**T.C.**
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# ŞİZOFRENİDE MENSTRÜEL DÖNGÜ, KOGNİSYON VE BEYNİN DİNLENİM DURUMU AKTİVİTESİ: FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMASI

**( DOKTORA TEZİ )**

**HANDAN NOYAN**

**DANIŞMAN**
**PROF. DR. V. ALP ÜÇOK**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI**
**İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER**

**İSTANBUL-2019**

**T.C.**
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# ŞİZOFRENİDE MENSTRÜEL DÖNGÜ, KOGNİSYON VE BEYNİN DİNLENİM DURUMU AKTİVİTESİ: FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMASI

**( DOKTORA TEZİ )**

**HANDAN NOYAN**

**DANIŞMAN**
**PROF. DR. V. ALP ÜÇOK**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI**
**İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER**

**İSTANBUL-2019**

**T.C.**
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# ŞİZOFRENİDE MENSTRÜEL DÖNGÜ, KOGNİSYON VE BEYNİN DİNLENİM DURUMU AKTİVİTESİ: FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMASI

**( DOKTORA TEZİ )**

**HANDAN NOYAN**

**İKİNCİ TEZ DANIŞMANI**
**DR. ÖĞRETİM ÜYESİ ANDAÇ HAMAMCI**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI**
**İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER**

**İSTANBUL-2019**

## DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü . Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İleri Nörolojik Bilimler Programında Doktora öğrencisi Handan NOYAN tarafından Prof. Dr. Vehbi Alp ÜÇOK'un danışmanlığında hazırlanan "Şizofrenide Menstrüel Döngü, Kognisyon ve Beynin Dinlenim Durumu Aktivitesi Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 30/04/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri-Danışman**
Prof. Dr. Vehbi Alp ÜÇOK
İstanbul Üniversitesi,
Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

**Jüri**
Prof. Dr. Erdem TÜZÜN
İstanbul Üniversitesi,
Aziz Sancar,
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
Sinirbilim Anabilim Dalı

**Jüri**
Doç. Dr. Hanife Özlem SERTEL BERK
İstanbul Üniversitesi,
Edebiyat Fakültesi,
Psikoloji Bölümü

**Jüri**
Doç. Dr. Cumhur TAŞ
Üsküdar Üniversitesi,
İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi,
Psikoloji Bölümü

**Jüri**
Dr. Öğr. Üyesi Hale YAPICI ESER
Koç Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri
Psikiyatri Anabilim Dalı

# BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

HANDAN NOYAN



# İTHAF

“Sevgili aileme ithaf ediyorum"

# TEŞEKKÜR

Yüksek lisans dönemimden itibaren kendisiyle birlikte çalıştığım için şanslı hissettiğim, bu süre boyunca ihtiyacım olduğunda desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin ortaya çıkmasında katkı ve emekleri büyük olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Alp Üçok'a,

Nörogörüntüleme analizlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen, her ihtiyaç duyduğumda bilgi ve deneyimlerini, zamanını paylaşan ikinci tez danışmanım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Andaç Hamamcı'ya,

Bu tez projesi ile tanışma ve birlikte çalışma fırsatımın olduğu, işlevsel MRG çekimlerini titizlikle ve sabırla yaparak bana büyük yardım sağlayan, aynı zamanda arkadaşlığı ve desteği ile yanımda olan sevgili Zeynep Fırat'a,

Bana bilişsel ve deneysel psikolojiyi sevdiren, araştırma yapma ilgimi uyandıran, yol gösteren, nörobilime yönelmemde büyük etkisi olan değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Ayçiçeği Dinn'e,

Akademisyenliği seçmemde büyük katkısı olan, ihtiyacım olduğunda desteğini esirgemeyeceğini bildiğim, bana araştırma yapmayı ve istatistiği sevdiren değerli hocam Doç. Dr. Özlem Sertel Berk'e,

Tezimi yaptığım sürede aynı iş ortamını paylaştığım, yorulduğumu hissettiğim zamanlarda ileriyi görmemde bana ümit veren sevgili arkadaşım Elçin Elçi Hasdemir'e ve tez çalışmama gerek sorduğum sorular gerekse verdiği motivasyonla katkı sağlayan sevgili arkadaşım Ceylan Ergül'e,

Psikiyatri Anabilim Dalı sekreteri sevgili Esengül Yılmaz'a; kan örneklerinin alınmasında yardımcı olan sevgili Filiz Er'e,

Uzun bir uygulama süreci için gönüllü olmaktan çekinmeyerek tezime katkı sağlayan, emek veren tüm katılımcılara,

Bana inanan, ihtiyacım olduğu her an beni destekleyen, özellikle tez yazım sürecimde yanımda olan sevgili ablam Sema Noyan'a ve bu süreçte çok şey borçlu olduğum anneme teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 59873

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İV
BEYAN ..... V
İTHAF ..... Vİ
TEŞEKKÜR ..... Vİİ
İÇİNDEKİLER ..... Vİİİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... XVİ
ÖZET ..... XVİİİ
ABSTRACT ..... XİX
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 4
2.1. Şizofreni ..... 4
2.1.1. Tanım, Epidemiyoloji, Etiyoloji, Patofizyoloji ..... 4
2.1.2. Tanı ve Klinik Belirtiler ..... 6
2.2. Menstrüel Döngü ..... 9
2.2.1. Östrojen ve Progesteron ..... 11
2.2.2. Şizofreni, Menstrüel Döngü ve Hormonal Etkiler ..... 13
2.3. Dinlenim Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme ..... 16
2.3.1. İçsel Bağlantı Ağları (İBA) ..... 18
2.3.2. Şizofrenide İşlevsel Bağlantısallık ..... 21
2.3.3. Menstrüel Döngü ve İşlevsel Bağlantısallık ..... 22
2.3.4. Şizofrenide Menstrüel Döngü ve İşlevsel Bağlantısallık ..... 24
2.4. Amaç ve Hipotezler ..... 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 28
3.1. Araştırmanın Tasarımı ..... 28
3.2. Örneklem Bilgileri ..... 30
3.2.1. Şizofreni Hasta Grubu İçleme Kriterleri ..... 31
3.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubu İçleme Kriterleri ..... 32
3.3. Araştırmada Kullanılacak Araç ve Gereçler ..... 33
3.3.1. Klinik Ölçekler: ..... 35
3.3.2. Bilişsel Test Bataryası ..... 37

3.3.3. Nörogörüntülemede Kullanılacak Cihaz ve Yöntemler ..... 42
3.4. İstatistiksel Analiz ..... 43
3.4.1. Hormonal, Klinik ve Bilişsel İncelemelerden Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizleri ..... 43
3.4.2. Nörogörüntüleme Bulgularının İstatistiksel Analizi ..... 44
3.4.2.1. Dinlenim Durumu iMRG Verilerinin Ön İşleme (Preprocessing) Aşaması 45
3.4.2.2. Dinlenim Durumu iMRG Verilerinden Çoklu Bağımsız Bileşen Analizi (BBA) ..... 47
3.4.2.3. Dinlenim Durumu iMRG Verilerinin İkinci Düzey Analizleri ..... 48
3.4.2.4. İşlevsel Ağ Bağlantısallığı (FNC) ..... 50
4. BULGULAR ..... 52
4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri ..... 52
4.2. Hormonal, Klinik ve Bilişsel İncelemelerden Elden Edilen Bulgular ..... 54
4.2.1. Grupların Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ve Hormon Düzeylerinin Grup İçi ve Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması ..... 54
4.2.2. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Klinik Ölçeklerden Elde Edilen Puan Türlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası İstatistiksel Analizleri ..... 56
4.2.2.1. Hasta Grubunda Klinik Ölçek Puan Türlerinin Fazlar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması ..... 56
4.2.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubunda Klinik Ölçek Puanlarının Fazlar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması ..... 57
4.2.2.3. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Klinik Ölçek Puan Türlerinin Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması ..... 58
4.2.3. Bilişel Test Puan Türlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması ..... 62
4.2.4. Korelasyon Analizlerinden Elde Edilen Bulgular ..... 65
4.2.4.1. Hasta Grubunda Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ile Klinik Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar ..... 65
4.2.4.2. Sağlıklı Kontrol Grubunda Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ile Klinik Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyonlar ..... 69
4.2.4.3. Grupların Menstürel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ile Bilişsel Test Puan Türleri Arasındaki Korelasyonlar ..... 69
4.3. Dinlenim Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinden Elde Edilen Bulgular ..... 72

4.3.1. Çoklu Bağımsız Bileşen Analizi..... 72
4.3.2. Dinlenim Durumu iMRG Verilerinin İkinci Düzey Analiz Bulguları..... 78
4.3.2.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığın Fazlar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması..... 91
4.3.2.2. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Beynin Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığının Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması..... 91
4.3.2.3. Hasta Grubunda Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ile Dinlenim Durumu İBA'larının İşlevsel Bağlantısallığı Arasındaki Korelasyonlar..... 91
4.3.2.4. Sağlıklı Kontrol Grubunda Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ile Dinlenim Durumu İBA'larının İşlevsel Bağlantısallığı Arasındaki Korelasyonlar..... 94
4.3.2.5. Hasta Grubunda Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Klinik Ölçek Puanları ile Dinlenim Durumu İBA'larının İşlevsel Bağlantısallığı Arasındaki Korelasyonlar..... 102
4.3.3. İşlevsel Ağ Bağlantısallığı (FNC) Analizinden Elde Edilen Bulgular..... 106
4.3.3.1. Faza Göre İşlevsel Ağ Bağlantısallığı..... 106
4.3.3.2. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Gruba Göre İşlevsel Ağ Bağlantısallığı..... 108
4.3.3.3. Hasta Grubunda Faza Göre İşlevsel Ağ Bağlantısallığı Bulguları ile Hormon Düzeyleri ve Klinik Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyon Sonuçları..... 112
4.3.3.4. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Gruba Göre İşlevsel Ağ Bağlantısallığı Bulguları ile Hormon Düzeyleri ve Klinik Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyon Sonuçları..... 115
5. TARTIŞMA..... 120
5.1. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormonal, Klinik, Bilişsel İncelemelerden Elde Edilen Sonuçlar..... 123
5.1.1. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri..... 123
5.1.1.1. Östrojen..... 124
5.1.1.2. Progesteron..... 126
5.1.2. Menstrüel Döngü Fazları ve Psikopatoloji..... 130
5.1.3. Hormon Düzeyleri ve Psikopatoloji..... 136
5.1.3.1. Östrojen ve Psikopatoloji..... 136
5.1.3.2. Progesteron ve Psikopatoloji..... 137
5.1.4. Menstrüel Döngü Fazları, Hormon Düzeyleri ve Kognisyon..... 139

5.1.4.1. Menstrüel Döngünün Farklı Fazları Sırasında Bilişsel İşlevler Açısından Gruplar Arası Farklılıklar ..... 144
5.2. Beynin Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığı ..... 146
5.2.1. Menstrüel Döngü Fazları ve Beynin Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığı ..... 146
5.2.2. Hormon Düzeylerinin Beynin Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığı ile İlişkisi ..... 151
5.2.3. Menstrüel Döngü, Hormon Düzeyleri ve İşitsel Ağ ..... 154
5.2.4. Menstrüel Döngü, Hormon Düzeyleri ve Olağan Durum Ağı ..... 156
5.2.5. Menstrüel Döngü, Hormon Düzeyleri ve Frontoparietal ve Yürütücü Kontrol Ağları ..... 160
5.2.6. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Psikopatoloji Bulgularının Beynin Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığı ile İlişkisi ..... 162
5.3. Menstrüel Döngü ve İşlevsel Ağ Bağlantısallığı (FNC) ..... 164
5.3.1. Grupların İşlevsel Ağ Bağlantısallığında (FNC) Fazlar Arası Farklılıklar ..... 164
5.3.2. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında İşlevsel Ağ Bağlantısallığında (FNC) Gruplar Arası Farklılıklar ..... 167
5.4. Sonuçlar ..... 170
5.5. Kısıtlılıklar ve Gelecekte Yapılması Planlanan Çalışmalar ..... 175
KAYNAKLAR ..... 177
FORMLAR ..... 233
ETİK KURUL KARARI ..... 234
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI ..... 235
ÖZGEÇMİŞ ..... 236

# TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Katılımcıların demografik özellikleri.....31
Tablo 3-2: Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına uygulanan klinik ölçekler ve ayırt ettikleri tanılar.....35
Tablo 3-3: Bilişsel test bataryası.....35
Tablo 3-4: Bilişsel test bataryası, ilgili beyin bölgeleri ve işlevleri .....42
Tablo 4-1: Grupların sosyodemografik özelliklerinin istatistiksel karşılaştırılması.....53
Tablo 4-2: Grupların menstrüel döngünün farklı fazlarında hormon düzeyleri ve hormon düzeylerinin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması .....55
Tablo 4-3: Hormon düzeylerinin faza göre grup içi istatistiksel karşılaştırılması.....56
Tablo 4-4: Hasta grubunda menstrüel döngünün farklı fazlarında klinik ölçek puan türlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması .....57
Tablo 4-5: Sağlıklı kontrol grubunda menstrüel döngünün farklı fazlarında CŞDÖ ve İGD puanlarının ortalama ve standart sapma değerleri ile tekrarlı ölçümlerde varyans analizi sonuçları .....58
Tablo 4-6: Menstrüel döngünün farklı fazlarında grupların CŞDÖ ve İGD puanlarının ortalama ve standart sapma değerleri ile ANCOVA testi sonuçları .....60
Tablo 4-7: Gruplarda PMDB ölçütüne göre hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanlarının istatistiksel karşılaştırılmaları .....61
Tablo 4-8: Grupların menstrüel döngünün farklı fazlarında bilişsel test puan türlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile faza göre istatistiksel karşılaştırılması .....64
Tablo 4-9: Grupların foliküler faz WKET puan türlerinin istatistiksel karşılaştırılması 65
Tablo 4-10: Hastaların foliküler faz hormon düzeyleri ile klinik özellikler arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları.....66
Tablo 4-11: Hastaların luteal faz hormon düzeyleri ile klinik özellikler arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları.....67
Tablo 4-12: Hasta grubunda döngünün farklı fazlarında hormon düzeyleri ile klinik ölçek puan türleri arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları .....68
Tablo 4-13: Sağlıklı kontrol grubunda menstrüel döngünün farklı fazlarında hormon düzeyleri ile klinik değişkenler arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları .....69
Tablo 4-14: Hasta grubunda menstrüel döngünün farklı fazlarında hormon düzeyleri ile bilişsel test puan türleri arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları .....70

Tablo 4-15: Sağlıklı kontrol grubunda menstrüel döngünün farklı fazlarında hormon düzeyleri ile bilişsel test puan türleri arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları ..... 71
Tablo 4-16: Hasta grubunda foliküler faz sırasındaki östrojen düzeyleri ile İA bağlantısallığı arasındaki ilişki, çoklu regresyon analizi bulgusu ..... 92
Tablo 4-17: Kontrol grubunda foliküler faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile sol FPA bağlantısallığı arasındaki ilişki, çoklu regresyon analizi bulgusu ..... 95
Tablo 4-18: Kontrol grubunda foliküler faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile vODA bağlantısallığı arasındaki ilişkiler, çoklu regresyon analizi bulgusu ..... 95
Tablo 4-19: Kontrol grubunda luteal faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile YKA bağlantısallığı arasındaki ilişkiler, çoklu regresyon analizi bulgusu ..... 99
Tablo 4-20: Hasta grubunda luteal faz KPDÖ-negatif alt ölçek puanları ile PA bağlantısallığı arasındaki ilişki, çoklu regresyon analizi bulgusu ..... 102
Tablo 4-21: Hasta grubunda luteal faz İGD puanları ile PA bağlantısallığı arasındaki ilişki, çoklu regresyon analizi bulgusu ..... 104
Tablo 4-22: Hasta grubunda fazlar arası işlevsel bağlantısallığı anlamlı düzeyde farklılaşan ilişkili İBA bileşenlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ve Wilcoxon test sonuçları ..... 108
Tablo 4-23: Foliküler fazda gruplar arası işlevsel bağlantısallığı anlamlı düzeyde farklılaşan ilişkili İBA bileşenlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile Mann Whitney U test sonuçları ..... 110
Tablo 4-24: Luteal fazda gruplar arası işlevsel bağlantısallığı anlamlı düzeyde farklılaşan ilişkili İBA bileşenlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile Mann Whitney U test sonuçları ..... 110
Tablo 4-25: Hasta grubunda faza göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasındaki Spearman korelasyon (r) değerleri ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri ..... 113
Tablo 4-26: Foliküler fazda gruba göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasındaki Spearman korelasyon (r) değerleri ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri ..... 116
Tablo 4-27: Luteal fazda gruba göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasındaki Spearman korelasyon (r) değerleri ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri ..... 118

# ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1:Kadında ortalama 28 günlük menstrüel döngü (A) ve dişi kemirgende 4 günlük östrus döngüsü (B) boyunca hormon düzeylerindeki dalgalanmaların şematik diyagramı-Sun ve ark. (2016 p. 128)'den ..... 11
Şekil 3-1: Menstrüel döngü boyunca östrojen ve progesteron-Seeman (2012)'den..... 30
Şekil 4-1: Sol FPA ..... 72
Şekil 4-2: Sağ FPA..... 73
Şekil 4-3: YKA ..... 73
Şekil 4-4: İA ..... 74
Şekil 4-5: EksGA ..... 74
Şekil 4-6: DÇA ..... 75
Şekil 4-7: Birincil GA ..... 75
Şekil 4-8: Serebellum Ağı ..... 76
Şekil 4-9: SMA ..... 76
Şekil 4-10: Dil İşleme Ağı..... 77
Şekil 4-11: PA..... 77
Şekil 4-12: vODA ..... 78
Şekil 4-13: Sol FPA maskesi ..... 79
Şekil 4-14: Sağ FPAmaskesi ..... 80
Şekil 4-15: YKA maskesi..... 81
Şekil 4-16: EksGA maskesi..... 83
Şekil 4-17: DÇA maskesi ..... 84
Şekil 4-18: Birincil GA maskesi ..... 85
Şekil 4-19: Serebellum Ağı maskesi ..... 86
Şekil 4-20: SMA maskesi..... 87
Şekil 4-21:Dil İşleme Ağı maskesi ..... 88
Şekil 4-22: PA maskesi ..... 89
Şekil 4-23: vODA maskesi..... 90
Şekil 4-24: Çoklu regresyon analizi bulgusu..... 93
Şekil 4-25: Çoklu regresyon analizi bulgusu..... 96
Şekil 4-26: Çoklu regresyon analizi bulgusu..... 97

Şekil 4-27: Çoklu regresyon analizi bulgusu. 98
Şekil 4-28: Çoklu regresyon analizi bulgusu. 100
Şekil 4-29: Çoklu regresyon analizi bulgusu. 101
Şekil 4-30: Çoklu regresyon analizi bulgusu. 103
Şekil 4-31: Çoklu regresyon analizi bulgusu. 105
Şekil 4-32: Hasta grubunda fazlar arası işlevsel ağ bağlantısallığı. 107
Şekil 4-33: Foliküler faz sırasında gruplar arası işlevsel ağ bağlantısallığı. 109
Şekil 4-34: Luteal faz sırasında gruplar arası işlevsel ağ bağlantısallığı. 111
Şekil 4-35: Hasta grubunda faza göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasında anlamlı düzeydeki pozitif ve negatif korelasyonlar 114
Şekil 4-36: Foliküler fazda gruba göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasında anlamlı düzeydeki pozitif ve negatif korelasyonlar 117
Şekil 4-37: Luteal fazda gruba göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasında anlamlı düzeydeki pozitif ve negatif korelasyonlar 119

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

**ANCOVA**: Kovaryans Analizi

**BBA**: Bağımsız Bileşen Analizi

**BOLD**: Blood Oxygen Level Dependent (Kan Oksijen Seviyesine Bağımlı)

**CŞDÖ**: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

**DÇA**: Dikkat Çekerlik Ağı

**Deoksihemoglobin**: Deoksi-Hb

**dlPFK**: Dorsolateral Prefrontal Korteks

**dODA**: Dorsal Olağan durum Ağı

**DSM**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Klavuzu)

**EksGA**: Ekstrastriat Görsel Ağ

**EKT**: Elektrokonvülsif Tedavi

**EPG**: Eko Planar Görüntüleme

**FNC**: Functional Network Connectivity (İşlevsel Ağ Bağlantısallığı)

**FPA**: Frontoparietal Ağ

**FSH**: Folikül Stimülan Hormon

**FWHM**: Full Widh Half Maximum (Yarı Yükseklikteki Tam Genişlik)

**GA**: Görsel Ağ

**GABA**: Gama Aminobutirik Asit

**GE**: Gradiyent Eko

**HPA**: Hipotalamus-Pituiter-Adrenal

**HT**: Hidroksitriptamin

**ICD**: International Classification of Mental and Behavioural Diseases (Uluslararası Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması)

**İA**: İşitsel Ağ

**İBA**: İçsel Bağlantı Ağı

**İGD**: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi

**iMRG**: İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme

**KGİ**: Klinik Global İzlenim

**KPDÖ**: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

**KPDÖ-negatif**: KPDÖ negatif semptom alt ölçeği

**KPDÖ-pozitif**: KPDÖ pozitif semptom alt ölçeği

**LH**: Luteinizan Hormon

**MOA**: Monamin Oksidaz

**MRG**: Manyetik Rezonans Görüntüleme

**mRNA**: Mesajcı Ribonükleik Asit

**NMDA**: N-Metil-D-Aspartat

**ODA**: Olağan Durum Ağı

**Oksihemoglobin**: Oksi-Hb

**ORT**: Ortalama

**Ö-SH**: Öğrenme-Serbest Hatırlama

**PA**: Parietal Ağ

**PANNS**:Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği

**PET**: Pozitron Emisyon Tomografisi

**PFK**: Prefrontal Korteks

**PMDB**: Premenstrüel Disforik Bozukluk

**PMS**: Premenstrüel Sendrom

**SAT**: Sözel Akıcılık Testi

**SH**: Serbest Hatırlama

**SMA**: Somatomotor Ağ

**SPM**: İstatistiksel Parametrik Haritalama Yazılımı

**SPSS**: Sosyal Bilimler için İstatistik Programı

**SS**: Standart Sapma

**TH**: Tanıyarak Hatırlama

**TR**: Time Repetition (Görüntü Yineleme Zamanı)

**vODA**: Ventral Olağan Durum Ağı

**YKA**: Yürütücü Kontrol Ağı

**WAIS**: Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği)

**WKET**: Wisconsin Kart Eşleme Testi

# ÖZET

Noyan, H.N. (2019). Şizofrenide Menstrüel Döngü, Kognisyon ve Beynin Dinlenim Durumu Aktivitesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Menstrüel döngü, ovaryen hormonların kognisyon, emosyon ve beynin işlevselliği üzerine etkilerini incelemek için iyi bir modeldir. Ovaryen hormonların görevle ilişkili beyin aktivitesi üzerinde önemli işlevleri olduğu gösterilmiştir; ancak dinlenim durumunda beynin işlevsel bağlantısallığı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar kısıtlı sayıda, var olan bulgular çelişkilidir. Şizofrenide ise ovaryen hormonların farklı etkilerinden bahsedilmektedir.

Bu çalışmada, menstrüel döngü fazına/hormon düzeylerine bağlı olarak dinlenim durumu ağlarının işlevsel bağlantısallığındaki değişimler incelenmiştir. Bu kapsamda ovaryen hormonların beynin işleyişi ve şizofreni patogenezi üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda şizofreni hastası (N=13) (32 ± 7,67) ve sağlıklı kontrol (N=13) (30,08 ± 7,27) gruplarındaki katılımcılar, döngünün foliküler ve luteal fazlarında hormon düzeyleri, bilişsel işlevler, klinik belirtiler ve dinlenim durumu işlevsel MRG bulguları açısından incelenmişlerdir. Bunun sonucunda, hastaların luteal faz progesteron düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların psikotik semptomlarının şiddeti menstrüel döngü fazına göre değişmemiştir. Her iki grupta da dinlenim durumu ağlarının işlevsel bağlantısallığında faza ilişkin değişimler gözlenmemiştir. Ancak östrojen ve progesteron düzeyleri, hastalarda işitsel ağ; kontrollerde olağan durum, sol frontoparietal ve yürütücü kontrol ağlarının işlevsel bağlantısallığı ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuçlarımız, menstrüel döngü etkilerinin hastalardan çok sağlıklı kontrollerde gözlendiğini göstermektedir. Ayrıca hasta grubunda elde edilen bulguların, şizofreninin doğası ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Tüm bunlar, şizofreni gibi ciddi bir bozukluk tablosunda menstrüel döngüye bağlı olabilecek etkileri ayırt etmenin güç olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışma şizofrenide menstrüel döngünün farklı fazlarında dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığının, hormonal, klinik ve bilişsel bulgularla beraber incelendiği ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler : Menstrüel döngü, ovaryen hormonlar, şizofreni, dinlenim durumu, işlevsel bağlantısallık.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 59873.

## ABSTRACT

Noyan, H.N. (2019). Menstrual Cycle, Cognition and RestingState Activity of Brain in Schizophrenia: A Functional MRI Study. Istanbul University, Institute of Health Science, Neuroscience. Doktorate Thesis. Istanbul.

Menstrual cycle is a favorable model for examining the influence of ovarian hormones on cognition, emotion and brain functions. Ovarian hormones are shown to have important effects on task-related brain activity, but few studies investigated their influences on functional connectivity at rest, and findings are inconsistent. However, different influences of ovarian hormones on schizophrenia were reported.

The present study investigates resting state functional connectivity (Rs-FC) alterations related to menstrual cycle phase and/or hormone levels, and aims to contribute to the understanding of the effects of ovarian hormones on the pathogenesis of schizophrenia and brain functions. Therefore, schizophrenia patients (N=13) (32±7,67) and healthy controls (N =13) (30,08±7,27) were examined in terms of hormone levels, clinical symptoms, cognitive functions and resting state fMRI findings in follicular and luteal phases. Results revealed that patients had lower progesterone levels during luteal phase compared to healthy controls ($p<0.05$). The severity of psychotic symptoms didn't change between phases for the patients. Furthermore, no phase-related alterations existed in Rs-FC networks in both groups. However, estradiol and progesterone levels were associated with temporal network connectivity in patients; the default mode, left-frontoparietal, and executive control networks connectivity in healthy controls.

Results indicate that menstrual cycle effects were observed in healthy controls rather than schizophrenia patients; and that the findings for the patient group may be associated with the mechanism of schizophrenia. These imply that differentiating menstrual cycle effects is difficult in a severe disorder such as schizophrenia. This is the first study investigating Rs-FC together with hormonal, clinical and cognitive findings in schizophrenia.

Key Words: Menstrual cycle, ovarian hormones, schizophrenia, resting-state, functional connectivity.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 59873.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni psikolojik, sosyal ve bilişsel işlevlerin ciddi düzeyde bozulduğu kronik bir hastalıktır. Hastalık, halüsinasyon ve hezeyanlar gibi pozitif belirtiler; emosyonel geri çekilme, apati gibi negatif belirtiler; bununla birlikte dikkat, öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevlerde bozulma ile tanımlanır (Faludi ve ark. 2011; Amerikan Psikiyatri Birliği 2013). Şizofreninin tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar, pozitif belirtileri azaltırken negatif ve bilişsel belirtilerin giderilmesinde etkili olmamakta, şizofrenideki bu tür belirtiler kalıcı nitelik taşımaktadır (Green 2006; Buchanan 2007).

Ovaryen hormonların şizofreni belirtileri üzerinde farklı etkilerinden söz edilmektedir. Şizofrenide östrojen hipotezi, kadınlarda şizofreninin klinik ve bilişsel belirtilerinde östrojenin nöroprotektif etkisi olduğu görüşüne dayanır (Seeman ve ark. 1990; Huber ve ark. 2004; Bergemann ve ark. 2007). Plazma östrojen düzeyinin düşüklüğü, negatif belirtilerin şiddeti (Ko ve ark. 2006b), hastaneye yatış sayısı (Bergemann ve ark. 2002), antipsikotik dozunun artışı (Seeman ve ark. 1983; Gattaz ve ark. 1994) ve daha fazla bilişsel bozulmayla (Hoff ve ark. 2001; Ko ve ark. 2006b) ilişkili bulunmuştur. Akut dönemdeki kadın şizofreni hastalarında östradiol desteğinin pozitif belirtiler üzerinde yararlı etkisinin olduğu bildirilmiştir (Kulkarni ve ark. 2001). Yakın zamanlarda menstrüel döngünün luteal fazında dopamin reseptörlerinin östrojen ve progesterona duyarlılığının arttığı da gösterilmiştir (Wieck ve ark. 2003b). Luteal fazda dopamin yolaklarındaki aktivasyon artışının şizofreni belirtilerinin şiddetini arttırabileceği düşünülmüştür (Kendler ve Schaffner 2011).

Östrojen ve progesteron reseptörleri beyinde birçok bölgede bulunmaktadır. Östrojen reseptörleri öğrenme ve bellek gibi bilişsel süreçlerle ilişkili beyin bölgelerini içeren kortikal ve limbik (hippokampal formasyon, amigdala) alanlarda yoğundur (Osterlund ve ark. 2000a; 2000b; Shughrue ve Merchenthaler 2000a; 2000b; Milner ve ark. 2001; 2005; Wang 2010). Progesteron reseptörleriyse, emosyonel süreçlerin modülasyonuyla ilgili amigdala, medial prefrontal korteks, talamus, hipotalamus gibi bölgelerde yerleşmiştir (Kato ve ark. 1994; Guerra-Araiza 2000; 2002; 2003). Bununla ilişkili olarak progesteron düzeyinin yüksek olduğu luteal fazda, kadınların negatif uyaranlara verdikleri emosyonel yanıtın yükseldiği gösterilmiştir (Derntl ve ark. 2008; Ossewaarde ve ark. 2010; Gingnell ve ark. 2012; Sakaki ve Mather 2012). Ayrıca

östrojen ve progesteron kognitif, emosyonel ve yaşamsal işlevlerden sorumlu dopaminerjik, serotonerjik, glutamaterjik, kolinerjik, gama aminobutirik asit (GABA)-erjik nörotransmitter sistemleri üzerinde modülatör bir role sahiptir (Gordon ve ark. 1980; Morissette ve DiPaolo 1993; DiPaolo 1994; Fink ve ark. 1996; 1998; Halbreich 2002). Bu nörotransmitter sistemlerindeki bozukluklar ise şizofrenide dopamin hipotezini ve son zamanlarda ortaya konulan glutamaterjik disfonksiyonu açıklamaktadır. Dolayısıyla tüm bunlar ovaryen hormonların şizofreni gelişiminde ve bulgularında önemli olabileceğini destekler niteliktedir.

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin beyinde yer aldıkları bölgeler ile bağıntılı olarak östrojenin bilişsel işlevler, progesteronun ise emosyonel işlevler üzerinde etkilerinin olduğu söylenebilmektedir (Sundström-Poromaa ve Gingnell 2014; Toffoletto ve ark. 2014).

