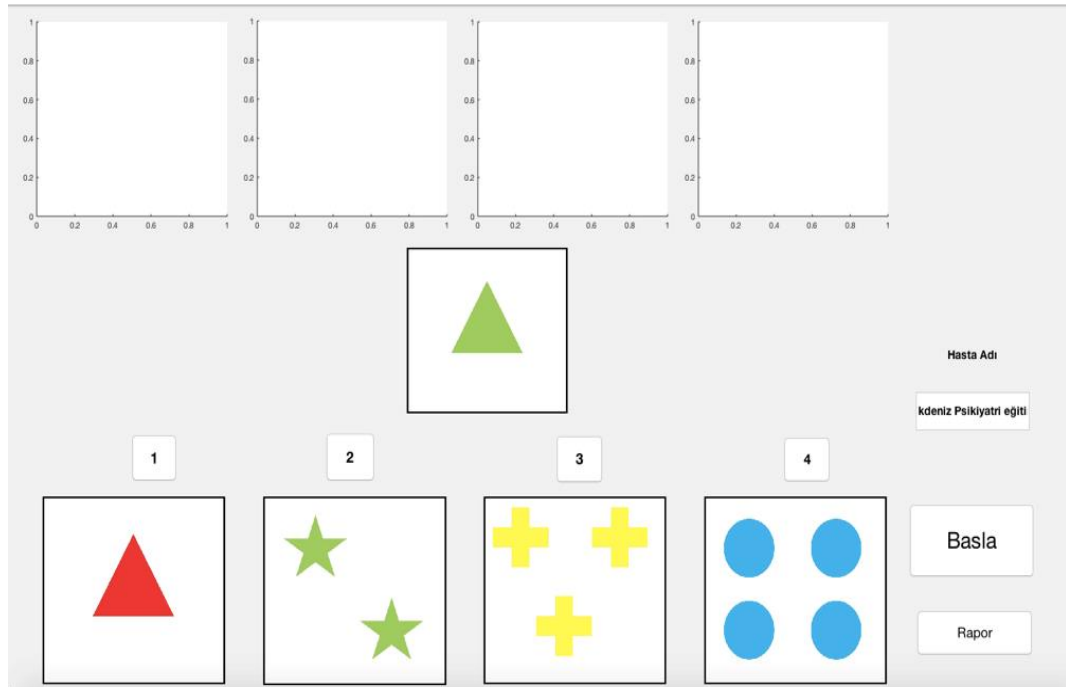
WKET sırasında katılımcının eşleştirilmeleri doğruluğu program ile belirtilmektedir. Testi uygulayan kişi 10 tane art arda doğru yaptıktan sonra eşleşme kategorisi değişmektedir. Tepki kart sırası BİLNOT bataryasında belirtildiği üzerine düzenlenmiştir (119) (Şekil 3.6.).

Şekil 3.6. Tepki Kartları

|                              |                                 |                               |                               |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. Kart<br>Bir yeşil üçgen   | 17. Kart<br>İki kırmızı yıldız  | 33. Kart<br>Üç mavi daire     | 49. Kart<br>İki yeşil Artı    |
| 2. Kart<br>Dört kırmızı artı | 18. kart<br>Üç sarı daire       | 34. kart<br>Dört Sarı artı    | 50. kart<br>Dört sarı yıldız  |
| 3. Kart<br>İki mavi üçgen    | 19. kart<br>Dört kırmızı üçgen  | 35. kart<br>Bir yeşil yıldız  | 51. kart<br>Bir mavi üçgen    |
| 4. Kart<br>Bir kırmızı daire | 20. kart<br>Bir sarı daire      | 36. kart<br>Dört sarı üçgen   | 52. kart<br>Üç yeşil yıldız   |
| 5. Kart<br>Dört yeşil yıldız | 21. kart<br>İki mavi yıldız     | 37. Kart<br>İki mavi daire    | 53. kart<br>İki kırmızı daire |
| 6. Kart<br>Bir sarı artı     | 22. kart<br>Üç yeşil Artı       | 38. kart<br>Üç sarı yıldız    | 54. kart<br>Dört yeşil üçgen  |
| 7. Kart<br>Dört mavi üçgen   | 23. kart<br>İki sarı yıldız     | 39.kart<br>Bir yeşil daire    | 55. kart<br>Bir mavi artı     |
| 8. Kart<br>Üç kırmızı daire  | 24. kart<br>Üç mavi üçgen       | 40. Kart<br>Dört mavi Artı    | 56. Kart<br>Üç yeşil daire    |
| 9. Kart<br>Dört yeşil artı   | 25. kart<br>Dört kırmızı yıldız | 41. kart<br>Bir kırmızı üçgen | 57. kart<br>İki kırmızı artı  |
| 10. Kart<br>İki sarı daire   | 26. kart<br>İki sarı üçgen      | 42. kart<br>Üç mavi yıldız    | 58. kart<br>Bir sarı üçgen    |
| 11. Kart<br>Bir mavi yıldız  | 27. kart<br>Üç mavi artı        | 43. kart<br>Dört sarı daire   | 59. kart<br>Üç Kırmızı artı   |
| 12. Kart<br>Üç kırmızı üçgen | 28. kart<br>Dört kırmızı daire  | 44. kart<br>İki yeşil üçgen   | 60. kart<br>İki yeşil daire   |
| 13. Kart<br>İki mavi artı    | 29. kart<br>İki yeşil yıldız    | 45. kart<br>Üç kırmızı yıldız | 61. kart<br>Dört mavi yıldız  |
| 14. Kart<br>Bir sarı yıldız  | 30. kart<br>Bir kırmızı artı    | 46. kart<br>İki sarı artı     | 62. kart<br>Üç sarı artı      |
| 15. Kart<br>Üç yeşil üçgen   | 31. kart<br>Dört yeşil daire    | 47. kart<br>Bir mavi daire    | 63. kart<br>İki kırmızı üçgen |
| 16. Kart<br>Dört mavi daire  | 32. kart<br>Bir kırmızı yıldız  | 48. kart<br>Üç sarı üçgen     | 64. kart<br>Bir yeşil artı    |

2009 yılında Wagner ve ark. (126) bilgisayar yardımı ile geleneksel yöntemi karşılaştırmıştır. Bilgisayarlı yöntemde geleneksel yöntemden farklı sonuçlar vermediğini göstermişlerdir. Kartlar test öncesinde bilgisayar ortamında hazırlanmıştır. Teste başlanılmadan önce arayüzde bulunan katılımcı bilgilerinin girilmesi gerekmektedir. Ardından test başlatıldıktan sonra sırası ile kartlar ekrana gelmektedir. Ekranın alt kısmında 4 farklı uyaran kart bulunmaktadır. Programın orta kısmında ise tepki kartları bulunmaktadır. Şekil 3.6’da gösterilmiştir. Katılımcı tepki kartı ile uyumlu olduğunu düşündüğü uyaran kartı eşleştirmek istediğinde ilgili uyaran kartın üstünde bulunan butona tıklaması gerekmektedir. Çalışmamızda WKET süresince katılımcıların yanında bulunarak eşleştirdikleri kartlar incelenmiştir. Eğer katılımcı programı kullanamaz ise araştırmacı tarafından katılımcıların seçtikleri kartlara uygun sayılara basılmıştır. Yaptığı tüm eşleştirmeler sonrasında katılımcının seçiminin “DOĞRU” veya “YANLIŞ” olduğu programın orta kısmında gösterilmektedir.

Şekil 3.7. Wiskonsin Kart Eşleşme Testi arayüz



Katılımcının 128 tepki kartının hepsini kullanması veya altı farklı kategoriye onar adet doğru ile bitirmesi durumunda test tamamlanmaktadır. Test tamamlanmasında program tarafından ekrana test bitti uyarısı gelmektedir. WKET sonucuna göre 12 farklı alt puanlama bulunmaktadır.

### **WKET Puan Türleri**

WKET sonucuna göre 12 farklı alt puan türleri BİLNOT'ta belirtildiği gibi hesaplanmıştır:

1. *Toplam Tepki Sayısı*: Test 60 ile 128 kart arasında tamamlanmaktadır ve testte kullanılan toplam tepki kartı sayısını ifade etmektedir.
2. *Toplam Yanlış Sayısı*: Kategori ve tepki kartlarının sırası program tarafından kaydedilmiştir. Program tarafından katılımcının uyarıcı kartla eşleştirdiği tepki kartı kategori sırasına uygun olmaması halinde verilen yanıt yanlış kabul edilmiştir.
3. *Toplam Doğru Sayısı*: Toplam yanlış sayısı hesaplanırken yapılan kontrol aşamaları aynı şekilde toplam doğru sayısı belirlenmesi içinde yapılmıştır.
4. *Tamamlanan Kategori Sayısı*: Katılımcının sırası ile renk, şekil, sayı ve tekrar renk, şekil, sayı kategorilerinden kaçını tamamladığını belirlenmesi için her ilgili kategorideki ardışık doğru sayıları kontrol edilmiştir. Eğer ardışık doğru sayıları on doğruya ulaşıyorsa, ilgili kategori tamamlandı olarak kabul edilmekte iken ulaşamıyorsa ise 0 olarak belirlenmiştir.
5. *Toplam Perseveratif Hata Sayısı*: Testte cevapların yanlışlığı bildirilmesine rağmen, aynı yanlış cevaplamaya sürdürmedeki ısrarcılığa perseverasyon denir. BİLNOT bataryasında perseverasyonun belirlenmesi için gerekli koşullar belirlenmiştir:
  - a.) Eğer tepki kartı, uyarıcı kartla tek bir özellik açısından eşleşiyorsa, belirli tepkidir. Örnek vermek gerekirse, tepki kartı iki mavi üçgen ise ve katılımcı bu tepki kartı için 4. uyarıcı kart olan dört mavi yuvarlak seçmişse bu bir belirli tepkidir. Bu iki kartın tek ortak özelliği vardır, ikisi de mavidir. Belirli tepkilerde katılımcı hata yapıyorsa, hatalar perseverasyon ilkesini

göstermektedir. Ancak bahsedilen hataya perseveratif denilemez. Perseveratif hata denilebilmesi için katılımcının ardışık perseverasyon ilkesine uygun yanlış yapması gerekmektedir.

- b.) Ardışık on doğru tamamlanması halinde kategori tamamlanır. Ancak katılımcı hala tamamladığı kategoriye uygun özelliklere göre seçimler yapıyorsa, 10. doğru kart perseverasyon özelliği gösteren ilkeyi belirtmektedir. 10. doğru kartın ardı sıra gelen perseverasyon ilkesine uygun, belirli olan ve yanlış seçimler perseveratif hatayı göstermektedir.
- c.) Belirsiz olan tepki ise, belirsiz olmayan tepkiden farklı olarak, birden fazla özellik bakımından eşleşmesi gerekmektedir. Örnek vermek gerekirse, bir sarı üçgen tepki kartında bir kırmızı üçgen uyaran kartı seçildiğinde hem sayı hem de şekil özelliklerinin benzer olması nedeniyle belirsiz tepkidir. Öte yandan, belirsiz tepkilerin perseveratif sayılması için bazı koşullar bulunmaktadır. Bunlar aşağıda belirtilmiştir (119):

- 1.) Belirsiz tepkiden önce ve sonrasında belirli perseveratif tepkinin olması gerekmektedir
- 2.) Perseverasyon ilkesi için belirsiz tepkilerdeki özellikler birbirleriyle uyumlu olmalıdır. Örnek vermek gerekirse perseverasyon şekil ile sürüyorsa belirsiz tepkideki benzer özelliklerden biri şekil, diğeri miktar veya renk olabilir.
- 3.) İki belirli tepki arasında kalan tepkinin perseveratif hata olabilmesi için iki tepki arasındaki tüm kartların aynı perseverasyon ilkesine uyması zorunludur (119).

Bu şartların varlığını değerlendirmek için katılımcıların yaptığı tüm yanlış cevaplar incelenmiştir. Tepkinin belirsiz ve belirli tepki olup olmadığı anlaşıldıktan sonra, önceki ve sonraki yanlışlar ile perseverasyon ilişkisi olup olmadığına bakılmıştır.

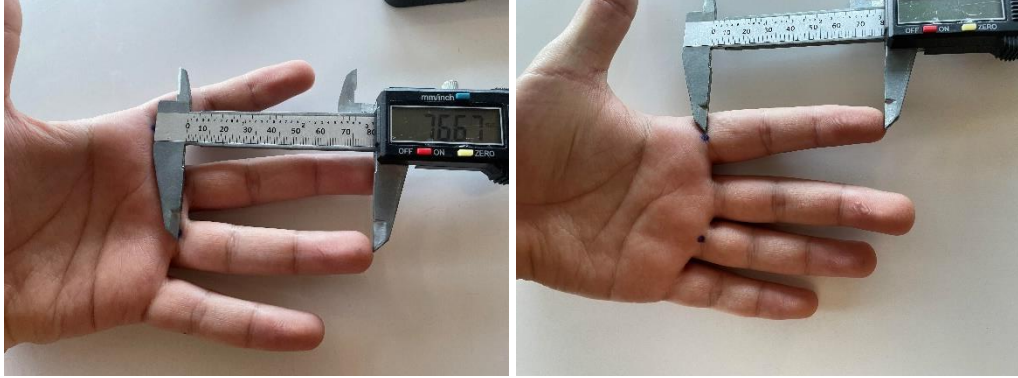
6. *Toplam Perseveratif Olmayan Hata Sayısı:* Toplam yanlış sayısından perseveratif hata miktarından çıkartılarak saptanmıştır.

