

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUKTA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN
CİNSİYET, STEROİD HORMONLAR VE ADET DÖNGÜSÜ
İLE İLİŞKİSİ**

AYŞEGÜL İLDİZ

**KLİNİK SINIRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR-2019

TEZ KODU: DEU.HSILMSc 2015970069

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUKTA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN
CİNSİYET, STEROİD HORMONLAR VE ADET DÖNGÜSÜ
İLE İLİŞKİSİ**

**KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

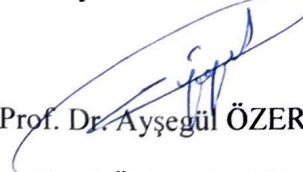
AYŞEGÜL İLDİZ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ayşegül Özerdem

(Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 99.3456.23
sayı ile desteklenmiştir.)

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc 2015970069

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı,
Klinik Sinirbilim Yüksek lisans programı öğrencisi Ayşegül Ildız “BİPOLAR
BOZUKLUKTA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN CİNSİYET, STEROİD HORMONLAR VE ADET
DÖNGÜSÜ İLE İLİŞKİSİ” konulu yüksek lisans tezini 01/07/2019 tarihinde başarılı olarak
tamamlamıştır.


Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Psikiyatri Anabilim Dalı

BAŞKAN



Prof. Dr. Şermin GENÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sinirbilimler Anabilim Dalı

ÜYE



Doç. Dr. İncim BEZİRCİOĞLU

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Cerrahi Tıp Bilimleri

ÜYE

Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Psikiyatri Anabilim Dalı

YEDEK ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Özden GÖKDEMİR

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Temel Tıp Bilimleri

YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
1.1 Problemin Tanımı ve Önemi.....	5
1.2. Araştırmanın Amacı.....	7
1.3. Araştırmanın Soru ve Hipotezleri	7
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Bipolar Bozukluk Tanımı ve Sınıflaması	8
2.2. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi	8
2.3. Bipolar Bozuklukta Nörobilişsel İşlevler	9
2.3.1 Bipolar Bozuklukta Cinsiyet Açısından Nörobilişsel İşlevler	11
2.4. Bipolar Bozuklukta Steroid Hormonlar	12
2.4.1 Nörobilişsel İşlevlerin Steroid Hormonlar ile İlişkisi	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Araştırmanın Tipi.....	17
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	17
3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları	17
3.3.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri.....	18
3.3.2. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri	18

3.3.3. Çalışmadan Çıkarılma Ölçütleri.....	18
3.3.4. Araştırmanın Çalışma Grupları	19
3.4. Çalışma Materyali.....	19
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	19
3.6. Veri Toplama Araçları	19
3.6.1. Klinik Değerlendirme Ölçümleri	19
3.6.2. Nörobilişsel Değerlendirme	21
3.6.3 Biyokimyasal incelemeler	26
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi	27
3. 8. Verilerin Değerlendirilmesi	28
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	29
3.10. Etik Kurul Onayı.....	29
4. BULGULAR	29
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri ve Klinik Ölçümler.....	29
4. 2. Hastaların Aldıkları Tedaviler	33
4.3. Nörobilişsel Test Sonuçları.....	34
4.3.1. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalar ve Sağlık Gönüllülerin Nörobilişsel Testlerinin Karşılaştırılması	34
4.3.2. Sağlıklı Gönüllülerin Nörobilişsel Test Puanlarının Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması	37
4.3.3. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Nörobilişsel Test Puanlarının Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması	39
4.4. Cinsiyet Hormon Ölçümleri.....	42
4.4.1. Hipofizer Hormonlar.....	42
4.4.2. Steroid Hormon Ölçümleri.....	44
4.4.2.1. Kadın Sağlıklı Gönüllülerin Steroid Hormon Düzeylerinin Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması.....	44

4.4.2.2. Bipolar Bozukluk Tanılı Kadın Hastaların Steroid Hormon Düzeylerinin Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması.....	44
4.4.2.3. Bipolar Bozukluk Tanılı Kadın Hastalar ve Kadın Sağlıklı Gönüllülerin Erken Foliküler ve Midluteal Fazlarda Steroid Hormon Değerleri Karşılaştırması.....	45
4.4.2.4. Bipolar Bozukluk Tanılı Erkek Hastalar ve Erkek Sağlıklı Gönüllülerin Steroid Hormon Değerleri Karşılaştırması.....	46
4.5. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test bulguları	46
4.5.1. Bipolar bozukluk tanılı hastaların Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test Puanlarının Erken foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması.....	46
4.5.2. Sağlıklı Gönüllülerin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test Puanlarının Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması.....	47
4.5.3. Bipolar Bozukluk Tanılı Kadın Hastalar ve Kadın Sağlıklı Gönüllülerin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test Puanlarının Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması.....	48
4.5.4. Bipolar Bozukluk Tanılı Erkek Hastalar ve Erkek Sağlıklı Gönüllülerin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test puanlarının karşılaştırılması.....	48
4.6. Mental Rotasyon Testinin Cinsiyet ve Adet döngüsü Açısından Karşılaştırılması.....	49
4.6.1. Sağlıklı Gönüllülerin Mental Rotasyon Testinin Cinsiyet Açısından Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması.....	49
4.6.2. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Mental Rotasyon Testinin Cinsiyet Açısından Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması.....	49
4.7. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test puanlarının Steroid Hormonlar ile ilişkisi.....	50
4.7.1. Kadın Sağlıklı Gönüllülerin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test puanlarının Steroid Hormonlar ile ilişkisi.....	50

4.7.2. Bipolar Bozukluk Tanılı Kadın Hastaların Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test puanlarının Steroid Hormonlar ile ilişkisi.....	51
5. TARTIŞMA.....	52
5.1. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Gönüllülerin Nörobilişsel Test Performansları.....	52
5.2. Sağlıklı Gönüllülerin ve Bipolar Bozukluk Hastalarının Nörobilişsel Test Puanlarının Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması.....	53
5.3. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Cinsiyet Hormon Düzeyleri	53
5.4. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Gönüllülerin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test Puanlarının Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması	54
5.5. Mental Rotasyon Testinin Cinsiyet ve Adet döngüsü Açısından Karşılaştırılması.....	54
5.6. Steroid Hormon Ölçümleri.....	55
5.7. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test puanlarının Steroid Hormonlar ile ilişkisi.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR.....	57
EK 1: Etik Kurul Onayı	75
EK 2: Etik Kurul Onayı.....	77
EK 3: Etik Kurul Onayı	79
EK 4: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ FORMU (Hastalar için)	81
EK 5: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ FORMU (Sağlıklı Gönüllüler için)	84
EK 6: ÖZGEÇMİŞ.....	87

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Nöropsikolojik testlerle değerlendirilen bilişsel işlevler.....	25
Tablo 2. Araştırmanın takvimi.....	27
Tablo 3. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.....	29
Tablo 4. Klinik özellikler ve ölçümler.....	31
Tablo 5. Kadın katılımcıların adet döngüsü ile ilgili bilgiler.....	32
Tablo 6. Bipolar bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerin nörobilişsel test puanlarının karşılaştırması.....	34
Tablo 7. Sağlıklı gönüllülerin nörobilişsel test puanlarının cinsiyet açısından karşılaştırması.....	37
Tablo 8. Bipolar bozukluk tanılı hastaların nörobilişsel test puanlarının cinsiyet açısından karşılaştırması.....	40
Tablo 9. Cinsiyet hormon seviyelerinin bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması.....	42
Tablo 10 Kadın sağlıklı gönüllülerin steroid hormon düzeylerinin erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması.....	44
Tablo 11. Bipolar Bozukluk Tanılı Kadın Hastaların Steroid Hormon Düzeylerinin Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması.....	44
Tablo 12. Steroid hormon seviyelerinin erken foliküler ve midluteal fazlarda bipolar bozukluk tanılı kadın hastalar ve kadın sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması.....	45
Tablo 13. Steroid hormon seviyelerinin bipolar bozukluk tanılı erkek hastalar ve erkek sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması.....	46

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yumurtalık ve rahimdeki hormonal değişiklikler.....	16
Şekil 2. Sağlıklı gönüllülerin Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon test puanlarının erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması.....	46
Şekil 3. Bipolar bozukluk tanılı hastaların Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon test puanlarının erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması.....	47
Şekil 4. Bipolar bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerin Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon test puanlarının erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması.....	48
Şekil 5. Sağlıklı gönüllülerin mental rotasyon testinin cinsiyet açısından erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması.....	49
Şekil 6. Bipolar bozukluk tanılı hastalar mental rotasyon testinin cinsiyet açısından erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması.....	50
Şekil 7. Kadın sağlıklı gönüllülerin yüksek estradiol seviyesi daha iyi Rey toplam puan ile ilişkilidir.....	51
Şekil 8. Kadın hastaların yüksek progesteron seviyesi daha iyi Rey deneme 1 puanı ile ilişkilidir.....	51

KISALTMALAR

BB: Bipolar bozukluk

MRT: Mental rotasyon testi

Rey: Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi)

DHEA: Dehidroepiandrosteronun

SCID-I: DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Özgün ismi; Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)

HDÖ-17: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, 17 maddelik versiyonu

YMÖ: Young Mani Ölçeği

EÖ: Empati Ölçeği

WHOQOL-BREF-TR: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu

WAIS-R: Wechsler Yetişkinler için Zeka Testi-Revize edilmiş, Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised

FSH: Foliküler stimulan hormon

LH: Luteinizan hormon

PRL: Prolaktin

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, ayrıca hayat görüşüme katkı sağlayan sevgili danışmanım, değerli bilim insanı Prof. Dr. Ayşegül Özerdem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çok değerli tez değerlendirme üyelerim Prof. Dr. Şermin Genç, Prof. Dr. İncim Bezircioğlu, Prof. Dr. Berna Binnur Akdede ve Dr. Öğr. Üyesi Özden Gökdemir'e çok teşekkür ediyorum.

Tez çalışmama olan katkısı ve sabrıyla tüm sorularıma verdiği yanıtlar için Prof. Dr. Pınar Akan'a çok teşekkür ediyorum.

Yüksek lisansa başladığım günden itibaren tüm sabrıyla hem eğitimime hem de hayat görüşüme olan katkısı ve tez çalışmamın her aşamasında yardımları için değerli bilim insanı Dr. Öğr. Üyesi Deniz Ceylan Tufan Özalp'e çok teşekkür ediyorum.

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım arkadaşım Ayşe Erdoğan'a tez çalışmama olan katkısı ve çalışma hayatımızın dışında da her konuda bana gösterdiği tüm sabrı, desteği ve ilgisi için çok teşekkür ediyorum.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışma sürecim boyunca katkılarından dolayı arkadaşlarım Burcu Verim, Mert Çil, Peren Gümüşkesen, Bengi Balcılar ve Selda Yılmaz'a çok teşekkür ediyorum.

Her zaman yanımda olan sevgili anne ve babama koşulsuz sevgi, ilgi ve destekleri için, yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca desteğini benden esirgemediği, tüm sabrıyla yanımda olduğu ve koşulsuz sevgisi için eşim Engin Mutlu'ya sonsuz teşekkür ediyorum.

Son olarak çalışmalarımıza katkı sağlayan tüm katılımcılarımıza destekleri ve sabırları için teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevlerin Cinsiyet, Steroid Hormonlar ve Adet

Döngüsü ile İlişkisi

Ayşegül ILDIZ

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı

Giriş ve amaç: Bilişsel işlev bozuklukları bipolar bozukluğun mani ve depresyon dönemlerinde görülmekte ayrıca iyilik döneminde de sürmekte olup, hastalık için endofenotip olabileceği düşünülmektedir. Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda hastalık başlangıcı ve klinik seyir açısından cinsiyet farklılıklarının görülmesinin yanı sıra nörobilişsel işlevler de cinsiyet faktöründen etkilenebilmektedir. Bu çalışmada, bipolar bozuklukta cinsiyet ve cinsiyet ilişkili hormonlarla nörobilişsel işlevler arasında bir ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırmaya 41 bipolar bozukluk tanılı hasta (15 kadın), 26 sağlıklı gönüllü (13 kadın) alınmıştır. Kadın katılımcılardan erken foliküler (2-4. gün) ve midluteal (20-22. gün) evrelerinde cinsiyet hormonların ölçümü için kan örnekleri alınmış, nöropsikolojik testler verilmiştir. Erkek katılımcılara da 45-55 günlük zaman aralığıyla iki kez nöropsikolojik test uygulanmış, yalnız ilk görüşmede kan örneği alınmıştır. Tüm katılımcılara ikinci kez nöropsikolojik test olarak yalnız sözel bellek ve mental rotasyon testleri uygulanmıştır. Veriler ki kare, bağımsız gruplar t testi, Kruskal Wallis, Mann Whitney U, ANCOVA ve Wilcoxon işaretli sıra testleri uygulanarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Bipolar bozukluk tanılı hastalar Rey işitsel sözel öğrenme deneme 7, Rey işitsel sözel öğrenme doğru tanıma, Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı, görsel kopyalama anlık testlerinde, stop-sinyal testinin dur işareti sırasında tepki verme olasılığı, dur işareti tepki süresi ve ortalama tepki süresi parametrelerinde sağlıklı gönüllülerden daha kötü performans göstermiştir. İz sürme testi (A formu) ve sayı dizisi testi ileri bölümünde sağlıklı erkeklerin sağlıklı kadınlardan; mental rotasyon ve işitsel sessiz üç harf testlerinde erkek hastaların kadın hastalardan daha iyi olduğu, dur işareti sırasında tepki verme olasılığı, dur işareti gecikmesi ve ortalama tepki süresinin kadın hastaların hasta erkeklere göre anlamlı olarak kısa olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kadınların midluteal dönemdeki sözel öğrenme ve mental rotasyon test performansı kadın hastaların daha yüksek saptanmıştır. Sağlıklı erkeklerin sözel öğrenme test performansı erkek hastalardan daha iyi olarak saptanmıştır. Kadın hastaların

foliküler fazda hasta erkeklerden daha düşük mental rotasyon testi puanına sahip olduğu saptanmıştır. Bipolar bozukluk tanılı kadın hastaların midluteal fazda erken foliküler faza göre estradiol ve progesteron düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kadın sağlıklı gönüllülerde yüksek estradiol düzeyinin Rey işitsel sözel öğrenme testi toplam puan, kadın hastalarda yüksek progesteron düzeyinin Rey işitsel sözel öğrenme deneme 1 testi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bipolar bozukluk tanılı erkek hastalar uzamsal yetenek alanında kadınlardan daha iyi performans göstermiştir. Sağlıklı kadınların midluteal dönemde mental rotasyon testinde kadın hastalardan daha iyi performans göstermiş olması, erkek hasta ve sağlıklılarda böyle bir bulgunun saptanmaması ise kadın ve erkek hastaların hastalıktan farklı etkilendiğini göstermektedir. Mental rotasyon test puanlarında foliküler fazda kadın ve erkek katılımcılar arasında fark olmaması beklenirken, bipolar bozukluk tanılı kadın ve erkek hastalarda fark saptanmıştır. Kadın hastaların foliküler fazdaki mental rotasyon performansı literatüre göre değişiklik göstermektedir. Hastalık ile ilgili tedaviler geliştirilirken cinsiyet farkının önemli olacağı düşünölmektedir.

Anahtar sözcükler: Bipolar bozukluk, kognisyon, kadın, adet döngüsü, cinsiyet

ABSTRACT

Relations of sex, steroid hormones and menstrual cycle phase on cognitive functions in bipolar disorder

Ayşegül ILDIZ

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı

Introduction: Cognitive dysfunctions are seen in bipolar disorder during mania and depression, but also during remission, and it is thought that it may be an endophenotype for the disease. In addition to gender differences in the onset and clinical course of bipolar disorder, neurocognitive functions may also be affected by the gender factor. The aim of this study was to investigate whether there is a relationship between gender and sex-related hormones and neurocognitive functions in bipolar disorder.

Methods: Forty-one patients with bipolar disorder (15 women) and 26 healthy controls (13 women) were included in the study. Blood samples were taken from female participants for the measurement of sex hormones in the early follicular (2-4 days) and midluteal (20-22 days) phases and neuropsychological tests were performed. Male participants also underwent two neuropsychological tests at a 45-55 day time interval. Verbal memory and mental rotation tests were applied to all participants as a neuropsychological test for the second time. Data were analyzed using chi-square, independent groups t test, Kruskal Wallis and Mann Whitney U tests.

Results: Patients with bipolar disorder performed worse on Rey auditory verbal learning trial 7 and recognition, Wisconsin card sorting test category number, visual reproduction immediate recall tests, mean probability of responding on stop signal trials, mean stop signal reaction time, mean reaction time on signal respond trials parameters of stop signal task than healthy volunteers. Healthy men showed better performance on Trail making test (part A) and digit span test than healthy women; male patients showed better performance on mental rotation and auditory consonant trigrams than female patients, and the mean probability of responding on stop signal trials, mean stop signal delay and mean reaction time on signal respond trials parameters of stop signal task were significantly longer than female patients. Healthy women performed better in verbal learning and mental rotation test than women patients in the midluteal phase. Healthy men performed better in verbal learning than men patients. It was found that female patients had lower mental rotation test scores in

follicular phase than male patients. Estradiol and progesterone levels were significantly higher in female patients diagnosed with bipolar disorder in midluteal phase compared to early follicular phase. It was found that high estradiol level in female healthy volunteers was associated with Rey auditory verbal learning test total score and female progesterone level was associated with Rey auditory verbal learning test trial 1.

Conclusion: Male patients with bipolar disorder outperformed female patients in terms of spatial ability. The fact that healthy women performed better in patients with verbal learning and mental rotation tests in the midluteal period, and the absence of such a finding in male patients and healthy controls indicates that female and male patients are affected differently from bipolar disorder. Mental rotation test scores were not expected to differ between male and female participants in the follicular phase, whereas there was a difference in male and female patients diagnosed with bipolar disorder. Mental rotation performance of female patients in the follicular phase were not consistent with the literature. Gender differences are thought to be important when developing treatment related to the disease.

Key words: Bipolar disorder, cognition, women, menstrual cycle, gender

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1 Problemin Tanımı ve Önemi

Bipolar bozukluk (BB) yinelenen ve işlevselliği bozan (Volkert ve ark., 2015), mani/hipomani veya depresif ve iyilik (ötimi) dönemlerini içeren bir beyin hastalığıdır ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeti yitimi nedeniyle yaşam süresinin kısalmasında erkeklerde yedinci, kadınlarda sekizinci sırada yer alan nedenlerden biri olarak belirtilmiştir (Sole ve ark., 2011). Çalışmalar bipolar bozukluğun klinik seyri açısından cinsiyet farkı olduğunu belirtmektedir. Kadınların erkeklere göre daha fazla bipolar tip II tanısı aldığı, karma belirtili mani/depresyon, daha uzun ve çok sayıda depresif episod, hızlı döngülenme yaşadığı belirtilmiştir (Rainville ve ark, 2018; Özerdem ve Rasgon 2014; Scott ve ark., 2017; Diflorio ve ark., 2010; Fellingner ve ark., 2019). Bipolar bozukluk duygu dalgalanmalarına ek olarak nörobilişsel işlevlerde bozulmalarla da ilişkilendirilmektedir (Bora ve ark., 2009). Bu araştırmanın temel sorusu bipolar bozukluk hastalarındaki nörobilişsel işlevlere adet döngüsünün ve cinsiyet hormonlarının etkili olup olmadığı üzerinedir.

Bipolar bozuklukta hem mani ve depresyon dönemlerinde (Kurtz ve Gerraty, 2009), hem de iyilik (ötimi) döneminde bilişsel işlevlerde görülen bozulmalar olduğunu gösterilmiştir (Mann-Wrobel ve ark., 2011, Arts ve ark., 2008, Torres ve ark., 2007). Bilişsel bozukluklar nörobiyolojik bir iz olarak ötimik dönemde de devam etmektedir (Malhi ve ark., 2007). Uzun süreli hastalık, hastaneye yatış sayısı, karma dönem, psikoz öyküsü ve erken başlangıç yaşı gibi özelliklerin bipolar bozukluğun ötimi dönemindeki nörobilişsel bozukluklarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Martino ve ark., 2009, Arts ve ark., 2008). Sözel öğrenme ve yürütücü işlevler alanlarında görülen nörobilişsel bozulmaların bipolar bozukluk için olası endofenotipler olduğu düşünülmektedir (Arts ve ark., 2008, Balanzá-Martínez ve ark., 2008; Bora ve ark. 2009). Bu nedenle bipolar bozuklukta görülen nörobilişsel işlev bozukluklarının ayrıntılı olarak çalışılması hastalığın nörobiyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır (Barrett ve ark., 2008).

Sağlıklı bireylerde bilişsel görevlerin birçok alanında performans açısından cinsiyet farkları ortaya çıkmaktadır (Hines, 2004). Sözel beceriler ve uzamsal yetenek cinsiyet farkı ile ilgili olarak en çok çalışılan iki kavram olmuştur (Scheuringer ve ark., 2017; Jansen ve ark., 2016; Parsons ve ark., 2004; Rubin ve ark., 2015; Hausmann ve ark., 2000). Uzamsal yetenek ile ilgili testler arasında olan mental rotasyon testi kadın erkek arasındaki cinsiyet farkını en

anlamalı ve tutarlı bir şekilde ortaya koymaktadır (Astur ve ark., 2004, Hausmann ve ark., 2000). Sağlıklı kadınlar ve erkeklerle yapılan çalışmalarda, kadınların erkeklere göre sözel yetenek ile ilgili olan görev alanlarında, erkeklerin ise kadınlara göre uzamsal yetenek ile ilgili görev alanlarında daha başarılı olduğu ortaya çıkmıştır (Kimura, 1996, Sundermann, 2016). Bilişsel testlerde cinsiyet farklılıklarının ortaya çıkmasında seks hormon düzeylerinin rolü olduğu belirtilmektedir (Pompili ve ark., 2012). Sağlıklı kadınların adet döngüsü de dikkate alınarak yapılmış olan bir çalışmada estradiol ve progesteronun uzamsal yetenekleri bozucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Hausmann ve ark., 2000).). Estradiol ve progesteron seviyelerinin düştüğü folliküler dönemde kadınların uzamsal görevlerde performanslarının bu iki hormon seviyesinin arttığı luteal döneme göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (Hausmann ve ark., 2000).