Şizofreni ayrıca işlevsel diskonnektivite veya uzak beyin bölgeleri arasında entegrasyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Damaraju ve ark. 2014). İşlevsel bağlantısallığı değerlendirmenin bir yolu da spesifik bir görev sırasında değilken, yani dinlenim halinde çoklu beyin bölgelerinin birbirleriyle entegrasyonunu işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (iMRG) yöntemiyle incelemektir (Rogers ve ark. 2007). Şizofreni hastalarında kognisyonla ilişkili dinlenim durumu ağları (Daniels ve ark. 2010; Salvador ve ark. 2010; Damaraju ve ark. 2014) ve cinsiyet farklılığıyla oldukça ilişkili olan frontoparietal ağların (Zhou ve ark. 2007; Rotarska-Jagiela ve ark. 2010; Skudlarski ve ark. 2010) sağlıklı kişilerden farklılaştığı bilinmektedir. Son zamanlarda normal popülasyon ile yapılan çalışmalarla ise, beynin dinlenim durumu dinamiklerinin menstrüel döngü fazına göre farklılaştığına dair bulgular elde edilmiştir. Petersen ve arkadaşları (2014), kadınlarda menstrüel döngü fazına bağlı olarak dinlenim durumu ağlarından "Olağan Durum Ağı" (ODA)'nın (Default Mode Network, DMN) işlevsel bağlantısallığında değişimler göstermişlerdir. Premenstrüel sendromu (PMS) olan ve olmayan kadınlar arasında beynin dinlenim durumu aktivasyon farklılıklarının incelendiği bir başka menstrüel döngü çalışmasında, PMS olan kadınlarda ODA içerisinde yer alan sol medial/superior temporal girus ve presantral girusta yükselmiş bir işlevsel bağlantısallık; buna karşın medial frontal girusta azalmış bir işlevsel bağlantısallık gözlenmiştir (Liu ve ark. 2015). Benzer şekilde, De Bondt ve arkadaşları (2015) PMS benzeri bulgular ile ODA aktivasyon değişimleri arasında bir ilişki

bulmuşlardır. Bu bulgular menstrüel döngünün daha çok ODA işlevsel bağlantısallığındaki değişimlerde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Sağlıklı popülasyonda menstrüel döngünün beynin dinlenim durumu işlevsel dinamikleri üzerine etkilerini inceleyen bu çalışmaların oldukça sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Şizofreni hastalarında menstrüel döngünün dinlenim durumu sırasında beynin işlevsel bağlantısallığı üzerindeki etkileri ise hiç çalışılmamıştır. Bununla beraber, şizofreni hastaları ile menstrüel döngü etkilerinin incelendiği bir kaç görev-temelli iMRG çalışması vardır (Mendrek ve ark. 2011; 2012; Champagne 2012).

Bu çalışmada şizofreni hastaları, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak menstrüel döngünün iki farklı fazında hem klinik belirtiler hem de geniş bir bilişsel batarya ile bilişsel işlevler açısından değerlendirilecek ve işlevsel beyin görüntüleme (iMRG) tekniği ile bilişsel ve psikopatolojik bulguların daha güçlü bir şekilde desteklenmesi sağlanacaktır. Dolayısıyla araştırmamız, pek çok parametrenin birlikte incelenmesi açısından yöntemsel olarak güçlü bir nitelik taşımaktadır. Bu doğrultuda çalışmamız, kadın şizofreni hastalarında menstrüel döngünün klinik, bilişsel bulgular ve beynin işlevsel bağlantısallığı üzerindeki etkilerinin incelenmesine imkan verecek; ovaryen hormonların beynin işleyişi ve şizofreni patogenezi üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Şizofreni

### 2.1.1. Tanım, Epidemiyoloji, Etiyoloji, Patofizyoloji

Şizofreni tüm toplumlarda görülme oranı yaklaşık %1 olan nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Şizofreninin yıllık sıklığı ise 15,2/100.00 olarak bildirilmektedir (McGrath ve ark. 2004).

Hastalık, halüsinasyon (varsanı) ve hezeyanlar (sanrı) gibi pozitif belirtiler, apati ve asosyallik gibi negatif belirtiler, dezorganizasyon (dağınıklık) ve özellikle affektif bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde bilişsel bozukluklar olmak üzere geniş bir semptom spektrumu ile tanımlanır (van Os ve Kapur 2009; Buoli ve ark. 2012; Amerikan Psikiyatri Birliği 2013).

Şizofreni giderek artan bir sıklıkta nörogelişimsel bir bozukluk olarak görülmektedir. Hastalığın, genetik yatkınlığı olan bireylerde olumsuz çevresel faktörlere sürekli maruz kalmanın bir sonucu olarak oluştuğu, bu durumun beyin yapısı ve biyokimyasında anormalliklere neden olduğu düşünülmektedir (Rapoport ve ark. 2005; van Os ve ark. 2008).

Şizofreninin kompleks patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanabilmiş olmamasına karşın, dopamin, glutamat, GABA, asetilkolin ve serotonin gibi birçok nörotranmitter sistem bozukluklarının şizofreni bozukluğunun patofizyolojisine katkıda bulunduğu iyi bilinmektedir (Benes ve Beratta 2001; Howes ve Kapur 2009; Gibbons ve Dean 2016). Antipsikotik ilaçların şizofreni belirtilerinde etkili olmasından bu yana dopaminin şizofreni belirtilerinden sorumlu olduğu düşünülmüş ve bozukluğun tedavisinde dopaminin D2 reseptörü gibi çeşitli nörotransmitter reseptörleri üzerinde rol oynayan farmakoterapötik bir yaklaşım kullanılmıştır (Howes ve Kapur 2009). Bununla beraber antipsikotiklerin, genellikle pozitif belirtilerin tedavisinde etkili olduğu, buna karşın negatif belirtiler ile bilişsel işlev bozuklukları azaltmadaki etkilerinin büyük ölçüde belirsiz ve tartışmalı olduğu bildirilmektedir (van Os ve Kapur 2009; Buoli ve ark. 2012; Harrow ve Jobe 2013; Desamericq ve ark. 2014).

Şizofrenide dopamin hipotezi, şizofreninin negatif belirtilerinden prefrontal kortikal dopamin azalmasının (dopaminerjik hipofonksiyon); pozitif belirtilerden ise mezolimbik dopamin artışının (dopaminerjik hiperfonksiyon) sorumlu olduğunu öne

sürer. Ancak negatif belirtileri iyileştirmede antipsikotiklerin yetersiz kalması ile negatif belirtilerden farklı nörotransmitterlerin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte serotonin ve glutamat sistemlerinin, dopamin sistemiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Serotonine etki eden ilaçlar, serotonin sisteminin dopamin sistemi üzerinde oluşturduğu baskı yoluyla prefrontal dopamin düzeyini arttırarak şizofrenide negatif belirtiler ve bilişsel işlevlere etki edebilmektedir. Yine, glutamat sistemindeki azalma artmış dopamin etkinliğiyle ya da dopamin sistemi etkinliğindeki artış glutamat sistemindeki etkinliğin azalmasıyla açıklanabilir. Bu sebeple şizofreninin tedavisi için geliştirilmekte olan yeni ilaçların beyindeki glutamat etkinliğini arttırmaya yönelik olması beklenilmektedir (Akgül ve Alptekin 2018pp. 304-305). Dolayısıyla limbik sistemdeki dopaminerjik hiperfonksiyonun ve frontal korteksteki dopaminerjik hipofonksiyonun, şizofrenideki nihai bozukluğu yansıttığı düşünülmekte, buna farklı mekanizmaların sebep olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca dopamin hipotezi yenilenmiş (Howes ve Kapur 2009) ve son haliyle şizofreniyle ilgili çeşitli risk faktörlerinin bir "son yolak" olarak dopaminerjik sistemi etkilediği, bunun sonucunda subkortikal dopaminin presinaptik bölgede artarak aşırı dopamin transmisyonuna neden olduğu öne sürülmüştür. Artan dopaminerjik aktivite semptom boyutlarından özellikle psikotik semptomların artışı ile ilişkilendirilir; ancak bu bağlamda yalnızca şizofreni ile sınırlı değildir, henüz şizofreni bozukluğunun tam olarak ortaya çıkmadığı prodromal dönemde de gözlenebilmektedir (Yüksel ve Üçok 2010).

Öte yandan şizofreninin etiyopatogenezleri ile ilgili olarak öne sürülen tüm bu nörobiyolojik teoriler, psikozun aynı zamanda psikolojik/-davranışsal bir fenomen olması nedeniyle yetersiz kalmaktadır. Bu kapsamda, psikotik semptomların patogenezinde biyolojik bozukluklar ile sonuçta ortaya çıktığı varsayılan zihinsel değişikliklerin ilişkisini tanımlayan "bozulmuş önem atfetme" (salience) hipotezi (Kapur 2003) önerilmiştir. Bu hipotez, şizofrenideki psikotik semptomların iç ve dış uyaranlara bozuk önem atfedilmesinden kaynaklandığını ileri sürmektedir (Kapur 2003; Kapur ve ark. 2005). Buna göre, normal şartlarda iç veya dış uyaranla aktifleşen subkortikal dopamanerjik sistem, psikoz öncesinde uyarandan bağımsız ve gereğinden fazla aktif hale gelmektedir. Bu durum, bağlamdan ve durumdan bağımsız olarak çeşitli uyaranların uygunsuz ve aşırı şekilde "yeni" ya da "önemli" olarak algılanmasına yol açar. Antipsikotik tedavinin ise, bozulmuş önem atfetmeyi bastırarak etkinlik gösterdiği önerilir; bozuk önem atfetmeye neden olan aşırı dopaminerjik aktivitenin antipsikotik

ilaçlarla önüne geçilerek mevcut halüsinasyon ve hezeyanların artık eskisi kadar önemli, rahatsız edici olmamaları sağlanmakta ve davranışa yansımaları engellenmektedir (Kapur 2003). Bu durum, şizofrenide biyolojik tedaviler için dopamanierjik sistem üzerinde etkinlik temel olsa da iyileşme sürecinde psikoterapötik müdahalelerin eklenmesinin önemli olabileceğine işaret etmektedir (Yüksel ve Üçok 2010).

### 2.1.2. Tanı ve Klinik Belirtiler

Şizofreni tanısı için günümüzde en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemleri Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması (DSM) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırmasıdır (ICD). Şu anda DSM'nin 2013 yılında yayınlanan beşinci (DSM-5), ICD'nin ise 1992 yılında yayınlanmış onuncu (ICD-10) uyarlamaları kullanılmaktadır (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013, Dünya Sağlık Örgütü 1992) (Erol ve Kılıçaslan 2018 p.13).

Şizofreni için DSM-5 tanı ölçütleri aşağıda belirtilmiştir:

A. Bir aylık bir dönemin önemli bir bölümünde iki ya da daha fazlası aşağıda sunulanlardan biri olmalıdır. İlk üç belirtinin (hezeyan, halüsinasyon, dezorganize konuşma) en azından biri olmalıdır:

1. Hezeyanlar.
2. Halüsinasyonlar.
3. Dezorganize konuşma (sıklıkla raydan çıkma veya inkoherans gibi).
4. Ciddi düzeyde dezorganizasyon veya katatonik davranış
5. Negatif belirtiler (azalmış duygusal dışavurum veya avolüsyon gibi).

B. Hastalık başlangıcından itibaren önemli bir zaman diliminde iş, kişiler arası ilişkiler, kendine bakım gibi bir veya daha fazla alanda işlevsellik düzeyinin hastalık öncesi düzeye göre belirgin derecede düşmesi.

C. Şizofreni bozukluğunun sürekli belirtileri en az 6 ay devam eder. Bu 6 ayın en az 1 ayı A ölçütündeki belirtileri ve prodromal ya da rezidüel semptomları içermelidir. Bu prodromal veya rezidüel semptomlar, sadece negatif belirtilerle ya da A kriterinde listelenmiş olan belirtilerin bir veya daha fazlasının hafiflemiş şekliyle kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikli depresyon ya da bipolar bozukluklar dışarıda bırakılmalıdır.

E. Bozukluk herhangi bir maddenin fizyolojik etkileriyle (madde kötüye kullanımı veya tıbbi bir tedavi gibi) ya da başka bir tıbbi durumla açıklanamaz.

F. Otizm spektrum bozukluğu veya çocukluk çağında başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, eş zamanlı şizofreni tanısı, şizofreni için bildirilmiş gerekli ölçütlere ek olarak en az 1 ay boyunca belirgin halüsinasyon ve delüzyonlar mevcutsa koyulur.

Bozukluğun en az 1 yıl devam ettiği durumlarda süreci belirtiniz:

- İlk epizod, o sırada akut dönemde
- İlk epizod, o sırada tam olmayan remisyon (yatışma) gösteren
- İlk epizod, o sırada tam bir remisyon gösteren
- Birden fazla epizod, o sırada akut dönemde
- Birden fazla epizod, o sırada tam olmayan yatışma gösteren
- Birden fazla epizod, o sırada tam yatışma gösteren

Sürekli

Belirlenmemiş

Varsa belirtiniz:

- Katatoni ile giden

Zorunlu olmasa da ağırlık derecesini belirtebilirsiniz.

- **Tanısal Özellikler**

Şizofreninin temel belirtileri; bilişsel, davranışsal ve emosyonel işlev bozukluklarının bir spektrumunu kapsar. Bozukluğun patogenezinde tek bir semptom yoktur. Tanı, belirtilerin toplamını ve belirtilerle ilişkili olarak bozulmuş mesleki ya da sosyal işlevselliği kapsar. Şizofreni heterojen bir klinik tablo olduğu için, şizofreni tanısı olan bireyler çoğu klinik özellik açısından farklılaşacaktır.

Bir ay ya da daha fazla bir sürede A ölçütündeki belirtilerin en az ikisi olmalıdır. Bu belirtilerin en azından biri hezeyanlar (A ölçütü, madde 1), halüsinasyonlar (A ölçütü madde 2) veya dezorganize konuşma (A ölçütü, madde 3) olmalıdır. Ayrıca, ciddi düzeyde dezorganizasyon ya da katatonik davranış ve negatif belirtiler de olabilir. Bu aktif-dönem belirtileri bir ay içinde tedaviye yanıt vererek hafifler.

Şizofreni bir ya da daha fazla majör alandaki işlevsellikte bozulmayı kapsar (B ölçütü). Eğer hastalık çocukluk döneminde veya ergenlikte başlarsa beklenen işlevsellik düzeyi (hastalık öncesi işlevsellik düzeyi) saptanamaz. Bu durumda bireyi hastalıktan etkilenmemiş kardeşlerle karşılaştırmak yararlı olabilir. İşlevsellikteki bozulma, hastalık süresinin kaydadeğer bir bölümünde sürer ve tek bir özelliğin doğrudan bir sonucu olarak görülmez. Avolüsyon (amaca yönelik davranışın sürdürmede güçlük gibi) (A ölçütü, madde 5) B ölçütü altındaki sosyal işlevsellikte bozulma ile ilişkilendirilir. Ayrıca, şizofreni tanılı bireylerde bilişsel bozulma ile işlevsellikteki azalma arasında bir ilişki olduğuna dair de güçlü kanıtlar vardır.

Şizofreni bozukluğunun bazı belirtileri en az altı aylık bir dönemde sürekli olarak devam etmelidir (C ölçütü). Prodromal belirtiler sıklıkla şizofreninin aktif döneminden önce başlar ve bunu daha hafif düzeyde seyreden halüsinasyon ve hezeyanlar olarak tanımlanan rezidüel belirtiler takip eder. Şizofreni tanılı bireyler, sıradışı veya tuhaf inançlar belirtebilir (referans düşünceleri ya da büyüsel düşünme gibi); sıradışı algısal deneyimler yaşayabilir (gerçekte olmayan birini görme gibi); hastaların konuşmaları anlaşılabilir fakat muğlaktır; davranışları sıradışı olabilir fakat ciddi düzeyde dezorganize olmayabilir (toplum içinde mırıldanma gibi). Negatif belirtiler, şizofreninin prodromal ve rezidüel dönemlerinde yaygındır ve ciddi düzeyde olabilir. Sosyal olarak aktif bireyler önceki rutinlerinden geri çekilmeye başlayabilirler. Bu tarz belirtiler genellikle bir bozukluğun ilk belirtisidir.