7. *Perseveratif Hata Yüzdesi*: Perseveratif hata sayısının tüm yanlış sayısına yüzdelik oranıdır.
8. *İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Tepki Sayısı*: Katılımcıların tamamlaması gereken ilk kategori renk ilkesidir. Ardışık olarak on doğru cevabı verebilmişse, bu sıradaki toplam tepki kart sayısından on kart çıkarılarak hesaplanmıştır.
9. *Kavramsal Düzey Tepki Sayısı*: Test boyunca ardışık üç doğru yanıt verilmesi durumunda kavram düzey tepki sayısı saptanmaktadır.
10. *Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi*: Kavramsal düzey tepki sayısı, toplam tepki sayısına oranının yüz ile çarpılması sonucu kavramsal düzey tepki yüzdesi hesaplanır.
11. *Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı*: Katılımcının ardışık doğru yanıtlar verebildiği, ancak ardışık doğru yanıt sayısı on adet olmadığı durumlar kurulumu sürdürmede başarısızlık olarak değerlendirilmektedir. Bunun tekrarlanma sayısı ise kurulumu sürdürmede başarısızlığı göstermektedir.
12. *Öğrenmeyi Öğrenme*: WKET altı kategoriden oluşmaktadır. En az ilk üç kategoriyi tamamlayabilen katılımcılar için hesaplanır. İlk kategoriyi tamamlama esnasına kadarki hata miktarının, ilk kategori tamamlanana kadar kullanılan toplam tepkisi sayısına oranın 100 ile çarpımı ile öğrenmeyi öğrenme puanı elde edilmektedir. Katılımcının tamamladığı son kategoriden bir sonraki kategori değeri çıkarılarak da fark puanları hesaplanmaktadır.

### 3.3 Parmak Ölçümü

Katılımcıların elleri, palmar yüzeyleri görülebilecek şekilde, sert zemin üzerine konulmuş ve parmak uzunlukları dijital kumpas ile iki farklı araştırmacı tarafından, her araştırmacı tarafından ise iki kez parmak uzunlukları kontrol edilerek not alınmıştır. 2. ve 4. parmak uzunlukları, her parmak için parmak kökü ile avucu ayıran proksimal çizginin orta noktası ile parmak uçlarının arasındaki mesafe olarak kabul edilmiştir. Resim 3.1’de gösterildiği gibi ölçülmüştür. Ölçüm sonrası her iki el 2. Ve 4. parmak oranları hesaplanmıştır.

Şekil 3.8. İkinci ve dördüncü parmak ölçümü



### 3.4. İstatistiksel Analizler

Tüm parametreler için öncelikli olarak normal dağılım kriteri gösterip göstermediği Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Çalışmada iki grup yer aldığı için normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında t-testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik parametrelerde ise Ki-kare testi veya Fisher's exact test (frekanslar içinde 5'den küçük olması durumunda) sonucu kullanıldı. Demografik özellikler ile test performanslarının arasındaki ilişkinin incelenmesi için normal dağılım uygunluğuna bağlı olarak Pearson korelasyon testi ya da Spearman rank korelasyonu kullanıldı. Korelasyon katsayısı ( $r$ )  $<0.2$  ise çok zayıf ilişki ya da korelasyon yok;  $r=0.2-0.4$  arasında ise zayıf korelasyon;  $r=0.4-0.6$  arasında ise orta şiddette korelasyon;  $0.6-0.8$  arasında ise yüksek korelasyon;  $r>0.8$  ise çok yüksek korelasyon olarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama  $\pm$  SEM verildi. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı için  $p<0.05$  düzeyi esas alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Sosyodemografik özellikler

Remisyonunda 47 BPB hasta ve kontrol grubu için psikiyatrik bozukluğu olmayan 47 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. BPB olan hastaların 27'si kadın (%57,4), 20'si erkek (%42,6) iken kontrol grubunun %59,6'sı kadın, %40,4'ü erkekti. Cinsiyet için BPB grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,14$ ). BPB grubunun yaş ortalaması  $41,17 \pm 1,64$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $39,91 \pm 1,49$  idi. İki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p=0,57$ ). İki grup arasında öğrenim düzeyi ve medeni durum açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,98$ ,  $p=0,83$ ). BPB grubunda kontrol grubuna göre çalışmama oranlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. BPB grubunda çalışmama oranı daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ). BPB ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik Özellikler

|                       | Kontrol (n=47)   | Bipolar Bozukluk<br>(n=47) | p değeri |
|-----------------------|------------------|----------------------------|----------|
| <b>Cinsiyet</b>       |                  |                            | 0,14     |
| Kadın                 | 28 (%59,6)       | 27 (%57,4)                 |          |
| Erkek                 | 19 (%40,4)       | 20 (%42,6)                 |          |
| <b>Yaş</b>            | $39,91 \pm 1,49$ | $41,17 \pm 1,64$           | 0,57     |
| <b>Öğrenim Düzeyi</b> |                  |                            | 0,98     |
| İlköğretim            | 11(%23,4)        | 10 (%21,3)                 |          |
| Lise                  | 14 (%29,8)       | 15 (%31,9)                 |          |
| Yüksek Öğrenim        | 22 (%46,8)       | 22 (%46,8)                 |          |
| <b>Medeni Durum</b>   |                  |                            | 0,83     |
| Bekar                 | 21(%44,7)        | 23 (%48,9)                 |          |
| Evli                  | 26 (%55,3)       | 24 (%51,1)                 |          |
| Boşanmış              |                  |                            |          |
| <b>Çalışabilirlik</b> |                  |                            | <0.0001  |
| Çalışıyor             | 47 (%100)        | 16 (%34,06)                |          |
| Çalışmıyor            | 0                | 31 (%65,96)                |          |

## 4.2 Aile Öyküsü

BPB olan grupta hastaların %51,06'sının ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunurken kontrol grubundaki katılımcıların %19,15'inde ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmakta ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ( $p= 0,002$ ). BPB grubunda ailesinde psikiyatrik hastalık bulunan 24 hastanın 14'ünde BPB mevcut iken, kontrol grubunda ailesinde psikiyatrik hastalık bulunan 9 hastanın hiçbirinde BPB mevcut değildi ( $p= 0,003$ ). BPB grubunda ailesinde psikiyatrik hastalık bulunan 24 hastanın 13'ünün hastalığı bulunan kişi birinci derece akrabası iken kontrol grubunda ailesinde psikiyatrik hastalık bulunan 9 kişinin 8'inin birinci derece akrabası idi ( $p= 0.10$ ). Hasta ve kontrollerin aile öyküsü ile ilgili verileri Tablo 4.2' de verilmiştir.

Tablo 4.2. Aile Öyküsünde Psikiyatrik Hastalık

|                                      | Kontrol (n=47) | Bipolar Bozukluk<br>(n=47) | p değeri     |
|--------------------------------------|----------------|----------------------------|--------------|
| <b>Ailede</b>                        |                |                            | <b>0,002</b> |
| <b>Psikiyatrik Hastalık</b>          |                |                            |              |
| Var                                  | 9 (%19,14)     | 24 (%51,1)                 |              |
| Yok                                  | 38 (%80,86)    | 23 (%48,9)                 |              |
| <b>Psikiyatrik Rahatsızlık türü</b>  |                |                            | <b>0,003</b> |
| Bipolar Bozukluk                     | 0              | 14 (%58,3)                 |              |
| Diğer (Şizofreni, Unipolar Bozukluk) | 9 (%100)       | 10 (%41,7)                 |              |
| <b>Akraba Yakınlığı</b>              |                |                            | <b>0.10</b>  |
| 1. Derece Akraba                     | 8 (%88,9)      | 13 (%54,2)                 |              |
| 2. Derece Akraba                     | 1 (%11,1)      | 11 (%45,8)                 |              |

### 4.3 Klinik Özellikler

BPB grubu incelendiğinde 47(%100) hastanın ilk atakları incelendiğinde 35'i(74,5) mani, 9'u(%19,1) depresif, 1'i(%2,1) hipomani, 1'i(%2,1) karma atak ile başlamış olmakla birlikte 1'i (%2,1) ayırt edilmemiştir.

BPB grubunun 27'si kadındır. Kadın hastaların 1'inde(%3) postpartum özellik saptanmıştır. Hastaların mevsimsel özellikleri incelendiğinde, 16'sında (%34) mevsimsel özelliklerin saptandığı, 26'sında(%55,3) mevsimsel özellik saptanmamıştır. 5'inde(%10,6) ise yetersiz bilgi sebebi ile sınıflandırılmamıştır.

BPB grubunun aldığı tedaviye göre sınıflandırması Tablo 3'te gösterilmiştir. Tablo 3 incelendiğinde, hastaların 19'unun(%40,4) tek duygudurum düzenleyici ilaç ile remisyonda olduğu saptanmıştır. 19'unun (%40,4) tek duygudurum düzenleyici ve tek antipsikotik kullandığı saptanmıştır. 2'si (%4,3) ikili duygudurum düzenleyici, 4'ü(%8,5) tek antipsikotik, 1'i (%2,1) ikili antipsikotik ve 2'si (%4,2) 2'li duygudurum düzenleyicinin yanında tek antipsikotik kullandığı saptanmıştır.

Tablo 4.3 BPB grubu kullandığı ilaç grupları

|                                   | <b>n=47</b> | <b>%100</b> |
|-----------------------------------|-------------|-------------|
| Tekli duygudurum ilacı kullanan   | 19          | %40,4       |
| İkili Duygudurum ilaç alanlar     | 2           | %4,3        |
| Tek Antipsikotik alan             | 4           | %8,5        |
| İkili Antipsikotik alan           | 1           | %2,1        |
| Tek duygudurum + tek antipsikotik | 19          | %40,4       |
| 2li duygudurum+ tek antipsikotik  | 2           | %4,2        |

BPB grubunda 37'si(%78,7) hayatı boyunca EKT almamış iken, 10'u(%22,3) hayatının bir döneminde EKT almıştır.

Toplam atak sayısı incelendiğinde BPB’de ortalama atak sayısı  $7.362 \pm 0.8802$  olarak saptanmıştır. Hastalar, 0-3 atak arası, 4-6 atak arası, 7-10 atak arası ve 10 ataktan daha fazla atağı olanlar olarak Tablo 4.4’te gösterildiği şekilde ayrıldı. Çalışmaya katılan BPB grubunun ortalama manik atak sayısı,  $3.702 \pm 0.5842$  olarak saptanmıştır. Depresif atak sayısı ise  $3.596 \pm 0.5934$  olarak izlenmiştir.

Tablo 4.4. Atak Sayısı

| Atak sayısı | Bipolar<br>Bozukluk<br>(n=47) |
|-------------|-------------------------------|
| 0-3 Atak    | 16 (%34)                      |
| 4-6 Atak    | 15 (%32)                      |
| 7-10 Atak   | 4 (%8)                        |
| >10 Atak    | 12 (%25,5)                    |

Çalışmaya katılan BPB grubu incelendiğinde, ortalama tanı yaşı  $27.34 \pm 1.682$  olarak değerlendirilmiştir. BPB grubunda, ilk tanı anından beri geçen ortalama zaman  $15 \text{ yıl} \pm 1,21 \text{ yıl}$  olarak saptanmıştır. Tanı anından beri geçen zaman minimum 3 yıl olup, maksimum 38 yıldır.

BPB grubunun 5’i (%10,6) öz kırım girişiminde bulunduğu saptanmıştır.

#### 4.4 Bilişsel İşlevler

BPB hasta grubu ve sağlıklı kontrollerin ST sonuçları karşılaştırılması Tablo 4.5’te gösterilmiştir. BPB hasta grubu ve kontrol grubu arasında ST 1. Kart, 2. Kart, 3. Kart, 4. Kart ve 5. Kartta bitirme sürelerinin anlamlı farklı olduğu gözlemlenmiştir (tümünde,  $p < 0.01$ ).