Bipolar I bozukluk kadın ve erkek popülasyonunda eşit oranda yaygın olsa da (Lloyd ve ark., 2005), hastalık başlangıcı ve klinik seyir açısından cinsiyet farklılıkları görülmektedir (Kawa ve ark., 2005, Diflorio ve ark., 2010, Vega ve ark., 2011). Kadınların erkeklere göre daha fazla karma belirtili mani/depresyon, daha uzun ve çok sayıda depresif episod, hızlı döngülenme yaşadığı belirtilmiştir (Rainville ve ark., 2018; Özerdem ve Rasgon 2014; Scott ve ark., 2017; Diflorio ve ark., 2010; Fellingner ve ark., 2019). Bipolar bozuklukta klinik özelliklerin yanı sıra nörobilişsel işlev performansında da cinsiyet faktöründen etkilendiği gösterilmiştir (Bücker ve ark., 2014, Carrus ve ark., 2010; Vaskinn ve ark., 2011). Çalışmalarda sözel bellek, kategorik akıcılık, işleme hızı, çalışan bellek, uzamsal çalışan bellek, anlık bellek alanlarında kadınların erkeklerden daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir (Barrett ve ark., 2008, Carrus ve ark., 2010, Vaskinn A. ve ark., 2011). Bipolar bozuklukta nörobilişsel işlevler açısından cinsiyet farklılıkları ile ilgili daha fazla veriye gereksinim vardır.

Hormonal dalgalanmaların olduğu üreme ile ilgili yaşam döngüsü olaylarının (adet dönemi, hamilelik, menapoz) bipolar bozukluğun seyrini etkilediği belirtilmektedir (Blehar ve ark., 1998; Teatero ve ark., 2014; Rasgon ve ark., 2003; Shivakumar ve ark., 2008; Perich ve ark., 2017). Hamilelik ve özellikle doğum sonrası dönem bipolar bozukluğu olan kadınlarda hastalığın yinelediği dönemler olarak belirtilmiştir (Viguera ve ark., 2011). Bu nedenle bipolar bozukluk tedavisinde kadınların hormonal değişikliklerinin olduğu dönemleri göz önünde bulundurmak faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde bipolar bozukluk

tanılı hastalarda adet döngüsünü ve cinsiyet hormon ve nörosteroid düzeylerini dikkate alarak kadın erkek cinsiyet farkını ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmada, bipolar bozukluk tanılı hastalarda ve sağlıklılarda, cinsiyet ve cinsiyet ilişkili hormonlarla nörobilişsel işlevler arasında bir ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır. Bipolar bozukluk hastalarında ve sağlıklılarda, adet döngüsü ve cinsiyet hormon düzeyleri dikkate alınarak nörobilişsel işlevler açısından kadın erkek cinsiyet farkını ortaya koymak mümkün olacaktır.

Sağlıklı katılımcılara sözel bellek ve mental rotasyon testlerini uygulayarak adet döngüsü ve cinsiyet hormon düzeylerini dikkate alan yapılan çalışmalar olmasına rağmen bipolar bozuklukta kadın erkek cinsiyet farkını bu bağlamda ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır.

Bipolar bozuklukta kadın erkek cinsiyet farkını ortaya koyarak cinsiyete yönelik erken tanı ve yenilikçi tedavilerin geliştirilmesi de olasıdır. Bipolar bozukluğun nörobiyolojisinde cinsiyet farklılıklarının incelenmesinin, hastalığın nörobiyolojisinin anlaşılmasına ve bipolar bozukluğun tanısında ve seyrinin takibinin izlenmesinde kullanılacak biyolojik belirteçlerin gelişmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Chen ve ark., 2014; Özerdem ve Rasgon, 2014).

1.3. Araştırmanın Soru ve Hipotezleri

Bu araştırmada bipolar bozuklukta kadındaki adet döngüsü ve ilişkili hormonlarla nörobilişsel işlevlerin nasıl etkilendiği sorusuna, kadın hastalarla kadın sağlıklı bireyleri ve böyle bir döngülenme göstermeyen hasta ve sağlıklı erkeleri karşılaştırmalı olarak, incelemek suretiyle yanıt aranmıştır. Çalışmanın hipotezleri aşağıdaki gibidir:

H1. Hasta grubunun nörobilişsel test sonuçları sağlıklı grubundakinden daha kötü, steroid hormon düzeyleri sağlıklılarınkinden farklıdır.

H2. Hasta ve sağlıklı gruplarda sözel bellek ve mental rotasyon test sonuçları cinsiyete göre farklılık gösterir.

H3. Yüksek östrojen ve progesteron salınım dönemlerinde (midluteal faz) sağlıklı kadınların, sağlıklı erkeklerinkine göre mental rotasyon test sonuçları daha kötü, sözel bellek test sonuçları daha iyidir.

H4. Düşük östrojen ve progesteron salınım dönemlerinde (erken foliküler faz) sağlıklı kadınların sözel bellek ve mental rotasyon test sonuçları sağlıklı erkeklerinkine yakın olacaktır.

H5. Düşük östrojen ve progesteron salınım dönemlerinde (erken foliküler faz yüksek östrojen salınım dönemlerine (midluteal faz) göre sağlıklı kadınların sözel bellek performansları daha kötü, mental rotasyon test performansları daha iyi olarak saptanacaktır.

H6. Bipolar bozukluk hastalarının sözel bellek ve mental rotasyon testlerindeki cinsiyet farkı sağlıklı kontrollere göre değişiklikler gösterecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk Tanımı ve Sınıflaması

Bipolar bozukluk, duygudurumda, enerjide ve günlük yapılan aktivitelerde olağandışı değişikliklerin görüldüğü (Vega P, 2011) nöropsikolojik bozukluklar, immünolojik ve fizyolojik değişiklikler ve işlevsellikteki bozulmaları da içeren bir beyin hastalığıdır (Rowland, 2018). Yükselmiş duygudurumu belirten manik dönemlerden düşük duygudurumu belirten depresif dönemlere kadar uzanan, ruh halindeki aşırı dalgalanmalar ile karakterize karmaşık bir hastalıktır. İki tanı alt tipi olduğu bilinmektedir; Bipolar I kişinin işlevselliğini etkileyen ve en az bir tam manik episod ile nitelendirilmiştir, Bipolar II ise depresyon episodlarının yanı sıra daha kısa süreli ve daha az şiddetli manik episod (hipomani olarak adlandırılır) ile nitelendirilmiştir (Gogos, 2019). Hastalık belirtilerinin olmadığı dönem ötimi (remisyon) olarak adlandırılır.

2.2. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi

Bipolar bozukluğun dünya genelinde görülme sıklığı yaklaşık %2'dir (Merikangas ve ark., 2012). Bipolar bozukluk I yaklaşık %1, bipolar bozukluk II ise yaklaşık %1.2 yaşam boyu görülme sıklığına sahiptir (B. Dell'Osso 2009; Bauer, 2005)

Bipolar bozuklukta cinsiyetin prognostik rolü ile ilgili yapılan çalışmalar tutarsızdır (B. Dell’Osso 2009). Çalışmalar bipolar bozukluğun kadın ve erkek popülasyonunda eşit oranda yaygın olduğunu belirtmektedir (Grant ve ark., 2005; Mitchell, Slade, & Andrews, 2004; Weissman ve ark., 1988, 1996; Wells ve ark., 2006). Bir çok çalışma ise bipolar II bozukluğun ve hipomaninin kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmiştir (Hendrick ve ark., 2000; Diflorio ve ark., 2010, Baldassano ve ark., 2005; Cassano ve ark., 1992; Schneck ve ark., 2008). Diğer bir yandan bazı çalışmalar bu farkı desteklememektedir (Hendrick ve ark., 2000; Rasgon ve ark., 2005).

Yapılan çalışmalar, kadınların erkeklere göre daha fazla karma belirtili mani/depresyon, daha uzun ve çok sayıda depresif episod, hızlı döngülenme, psikiyatrik veya fiziksel eştanı yaşadığını göstermektedir (Kawa ve ark., 2005, Diflorio ve ark., 2010, Miquel ve ark., 2011). Akut episodlar boyunca, belirli belirtiler cinsiyete göre değişmektedir. Kilo alma, hipersomni gibi atipik belirtiler kadın hastalarda daha fazla ortaya çıkarken (Kawa ve ark., 2005), hiperaktivite, risk alma davranışı, alkol ve madde kullanımı erkeklerde daha fazla ortaya çıkmaktadır (Vega ve ark., 2011, Bhattacharya ve ark., 2011). Bipolar bozukluğu olan kadınların erkeklere göre hipotiroidizm oranı çok daha fazla ve migren riski de yüksek iken, metabolik sendrom oranları tartışmalıdır (Diflorio ve ark., 2010; Saunders ve ark., 2014)

2.3. Bipolar Bozuklukta Nörobilişsel İşlevler

Bipolar bozuklukta ciddi bilişsel bozukluklar görülmektedir ve bu bozukluklar işlevselliği ve psikososyal alanı negatif yönde etkilemektedir. (Baune ve ark., 2013; Bora ve ark 2009; Depp ve ark., 2012; Bora ve Pantelis, 2015; Bortolato ve ark., 2015; Lee ve ark., 2014).

Çalışmalarda, psikomotor hız, dikkat, çalışma belleği, sözel bellek ve yürütücü işlevler gibi alanlarda görülen bozulmaların bipolar bozukluğun mani ve depresyon episodlarında görüldüğü (Kurtz ve Gerraty, 2009) ayrıca iyilik (ötimi) döneminde de devam ettiği gösterilmiştir (Mann-Wrobel ve ark., 2011, Arts ve ark., 2008, Torres ve ark., 2007; Burdick ve ark. 2014; Bora ve Pantelis, 2009-2015; Santos ve ark. 2014; Solé ve ark., 2017; Bourne ve ark., 2013; Srivastava ve ark., 2019). Başka çalışmalar da yürütücü işlevler, sözel ve görsel bellek, dikkat, işleme hızı gibi bilişsel alanlarda bozulmaların hem hastalığın tüm evrelerinde hem de ötimi döneminde görüldüğünü desteklemiştir (Elias ve ark., 2017, Martinez-Aran

ve ark., 2004, Miskowiak ve ark., 2018). Yapılan iki metaliz çalışmada; hastalığın ötimi döneminde çalışan bellek, dikkat kurulumunu değıştirebilme, tepki kontrolü ve sözel akıcılık alanlarının yürütücü işlevler kavramı altında en çok çalışılan ve bozulmaların görüldüğü alanlar olduğı ortaya koyulmuştur (Bourne ve ark., 2013; Torres ve ark., 2007). Bipolar bozukluk ile ilgili yapılan metaanaliz çalışmalarında sözel öğrenmenin ve yürütücü işlevlerin olası endofenotipler olduğı gösterilmiştir (Arts ve ark., 2008, Bora ve ark. 2009). Sözel bellek ve yürütücü işlev alanlarında bozulmaları gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır (Martínez-Arán ve ark., 2004; Robinson ve ark., 2006). Cullen ve ark. (2016) tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmada dikkat ve çalışan bellekte görülen bozulmaların yaygınlığının yüksek olduğı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarının görsel uzaysal tanıma belleğinde bozukluk saptandığı, yürütücü işlevlerin korunduğı gösterilmiştir (Poromaa ve ark., 2000). Yeni yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk ötimi dönemindeki hastalarda yürütücü işlevler, dikkat, sözel bellek ve öğrenme performansları sağlıklı gruba göre düşük saptanmıştır (Srivastava ve ark., 2019).

Nörobilişsel işlevlerin diğeri bir yönü de sosyal biliştir. Sosyal biliş; sosyal durumlarda kullanılan bilişsel işlevlerin alanlarını ifade eder. Diğeri insanlar ve sosyal durumlar hakkındaki bilgileri nasıl işlediğimiz, sakladığımız uyguladığımız ve diğeri insanların duygularını nasıl algıladığımız ile ilgilidir. Diğeri bir deyişle, sosyal etkileşimlerde bilişsel işlevlerin nasıl rol oynadığına odaklanır. Sosyal bilişsel yetiler, kişilerin etkili kişilerarası ve mesleki işlevselliği için oldukça önem taşımaktadır (Bora ve Özerdem, 2017). Bipolar bozuklukta var olan sosyal biliş bozukluklarının sadece hastalığın akut dönemlerinde değil ötimi dönemlerinde de devam ettiğı belirtilmiştir (Samame ve ark., 2015; Bora ve Pantelis, 2016). Sosyal biliş ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır ve çalışmalar genelde başkalarının zihinsel durumlarını anlama yeteneğı olarak geçen zihin kuramı ve duygu işleme olmak üzere iki sürece odaklanmıştır. Bir metaanaliz çalışmada zihin kuramının hem ötimi hem de semptomatik dönemde olan bipolar bozukluk hastalarında bozuk olduğı bildirilmiştir (Bora ve ark., 2015). Zihin kuramını ölçmek için Gözlerden Zihin Okuma testini kullanan bazı çalışmalar ötimik bipolar bozukluk hastalarında zihin kuramında bozukluk saptarken (Bora ve ark., 2005; Cusi ve ark., 2012; Donohoe ve ark., 2012), bazı çalışmalar ise ötimik bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontroller arasında bir fark bulamamıştır (Ibanez ve ark., 2012; Purcell ve ark., 2013; Robinson, 2010; Shamay-Tsoory ve ark., 2009; Thaler ve ark., 2013). Gözlerden zihin okuma testi ve ima testinin kullanıldığı başka bir çalışmada ise ötimik bipolar

bozukluk hastaları sağlıklı gruptan daha düşük puan almıştır (Bora ve ark., 2016). Duygusal zekanın değerlendirildiği bir çalışmada ise hem bipolar bozukluk hasta grubunda hem de sağlıklı grupta erkek cinsiyet düşük duygusal zeka yeteneği ile ilişkili görünmektedir (Varo ve ark., 2019).

2.3.1 Bipolar Bozuklukta Cinsiyet Açısından Nörobilişsel İşlevler

Bipolar bozuklukta sözel bellek ciddi ve sabit bir şekilde bozulmaya uğrayan alanlardan birisidir (Arts ve ark., 2008; Bourne ve ark., 2013; Kurtz ve Gerraty, 2009; Robinson ve ark., 2006; Torres, Boudreau, & Lantham, 2007). Sözel bellek alanındaki bozulmanın bipolar bozukluk hastalarının mesleki, sosyal, genel (global) işlevsellik alanlarında bozulmalar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Burdick, Goldberg, & Harrow, 2010; Torres ve ark., 2011; Wingo, Harvey, & Baldessarini, 2009; Altschuler ve ark., 2008; Martínez-Arán, Vieta, Colom, ve ark., 2004; Martínez-Arán, Vieta, Reinares, ve ark., 2004; Martínez-Arán ve ark., 2007). Sözel belleğin de değerlendirildiği bir çalışmada bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontroller arasında bir fark bulunmasa da; hem hasta hem de sağlıklı grupta kadın katılımcılar sözel bellek testinde erkek katılımcılardan daha iyi performans göstermiştir (Dalkner ve ark., 2019).

Uzamsal biliş mental rotasyon, uzamsal navigasyon, uzamsal çalışan bellek gibi çok çeşitli görevleri içeren karmaşık ve çok yönlü süreçlerden oluşur (Behrmann ve Shomstein, 2009). Nesnelerin yönünü ve derinlikteki konumunu belirleme, nesneler arasındaki geometrik ilişkiyi değerlendirme gibi yetenekleri de içerir (Colby CL, 2009). Mental rotasyon iki veya üç boyutlu bir nesnenin uzaydaki pozisyonu ve hareketini kişilerin zihinde canlandırabilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Kızıltan ve ark., 2013). Bipolar bozukluk hastalarında mental rotasyon paradigmasını inceleyen bir çalışmada tepki verme süresinin sağlıklı gönüllülerden daha uzun olduğu ve testin tamamı için doğruluk oranının anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (Chrobak ve ark., 2018).

Bipolar bozukluk literatüründe cinsiyetin bilişsel işlevlere olan etkileri büyük ölçüde keşfedilmemiştir. Buna rağmen, bipolar bozuklukta klinik özelliklerin yanı sıra nörobilişsel işlev performansında da cinsiyet faktöründen etkilendiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Barrett ve ark., 2008; Gogos ve ark., 2010; Bücker ve ark., 2014, Carrus ve ark., 2010; Vaskinn A. ve ark., 2011).

Bipolar bozuklukta nöropsikolojik performansta cinsiyet farkına bakılan çalışmalarda sözel bellek, kategorik akıcılık, işleme hızı, çalışan bellek, uzamsal çalışan bellek, anlık bellek alanlarında kadınların erkeklerden daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir (Barrett ve ark., 2008, Carrus ve ark., 2010, Vaskinn A. ve ark., 2011). Gogos ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada şekil kopyalama testinde sağlıklı kontrol grubundaki kadın ve erkekler aynı performansa sahip iken, bipolar bozukluk tanılı kadınlar bipolar bozukluk tanılı erkeklerden daha yüksek performans göstermiştir (Gogos ve ark., 2010). Bipolar bozukluk hastalarında uzamsal çalışan bellek, planlama ve sözel akıcılığın ölçüldüğü ve cinsiyetin etkisine bakıldığı bir çalışmada hasta grupta kadın ve erkeklerin performansları neredeyse aynı olsa da, erkek hastalar semantik sözel akıcılık testinde kadın hastalardan daha kötü performans gösterirken, planlama becerisini değerlendiren testte ise daha iyi performans göstermiştir. Bu çalışmada hasta grubu uzamsal aralık, uzamsal çalışan bellek, iz sürme testi ve sözel bellek testlerinde sağlıklı kontrollerden daha kötü sonuçlar almıştır (Suwalska ve Aojko, 2014).

Görsel uzamsal bellek ve yürütücü işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada sağlıklı grupta uzamsal tanıma belleği testinde erkek katılımcılar kadın katılımcılardan daha iyi performans gösterirken bipolar bozukluk hastalarında bu cinsiyet farkına rastlanmamıştır (Tournikioti ve ark., 2018). Bu çalışmada sağlıklı katılımcılarda görülen cinsiyet farkının hasta grupta farklılaştığı bildirilmiştir.

2.4. Bipolar Bozuklukta Steroid Hormonlar

Bipolar bozukluk tanısı almış kadınlarda adet döngü bozuklukları bildirilmiştir (Rasgon ve ark., 2003; Rasgon ve ark., 2005). Hormonal dalgalanmaların olduğu üreme ile ilgili yaşam döngüsü olaylarının (adet dönemi, hamilelik, menapoz) özellikle de hormon seviyelerindeki azalmanın bipolar bozukluğun seyrini etkileyebileceğine dair kanıtların olduğu çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Blehar ve ark., 1998; Teatero ve ark., 2014; Rasgon ve ark., 2003; Shivakumar ve ark., 2008; Perich ve ark., 2017). Bipolar bozukluk tanısı olan kadınların %40-65'i adet dönemi öncesi duygudurum değişiklikleri bildirmiştir (Blehar ve ark., 1998; Teatero ve ark., 2014) ve bu dönemde duygudurum değişikliği yaşayan kadınların doğum sonrası hastalığın tekrar etme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (Perich ve ark., 2017). Adet döngüsünün luteal evresi diğer evrelere göre daha fazla manik/depresif semptomlarla ilişkilendirilmiştir (Rasgon ve ark., 2003; Shivakumar ve ark., 2008).

Bu klinik kanıtlar kadınlardaki gonadal hormonlardaki dalgalanmaları kapsarken, bildiğimiz kadarıyla bipolar bozukluk tanılı hastaların cinsiyet ilişkili ve steroid hormon düzeyleri ile ilgili çok fazla araştırma bulunmamaktadır.

Bipolar bozukluğun depresyon döneminde hastaların testosteron seviyesinin ölçüldüğü bir çalışmada; testosteron seviyesi erkek hastalarda kontrol grubundaki erkeklerden daha düşük düzeyde saptanmıştır. Hasta kadınların ise kontrol grubundaki kadınlardan daha yüksek düzeyde testosteron seviyesine sahip olduğu bildirilmiştir (Wooderson ve ark., 2015). Depresyon veya karma dönemde olan bipolar bozukluk hastaları ile yapılan bir çalışmada ise erkeklerin testosteron seviyesi kadınlardan daha yüksek seviyede bulunmuştur (Sher ve ark., 2012).

Ötimik bipolar bozukluk tanılı kadın hastalar ile yapılan bir çalışmada hastaların sağlıklı kontrollere göre dolaşımdaki progesteron ve allopregnanolonun (ancak kortizol konsantrasyonlarının değil) adet döngüsünün luteal evresi sırasında arttığını bildirmiştir (Hardoy ve ark., 2006). Yapılan iki çalışmada ise bipolar bozukluk hastalarının adet döngüsünün foliküler ve midluteal fazlarında progesteron ve estradiol seviyelerinin sağlıklılardan farklı olmadığı belirtilmiştir (Karadağ ve ark., 2004; Wieck ve ark., 2003).

Hormonlardan dehidroepiandrosteronun (DHEA) duygu ifade etme ve saldırganlığı düzenlemede rolü olduğu söylenmektedir (Wolkowitz ve ark. , 2001). Mental bozukluklarla ilişkili glutamat reseptörler, katekolaminler, nörojenez, nörolojik korunma, anti-inflamatuvar özellikler gibi nörobiyolojik düzenekler üzerindeki düzenleyici rolü nedeniyle DHEA depresyon ile ilişkilendirilmiştir (Maninger ve ark., 2009). Distimik bozukluğu olan hastalarda serum DHEA-S düzeyleri düşük bulunurken (Markianos ve ark., 2007), DHEA düzeylerindeki artışın manik belirtileri tetiklediği gözlemlenmiştir (Kline ve Jaggers, 1999, Markowitz ve ark., 1999). Bipolar bozukluk tip II tanılı hastalarda, DHEA, DHEA-S ve pregnenolon düzeylerinin klinik belirtiler ve nörobilişsel işlevlerle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, serum DHEA-S düzeyi ile sözel bellek ve nöropsikolojik performans arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır. Fakat, bipolar bozukluk tip II hastaları ve sağlıklı kontroller arasında DHEA, DHEA-S ve serum pregnenolon düzeyleri arasında bir fark bulunamamıştır (Yu Lee ve ark., 2016). Bir postmortem çalışmada ise, bipolar bozukluk tanılı hastalarda DHEA ve pregnenolon düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır (Marx ve ark.,

2006). Ayrıca, serum DHEA-S düzeyi mani şiddetiyle de ters ilişkili olarak bulunmuştur. Düşük DHEA-S düzeyi daha şiddetli manik belirtilerle ilişkili olarak gözlemlenmiştir (Yu Lee ve ark., 2016).