Şizofrenide duygudurum belirtileri veya epizodları yaygındır ve aktif-dönem semptomatolojisiyle eş zamanlı olabilir. Bununla beraber şizofreni tanısı, duygudurum epizodlarının yokluğunda halüsinasyon ve hezeyanları gerektirmesiyle bir psikotik duygudurum bozukluğundan ayrılır. Ayrıca duygudurum epizodlarının toplamı, şizofreni bozukluğunun aktif ve rezidüel dönemlerinin toplam süresi boyunca yalnızca küçük bir zaman diliminde olmalıdır.

Tanısal ölçüt içerisinde tanımlanan beş belirti alanına ek olarak kognisyon, depresyon ve mani semptom alanlarının değerlendirilmesi, çeşitli şizofreni spektrumuyla diğer psikotik bozukluklar arasında kritik öneme sahip ayrımların yapılması son derece önemlidir (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013).

## 2.2. Menstrüel Döngü

Menstrüel döngü, 1930'lardan beri araştırmacıların ilgisini çekmiştir (Frank 1931). Ovaryen (östrojen, progesteron) hormonların kognisyon, emosyon ve davranış üzerine etkilerini incelemek için iyi bir model olarak belirtilmektedir (Sundström Poromaa ve Gingnell 2014).

İdeal menstrüel döngü süresi 28 gündür, fakat döngü uzunluğunun 21-35 gün arasında değişmesi normal kabul edilmektedir (Lenton ve ark. 1984). Menstrüel döngü uzunluğu ilerleyen yaş ile beraber azalır (Lenton ve ark.1984), döngülerin yaklaşık %7'si 26 günden daha kısa sürer (Brodin ve ark. 2008). Oligomenore, menstrüel döngünün 35 gün veya daha uzun sürmesi olarak tanımlanır (Treloar ve ark. 1967; Chiazze ve ark. 1968).

Ortalama 28 günlük menstrüel döngü foliküler ve luteal faz olmak üzere genel olarak iki faza ayrılır (Şekil 2.1). Ancak 28 günlük bir menstrüel döngü literatürde, "erken foliküler faz veya menstrüasyon fazı", "geç foliküler faz veya pre-ovülasyon fazı", "orta luteal faz" ve "geç luteal faz veya pre-menstrüel dönem" olarak daha alt dönemlere de ayrılmaktadır. Döngünün 2.-6. günleri "erken foliküler faz" (Hallonquist ve ark.1993; Andreano ve Cahill 2008; 2010; Rubin ve ark. 2015); döngünün 20.-22. günleri ise "orta luteal faz" (Vollman 1997) olarak sıklıkla adlandırılır. Progesteron sirkülasyonu foliküler faz sırasında en düşük seviyededir (0,3-2nM) ve orta luteal fazda en yüksek düzeye (20-55nM) ulaşır (Havlíková ve ark. 2006; Mumford ve ark. 2010). Östradiol düzeyleri de erken foliküler faz sırasında düşüktür (75-270 pM) ve ovülasyondan hemen önce 1400 pM düzeyine çıkar, ovülasyon itibari ile tekrar düşmeye başlar. Orta luteal fazda ise, serum östradiol düzeyleri ilkinden daha düşük ikinci bir pik seviyesi (270-760 pM) yapar (Stricker ve ark. 2006).

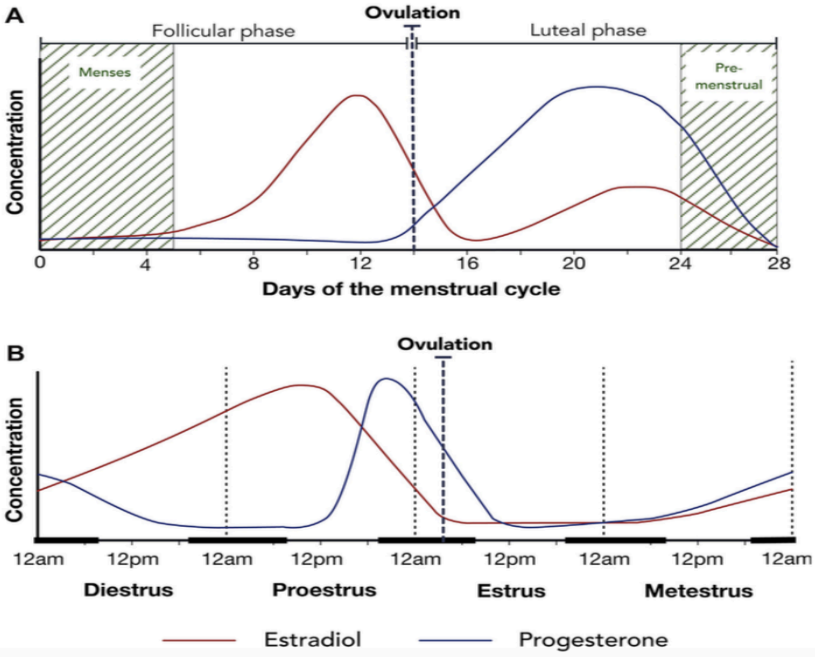
Foliküler faz, erken foliküler fazda yükselmiş folikül stimülan hormon (FSH) seviyelerine cevaben folikül gelişimi ile nitelendirilir, fakat daha sonra, baskın bir folikül seçildiğinde, FSH'ın uyarıcı ihtiyacı giderek azalır. Gelişen folikül havuzu östradiol üretimini kademeli olarak arttırır. Ovülasyon öncesinde östradiol düzeylerindeki bu

dalgalanma aslında, dominant folikülden yumurtlama için hazır olunduğuna dair hipotalamusa doğrudan bir sinyaldir (Speroff ve Fritz 2010).

Tipik olarak menstrüel döngünün ilk yedi günü (erken foliküler faz olarak da adlandırılan) 200 pmol/I altında düşük serum östradiol düzeyleri olarak nitelendirilir (Sundström Poromaa ve Gingnell 2014). Dominant folikülün oluşmasıyla menstrüel döngünün ikinci haftasında östradiol düzeyleri hızla yükselir (geç foliküler dönem); ovülasyon öncesinde östradiol düzeylerindeki dalgalanma 600 ve 2500 pmol/I veya daha üstünü bulabilir (Schuster ve ark. 2010). Östradiol zirvesi, 12-24 saat sonra luteinize edici hormon (LH) dalgalanması ile takip edilir ve ovülasyon LH dalgalanmasının ardından genellikle 10-12 saat sonra gerçekleşir (Speroff ve Fritz 2010). Bazen, yumurtlamanın son kanıtı luteal fazın progesteron sekresyonu olarak tartışılsa da klinikte pozitif LH dalgalanması, yumurtlama döngüsünün teşhisi için yeterlidir (Speroff ve Fritz 2010).

Ovülasyonu takiben, dominant folikül progesteron sentezinin yanı sıra östradiol de sentezleyebilen bir korpus luteum içinde gelişir (Speroff ve Fritz 2010). Bu aşamada progesteron, implantasyon için endometriyal preparatta gereklidir ve döngünün 21. günü progesteron pik seviyesine ulaşır. LH kitleri kullanılmadığında, progesteron ölçümüyle ovülasyon doğrulanabilir. Döngünün 21. gününde 25 nmol/I serum progesteron düzeyleri, bir yumurtlama döngüsünün kanıtıdır. Ancak 10nm/I üstü de (luteal faz sırasında bir noktada alınan) normal döngü süresi ve yumurtlama döngüsünün göstergesi olarak kullanılabilir (Nevatte ve ark. 2013). Menstrüel döngü ile ilgili çalışmalarda östradiol her ne kadar progesterona kıyasla bilimsel olarak daha fazla dikkat çekse de orta luteal faz progesteron serum düzeylerinin, aynı zaman noktasındaki östradiol düzeylerinden ortalama 100 kat daha fazla olduğunun göz önünde bulundurulması gerektiği önerilmiştir (Sundström Poromaa ve Gingnell 2014).

Menstrüel döngü uzunluğunda ve hormon düzeylerinde büyük oranda bireysel farklılıklar söz konusudur. Genç kadınlarda, tipik 28 günlük menstrüel döngü sapmaları foliküler fazın daha kısa ya da daha uzun sürmesinden kaynaklanırken luteal faz, LH düzeylerindeki dalgalanmadan menstrüasyon başlangıcına kadar olan 14 gün süre olarak görece stabil kabul edilir (Lenton ve ark. 1984).




**Şekil 2-1:Kadında ortalama 28 günlük menstrüel döngü (A) ve dişi kemirgende 4 günlük östrus döngüsü (B) boyunca hormon düzeylerindeki dalgalanmaların şematik diyagramı-Sun ve ark. (2016 p. 128)'den**

B'de siyah yatay çizgiler akşam 7.00 ile sabah 7.00 saatleri arasındaki karanlık periyotları göstermektedir. Progesteron konsantrasyonları nM, östradiol konsantrasyonları pM'dir. Şekil Smith ve ark. 1975; Hellstrom ve Anderberg 2003; Stricker ve ark. 2006; Tortora ve Derrickson 2008'den modifiye edilmiştir (Kaynak: Sun ve ark. 2016 p.128).

Concentration: Konsantrasyon. Ovulation: Ovülasyon. Menses: Menstrüasyon. Pre-menstrual: Menstrüasyon öncesi, Follicular phase: Foliküler faz. Luteal phase: Luteal faz. Days of menstrual cycle: Menstrüel döngü günleri. Diestrus: diestrus, Proestrus: Proöstrus. Estrus: Östrus. Metestrus: Metöstrus. Estradiol: Östradiol. Progesterone: progesteron.

### 2.2.1. Östrojen ve Progesteron

Östrojen, insan beyninde hippokampal formasyon, klaustrum, serebral korteks, amigdala, hipotalamus, subtalamik çekirdek ve talamus bölgelerinde yaygın olarak yerleşim gösterir (Bixo ve ark. 1995; Weiser ve ark. 2008; Osterlund ve ark. 2000a; 2000b). Bu bulgular, östrojen reseptörleri α ve β mesajcı Ribonükleik Asit (mRNA) ekspresyonunun incelendiği postmortem çalışmalar ile ortaya konmuştur. İnsan serebral korteksinde östrojen reseptörlerinin en belirgin ekspresyonunun ise temporal kortekste bulunduğu bildirilmiştir (Osterlund ve ark. 2000a; 2000b).

Hayvanlarla yapılan çalışmalarla progesteron reseptörlerinin, emosyonel süreçlerin modülasyonuyla ilgili amigdala, medial prefrontal korteks, talamus, hipotalamus gibi bölgelerde yerleştiği bilinmektedir (Kato ve ark. 1994; Guerra-Araiza 2000; 2002; 2003). Ayrıca östrojen ve progesteronun kognitif, emosyonel ve yaşamsal işlevlerden sorumlu dopaminerjik, serotonerjik, glutamaterjik, kolinerjik, GABA'erjik

nörotransmitter sistemleri üzerinde modülatör bir role sahip olduğu bilinmektedir (Gordon ve ark. 1980; Morissette ve DiPaolo 1993; DiPaolo 1994; Fink ve ark. 1996; 1998; Halbreich 2002).

Östrojenin nöroprotektif ve nörotrofik özelliklerinin olduğuna dair pek çok kanıt gösterilmiştir (Wise ve ark. 2001). Bunun ötesinde östrojenin; dopaminerjik, serotonerjik ve glutamaterjik sistemlerle önemli ölçüde ilişkili olduğu, bundan dolayı atipik antipsikotik ilaçlara benzer özelliklerinin olabileceği ileri sürülmüştür (Hughes ve ark. 2009; Taylor ve ark. 2009; Kulkarni ve ark. 2012).

Östrojenin trofik özelliklerinin kanıtı, erişkin dişi deney hayvanlarında günler boyunca ve tek bir menstrüel (östrus) döngüde hipotalamik ve hippokampal nöronlarda gösterilmiştir. Döngünün erken fazında östradiol seviyeleri yükselir. Bu durum ventromedial hipotalamus ve hippokampüste dentritik diken oluşumu ve sinaptogeneze yol açar. Progesteron uygulaması bu durumu kuvvetlendirir. Böylece dendtritik diken oluşumu, döngünün ilk yarısından sonra (pik östrojen ve progesteron düzeyleri fazı) en yüksek derecededir. Ancak östrojen düzeyleri anlamlı olarak düştüğü ve progesteron yükselmeye devam ettiğinde, progesteronun östrojensiz varlığı, östrus döngüsünün sonunda bu dikenlerin sayısının azalmasını tetikler. Östrojen, GABA ara nöronlarında döngüsel inhibitor etkinlik göstererek piramidal nöronları aktif eder. Piramidal nöronları aktif ettiği zaman, bu nöronlardan glutamat salınır. Glutamat daha sonra diğer piramidal nöronlarda postsinapitik NMDA reseptörlerini de içeren birçok glutamat reseptörü ile etkinleşir. NMDA reseptörlerinin sürekli aktivasyonu ve döngünün ortasında dendritik diken oluşumunu da içeren postsinaptik nöronlardaki trofik değişiklikler uzun süreli potansiyalizasyonu tetikleyebilir. Östrojen seviyeleri döngünün sonunda düştüğünde, glutamat nöronları tekrar inaktif olur ve aktivite bağımlı dentritik diken oluşumu sürdürülemez (Stahl 2012 p. 612-613).

Progesteronun kendisi anksiyojenik (anksiyete oluşturucu) olmakla beraber, metabolitleri olan nöroaktif steroidler (allopregnanolone ve pregnenolone) GABA-A reseptörünü güçlendirir, buradaki hiperpolarizasyonu arttırarak barbitüratlar ve benzodiazepinlere benzer şekilde anksiyolitik (anksiyete giderici) etki ederler (Melcangi ve ark. 2011). GABA, merkezi sinir sistemindeki temel ketleyici nörotransmitter olduğundan, “allopregnanolone”un akut uygulaması sedatif, anksiyolitik ve

antikonvülsan etkilere sahiptir; buna karşın bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (Johansson ve ark. 2002; Kask ve ark. 2008; Melcangi ve ark. 2011). Gebe olmayan kadınlarda beyin ve serum "allopregnanolone" kaynağı korpus luteum tarafından sentezlenen progesterondur (Ottander ve ark. 2005). Ayrıca progesteron, beyindeki medial rafe çekirdeğinde serotoninle birlikte bulunur ve serotoninin geri alımını arttırarak serotonin döngüsünde artışa sebep olur. Bununla beraber, progesteronun anti-östrojen etkisi de vardır. Progesteron, östrojen reseptörlerinde down regülasyon yapar ve monamin oksidaz (MAO) aktivitesini arttırır, bu durum disforik-olumsuz bir duygudurum ile sonuçlanabilir (Harris ve ark. 2009, Kaynak:Türkçapar AF ve Türkçapar MH 2011 p. 244). Bununla tutarlı olarak progesteronun, serotonin (5-hidroksitriptamin) 5-$HT_3$ reseptöründe işlevsel bir antagonist olarak hareket ettiği bulunmuştur (Wetzel ve ark. 1998). Bu nedenle de progesteron sekresyon paternlerindeki değişimlerin psikiyatrik bozukluklukların ve disforik duygu durumun gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Brockington ve Meakin 1994; Harris ve ark. 1994). Öte yandan, hem memeli türleri (Kavaliers ve Wiebe 1987; Bitran ve ark. 1995; Lancel ve ark. 1996) hem de insanlarda (Bäckström ve ark. 1984; Friess ve ark. 1997) damar içi ve oral progesteron uygulamasının ardından, progesteronun östrojene benzer şekilde psikotropik özelliklerinin olabileceği de gösterilmiştir.