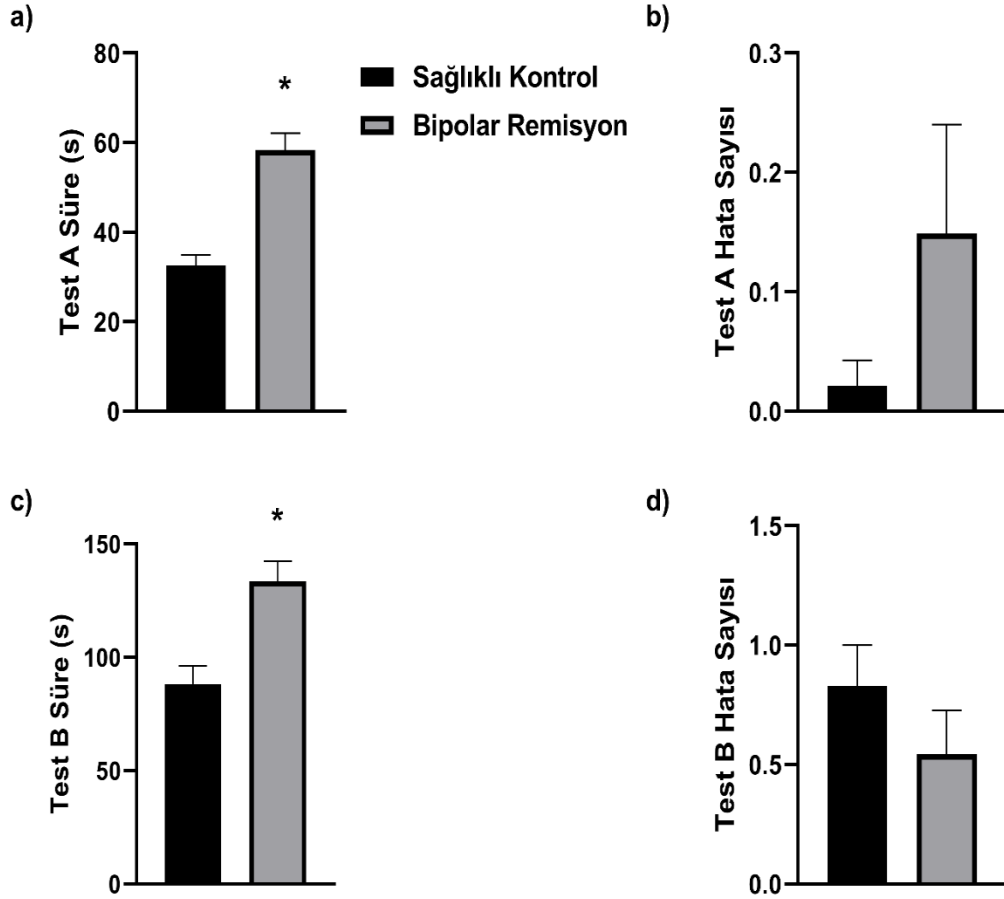
Tablo 4.5. Stroop Testi

|                                                    | <b>Sağlıklı Kontrol</b><br><b>Ort ± SEM</b><br><b>(%95 CI)</b><br><b>(n=46)</b> | <b>Bipolar</b><br><b>Remisyon</b><br><b>Ort ± SEM</b><br><b>(%95 CI)</b><br><b>(n=46)</b> | <i><b>İstatistiksel</b></i><br><i><b>Anlamlılık</b></i> |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>1.Kart</b><br><b>Tamamlama</b><br><b>Süresi</b> | 9,58 ± 0,42<br>(8,73-10,43)                                                     | 12,12 ± 0,54<br>(11,02-13,23)                                                             | <i><b>p &lt; 0.001</b></i>                              |
| <b>2.Kart</b><br><b>Tamamlama</b><br><b>Süresi</b> | 10,10 ± 0,44<br>(9,19-10,99)                                                    | 13,18 ± 0,69<br>(11,78-14,59)                                                             | <i><b>p &lt; 0.001</b></i>                              |
| <b>3.Kart</b><br><b>Tamamlama</b><br><b>Süresi</b> | 12,15 ± 0,42<br>(11,30-13,00)                                                   | 17,22 ± 0,83<br>(15,55-18,90)                                                             | <i><b>p &lt; 0.001</b></i>                              |
| <b>4.Kart</b><br><b>Tamamlama</b><br><b>Süresi</b> | 9,23 ± 0,35<br>(8,52-9,93)                                                      | 15,41 ± 0,95<br>(13,48-17,34)                                                             | <i><b>p &lt; 0.001</b></i>                              |
| <b>5.Kart</b><br><b>Tamamlama</b><br><b>Süresi</b> | 23,46 ± 1,16<br>(21,11-25,81)                                                   | 33,09 ± 1,53<br>(30-36,17)                                                                | <i><b>p &lt; 0.001</b></i>                              |

İST testi sonuçları şekil 4.1.'de gösterilmiştir. BPB grubu ile kontrol grubu arasında, A formu ve B formunda düzeltilmiş hata miktarlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırası ile  $p=0.1759$ ,  $p=0.2548$ ). İST testi A ve B formu tamamlama sürelerinde ise BPB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırası ile  $p<0,01$  ve  $p=0,03$ ). İST A formu BPB grubu bitirme ortalaması  $58.34\pm3.773$  (Lower 95% CI 50.74- Upper 95% CI 65.94) iken kontrol grubu bitirme ortalaması  $32.64 \pm 2.311$  (Lower 95% CI 27.99-Upper 95% CI 37.29) olarak izlenmiştir. İST B formu BPB grubu bitirme süre ortalaması  $133.6 \pm 8.893$ (Lower 95% CI 115.7-

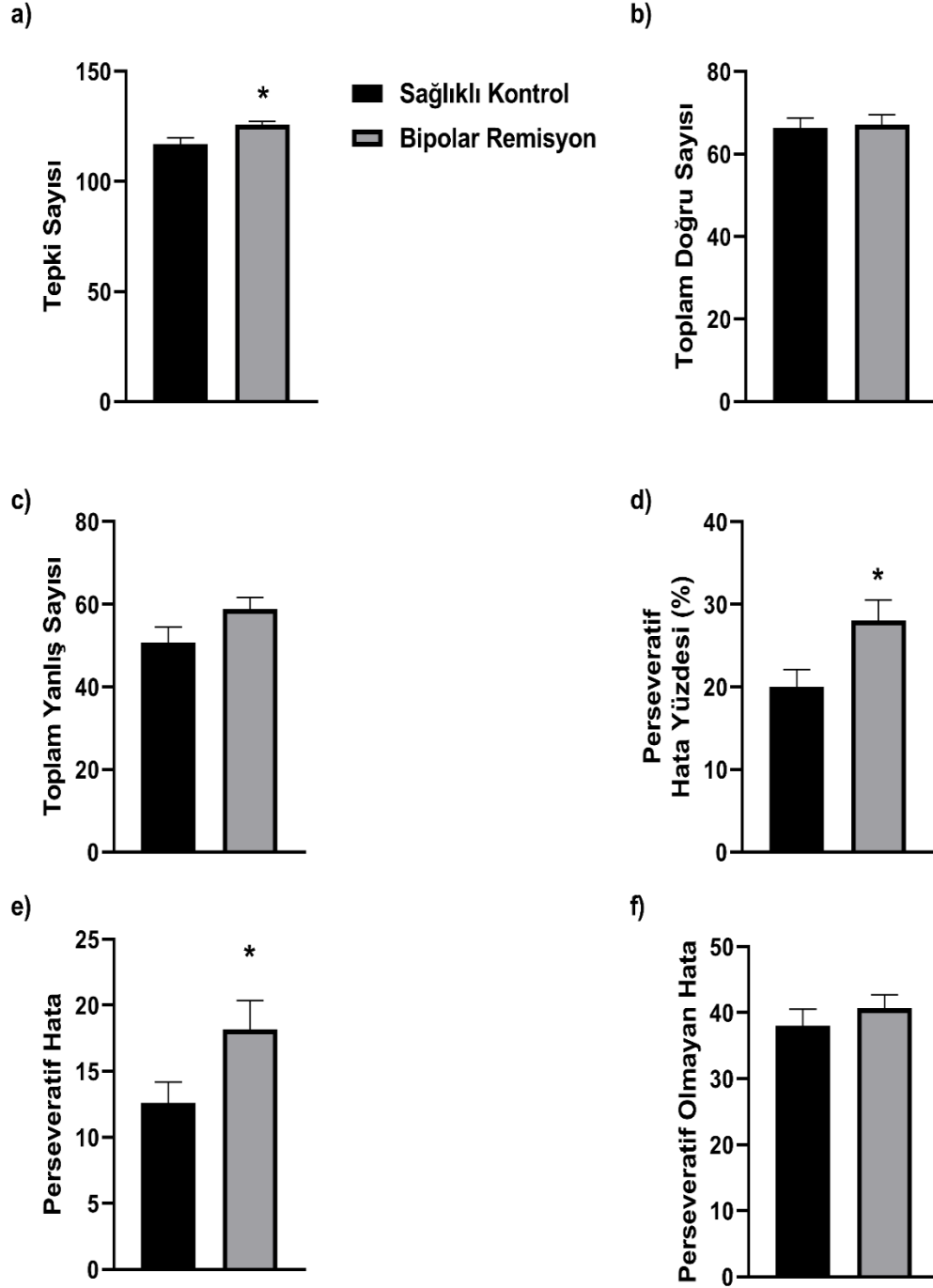
Upper 95% CI 151.5) iken, kontrol grubu bitirme ortalaması  $88.19 \pm 8.036$  (Lower 95% CI 72.01- Upper 95% CI 104.4) olarak tespit edilmiştir.

Şekil 4.1. İz Sürme Testi BPB ve kontrol karşılaştırılması (\* ile işaretli grafikler  $p < 0,05$ )



WKET testinde BPB ile kontrol grubu karşılaştırılması Şekil 4.2. ve Şekil 4.3'te gösterilmiştir. İki grup arasında tepki sayısı açısından anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.003$ ). Testteki tüm tepki kartlarını kullanmadan WKET'i tamamlayan BPB grubunda 3 kişi (%6,3) varken, kontrol grubunda 14 (%29,7) kişi vardır. Toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, toplam perseveratif olmayan hata sayısında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. BPB grubunda, kontrol grubuna göre perseveratif hatanın ve perseveratif hata yüzdesinin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (sırası ile  $p= 0.040$ ,  $p=0.013$ )

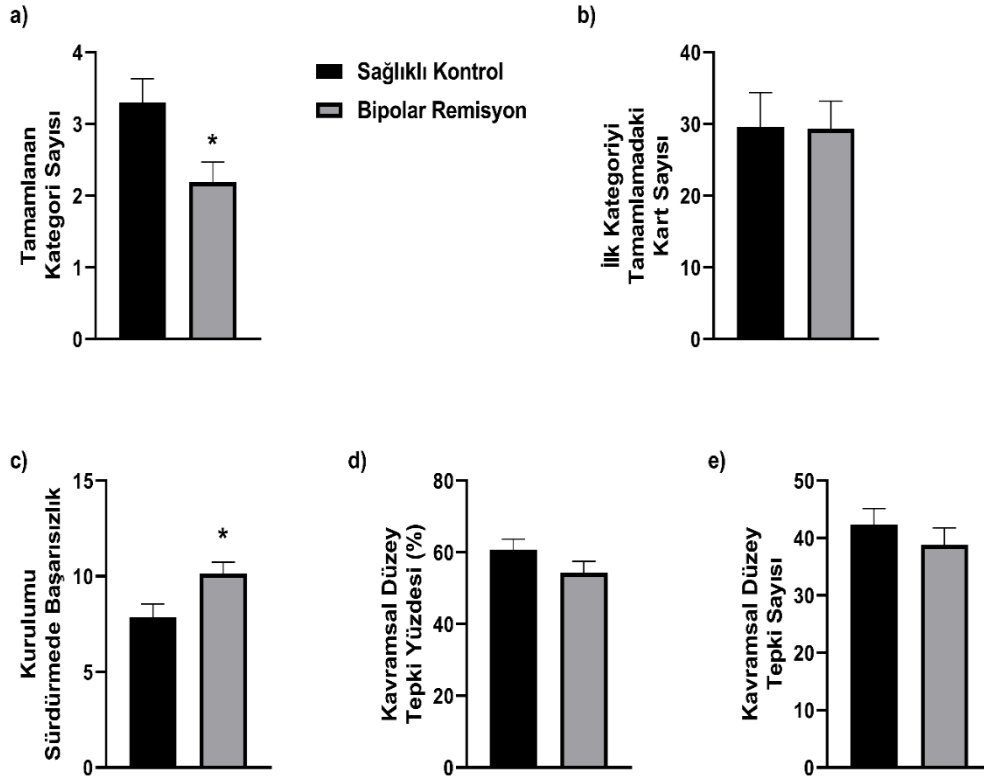
Şekil 4.2. Wiskonsin Kart Eşleme Testi BPB ve kontrol karşılaştırılması (\* ile işaretli grafikler  $p<0,05$ )



Tamamlanan kategori sayısında iki grup arasında anlamlı fark mevcuttur. Tamamlanan kategori alt puanı ortalama kontrol grubunda  $3.295 \pm 0.337$  iken BPB

grubunda  $2.191 \pm 0.276$  olarak tespit edilmiştir. Kurulum sürdürmedeki başarısızlıkta iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.014$ ). İlk kategoriye tamamlamadaki kart sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kavram düzey tepki yüzdesi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

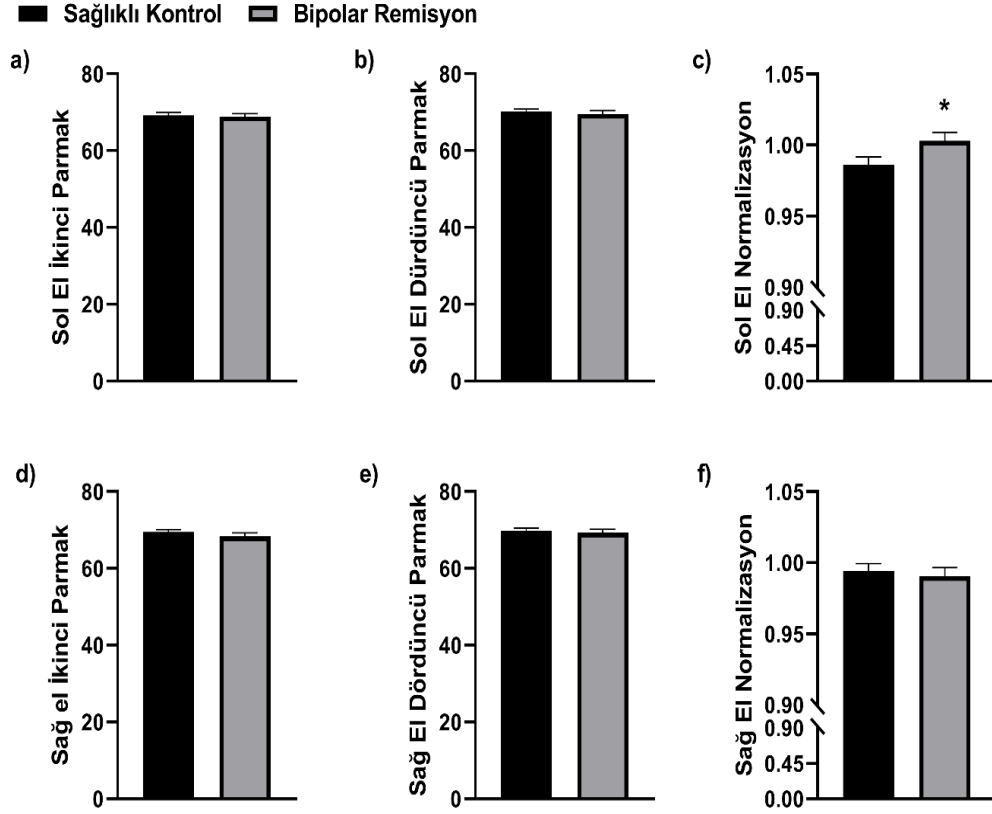
Şekil 4.3. Wiskonsin Kart Eşleme Testi BPB ve kontrol karşılaştırılması (\* ile işaretli grafikler  $p<0,05$ )



#### 4.5 Parmak Ölçümleri

Kontrol ve BPB grubunun sol el 2. parmak, sol 4. parmak, sağ el 2. parmak, sağ el 4. parmak uzunlukları ve sağ el 2:4 parmak oranları açısından iki grup arasında Şekil 4.4'te gösterildiği gibi anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında sol el 2:4 parmak oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0.037$ ). BPB grubu sol el 2:4 parmak oranı ortalama  $1.003 \pm 0.005$  iken, kontrol grubu sol el 2:4 parmak oranı  $0.9860 \pm 0.005$  olarak saptanmıştır.