2.4.1 Nörobilişsel işlevlerin steroid hormonlar ile ilişkisi

Sözel yetiler ve uzamsal yetenek cinsiyet farkı ile ilgili olarak en çok çalışılan iki kavram olmuştur. Uzamsal yeteneğin değerlendirmesinde yaygın olarak mental rotasyon parametresi kullanılmaktadır ve çok sık kullanılan mental rotasyon testinin kadın erkek cinsiyet farkını tutarlı bir biçimde ortaya koyduğu belirtilmektedir (Andreano ve Cahill, 2009). Sağlıklı kadınlar ve erkeklerle yapılan çalışmalarda, kadınların erkeklere göre sözel bellek ve sözel akıcılık ile ilgili olan görev alanlarında (Andreano ve Cahill, 2009; Yonker ve ark., 2003; Kimura ve Seal 2003; Yonker ve ark., 2003), erkeklerin ise kadınlara göre uzamsal yetenek ile ilgili görev alanlarında daha başarılı olduğu ortaya çıkmıştır (Kimura, 1996, Sundermann, 2016). Yapılan çalışmalarda uzamsal yeteneklerde erkeklerin iyi olduğu daha tutarlı olsa da; kadınların sözel yetilerde daha iyi olduğu konusu ise tartışmalıdır (Maccoby ve Jacklin, 1974; Hyde ve Linn, 1988; Kimura, 2002; Andreano ve Cahill, 2009).

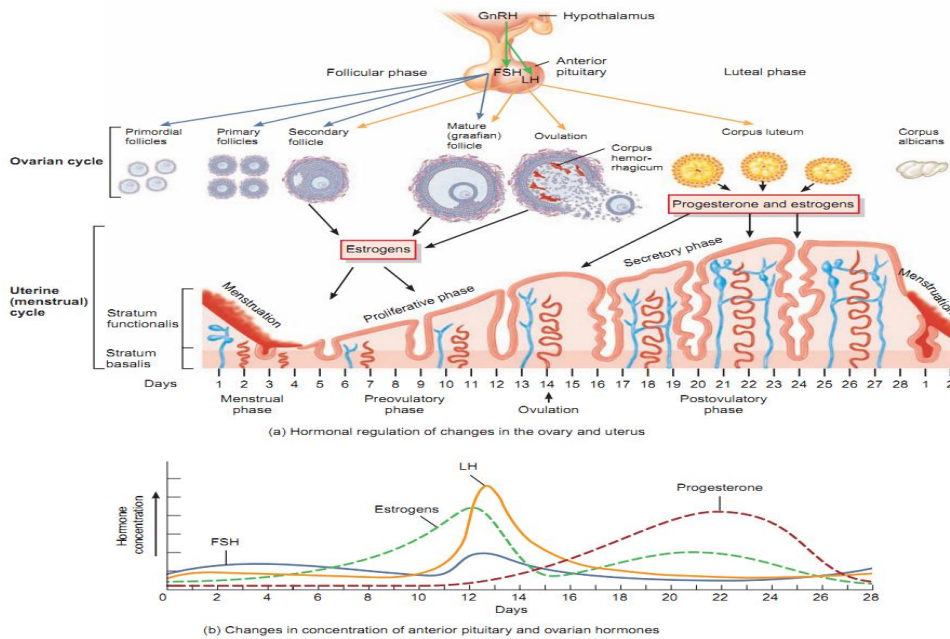
İki cinsiyet arasında görülen farklılıkların seks hormonları ile ilişkili olabileceği düşünülmesi üzerine seks hormonlarının bilişsel işlevlerle ilişkisi araştırılmıştır. Kişilere dışarıdan cinsiyet hormonu verme yöntemiyle araştırmalar da cinsiyet hormonu ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi destekler kanıtlar sunmuştur (Pintzkaa ve ark., 2016, Baskaran ve ark., 2017). Sağlıklı kadınlara testosteron enjekte edilerek yapılan bir çalışmada, testosteron hormonu enjekte edilen kadınların plasebo grubuna göre görsel bir çevrede doğru yönü bulma ve mental rotasyon testinde daha başarılı olduğu bulunmuştur (Pintzkaa ve ark., 2016). Başka bir çalışmada ise, oligomenoresi ya da amenoresi olan sporculara östrojen tamamlayıcı tedavi yapılarak bilişsel işlevleri değerlendirilmiştir (Baskaran ve ark., 2017). Karşılaştırma amacıyla yine sporcu olan östrojen tedavisi almayan bir grup dahil edilmiştir. Sporcuların çalışmanın başında ve altı ay sonra sözel bellek ve yürütücü işlevlerine bakılmıştır. Sonuç olarak, altı aylık östrojen tamamlayıcı tedaviden sonra tedavi alan grubun almayan gruba göre sözel bellek ve yürütücü işlevlerinde ilerleme gözlemlenmiştir (Baskaran ve ark., 2017). Bu çalışmaya göre östrojenin bilişsel işlevler üzerinde pozitif bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar ise östrojenin bilişsel işlevler üzerine az etkisi olduğu veya hiç etkisi olmadığı yönündedir (Almeida ve ark., 2006; Espeland ve ark., 2004; Lethaby ve

ark., 2008; Resnick ve ark.,2006; Yaffe ve ark., 2006). Bu farklı sonucun sağlık durumu, yaş, eğitim, tedavinin dozu ve süresi, sosyo-ekonomik statü gibi faktörlere bağlı olabileceği düşünülmüştür (Bartholomeusz ve ark., 2008). Şizofreni hastalarında cinsiyetin, adet döngüsünün ve endojen hormonlarının kognisyon üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; kadın hastalar sözel öğrenme ve bellek testlerinde erkek hastalardan daha başarılı olurken, erkek hastalar ise görsel-uzamsal beceri testinde kadın hastalardan daha başarılı olmuştur. Ancak test performansları adet döngüsüne göre değişiklik göstermemiştir (Rubin ve ark., 2015).

Cinsiyet hormon düzeylerinin belirgin olarak değişkenlik gösterdiği dönemlerde bilişsel işlevleri inceleyen araştırmalar, bilişsel beceriler ve cinsiyet hormonları arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkı sunmaktadır (Pompili ve ark., 2012, Brett veBaxendale, 2001, Piccardive ark., 2013, 2014, Berent-Spillsonve ark., 2012). Adet döngüsü, menstrual (adet kanaması), folliküler, ovulasyon ve luteal dönemlerden oluşur ve süresi 21-35 gün arasında değişir (Widmaier ve ark., 2010). Progesteron folliküler dönemde en düşük seviyededir (0.3–2 nM) ve midluteal dönemde en yüksek yoğunluğa (20–55 nM) ulaşır (Havlíková ve ark., 2006; Mumford ve ark., 2010. Estradiol folliküler dönemin başlarında düşük seviyelerdedir (75–270 pM) ve midluteal dönemde en yüksek yoğunluğa (270–760 pM) ulaşır (Stricker ve ark., 2006) (Şekil 1). Adet döngüsü boyunca cinsiyet hormon düzeylerinde görülen değişikliklerin bilişsel işlevlere etki gösterebileceği düşünülmektedir (Hausmann ve ark., 2000; Scheuringer ve Pletzer, 2017; Dadin ve ark., 2009; Maki ve ark., 2002; Hampson ve ark., 2014).

Çalışmalar özellikle düşük estradiol ve progesteron düzeyinin olduğu erken foliküler dönem; yüksek estradiol ve progesteron düzeyinin olduğu midluteal döneme odaklanmıştır. Çünkü iki dönem karşılaştırıldığında estradiol ve progesteron seviyeleri oldukça büyük farka sahiptir. Kadın hormonlarında özellikle estradiolde görülen artışın, kadınların daha iyi olduğu testlerde (sözel bellek testleri) performanslarını arttırdığı ancak erkeklerin daha iyi olduğu testlerde (mental rotasyon testi) ise performanslarını düşürdüğü gözlemlenmiştir (Hampson, 1990). Adet döngüsünün sözel bellek ve akıcılık ile ilişkisini araştıran çalışmaların en etkili hipotezi yüksek estradiol seviyesinin görüldüğü midluteal dönemde kadınların bu tür görevlerde daha iyi olması beklenmesidir. Bazı çalışmalar kadınların düşük estradiol düzeyinin görüldüğü erken foliküler dönemde mental rotasyon testinde artmış performans

gözlemlerken (Hausmann ve ark., 2000; Maki ve ark., 2002; Courvoisier ve ark., 2013; Hampson ve ark., 2014; Mäntylä, 2013; Šimić ve Santini, 2012) diğer çalışmalar bu bulguyu desteklememektedir (Gordon ve Lee, 1993; Epting ve Overman, 1998; Halari ve ark., 2005; Schoning ve ark., 2007; Mordecai ve ark., 2008; Kozaki ve Yasukouchi, 2009; Griksiene ve Ruksenas, 2011). Kadınların mental rotasyon test performansı midluteal döneme göre erken foliküler dönemde daha yüksek saptanmıştır (Hausmann ve ark., 2000; Maki ve ark., 2002). Erkeklerin uzamsal yeteneklerde kadınlara göre daha başarılı olmasının sebebi ise yüksek testosteron seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (Hausmann ve ark., 2009, Mueller ve ark., 2008). Testosteron hormonu uzamsal performansı iyi yönde etkilemektedir (Yang ve ark., 2007, Hausmann ve ark., 2000, 2009, Mueller ve ark., 2008). Ancak testosteron ve uzamsal yetenekler arasında ilişki saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır. (McKeever ve ark., 1987; Puts ve ark., 2010). Ayrıca, yüksek testosteron seviyesinin kadınlarda da mental rotasyon testinde performanslarını iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Barry ve ark., 2013). Steroid hormon ölçüm yöntemlerindeki ilerlemelerle birlikte, adet döngüsüyle ilgili çalışmalarda son yıllarda sayıca artmıştır (Poromaa ve Gingnell, 2014). Bildiğimiz kadarıyla literatürde bipolar bozukluk tanımlı hastalarda adet döngüsünün, cinsiyet hormon ve steroid düzeylerinin nörobilişsel işlevler açısından kadın erkek cinsiyet farkını ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır.



Şekil 1. Yumurtalık ve rahimdeki hormonal değişiklikler (Tortora ve Derrickson, 2014)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma, iki farklı gruptan (hasta ve kontrol grubu) iki farklı zamanda iki örneklemin çekildiği olgu izlem ve olgu kontrol olarak tasarlanmıştır. İki farklı örneklemden elde edilen bulgular sonuç değişkeni için bir arada analiz edilmiştir.

Araştırma iki aşamadan oluşmuştur. Kadın katılımcılar adet döngüleri dikkate alınarak hem erken foliküler ve hem de midluteal fazda kan örneği verip nöropsikolojik testleri tamamlamışlardır. Erkek katılımcılar da iki kez çalışmaya katkı koymuşlardır.

Hastaların %42,1'inin (s=22), sağlıklı gönüllülerin %58,9'unun (s=16) izlem görüşmeleri yapılmıştır. Hastaların %37'si (s=10), sağlıklı gönüllülerin %63'ü (s=17) izlemiden kendi istekleri ile çıkmıştır. İzlem döneminde 2 hasta depresif epizod, 1 hasta hipomanik epizod geçirmesi nedeniyle izlemiden dışlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Biyokimya AD işbirliği ile gerçekleştirilmiştir. Araştırma 27/02/2018- 30/05/2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Araştırmanın evrenini Dokuz Eylül Psikiyatri AD psikiyatri kliniğine başvuran bipolar bozukluk Tip I/II tanı ölçütlerini sahip 6 aydır ötimi ölçütlerini karşılayan hastalar ve hastalar ile sayı, yaş, cinsiyet, eğitim bakımından eşleştirilmiş Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çalışan ve aynı hastanenin diğer polikliniklere gelen hasta yakınları oluşturmuştur.

Yapılan güç analizinde (Dhand ve Khatkar, 2014) mental rotasyon testi dikkate alındığında (Hausmann, 2000) ve kadın katılımcılarda yüksek ve düşük östrojen düzeyi dönemleri arasındaki ölçüm farkını (Hausmann, 2000) %80 güç, 0.05 anlamlılık düzeyi ile saptayabilmek için her bir grupta 25 kadın katılımcının (toplamda 50 kadın) yeterli olacağı belirlendi. %10'luk bir olası veri kaybı dikkate alındığında çalışmaya 56 kadın (28 hasta, 28 sağlıklı), 56 erkek (28 hasta, 28 sağlıklı) alınması planlanmıştır. Ancak hedeflenen katılımcı

sayısına ulaşamamıştır ve çalışmamıza 44 bipolar bozukluk hastası (17 kadın, 27 erkek), 28 sağlıklı gönüllü (14 kadın, 14 erkek) alınmıştır. Kadın katılımcıların çalışma kriterlere göre araştırmaya katılmalara gereken fazda takiplerini kaçırmış olmasından dolayı 9 kadın hasta, 7 sağlıklı kontrol takibi yapılmıştır.

3.3.1. Çalışmaya alınma ölçütleri

Çalışma için yazılı onam verebilen, en az ilkokul mezunu olan, SCID-I görüşmesiyle Bipolar Bozukluk Tip I veya Tip II tanısı almış 18-45 yaş aralığında, kadınlar ise düzenli adet döngüsüne sahip, en az altı aydır ötimik durumda olan hastalar, ve gene SCID-I görüşmesi ile herhangi bir psikiyatrik tanı olmadığı saptanmış ve hiç psikiyatrik tedavi görmemiş, birinci derecede akrabalarında eksen 1 psikiyatrik tanı öyküsü bulunmayan, kadınlar ise düzenli adet döngüsüne sahip (21-35 gün), muayene sonunda dışlanma ölçütlerinden herhangi bir ölçüte sahip olmadığı tespit edilmiş, hasta grubuyla aynı sayıda ve yaş diliminde yer alan sağlıklı bireyler araştırmaya dahil edilmiştir.

3.3.2. Çalışmadan dışlanma ölçütleri

Bilinen dekompanse sistemik bir tıbbi hastalık, diabetes mellitus, romatolojik bir hastalık, aktif enfeksiyon ya da ciddi bir nörolojik hastalığın bulunması, rutin laboratuvar bulgularında ciddi bozukluklar olması, yaşam boyu mental retardasyon, herhangi bir eksen bir psikiyatrik hastalık, bilişsel işlevleri etkileyen durumlar (deliryum, demans, epilepsi vb.) olması, doğum kontrol hapı kullanma, gebelik, emzirme, postpartum dönem, perimenapozal/menapozal dönemde olma, polikistik Over Sendromu (PKOS) (androjen excess society kriterlerine göre) olması yaşam boyu herhangi bir eksen bir psikiyatrik hastalık ya da alkol ve madde kullanım bozukluğu tanısı almış olan bireylerde bir yıldan kısa süredir remisyonda olmak araştırmadan dışlanma nedenleridir.

3.3.3. Çalışmadan çıkarılma ölçütleri

Gönüllünün kendisinin araştırmadan ayrılmak istemesi, çalışma izlem şemasının gereklerini yerine getirmemesi, çalışma programını aksatması, izlem sırasında tedavi gerektirecek sistemik bir tıbbi hastalığın, diyabetes mellitus, romatolojik bir hastalık, aktif enfeksiyon ya da ciddi bir nörolojik hastalığın ortaya çıkması araştırmadan çıkarılma sebepleri olarak tanımlanmıştır.

3.3.4. Araştırmanın çalışma grupları

Çalışmamıza 72 (44 bipolar bozukluk hastası, 28 sağlıklı gönüllü) katılımcı dahil edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerden 1 kişi doğum kontrol hapı kullanımı, 1 kişi nörobilişsel testleri sürdüremediği için dışlanmıştır. Bipolar bozukluk hastalarından 1 kişi adet düzensizliği, 1 kişi şizoaftif bozukluk tanısı, 1 kişi ek anksiyete bozukluğu tanısı nedeniyle dışlanmıştır.

3.4. Çalışma Materyali

Katılımcılardan sabah 10:00/12:00 saatleri arasında aç karna kan alımı yapılmıştır. Kan örnekleri (20 cc) antikoagülan içermeyen düz tüplere alınmıştır. Araştırma kapsamında bipolar bozukluk hastalarının nörosteroid seviyelerine de bakılmıştır.

3.5. Araştırmanın değişkenleri:

Araştırmanın bağımlı değişkeni her iki dönem için de aynı olup, nörobilişsel/davranışsal performans puanlarıdır. Nörobilişsel durum nöropsikolojik test bataryası ile ölçülmüştür. Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon testi cinsiyet farkını ortaya koymak için kullanılmıştır. Bu testler aşağıda veri toplama bölümünde ayrıntılandırılmıştır.

Araştırmanın temel bağımsız değişkeni, cinsiyettir. Cinsiyet kategorik olarak ve cinsiyet hormon düzeylerinin etkisi ile de incelenecektir. Diğer bağımsız değişkenler: bipolar bozukluk tanısı, yaş ve eğitim düzeyidir.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Klinik Değerlendirme Ölçümleri:

1. SCID-I (DSM-IV-TR Eksen I İçin Yapılandırılmış Tanısal Görüşme): First ve arkadaşları tarafından DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmedir. SCID-I tanısal değerlendirmenin standart biçimde uygulandığını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir (First ve ark., 2002).

2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, 17 maddelik versiyonu (HDÖ-17):1960'da Hamilton tarafından daha önceden depresif tipli affektif bozukluk tanısı almış hastalarda kullanım için geliştirilmiştir (Hamilton, 1960). Depresif belirtileri araştıran 17 itemli, klinisyenin değerlendirdiği ve depresif belirtileri olan kişilerde uygulandığı bir ölçektir. En yüksek 53 puan alınan ölçekte, maddeler 0-4 ve 0-2 arasında işaretlenir. Ortalama 15 dakikalık bir uygulama süresi vardır (Kılınç ve ark., 2011). Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Akdemir ve ark. Tarafından 1996 yılında yapılmıştır.

3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ): 1978 yılında Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yöneliktir. YMÖ 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi içeren bir ölçektir. 7 madde beşli Likert tipinde 4 madde ise 9'lu Likert tipindedir. Belirtiler son 1 hafta dikkate alınarak değerlendirilir. Her bir maddeden elde edilen puanların toplamı ölçek toplam puanını oluşturur. Türkçe'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2001 yılında Karadağ ve ark. tarafından yayınlanmıştır (Karadağ ve ark., 2001).

4. Beck Depresyon Ölçeği: Beck Depresyon Ölçeği karamsarlık, başarısızlık duygusu, doyum almama, suçluluk duyguları, huzursuzluk, yorgunluk, iştah azalması, kararsızlık, uyku bozukluğu, sosyal çekilme gibi depresif belirtilere ilişkin 21 maddeden oluşmaktadır. Her madde depresyona özgü bir davranışı belirleyen dört dereceli kendini değerlendirme ifadesini içermektedir (Tegin, 1980).

5. Öz bildirim ölçeği. Empati Ölçeği (EÖ): Baron-Cohen ve Wheelwright tarafından (2004) geliştirilmiş, Bora ve Baysan tarafından Türkçe geçerlik, güvenilirlik çalışması 2009 yılında yapılmıştır. Empatiyi ölçen 40 soru ve çeldirici özellikte 20 soruyu içeren bir özbildirim ölçeğidir.

6. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu (WHOQOL-BREF-TR): Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçeği DSÖ tarafından geliştirmiş, Eser ve arkadaşları (1999) tarafından geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır. Ölçeğin uzun (WHOQOL-100) ve kısa (WHOQOL-27) formu olmak üzere iki sürümü vardır. Ölçek bedensel, ruhsal, sosyal ve çevresel iyilik hallerini ölçmekte ve 26 sorudan oluşmaktadır. Her bir alan, birbirinden bağımsız olarak kendi alanındaki yaşam kalitesini ifade ettiği için, alan

puanları 4-20 arasında hesaplanmaktadır. Puan arttıkça yaşam kalitesi artmaktadır (Eser ve ark., 1999).

7. Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ): Toplam 14 maddeden oluşan ölçek kişinin hayatındaki birtakım durumların ne derece stresli algılandığını ölçmek için tasarlanmıştır. Yüksek puan kişinin stres algısının fazlalığına işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Eskin ve ark. (2013) tarafından yapılmıştır.

8. Hipomani Soru Listesi-32-Yenilenmiş Sürümü: Hipomani Soru Listesi-32, 32 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Öncelikle bir maddede genel duygudurumu soran 7-Likert tipi genel değerlendirme sonrası, bireyin duygudurum belirtilerini “taşkınlık/enerji artışı” ve “riskli davranışlar/dürtüsellik” adlı iki boyutta toplam 32 evet-hayır biçiminde soruyla araştıran form söz konusudur. Ölçeğin Türkçe geçerlik, güvenirlik çalışması Vahip ve ark. (2016) tarafından yapılmıştır.

9. Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II: Walker ve ark. (1987) tarafından geliştirilen ölçek 1996 yılında yeniden revize edilerek Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II olarak adlandırılmıştır (Walker ve ark., 1987) Ölçek 52 maddedir ve altı faktörden (sağlık sorumluluğu, fiziksel aktivite, beslenme, manevi gelişim, kişilerarası ilişkiler ve stres yönetimi) oluşmaktadır. Ölçeğin tamamından alınabilecek en düşük puan 52, en yüksek puan 208’dir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması, Bahar ve ark. (2008) yılında yapılmıştır.

3.6.2. Nörobilişsel Değerlendirme

Tüm katılımcılara yürütücü işlevler, dikkat ve işlem hızı, sözel öğrenme ve bellek, görsel-mekânsal bellek, uzamsal yetenek alanlarını değerlendiren nörobilişsel testler uygulanmıştır.

1. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test): Rey (1964) tarafından sözel öğrenme ve belleği değerlendirmek için geliştirilmiştir. Türkçe Formu Genç-Açıkgöz ve Karakaş (1996 a,b) tarafından hazırlanmıştır. Kısa süreli işitsel-sözel hafıza, öğrenme hızı, öğrenme stratejileri, geriye ve ileriye dönük enterferans, bilginin saklanması, öğrenme ve geri çağırma arasındaki farklar gibi çeşitli işlevleri değerlendirir. Katılımcılara 15 farklı kelimedenden oluşan bir liste beş kez okunur ve her seferinde katılımcının belleğine kaydettiği sözcükleri söylemesi istenir. Daha sonra 15 kelimedenden oluşan farklı bir liste bir kez

okunur ve katılımcıdan yeni listeden belleğine kaydettiği sözcükleri söylemesi istenir. Hemen ardından, katılımcıdan okunan ilk kelime listesinden hatırlayabildiği kelimeler sorulur. 20 dakikalık bir bekleme süresinin ardından, katılımcıdan okunan ilk kelime listesinin tekrar hatırlanması istenmektedir. Katılımcı listenin tamamını hatırlamadığında, tanıma listesine geçilmektedir ve bu gördüğü kelimelerden ilk listede okunan 15 kelimedenden belleğinde kaydettiklerini işaretlemesi beklenmektedir.