### 2.2.2. Şizofreni, Menstrüel Döngü ve Hormonal Etkiler

Şizofrenide östrojen hipotezi, kadınlarda şizofreninin klinik ve bilişsel belirtilerinde östrojenin nöroprotektif etkisi olduğu görüşüne dayanır (Seeman ve ark. 1990; Huber ve ark. 2004; Bergemann ve ark. 2007). Şizofreni hastalarında ise, sıklıkla ilerleyici nörodejeneratif bir bileşenin sebep olduğu çeşitli beyin anormallikleri görülmüştür (Iritani 2007). Bu sebeplerle östrojenin, şizofreninin gelişimini modifiye eden bir role sahip olabileceği düşünülmüştür (Begemann 2012). Bu bulgularla tutarlı olarak şizofrenide bozukluğun başlangıç yaşı, seyri, tedaviye yanıt ve psikopatolojik bulgular açısından cinsiyet farklılıkları bildirilmektedir. Erkek hastalarla karşılaştırıldığında şizofreni tanılı kadınlarda, şizofreni başlangıcının 3-4 yıl daha geç olduğu; bozukluğun ilk başlangıcının en yüksek 25-29 yaş aralığında görüldüğü; daha az sıklıkla da menopoz dönemine denk gelen 45-49 yaş aralığında gözlenebileceği belirtilir (Häfner 2003). Ayrıca pre-menopoz dönemindeki kadın hastalar, erkek hastalara kıyasla

tedaviye daha iyi yanıt vermekte (Häfner 2003), daha az negatif semptom, buna karşın daha fazla affektif ve pozitif semptom göstermektedirler (Zhang ve ark. 2012). Ayrıca pre-menopoz dönemdeki kadın hastalarda terapötik olarak gerekli antipsikotik doz, erkek hastalara kıyasla daha düşük olma eğilimindedir (Seeman 2004). Bununla birlikte kadınların menstrüel döngünün premenstrüel fazında (Hallonquist ve ark. 1993), doğum (Kendell ve ark. 1987), menopoz (Höfner 2003), kürtaj sonrası (Mahe ve ark. 1999) ve hamilelik sırasında (Chang ve Renshaw 1999) psikoza yatkınlıklarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Sözü geçen dönemlerin tümü östrojen geri çekilmesini temsil eden periyotlardır (Mahe ve Dumaine 2001). Östrojen plazma düzeyinin yükseldiği hamilelik sırasında ise kadın hastaların relaps oranlarında azalma gözlenmiştir. (Kendell ve ark. 1987).

Şizofreni tanısı almış pre-menopozal kadınlarda, menstrüel döngünün düşük östrojen fazında psikotik semptomların şiddetinde artış gösterilmiştir (Hallonquist ve ark. 1993; Riecher-Rössler ve ark. 1994; Bergemann ve ark. 2007; Rubin ve ark. 2010). Benzer şekilde, üreme çağındaki kadın hastalarda terapötik olarak gerekli antipsikotik doz ile östrojen düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur (Gattaz ve ark. 1994). Ayrıca şizofrenide gonadal hormonlar ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmanın sonucunda; hastaların dört haftalık bir periyot boyunca östrojen düzeylerinin ortalaması; dil, yürütücü işlevler, sözel ve uzamsal bellek, bilgi işlem hızı gibi kognitif işlevler üzerinde iyi bir bilişsel performansla ilişkili bulunmuştur (Hoff ve ark. 2001).

Üreme çağındaki kadın şizofreni hastalarında östrojen tedavisinin yapıldığı klinik çalışmalar da östrojenin hastalık üzerindeki koruyucu rolünü desteklemektedir. Bu çalışmaların büyük bir çoğunluğunda östradiol tedavisi ile şizofreni hastalarının klinik belirtilerinde düzelme görüldüğü bildirilmiştir (Kulkarni 1996; 2001; 2002; 2008) Ayrıca progesteronun da koruyucu bir role sahip olabileceği belirtilir (Singh 2007; Singh ve ark. 2008). Progesteronun prekürsör ve metabolitleri aynı zamanda şizofrenide de rol oynamaktadır (Marx ve ark. 2011; Melcangi ve ark. 2011). Bu nedenlerle progesteronun, doğrudan (progesteronun kendi reseptörleri üzerinden işlev göstermesi gibi) ya da metabolitleri aracılığı ile (glukokortikoidler, allopregnanolon ve östrojene dönüştürülen progesteron gibi) şizofrenide krtik bir rolü olabileceği ileri sürülmüştür (Sun ve ark. 2016).

Menstrüel disfonksiyon şizofreni hastalarında yaygın gözlenmektedir ve kısmen antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi ile ilişkilidir (Smith ve ark. 2002; Wieck ve Hadded 2003a; Chiang ve ark. 2011). Hiperprolaktinemi, uzun süreli antipsikotik tedavisinin yaygın bir sonucudur. Dopamin normal şartlarda, hipofiz bezinden prolaktin salgılanmasını baskılar ve antipsikotik ilaç merkezi sinir sisteminde D2 reseptör antagonizması olarak dopaminin bu işlevine ket vurur. Bu nedenle hiperprolaktinemi oluşur. Antipsikotik nedeniyle prolaktin düzeyi doza bağlı olarak yükselir ve iki ya da üç kez normalin iki üç katına çıkabilir (Nordström ve Farde 1998). Atipik antipsikotiklerde ise, D2 reseptör afinitesi geleneksel antipsikotiklerden daha düşüktür, bunun bir sonucu olarak prolaktin sekresyonunda yükselme kısıtlıdır veya hiç yükselme olmaz (Hamner ve ark. 1996; Crawford ve ark. 1997). Bu nedenle hiperprolaktinemi, şizofrenide gonadal steroidlerin rolü için önemli olmaktadır. Çünkü her iki cinsiyette de hipogonadizm ve kadınlarda amenore ve erken menopoza yol açmaktadır. Hiperprolaktinemi yan etkisi, günlük antipsikotik dozu daha düşük olan kadınlarda da görülür (Melkersson ve ark. 2001). Uzun süreli antipsikotik tedavi öyküsü olmayan veya henüz hiç farmakolojik tedaviye başlanmamış ilk epizod şizofreni hastalarında ve atipik bir antipsikotik tedavisi gören hastalarda da hiperprolaktineminin gözlenmesi, gonadal hormon düzeylerinde gözlenen anormalliklerin şizofreninin kendi doğası ile de ilgili olduğuna işaret etmektedir (Markham 2012). Bununla tutarlı olarak Riecher-Rössler ve arkadaşları (1994) ile Bergemann ve arkadaşları (2005) kullanılan antipsikotik ilaç türünden bağımsız olarak hastaların %60'ında hipoöstrojenizm bildirmişlerdir (hipoöstrojenizim, serum östrojen düzeyinin foliküler fazda 30 pg/ml'den daha az; preovülasyon döneminde ise 100 pg/ml'den daha az olması şeklinde tanımlanmaktadır). Markham (2012), hipoöstrojenizmin hastalıktan önce mi var olduğu yoksa hastalık başlangıcını takiben mi oluştuğu sorusuna yanıtın önemli olduğunu, ancak bu yanıtın hala belirsiz kaldığını ifade etmektedir. Söz konusu sorunun yanıtına dair önemli ipuçları ise, Maric ve arkadaşlarının (2005) çalışmalarından gelmiştir. Ömür boyu kümülatif östrojen maruziyetini gösteren bir şey de kemik yoğunluğudur. Maric ve arkadaşları (2005), ilk epizod şizofreni hastalarında ömür boyu zirve kemik yoğunluğunu, hasta grubuyla eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubundan yaklaşık bir standart sapma daha düşük bulmuşlardır. Söz konusu çalışma bulgusu, kadın şizofreni hastalarında hastalık başlangıcının daha erken

dönemlerinde yaşam boyu östrojen maruziyetindeki düşüklüğün zaten var olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca bu bulgunun, östrojenin beyin gelişimi sırasında antipsikotik benzeri özellikleri ile nöroprotektif rolünü desteklediği öne sürülür (Markham 2012).

### 2.3. Dinlenim Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme

iMRG, insan beyninin spesifik işlevlerini radyasyon uygulaması olmadan ölçme ve lokalize etmede kullanılan modern, invaziv olmayan (non-invasive) bir görüntüleme tekniğidir (Bandettini ve ark. 1992; Kwong ve ark. 1992, Kaynak: Stippich 2015 p.2).

iMRG ile bölgesel beyin aktivitesi ölçülebilir. Çünkü artan nöronal aktivite, bölgesel kan akımında güçlü bir artışa neden olur ve bu da manyetik alan homojenliğinde ölçülebilir düzeyde yükselişlerle sonuçlanır. Bölgesel kan akımındaki artış, nöronlar için gerekli kimyasal enerjiyi (glukoz, oksijen) sağlar. Artan nöronal aktivite sonucunda bölgesel kan akımındaki bu geçici artış ve azalma, "hemodinamik yanıt" olarak isimlendirilmektedir. Hemodinamik yanıt, uyaran başlangıcının 2-4 saniye sonrasında ortaya çıkar. iMRG ise, kan oksijenasyonunda meydana gelen bu değişikliği saptayarak nöronal akitivasyonu dolaylı bir şekilde ortaya çıkarmaktadır. Beyin aktivasyonu sonrası bölgesel kan akımı, etkin nöronal akitivite civarında artarken oksijen tüketimi (deoksihemoglobin, deoksi-Hb) aynı oranda artmaz. Bu durum, nöronal aktivitesi artmış bölgenin kapillerinde ve venöz yapılarında oksihemoglobin (oksi-Hb) konsantrasyonunun gereğinden daha fazla artmasına yol açar. Deoksi-Hb, bölgesel manyetik alanının homojenliğini azaltan bir paramanyetiktir ve bu da ölçülebilecek düzeyde zayıf bir MRG sinyalinin oluşmasına izin verir. Oksi-Hb ise diyamanyetik özelliktedir, alan homojenliğini güçlü bir şekilde azaltmaz. Beyin aktivasyonuyla artan bölgesel kan akımı sonucunda deoksi-Hb oksi-Hb ile yer değiştirdiğinden bölgesel alan homojenliği artar ve aktif olmayan duruma kıyasla daha güçlü bir MRG sinyali elde edilir. Bir başka deyişle etkin beyin bölgelerinde deoksi-Hb'nin göreceli düşüşü MRG sinyalinde artış ile gözlenebilmektedir. Dolayısıyla ölçülen işlevsel beyin görüntüleri, nöronal aktivitenin sebep olduğu kan oksijen düzeyine bağımlı (blood-oxygen level dependent-BOLD) kontrastın nöral aktivite değişikliklerini yansıtır (Goebel 2015 p.14).

Yakın geçmişte, iMRG verilerinden türetilen belirli bir zaman diliminde göreve ilişkin (task-related) aktiviteye olan ilgi artmıştır (Calhoun ve ark. 2009b). Son zamanlarda ise araştırmacılar, beynin süregiden içsel nöral aktivitesinin anlaşılması için

dinlenim durumu (resting-state) sırasındaki işlevsel görüntüleme verilerini kullanmaya başlamışlardır (Sheffield ve Barch 2016).

Uyanık durumdaki beyin herhangi bir görevin gerçekleştirilmediği dönemlerde duysal ve bilişsel süreçlerle ilgili içsel modeller ve bağlamlar oluşturarak dış dünyadan gelecek uyaranlara karşı belirli bir hazırlık durumunda bulunmaktadır. Dikkat, bellek, yürütücü işlevler gibi bilişin temel bileşenleri, bu içsel model ve bağlamlar çerçevesinde ortaya çıkan yüksek zihnsel süreçlerdir. Bu yüksek zihinsel süreçlerin gerçekleştirilebilmeleri topografik olarak organize olmuş işlevsel görüntüleme sinyalleri ile organize olan "içsel bağlantı ağlarının (İBA)" (intrinsic connectivity network, ICN) süregiden etkinliklerini gerektirir (Broyd ve ark. 2011; Stevens ve ark. 2012). Beyin, enerji metabolizmasının büyük bir kısmını (yaklaşık %60-80), bu faaliyetler için kullanır. Görev performansı sırasında aktifleşen beynin enerji tüketiminin, arka plan aktivitesinden %5'ten az bir artış gösterdiği; beynin "karanlık enerjisi" (dark energy) olarak tanımlanan dinlenim durumu aktivitesinin herhangi bir duysal-bilişsel görev sırasında ek olarak gereken hemodinamik yanıtın 20 katı kadar güçlü olduğu ileri sürülmüştür (Fox ve Raicle 2007; Raichle 2010).

Dinlenim durumu iMRG, kişinin tarayıcıda sessizce uzandığı durumda (belirli bir görevin verilmediği), kan oksijen düzeyine bağımlı, BOLD sinyalinin spontan düşük frekanslı dalgalanmalarının (0.01-0.10 Hz) ölçüldüğü nörogörüntüleme verilerinin toplanmasını ifade eder (Fox ve Raichle 2007).

İşlevsel bağlantısallık analizlerinin dinlenim durumu verilerine uygulanması, farklı beyin bölgeleri arasında spontan nöral aktivitedeki ilişkilerin incelenmesine olanak sağlamıştır. İşlevsel bağlantısallığın ana çıkarımı; eğer iki bölge yüksek işlevsel bağlantısallığa sahipse, o zaman bu iki bölgenin sıklıkla birlikte aktif olacağı ve bu sebeple bir diğeriyle ilişkili olabileceği görüşüne dayanır. Dinlenim durumu iMRG çalışmaları, istirahat sırasında bile insan beyninde süregiden işlevsel etkinliği gösteren, tutarlı içsel bağlantı ağlarının ortaya konulmasında önemli olmuştur (Sheffield ve Barch 2016).

Dinlenim durumu işlevsel bağlantısallık verilerinin analiz edilmesinde yaygın olarak tohum-temelli analiz (seed-based analysis) ve bağımsız bileşen analizi (BBA) (Independent Component Analysis, ICA) kullanılır. Tohum-temelli analiz, önceden

tanımlanmış bir tohum bölgesinin BOLD sinyalinin, beyindeki diğer bölgelerin BOLD sinyali ile ilişkili olduğu hipotezine dayanan bir yaklaşımdır. BBA ise, birbirinden bağımsız olan BOLD sinyallerini vurgulayarak istatistiksel bağımsızlığı en üst düzeye çıkaran veri odaklı bir yaklaşımdır (Calhoun 2009a).

Dinlenim durumu sırasında iMRG, şizofreni gibi klinik popülasyonları incelemek için uygun bir yöntem olarak görülmektedir. Çünkü dinlenim durumu sırasında iMRG, sağlıklı kontrol grubu ile şizofreni hastalarının karşılaştırılmasında, zorlayıcı olduğu gösterilmiş görev performansını içermemektedir (Her ne kadar "dinlenim durumu" sırasında insanların ne yaptığı sorusunun yanıtı hala belirsiz olsa da). Kişinin iMRG taraması sırasında karmaşık bilişsel görevleri tamamlama becerisine dayanmadığından, şizofrenide beynin içsel işlevsel organizasyonundaki anormalliklerin anlaşılması için daha kapsamlı bir inceleme olanağı sağlamaktadır (Sheffield ve Barch 2016).