Şekil 4.4. Parmak ölçümleri ve karşılaştırılması (\* ile gösterilen şekiller  $p<0,05$ )



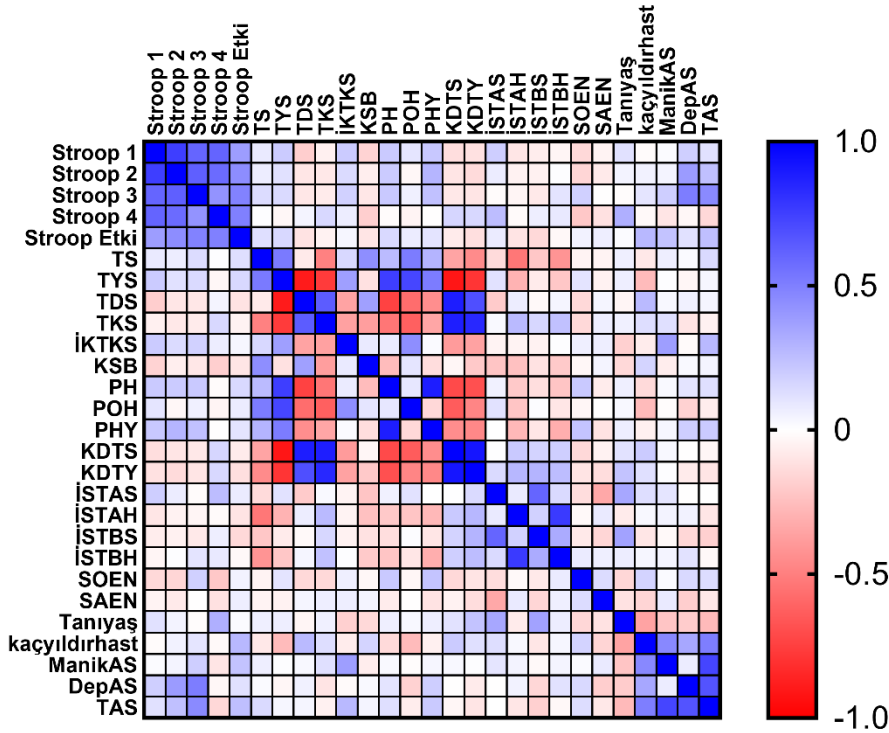
Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, BPB ve kontrol grubu kadınları arasında sol elde anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0.155$ ). BPB ve kontrol grubu erkekleri arasında sol el parmak oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p= 0.115$ ). Sağ elde parmak oranları BPB ve kontrol grubu kadınları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p= 0.8928$ ). Sağ elde parmak oranları BPB ve kontrol grubu erkekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p= 0.2906$ ).

#### 4.6 Korelasyon Testleri

BPB grubunda bilişsel testler ve parmak uzunluk oranları ile ilgili korelasyon analiz sonuçları Şekil 4.5'te verilmiştir. BPB grubunda yapılan Pearson korelasyon testi

sonuçları değerlendirildiğinde, İST A formu bitirme süresi ile sağ el parmak oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,342$ ,  $p=0,02$ ). Tanı yaşı ile ST 4. kart bitirme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır ( $r= 0.312$ ,  $p=0,035$ ). Depresif atak sayısı ile ST 2. kart ve ST 3. kart bitirme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla  $r=0,390$   $p=0,007$  ve  $r=0,506$   $p<0,001$ ). Toplam atak sayısı ile ST 3. kart bitirme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf korelasyon saptanmıştır ( $r= 0.458$ ,  $p=0,01$ ). Tanı yaşı ile İST A formu süre puanı ve İST B formu süre puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.341$ ,  $p=0,019$  ve  $r=0.363$ ,  $p=0.013$ ). BPB parmak oranı kontrollerden farklıdır ( $p=0.037$ ) ve bu fark hastalık süre ve şiddetinden bağımsızdır ( $p>0,05$ ).

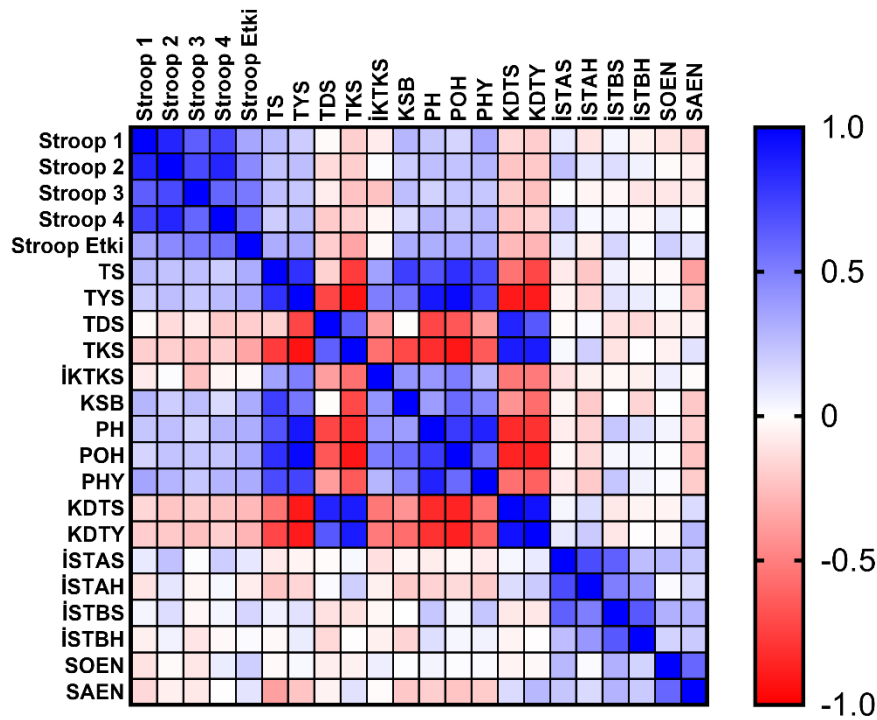
Şekil 4.5. BPB grup Pearson korelasyon testi



Şekil 4.5. TS: Tepki sayısı, TYS: Toplam yanlış sayısı, TDS: Toplam doğru sayısı, TKS: Tamamlanan kategori sayısı, İKTKS: İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, KSB: Kurulumu sürdürmede başarısızlık, PH: Perseveratif hata, POH: Perseveratif olmayan hata sayısı, PHY: Perseveratif hata yüzdesi, KDTY: Kavramsal düzey tepki sayısı, KDTY: Kavramsal düzey tepki yüzdesi, İSTAS: İST A formu bitirme süresi, İSTAH: İST A formu hata sayısı, İSTBS: İST B formu bitirme süresi, İSTBH: İST B formu hata sayısı, SOEN: Sol el parmak oranları, SAEN: Sağ el parmak oranları, ManikAS: Manik atak sayısı, DepAS: Depresif atak sayısı, TAS: Toplam atak sayısı

Kontrol grubunda bilişsel testler ve parmak uzunlukları ile ilgili korelasyon analiz sonuçları Şekil 4.6'da verilmiştir. Kontrol grubu Pearson korelasyon sonuçları değerlendirildiğinde, WKET tepki sayısı alt puanlaması ile sağ el 2:4 parmak oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,376$ ,  $p=0,009$ ). İz Sürme Testi B formu tamamlama süresi ile sol ve sağ el parmak oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf korelasyon saptanmıştır (sırası ile  $r=0,309$   $p=0,03$  ve  $r=0,295$   $p=0,04$ ).

Şekil 4.6. Kontrol Grubu Pearson Korelasyon Testi



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızın temel amaçları, ötimik dönemdeki BPB 1 grubundaki katılımcıların kontrol grubundaki katılımcılara göre bilişsel işlevsel düzeyleri ile 2. ve 4. parmak oranları arasındaki ilişkisini tespit etmektir. Çalışmamızda BPB grubu tüm bilişsel testlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak başarısız olarak saptanmıştır. BPB ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, BPB grubunda 2. ve 4. parmak oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. BPB grubu ve kontrol grubunda 2. ve 4. parmak oranları ile bilişsel testlerin arasında istatistiksel olarak korelasyon olduğu saptanmıştır.

### Sosyodemografik Özellikler

Kontrol grubu ve BPB grubunun eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular BPB tanılı hastaların eğitim düzeylerinin genel popülasyonla aynı düzeyde olduğunu belirten literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir (127,128).

BPB, kişinin yaşamındaki tüm alanlarda işlevselliği olumsuz etkileyebilir. Bu alanlardan bazıları, kişilerin meslek yaşantısı ve evliliğidir. BPB hastalarının meslek yaşantısı hakkında literatür incelendiğinde, Dion ve ark. (129) 1988 yılında yaptığı çalışmaya göre hastaneden taburculuk sonrası 6 ay takip edilen BPB hastalarının %43'ü çalışabilmektedir. Harrow ve ark. (130) 1990 yılında yaptığı bir başka çalışmada ise taburculuktan 1,7 yıl sonra yapılan değerlendirmede BPB hastalarının %42'sinin düzenli bir işi olduğu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ve BPB grubu arasında çalışabilirlik açısından anlamlı bir fark ortaya konulmuştur. BPB grubundaki katılımcıların %34'ü çalışmakta iken %65'i çalışmamaktadır. Bu bulgular ışığında BPB hastalarının diğer sağlıklı insanlar gibi eğitimini sürdürdüğü ancak yaşamlarının ilerleyen safhalarında çalışma hayatının devam edemediği gözlenmiştir. Bu durum BPB başlangıç yaşı ile ilişkili olabilir.

BPB, kişilerin evlilik yaşantısını da olumsuz etkileyebilmektedir. Bu konu hakkında uluslararası yayın ile ulusal bildirilerde farklılıklar mevcuttur. Avusturya'da 2005 yılında yapılan bir çalışmada, BPB grubunda evli olma ya da partner ile yaşama oranı %18,6 olarak bildirilmiştir (131) Akkaya ve ark. (132)

2011 yılında yaptıkları HOME çalışmasında ise BPB hastalarının %44,0'ü bekar, %46,3'ü evli olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise kontrol ve BPB grupları medeni durum oranları açısından benzer dağılım göstermektedir. Uluslararası ve ulusal yayınlarda BPB hastalarının medeni durumları arasında fark olmasının sebebi, Türkiye'deki boşanma oranı düşüklüğü olabilir. 2017 verilerine göre boşanma oranı her 1000 kişide ABD'de 2,9 iken Türkiye'de bu oran 1000 kişide 1,6'dır (133,134). Bu fark, Türkiye'de boşanma ve bekarlık konusunda önemli bir damgalanma olmasından kaynaklanabilir (135). Bu sebeplerden dolayı medeni durumlar arasında 2 grupta anlamlı fark bulunmamakla birlikte, bu durum evlilik konusunda işlevselliğin niteliğini tam olarak göstermemektedir.

### **Aile Öyküsü**

Literatürde bildirilen yayınlara göre BPB için en önemli risk faktörlerinden biri genetik faktörlerdir. Duffy ve ark. (136) 2007 yılında yayınladıkları çalışmada, 1. derece akrabalarında BPB olan kişileri, BPB olma ihtimali açısından yüksek riskli olarak sınıflandırmıştır. Başka bir çalışmada, 1. derece akrabalarında BPB olan kişilerin, genel topluma göre 7 kat daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir (137). Çalışmamıza katılan BPB grubunun %29,7'sinin ailesinde BPB tanılı hasta olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki veriler, literatür verilerini doğrular nitelikte olup, ailede BPB öyküsü önemli bir risk faktörüdür.

### **Bilişsel İşlevler**

BPB bilişsel işlevlerde bozulma ile ilgili literatürde önemli bir veri havuzu bulunmaktadır. Çalışmamızda da BPB ve kontrol grubuna ST, İST A-B, WKET uygulanmıştır.

Bilişsel işlevlerin değerlendirmesinde kullanılan ST, WKET ve İST performansında eğitim durumunun ve yaşı önemli bir değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (138,139,140). Çalışmamıza dahil edilenler incelendiğinde BPB ile kontrol grubu arasında yaş ve eğitim durumu benzer dağılım göstermektedir.