2. Mental Rotasyon Testi (Revised Vandenberg&Kuse Mental Rotation Test): Uzamsal beceriyi ölçmek için Vandenberg ve Kuse (1978) tarafından geliştirilmiştir. Uzamsal yeteneğin değerlendirmesinde yaygın olarak mental rotasyon parametresi kullanılmaktadır. Mental rotasyon iki veya üç boyutlu bir nesnenin uzaydaki pozisyonu ve hareketini kişilerin zihinde canlandırabilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Kızıltan ve ark., 2013). Test üç boyutlu küp figürlerini içeren 24 sorudan oluşmaktadır. Her soruda solda hedef figür sağda ise dört adet uyaran figür bulunmaktadır. Uyaran figürlerden ikisi hedef figürün döndürülmüş versiyonudur ve katılımcılardan hedef figürün döndürülmüş iki versiyonunu da bulması istenir. Katılımcılara ilk 12 soru için dört dakika süre verilmektedir. Aynı yönerge kalan 12 soru için de geçerlidir. Bu çalışmada testin MRT-A ve MRT-B olmak üzere aynı zorlukta olan iki paralel versiyonunun kalem-kağıt formu kullanılmıştır. İki versiyon aynı maddelerin farklı sırada diziminden oluşmuştur.

3. Görsel Kopyalama (Visual reproduction): Görsel belleği değerlendiren test Wechsler (1945) tarafından geliştirilmiştir (Wechsler, 1945) ve daha sonra yeniden düzenlenmiştir (Wechsler, 1987). Üzerinde şekiller olan dört kartı içeren bir testtir. Üç kart tek şekil, bir kart ise iki şekilden oluşur. Üzerinde tek şeklin bulunduğu her kart 10 saniye, iki şeklin bulunduğu kart ise 15 saniye gösterilir. Katılımcıya kart süre boyunca gösterilir ve kaldırıldıktan hemen sonra belleğinde kalan şekli kağıda çizmesi istenir. Her bir kart için aynı işlem uygulanır. 20 dakika sonra tekrar belleğinde kalan şekilleri kağıda çizmesi istenir.

4. Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test): Test ilk olarak Grant ve Berg (1948) tarafından geliştirilmiştir. Heaton (1981) ise teste bugünkü son halini vermiştir. Frontal bölge işlevleri ile ilişkili bir nöropsikolojik test olduğu gösterilmiştir. Soyut irdeleme, kavram oluşturma (Milner, 1963), perseverasyon, kural uygulama (Stuss ve Levine, 1984), kavramsal irdeleme, dikkat ve konsantrasyon, dikkatin boyut dışı kayması (Barcelo, Munoz-Cespedes, Pozo, ve Rubia, 1997), özellik belirleme, kural öğrenme (Perrine, 1993) gibi

kavramları ölçmektedir. 128 geometrik desenli karttan oluşmaktadır. Katılımcılardan kartları farklı kriterlere göre sınıflandırması istenir. Her kartı sınıflandırmanın üç farklı yolu vardır ve tek geri bildirim, kartı yerleştirdiği yerin doğru veya yanlış olduğudur. Bir kart, sembollerinin rengine, sembollerin şekline veya her karttaki şekil sayısına göre sınıflandırılabilir. Sınıflandırma kuralı her 10 kartta bir değişir ve, kural değiştiğinde katılımcının yeni bir kurala geçmesi beklenir. Test, katılımcıların değişen kurallara ne kadar iyi adapte olabileceğini ölçer. Artarda doğru eşleştirilen her 10 kart tamamlanmış bir kategori sayılır. Altı kategori ya da 128 kart tamamlanınca test sona erer. Çalışmada testin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır.

5. Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test): Sayı dizisi testi kısa süreli sözel bellek ölçümlerinde en çok kullanılan nöropsikolojik testlerden birisidir (Richardson, 2007). WAIS-R 'ın (Wechsler Yetişkinler için Zeka Testi-Revize edilmiş, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) ölçeklerinden birisidir (Wechsler, 1997a, 1997b). İleriye doğru sayı dizisi ve geriye doğru sayı dizisi olmak üzere iki bölümden oluşur. İlk bölümde katılımcıdan söylenen sayıları aynı sırada tekrar etmesi istenir, ikinci bölümde ise söylenen sayıları ters sırada tekrar etmesi istenir. Her iki bölümde de katılımcının art arda doğru söylediği iki diziden sonra söylenen sayıların basamakları aşamalı olarak artar. Aynı uzunlukta iki sayı dizisi yanlış yanıtladığında test sona erer.

6. Stroop Renk Kelime Testi (Stroop Color Word Test): 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir. Bilişsel enterferansı ketleme yeteneğini, seçici dikkati ve bilgi işleme hızını ölçer (Eşsizoglu ve ark., 2017; Scarpina ve Tagini, 2017). Test üç bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde katılımcıdan renkli kutuların renklerini sırasıyla söylemesi istenir. İkinci bölümde renkli olarak yazılmış kelimeleri sırasıyla okuması istenir. Üçüncü bölümde ise aynı listeyi kelime isimlerini göz ardı ederek kelimenin yazılmış olduğu renkleri sırasıyla söylemesi istenir. Her bölümde katılımcıya olabildiğince hızlı olması söylenir. Her aşamanın bitirilme süresi değerlendirilir.

7. İz Sürme Testi (Trail Making Test): Yürütücü işlevlerin hızlı ve kolay bir değerlendirmesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001; Lezak, 1995; Reitan ve Wolfson, 1993). İz Sürme Testi iki bölümden oluşur. A formunda katılımcıdan daire içine alınmış ve 1-25 arası karışık halde bulunan sayıları kalemlerini hiç kaldırmadan sıra ile olabildiğinde hızlı birleştirmeleri istenir. B formunda sayılar ve harfler bulunmaktadır. Katılımcıdan sayısal ve alfabetik sırayı takip ederek bir sayı bir harf olacak

şekilde olabildiğinde hızlı birleştirmeleri istenir (örneğin; 1, A, 2, B, 3, C vb.). Bu çalışmada A ve B formu için ayrı olarak elde edilen süreler değerlendirilmiştir.

8. Kategorik Akıcılık Testi (Category Fluency): Yaygın olarak kullanılan sözel akıcılık testlerinden biridir. Dil becerilerini ve yürütücü işlevleri değerlendirir (Robinson ve ark., 2006). Katılımcılardan “hayvan”, “meyve” ya da “nesne” ismi sayması istenir. Bu çalışmada sadece hayvan kategorisi kullanılmıştır. Katılımcıdan 60 saniye içerisinde mümkün olduğunca çok hayvan ismini söylemesi istenir. Toplam hayvan ismi sayısı değerlendirilir.

9. Sayı Sembol Testi (Digit Symbol): Bu test WAIS-R’nin bir alt ölçeklerinden birisidir (Wechsler, 1987). Dikkati, bilişsel esnekliği, psikomotor ve mental hızı ölçer (Malhi ve ark., 2007). Testte 1-9 arası sayılara ait semboller boş kutucukların üst kısmında yer almaktadır ve katılımcının 90 saniye içerisinde mümkün olduğunca fazla sayıda kutucuğa uygun sembolleri yerleştirmesi beklenmektedir.

10. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Oral Word Association Test): Sözel akıcılık testlerinden biridir (Benton ve Hamsher, 1976). Testte kullanılan harfler, o harfin o dilde kullanım sıklığına bakılarak belirlenmektedir. Testin İngilizce formunda F, A, S harfleri kullanılırken Türkçe standardizasyonunda K, A, S harfleri kullanılmıştır (Umaç, 1997). Yürütücü işlevleri (strateji geliştirme) ve dil becerilerini ölçer (Malhi ve ark., 2007). Katılımcıdan bir dakika içinde K harfi ile başlayan aynı kelime kökünden, eklerle üretilmiş olmayan kelimeler ve özel isim olmaması şartıyla aklına gelen tüm kelimeleri söylemesi istenir. Aynı işlem A ve S harfleri için de yapılır. Tekrarlanan kelimeler perseverasyon olarak kabul edilir. Bu çalışmada Sözel Akıcılık Testi ismiyle adlandırılmış olup yalnızca toplam kelime sayıları değerlendirilmiştir.

11. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams): Test tekrarlananın olmadığı anlık belleği ölçmek için geliştirilmiştir (Peterson, 1959). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Anıl ve ark., 2003). Testin ilk bölümünde katılımcıya üç sessiz harf okunur ve bir süre aklında tutması, masaya vurulduğunda aklında kalan harfleri söylemesi istenir. İkinci bölümünde ise yine üç sessiz harf söylenir ve hemen arkasından da bir sayı söylenir. Katılımcı masaya vurulana dek verilen sayıdan geriye doğru saymaya başlar. Testte 3, 9 veya 18 saniye sonra masaya vurulur ve katılımcının sayıdan

hemen önce verilen üç sessiz harfi hatırlayıp söylemesi istenir. Değerlendirmede doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı kullanılır.

12. Dur İşareti Testi (Stop Signal Task): Tepki ketleme davranışını laboratuvar ortamında ölçmek için en uygun paradigma dur işareti paradigmasıdır (Verbruggen ve Logan, 2008). Test bilgisayar formatındadır. Testte ekrana kare veya daire şekli gelmektedir. Katılımcıdan bilgisayar ekranına kare çıktığında klavyeden ‘A’ tuşuna basması, daire çıktığında ise ‘L’ tuşuna basması istenir. Şekillerin bazılarında ‘bip’ sesi verilmektedir ve katılımcıdan bip sesi geldiğinde yanıt vermemesi istenir.

13. Gözlerden Zihin Okuma Testi (Reading the Mind in the Eyes Test): Duygu tanıma yetilerini değerlendirmek amacıyla Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Baron-Cohen S ve ark., 1997) Testin, Zihin Kuramı’nın önemli bir yönü olan “zihin okuma” becerilerini değerlendirdiği düşünülmektedir (Baron-Cohen ve ark. 2001). Bu çalışmada, testin 2011 yılında Yıldırım ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik-güvenilirlik çalışmaları yapılan uyarlaması kullanılmıştır (Yıldırım ve ark., 2011). Testte farklı yüzlerin göz bölgesini gösteren 32 adet resim bulunmaktadır. Katılımcının her bir çift göz için resimdeki kişinin düşündüğü ya da hissettiğini en iyi tarif eden kelimeyi işaretlemesi istenir.

14. İma Testi (Hinting Task): Zihin kuramını değerlendirmek için Corcoran ve ark. tarafından geliştirilmiştir (Corcoran ve ark., 1995). Kişilerin dolaylı anlatımın doğru amacını anlama yeteneğini değerlendirir (Corcoran ve ark., 1995). Test 10 tane kısa hikayeden oluşmaktadır. Katılımcılara hikayelerle ilgili bir soru sorulmaktadır. Eğer katılımcı yanlış yanıt verirse bir ipucu okunur ve diğer bir soru sorulur. Katılımcı ipucu olmadan soruya doğru yanıt verirse iki puan ipucu okunduktan sonra doğru yanıt verirse bir puan yanlış yanıt verdiğinde ise sıfır puan almaktadır. Bu duruma göre aldıkları puan değişmektedir.

Tablo 1. Nöropsikolojik testlerle değerlendirilen bilişsel işlevler

Bilişsel işlev	Nöropsikolojik Testler
Sözel öğrenme ve bellek	-Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test-RAVLT)

Uzamsal yetenek	-Mental Rotasyon Testi (Mental Rotation Test)
Yürütücü işlevler	-İz Sürme Testi – form B (Trail Making Test) -Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test) -Stroop Testi
Dikkat/Dikkatin sürdürülmesi	-Sayı Dizisi Testi İleri (Digit Span Test) -İz Sürme Testi (Trail Making Test-TMT) -Sayı Sembolleri Testi (Digit Symbol Test) -Stroop Testi -Stop Sinyal Taskı
İşleme hızı	-İz Sürme Testi – form A (Trail Making Test-TMT) -Sayı Sembolleri Testi (Digit Symbol Test) -Kategori Akıcılık Testi-hayvan isimlendirme
İşleyen bellek	-Sayı Dizisi Testi Geri (Digit Span Test) -İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi
Görsel öğrenme ve bellek	-Görsel Kopyalama (Visual reproduction)
Sözel akıcılık	-Kategori Akıcılık Testi-hayvan isimlendirme -Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Oral Word Association Test)

3.6.3 Biyokimyasal incelemeler

Antikoagülan içermeyen tüplere alınmış kan örnekleri (20 cc) pıhtılaştıktan sonra 1 saat içinde soğuk santrifüjde 1000 g de 10 dakika santrifüj edildikten sonra, elde edilen serumlar porsiyonlara ayrılarak -80° C de analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Serum foliküler stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin (PRL) yanı sıra estradiol ve progesteron testleri kemülemünesans yöntem ile çalışılmıştır. Serum örnekleri deproteinize edildikten sonra, elde edilen süpernatantlar diğer türev steroidlerin kantitasyonu için kullanılmıştır.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

Araştırma iki ayrı aşamadan oluşmuştur. Hastaların ve sağlıklıların ilk olarak klinik görüşmeleri yapılmıştır. Bunun ardından kadın katılımcıların adet döngülerinin 2-4 (erken foliküler faz; düşük estradiol/progesteron) ve 20-22 (midluteal faz; yüksek estradiol/progesteron) günlerine denk gelecek şekilde iki fazda da kan örnekleri alınmış ve aynı gün nöropsikolojik test uygulaması yapılmıştır. Erkek katılımcılar da 45-55 günlük zaman aralığıyla iki kez araştırmaya alınmıştır. Erkek katılımcılardan sadece çalışmaya ilk katıldıkları gün kan alımı yapılmış, ikinci katılımlarında kan alımı yapılmamıştır. Tüm katılımcıların çalışmaya ikinci kez katıldıkları gün tüm nöropsikolojik batarya yerine sözel bellek testi ve mental rotasyon testi uygulanmıştır. Çünkü mental rotasyon testinin cinsiyet farkını tutarlı bir biçimde ortaya koyduğu belirtilmektedir (Andreano ve Cahill, 2009). Sözel yetenek alanlarında yapılan çalışmalarda bu alanda cinsiyet farkının olduğunu belirtmiştir (Andreano ve Cahill, 2009; Yonker ve ark., 2003; Kimura ve Seal 2003; Yonker ve ark., 2003. Bipolar bozukluk tanılı kadınlardan 8'i, sağlıklı kadınlardan 6'sı ilk olarak erken foliküler fazda, bipolar bozukluk tanılı kadınlardan 7'si, sağlıklı kadınlardan 7'si ilk olarak midluteal fazda çalışmaya katılmıştır. Böylelikle katılımcıların yarısı ilk olarak erken foliküler diğer yarısı da midluteal dönemde çalışmaya katılmıştır.

Tablo 2. Araştırmanın takvimi

	2017	2018	2019
Literatür taraması ve tez önerisinin hazırlanması	X (Eylül- Aralık)		
Etik kurul izni	X 30.11.2017		
BAP başvurusu		X (27.08.2018)	

BAP onayı		X (21.11.2018)	
Hasta alımı, psikiyatrik görüşmeleri		X (Şubat 2018-Mayıs 2019)	
Steroid hormon analiz işlemleri			X (Mayıs-Haziran)
Verilerin analizi ve bulguların yorumlanması			X (Mayıs-Haziran)

3. 8. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Araştırmanın verileri olgu kontrol ve izlem olarak iki ayrı aşamada incelenmiştir. Her iki aşama için verilerin tanımlanmasında kategorik veriler sayı ve yüzde ile, sürekli veriler parametrik koşullara göre ortalama ve sapma veya ortanca (en küçük-en büyük değer) ile ifade edilmiştir. Verilerin dağılım özellikleri Shapiro-Wilk testi ya da “skewness” ve “kurtosis” değerleri kullanılarak incelenmiştir. Gerekli durumlarda verilerin normal dağılımı sağlayabilmesi için uygun transformasyonlar (logaritmik, kök alma vb.) uygulanmıştır.

Analitik olarak değerlendirmede: Olgu kontrol aşamasında 4 grup [bipolar bozukluğu olan kadınlar (s=16), bipolar bozukluğu olan erkekler (s=25), sağlıklı kadınlar (s=13) ve sağlıklı erkekler (s=13)] birbiri arasında karşılaştırılmıştır. Bu aşamada kategorik veriler ki-kare ve OR (%95 güven aralığı ile), sürekli değişkenler için bağımsız gruplar t testi, nonparametrik koşulda Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

İzlem aşamasında bağımlı grupların sürekli değişkenler açısından değerlendirilmesi için Wilcoxon İşaretli Sıra Testi kullanılmıştır. Steroid hormon düzeyleri ile sözel öğrenme ve mental rotasyon testlerinin arasındaki ilişki korelasyon analizleriyle incelenmiştir. İkili grup karşılaştırmalarında klinik parametrelere (yaş ve eğitim) göre düzeltmelerin yapılabilmesi için kovaryans analizi (ANCOVA) modelleri kullanılmıştır.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışma kapsamında bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. En önemli kısıtlılıklarından biri hedeflenen katılımcı sayısına ulaşamamış olmasıdır. İkinci kısıtlılık kadın katılımcıların çalışma kriterlere göre araştırmaya katılmalarına gereken fazda takiplerini kaçırmış olmasıdır.

3.10. Etik Kurul Onayı

Araştırmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Eğitim Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.11.2017 tarihli ve 410-SBKAEEK protokol numaralı kararı ile onaylanmıştır (EK-1). Hasta ve sağlıklı gönüllülerin tamamının imzalı aydınlatılmış onamları alınmıştır (EK-2 ve EK-3).

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve klinik ölçümler

Çalışmada toplam 67 (41 bipolar bozukluk hastası, 26 sağlıklı gönüllü) katılımcının örnekleri analiz edildi. Bipolar bozukluk tanılı hastaların ve sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik verileri Tablo 2'de sunulmuştur (Tablo 2). Gruplar arasında cinsiyet, çalışma durumu, düzenli egzersiz, sigara kullanımı, mesleki ve ailesel stresörlerin varlığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmazken, yaş ortalamaları, medeni durum, toplam eğitim süresi, beden kitle indeksi ve alkol kullanımı açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır (sırasıyla; $F=0,602$, $t=-4,384$, $p=0,001$, $\chi^2=5,340$, $df=1$, $p=0,021$, $F=8,091$, $t=3,199$, $p=0,002$, $F=0,623$, $t=-5,210$, $p=0,001$, $\chi^2=6,391$, $df=2$, $p=0,041$).

Tablo 3. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	Bipolar bozukluk (s=41)	Sağlıklı gönüllü (s=26)	İstatistiksel değerlendirme
Yaş (yıl) (ort ± ss)	35,15 ± 7,29	27,19 ± 7,08	F=0,602, t= -4,384, p<0,001^a
Cinsiyet (s, % kadın)	15, %36,6	13, %50	$\chi^2=1,177$, $df=1$, $p=0,278b$

Medeni durum (s, % evli)	17, %42,5	4, %15,4	$\chi^2=5,340$, df=1, p=0,021 ^b
Eğitim süresi (yıl) (ort ± ss)	13,30±3,80	15,61±2,06	F=8,091, t=3,199, p=0,002 ^a
Çalışma durumu (s, % çalışıyor)	24, %60	15, %57,7	$\chi^2=0,035$, df=1, p=0,852 ^b
Beden kitle indeksi (kg/m ² ; ort ± ss)	37±1,45	26±1,35	F=0,623, t= -5,210, p<0,001 ^a
Bel çevresi (ort ± ss)	104±13,99	87,60±10,61	F=0,749, t= -4,561, p<0,001 ^a
Düzenli egzersiz (s, % yapıyor)	15, %38,5	12, %46,2	$\chi^2=0,380$, df=1, p=0,538 ^b
Sigara kullanımı (s, % kullanmıyor)	12, %30	11, %42,3	$\chi^2=1,051$, df=1, p=0,305 ^b
Alkol kullanımı (s, % kullanmıyor)	21, %52,5	7, %26,9	$\chi^2=6,391$, df=2, p=0,041 ^b
Mesleki stresörler (s, % stresör yok)	36, %90	23, %88,5	$\chi^2=0,039$, df=1, p=0,843 ^b
Ailesel stresörler (s, % stresör yok)	36, %90	25, %96,2	$\chi^2=0,852$, df=1, p=0,356 ^b
^a : Bağımsız gruplar t testi, ^b : Ki-kare testi			

Bipolar bozukluk tanılı hastalar sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık düzeyinde düşük Empati ölçeği toplam puanına sahip oldukları saptanmıştır (Tablo 3). Bipolar bozukluk hastalarının ve sağlıklı gönüllülerin Hamilton Depresyon ve Young

Mani Ölçeği puanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,028$, $p=0,015$). Gruplar arasında Algılanan Stres Ölçeği, Yaşam Biçimi Ölçeği ve Yaşama Kalitesi Ölçeğinde ise anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4. Klinik özellikler ve ölçümler

	Bipolar bozukluk (s=41)	Sağlıklı gönüllü (s=26)	İstatistiksel değerlendirme
Hamilton Depresyon Ölçeği (ort ± ss)	1,62±2,87	0,31±0,79	Z= -2,201, p=0,028^a
Young Mani Ölçeği (ort ± ss)	0,49±1,09	0±0	Z= -2,441, p=0,015^a
Algılanan Stres Ölçeği (ort ± ss)	20,44±7	20,82±7,96	F=0,346, t=0,150, p=0,882 ^b
Hipomani Soru Listesi-32 (ort ± ss)	20,70±8,50	17,22±5,53	F=4,374 t= -1,665, p=0,103 ^b
Yaşam Biçimi Ölçeği (ort ± ss)	18,68±3,59	21,12±4,98	F=0,988, t=0,776, p=0,442 ^b
Empati Ölçeği (ort ± ss)	40,26±8,37	52,25±7,24	F=0,348, t=4,918, p<0,001^b
Yaşam Kalitesi Ölçeği-Genel (ort ± ss)	6,65±1,28	7,12±1,32	F=0,056, t=1,228, p=0,225 ^b
Yaşam Kalitesi Ölçeği-Fiziksel Sağlık (ort ± ss)	23,38±2,86	23,23±2,22	F=0,568, t= -0,185, p=0,854 ^b
Yaşam Kalitesi Ölçeği-Psikolojik (ort ± ss)	20,88±2,29	21,82±2,45	F=0,044, t=1,350, p=0,183 ^b
Yaşam Kalitesi Ölçeği-Sosyal İlişkiler (ort ± ss)	10,65±2,33	11,59±1,62	F=0,518, t= -1,353, p=0,182 ^b

Yaşam Kalitesi Ölçeği-Çevre (ort ± ss)	29,42±4,68	29,53±4,57	F=0,192, t=0,076, p=0,940 ^b
Hastalık süresi (yıl) (ort ± ss)	12,79±6,63		
Toplam epizod sayısı (ort ± ss)	4,53±2,75		
Yaşam boyu depresif epizod sayısı (ort ± ss)	1,75±7,73		
Yaşam boyu manik epizod sayısı (ort ± ss)	3,23±2,32		
Ötmi süresi (hafta) (ort ± ss)	82,00±120,63		
^a : Mann Whitney U testi, ^b : Bağımsız gruplar t testi			