### 2.3.1. İçsel Bağlantı Ağları (İBA)

En tutarlı dinlenim durumu İBA, Olağan Durum Ağı (ODA) (Default Mode Network, DMN) olarak tanımlanmıştır (Raichle ve ark. 2001; Buckner ve ark. 2008). ODA'daki aktivasyonun, dinlenim halindeyken arttığı, amaca yönelik spesifik görevlerde ise askıya alındığı pek çok çalışmanın sonucunda gösterilmiştir (Raichle ve ark. 2001; Garrity ve ark. 2007). ODA; posterior singulat korteks/preküneus, ventral anterior singulat korteks/medial prefrontal korteks, angülar girus, lateral temporal korteks, medial temporal loblar ve inferior parietal lobül bölgelerini içerir. Bununla birlikte ODA'nın en az iki işlevsel alt bileşenin olduğu giderek artan çalışmaların sonucunda bildirilmiştir. Bunlardan biri, ODA'nın dorsal ve anterior bölgelerini içeren dorsal bileşeni (dODA) olarak tanımlanır ve bunun kişinin kendiyle ilgili aldığı kararlarda (self-relevant decisions) ve bilişsel süreçler sırasında aktif olduğu belirtilir. Diğeri ise ODA'nın posterior ve medial temporal bölgelerini içeren ventral bileşeni (vODA) olarak tanımlanır ve bunun özellikle epizodik ve semantik bellek depolarından çağrılan zihinsel bir sahnenin inşası ile ilgili karar vermede devreye girdiği söylenir (Andrews-Hanna ve ark. 2010; Doucet ve ark. 2011). Şizofrenide ODA aktivitesindeki değişimlerin işlevsel bir belirteç olduğu; hastalarda kontrollere kıyasla ODA aktivasyonunda daha fazla dalgalanma sıklığı ve yükselme bildirilmiştir (Garrity ve ark. 2007). Bununla beraber ODA'nın işlevsel bağlantısallığında menstrüel döngü fazına bağlı değişiklikler de bildirilmiştir (Petersen ve ark. 2014; Weis ve ark. 2017).

Dikkat çekerlik ağı (DÇA) (Salience Network, SN), insula ve anterior singulat korteks bölgelerinin bağlantısallığını içerir ve bilişsel, emosyonel, homeostatik dikkat çekerlik olayların algılanmasında ve işlenmesinde önemli bir role sahiptir (Bressler ve Menon 2010).

Yürütücü kontrol ağı (YKA) içerisindeki kritik beyin bölgeleri dorsolateral prefrontal ve posterior parietal korteksler olup bu bölgelerin dikkat, çalışma belleği ve yanıt seçimi gibi işlevler üzerindeki rolleri nedeniyle genellikle göreve ilişkin durumlarda aktif olduğu gözlemlenir (Sridharan ve ark. 2008). YKA**,** ayrıca superior, medial ve ventrolateral prefrontal korteks, anterior singulat ve parasingulat girus beyin bölgelerini içerir (Beckmann ve ark. 2005; Smith ve ark. 2009). YKA'daki bu beyin bölgelerinin kognitif kontrol (Miller ve Cohen 2001), kognitif, emosyonel süreçler ve inhibisyon ile ilişkili olduğu (Smith ve ark. 2009) bildirilir.

Şizofrenide ise DÇA ve YKA arasında diskonneksiyon bulguları gösterilmiştir (Eisenberg ve Berman 2010; Barch ve Ceaser 2012; Palaniyappan ve Liddle 2012). Halüsinasyonlar gibi pozitif semptomların, içsel konuşma veya diğer kendi kendine üretilmiş eylemlere eşlik eden bir anormal dikkat çekerlik aktivitesi sonucunda oluşabileceği önerilmiştir (Kapur ve ark. 2003; 2005; Palaniyappan ve Liddle 2012). YKA'nın şizofrenide çalışma belleği, inhibisyon işlevlerinde, dikkat ve görev yönetiminde bozulma ile ilişkili olabileceği bildirilir (Pantelis ve ark. 2001; Eisenberg ve Berman 2010; Barch ve Ceaser 2012). Bununla birlikte YKA gibi kognisyonla ilişkili ağlarda cinsiyet farklılıkları (Filippi ve ark. 2013) ve YKA'daki önemli beyin bölgelerini kapsayan dorsolateral PFK ve limbik lobun kritik bir bölgesi olan hippokampüsün işlevsel bağlantısallığı üzerinde progesteronun modüle edici bir etkisinin olabileceği (Arelin ve ark. 2015) gösterilmiştir.

Parietal ağ (PA), dinlenim durumu sırasında parietal bölgelerde hemodinamik aktivite dalgalanmalarını temsil etmektedir. Parital lobun yanı sıra postsantral, anterior ve posterior singulat girus, preküneus ve medial frontal korteks bu ağ içerisindeki önemli beyin bölgeleri olarak bildirilir (Jafri ve ark. 2008). Parietal lobun genellikle görsel-mekansal etkileşim sırasında aktif olduğu gösterilmiştir. Bu bileşendeki beyin bölgelerinin odaklanmış dikkat ve karar verme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Paulus ve ark. 2002). Şizofreni hastalarında gözlenen frontal ve parietal bölgelerde azalmış

aktivasyon, hastalık semptomlarının beraberinde getirdiği olası bir doğal sonuca atfedilmiştir (Pearlson 2000).

Görsel ağlar (GA), oksipital girus ile birlikte lingual ve fusiform girus, küneus ve preküneus gibi temel görsel kortikal alanları içerir (Jafri ve ark. 2008). Bu ağlardaki beyin bölgelerinin görsel bilginin işlenmesine ve tanınmasına aracılık ettiği bildirilmektedir (Kim ve ark. 2005). Şizofrenide özellikle fusiform girus ve diğer obje/yüz tanıma bölgelerinde anormallikler gösterilmiştir (Dickey ve ark. 2003).

Sol ve sağ frontoparietal ağ (FPA), frontal ve parietal beyin bölgelerini içerir (Smith ve ark. 2009). Frontal bölgelerin özellikle yukarıdan-aşağıya kontrol ve hedefe yönelik davranışlarla (Miller ve Cohen 2001); parietal bölgelerin ise duysal entegrasyon ve dikkat ile (Behrmann ve ark. 2004) ilişkili olduğu bilinir. Prefrontal ve lateral parietal bölgelerin, longitudinal fasikülüs ile bağlandığı ve bu ağdaki aktivitenin, dikkatin kontrolü ve çalışma belleği yükü ile ilişkilendiği belirtilir (Naghavi ve Nyberg 2005). FPA aktivasyonunun, uyaran modülasyonundan bağımsız olarak bilateral gözlemlenebileceği (Schöning ve ark. 2007); sözel ve görsel-mekansal görev türüne göre sol ve sağ hemisferlerde lateralize olabileceği bildirilmiştir (Smith ve ark. 1996; Lycke ve ark. 2008).

İşitsel ağ (İA), işitsel işlemlemeden ve dilin anlama fonksiyonundan sorumlu süperior temporal ve inferior frontal giruslar ile affektif duysal bölge olan insula bölgelerini içerir (Jafri ve ark. 2008). Bazı çalışmalarda şizofrenide işitsel halüsinasyonlardan bir ölçüde frontal ve temporal girus anormalliklerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Gaser ve ark. 2004).

Somatomotor ağ (SMA); presantral, postsantral, medial frontal girus (MFG) ve suplementer motor alanı içerir (Biswal ve ark. 1995). Şizofrenide SMA'nın işlevsel entegrasyonundaki anormalliklerin, sensorimotor bilgilerin düzenli bir şekilde işlenmesini bozarak, gerçeklik algısının bozulmasına yol açabileceği ileri sürülmüştür (Lee ve ark. 2018). Ayrıca SMA'nın işlevsel bağlantısallığında menstrüel döngünün modülasyonuna bağlı olarak değişiklikler (Arelin ve ark. 2015; Syan ve ark. 2017) bildirilmiştir.

Dil işleme ağı, temel olarak Wernicke ve Broca alanlarının yanı sıra komşu prefrontal, temporal ve parietal alanları da içeren yaygın bir kortikal ağdır (Tomasi ve Volkow 2012).

Serebellum ağı serebellumu içerir (Smith 2009). Şizofrenide çeşitli serebellum anormallikleri; bazı serebellar loblarda ak madde hasarı bildirilmektedir (Kim ve ark. 2014). Ayrıca çeşitli bilişsel görevler sırasında serebellumda anormal hacim ve azalmış kan akışı gösterilmiştir (Andreasen ve Pierson 2008; Barch 2014). Bununla birlikte şizofrenide anormal kortiko-serebellar-talamik-kortikal döngüsüne de sebep olan serebellum ile talamusun medial dorsal çekirdeği arasında azalmış işlevsel bağlantısallık gözlenmiştir (Collin ve ark. 2011; Anticevic ve ark. 2014).

### 2.3.2. Şizofrenide İşlevsel Bağlantısallık

Şizofrenide anormal dikkat çekerlik ağ aktivitesi (insula ve anterior singulat korteks), azalmış prefrontal korteks aktivitesi, duysal işlemleme bozuklukları ile temporal ve prefrontal korteksler arasında bozulmuş işlevsel bağlantısallık, şizofreninin patofizyolojisi için bildirilen önemli bulgulardır. Anormal dikkat çekerlik ağ aktivitesi, normal şartlarda ilgisiz kabul edilebilecek uyaranlara uygunsuz önem atfedilmesinden (salience) kaynaklanan halüsinasyon ve hezeyanlar gibi pozitif belirtilerin altında yatan bir mekanizma olarak düşünülmüştür (Kapur 2003; 2005; Menon 2011; Palaniyappan ve ark. 2011; 2012). "Hipofrontalite" hipotezi, frontal aktivasyondaki azalma ile şizofreninin negatif semptomları arasında yakın bir ilişki olduğunu gösteren nörogörüntüleme çalışmaları ile desteklenmiştir (Wolkin ve ark. 1992; Potkin ve ark. 2002). Yaygın ve tutarlı olarak gösterilen bir diğer bulgu, birincil ve ikincil duysal kortekslerde lokalize olan erken duysal işlemleme bozukluklarıdır (Javitt 2009a; 2009b). Farklı duysal alanlarda ortaya çıkan bu bozuklukların daha yüksek düzeydeki bilişsel işlev bozukluklarına da katkı sağladığı düşünülmektedir (Gaebler ve ark. 2015).

Şizofrenide beynin tüm bu lokalize işlevsel bozuklukları dışında, farklı beyin bölgeleri arasındaki anormal etkileşime dayanan "diskonneksiyon hipotezi" (Friston ve Frith 1995; Stephan ve ark. 2006) öne sürülmüştür. Bu çerçevede, prefrontal ve temporal korteksler arasında bozulmuş işlevsel bağlantısallığın, şizofreni patofizyolojisi için kritik bir öneme sahip olduğu önerilir. İşitsel halüsinasyonlarda, temporal korteks ve anterior singulat korteks arasındaki azalmış işlevsel bağlantısallığın rolü olduğu ileri sürülür (Friston ve Frith 1995).

Ayrıca şizofrenide pek çok dinlenim durumu ağının işlevsel bağlantısallığında anlamlı bozulmalar gösterilmiştir (Petterson-Yeo ve ark. 2011; Kuhn ve Galliant 2013;

Dong ve ark. 2017). ODA, YKA ve DÇA'nın diskonneksiyonunun, şizofrenide pozitif semptomların şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışma bulguları da mevcuttur (Woodward ve ark. 2011; Khadka ve ark. 2013; Palaniyappan ve ark. 2013). Şizofrenide farklı ODA anormallikleri bildirilmiştir. Bazı çalışmaların sonucunda, ODA içerisinde kalan beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığında artma (hiperkonnektivite); bazılarında ODA'nın işlevsel bağlantısallığında azalma (hipokonnektivite); bazılarında ise ODA ve diğer beyin bölgeleri arasında güçlü bağlantısallık bulguları bildirilmiştir (Karbasforoushan ve Woodward 2012). Bir diğer tutarlı bulgu; prefrontal korteks (PFK) içindeki bağlantısallığın azaldığına işaret eden çalışma sonuçlarıdır (Rotarska-Jagiela ve ark. 2010; Cole ve ark. 2011; Woodward ve ark. 2011). Son olarak kortikal ve subkortikal bölgeler arasındaki bağlantısallığın farklılaştığı bildirilmiştir. Örneğin, talamus ve frontal korteks ile posterior singulat korteks ve serebellum arasındaki işlevsel bağlantısallıkların farklılaştığı bildirilmektedir (Zhang ve Raichle 2010; Zhou ve ark. 2010; Karbasforoushan ve Woodward 2012). Şizofrenide beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı ile ilgili bulguların bu denli heterojen olmasına dair öne sürülen ortak bir hipotez ise, bozukluğun kendisinin fenotipik olarak kompleks bir yapıya sahip olmasıdır (Sheffield ve Barch 2016).

### 2.3.3. Menstrüel Döngü ve İşlevsel Bağlantısallık

Endojen seks steroid düzeyleri ile işlevsel beyin bağlantısallıkları arasındaki ilişki menstrüel döngünün farklı fazları sırasında incelenebilmiştir. Örneğin, menstrüel döngünün luteal fazında artan östrojen ve progesteron düzeyleri, sözel (Weis ve ark. 2008) ve uzamsal (Weis ve ark. 2010) kognitif görevler sırasında daha az hemisferler arası baskılama ile ilişkili bulunmuştur. Bununla beraber, luteal fazda diğer menstrüel döngü fazlarına kıyasla sağ temporal lob ve sol inferior parietal lob arasındaki işlevsel bağlantısallığın daha yüksek olduğu görülmüştür (Weis ve ark. 2010). Bu bulgular, endojen östrojen ve progesteron düzeylerindeki yükselmenin hemisferler arası işlevsel bağlantısallığı arttırdığını göstermektedir.

İnsan beynindeki glukoz metobolizması menstrüel döngü ile ilişkili olarak değişimler gösterir (Reiman ve ark. 1996). Reiman ve arkadaşları (1996), orta foliküler faz (östrojen düzeyleri yüksek iken) sırasında talamusla birlikte prefrontal, temporo-parietal ve inferior temporal kortekste anlamlı düzeyde daha yüksek bir glukoz metabolizması bulmuşlardır. Buna karşın orta luteal faz sırasında, anterior insula ile aynı

zamanda superior temporal, anterior temporal, oksipital, serebellar kortekste yükselmiş glukoz metobolizması bildirmişlerdir (Reiman ve ark. 1996). Benzer şekilde, kademeli östrojen infüzyonundan yirmi dört saat sonra hippokampüs (Ottowitz ve ark. 2008a) ve amigdalanın (Ottowitz ve ark. 2008b) diğer tüm beyin bölgeleri arasında serebral glukoz tüketiminin kovaryansını ölçmek için dinlenim durumunda "Pozitron-Emisyon Tomografi'si" (PET) görüntüleme yöntemi kullanılmıştır. (Amaral ve Price 1984; Lavanex ve Amaral 2000). Söz konusu PET çalışmalarının sonucunda; östrojen infüzyonunun, hippokampüs ile superior ve orta frontal girus arasındaki işlevsel bağlantısallığı yükselttiği ortaya konmuştur (Ottowitz ve ark. 2008a). Bunun ötesinde, amigdala ile superior ve medial temporal korteksler; yine amigdala ile superior, ventrolateral ve medial prefrontal korteksler arasındaki işlevsel bağlantısallıkların yükseldiği gösterilmiştir (Ottowitz ve ark. 2008b). Bu artmış östrojen düzeyine ilişkin hippokampüs, amigdala ve prefrontal korteks arasındaki yükselmiş işlevsellik bağlantısallık bulguları, ilgili davranışsal çalışmaların sonuçları (Maki 2005; Gillies ve McArthur 2010) ile tutarlıdır. Yükselmiş östrojen düzeyleriyle ilişkili olarak daha iyi bir sözel bellek perfomansı (Maki 2005) ve daha az depresif semptomatoloji (Gillies ve McArthur 2010) bildirilmiştir.