Bilişsel testler teker teker irdelendiğinde, Macleod'un (141) yayınladığı bildiride ST'nin dikkati ölçen önemli bir test olduğu vurgulanmıştır. ST hem seçici

dikkati hem de odaklanmış dikkati ölçmektedir (142). Testin 5. kart süre puanları özellikle, algısal kurulum ve tepkiyi değiştirebilme gibi yürütücü işlevler hakkında da bilgi verebilir (141,143). Çalışmamızda BPB grubu tüm kart süre puanlarında kontrol grubuna göre başarısız olmuştur. BPB'un atak dönemlerinde hastalarda dikkat ve psikomotor aktivite değişiklikleri yaptığı bilinmektedir (144,145). Ayrıca BPB'un remisyon dönemlerinde de hastaların dikkatinde bozulma olduğu literatürdeki çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (146, 147). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarda olduğu gibi remisyon döneminde dikkatte bozulmanın olduğunu göstermektedir. Ayrıca ilk 4 kartı tamamlama başarısızlıkları BPB remisyon döneminde kontrol grubuna göre psikomotor hızında yavaşlama olduğunu da göstermektedir. 5. kart tamamlama sürelerinin, sol mediofrontal korteks ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (148). BPB grubunun özellikle 5. kartta başarısız olma sebebi, BPB grubunda sol medial frontal gyrustaki gri madde dansitesinin azalması olabilir (149). Ayrıca Dina M Kronhaus ve ark. (150) 2006'da yayınladıkları bildiride, ST uygulanırken eş zamanlı yapılan radyolojik incelemeler sonucunda, ventromedial prefrontal korteksin BPB'a bağlı bilişsel disfonksiyonlar için önemli olabileceğinin altı çizilmiştir. Korteksin farklı bölgelerinin bu konuyla ilgili olmasının sebebi, ST'nin yapılma esnasında, kişinin uyararı görmesi, okuması, algılaması ve algıladıklarını bildirmesidir.

Çalışmamızda uyguladığımız bir diğer bilişsel test ise İST'tir. Robinson ve ark. (8) 2006 yılında ve Bora ve ark. (151) 2007 yılında yaptığı çalışmada, İST A formunun ST gibi motor hızla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. ST'ne benzer şekilde, İST A formu süre puanının BPB grubunda kontrol grubuna göre daha başarısız olduğu saptanmıştır. Ancak iki grup arasında, İST A hata puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu iki alt puanın açıklaması ise BPB grubunun hata yapmamak için daha fazla çaba harcadıkları, ancak bilgi işleme sürecini hızlandıramadıkları sebebiyledir. Çalışmamızda kullandığımız İST B formu İngilizce karakterlerden oluşmaktadır. Cangöz ve ark. (152) 2009 yılında yaptığı çalışmaya göre farklı alfabe türlerinin kullanması, ortalama yaşı 20 olanlarda süre değişikliği oluşturmaya bile yaş ortalaması 70 olan sağlıklı grupta kullanıldığında süre farkı oluşabilmektedir. Ancak çalışmamızda BPB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak yaş farkı bulunmamaktadır. Ayrıca 65 yaş ve üzeri

olmak, çalışmanın dışlama kriteri olması sebebiyle İngilizce İST B formu kullanılmasının test sonucunun güvenilirliğini olumsuz etkilemediği kabul edilmiştir. Çalışmamızda BPB grubunun, kontrol grubuna göre süre puanlarında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha başarısız olduğu saptanmıştır. Hata oranlarında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bu farkın İST A testi sonucundaki benzer sebepten olduğu düşünülmektedir. İST B testi ayrıca yürütücü işlevlerden özellikle bilişsel esneklik üzerine bir testtir (153). Bu sonuçlar, BPB hastalarının sorun çözme kabiliyetlerinde bozulma olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda kullandığımız bir diğer bilişsel işlevlere yönelik test ise WKET'tir. WKET'in birçok araştırmacı tarafından farklı yürütücü işlevler ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Wisconsin testinin birçok alt puanlandırılması mevcut olup, bu alt puanlar ile farklı bilişsel işlevler incelendiği literatürde bu konu ile ilgili bir veri havuzu bulunmaktadır. BPB ve kontrol grubu arasında anlamlı farklar bulunan alt puanlara bakıldığında, tepki sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif hata ve perseveratif hata yüzdesi, kurulum sürdürmede başarısızlık puanlarıdır (Bknz. Şekil 4.2 ve 4.3). Tepki sayısının, perseverasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (154). Perseverasyon, bir hata konusunda ısrarcı olma, hataları doğrulara çevirememeye, kısaca ketlenme ile karakterizedir. Tepki sayısı haricinde, perseveratif hata, perseveratif hata yüzdesi, tamamlanan kategori sayısının da perseverasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (154,155,156,157). Perseverasyonlar dorsolateral prefrontal korteks ile oldukça ilişkili olup, bu durumun BPB grubunda yürütücü işlevlerde bozulmayı göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca kurulumu sürdürme başarısızlık alt puanında BPB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlenmiştir. Kurulumu sürdürme başarısızlığı, hastaların doğru ilişkiyi kurabildiği, ancak sürdüremediği durumlarda başarısızlık olarak değerlendirilmektedir. Bu da çalışma belleği ve dikkat ile oldukça ilişkilidir (154,155,157,158,159).

Buna göre, BPB remisyon döneminde dahi, bilişsel bozucu bulguların devam ettiği anlaşılmaktadır. BPB remisyon döneminde çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevler ve psikomotor hız kontrol grubuna göre bozulmuştur.

### **Klinik Özellikle ve Bilişsel İşlev ilişkisi**

BPB grubunun klinik özellikleri detaylı incelendiğinde, klinik özellikler ile ST arasında ilişki dikkat çekmektedir. BPB tanı yaşı, depresif ve toplam atak sayısı arttıkça ST performansında bozulma saptanmaktadır. Depresif ve toplam atak sayısında artış ST performansını bozarken, mani atak sayısı ile ST performansı ilişkisiz gözükmemektedir. Aynı şiddette tekrarlayan depresyon ile ilk depresif atak arasında bilişsel işlevsellikte farklılık olduğu daha önceden bildirilmiştir (160). Ayrıca Bora ve ark. (151) 2007'deki çalışmasında, mani ve depresyon sayısı ile bilişsel işlevlerin ilişkisini göstermiştir. Başka bir çalışmada da mani atak öyküsü ile bilişsel işlev bozuklukların ilişkili olduğu bildirilmiştir (161). Çalışmamızda toplam mani ataklarının bilişsel işlevler ile ilişkisinin, depresyon ile bilişsel işlevler ilişkisi kadar güçlü çıkmamasının birkaç sebebi olabilir. BPB grubuna dahil edilen hastalar, uzun dönem aynı merkezden takip edilmemiştir. Bu sebeple ortalama 15 yıl olan hastalık öykülerinin bir kısmı hasta ve hasta yakınlarından alınmıştır. Bu sebeple BPB 1 hastalar veya yakınları depresif atakları eksik bildirmiş olabilir. Bir başka sebep ise testosteron etkisinden dolayı olabilir. Mani ataklarında testosteron seviyesi artmaktadır (56). Ayrıca yukarı paragrafta açıklandığı gibi testosteronun bilişsel işlevlerde önemli bir yeri olduğuna inanılmaktadır.

BPB'un başlangıç yaşlarına göre bilişsel işlevler incelendiğinde, Weisenbach ve ark. (162) 2014 yılında yaptığı çalışmada, geç başlangıçlı BPB'da erken başlangıçlılara göre psikomotor hızın daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekleyen bulgular saptanmıştır. BPB tanı yaşı arttıkça, ST, İST A ve İST B testlerinde başarı düşmektedir. İST A ve İST B psikomotor hızla ilişkili olduğu gibi, İST B ayrıca karmaşık dikkat, planlama gibi yürütücü işlevlerle de ilişkilidir. Bu da dikkate alındığında geç başlangıçlı BPB'un, yürütücü işlevler, dikkat ve psikomotor hızla ilişkili olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Erken başlangıçlı BPB hastalarının bilişsel testlerdeki başarısının sebebi, geç başlangıçlı BPB olarak kabul edilen hastaların, daha önceden klinik düzeyde olmayan semptomları sebebiyle doktora başvurmamaları sonucu uzun dönem tanı ve tedavi alamamalarından kaynaklanabilir. Örneğin, uzun dönem lityum kullanımlarının prefrontal korteks üzerinde nöroprotektif etkinliği olduğu bilinmektedir (163). Ayrıca bir diğer sebep ise geç başlangıçlı olarak kabul

edilen BPB hastalarının, hastalık öncesi bilişsel işlevleri daha bozuk olabilir. Geç başlangıçlı BPB ile erken başlangıçlı BPB'un şu an isimlendirilemeyen farklı BPB alt grupları olabilir.

## **2. ve 4. Parmak Oranları**

2. ve 4. parmak oranları kadın ve erkekte aynı olmadığına dair veriler mevcuttur (85, 90, 164). BPB ve kontrol grubu arasında cinsiyet farklılığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. İki grup arasında parmak oranları incelendiğinde ise Tegin ve ark. (111) 2019 yılındaki çalışmasına benzer şekilde, BPB grubunun sağ el parmak oranları kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ancak bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak hasta grubuna BPB 1 dışında BPB 2 ve BTA BPB grupları da dahil edilmiştir. Kılıç ve ark. (112) 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada, sağ el parmak oranları kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ancak bu çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi sadece BPB 1 tanılı hastaları değil, aynı zamanda BPB 2 tanılı hastalar da dahil etmiştir. Araştırmalarımıza göre bu konu ile ilgili literatürdeki son bildiri, Cansız ve İnce'nin (113) 2020 yılında yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada ise parmak oranları ile BPB hastalarının tedaviye yanıt oranları arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiş, iki elde de parmak oranlarının azalmasının lityuma tedavi yanıtını olumsuz etkilediğini saptamıştır. Önemli olan bir başka nokta ise BPB ile 2:4 parmak oranları ilişkisinin şeklidir. BPB parmak oranlarını etkiliyor olabilir. Ancak 2:4 parmak oranının gebeliğin 13. haftasından beri belirli olduğu bilinmektedir (165). Bu konudaki bir diğer açıklama ise parmak oranlarını etkileyen unsurlar BPB etiolojisinde yer alıyor olabilir. Parmak oranları intrauterin testosteron, östrojen maruziyeti ve HOX genleri ile ilişkilidir. Bu ilişkilerden biri BPB etiolojisinde de önemli olabilir.

Prenatal cinsiyet hormonlarının beyin gelişimini özellikle kortikolimbik sistemi etkileyebildiği bildirilmiştir (166). Kortikolimbik sistemin ise BPB patofizyolojisinde önemli bir yeri mevcuttur (167). Bunu nöronal apoptozise sebep olan oksidatif stres üzerinden göstermektedir (168). BPB ile 2:4 parmak oranları arasındaki ilişkinin intrauterin testosteron eksikliğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Testosteronun eksik bulunması HOX geninin çalışmasında bozulmaya ve bunun sonucunda da beyin gelişiminde bozukluğa sebep olabilir.

Testosteron düzeyleri prenatal dönem dışında, postnatal dönemde de etkili olup, BPB gelişiminde önemli bir faktör olabilir. Yetişkin erkek BPB hastalarında yapılan bir çalışmada, BPB hastalarında kan testosteron düzeylerinin sağlıklı erkeklerden daha düşük seviyede olduğu bildirilmiştir (54). Hastaların testosteron seviyesindeki düşüklük prenatal dönemden beri olabilir. Bir başka çalışmada ise testosteron düzeyi, BPB erkeklerde düşük, BPB kadınlarda ise yüksek olarak saptanmaktadır (169). Bu değişken BPB kadın ve erkekte klinik özelliklerinin farklı olmasının altında yatan sebeplerden birisi olabilir. Öte yandan testosteron seviyesi normal olsa bile HOX geninde bozulmalar BPB ve 2:4 parmak arasındaki korelasyona sebebiyet veriyor olabilir. Literatürde HOXA geni ve BPB arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmaya göre, kontrol grubunda BPB grubuna göre HOX geni ekspresyonunun artmış olduğu gözlenmiştir (169). Sonuç olarak cinsiyet hormonları ve HOX geninin BPB etiyolojisinde bir yeri olduğu açıktır.