Tablo 5. Kadın katılımcıların adet döngüsü ile ilgili bilgiler

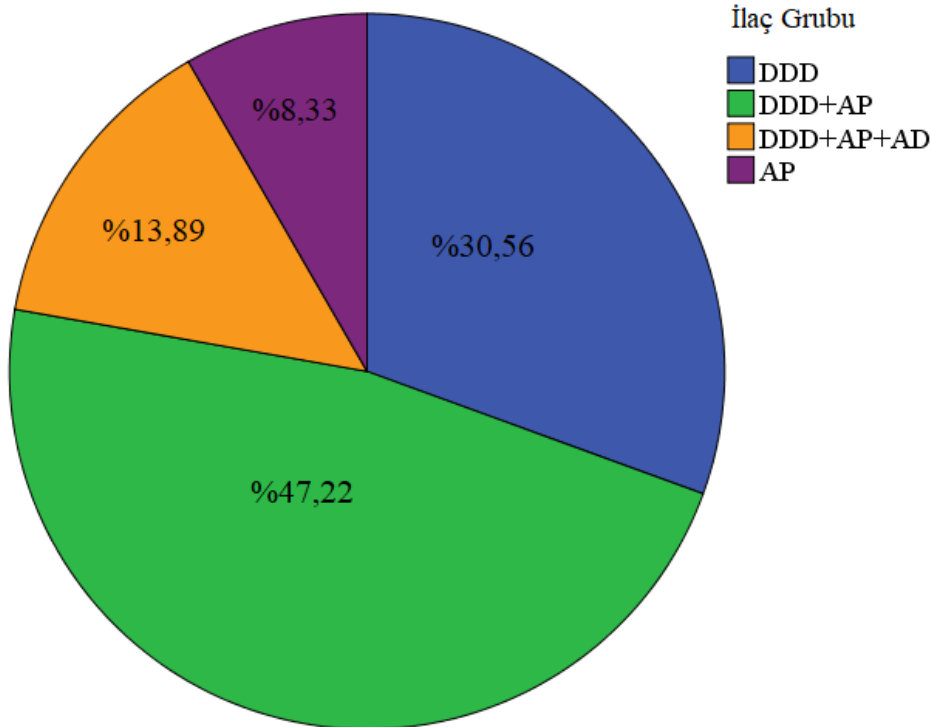
	Bipolar bozukluk (kadın) s=15	Sağlıklı gönüllü (kadın) s=13	İstatistiksel değerlendirme
İlk adet yaşı	12,57±0,97	13,36±0,92	F=0,004, t=1,736, p=0,102 ^a
Adet döngüsü	27,57±2,07	29,09±2,84	F=0,102, t=1,217, p=0,241 ^a
Erken foliküler fazda alınanlar (ilk ziyaret)	8, %53,3	6, %46,2	$\chi^2=0,144$, df=1, p=0,705 ^b
Midluteal fazda alınanlar (ilk ziyaret)	7, %46,7	7, %53,8	
Erken foliküler fazda alınanlar (ikinci ziyaret)	4, %44,4	4, %57,1	

Midluteal fazda alınanlar (ikinci ziyaret)	5, %55,6	3, %42,9	$\chi^2=0,254$, $df=1$, $p=0,614$ ^b
^a : Bağımsız gruplar t testi, ^b : Ki-kare testi			

4. 2. Hastaların Aldıkları Tedaviler

Bipolar bozukluk hastalarının %47,22'si (s=17) duygudurum dengeleyici (DDD) ve antipsikotik (AP) (s=17), %30,56'sı (s=11) duygudurum dengeleyici, %13,89'u (s=5) duygudurum dengeleyici, antipsikotik ve antidepresan (AD), %8,33'ü (s=3) antipsikotik ilaç tedavisi almaktaydı. Araştırmaya katılan tüm bipolar bozukluk hastalarının tedavi biçimleri Grafik 1'de sunulmuştur (bkz. Grafik 1).

Grafik 1. Hastaların almakta oldukları ilaç tedavileri



4.3. Nörobilişsel Test Sonuçları

4.3.1. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalar ve Sağlık Gönüllülerin Nörobilişsel Testlerinin Karşılaştırılması

Bipolar bozukluk tanılı kadın ve erkek hastaların yaş ve eğitime göre düzeltilmiş sonuçları tabloda gösterilmiştir (Tablo 6). Rey işitsel sözel öğrenme deneme 7, Rey işitsel sözel öğrenme doğru tanıma, Wisconsin kart eşleme kategori sayısı, görsel kopyalama anlık testlerinde, stop-sinyal testinin dur işareti sırasında tepki verme olasılığı, dur işareti tepki süresi ve ortalama tepki süresi parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 6). Sağlıklı kontroller hasta gruptan anlamlı olarak yüksek performans göstermiştir. Rey işitsel sözel öğrenme deneme 1, Rey işitsel sözel öğrenme 1'den 5'e toplam, mental rotasyon, iz sürme (A ve B formu), stroop, sayı sembol, sayı dizisi, kontrollü kelime çağrışım, kategorik akıcılık, işitsel sessiz üç harf, ima, gözlerden zihin okuma, görsel kopyalama geciktirilmiş testlerinde, stop sinyal dur işareti gecikmesi parametresinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Bipolar bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerin nörobilişsel test puanlarının karşılaştırması

	Bipolar bozukluk (s=41) (ort ± ss)	Sağlıklı gönüllü (s=26) (ort ± ss)	İstatistiksel değerlendirme
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1	6,88±1,60	8,08±1,49	F=0,217, df=1, p=0,648 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e toplam	50,40±10,38	58,85±7,36	F=4,256, df=1, p=0,057 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 7	10,08±2,72	13,08±2,38	F=7,328, df=1, p=0,016 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Doğru Tanıma	12,80±1,96	14,38±1,30	F=5,898, df=1, p=0,028 ^a
Mental Rotasyon Testi	6,51±4,72	7,35±3,75	F=0,126, df=1, p=0,728 ^a

İz Sürme Testi A formu (saniye)	38,53±15,72	27,38±6,27	F=0,010, df=1, p=0,922 ^a
İz Sürme Testi B formu (saniye)	88,15±36,30	57,00±16,41	F=1,022, df=1, p=0,328 ^a
İz Sürme Testi B-A	48,00±34,31	29,63±15,13	F=0,389, df=1, p=0,542 ^a
Stroop Testi Renk Saniye	41,58±10,34	33,52±7,49	F=0,087, df=1, p=0,772 ^a
Stroop Testi Kelime Saniye	30,97±7,39	26,21±4,79	F=4,153, df=1, p=0,060 ^a
Stroop Testi Renkli Kelime Saniye	76,03±15,94	59,00±16,69	F=0,035, df=1, p=0,855 ^a
Stroop Testi Enterferans Saniye	45,08±14,57	32,79±14,52	F=0,085, df=1, p=0,775 ^a
Sayı Sembol Testi Toplam	48,05±13,86	65,20±10,78	F=0,630, df=1, p=0,440 ^a
Sayı Dizisi İleri	6,93±2,37	8,60±1,53	F=0,024, df=1, p=0,879 ^a
Sayı Dizisi Geri	6,18±2,21	8,48±2,47	F=0,004, df=1, p=0,950 ^a
Sayı Dizisi Toplam	13,10±4,11	17,08±2,78	F=0,015, df=1, p=0,906 ^a
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi	32,08±13,03	51,00±9,50	F=1,362, df=1, p=0,261 ^a
Kategorik Akıcılık Toplam	19,79±5,13	25,60±4,12	F=0,198, df=1, p=0,662 ^a

İşitsel Sessiz Üç Harf Toplam	32,92±7,25	38,36±4,79	F=0,000, df=1, p=0,994 ^a
İma Testi	17,42±2,48	19,24±1,13	F=4,232, df=1, p=0,057 ^a
Gözlerden Zihin Okuma Testi	21,03±4,76	24,88±1,92	F=4,448, df=1, p=0,052 ^a
Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı	4,83±1,77	6,00±0,00	F=4,098, df=1, p=0,048^a
Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseverasyon sayısı	19,69±14,60	6,35±1,75	F=1,633, df=1, p=0,221 ^a
Görsel Kopyalama Anlık	30,68±9,20	37,44±2,86	F=9,577, df=1, p=0,007^a
Görsel Kopyalama Geciktirilmiş	27,68±10,80	36,40±3,64	F=4,409, df=1, p=0,053 ^a
Stop Sinyal Testi o(T/Dİ) (ms)	48,61±13,96	44,76±3,93	F=12,323, df=1, p=0,003^a
Stop Sinyal Testi DİG (ms)	460,62±186,80	591,79±187,74	F=0,117, df=1, p=0,737 ^a
Stop Sinyal Testi DİTS (ms)	318,17±79,42	231,48±120,00	F=13,007, df=1, p=0,003^a
Stop Sinyal Testi oTS (ms)	686,14±119,47	716,97±140,66	F=12,007, df=1, p=0,003^a
o (T/Dİ)= Dur işareti sırasında tepki verme olasılığı; DİG= Dur işareti gecikmesi DİTS=Dur işareti tepki süresi; oTS=Ortalama Tepki Süresi ^a: ANCOVA			

4.3.2. Sağlıklı Gönüllülerin Nörobilişsel Test Puanlarının Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

Sağlıklı kadınlar ve erkekler arasında yaş ($p=0,401$) ve eğitim ($p=0,712$) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sağlıklı erkekler sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında iz sürme testi (A formu) ve sayı dizisi testi ileri bölümünde istatistiksel anlamlılık düzeyinde erkeklerin daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 7. Sağlıklı gönüllülerin nörobilişsel test puanlarının cinsiyet açısından karşılaştırması

	Kadın (s=13) (ort $\pm$ ss)	Erkek (s=13) (ort $\pm$ ss)	İstatistiksel değerlendirme
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1	8,08 $\pm$ 1,38	8,08 $\pm$ 1,66	Z= -0,079, $p=0,960^a$
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e toplam	60,38 $\pm$ 5,97	57,31 $\pm$ 8,50	Z= -0,848, $p=0,418^a$
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 7 (ort $\pm$ ss)	13,46 $\pm$ 2,26	12,69 $\pm$ 2,53	Z= -1,224, $p=0,243^a$
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Doğru Tanıma	14,31 $\pm$ 1,70	14,46 $\pm$ 0,78	Z= -0,629, $p=0,614^a$
Mental Rotasyon Testi	6,54 $\pm$ 3,23	8,15 $\pm$ 4,18	Z= -1,339, $p=0,186^a$
İz Sürme Testi A formu (saniye)	30,17 $\pm$ 4,88	24,58 $\pm$ 6,44	Z= -2,520, $p=0,010^a$
İz Sürme Testi B formu (saniye)	57,46 $\pm$ 17,96	56,60 $\pm$ 15,34	Z= -0,027, $p=0,979^a$
İz Sürme Testi B-A	27,42 $\pm$ 16,70	31,83 $\pm$ 13,75	Z= -1,097, $p=0,291^a$
Stroop Testi Renk Saniye	33,38 $\pm$ 5,19	33,67 $\pm$ 9,64	Z= -0,027, $p=0,979^a$

Stroop Testi Kelime Saniye	27,08±5,19	25,18±4,28	Z= -0,843, p=0,424 ^a
Stroop Testi Renkli Kelime Saniye	58,62±11,00	59,45±22,25	Z= -0,435, p=0,691 ^a
Stroop Testi Enterferans Saniye	31,54±8,68	34,27±19,75	Z= -0,232, p=0,820 ^a
Sayı Sembol Testi Toplam	67,38±11,62	62,83±9,72	Z= -0,926, p=0,376 ^a
Sayı Dizisi İleri	7,92±1,19	9,33±1,56	Z= -2,371, p=0,019^a
Sayı Dizisi Geri	8,54±2,54	8,42±2,50	Z= -0,357, p=0,728 ^a
Sayı Dizisi Toplam	16,46±2,26	17,75±3,22	Z= -0,357, p=0,728 ^a
Kontrollü Kelime Çağırışım Testi	50,69±9,78	51,33±9,59	Z= -0,055, p=0,979 ^a
Kategorik Akıcılık Toplam	26,62±4,25	24,50±3,85	Z= -1,316, p=0,205 ^a
İşitsel Sessiz Üç Harf Toplam	36,54±5,53	40,33±2,90	Z= -1,724, p=0,087 ^a
İma Testi	19,54±0,66	18,92±1,44	Z= -1,197, p=0,295 ^a
Gözlerden Zihin Okuma Testi	24,85±2,34	24,92±1,44	Z= -0,083, p=0,936 ^a
Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı	6,00±0,00	6,00±0,00	Z=0,000, p=1,000 ^a
Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseverasyon sayısı	6,23±1,83	6,50±1,72	Z= -0,506, p=0,648 ^a

Görsel Kopyalama Anlık	37,38±2,29	37,50±3,48	Z= -0,965, p=0,347 ^a
Görsel Kopyalama Geciktirilmiş	36,00±3,54	36,83±3,86	Z= -0,739, p=0,470 ^a
Stop Sinyal Testi o(T/Dİ) (ms)	44,36±4,54	45,27±3,10	Z= -0,717, p=0,483 ^a
Stop Sinyal Testi DİG (ms)	572,17±227,66	617,29±125,60	Z= -1,644, p=0,101 ^a
Stop Sinyal Testi DİTS (ms)	228,55±157,41	235,30±46,16	Z= -1,550, p=0,131 ^a
Stop Sinyal Testi oTS (ms)	682,21±140,29	762,15±134,58	Z= -1,488, p=0,148 ^a
o (T/Dİ)= Dur işareti sırasında tepki verme olasılığı; DİG= Dur işareti gecikmesi DİTS=Dur işareti tepki süresi; oTS=Ortalama Tepki Süresi ^a : Mann Whitney U testi			

4.3.3. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Nörobilişsel Test Puanlarının Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

Kadın ve erkekler hastalar arasında yaş (p=0,633) ve eğitim (p=0,681) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kadın hastalar erkek hastalardan mental rotasyon ve işitsel sessiz üç harf test puanlarında anlamlı düzeyde daha kötü performans göstermiştir (Tablo 7). Wisconsin kart eşleme testinde kategori sayısı ve perverasyon sayısı açısından iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmıştır; her ikisinde de kadınların performansı erkeklere göre daha kötüdür (Tablo 7). Stop-sinyal testinin dur işareti sırasında tepki verme olasılığı, dur işareti gecikmesi ve ortalama tepki süresi parametrelerinde iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 7). Kadınların dur işareti sırasında tepki verme olasılığı, dur işareti gecikmesi ve ortalama tepki süresinin erkeklere göre anlamlı olarak kısa olduğu görülmüştür.

Tablo 8. Bipolar bozukluk tanılı hastaların nörobilişsel test puanlarının cinsiyet açısından karşılaştırması

	Kadın (s=15) (ort ± ss)	Erkek (s=26) (ort ± ss)	İstatistiksel değerlendirme
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1	7,27±1,58	6,64±1,60	Z= -0,734, p=0,489 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e toplam	52,53±11,20	49,12±9,87	Z= -1,749, p=0,083 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 7 (ort ± ss)	10,87±1,99	9,60±3,01	Z= -1,336, p=0,192 ^a
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Doğru Tanıma	12,93±1,58	12,72±2,19	Z= -0,157, p=0,890 ^a
Mental Rotasyon Testi	3,53±1,85	8,23±5,03	Z= -2,854, p=0,004^a
İz Sürme Testi A formu (saniye)	41,75±11,39	36,60±17,82	Z= -1,422, p=0,158 ^a
İz Sürme Testi B formu (saniye)	82,21±26,84	91,48±40,79	Z= -0,703, p=0,496 ^a
İz Sürme Testi B-A	37,67±21,79	54,20±39,21	Z= -1,207, p=0,239 ^a
Stroop Testi Renk Saniye	42,79±11,49	40,88±9,79	Z= -0,531, p=0,601 ^a
Stroop Testi Kelime Saniye	30,00±4,71	31,54±8,63	Z= -0,167, p=0,870 ^a
Stroop Testi Renkli Kelime Saniye	78,21±16,18	74,75±16,01	Z= -0,621, p=0,540 ^a

Stroop Testi Enterferans Saniye	48,29±16,17	43,21±13,55	Z= -0,833, p=0,410 ^a
Sayı Sembol Testi Toplam	46,93±9,84	48,65±15,76	Z= -0,199, p=0,856 ^a
Sayı Dizisi İleri	7,07±2,76	6,85±2,18	Z= -0,532, p=0,604 ^a
Sayı Dizisi Geri	5,79±1,97	6,38±2,33	Z= -0,574, p=0,585 ^a
Sayı Dizisi Toplam	12,86±4,54	13,23±3,95	Z= -0,043, p=0,967 ^a
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi	32,07±13,10	32,08±13,26	Z= -0,220, p=0,828 ^a
Kategorik Akıcılık Toplam	19,36±5,11	20,04±5,22	Z= -0,323, p=0,761 ^a
İşitsel Sessiz Üç Harf Toplam	29,93±6,57	34,60±7,19	Z= -2,097, p=0,035^a
İma Testi	17,36±2,06	17,46±2,73	Z= -0,446, p=0,665 ^a
Gözlerden Zihin Okuma Testi	20,21±4,99	21,46±4,67	Z= -0,853, p=0,408 ^a
Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı	4,08±1,75	5,27±1,67	Z= -2,780, p=0,013^a
Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseverasyon sayısı	28,85±13,63	14,27±12,50	Z= -2,993, p=0,002^a
Görsel Kopyalama Anlık	32,00±4,76	29,96±10,91	Z= -0,287, p=0,790 ^a

Görsel Kopyalama Geciktirilmiş	28,69±6,41	27,13±12,66	Z= -0,319, p=0,766 ^a
Stop Sinyal Testi o(T/Dİ) (ms)	55,70±21,04	44,74±5,48	Z= -1,989, p=0,048^a
Stop Sinyal Testi DİG (ms)	340,62±157,33	526,08±170,74	Z= -3,027, p=0,002^a
Stop Sinyal Testi DİTS (ms)	342,53±73,63	304,88±80,92	Z= -0,793, p=0,444 ^a
Stop Sinyal Testi oTS (ms)	609,13±45,82	728,14±126,85	Z= -3,171, p=0,001^a
o (T/Dİ)= Dur işareti sırasında tepki verme olasılığı; DİG= Dur işareti gecikmesi DİTS=Dur işareti tepki süresi; oTS=Ortalama Tepki Süresi ^a : Mann Whitney U testi			

4.4. Cinsiyet Hormon Ölçümleri

4.4.1. Hipofizer Hormonlar

Bipolar bozukluk tanısı olan kadın hastalar kadın sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında erken foliküler ve midluteal fazda FSH, LH ve PRL düzeylerinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. FSH, LH ve PRL düzeyleri erkek hastalar ile erkek sağlıklı gönüllüler arasında farklılık göstermemektedir (Tablo 8).

Tablo 9. Cinsiyet hormon seviyelerinin bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması

	Bipolar bozukluk (s=41) (ort ± ss)	Sağlıklı gönüllü (s=26) (ort ± ss)	İstatistiksel değerlendirme
FSH			
Erken foliküler faz- Kadın	9,83±3,98	11,83±12,77	Z= -0,593, p=0,553 ^a
Midluteal faz-Kadın	4,63±1,91	6,70±2,82	Z= -1,912, p=0,056 ^a

Erkek	6,58±8,96	4,14±4,25	Z= -1,492, p=0,136 ^a
LH			
Erken foliküler faz-Kadın	5,98±1,92	9,39±7,53	Z= -0,330, p=0,742 ^a
Midluteal faz-Kadın	8,11±6,54	11,84±9,31	Z= -1,121, p=0,262 ^a
Erkek	5,06±2,92	4,34±2,07	Z= -0,662, p=0,508 ^a
PRL			
Erken foliküler faz-Kadın	14,42±10,96	20,84±9,95	Z= -1,714, p=0,086 ^a
Midluteal faz-Kadın	15,42±6,79	24,53±16,18	Z= -1,055, p=0,291 ^a
Erkek	13,51±15,17	8,33±2,94	Z= -0,815, p=0,415 ^a
^a : Mann Whitney U testi			

4.4.2. Steroid Hormon Ölçümleri

4.4.2.1. Kadın Sağlıklı Gönüllülerin Steroid Hormon Düzeylerinin Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması

Kadın sağlıklıların erken foliküler ve midluteal fazda estradiol ve progesteron düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Kadın sağlıklı gönüllülerin steroid hormon düzeylerinin erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması

	Erken foliküler (s=10) (ort ± ss)	Midluteal (s=10) (ort ± ss)	İstatistiksel değerlendirme
Estradiol	62,00±35,40	140,34±72,04	Z= -1,859, p=0,063 ^a
Progesteron	0,66±0,23	6,74±6,41	Z= -1,859, p=0,063 ^a
^a : Wilcoxon İşaretli Sıra Testi			

4.4.2.2. Bipolar Bozukluk Tanılı Kadın Hastaların Steroid Hormon Düzeylerinin Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması

Bipolar bozukluk tanılı kadın hastaların erken foliküler ve midluteal fazda estradiol ve progesteron düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Midluteal fazda erken foliküler faza göre estradiol ve progesteron düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Tablo 11). Steroid hormon düzeylerinin erken foliküler ve midluteal faz arasında fizyolojik olarak fark çıkması beklenmektedir. Çalışmada bipolar bozukluk tanılı kadınlarda bu durumun nasıl seyrettiğini saptamak amacıyla analiz yapılmıştır.

Tablo 11. Bipolar bozukluk tanılı kadın hastaların steroid hormon düzeylerinin erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması

	Erken foliküler (s=12) (ort ± ss)	Midluteal (s=12) (ort ± ss)	İstatistiksel değerlendirme
Estradiol	50,47±12,37	196,39±100,70	Z= -2,666, p=0,008 ^a

Progesteron	0,68±0,36	10,12±5,36	Z= -2,521, p=0,012 ^a
^a : Wilcoxon İşaretli Sıra Testi			

4.4.2.3. Bipolar Bozukluk Tanılı Kadın Hastalar ve Kadın Sağlıklı Gönüllülerin Erken Foliküler ve Midluteal Fazlarda Steroid Hormon Değerleri Karşılaştırması

Bipolar bozukluk tanısı olan kadın hastalar kadın sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında erken foliküler ve midluteal faz estradiol ve progesteron düzeylerinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Steroid hormon seviyelerinin erken foliküler ve midluteal fazlarda bipolar bozukluk tanılı kadın hastalar ve kadın sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk (s=15) (ort ± ss)	Sağlıklı Gönüllü (s=13) (ort ± ss)	İstatistiksel değerlendirme
	Estradiol		
Erken foliküler	50,47±12,37	62,00±35,40	Z= -0,429, p=0,688 ^a
Midluteal	196,39±100,70	140,34±72,04	Z= -1,385, p=0,166 ^a
	Progesteron		
Erken foliküler	0,68±0,36	0,66±0,23	Z= -0,264, p=0,792 ^a
Midluteal	10,12±5,36	6,74±6,41	Z= -1,056, p=0,291 ^a
^a : Mann Whitney U testi			

4.4.2.4. Bipolar Bozukluk Tanılı Erkek Hastalar ve Erkek Sağlıklı Gönüllülerin Steroid Hormon Değerleri Karşılaştırması

Estradiol ve progesteron düzeyleri erkek hastalar ile erkek sağlıklı gönüllüler arasında farklılık göstermemektedir (Tablo 13).