Ayrıca, östrojen kullanan post-menopozal kadınlarda talamus ve bazal ganglion arasındaki (subkortikal) işlevsel bağlantısallık incelenmiştir (Kenna ve ark. 2009). Bu çalışmada östrojen kullanımı olmayan post-menopozal kadınlardan oluşan bir kontrol grubu yoktur, inceleme sadece östrojen kullanımı olan post-menopozal kadınlarla yürütülmüştür. Bunun sonucunda, yükselmiş bir subkortikal işlevsel bağlantısallık gözlenmiştir (Kenna ve ark. 2009). Talamus ve bazal ganglionun kolinerjik ve dopaminerjik sistemlerin modülasyonunda önemli bir rol oynadığı bilinir (Kimura ve ark. 2004). Östrojen ise, her iki sistemin aktivasyonunu da pozitif olarak etkiler (Dluzen ve Horstink 2003; Dumas ve ark. 2008). Tüm bu PET bulguları birlikte ele alındığında; ekzojen östrojen düzeylerindeki yükselmenin, hem kortikal-subkortikal bölgelerin birbirleriyle olan hem de subkortikal bölgeler içindeki etkileşimi arttırdığı sonucuna varılmaktadır.

Ekzojen östrojenle ilgili bu işlevsel beyin bağlantısallığı bulgularının yanı sıra, sağlıklı pre-menopozal kadınlarda tek bir doz progesteron uygulamasının ardından işlevsel beyin bağlantısallığındaki değişimler van Wingen ve arkadaşları (2008)

tarafından iMRG yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ise, tek bir progesteron uygulamasından sonra plasebo kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, amigdala ve fusiform korteks arasında azalmış bir işlevsel bağlantısallığa karşın; amigdala ve dorsal anterior singulat korteks arasında yükselmiş bir işlevsel bağlantısallık gösterilmiştir. Araştırmacılar bu bulgularını, progesteron veya onun nöroaktif steroid metobolitinin (allopregnanolone) önemli bir baskılayıcı nörotransmitter olan GABA reseptörleri üzerindeki rolü nedeniyle amigdalanın çıktılarının azalmasının muhtemel olabileceği şeklinde tartışmıştır (van Wingen ve ark. 2008).

Menstrüel döngünün dinlenim durumu sırasındaki beynin işlevsel bağlantısallığı üzerine etkileri ise yakın zamanda çalışılmaya başlanmıştır (Hjelmervik ve ark. 2014; Petersen ve ark. 2014; De Bondt ve ark. 2015; Syan ve ark. 2017; Weis ve ark. 2017). Öte yandan söz konusu çalışmaların, oldukça kısıtlı sayıda, bulgularının ise çelişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarının bazılarının sonucunda, dinlenim durumu sırasında işlevsel beyin bağlantısallığının menstrüel döngünün farklı fazları arasında farklılaşmadığı bildirilmiştir (Hjelmervik ve ark. 2014; Syan ve ark. 2017). Menstrüel döngü fazına bağlı olarak beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığında değişimlerin görüldüğü çalışmaların sonuçlarında ise, bu farklılıkların daha çok ODA'nın bağlantısallığında gözlendiği (Petersen ve ark. 2014; De Bondt ve ark. 2015; Weis ve ark. 2017) dikkat çekmektedir. Arelin ve arkadaşları (2015) ise, sağ ve sol dorsolateral prefrontal korteksin (dlPFK) bilateral hippokampüsle ve bilateral sensorimotor korteks ile bilateral hippokampüsün içsel bağlantısallıklarında progesteronun modüle ettiği değişimler gözlemişlerdir.

### 2.3.4. Şizofrenide Menstrüel Döngü ve İşlevsel Bağlantısallık

Şizofrenide menstrüel döngünün farklı fazlarında dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığını inceleyen bir çalışma yoktur.

Bununla beraber, şizofreni hastaları ile menstrüel döngünün farklı fazları sırasında bir kaç görev-temelli iMRG çalışması yürütülmüştür (Mendrek ve ark. 2011; 2012; Champagne 2012). Bu çalışmaların bulguları, dinlenim durumu sırasında olmasa da şizofrenide menstrüel döngünün işlevsel bağlantısallık üzerindeki etkilerine dair fikir sağlaması açısından önemlidir.

Mendrek ve arkadaşları (2012), kadın şizofreni hastalarında menstrüel döngünün farklı fazlarına ilişkin emosyonel işlemlemeyi iMRG yöntemiyle incelemişlerdir.

Çalışmalarında, hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının işlevsel görüntüleme verileri menstrüel döngünün foliküler ve luteal fazları sırasında toplanmıştır ve elde edilen veriler menstrüel döngünün bu iki fazı arasında karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda; luteal fazda olumsuz emosyonel uyaranlar karşısında hastalar kontrollere kıyasla daha az beyin aktivasyonu gösterirlerken foliküler faz sırasında grupların beyin aktivasyonlarında anlamlı düzeyde bir farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte, menstrüel döngünün her iki fazı sırasında da hastaların genel olarak kontrollere kıyasla daha az beyin aktivasyonu gösterdikleri bildirilmiştir (Mendrek ve ark. 2012). Öte yandan, diğer iki çalışmada (Mendrek ve ark. 2011; Champagne ve ark. 2012) menstrüel döngü fazlarının beynin işlevsel bağlantısallığı üzerindeki etkileri incelenmemiş; cinsiyet steroid hormonlarının beynin işlevselliği ile ilişkisi ele alınmıştır.

Champagne ve arkadaşları (2012), kadın ve erkek şizofreni hastaları (21 kadın, 22 erkek) ile sağlıklı kontrol grubunu (21 kadın, 22 erkek) pozitif, negatif ve nötral emosyonel resimlerin gösterilmesi sırasında iMRG çekimine almışlardır. Ayrıca çalışmalarında katılımcıların progesteron düzeyleri de incelenmiştir. Araştırmalarının sonucunda; hasta ve sağlıklı erkeklerde progesteron düzeyleri, emosyonel işlemleme sırasında serebral aktivasyonlar ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Sağlıklı erkeklerde negatif emosyonel gösterimler sırasında medial ve superior orbitofrontal korteksteki aktivasyonlar ile progesteron düzeyleri arasında bir ilişki gözlenmişir. Buna karşın sağlıklı erkeklerde pozitif emosyonel görev sırasında progesteron düzeyleri, fusiform girus aktivasyonuyla; şizofreni tanılı erkeklerde ise medial oksipital korteks aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Öte yandan, kadınlarda duygu durum regülasyonunda progesteronun bilinen rolüne (hem hayvan hem de insan çalışmlarıyla gösterilen) (Reddy ve ark. 2005; Gbadebo 2011; van Wigen ve ark. 2011) karşın, söz konusu çalışmada hem hasta hem de sağlıklı kadınların progesteron düzeyleri ile emosyonel işlemleme sırasındaki serebral aktivasyonları arasında ilişki bulunmamıştır (Champagne ve ark., 2012). Mendrek ve arkadaşları (2011) ise, şizofreni tanılı ve sağlıklı kadın ve erkeklerde zihinsel rotasyon görevi sırasında cinsiyet steroid hormonlarının serebral aktivasyonlarla ilişkisini iMRG yöntemiyle incelemişlerdir. Bunun sonucunda; sağlıklı erkekler ile şizofreni tanılı kadınlarda cinsiyet steroid hormonları ile beyin aktivasyonları arasında anlamlı ilişkiler (testesteron düzeyleri ile serebral aktivasyonlar araında) gösterilirken sağlıklı kadınlar ve şizofreni tanılı erkeklerde anlamlı bir korelasyon bulgusu bildirilmemiştir. Kadın hastaların sağlıklı erkeklere benzer paterni araştırmacılara,

şizofreni tanılı kadınlarda beyin işlevinin bir şekilde maskülinize olduğunu düşündürtmüştür. Ayrıca, bulguların şizofreni tanılı erkeklerin potansiyel demaskülinizasyonu ile de tutarlı olduğu bildirilmiştir. Öte yandan araştırmacılar, bu konuda daha fazla kanıta gerek olduğunu da belirtmişlerdir (Mendrek ve ark. 2011).

### 2.4. Amaç ve Hipotezler

Bu çalışma, şizofreni hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının, menstrüel döngünün foliküler (düşük östrojen/progesteron düzeyleri olarak tanımlanan) ve luteal (yüksek östrojen/progesteron düzeyleri olarak tanımlanan) olmak üzere iki fazında hormon düzeyleri, klinik belirtilerin şiddeti, bilişsel işlevler ve dinlenim durumu iMRG bulguları açısından incelenmesine dayanmaktadır. Bu doğrultuda çalışmamızda temel olarak, şizofrenide döngü fazına ve/veya hormon düzeylerine bağlı olarak beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığındaki değişimleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

Önceki çalışma bulgularına dayanarak çalışmamızın hipotezleri aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır:

- Şizofrenide yaygın olarak bilinen hipöstrojenizm bulgularına (Riecher-Rössler ve ark. 1994; Hoff ve ark. 2001; Bergemann ve ark. 2005; 2007) dayanarak, şizofreni hasta grubunun sağlıklı kontrollere ve/veya normal referans değerlerine göre östrojen düzeylerinin düşük olacağını;
- Gerek sağlıklı popülasyonda (Hampson 1990a; 1990b; Rosenberg ve Park 2002; Jacobs ve D'Esposit 2011) gerekse şizofreni hastalarında (Hoff ve ark. 2001; 2002; Ko ve ark. 2006b) döngünün yüksek hormon düzeyleri fazı/yüksek hormon düzeyleriyle ilişkili olarak daha iyi bir bilişsel performans bildiren bulgulara dayanarak her iki grupta da luteal faz sırasında foliküler faza kıyasla bilişsel işlevlerin değerlendirildiği testlerde daha iyi bir performans gözleneceğini;
- Menstrüel döngü fazına/hormon düzeylerine bağlı olarak hem görevle ilişkili (Weis ve ark. 2008; 2010) hem de dinlenim durumu (Petersen ve ark. 2014; Weis ve ark. 2017) işlevsel bağlantısallıktaki değişimlerin incelendiği çalışma bulguları doğrultusunda, sağlıklı kontrollerde hastaların tersine luteal fazda

dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarının temsil ettiği beyin bölgeleri arasındaki bağlantısallığın azalacağını;

- Endojen östrojen ve progesteron düzeylerinin beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı ile ilişkili olduğunu gösteren bulgulara (De Bondt ve ark. 2015; Syan ve ark. 2017; Weis ve ark. 2017) dayanarak, döngünün farklı fazlarında östrojen ve progesteron düzeylerinin beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı ile ilişkili olacağını;
- Jafri ve arkadaşlarının (2008) bulguları doğrultusunda, hasta grubunda dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarının birbirleriyle olan etkileşimin sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olacağını;
- Her bir döngü fazında beynin dinlenim durumu işlevsel dinamiklerinin ve bilişsel işlev performanslarının şizofreni ile ilişkili olarak hasta ve kontrol grupları arasında farklılaşacağını varsaydık.

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın yöntemi araştırmanın tasarımı, örneklem bilgileri, kullanılan araç ve gereçler ve istatistiksel analizler olmak üzere dört başlık atında değerlendirildi.

## 3.1. Araştırmanın Tasarımı

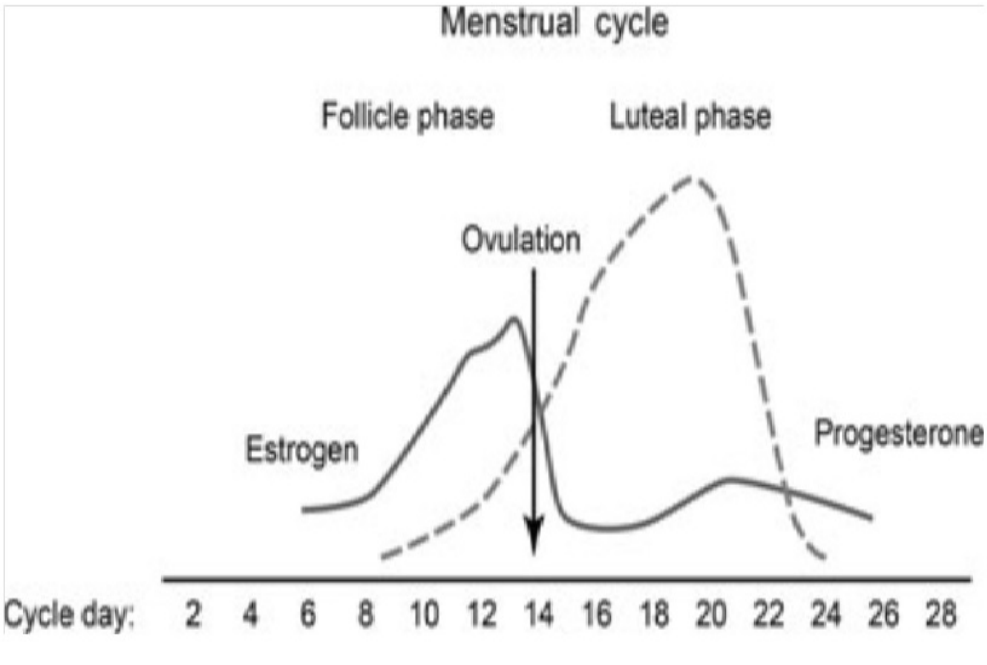
Çalışmanın içleme kriterlerini karşılayan ve çalışmayı kabul eden kadın şizofreni hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna öncelikle bilgilendirilmiş onam formları sunuldu. Ardından katılımcıların menstrüel döngü ile ilgili hormon (östrojen, progesteron, Folikül Stimülan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH) ve prolaktin) düzeylerinin belirlenmesi için sekiz saatlik açlık sonrasında kan örneklerinin alımları sağlandı. Kan alımı sonrasında katılımcıların sosyodemografik bilgileri alındı ve şizofreni hastalarına ayrıca sosyodemografik bilgi formu kapsamında hastalık başlangıç yılı, psikiyatrik muayene bulgularına dair bilgiler de soruldu. Bu bilgilerin toplanmasından sonra hastalara klinik belirtileri değerlendirmek amacıyla Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD), Klinik Global İzlenim (KGİ) ve Calgary Şizofrenide Depresyon (CŞDÖ) ölçekleri uygulandı. Kontrol grubuna sosyodemografik bilgi formu, İGD ve CŞDÖ uygulandı. CŞDÖ, depresyon belirtilerinin şiddetinin değerlendirilmesinde sadece şizofreni hastalarında değil, sağlıklı kişiler için de kullanılabilmektedir (Müller ve ark. 2005). Klinik ölçeklerin uygulanması yaklaşık 30-40 dakika sürdü. Klinik ölçekleri takiben katılımcıların bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesi için belirlenen nöropsikolojik test bataryası uygulandı. Nöropsikolojik test bataryası, Rey İşitsel ve Sözel Öğrenme, sayı dizini, harf sayı dizini, sözel akıcılık, Benton Yüz Tanıma, şifre, Stroop, Wisconsin Kart Eşleme testlerini içermekteydi. Kognitif bataryanın uygulanması yaklaşık 1-1,5 saat sürdü. Daha sonra katılımcılar Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çekimine alınarak, katılımcıların işlevsel görüntüleme verileri toplandı. İşlevsel MRG (iMRG) çekimi, katılımcılara hiçbir görevin verilmediği "dinlenim durumu" halinde (pasif görev) (10 dk.) alındı. Tüm MRG çekimi yaklaşık 30-40 dakika sürdü.

Tüm bu işlemler her katılımcı için menstrüel döngünün iki fazında (foliküler ve luteal), yani ayda iki kere yapıldı. Katılımcıların bireysel döngüleri yakından sıkı bir şekilde takip edilerek her bir katılımcı için uygulamaya alınmadan önceki bir iki ay için döngü takvimleri oluşturuldu. Bu konuda katılımcıdan alınan bilgi değerli oldu. Gönüllü olan her katılımcı menstrüasyonunun başladığı ilk gün hakkında bilgi verdi.