Ayrıca çalışmamızda 2. ve 4. parmak uzunluk oranları ile bazı bilişsel işlevler ilişkili gözükmemektedir. Kontrol grubu incelendiğinde, sağ ve sol el parmak oranlarının düşük olması ile İST B başarısı ilişkilendirilmiştir. Bu dolaylı olarak aynı zamanda prenatal testosteron seviyesi düşüklüğünün bilişsel işlevleri olumsuz etkilediğini düşündürmektedir. Her ne kadar sağ ve sol el parmak oranları prenatal testosteron seviyesi ile ilişkili olsa da postnatal testosteron seviyesinin bilişsel işlevlerle ilişkisini gösteren çalışmaları da göz önünde bulundurmakta fayda vardır. Ayrıca bir önceki paragrafta belirtildiği gibi prenatal testosteron maruziyeti postnatal beyin gelişiminin önemli bir parçasıdır. 1988 yılında Jacklin ve ark. (170) ile 1992 yılında Jo-Anne K ve ark. (171) yaptıkları çalışmalarda, fetüslerin kord kanında testosteron düzeyleri ile bu fetüslerin çocukluk dönemindeki bilişsel işlevleri ilişkilendirilmiştir. Prenatal kan testleri ile ilgili çalışmalarda etik zorlayıcı unsurlar bulunması sebebiyle, bu alanda yapılan çok fazla çalışma yoktur. Öte yandan postnatal testosteron ile ilişkili olarak yapılan birçok çalışma vardır. Örneğin, demans hastalarında yapılan çalışmalarda östrojen ve testosteronun önemli bir yeri olduğu bilinmektedir (172). Yaşlı erkeklerde Barrett-Connor ve ark. (173) 1999'da yaptığı çalışmada testosteron seviyesi ile bilişsel işlevler arasında

ilişki gözlenmiştir. Moffat ve ark. (174) 2002’de ve Yaffe ve ark. (175) 1999’da yaptığı çalışmalarda sonuçlar Barrett-Conner ve ark. destekler niteliktedir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. BPB grubu ST’de 1., 2., 3., 4., ve 5. kategori puanları kontrol grubuna göre başarısı istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur.
2. BPB grubu İST A ve B formu süre puanlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü. İST A ve İST B hata puanları BPB grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
3. BPB grubu WKET’de BPB grubu ve kontrol grubu arasında tepki sayısı puanı, perseveratif hata puanı, perseveratif hata yüzdesi puanı, tamamlanan kategori sayısı puanı ve kurulum sürdürmede başarısızlık puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.
4. Sağ el 2. ve 4. parmak uzunlukları oranları açısından BPB grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
5. Sol el 2. ve 4. parmak uzunlukları oranları açısından BPB grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Sol el parmak uzunlukları oranı hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur.
6. Hasta grubunda, İST A formu bitirme puanı ile sağ el parmak uzunlukları oranları arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmıştır. Tanı yaşı ve ST 4. kart bitirme süre puanları ile istatistiksel olarak korelasyon saptanmıştır. Depresif atak sayısı ile ST 2. kart ve 3. kart bitirme süre puanları arasında korelasyon saptanmıştır. Toplam atak sayısı ile ST. 3 kart bitirme süreleri arasında korelasyon saptanmıştır. Tanı yaşı ile İST A formu süre puanı ve İST B formu süre puanı arasında istatistiksel korelasyon saptanmıştır.
7. Hasta grubunda manik atak sayısı ile bilişsel işlevlere yönelik yapılan testler arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmamıştır.
8. Kontrol grubunda WKET tepki sayısı alt puanı ile sağ el 2. ve 4. parmak uzunlukları oranları arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmıştır. İST B formu tamamlama puanı ile sol ve sağ el parmak 2. ve 4. parmak uzunlukları oranları arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmıştır.
9. 2. ve 4. parmak uzunluk oranlarının BPB ile ilişkisine yönelik daha büyük örneklemelerle çalışmalara ihtiyaç vardır. 2. ve 4. parmak uzunluk

oranlarının bilişsel işlevlerle ilişkisi irdelemeye yönelik sağlıklı bireylerde çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. ÖZET

Çalışmanın amacı, Bipolar Bozukluğu (BPB) ile 2:4 parmak boy uzunlukları oranı ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Bu araştırma, Akdeniz Üniversitesi hastanesi psikiyatri polikliniğinde yapılmış, kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışmaya DSM-5 tanı kriterlerine göre iki farklı doktor tarafından BPB tanısı almış, en az 6 aydır remisyonda olan, ek psikiyatrik ve nörolojik tanısı olmayan, 18-65 yaş arası, okur-yazar, çalışmaya gönüllü 47 BPB hasta alındı. DSM-5 tanı kriterlerine göre geçmişte veya çalışmaya alındığı dönemde psikiyatrik veya nörolojik hastalık tanısı olmayan gönüllü 47 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara yüz yüze soru cevap şeklinde araştırmacı tarafından geliştirilmiş, araştırmanın amacına uygun yapılandırılmış sosyodemografik formu, Stroop testi (ST), Wisconsin kart eşleştirme testi (WKET), İz sürme testi A ve B formu (İST A-B), Hamilton depresyon skalası ölçeği, Young mani skalası ölçeği uygulanmış, 2. ve 4. Parmak boy uzunlukları kumpas ile ölçülmüştür.

Çalışmamızda, BPB ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sol 2. ve 4. parmak boy uzunlukları oranı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. BPB grubu ST, WKET, İST A ve İST B formunu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha başarısız olmuştur. Kontrol grubu parmak oranları ile WKET, İST B formu başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızdaki önemli bir bulgumuz, 2. ve 4. parmak uzunlukları oranları ile BPB arasında ilişkidir. Bu bulgu BPB etiyolojisini açıklamaya yardımcı olabilir. Bir diğer önemli bulgu ise, kontrol grubu 2. ve 4. parmak uzunluk oranlarının bilişsel işlevlerle ilişki saptanmasıdır. 2. ve 4. parmak oranları literatürde intrauterin testosteron, östrojen ve bazı genlerle ilişkilendirilmiştir. Bu da intrauterin testosteron, östrojen seviyeleri ile bilişsel işlevlerle ilişki olabileceğini göstermektedir. Bu durumun ileri dönem çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Bilişsel İşlevler, Parmak uzunlukları oranı

## 8. ABSTRACT

The aim of the study is to examine the relationship between Bipolar Disorder (BPD) and 2:4 finger length ratio and cognitive functions.

This study is a cross-sectional study conducted in the psychiatry outpatient clinic of Akdeniz University Hospital. The study included 47 BPD patients aged 18-65, aged between 18-65, who were diagnosed with BPD by two different doctors according to the DSM-5 diagnostic criteria, were in remission for at least 6 months, had no additional psychiatric or neurological diagnosis, and were literate. According to the DSM-5 diagnostic criteria, 47 healthy controls who did not have a psychiatric or neurological diagnosis in the past or at the time of enrollment were included in the study. Sociodemographic form developed by the researcher in the form of face-to-face questions and answers to all participants and structured in accordance with the purpose of the research, Stroop test (ST), Wisconsin card matching test (WCST), Tracking test A and B forms (IST A-B), Hamilton depression scale, Young mania scale was applied, 2nd and 4th finger lengths were measured with caliper.

In our study, when the BPD and control groups were compared, a statistically significant difference was found in the ratio of left 2nd and 4th finger lengths. The BPD group performed ST, WCST, IST A and IST B forms statistically more unsuccessful than the control group. A statistically significant correlation was found between the finger ratios of the control group and the success of WCST, IST B form.

An important finding in our study is the relationship between 2nd and 4th finger length ratios and BPD. This finding may help explain the etiology of BPD. Another important finding is that the 2nd and 4th finger length ratios of the control group were correlated with cognitive functions. 2nd and 4th finger ratios have been associated with intrauterine testosterone, estrogen and some genes in the literature. This shows that intrauterine testosterone and estrogen levels may be related to cognitive functions. This situation needs to be evaluated with future studies.

Keywords: Bipolar Disorder, Cognitive Functions, Finger length ratio

## 9. KAYNAKLAR

1. Marwaha, S., Durrani, A., & Singh, S. (2013). Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 179-193.
2. Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., ... & Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 51(1), 8-19.
3. Bebbington, P., & Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 30(6), 279-292.,
4. Pini, S., De Queiroz, V., Pagnin, D., Pezawas, L., Angst, J., Cassano, G. B., & Wittchen, H. U. (2005). Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 425-434
5. Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, 68(3), 241-251.
6. Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... & Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 262-270.
7. İlhan, R. S., & CANKORUR, V. S. (2015). Clinical and cognitive predictors of psychosocial functioning during the euthymic period in bipolar disorder type II. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 26(1), 13.
8. Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 93(1-3), 105-115.
9. Akiskal, H. S. (2002). Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: a review. *Bipolar disorder*, 5, 1-96.

10. Akdeniz, F. (1997). Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*, 1, 5-8.
11. Angst, J., & Sellaro, R. (2000). Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 48(6), 445-457.
12. Kraepelin E: Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studirende und Aerzte, 8th ed. Leipzig, Germany, Barth, 1909
13. Bleuler, E. (1922). Die probleme der schizoidie und der syntonie. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 78(1), 373-399.
14. Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (2007). *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression* (Vol. 2). Oxford university press.
15. Işık, E. (2013). İki uçlu bozuklukta psikofarmakolojik tedavinin gerekçeleri, genel tedavi ilkeleri ve uygulama biçimleri. *Journal of Mood Disorders*, 3(5).
16. Dunner, D. L., Gershon, E. S., & Goodwin, F. K. (1976). Heritable factors in the severity of affective illness. *Biological Psychiatry*, 11(1), 31-42.
17. Vahia, V. N. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian journal of psychiatry*, 55(3), 220.
18. Clemente, A. S., Diniz, B. S., Nicolato, R., Kapczinski, F. P., Soares, J. C., Firmo, J. O., & Castro-Costa, É. (2015). Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 37, 155-161.
19. Tsuchiya, K. J., Byrne, M., & Mortensen, P. B. (2003). Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar disorders*, 5(4), 231-242.
20. Işık, E. (2003). Depresyon ve bipolar bozukluklar. 1. baskı. *Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık*, 467-509.
21. Kroon, J. S., Wohlfarth, T. D., Dieleman, J., Sutherland, A. L., Storoosum, J. G., Denys, D., ... & Sturkenboom, M. C. (2013). Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar disorders*, 15(3), 306-313.
22. Kessing, L. V. (2006). Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar disorders*, 8(1), 56-64.

23. Hilty, D. M., Brady, K. T., & Hales, R. E. (1999). A review of bipolar disorder among adults. *Psychiatric Services*, 50(2), 201-213.,
24. McDonald, K. C., Bulloch, A. G., Duffy, A., Bresee, L., Williams, J. V., Lavorato, D. H., & Patten, S. B. (2015). Prevalence of bipolar I and II disorder in Canada. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 60(3), 151-156.
25. Rege, S., & Hodgkinson, S. J. (2013). Immune dysregulation and autoimmunity in bipolar disorder: Synthesis of the evidence and its clinical application. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(12), 1136-1151.
26. Hayes, J., Prah, P., Nazareth, I., King, M., Walters, K., Petersen, I., & Osborn, D. (2011). Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995–2009. *PloS one*, 6(12), e28725.
27. Alda, M. (1997). Bipolar disorder: from families to genes. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 42(4), 378-387.
28. Toalson, P., Ahmed, S., Hardy, T., & Kabinoff, G. (2004). The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 6(4), 152.
29. Johnson, S. L., Murray, G., Fredrickson, B., Youngstrom, E. A., Hinshaw, S., Bass, J. M., ... & Salloum, I. (2012). Creativity and bipolar disorder: touched by fire or burning with questions?. *Clinical psychology review*, 32(1), 1-12.
30. Ruderfer, D. M., Ripke, S., McQuillin, A., Boocock, J., Stahl, E. A., Pavlides, J. M. W., ... & Freedman, R. (2018). Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell*, 173(7), 1705-1715.
31. Bobo, W. V., Na, P. J., Geske, J. R., McElroy, S. L., Frye, M. A., & Biernacka, J. M. (2018). The relative influence of individual risk factors for attempted suicide in patients with bipolar I versus bipolar II disorder. *Journal of affective disorders*, 225, 489-494.
32. Stringaris, A., & Youngstrom, E. (2014). Unpacking the differences in US/UK rates of clinical diagnoses of early-onset bipolar disorder. *Journal*

- of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 53(6), 609-611.
33. Rice, J., Reich, T., Andreasen, N. C., Endicott, J., Van Eerdewegh, M., Fishman, R., ... & Klerman, G. L. (1987). The familial transmission of bipolar illness. *Archives of general psychiatry*, 44(5), 441-447.
34. Sobczak, S., Honig, A., & Riedel, W. J. (2000). Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. *Acta neuropsychiatrica*, 12(3), 69-72.
35. Yazıcı, O., Kora, K., Üçok, A., Tunalı, D., & Turan, N. (1999). Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of affective disorders*, 55(2-3), 133-142.
36. Muneer, A. (2018). Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Differentiating Features and Contemporary Treatment Approaches. In *Understanding depression* (pp. 15-34). Springer, Singapore.,
37. Ceylan, M. E., & Oral, E. T. (2001). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum Bozuklukları. 1. *Baskı*, 4, 1-71.
38. Işık, M. (2018). Postpartum psychosis. *East J Med*, 23(1).
39. Yumru, M., Savas, H. A., Kurt, E., Kaya, M. C., Selek, S., Savas, E., ... & Atagun, I. (2007). Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *Journal of affective disorders*, 98(3), 247-252.
40. Petty, F., Kramer, G. L., Fulton, M., Moeller, F. G., & Rush, A. J. (1993). Low plasma GABA is a trait-like marker for bipolar illness. *Neuropsychopharmacology*, 9(2), 125-132.
41. Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., & Ashrafi, M. (2013). Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological psychiatry*, 74(1), 15-25.
42. Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. C., & Grasby, P. M. (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, 65(9), 1017-1032.
43. Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Schaffer, A., Parikh, S. V., Beaulieu, S., O'Donovan, C., ... & Kapczinski, F. (2009). Canadian Network for Mood

- and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar disorders*, 11(3), 225-255.
44. Moorhead, T. W. J., McKirdy, J., Sussmann, J. E., Hall, J., Lawrie, S. M., Johnstone, E. C., & McIntosh, A. M. (2007). Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 62(8), 894-900.
  45. Kapczinski, F., Frey, B. N., Kauer-Sant'Anna, M., & Grassi-Oliveira, R. (2008). Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 8(7), 1101-1113.
  46. Papiol, S., Molina, V., Desco, M., Rosa, A., Reig, S., Sanz, J., ... & Fananas, L. (2008). Gray matter deficits in bipolar disorder are associated with genetic variability at interleukin-1 beta gene (2q13). *Genes, Brain and Behavior*, 7(7), 796-801.
  47. Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 13(9), 833-857.
  48. Chen, C. H., Suckling, J., Lennox, B. R., Ooi, C., & Bullmore, E. T. (2011). A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 13(1), 1-15.
  49. Daban, C., Vieta, E., Mackin, P., & Young, A. H. (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatric Clinics*, 28(2), 469-480.
  50. Kammerer, M., Taylor, A., & Glover, V. (2006). The HPA axis and perinatal depression: a hypothesis. *Archives of women's mental health*, 9(4), 187-196.
  51. Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research*, 53(4), 865-871.
  52. Diflorio, A., & Jones, I. (2010). Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International review of psychiatry*, 22(5), 437-452.