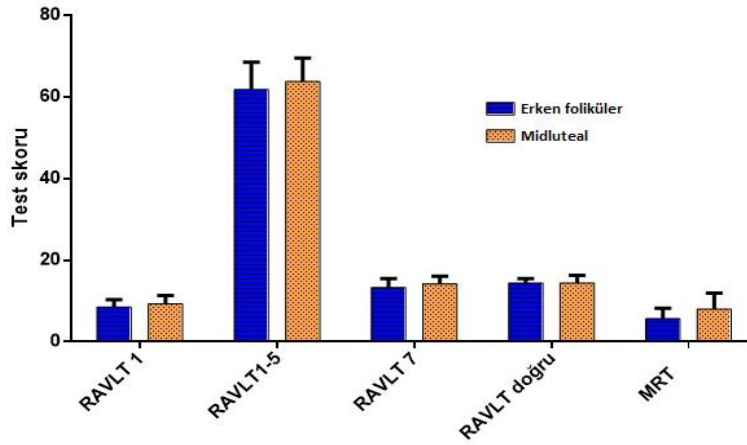
Tablo 13. Steroid hormon seviyelerinin bipolar bozukluk tanılı erkek hastalar ve erkek sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk (s=26) (ort ± ss)	Sağlıklı Gönüllü (s=13) (ort ± ss)	İstatistiksel değerlendirme
Estradiol	39,40±9,00	45,22±10,43	Z= -1,400, p=0,162 ^a
Progesteron	0,52±0,25	0,65±0,28	Z= -1,178, p=0,239 ^a
^a : Mann Whitney U testi			

4.5. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test Bulguları

4.5.1. Sağlıklı Gönüllülerin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test Puanlarının Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması

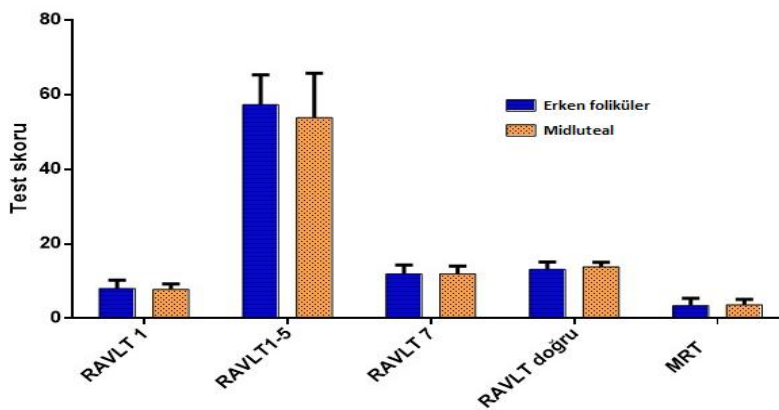
Sağlıklı gönüllülerin erken foliküler ve midluteal fazda Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon testinden aldıkları puanlar Wilcoxon İşaretli Sıra Testi karşılaştırılmıştır (Şekil 2). Erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırıldığında Rey deneme 1, Rey 1'den 5'e toplam puan, Rey deneme 7, Rey doğru tanıma ve mental rotasyon test puanları açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır (sırasıyla; Z= -426, p=0,670; Z= -0,677, p=0,498; Z= -1,342, p=0,180; Z= -1,000, p=0,317; Z= -1,476, p=0,140).



Şekil 2. Sağlıklı gönüllülerin Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon test puanlarının erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması

4.5.2. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test Puanlarının Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması

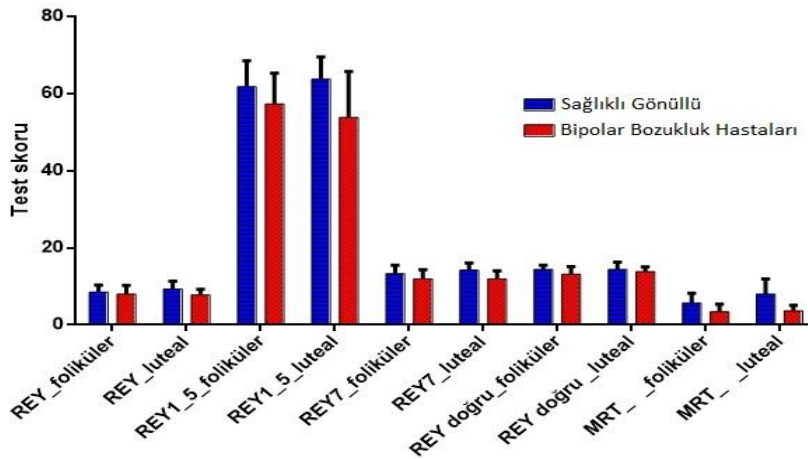
Bipolar bozukluk hastalarının erken foliküler ve midluteal fazda Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon testinden aldıkları puanlar Wilcoxon İşaretli Sıra Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır (Şekil 3). Erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırıldığında Rey deneme 1, Rey 1’den 5’e toplam puan, Rey deneme 7, Rey doğru tanıma ve mental rotasyon test paunları açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır (sırasıyla; $Z = -1,149$, $p = 0,251$; $Z = -0,356$, $p = 0,722$; $Z = -0,543$, $p = 0,587$; $Z = -0,241$, $p = 0,809$; $Z = -0,690$, $p = 0,490$).



Şekil 3. Bipolar bozukluk tanılı hastaların Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon test puanlarının erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması

4.5.3. Bipolar Bozukluk Tanılı Kadın Hastalar ve Kadın Sağlıklı Gönüllülerin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test Puanlarının Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması

Bipolar bozukluk kadın hastalar ve kadın sağlıklı gönüllülerin erken foliküler ve midluteal fazda Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon test puanlarının karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Hasta ve sağlıklı kadınların foliküler dönemdeki mental rotasyon testinde istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır ($Z = -1,972$, $p = 0,049$). Hasta ve sağlıklı kadınların midluteal dönemdeki Rey 1'den 5'e toplam puan, Rey deneme 7, mental rotasyon testlerinde istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır (sırasıyla; $Z = -2,843$, $p = 0,004$; $Z = -2,608$, $p = 0,009$; $Z = -3,008$, $p = 0,003$). Sağlıklı kadınlar hasta gruptan anlamlı düzeyde yüksek performans göstermiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Bipolar bozukluk tanılı kadın hastalar ve kadın sağlıklı gönüllülerin Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon test puanlarının erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması

4.5.4. Bipolar Bozukluk Tanılı Erkek Hastalar ve Erkek Sağlıklı Gönüllülerin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test Puanlarının Karşılaştırılması

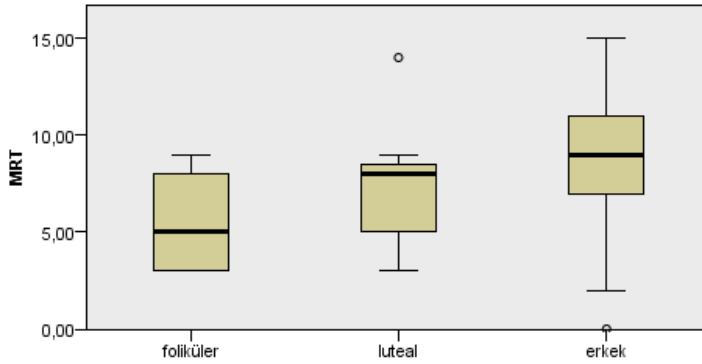
Bipolar bozukluk tanılı erkeklerin ve erkek sağlıklı gönüllülerin Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon test puanlarının karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bipolar bozukluk tanılı erkeklerin ve erkek sağlıklı gönüllülerin Rey deneme 1, Rey 1'den 5'e toplam puan, Rey deneme 7, Rey doğru tanıma test puanları arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla; $Z = -2,370$, $p = 0,018$; $Z = -2,511$, $p = 0,012$; $Z = -2,754$, $p = 0,006$; $Z =$

-2, 545, $p=0,011$). Bipolar bozukluk tanılı erkeklerin ve erkek sağlıklı gönüllülerin mental rotasyon test puanlarında anlamlı fark saptanmamıştır ($Z = -0,015$, $p=0,988$).

4.6. Mental Rotasyon Testinin Cinsiyet ve Adet döngüsü Açısından Karşılaştırılması

4.6.1. Sağlıklı Gönüllülerin Mental Rotasyon Testinin Cinsiyet Açısından Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması

Kadın sağlıklı gönüllülerin erken foliküler ve midluteal fazlarda aldıkları mental rotasyon test puanları sağlıklı erkeklerin mental rotasyon test puanları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Erken foliküler ve midluteal fazdaki kadınlar ve erkek sağlıklılar yaş ($p=0,973$) ve eğitim ($p=0,337$) açısından karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kadın sağlıklıların erken foliküler faz ve midluteal fazda aldıkları test puanları ile erkeklerin aldıkları test puanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($\chi^2=2,562$, $df=2$, $p=0,278$).

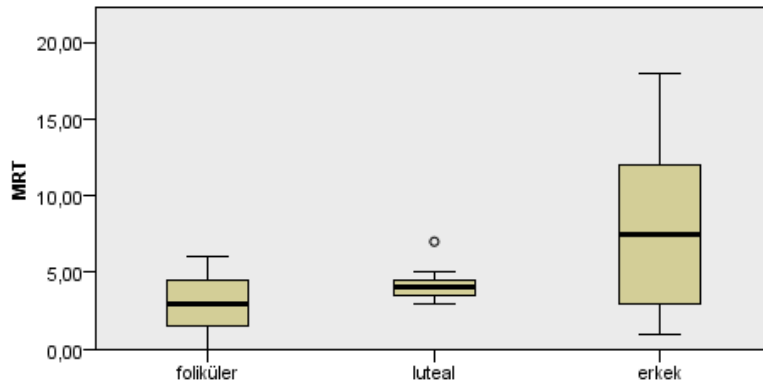


Şekil 5. Sağlıklı gönüllülerin mental rotasyon testinin cinsiyet açısından erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması

4.6.2. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Mental Rotasyon Testinin Cinsiyet Açısından Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması

Kadın hastaların erken foliküler ve midluteal fazlarda aldıkları mental rotasyon test puanları erkek hastaların mental rotasyon test puanları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Erken foliküler ve midluteal fazdaki kadınlar ve erkek hastalar yaş

($p=0,527$) ve eğitim ($p=0,672$) açısından karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kadın hastaların erken foliküler faz, midluteal faz ve erkek hastalar grupları arasında mental rotasyon test puanlarında anlamlı bir fark saptanmıştır ($\chi^2=8,752$, $df=2$, $p=0,013$). Post hoc testi sonucuna göre kadın hastaların foliküler fazda aldıkları mental rotasyon test puanları ile erkek hastaların testten aldıkları puan arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,018$). Kadın hastaların midluteal fazda aldıkları puan ile erkek hastaların puanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,286$).



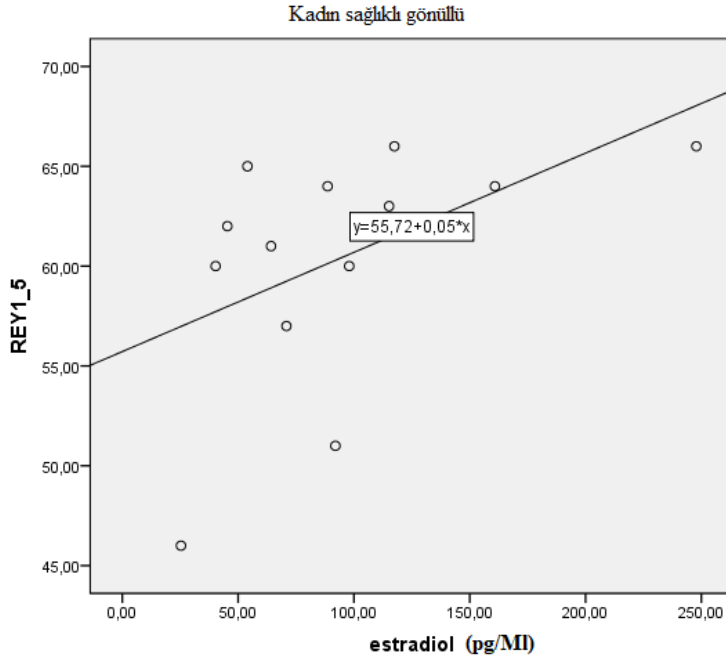
Şekil 6. Bipolar bozukluk tanılı hastaların mental rotasyon testinin cinsiyet açısından erken foliküler ve midluteal faz karşılaştırması

4.7. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test puanlarının Steroid Hormonlar ile İlişkisi

4.7.1. Kadın Sağlıklı Gönüllülerin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test puanlarının Steroid Hormonlar ile İlişkisi

Kadın sağlıklı gönüllülerin Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon test puanlarının estradiol ve progesteron düzeyleri ile ilişkisine Spearman korelasyon analizi ile bakılmıştır. Kadın sağlıklı gönüllülerde estradiol düzeyi ve Rey 1'den 5'e toplam puan arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,568$, $p=0,043$). Kadın sağlıklı gönüllülerde yüksek estradiol düzeyinin daha iyi Rey 1'den 5'e toplam puan ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($r=0,568$, $p=0,043$; Şekil 6). Rey deneme 1, Rey deneme 7, Rey doğru tanıma ve mental rotasyon testi ile estradiol düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır

(sırasıyla; $r=0,155$, $p=0,613$, $r=0,489$, $p=0,090$, $r=0,431$, $p=0,141$, $r=0,427$, $p=0,146$). Rey deneme 1, Rey deneme 7, Rey doğru tanıma ve mental rotasyon testi ile progesteron düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; $r=0,336$, $p=0,262$, $r=0,418$, $p=0,155$, $r=0,106$, $p=0,730$, $r=0,289$, $p=0,338$).

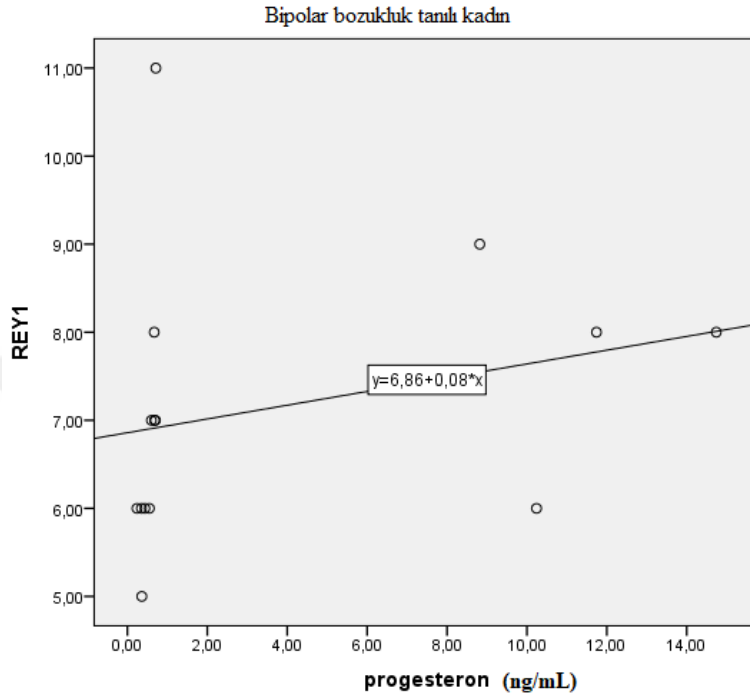


Şekil 7. Kadın sağlıklı gönüllülerin yüksek estradiol seviyesi daha iyi Rey toplam puan ile ilişkilidir

4.7.2. Bipolar Bozukluk Tanılı Kadın Hastaların Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test puanlarının Steroid Hormonlar ile İlişkisi

Bipolar bozukluk tanılı kadınların Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon test puanlarının estradiol ve progesteron düzeyleri ile ilişkisine Spearman korelasyon analizi ile bakılmıştır. Kadın hastaların progesteron düzeyi ve Rey deneme 1 puanı arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,692$, $p=0,006$). Kadın hastaların yüksek progesteron düzeyinin daha iyi Rey deneme 1 puanı ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($r=0,692$, $p=0,006$; Şekil 7). Rey deneme 7, Rey doğru tanıma, Rey 1’den 5’e toplam puan ve mental rotasyon testi ile estradiol düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; $r= -0,004$, $p=0,990$, $r=0,378$, $p=0,165$, $r=0,059$, $p=0,834$, $r=0,205$, $p=0,464$). Rey deneme 7, Rey doğru tanıma, Rey 1’den 5’e toplam puan ve mental rotasyon testi ile progesteron düzeyi

arasında bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; $r=0,246$, $p=0,397$, $r=0,223$, $p=0,443$, $r=0,285$, $p=0,323$, $r=0,060$ $p=0,838$).



Şekil 8. Kadın hastaların yüksek progesteron seviyesi daha iyi Rey deneme 1 puanı ile ilişkilidir

5. TARTIŞMA

5.1. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Gönüllülerin Nörobilişsel Test Performansları

Çalışma kapsamında bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı gönüllülerin nörobilişsel test puanları karşılaştırılmıştır. Sözel ve görsel bellek, yürütücü işlevler ve tepki ketleme alanlarında sağlıklı kontroller hastalardan anlamlı düzeyde yüksek performans göstermiştir. Çalışmamıza ötimi döneminde olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmalar bipolar bozukluk hastalarının bilişsel işlev bozukluklarının hastalığın ötimi döneminde de devam ettiğini belirtmişlerdir (Mann-Wrobel ve ark., 2011, Arts ve ark., 2008, Torres ve ark., 2007; Burdick ve ark. 2014; Bora ve Pantelis, 2009-2015; Santos ve ark. 2014; Solé ve ark., 2017; Bourne ve ark., 2013; Srivastava ve ark., 2019). Nörobilişsel testlerin tamamında hastaların

sağlıklılarından daha kötü performans gösterdiğini saptanmasa da; sözel ve görsel bellek, yürütücü işlevler ve tepki ketleme alanlarının hasta grupta bozulmalar göstermesi çalışmalarla tutarlılık göstermektedir.

5.2. Sağlıklı Gönüllülerin ve Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Nörobilişsel Test Puanlarının Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

Sağlıklı gönüllülerin ve bipolar bozukluk hastalarının test puanları nörobilişsel işlevlerde cinsiyet farkını değerlendirmek için karşılaştırılmıştır. Sağlıklı erkekler işleme hızı ve dikkat alanlarında sağlıklı kadınlardan daha iyi performans göstermiştir. Çalışmalar sağlıklı kadınların erkeklere göre sözel bellek ve sözel akıcılık ile ilgili olan görev alanlarında (Andreano ve Cahill, 2009; Yonker ve ark., 2003; Kimura ve Seal 2003; Yonker ve ark., 2003), erkeklerin ise kadınlara göre uzamsal yetenek ile ilgili görev alanlarında daha başarılı olduğunu belirtmektedir (Kimura, 1996, Sundermann, 2016). Bu çalışmada sözel bellek ve uzamsal yetenek alanlarında cinsiyet farkının anlamlı düzeyde saptanmaması çalışmaya yeterli sayıda sağlıklı gönüllünün dahil edilememesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hasta grubunda erkekler uzamsal yetenek, işleyen bellek, yürütücü işlevler ve tepki ketleme alanlarında kadınlardan daha iyi performans göstermiştir. Uzamsal yetenek ile ilgili olan bulgumuz sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalar ile tutarlılık göstermektedir (Kimura, 1996, Sundermann, 2016). Hasta ve sağlıklı grup arasında cinsiyet farkı nörobilişsel işlevler açısından değişkenlik göstermektedir.

5.3. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Cinsiyet Hormon Düzeyleri

Çalışma kapsamında bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı gönüllülerin erken foliküler ve midluteal olmak üzere iki fazda da FSH, LH ve PRL düzeyleri incelenmiştir. Cinsiyet hormon seviyeleri bulgularına bakıldığında hastalar ve sağlıklılar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada hormon seviyelerinde bir fark bulunmamasının araştırmanın işleme dışlama kriterleri gereği dahil edilmiş hastaların düzenli adet döngüsüne sahip olan kadınlardan seçilmiş olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bipolar bozukluk tedavisi alan hastalarda adet düzensizlikleri ve endokrin bozuklukları görülmektedir (Rasgon, 2005). Polikistik over sendromu da endokrin bozukluklarından birisidir ve valproate tedavisi alan bipolar bozukluk tanılı kadınlarda %20-59 oranında adet düzensizliği görüldüğü bildirilmiştir

(Rasgon, 2005). Bu çalışmada kadın hastalar literatür bulgularından farklı özelliklere sahip bir gruptan oluşmaktadır.

Bipolar bozukluk tanılı kadın hastaların cinsiyet hormonlarının ölçümünün yapıldığı bir çalışmada bulgularımızla tutarlı olarak FSH, LH ve PRL düzeylerinde hastalar ve sağlıklılar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Reynolds-May ve ark., 2014).

5.4. Bipolar Bozukluk Tanılı Kadın Hastalar ve Kadın Sağlıklı Gönüllülerin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test Puanlarının Erken Foliküler ve Midluteal Faz Karşılaştırması

Çalışmada Rey işitsel sözel öğrenme testi ve mental rotasyon test puanlarının erken foliküler ve midluteal faz açısından karşılaştırılması yapılmıştır. Araştırmanın hipotezinde yer alan erken foliküler dönemde Rey işitsel sözel öğrenme test puanları midluteal döneme göre daha kötü, mental rotasyon test puanları ise midluteal döneme göre daha iyi saptanacaktır bulgusu istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Yeterli sayıda kadın hasta ve sağlıklıyı her iki fazda da değerlendirememiş olmamız hipotezde yer alan ifadeye ulaşamamızın nedeni olarak yorumlanabilir. Çalışmada sağlıklı kadınların midluteal dönemdeki sözel öğrenme ve mental rotasyon test performansının kadın hastalardan daha yüksek olduğunu saptanmıştır. Kadın hastalar sağlıklı kadınlardan sözel öğrenme ve uzamsal yetenek alanlarında daha kötü performans göstermiştir. Erkek hastalar ve sağlıklı erkekler arasında mental rotasyon test performansında bir fark olmaması, bipolar bozuklukta kadın ve erkeklerin farklı etkilendiğine dair bir belirti olarak düşünülmektedir.

5.5. Mental Rotasyon Testinin Cinsiyet ve Adet döngüsü Açısından Karşılaştırılması

Çalışmamızın hipotezinde yer alan erken foliküler fazda sağlıklı kadınların sözel bellek ve mental rotasyon test sonuçları sağlıklı erkeklerinkine yakın ve midluteal fazda sağlıklı kadınların, sağlıklı erkeklerinkine göre mental rotasyon test sonuçları daha kötü, sözel bellek test sonuçları daha iyi olacaktır ifadelerini analizler sonucunda saptayamadık. Bunun nedeninin takibini yapabildiğimiz kadın sağlıklı gönüllülerin sayısının tip II hata riskini ortaya çıkardığından dolayı olduğu düşünülmektedir. Bulgularımız bipolar bozukluk tanılı kadın hastaların foliküler fazda aldıkları mental rotasyon test puanları ile erkek hastaların testten aldıkları puan arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar

sağlıklı kadınların düşük estradiol düzeyinin görüldüğü erken foliküler dönemde mental rotasyon testinde artmış performans gözlemlenmektedir (Hausmann ve ark., 2000; Maki ve ark., 2002; Courvoisier ve ark., 2013; Hampson ve ark., 2014; Mäntylä, 2013; Šimić ve Santini, 2012). Diğer bir deyişle, foliküler dönemde kadın katılımcıların mental rotasyon test puanlarının erkek katılımcıların test puanlarına yakın olması ve iki grup arasında fark çıkmaması beklenmektedir. Kadın hastalarda çıkan sonuç ise literatürde yer alan erken foliküler dönemde mental rotasyon testinde artmış performans bulguları ile tutarlılık göstermemektedir. Çalışmamızdaki kadın hastalar literatürde yer alan sağlıklı kadınlardan farklı yönde sonuçlar göstermektedir. Kadın hasta ve kadın sağlıklılar arasında hormon düzeyleri fark göstermediği halde mental rotasyon testinde kadın hasta ve erkek hastalar arasında fark saptanmıştır. Hormon düzeylerinden bağımsız olarak bipolar bozukluk tanısına sahip olmak kadın cinsiyetteki olağan işleme sürecinin farklılaştığını düşündürmektedir.

5.6. Steroid Hormon Ölçümleri

Bipolar bozukluk tanısı olan kadın hastalar kadın sağlıklı gönüllüler ile adet döngüsünün erken foliküler ve midluteal fazlarında, bipolar bozukluk tanısı olan erkek hastalar erkek sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında estradiol ve progesteron düzeylerinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Kadın hasta ve sağlıklılarda ilgili olan bulgular bipolar bozukluk tanılı kadınların kadın sağlıklı kontrollere göre progesteron seviyesinin adet döngüsünün luteal fazı sırasında arttığını gösteren çalışma ile tutarlılık göstermemektedir (Hardoy ve ark., 2006). Yapılan iki çalışmada ise bizim bulgularımızla tutarlı olarak bipolar bozukluk hastalarının adet döngüsünün foliküler ve midluteal fazlarında progesteron ve estradiol seviyelerinin sağlıklılardan farklı olmadığını belirtmiştir (Karadağ ve ark., 2004; Wieck ve ark., 2003).

5.7. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve Mental Rotasyon Test puanlarının Steroid Hormonlar ile İlişkisi

Sağlıklı kadınlarla yapılan çalışmalar kadın hormonlarında özellikle estradiolde görülen artışın, kadınların daha iyi olduğu testlerde (sözel bellek testleri) performanslarını arttırdığı ancak erkeklerin daha iyi olduğu testlerde (mental rotasyon testi) ise performanslarını düşürdüğü gözlemlenmiştir (Hampson, 1990). Çalışmamızda kadın sağlıklı gönüllülerde yüksek estradiol düzeyinin daha iyi Rey 1'den 5'e toplam puan ile ilişkili olduğu ve bipolar

bozukluk tanılı kadınların yüksek progesteron düzeyinin daha iyi Rey deneme 1 puanı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın sağlıklı kadınlar ile ilgili bulguları literatürde yer alan bilgiyle tutarlılık göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bipolar bozukluk tanılı hastalar nörobilişsel testlerde sağlıklı gruptan daha kötü performans göstermiştir. Bilişsel işlev bozukluklarının hastalığın ötimi döneminde de devam etmesi hastalığın epidemiyolojisini anlamamıza katkıda bulunabilir. Bulgularımız kadın hastaların hormonal değişikliklerden sağlıklı kadın ve erkek hastalara göre daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Bu doğrultuda bipolar bozuklukta kadın cinsiyet ile ilişkili dolaylı bir belirti olarak düşünülebilir. Ayrıca bipolar bozuklukta nörobilişsel testlerde cinsiyet farkının saptanması hastalığın tedavisinde cinsiyetin dikkate alınmasının önemi olarak yorumlanabilir. İleride yapılacak olan çalışmalarda daha anlamlı sonuçlara ulaşmak için daha büyük örneklem grubuyla çalışılması gerektiği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

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

Altschuler LL, Bearden CE, Green MF, van Gorp W ve ark. Relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: A pilot study. *Psychiatry Research* 2008;157(1), 289–293.

Andreano JM, Cahill L. Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learn.Mem.* 2009;16, 248–266.

Anıl EA, Kıvırcık BB, Batur S, Kabakçı E ve ark. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *Clin Neuropsychol* 2003; 17: 159–169.

Arslan FC, Tiryaki A, Ozkorumak EA. Comparison of euthymic bipolar patients with unaffected first-degree relatives and healthy controls in terms of neuropsychological functions. *Int. J.Psychiatry Clin. Pract.* 2014;18,208–214.

Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine* 2008; 38(06), 771–785.

Arts B, Jabben N, Krabbendam L, vanOs J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 2008;38,771–785.

Astur RS, Tropp J, Sava S, Constable RT ve ark. Sex differences and correlations in a virtual Morris watertask, a virtual radial arm maze, and mental rotation. *Behav. Brain Res.* 2004;151, 103–115.

B Dell'Osso, M Buoli, R Riundi, D'Urso N ve ark. Clinical characteristics and long-term response to mood stabilizers in patients with bipolar disorder and different age at onset. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:399-404.

Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martinez-Aran A ve ark. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(8):1426-38

Bahar Z, Beşer A, Gördes N, Ersin F ve ark. Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği II'nin geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2008;12(1):1-13.

Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN ve ark. Gender differences in bipolar disorder: Retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord.* 2005;7(5):465-70.

Barceló F, Muñoz-Céspedes JM, Pozo MA, Rubia FJ. Attentional set shifting modulates the target P3b response in the Wisconsin card sorting test. *Neuropsychologia.* 2000;38(10):1342-55.

Baron-Cohen S, Wheelwright S. The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism and normal sex differences. *J Autism Dev Disord* 2004; 34: 163-175.

Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome *J Child Psychol Psychiatry.* 1997;38(7):813-22.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y ve ark. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001;42(2):241-51.

Barrett SL, Kelly C, Bell R, King DJ. Gender influences the detection of spatial working memory deficits in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2008;10: 647–654.

Barry JA, Parekh HS, Hardiman PJ. Visual-spatial cognition in women with polycystic ovarian syndrome: the role of androgens. *Hum. Reprod.* 2013; 28, 2832–2837.

Bartholomeusz CF, Wesnes KA , Kulkarni J, Vitetta L ve ark. Estradiol treatment and its interaction with the cholinergic system: Effects on cognitive function in healthy young women. *Hormones and Behavior.* 2008;54, 684–693.

Baskaran C, Cunningham B, Plessow F, Singhal V ve ark. Estrogen Replacement Improves Verbal Memory and Executive Control in Oligomenorrheic/Amenorrheic Athletes in a Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2017;78, 490–497.

Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 4:8–13.

Baune BT, Li X, Beblo T. Short-and long-term relationships between neurocognitive performance and general function in bipolar disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2013; 35(7), 759–774.

Behrmann M, Shomstein S. Spatial Cognition and Executive Function. *Encyclopedia of Neuroscience* 2009;173-179

Benton AL, Hamsher K. Multilingual Aphasia Examination. Iowa City: University of Iowa, 1976.

Berent-Spillson A, Persad CC, Love T, Sowers M ve ark. Hormonal environment affects cognition in dependent of age during the menopause transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012;97, E1686–E1694.

Bhattacharya A, Khess CR, Munda SK, Bakhla AK ve ark. Sex difference in symptomatology of manic episode. *Compr. Psychiatry*. 2011;52, 288–292.

Blehar MC, DePaulo Jr JR, Gershon ES, Reich T. Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacology Bulletin* 1998; 34(3): 239.

Bora E, Bartholomeusz C, Pantelis C. Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychol Med*. 2016;46(2):253-64.

Bora E, Pantelis C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2016;175:72–78.

Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F ve ark. Evidence for Theory of Mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand* 2005; 112, 110–116.

Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*. 2009;113(1-2):1-20.

Bora E, Özerdem A. Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(4):293-300.

Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Bull*. 2015;41(5):1095-104.

Bora E, Veznedaroğlu B, Vahip S. Theory of mind and executive functions in schizophrenia and bipolar disorder: A cross-diagnostic latent class analysis for identification of neuropsychological subtypes. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):500-505.

Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J. Affect. Disord* 2009;113,1–20.

Bourne C, Aydemir O, Balanza-Martinez V, Bora E ve ark. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand* 2013;. 128 (3), 149–162.

Brett M, Baxendale S. Motherhood and memory: a review. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26, 339–362.

Burdick K.E, Goldberg JF, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2010;122(6), 499–506.

Burdick KE, Russo M, Frangou S, Mahon K ve ark. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychological Medicine* 2014;44, 3083–3096.

Bücker J, Popuri S, Muralidharan K, Kozicky JM ve ark. Sex differences in cognitive functioning in patients with bipolar disorder who recently recovered from a first episode of mania: Data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Journal of Affective Disorders* 2014; 155, 162–168.

Carrus D, Christodoulou T, Hadjulis M, Haldane M ve ark. Gender differences in immediate memory in bipolar disorder. *Psychological Medicine*. 2010; 40, 1349–1355.

- Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, Musetti L ve ark. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: With hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *Journal of Affective Disorders* 1992;26, 127–140.
- Chen JJ, Huang H, Zhao LB, Zhou DZ ve ark. Sex specific urinary biomarkers for diagnosing bipolar disorder. *PLoS One*. 2014; 9(12): e115221.
- Chrobak AA, Jeziorko S, Tereszko A, Janeczko W ve ark. Mental rotation task in bipolar disorder. *Psychiatr Pol*. 2018;27;52(5):807-817.
- Colby CL. Spatial Cognition. *Encyclopedia of Neuroscience* 2009, p. 165-171.
- Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1995;17(1):5-13.
- Courvoisier DS, Renaud O, Geiser C, Paschke K ve ark. Sex hormones and mental rotation: an intensive longitudinal investigation. *Horm. Behav*. 2013;63, 345–351.
- Cullen B, Ward J, Graham NA, Dear IJ ve ark. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 2016; 205, 165–181.
- Cusi AM, Macqueen GM, McKinnon MC. Patients with bipolar disorder show impaired performance on complex tests of social cognition. *Psychiatry Res*. 2012;200, 258–264.
- Dadin O, Salgado R, Fernández A. Natural sex hormone cycles and gender differences in memory. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37(2):68-74.
- Dalkner N, Bengesser SA, Birner A, Fellendorf FT ve ark.. The relationship between “Eyes Reading” ability and verbal memory in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2019;273:42-51.
- Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan executive function system: Examiner’s manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation;2001.
- Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, Savla GN ve ark. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2012;14(3), 217–226.

Dhand NK, Khatkar MS. Statulator: An online statistical calculator. Sample Size Calculator for Comparing Two Independent Means. 2014. (<http://statulator.com/SampleSize/ss2M.html>).

Diflorio A, Jones I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int. Rev. Psychiatry* 2010;22, 437–452.

Donohoe G, Duignan A, Hargreaves A, Morris DW ve ark. Social cognition in bipolar disorder versus schizophrenia: comparability in mental state decoding deficits. *Bipolar Disord.* 2012;14, 743–748.

Elias LR, Miskowiak KW, Vale AM, Köhler CA ve ark. Cognitive Impairment in euthymic pediatric bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(4):286-296.

Epting LK, Overman WH. Sex-sensitive tasks in men and women: a search for performance fluctuations across the menstrual cycle. *Behav. Neurosci.* 1998;112, 1304–1317.

Eser E, Fidaner H, Fidaner C, Eser SY ve ark. Psychometric properties of WHOQOL-100 and WHOQOL-BREF. *3P Dergisi* 1999;7(2 Suppl.):23-40.

Eskin M, Harlak H, Demirkıran F, Dereboy Ç. Algılanan stres ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: Güvenirlik ve geçerlik analizi. *Yeni Sempozyum Dergisi* 2013; 51(3): 132-140.

Eşsizoglu A, Köşger F, Akarsu FÖ, Özaydın Ö ve ark. Theory of Mind and Selective Attention, Response Inhibition, Cognitive Flexibility in Patients with Schizophrenia. *Noro Psikiyatr Ars.* 2017; 54(2): 162–167.

Fellinger M, Waldhoer T, König D, Hinterbuchinger B Pruckner ve ark. Seasonality in bipolar disorder: Effect of sex and age. *J Affect Disord.* 2019; 15;243:322-326.

First MB, Spitzer RL, Williams JB, Gibbon ML. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P). New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, New York. 2002.

Genç Açıkgöz D, Karakaş S. AVL'T'nin Türk Diline Uyarlanmasına İlişkin Bir Çalışma. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi, Ankara, Türk Psikologlar Derneği 1996a: 591-596. 16.

Genç Açıkgöz D, Karakaş S. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsi- kolojik testlerin faktör yapısı. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi (İstanbul), Türk Psikologlar Derneği, Boğaziçi Üniversitesi Psikoloji Bölümü 1996b.

Gogos A, Joshua N, Rossell SL. Use of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) to investigate group and gender differences in schizophrenia and bipolar disorder. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2010;44: 220-229.

Gogos A, Ney LJ, Seymour N, Van Rheenen TE ve ark. Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link? Br J Pharmacol. 2019.

Golden CJ. Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses. Wood Dale Ill: Stoelting Co, 1978.

Gordon HW, Lee PA. No difference in cognitive performance between phases of the menstrual cycle. Psychoneuroendocrinology 1993;18,521–531.

Grant BF, Stinson FS, Hasin, DS, Dawson, DA ve ark. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Journal of Clinical Psychiatry 2005;66, 1205–1215.

Grant DA, Berg EA. A behavioural analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. Journal of Experimental Psychology 1948; 38(4), 404-411.

Griksiene R, Ruksenas O. Effects of hormonal contraceptives on mental rotation and verbal fluency. Psychoneuroendocrinology 2011;36, 1239–1248.

Halari R, Hines M, Kumari V, Mehrotra R ve ark. Sex differences and individual differences in cognitive performance and their relationship to endogenous gonadal hormones and gonadotropins. Behav. Neurosci. 2005;119, 104–117.

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

Hampson E, Levy-Cooperman N, Korman JM. Estradiol and mental rotation: relation to dimensionality, difficulty, or angular disparity? *Horm. Behav.* 2014;65, 238–248.

Hampson, E. Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology.* 1990; 15, 97-111.

Hardoy MC, Serra M, Carta MG, Contu P ve ark. Increased neuroactive steroid concentrations in women with bipolar disorder or major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(4):379-84.

Hausmann M, Schoofs D, Rosenthal HES, Jordan K. Interactive effects of sex hormones and gender stereotypes on cognitive sex differences: a psychobiological approach. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34, 389–401.

Hausmann M, Slabbekoorn D, Van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT ve ark.. Sex Hormones Affect Spatial Abilities During Menstrual Cycle. *Behavioral Neuroscience.* 2000; 114, 1245-1250.

Havlíková H, Hill M, Kancheva L, Vrbíková J ve ark. Serum profiles of free and conjugated neuroactive pregnanolone isomers in nonpregnant women of fertile age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91, 3092–3099.

Heaton R. The Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources 1981, Odesa, FL.

Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S ve ark. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 2000;61(5):393-6.

Hines M, 2004. *Brain Gender.* Oxford University Press, New York.

Ibanez A, Urquina H, Petroni A, Baez S ve ark. Neural processing of emotional facial and semantic expressions in euthymic bipolar disorder (BD) and its association with Theory of Mind (ToM). *PLoS One* 2012;7(10):e46877.

Jansen P, Zayed K, Osmann R. Gender differences in mental rotation in Oman and Germany. *Learning and Individual Differences* 2016;51, 284-290.

Karadağ F, Oral ET, Yalçın Aran F, Erten, E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi, 2001; 13: 107-114.

Karadağ F, Akdeniz F, Erten E, Pırıldar S, Yücel B, Polat A ve ark. Menstrually related symptom changes in women with treatment-responsive bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2004;6(3): 253-259.

Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları, Ankara, Dizayn Ofset Yayıncılık 2004; s:13-20.

Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ ve ark. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. Bipolar Disord. 2005;7,119–125.

Kızıltan E, Yazıcı AC, Aktaş G, Aladağ A ve ark. The Impacts of Mental Rotation Abilities on Preclinical Medical Education: Baskent University Experince. 2013; 37.

Kimura D. (1996). Sex and cognition. Cambridge, MA: MIT Press.

Kozaki T, Yasukouchi A. Sex differences on components of mental rotation at different menstrual phases. Int.J.Neurosci. 2009;119, 59–67.

Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. Neuropsychology 2009;23:551–562.

Lezak MD. Neuropsychological assessment (3rd ed.). New York, NY, US: Oxford University Press, 1995.

Lloyd T, Kennedy N, Fearon P, Kirkbride J ve ark. AESOP study team: incidence of bipolar affective disorder in three UK cities: results from the AESOPstudy. Br. J. Psychiatry 2005;186,126–131.

Maki PM, Rich JB, Rosenbaum RS. Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women. Neuropsychologia 2002;40, 518–529.

Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB ve ark. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. BipolarDisord. 2007;9: 114–125.

Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord* 2011;13:334–342.

Mäntylä T. Gender differences in multitasking reflect spatial ability. *Psychol Sci*. 2013;24(4):514-20.

Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, ve ark. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry* 2004;161(2), 262–270.

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C ve ark. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: Implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders* 2004;6(3), 224–232.

Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J ve ark. Functional outcome in bipolar disorder: The role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders* 2007; 9(1-2), 103–113.

Marx CE, Stevens RD, Shampine LJ, Uzunova V ve ark. Neuroactive steroids are altered in schizophrenia and bipolar disorder: relevance to pathophysiology and therapeutics. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2006;31:1249-63.

Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC ve ark. Prevalence and correlates fo bipolar Spectrum disorder in the world mental healht survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.

Milner B. Effects of Different Brain Lesions on Card Sorting: The Role of the Frontal Lobes. *Arch Neurol*. 1963;9(1):90–100.

Miquel L, Usall J, Reed C, Bertsch J ve ark. Gender differences in outcomes of acute mania: a 12-month follow-up study. *Arch.WomensMent. Health* 2011;14,107–113.

Miskowiak KW, Burdick KE, Martinez-Aran A, Bonnin CM ve ark. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar

Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord.* 2018;20(3):184-194.

Mitchell PB, Slade T, Andrews G. Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychological Medicine* 2004;34, 777–785.

Mordecai KL, Rubin LH, Maki PM. Effects of menstrual cycle phase and oral contraceptive use on verbal memory. *Horm.Behav.* 2008;54, 286–293.

Mueller SC, Temple V, Oh E, VanRyzin C ve ark. Early androgen exposure modulates spatial cognition in congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33, 973–980.

Mumford SL, Schisterman EF, Siega-Riz AM, Browne RW ve ark. A Longitudinal study of serum lipoproteins in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *J. Clin. Endocrinol. Metabo.* 2010;95, E80–E85.

Özerdem A, Rasgon N. Women with bipolar disorder: A lifetime challenge from diagnosis to treatment. *Bipolar Disord* 2014;16:1-4.

Öztürk O (editör). Ruh sağlığı ve bozuklukları. Ankara: Feryal Matbaası; 2004. s. 291–342.

Parsons TD, Larson P, Kratz K, Thiebaut M ve ark. Sex differences in mental rotation and spatial rotation in a virtual environment. *Neuropsychologia.* 2004;42(4):555-62.

Perich TA, Roberts G, Frankland A, Sinbandhit C ve ark. Clinical characteristics of women with reproductive cycle–associated bipolar disorder symptoms. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2017;51(2): 161-167.

Perrine K. Differential aspects of conceptual processing in the Category Test and Wisconsin Card Sorting Test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1993;15(4):461-73.

Peters M, Laeng B, Latham K, Jackson M ve ark. A Redrawn Vandenberg&Kuse Mental Rotations Test: Different Versions and Factors that affect Performance. *Brain and Cognition* 1995;28, 39-58.

Peterson MJ. Short term retention of individual verbal items. *J Exp Psychology*. 1959, 58: 193–198.

Piccardi L, Bianchini F, Argento O, DeNigris A ve ark. The walking Corsitest (WalCT): standardization of the topographical memory test in an Italian population. *Neurol. Sci*. 2013;34, 971–978.

Piccardi L, Verde P, Bianchini F, Morgagni F ve ark. Deficits in visuo-spatial but not in topographical memory during pregnancy and the postpartum state in an expert military pilot: a case report. *BMC Res. Notes*. 2014;7, 524.

Pintzkaa CWS, Evensmoen HR, Lehn H, Håberg AK. Changes in spatial cognition and brain activity after a single dose of testosterone in healthy women. *Behavioural Brain Research* 2016; 298, 78–90.

Pompili A, Arnone B, Gasbarri A. Estrogens and memory in physiological and neuropathological conditions. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37, 1379–1396.

Post RM, Altshuler LL. Duygudurum bozuklukları: iki uçlu bozukluğun tedavisi. In: (Aydın H, Bozkurt A, Çeviri Editörü). Kaplan&Sadock's comprehensive text book of psychiatry. Sekizinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007. s. 1652–707. (Orijinal çalışma basım tarihi: 2005).

Purcell AL, Phillips M, Gruber J. In your eyes: Does Theory of Mind predict impaired life functioning in bipolar disorder? *Affect. Disord*. 2013;151, 1113–1119.