53. Sanches, M., Keshavan, M. S., Brambilla, P., & Soares, J. C. (2008). Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: a critical appraisal. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 32(7), 1617-1627.
54. Wooderson, S. C., Gallagher, P., Watson, S., & Young, A. H. (2015). An exploration of testosterone levels in patients with bipolar disorder. *BJPsych open*, 1(2), 136-138.
55. Sher, L., Grunebaum, M. F., Sullivan, G. M., Burke, A. K., Cooper, T. B., Mann, J. J., & Oquendo, M. A. (2014). Association of testosterone levels and future suicide attempts in females with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 166, 98-102.
56. Sher, L., Grunebaum, M. F., Sullivan, G. M., Burke, A. K., Cooper, T. B., Mann, J. J., & Oquendo, M. A. (2012). Testosterone levels in suicide attempters with bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 46(10), 1267-1271.
57. Mousavizadegan, S., & Maroufi, M. (2018). Comparison of salivary testosterone levels in different phases of bipolar I disorder and control group. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 23.
58. Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., ... & Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149-162.
59. Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 3111.
60. Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1095-1104.

61. Martino, D. J., Samamé, C., Ibañez, A., & Strejilevich, S. A. (2015). Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry research*, 226(1), 23-30.
62. Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2005). Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar disorders*, 7(3), 216-235.
63. Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of affective disorders*, 113(1-2), 1-20.
64. Touradji, P., Aucott, J. N., Yang, T., Rebman, A. W., & Bechtold, K. T. (2018). Cognitive decline in post-treatment Lyme disease syndrome. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 34(4), 455-465.
65. Bonnin, C. D. M., Torrent, C., Arango, C., Amann, B. L., Sole, B., Gonzalez-Pinto, A., ... & Martinez-Aran, A. (2016). Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *The British Journal of Psychiatry*, 208(1), 87-93.
66. Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & Van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological medicine*, 38(6), 771-785.
67. Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Torralva, T., & Manes, F. (2011). Decision making in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychological Medicine*, 41(6), 1319-1327.
68. Elshahawi, H. H., Essawi, H., Rabie, M. A., Mansour, M., Beshry, Z. A., & Mansour, A. N. (2011). Cognitive functions among euthymic bipolar I patients after a single manic episode versus recurrent episodes. *Journal of affective disorders*, 130(1-2), 180-191.
69. Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Reinares, M., Bonnin, C. D. M., Torres, I., ... & Vieta, E. (2017). Cognitive impairment in bipolar disorder: treatment and prevention strategies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 670-680.

70. Dittmann, S., Hennig-Fast, K., Gerber, S., Seemüller, F., Riedel, M., Emanuel Severus, W., ... & Grunze, H. C. (2008). Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar disorders*, 10(8), 877-887.
71. Senturk, V., Goker, C., Bilgic, A., Olmez, S., Tugcu, H., Oncu, B., & Cem Atbasoglu, E. (2007). Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar disorders*, 9, 136-144.
72. Goswami, U., Sharma, A., Varma, A., Gulrajani, C., Ferrier, I. N., Young, A. H., ... & Moore, P. B. (2009). The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(6), 456-463.
73. Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & Van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological medicine*, 38(6), 771-785.
74. Hallahan, B., Newell, J., Soares, J. C., Brambilla, P., Strakowski, S. M., Fleck, D. E., ... & McDonald, C. (2011). Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biological psychiatry*, 69(4), 326-335.
75. Liu, Y., Blackwood, D. H., Caesar, S., de Geus, E. J., Farmer, A., Ferreira, M. A., ... & Sullivan, P. F. (2011). Meta-analysis of genome-wide association data of bipolar disorder and major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 16(1), 2-4.
76. Solomon, D. A., Leon, A. C., Endicott, J., Coryell, W. H., Mueller, T. I., Posternak, M. A., & Keller, M. B. (2003). Unipolar mania over the course of a 20-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 160(11), 2049-2051.
77. Ghaemi, S. N., Ko, J. Y., & Goodwin, F. E. I. K. (2002). "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 47(2), 125-134.

78. Ghaemi, S. N., Hsu, D. J., Soldani, F., & Goodwin, F. K. (2003). Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar disorders*, 5(6), 421-433.
79. Suppes, T., Dennehy, E. B., Hirschfeld, R. M., Altshuler, L. L., Bowden, C. L., Calabrese, J. R., ... & Swann, A. C. (2005). The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(7), 870-886.
80. Pompili, M., Gonda, X., Serafini, G., Innamorati, M., Sher, L., Amore, M., ... & Girardi, P. (2013). Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar disorders*, 15(5), 457-490.
81. Bailey, A. A., Wahlsten, D., & Hurd, P. L. (2005). Digit ratio (2D: 4D) and behavioral differences between inbred mouse strains. *Genes, Brain and Behavior*, 4(5), 318-323.
82. Zákány, J., & Duboule, D. (1999). Hox genes in digit development and evolution. *Cell and tissue research*, 296(1), 19-25.
83. Sordino, P., van der Hoeven, F., & Duboule, D. (1995). Hox gene expression in teleost fins and the origin of vertebrate digits. *Nature*, 375(6533), 678-681.
84. Kondo, T., Zákány, J., Innis, J. W., & Duboule, D. (1997). Of fingers, toes and penises. *Nature*, 390(6655), 29-29.
85. Manning, J. T., Bundred, P. E., Newton, D. J., & Flanagan, B. F. (2003). The second to fourth digit ratio and variation in the androgen receptor gene. *Evolution and Human Behavior*, 24(6), 399-405.
86. McIntyre, M. H., Ellison, P. T., Lieberman, D. E., Demerath, E., & Towne, B. (2005). The development of sex differences in digital formula from infancy in the Fels Longitudinal Study. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 272(1571), 1473-1479.
87. Evardone, M., & Alexander, G. M. (2009). Anxiety, sex-linked behaviors, and digit ratios (2D: 4D). *Archives of Sexual Behavior*, 38(3), 442-455.
88. Bull, R., & Benson, P. J. (2006). Digit ratio (2D: 4D) and the spatial representation of magnitude. *Hormones and Behavior*, 50(2), 194-199.

89. Hiraishi, K., Sasaki, S., Shikishima, C., & Ando, J. (2012). The second to fourth digit ratio (2D: 4D) in a Japanese twin sample: Heritability, prenatal hormone transfer, and association with sexual orientation. *Archives of sexual behavior*, 41(3), 711-724.
90. Manning, J. T., & Leinster, S. J. (2001). re: The ratio of 2nd to 4th digit length and age at presentation of breast cancer: a link with prenatal oestrogen?. *The Breast*, 4(10), 355-357.
91. Jung, H., Kim, K. H., Yoon, S. J., & Kim, T. B. (2011). Second to fourth digit ratio: a predictor of prostate-specific antigen level and the presence of prostate cancer. *BJU international*, 107(4), 591-596.
92. Rahman, A. A., Lophatananon, A., Stewart-Brown, S., Harriss, D., Anderson, J., Parker, T., ... & Muir, K. (2011). Hand pattern indicates prostate cancer risk. *British journal of cancer*, 104(1), 175-177.
93. Fink, B., Manning, J. T., & Neave, N. (2006). The 2nd–4th digit ratio (2D: 4D) and neck circumference: implications for risk factors in coronary heart disease. *International Journal of Obesity*, 30(4), 711-714.
94. Zhang, W., Robertson, J., Doherty, S., Liu, J. J., Maciewicz, R. A., Muir, K. R., & Doherty, M. (2008). Index to ring finger length ratio and the risk of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 58(1), 137-144.
95. Manning, J. T., Fink, B., Neave, N., & Caswell, N. (2005). Photocopies yield lower digit ratios (2D: 4D) than direct finger measurements. *Archives of sexual behavior*, 34(3), 329-333.
96. Bang, A. K., Carlsen, E., Holm, M., Petersen, J. H., Skakkebaek, N. E., & Jørgensen, N. (2005). A study of finger lengths, semen quality and sex hormones in 360 young men from the general Danish population. *Human reproduction*, 20(11), 3109-3113.
97. Manning, J. T., & Fink, B. (2011). Is low digit ratio linked with late menarche? Evidence from the BBC internet study. *American Journal of Human Biology*, 23(4), 527-533.
98. Choi, I. H., Kim, K. H., Jung, H., Yoon, S. J., Kim, S. W., & Kim, T. B. (2011). Second to fourth digit ratio: a predictor of adult penile length. *Asian journal of andrology*, 13(5), 710.

99. Hönekopp, J., & Watson, S. (2011). Meta-analysis of the relationship between digit-ratio 2D: 4D and aggression. *Personality and Individual Differences*, 51(4), 381-386.
- Coates, J. M., Gurnell, M., & Rustichini, A. (2009). Second-to-fourth digit ratio predicts success among high-frequency financial traders. *Proceedings of the national academy of sciences*, 106(2), 623-628.
100. Coates, J. M., Gurnell, M., & Rustichini, A. (2009). Second-to-fourth digit ratio predicts success among high-frequency financial traders. *Proceedings of the national academy of sciences*, 106(2), 623-628.
101. Grimbos, T., Dawood, K., Burriss, R. P., Zucker, K. J., & Puts, D. A. (2010). Sexual orientation and the second to fourth finger length ratio: a meta-analysis in men and women. *Behavioral neuroscience*, 124(2), 278.
102. Honekopp, J. (2003). Precision of probability information and prominence of outcomes: A description and evaluation of decisions under uncertainty. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 90(1), 124-124.
103. Martel, M. M., Klump, K., Nigg, J. T., Breedlove, S. M., & Sisk, C. L. (2009). Potential hormonal mechanisms of attention-deficit/hyperactivity disorder and major depressive disorder: a new perspective. *Hormones and behavior*, 55(4), 465-479.
104. Schieve, L. A., Tian, L., Dowling, N., Croen, L., Hoover-Fong, J., Alexander, A., & Shapira, S. K. (2018). Associations between the 2nd to 4th digit ratio and autism spectrum disorder in population-based samples of boys and girls: Findings from the Study to Explore Early Development. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(7), 2379-2395.
105. Siegmann, E. M., Bouna-Pyrrou, P., Lenz, B., & Kornhuber, J. (2019). Digit ratio (2D: 4D) in relation to substance and computer use: a meta-analysis. *Journal of Neural Transmission*, 126(5), 623-636.
106. Quinton, S. J., Smith, A. R., & Joiner, T. (2011). The 2nd to 4th digit ratio (2D: 4D) and eating disorder diagnosis in women. *Personality and Individual Differences*, 51(4), 402-405.

107. Collinson, S. L., Lim, M., Chaw, J. H., Verma, S., Sim, K., Rapisarda, A., & Chong, S. A. (2010). Increased ratio of 2nd to 4th digit (2D: 4D) in schizophrenia. *Psychiatry research*, 176(1), 8-12.
108. Bailey, A. A., & Hurd, P. L. (2005). Depression in men is associated with more feminine finger length ratios. *Personality and Individual Differences*, 39(4), 829-836.
109. Evardone, M., Alexander, G. M., & Morey, L. C. (2008). Hormones and borderline personality features. *Personality and Individual Differences*, 44(1), 278-287.
110. Mermi, O., Yildiz, S., Namli, M. N., & Atmaca, M. (2021). Digit Ratio (2d: 4d) in Patients with Antisocial Personality Disorder. *Journal of Diseases Disorders & Treatments. SRC/JDDT-102. DOI: doi.org/10.47363/JDDT/2021 (1), 102, 2-4.*
111. Tegin, C., Canan, F., & El-Mallakh, R. S. (2019). The 2nd to 4th digit ratios (2D: 4D) in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 259, 27-30.
112. Kılıç, F., Işık, Ü., Demirdağ, A., & İnci, H. E. (2020). Investigation of second to fourth finger length ratio (2D: 4D) in patients with bipolar disorder. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42, 617-620.
113. Cansız, A., & İnce, B. (2020). Evaluation of 2D: 4D digit ratio in bipolar 1 disorder patients and its relationship with treatment response. *Early Human Development*, 143, 104971.
114. Williams, J. B. (1988). A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*, 45(8), 742-747.
115. Akdemir, A., ÖRSEL, D. S., DAĞ, İ., TÜRKÇAPAR, M. H., İŞCAN, N., & ÖZBAY, H. (1996). Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4), 251-259.
116. Karadağ, F., Oral, E. T., Aran Yalçın, F., & Erten, E. (2001). Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(2), 107-114.

117. Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.
118. Leung, H. C., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Peterson, B. S., & Gore, J. C. (2000). An event-related functional MRI study of the Stroop color word interference task. *Cerebral cortex*, 10(6), 552-560.
119. Karakaş, S. (2013). *Bilnot-Yetişkin (2 Cilt Takım)*. Eğitim Yayınevi.
120. KARAKAŞ, S., ERDOĞAN, E., Soysal, Ş., ULUSOY, T., Yüceyurt ULUSOY, İ., & ALKAN, S. (1999). Stroop test TBAG form: standardisation for Turkish culture, reliability and validity. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2(2), 75-88.
121. Reitan, R. M. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of consulting psychology*, 19(5), 393.
122. Howieson, D. B., & Lezak, M. D. (1995). Separating memory from other cognitive problems.
123. Cangoz, B., Karakoc, E., & Selekler, K. (2007). Standardization study of "Trail Making Test" for Turkish adults and elderly people (ages 50 and over). *Turk J Geriatr*, 10(2), 73-82.
124. Türkeş, N., Can, H., Kurt, M., & Dikeç, B. E. (2015). A Study to Determine the Norms for The Trail Making Test for the Age Range of 20-49 in Turkey. *Turkish Journal of Psychiatry*, 26(3).
125. Heaton, R. K., & Staff, P. A. R. (1993). Wisconsin card sorting test: computer version 2. *Odessa: Psychological Assessment Resources*, 4, 1-4.
126. Wagner, G. P., & Trentini, C. M. (2009). Assessing executive functions in older adults: a comparison between the manual and the computer-based versions of the Wisconsin Card Sorting Test. *Psychology & Neuroscience*, 2, 195-198.
127. Sørensen, H. J., Sæbye, D., Urfer-Parnas, A., Mortensen, E. L., & Parnas, J. (2012). Premorbid intelligence and educational level in bipolar and unipolar disorders: a Danish draft board study. *Journal of affective disorders*, 136(3), 1188-1191.
128. Schoeyen, H. K., Birkenaes, A. B., Vaaler, A. E., Auestad, B. H., Malt, U. F., Andreassen, O. A., & Morken, G. (2011). Bipolar disorder

- patients have similar levels of education but lower socio-economic status than the general population. *Journal of affective disorders*, 129(1-3), 68-74.
129. Dion, G. L., Tohen, M., Anthony, W. A., & Waternaux, C. S. (1988). Symptoms and functioning of patients with bipolar disorder six months after hospitalization. *Psychiatric Services*, 39(6), 652-657.
130. Harrow, M., Goldberg, J. F., Grossman, L. S., & Meltzer, H. Y. (1990). Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. *Archives of General Psychiatry*, 47(7), 665-671.
131. Jablensky, A. V., Morgan, V., Zubrick, S. R., Bower, C., & Yellachich, L. A. (2005). Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, 162(1), 79-91.
132. Akkaya, C., Altın, M., Kora, K., Karamustafalıoğlu, N., Yaşan, A., Tomruk, N., & Kurt, E. (2012). Türkiye'de bipolar I bozukluğu hastalarının, sosyodemografik ve klinik özellikleri-HOME çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 22(1), 31-42.
133. Center for disease control and prevention (2017). *Marriages and Divorces* <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/marriage-divorce.htm>
134. Türk Ulusal İstatistik Kurumu (2017). *Evlenme ve Boşanma İstatistikleri*, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Evlenme-ve-Boşanma-İstatistikleri-2017-2759>
135. TEZCAN, F. DAMGALANAN BİR YAŞAM TARZI OLARAK BEKARLIK. *Sosyoloji Dergisi*, (41-42), 81-115.
136. Duffy, A., Alda, M., Crawford, L., Milin, R., & Grof, P. (2007). The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disorders*, 9(8), 828-838.
137. Craddock, N., & Jones, I. (1999). Genetics of bipolar disorder. *Journal of medical genetics*, 36(8), 585-594.

138. Cohn, N. B., Dustman, R. E., & Bradford, D. C. (1984). Age-related decrements in stroop color test performance. *Journal of clinical psychology*, 40(5), 1244-1250.
139. Fristoe, N. M., Salthouse, T. A., & Woodard, J. L. (1997). Examination of age-related deficits on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychology*, 11(3), 428.
140. Rasmusson, X., & Fowler, A. (2016). Older adults use of music in daily life: potential for self-administered therapy. *Int J Multidiscip Acad Res*, 4, 77-84.
141. MacLeod, C. M. (1992). The Stroop task: the "gold standard" of attentional measures. *Journal of Experimental Psychology: General*, 121(1), 12.
142. Glaser, W. R., & Glaser, M. O. (1989). Context effects in stroop-like word and picture processing. *Journal of Experimental Psychology: General*, 118(1), 13.
143. Helmstaedter, C., Kemper, B., & Elger, C. E. (1996). Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 34(5), 399-406.
144. Bora, E., Vahip, S., & Akdeniz, F. (2006). Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(6), 1097-1102.
145. Faurholt-Jepsen, M., Brage, S., Vinberg, M., & Kessing, L. V. (2016). State-related differences in the level of psychomotor activity in patients with bipolar disorder—Continuous heart rate and movement monitoring. *Psychiatry research*, 237, 166-174.
146. Kerr, N., Scott, J., & Phillips, M. L. (2005). Patterns of attentional deficits and emotional bias in bipolar and major depressive disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 44(3), 343-356.
147. Olley, A. L., Malhi, G. S., Bachelor, J., Cahill, C. M., Mitchell, P. B., & Berk, M. (2005). Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 7, 43-52.

148. Dao-Castellana, M. H., Samson, Y., Legault, F., Martinot, J. L., Aubin, H. J., Crouzel, C., ... & Syrota, A. (1998). Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. *Psychological medicine*, 28(5), 1039-1048.
149. Lyoo, I. K., Demopulos, C. M., Hirashima, F., Ahn, K. H., & Renshaw, P. F. (2003). Oral choline decreases brain purine levels in lithium-treated subjects with rapid-cycling bipolar disorder: A double-blind trial using proton and lithium magnetic resonance spectroscopy. *Bipolar Disorders*, 5(4), 300-306.
150. Kronhaus, D. M., Lawrence, N. S., Williams, A. M., Frangou, S., Brammer, M. J., Williams, S. C., ... & Phillips, M. L. (2006). Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar disorders*, 8(1), 28-39.
151. Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., Gonul, A. S., Eryavuz, A., Ogut, M., & Alkan, M. (2007). The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar disorders*, 9(5), 468-477.
152. Cangöz, B. (2009). Türkçe ve İngilizce alfabe kullanımı genç ve yaşlı yetişkinlerin iz sürme testi (İST) puanlarını etkiler mi?. *Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Dergisi*, 26(2).
153. Korte, K. B., Horner, M. D., & Windham, W. K. (2002). The trail making test, part B: cognitive flexibility or ability to maintain set?. *Applied neuropsychology*, 9(2), 106-109.
154. KARAKAŞ, S., IRAK, M., KURT, M., & ERZENGİN, Ö. U. (1999). Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop Testi TBAG Formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 7(3), 179-192.
155. Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Zipursky, R. B., Kersteen-Tucker, Z., Knight, R. T., & Pfefferbaum, A. (1993). Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-lobe function in schizophrenia and in chronic alcoholism. *Psychiatry research*, 46(2), 175-199.

156. Pendleton, M. G., & Heaton, R. K. (1982). A comparison of the Wisconsin card sorting test and the category test. *Journal of Clinical Psychology*, 38(2), 392-396.
157. Perrine, K. (1993). Differential aspects of conceptual processing in the Category Test and Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(4), 461-473.
158. Karzmark, P. (1992, June). FACTOR-ANALYSIS OF SPECIAL WISCONSIN CARD SORTING TEST MEASURES IN A COMPREHENSIVE NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT. In *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* (Vol. 14, No. 3, pp. 399-399). PO BOX 825, 2160 SZ LISSE, NETHERLANDS: SWETS ZEITLINGER PUBLISHERS.
159. Stratta, P., Daneluzzo, E., Prosperini, P., Bustini, M., Mattei, P., & Rossi, A. (1997). Is Wisconsin Card Sorting Test performance related to 'working memory' capacity?. *Schizophrenia Research*, 27(1), 11-19.
160. Talarowska, M., Zajączkowska, M., & Gałęcki, P. (2015). Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder. *Psychiatria Danubina*, 27(1), 0-43.
161. Beaujean, A. A., Freeman, M. J., Youngstrom, E., & Carlson, G. (2012). The structure of cognitive abilities in youths with manic symptoms: A factorial invariance study. *Assessment*, 19(4), 462-471.
162. Weisenbach, S. L., Marshall, D., Weldon, A. L., Ryan, K. A., Vederman, A. C., Kamali, M., ... & Langenecker, S. A. (2014). The double burden of age and disease on cognition and quality of life in bipolar disorder. *International journal of geriatric psychiatry*, 29(9), 952-961.
163. Moore, G. J., Cortese, B. M., Glitz, D. A., Zajac-Benitez, C., Quiroz, J. A., Uhde, T. W., ... & Manji, H. K. (2009). A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(5), 699.
164. Li, C., Jia, M., Ma, Y., Luo, H., Li, Q., Wang, Y., ... & Lu, L. (2016). The relationship between digit ratio and sexual orientation in a Chinese

- Yunnan Han population. *Personality and Individual Differences*, 101, 26-29.
165. Lutchmaya, S., Baron-Cohen, S., Raggatt, P., Knickmeyer, R., & Manning, J. T. (2004). 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early human development*, 77(1-2), 23-28. Bao, 2011
  166. Vai, B., Bertocchi, C., & Benedetti, F. (2019). Cortico-limbic connectivity as a possible biomarker for bipolar disorder: where are we now?. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 19(2), 159-172.
  167. Ahlbom, E., Prins, G. S., & Ceccatelli, S. (2001). Testosterone protects cerebellar granule cells from oxidative stress-induced cell death through a receptor mediated mechanism. *Brain research*, 892(2), 255-262.
  168. Hammond, J., Le, Q., Goodyer, C., Gelfand, M., Trifiro, M., & LeBlanc, A. (2001). Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons. *Journal of neurochemistry*, 77(5), 1319-1326.
  169. Deshpande, A. J., Deshpande, A., Sinha, A. U., Chen, L., Chang, J., Cihan, A., ... & Armstrong, S. A. (2014). AF10 regulates progressive H3K79 methylation and HOX gene expression in diverse AML subtypes. *Cancer cell*, 26(6), 896-908.
  170. Jacklin, C. N., Wilcox, K. T., & Maccoby, E. E. (1988). Neonatal sex-steroid hormones and cognitive abilities at six years. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 21(6), 567-574.
  171. Finegan, J. A. K., Niccols, G. A., & Sitarenios, G. (1992). Relations between prenatal testosterone levels and cognitive abilities at 4 years. *Developmental Psychology*, 28(6), 1075.
  172. Pike, J., Picking, R., & Cunningham, S. (2021). Robot companion cats for people at home with dementia: A qualitative case study on companotics. *Dementia*, 20(4), 1300-1318.
  173. Barrett-Connor, E., Goodman-Gruen, D., & Patay, B. (1999). Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(10), 3681-3685.

174. Moffat, S. D., Zonderman, A. B., Metter, E. J., Blackman, M. R., Harman, S. M., & Resnick, S. M. (2002). Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11), 5001-5007.
175. Wolf, O. T., & Kirschbaum, C. (2002). Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Hormones and behavior*, 41(3), 259-266.



## 10. EKLER

### Ek-1: Aydınlatılmış Onam Formu

#### ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmanın Adı: Bipolar Bozukluğu olan hastalarda İkinci Dördüncü Parmak Oranı (2D:4D) ve Bilişsel İşlevler
- b. Araştırmanın İçeriği: Araştırma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri kliniğine bipolar bozukluğu ile başvuran ve 6 aydır remisyonda olan hastaların sosyodemografik özellikleri, Bipolar bozukluğu ile ilgili anamnezleri, remisyonda kaldığı tedavi, Hamilton depresyon ölçeği, Young-mani ölçeği, stroop testi, Wisconsin kart eşleştirme testi, iz sürme A ve B testi, 2. Ve 4. Parmak boylarının ölçümleri hastanın muayenesinde veriler alınacaktır.
- c. Araştırmanın Amacı: Bipolar Bozukluğunun 6 aydır remisyonda olan hastaların genel sosyodemografik özellikleri tanımlamak, dönemlerindeki bilişsel fonksiyonlarına etkisini incelemek. Bipolar bozukluğunun 2. Ve 4. Parmak oranları ile ilgili ilişkisini incelemek, 6 aydan uzun süredir remisyonda olan hastaların kullandığı tedavileri incelemektir.
- d. Araştırmanın Nedeni:  
( ) Bilimsel araştırma  
( X ) Tez çalışması
- e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 4 ay
- f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 50 adet psikiyatrik rahatsızlık öyküsü olmayan sağlıklı kontrol, 50 adet Bipolar duygu durum bozukluğuna sahip hasta
- g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler: Yok
- h.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar: Yoktur

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

.....  
.....  
.....

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Bu riskli grubu daha iyi tanımak ve uygun politikaların oluşturulabilmesi için koruma ve destek programlarının hazırlanması.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Mustafa Nogay Coşkun

Telefon:

5. Zararların Karşıllanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Mustafa Nogay Coşkun tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

## Ek-2: Sosyodemografik ve Klinik Bilgi formu

### SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1. Adı-Soyadı:

2. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek

3. Öğrenim düzeyi: 1. Okur-yazar, İlköğretim 2. Ortaokul, Lise

5.Önlisans,lisans,yüksek lisans

4. Toplam öğrenim yılı:.....

5. Meslek:.....

6. Çalışabilirlik: 1. Çalışıyor /öğrenci 2. İşsiz

7. Medeni durum: 1. Bekar 2. Evli

8. Akrabalarda psikiyatrik hastalık: 1. Var\_\_ 2. Yok\_\_

0. Soru "1.Var" olarak kodlandığında 11. soru yanıtlanmalıdır.

9. Akrabalardaki psikiyatrik hastalık öyküsü

10. Sol el ölçüleri 2. Parmak..... 4. Parmak.....

Sağ el ölçüleri 2. Parmak..... 4. Parmak.....

### BPB KLİNİK VERİ FORMU

İlk Atak

1. Başlangıç yılı:

2. Başlangıç yaşı:

3. İlk hastalık dönemi:

4. Postpartum özellik (ilk 12 hafta içerisinde semptom, gebelikte ve öncesinde yok.)

1.Var 2. Yok 3. Erkek

5. Episod sayısı: Mani ..... Karma..... Hipomani ..... Depresyon

.....

6. Toplam episod sayısı:.....

7. Mevsimsel özellik: 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

8. İntihar girişimi : 1. Var (sayısı.....); 2. Yok

9. Aldığı sağaltım:

.....

10. EKT Aldı ise en son kaç ay önce EKT aldı.....