Rainville JR, Tsyglakova M, Hodes GE. Deciphering sex differences in the immune system and depression. *Front Neuroendocrinol*. 2018;50:67-90

Rasgon N, Bauer M, Glenn T, Elman S ve ark. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2003;5(1): 48-52.

Rasgon N, Bauer M, Glenn T, Elman S ve ark. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2003;5:48–52.

Rasgon N, Bauer M, Grof P, Gyulai ve ark. Sex-specific self reported mood changes by patients with bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2005;39, 77–83.

Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L, Elman S ve ark. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005; 7:246–259.

Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation* (2nd ed.). Tucson, AZ: Neuropsychology Press 1993.

Rey A. L ‘examen clinique en psychologie [Clinical tests in psychology]. Paris: Presses Universitaires de France 1964.

Reynolds-May MF, Kenna HA, Marsh W, Stemmle PG, Wang P ve ark. Evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder compared to healthy controls. *Bipolar Disorders* 2014; 16: 37–47.

Richardson JT. Measures of short-term memory: a historical review. *Cortex*. 2007;43(5):635–650.

Robinson L. *Neuropsychological Performance, Emotion Processing and Psychosocial Function in Bipolar Disorder* (yayınlanmamış doktora tezi). 2010. Newcastle University, Newcastle upon Tyne, England.

Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of crosssectional evidence. *Bipolar Disorders* 2006;8(2), 103–116.

Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U ve ark. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93:105–115.

Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9): 251–269.

Rubin LH, Carter CS, Drogos LL, Pournajafi-Nazarloo H ve ark. Maki PM. Effects of sex, menstrual cycle phase, and endogenous hormones on cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015; 166(0): 269–275.

Samame C, Martino DJ, Strejilevich SA. An individual task meta-analysis of social cognition in euthymic bipolar disorders. *J Affect Disord* 2015;173:146–153.

Santos JL, Aparicio A, Bagney A, Sánchez-Morla EM ve ark. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(7): 722–731.

Saunders EF, Nazir R, Kamali M, Ryan KA ve ark. Gender differences, clinical correlates and longitudinal outcome of bipolar disorder with co-morbid migraine. *The Journal of clinical psychiatry* 2014;75(5): 512.

Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol.* 2017; 8: 557.

Scheuringer A, Wittig R, Pletzer B. Sex differences in verbal fluency: the role of strategies and instructions. *Cogn Process.* 2017;18(4):407-417.

Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, Araga M ve ark. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: Findings from the STEP-BD. *American Journal of Psychiatry* 2008;165, 370–377.

Schöning S, Engelen A, Kugel H, Schäfer S ve ark. Functional anatomy of visuo-spatial working memory during mental rotation is influenced by sex, menstrual cycle, and sex steroid hormones. *Neuropsychologia.* 2007;45(14):3203-14.

Scott J, Brichant-Petitjean C, Etain B, Henry C ve ark. A re-examination of antidepressant treatment-emergent mania in bipolar disorders: evidence of gender differences. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:479- 88.

Shamay-Tsoory S, Harari H, Szepeswol O, Levkovitz Y. Neuropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci* 2009;. 21, 59–67.

Sher L, Grunebaum MF, Sullivan GM, Burke AK ve ark. Testosterone levels in suicide attempters with bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2012;46(10).

Shivakumar G, Bernstein IH, Suppes T; Stanley Foundation Bipolar Network ve ark. Are Bipolar Mood Symptoms Affected by the Phase of the Menstrual Cycle? *Journal of Women's Health* 2008;17(3): 473-478.

Simić N, Santini M. Verbal and spatial functions during different phases of the menstrual cycle. *Psychiatr Danub.* 2012;24(1):73-9.

Solé B, Bonnin CM, Torrent C, Martinez-Aran ve ark. Neurocognitive impairment across the bipolar spectrum. *CNS Neurosci Ther* 2011;18(3):194-200

Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M ve ark. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20(8):670-680.

Spren O, Strauss EA. *Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press, 1998.

Srivastava C, Bhardwaj A, Sharma M, Kumar S. Cognitive Deficits in Euthymic Patients With Bipolar Disorder: State or Trait Marker? *J Nerv Ment Dis*. 2019;207(2):100-105.

Stricker R, Eberhart R, Chevailler MC, Quinn FA ve ark. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006;44, 883–887.

Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Ann Rev Psychol*. 2002;53:401-433.

Sundermann EE, Maki PM, Rubin LH, Lipton RB ve ark. Female advantage in verbal memory: Evidence of sex-specific cognitive reserve. *Neurology*. 2016 ;87(18):1916-1924.

Suwalska A, Aojko D. Sex Dependence of Cognitive Functions in Bipolar Disorder. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 418432.

Teatero ML, Mazmanian D, Sharma V. Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2014;16(1): 22-36.

Tegin B. Depresyonda bilişsel bozukluklar: Beck modeline göre bir inceleme. Yayınlanmamış doktora tezi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara. 1980.

Thaler NS, Allen DN, Sutton GP, Vertinski M ve ark. Differential impairment of social cognition factors in bipolar disorder with and without psychotic features and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2013;47(12):2004-10.

Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007; 116(s434), 17–26.

Torres IJ, DeFreitas CM, DeFreitas VG, Bond DJ ve ark. Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychological medicine* 2011; 41(05), 971–982.

Tortora GJ ve Derrickson B. *Principles of anatomy and physiology*, 2014;14th edn, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.

Tournikioti K, Ferentinos P, Michopoulos I, Dikeos D ve ark. Sex-related variation of neurocognitive functioning in bipolar disorder: Focus on visual memory and associative learning. *Psychiatry Res.* 2018;267:499-505.

Umaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi, İstanbul. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 1997.

Vahip S, Aydemir Ö, Akkaya C, Altınbaş K ve ark. Hipomani soru listesi-32-yenilenmiş sürümün Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 2017;28(2):117-123.

Vandenberg SG, Kuse AR. Mental rotations, a group test of three-dimensional spatial visualization. *Percept Mot Skills* 1978;47(2):599-604.

Varo C, Jimenez E, Sole B, Bonnín CM ve ark. Social cognition in bipolar disorder: the role of sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables in emotional intelligence. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139: 369–380.

Vaskinn A, Sundet K, Simonsen C, Hellvin T ve ark. Sex differences in neuropsychological performance and social functioning in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychology.* 2011;25(4):499-510.

Vega P, Barbeito S, Ruiz de Azúa S, Martínez-Cengotitabengoa M ve ark. Bipolar disorder differences between genders: special considerations for women. *Womens Health (Lond).* 2011;7(6):663-74.

Verbruggen F, Logan GD. Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn Sci.* 2008; 12(11): 418–424.

- Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE ve ark. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry* 2011;168: 1179–1185.
- Volkert J, Schiele MA, Kazmaier J, Glaser F ve ark. A. Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015.
- Walker SN, Sechrist KR, Pender NJ. The Health-Promoting Lifestyle Profile: development and psychometric characteristics. *Nursing Res* 1987; 36(2),76-81.
- Weathers FW, Blake DD, Schnurr PP, Kaloupek DG ve ark. The Life Events Checklist for DSM-5 (LEC-5) – Standard. 2013.
- Wechsler D, Stone CD. Wechsler Memory Scale Manual. New York, 1945.
- Wechsler D. Wechsler Memory Scale Revised Manual. San Antonio, TX: Psychological Corp/ Harcourt Brace Co, 1987.
- Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale –Administration and scoring manual. 3. San Antonio, TX: 1997a.
- Wechsler D. WMS-III Administration and Scoring Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. Harcourt Brace & Co; 1997b.
- Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer ve ark. Affective disorders in five United States communities. *Psychological Medicine* 1988;18, 141–153.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C ve ark. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Journal of the American Medical Association* 1996;276, 293–299.
- Wells JE, Browne MA, Scott KM, McGee MA ve ark. Prevalence, interference with life and severity of 12 month DSM-IV disorders in Te Rau Hinengaro: The New Zealand Mental Health Survey. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2006;40, 845–854.
- Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander's Human Physiology: The Mechanism of Body Function. 12th ed 2010; New York: McGraw-Hill, [555-631.].

Wieck A, Davies R, Hirst A, Brown N, Papadopoulos A, Marks M ve ark. Menstrual cycle effects on hypothalamic dopamine receptor function in women with a history of puerperal bipolar disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2003;17(2): 204-209.

Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: Functional implications. *Bipolar Disorders* 2009; 11(2), 113–125.

Wooderson SC, Gallagher P, Watson S, Young AH. An exploration of testosterone levels in patients with bipolar disorder. *BJPsych Open* 2015;1(2): 136–138.

Yang CF, Hooven CK, Boynes M, Gray PB ve ark. Testosterone levels and mental rotation performance in young men. *Horm Behav* 2007;51, 373–378.

Yıldırım EA, Kaşar M, Gdk M, Ateş E ve ark. Gözlerden Zihin Okuma Testi’nin Türkçe Gvenirlik alışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2011;22(3):177-86.

Yu Lee S, Wang LJ, Chang C, Wu CC ve ark. Serum DHEA-S concentration correlates with clinical symptoms and neurocognitive function in patients with bipolar II disorder: a case-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;74:31-35.

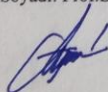
EK 1: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU			
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevlerin Cinsiyet, Steroid Hormonlar ve Menstrual Döngü ile İlişkisi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	410-SBKA EK		

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE	
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258	
	FAKS	0232 4122243	
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr	

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu,	mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			
	SİGORTA	☐		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒		

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevlerin Cinsiyet, Steroid Hormonlar ve Menstrual Döngü ile İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	410-SBKA EK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/20-01	Tarih:30.11.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Ayşegül Yıldız

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Bahar KUVAKI BALKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEU Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Uluç YİŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	Batı Anadolu Mersinli Tıp Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Av.Fulya TANTAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Av.İrem TUNCER TIRAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2: Etik Kurul Onayı**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

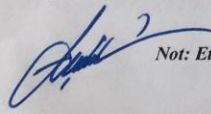
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevlerin Cinsiyet, Steroid Hormonlar ve Menstrual Döngü ile İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	410-SBKA EK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D	
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-	
	DESTEKLEYİCİ	-	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	-	
	(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐
		FAZ 2	☐
FAZ 3		☐	
FAZ 4		☐	
Gözlemsel ilaç çalışması		☐	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tıbbi cihaz klinik çalışması	☐	
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
	İlaç dışı klinik araştırma	☒	
	Diğer ise belirtiniz		
	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐		

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu,			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
DİĞER:	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	☒	Çalışma adı değişikliği "Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevlerin Cinsiyet, Steroid Hormonlar ve Adet Döngüsü ile İlişkisi" -Kadın gönüllülerden 2. kanın adet döngüsünün 20-22. günlerinde alınması -Erkek gönüllülerden 2. Görüşmenin 45-55. günlerinde yapılması -Beck Depresyon Ölçeği, Öz Bildirim Ölçeği, Empati Ölçeği, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu, Algılanan Stres Ölçeği, Hipomani soru Listesi-32-Yenilenmiş Sürümü, Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II, Yaşam Olayları Kontrol Listesi-5 Ölçeği eklenmesi -Ökte-Sözel Bellek Süreçleri Testi yerine Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi kullanılması -Dr.Halid Esad Yavaş'ın yardımcı araştırmacı olarak çalışmaya katılımı -Protokol değişikliği -Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Değişikliği -Olgu Rapor Formu Değişikliği -Önemli değişiklik başvuru formu - Dr.Halid Esad Yavaş'a ait özgeçmiş		

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevlerin Cinsiyet, Steroid Hormonlar ve Menstrual Döngü ile İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	410-SBKA EK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/09-21	Tarih:26.04.2018
	Prof.Dr.Ayşegül Özerdem'in sorumlusu olduğu yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırmaya ait sorumlu araştırmacı tarafından gönderilen 20.04.2018 tarihli yazıya ilişkin; Çalışma adı değişikliği "Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevlerin Cinsiyet, Steroid Hormonlar ve Adet Döngüsü ile İlişkisi" -Kadın gönüllülerden 2. kanın adet döngüsünün 20-22. günlerinde alınması -Erkek gönüllülerden 2. Görüşmenin 45-55. günlerinde yapılması -Beck Depresyon Ölçeği, Öz Bildirim Ölçeği, Empati Ölçeği, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu, Algılanan Stres Ölçeği, Hipomani soru Listesi-32-Yenilenmiş Sürümü, Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II, Yaşam Olayları Kontrol Listesi-5 Ölçeği eklenmesi -Ökte-Sözel Bellek Süreçleri Testi yerine Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi kullanılması -Dr.Halid Esad Yavaş'ın yardımcı araştırmacı olarak çalışmaya katılımı -Protokol değişikliği -Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Değişikliği -Olgu Rapor Formu Değişikliği -Önemli değişiklik başvuru formu - Dr.Halid Esad Yavaş'a ait geçmiş ile ilgili belgeler incelenerek uygun bulunmuştur.	

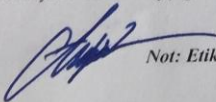
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
Prof.Dr.Ayşegül Yıldız							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza	
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof.Dr.Bahar KUVAKI BALKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEU Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof.Dr.Uluç YIŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	Batı Anadolu Mersinli Tıp Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Öğr.Gör.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Av.Fulya TANTAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		
Av.İrem TUNCER TIRAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 3: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevlerin Cinsiyet, Steroid Hormonlar ve Adet Döngüsü ile İlişkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI		410-SBKA EK			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE			
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258			
	FAKS	0232 4122243			
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Diğer ise belirtiniz				
	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu,			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☒		Proje bitiş tarihinin 30.09.2019 olarak değiştirilmesi		
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız İmza:					
 Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevlerin Cinsiyet, Steroid Hormonlar ve Adet Döngüsü ile İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	410-SBKA EK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/04-24	Tarih:28.02.2019
	Prof.Dr.Ayşegül Özerdem'in sorumlusu olduğu yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırmaya ait sorumlu araştırmacı tarafından gönderilen 18.02.2019 tarihli yazıya ilişkin;	
	- Proje bitti tarihinin 30.09.2019 olarak değiştirilmesi ile ilgili bilgi edinilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Ayşegül Yıldız

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevatif Onkoloji A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ayşe KARCI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEU Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Uluç YIŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Tuğba YAVUZŞEN	Onkoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D Tıbbi Onkoloji B.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	KardiyoRitm Kalp Hastalıkları Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.İlkay AKSU	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av.Nevra ÖZBEK TANER	Hukuk	Avukat	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 4: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ FORMU (Hastalar için)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Sizi yukarıda adı bildirilen bipolar bozukluk ile ilgili bu çalışmaya katılmaya davet ediyoruz. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz

Bipolar bozukluk, kişinin duygudurumunda ve enerjisinde yaşadığı şiddetli yükselme ve düşme dönemleri ile seyreden, her iki cinsiyette eşit olarak görülen bir bozukluktur. Bipolar bozuklukta kadın ve erkek cinsiyetler arasında hastalığın seyrinde şiddet ve yükselme ve düşme dönemlerinin sıklığı açısından bazı farklılıklar olduğu bilinmektedir.

Bilişsel işlevler, kişinin algılama, dikkat, düşünme, mantık yürütme ve anımsama gibi yetilerini tanımlar. Bu araştırma bipolar bozuklukta kadın ve erkek cinsiyetler arasında bilişsel işlevler ve bazı hormonal ölçümler arasında farklılıklar olup olmadığını araştırmaktadır.

Bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmada, gönüllülerden kan örnekleri alınarak cinsiyet hormon düzeylerinize bakılacaktır. Kan alma işlemi 5 dakikadan kısa sürecek, iğnenin giriş yaptığı yerde hafif bir acı ve kızarıklık dışında olumsuz bir etkiye neden olmayacaktır.

Daha sonra, bilişsel işlevlerinizin değerlendirilebilmesi için araştırmacı tarafından size bilişsel testler uygulanacaktır. Bu testler ortalama 2 saatinizi alacaktır.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalında, klinik olarak Bipolar bozukluk tanısı almış hastalar arasından bipolar bozukluk -ötimi evresinde (normal evre) 56 hasta alınacaktır. Sağlıklı gönüllü grubu ise hastane personeli ya da öğrencilerden (56 kişi) oluşturulacaktır.

Tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden **20ml (4 tatlı kaşığı)** kan örneği alınacaktır. **Bu kan alımı rutin kan alım işleminden daha fazla risk içermez.** Kadın katılımcıların adet döngülerinin 2-4 ve 20-22. gününe denk gelecek şekilde iki kez çalışmaya çağırılacaktır. Erkek katılımcılar da aynı şekilde yaklaşık 45-55 gün arayla araştırmaya alınacaktır.

Yapılan çalışmanın sonuçları şu anda size veya ailenize bir tanı veya tedavi hizmeti vermeyebilir, **bu çalışmaya katılmakla direkt olarak bir yarar görmeyeceksiniz**, ancak uzun vadede hastalığınızla ilgili elde edilebilecek sonuçlar etkilenmiş kişi ve ailelere yeni tedavi yöntemleri ve koruyucu önlemlerin geliştirilmesi amaçlı yarar sağlayabilecektir.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak, veriler ve size ait bilgiler gizli tutulacaktır. Yerel Etik Kurullar'ın ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız bu kurumlara açık olacaktır. Bu formun imzalanmasıyla bu erişime izin vermiş olacaksınız. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. **Çalışmanın sonuçları isteğiniz halinde size bildirilecektir.**

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz. Araştırmayla ilgili herhangi bir sorunuzu veya sorununuzu 0506 941 46 72 numaralı telefondan Psikolog Ayşegül Ildız'a danışabilirsiniz. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmanın tümüne ya da bir kısmına katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir aşamasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, gereklilik ortaya çıkarsa olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Onam Formunu okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği-anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı, sorularıma yeterli 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.

“Bipolar Bozuklukta bilişsel işlevlerin cinsiyet, steroid hormonlar ve adet döngüsü ile ilişkisi” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan);

☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum

☐ İleride yapılması planlanan tüm diğerk araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum

☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Hastanın:

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Hastanın veli ya da vasisi;

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur alma işleminin tamamına tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı Soyadı:

Tel:

Tarih:

İmza:

EK 5: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ FORMU (Sağlıklı Gönüllüler için)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Sizi yukarıda adı bildirilen bipolar bozukluk ile ilgili bu çalışmaya katılmaya davet ediyoruz. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteviniz.

Bipolar bozukluk, kişinin duygudurumunda ve enerjisinde yaşadığı şiddetli yükselme ve düşme dönemleri ile seyreden, her iki cinsiyette eşit olarak görülen bir bozukluktur. Bipolar bozuklukta kadın ve erkek cinsiyetler arasında hastalığın seyrinde şiddet ve yükselme ve düşme dönemlerinin sıklığı açısından bazı farklılıklar olduğu bilinmektedir.

Bilişsel işlevler, kişinin algılama, dikkat, düşünme, mantık yürütme ve anımsama gibi yetilerini tanımlar. Bu araştırma bipolar bozuklukta kadın ve erkek cinsiyetler arasında bilişsel işlevler ve bazı hormonal ölçümler arasında farklılıklar olup olmadığını araştırmaktadır.

Bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmada, gönüllülerden kan örnekleri alınarak cinsiyet hormon düzeylerinize bakılacaktır. Kan alma işlemi 5 dakikadan kısa sürecek, iğnenin giriş yaptığı yerde hafif bir acı ve kızarıklık dışında olumsuz bir etkiye neden olmayacaktır.

Daha sonra, bilişsel işlevlerinizin değerlendirilebilmesi için araştırmacı tarafından size bilişsel testler uygulanacaktır. Bu testler ortalama 2 saatinizi alacaktır.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalında, klinik olarak Bipolar bozukluk tanısı almış hastalar arasından bipolar bozukluk -ötimi evresinde (normal evre) 56 hasta alınacaktır. Sağlıklı gönüllü grubu ise hastane personeli ya da öğrencilerden (56 kişi) oluşturulacaktır.

Tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden **20ml (4 tatlı kaşığı)** kan örneği alınacaktır. **Bu kan alımı rutin kan alım işleminden daha fazla risk içermez.** Kadın katılımcıların adet döngülerinin 2-4 ve 20-22. gününe denk gelecek şekilde iki kez çalışmaya çağırılacaktır. Erkek katılımcılar da aynı şekilde yaklaşık 45-55 gün arayla araştırmaya alınacaktır.

Yapılan çalışmanın sonuçları şu anda size veya ailenize bir tanı veya tedavi hizmeti vermeyebilir, **bu çalışmaya katılmakla direkt olarak bir yarar görmeyeceksiniz**, ancak uzun vadede hastalığınızla ilgili elde edilebilecek sonuçlar etkilenmiş kişi ve ailelere yeni tedavi yöntemleri ve koruyucu önlemlerin geliştirilmesi amaçlı yarar sağlayabilecektir.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak, veriler ve size ait bilgiler gizli tutulacaktır. Yerel Etik Kurullar'ın ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız bu kurumlara açık olacaktır. Bu formun imzalanmasıyla bu erişime izin vermiş olacaksınız. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. **Çalışmanın sonuçları isteğiniz halinde size bildirilecektir.**

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz. Araştırmayla ilgili herhangi bir sorunuzu veya sorununuzu 0506 941 46 72 numaralı telefondan Psikolog Ayşegül Ildız'a danışabilirsiniz. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmanın tümüne ya da bir kısmına katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir aşamasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, gereklilik ortaya çıkarsa olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Onam Formunu okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği-anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı, sorularıma yeterli 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.

“Bipolar Bozuklukta bilişsel işlevlerin cinsiyet, steroid hormonlar ve adet döngüsü ile ilişkisi” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan);

☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum

☐ İleride yapılması planlanan tüm diğerk araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum

☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Gönüllünün:

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur alma işleminin tamamına tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı Soyadı:

Tel:

Tarih:

İmza:

EK 6: ÖZGEÇMİŞ



AYŞEGÜL İLDİZ MUTLU

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

Kimlik Numarası	41107766888
Doğum Tarihi	28/10/1989
İletişim Adresi	Zeytinaları Mahallesi İsmet İnönü Bulvarı No:70
Telefon	(506) 941 46 72
E-posta	aysegulildiz@hotmail.com
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri

01 Eylül 2008 - 21 Ağustos 2013 (5 yıl)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, İZMİR EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ, PSİKOLOJİ BÖLÜMÜ
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.18 / 4.0

Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Aralık 2014 - 01 Eylül 2016 (1 yıl 10 ay) (Tam Zamanlı)
PSİKOLOG, YEDİ YILDIZ PSİKOTEKNİK MERKEZİ

Yabancı Dil Bilgileri

İSPANYOLCA (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Proje Bilgileri

2155801, Bipolar Bozuklukta Eksozomal mi RNA Değişimlerinin İncelenmesi, 1001 - Araştırma, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, SBAG - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 01.12.2016 - 01.05.2018, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.05.2016 - 01.05.2018.

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0