Menstrüasyonun başladığı ilk günden (döngünün birinci günü olarak kabul edilmektedir) itibaren sayılarak bireysel döngü fazları yaklaşık olarak belirlendi. Ayrıca, her katılımcının döngü uzunluğu da döngü fazlarının belirlenmesinde önemli oldu. Bu doğrultuda, katılımcıların foliküler faz için döngülerinin 2.-6. gün; luteal faz için 20-22. gün aralıklarında uygulamaya alınmaları sağlandı. Foliküler ile luteal fazları belirleyen günler, literatür doğrultusunda (Vollman 1997; Bergemann ve ark. 2007; Rubin ve ark. 2015) ve İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Kadın Doğum Bölümlerine danışılarak belirlendi. Menstrüel döngü fazları hormon düzeylerinin analizi ile de doğrulandı. Ayrıca herhangi bir yanlılığı, öğrenme ve alışma etkilerini önlemek için hem hasta hem de kontrol grubundaki katılımcıların yarısı önce foliküler, ardından luteal faz sırası ile; diğer yarısı ise önce luteal, ardından foliküler faz sırası ile uygulamalara alındı.

Bu çalışmada "foliküler faz" olarak belirttiğimiz döngünün 2.-6. günleri "erken foliküler" (Hallonquist ve ark.1993; Andreano ve Cahill 2008; 2010; Rubin ve ark., 2015); "luteal faz" olarak tanımladığımız döngünün 20.-22. günleri ise "orta luteal faz" (Vollman 1997) olarak sıklıkla adlandırılır. Ortalama 28 günlük bir menstrüel döngü boyunca östrojen ve progesteron düzeylerinin değişimi Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.




**Şekil 3-1: Menstrüel döngü boyunca östrojen ve progesteron-**Seeman (2012)'den.

### 3.2. Örneklem Bilgileri

Çalışmaya DSM-5'e göre şizofreni tanısı olan on üç kadın ve hasta grubu ile benzer yaş, eğitim ve sosyo-ekonomik düzeydeki on üç sağlıklı, gönüllü kadın katılımcı alındı. Katılımcıların düzenli bir menstrüel döngüye sahip olmaları ve menstrüel döngü takibi tarafımızdan yapılacak olsa da kendi menstrüel döngü takiplerini yapabilecek ve ayda iki kere uygulamaya gelebilecek durumda olmaları gözetildi. Ayrıca belirlenen sayının nöropsikolojik testler ve nörogörüntüleme bulguları açısından uygun istatistiksel yöntemler ile karşılaştırılabilmeleri için elverişli olmasına da özen gösterildi.

Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının demografik özellikleri (yaş, eğitim yılı ortalama ve standart sapma değerleri) Tablo 3.1'de gösterildi. Hastaların yaş aralığı 18-45 olup eğitim yılı aralığı 8-24'dü. Sağlıklı kontrollerin ise yaş aralığı 17-40; eğitim yılı aralığı 10-19 idi. Katılımcıların uygulamalara başlamadan önce bilgilendirilerilmiş gönüllü onamları alındı.

**Tablo 3-1: Katılımcıların demografik özellikleri**

| | **Hasta (N=13)** | **Kontrol (N=13)** |
|---|---|---|
| **Yaş** | 32 ± 7,67 | 30,08 ± 7,27 |
| **Eğitim Yılı** | 14,38 ± 3,66 | 15,61 ± 2,81 |

### 3.2.1. Şizofreni Hasta Grubu İçleme Kriterleri

Şizofreni hasta grubu oluşturulurken çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- DSM-5'e göre şizofreni tanısı alan, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikotik Bozukluklar Araştırma Programı polikliniğinden takipli hastalar,
- Çalışmaya katılacak olan şizofreni hastaları, 17-45 yaş aralığında, düzenli menstrüel döngüye sahip (menstrüel döngü aralığı 25-33 gün arasında olanlar),
- Son üç aydır oral kontraseptif kullanımı ve herhangi bir hormon tedavisi olmayan,
- Çalışmaya alındığı sırada hamile olmayan ve emzirmeyen,
- Şizofreni hastalık öyküsü 10 yılı geçmemiş, çalışmaya katıldığı sırada durumu stabil, yani hastalık belirtilerinin en şiddetli olduğu dönemde olmayan hastalar,
- Son üç aydır antipsikotik dozu değişmemiş, Elektrokonvülsif Tedavi tedavisi (EKT) ve hastaneye yatış öyküsü olmayan ayaktan takipli hastalar,
- Premenstrüel Disforik Bozukluk (PMDB) tanısı dışında başka herhangi bir Eksen-I hastalık tanısının eşlik etmediği,
- Alkol-madde kötüye kullanımı/bağımlılığı olmayan,
- iMRG çekimine engel herhangi bir durum bulundurmayan (hamile olmak, protez, kalp pili gibi vücutta metal cisimlere sahip olmak gibi) ve
- Herhangi bir hormon bozukluğuna ya da düzensizliğine neden olacak fizyolojik bir hastalığa sahip olmayan,
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyarak, onaylamış, çalışmaya katılmaya gönüllü şizofreni tanılı kadın hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışmaya katılan tüm hastalar, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikotik Bozukluklar Araştırma Programı polikliniğinden düzenli olarak ayaktan takipliydi ve hastaların klinik durumları stabildi. Dolayısıyla tümünün düzenli

antipsikotik ilaç tedavisi vardı. Hastaların tümü atipik antipsikotik kullanıyordu. 13 hastanın 1'i risperidon (3 mg/gün ve ayda bir 37,5 mg uzun etki, intramuskuler); 6'sı klozapin ve bunların 3'ü aynı zamanda aripiprazol; toplam 8'si aripiprazol; 1'i ise olanzapin (10 mg/gün) kullanıyordu. Klozapin kullanan 6 hastanın 1'i 300 mg/gün; 1'i 225 mg/gün; diğer 4'ü ise 100 mg/gün doz alıyordu. Aripiprazol kullanan 8 hastanın 3'ü 15 mg/gün; 3'ü 30 mg/gün; 2'si ise ayda bir 400 mg, uzun etkili, intramuskuler olarak alıyordu. Ayrıca hastaların 2'si ek olarak sodyum valproat (1'i 100 mg/gün, 1'i 500 mg/gün); 1'ise ise modafinil (100 mg/gün) kullanıyordu. Antipsikotik kullanımı günlük etki ederek beyin dinamiklerini etkileyebileceğinden, ilaç dozu sabah olan hastaların günlük antipsikotik dozunu tüm incelemelerin bitmesinin ardından almaları sağlandı.

### 3.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubu İçleme Kriterleri

Şizofreni hasta grubu ile yaş, eğitim düzeyi gibi demografik özellikler açısından eşleştirilmiş 13 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı.

Sağlıklı kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- DSM-5 tanı ölçütlerine göre bilinen herhangi bir psikiyatrik (PMDB dışında) ve nörolojik tanının olmaması,
- 17-45 yaş aralığında, çalışmaya katılmaya gönüllü,
- Düzenli bir menstrüel döngüye sahip (menstrüel döngü aralığı 25-33 gün arasında olanlar),
- Son üç aydır oral kontraseptif kullanımı ve herhangi bir hormon tedavisi olmayan,
- Çalışmaya alındığı sırada hamile olmayan ve emzirmeyen
- Son altı aydır psikotrop ilaç kullanımı olmayan,
- Alkol-madde kötüye kullanımı/bağımlılığı olmayan,
- iMRG çekimine engel herhangi bir durum bulundurmayan (hamile olmak, protez, kalp pili gibi vücutta metal cisimlere sahip olmak gibi),
- Herhangi bir hormon bozukluğuna ya da düzensizliğine neden olacak fizyolojik bir hastalığa sahip olmayan,
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyarak, onaylamış, çalışmaya katılmaya gönüllü sağlıklı gönüllü kadınlardan oluşmaktaydı.

### 3.3. Araştırmada Kullanılacak Araç ve Gereçler

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına uygulanan klinik ölçekler Tablo 3.2'de, bilişsel test bataryası ise Tablo 3.3'te gösterildi.

Ayrıca hasta ve kontrol gruplarındaki tüm katılımcılar için DSM-5'e göre "Premenstrüel Disforik Bozukluk" (PMDB) tanı ölçütleri sorgulandı. Buna göre iki gruptaki katılımcıların PMDB tanısı tarafımızdan "PMDB var", "PMDB yok" olarak değerlendirildi. DSM-5'e göre PMDB tanı ölçütleri aşağıda belirtildi:

A. Son bir sene içindeki menstrüel döngülerin çoğunda aşağıdaki belirtilerden beş ya da daha fazlasının menstrüasyon başlamadan önceki son hafta ortaya çıkması ve menstruasyonun başlamasıyla beraber birkaç gün içinde düzelmesi, postmenstrüel dönemde en aza inmesi veya olmaması gerekmektedir.

B. Bu beş belirtiden bir ya da daha fazlası aşağıda sunulanlardan biri olmalıdır.

1. Belirgin affektif labilite/duygusal oynaklık (örneğin duygudurum kaymaları, aniden üzüntülü veya ağlamaklı olma veya reddedilmeye karşı aşırı hassasiyet).
2. Belirgin sinirlilik, irritabilite veya artmış kişiler arası çatışmalar.
3. Belirgin depresif duygudurum, umutsuzluk hisleri veya kendini aşağılayıcı düşünceler.
4. Belirgin anksiyete, gerginlik veya hep tetikte olma hissi.

C. Yukarıdaki B ölçütü ile beraber aşağıdaki belirtilerin toplamı beş veya üstü olmalı

1. Herzamanki aktivitelere ilginin azalması (örneğin iş, okul, arkadaşlar, hobiler).
2. Subjektif olarak konsantrasyonda güçlük.
3. Halsizlik, kolay yorulma ve belirgin enerji yokluğu.
4. İştahta belirgin değişiklik; aşırı yeme; belli gıdalara aşerme.
5. Aşırı uyku veya uykusuzluk.
6. Subjektif olarak baskı altında olma veya kontrolden çıkacakmış gibi hissi.
7. Göğüslerde şişlik ya da hassasiyet, eklem veya kas ağrıları, şişkinlik hissi ya da kilo alımı gibi diğer fiziksel belirtiler.

D. Bu belirtiler klinik olarak anlamlı derecede sıkıntıyla bağlantılıdırlar veya günlük iş, okul, genel sosyal aktiviteler veya diğerleriyle ilişkilerde bozulmaya (sosyal aktivitelerden kaçınma, işte, okulda ve evde üretkenliğin ve verimliliğin azalması gibi) yol açarlar.

E. Bu bozukluk sadece başka bir rahatsızlığın örneğin majör depresif bozukluk, panik bozukluğu, distimik bozukluk veya bir kişilik bozukluğu (bunların herhangi birinin üzerine eklenebilmekle beraber) belirtilerinin alevlenmesiyle daha iyi açıklanamaz.

F. A ölçütü günlük prospektif/ileriye dönük değerlendirme ile en az iki döngüde günlük olarak derecelendirilerek konfirme edilmelidir (Bu konfirmasyon öncesi tanı ancak geçici olarak konulabilir).

G. Bu belirtiler herhangi bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine veya genel tıbbi duruma (örneğin hipertiroidizm) bağlı değildir. (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013).

**Tablo 3-2: Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına uygulanan klinik ölçekler ve ayırt ettikleri tanılar**

| **Şizofreni Hasta Grubuna Uygulanan Klinik Ölçekler** | |
|---|---|
| **Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)** | Şizofrenide pozitif, negatif, dezorganize belirtilerin şiddeti |
| **Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ)** | Şizofreni hastalarında depresyon belirtilerinin şiddeti |
| **İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD)** | Mental-Sağlık hastalık durumuyla ilgili olarak psikolojik, sosyal ve mesleki işlevsellik |
| **Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ)** | Şizofreni şiddetinin belirlenmesi |
| **Sağlıklı Kontrol Grubuna Uygulanan Klinik Ölçekler** | |
| **İşlevselliğinm Genel Değerlendirilmesi (İGD)** | Psikolojik, sosyal ve mesleki işlevsellik |
| **Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (ÇŞDÖ)** | Şizofreni hastalarında depresif belirtilerin düzeyini ve şiddetini ölçmek |

**Tablo 3-3: Bilişsel test bataryası**

| | |
|---|---|
| **Bellek** | ▪ Rey İşitsel ve Sözel Öğrenme Testi |
| **Çalışma Belleği** | ▪ Harf-Sayı Dizini Testi |
| **Dikkat** | ▪ Sayı Dizini Testi |
| **Yürütücü İşlevler** | ▪ Stroop Testi<br>▪ Wisconsin Kart Eşleme Testi<br>▪ Sözel Akıcılık Testi |
| **Görsel-Mekansal İşlevler (Ventral/Ne Yolağı )** | ▪ Benton Yüz Tanıma Testi |
| **Motor Hız** | ▪ Şifre |

### 3.3.1. Klinik Ölçekler:

- **Sosyodemografik Bilgi Formu:** Katılımcıların yaş, eğitim, gelir düzeyleri gibi sosyodemografik bilgileri ile hastalık başlangıç yılı, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar, hastaneye yatış sayısı, EKT öyküsü gibi hastalıkla ilgili genel bilgileri bunun yanı sıra menstrüel döngü bilgilerini kapsayan soruları içermekteydi. Form araştırmacılar tarafından hazırlandı. Hem şizofreni hasta, hem de sağlıklı kontrol grubuna uygulandı.

- **Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ):** KPDÖ, şizofrenide ve diğer psikotik bozukluklarda pozitif, negatif ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu çalışmada KPDÖ'nün her bir maddenin 1 ile 7 arasında likert tipi ölçek ile belirti şiddetinin değerlendirildiği, 24 maddelik formu kullanıldı. İlk 14 maddenin değerlendirilmesi görüşmeye bağlı olsa da son 10 maddenin değerlendirilmesi hem gözlem hem de görüşmeye dayalıdır (Lukoff 1986). Ölçek, şizofrenide pozitif, negatif, dezorganize belirtilerin yanı sıra depresyon ve anksiyeteyi de değerlendirmektedir. Bu çalışmada KPDÖ, sadece şizofreni hasta grubuna uygulandı ve ölçeğin pozitif ve negatif alt ölçek puanları değerlendirildi.

- **Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ):** CŞDÖ, şizofreni hastalarında depresyonu değerlendirmek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için Addington ve arkadaşları (1992; 1994) tarafından geliştirilmiştir. CŞDÖ'de değerlendirme görüşmeci tarafından yapılır. Ölçeğin Türkçe formunun geçerlilik-güvenilirlik ile duyarlılık-özgüllük çalışmaları Aydemir ve arkadaşları (2000a; 2000b) tarafından yapılmıştır. CŞDÖ, toplam dokuz maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler; depresif duygudurum, umutsuzluk, suçlulukla ilgili alınma düşünceleri, patolojik suçluluk, değersizlik duygusu, erken uyanma, sabah depresyonu, intihar düşünceleri ve eğilimi ile gözlenen depresyon belirtileridir. CŞDÖ geliştirilirken ölçeğin şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinden ya da ekstrapiramidal yan etkilerden etkilenmemesi amaçlanmıştır. Ölçeğin bu amacını karşıladığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Ölçeğin kesme puanının 11/12 olarak kabul edildiği belirtilmiştir (Aydemir ve ark. 2000a; 2000b).

Bu çalışmada CŞDÖ hem şizofreni hasta, hem de sağlıklı kontrol grubuna uygulandı. CŞDÖ, şizofreni hastalarında depresyonu sorgulamak için geliştirilmiş olmakla beraber ölçeğin maddeleri değerlendirildiğinde sağlıklı kişiler için de kullanılabileceği (Müller ve ark. 2005) sonucuna varıldı

- **İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD):** Mental-Sağlık hastalık durumuyla ilgili olarak psikolojik, sosyal ve mesleki işlevselliği değerlendirir. Fiziksel (ya da çevresel) sınırlamalara bağlı olan işlevsellik bozulmaları dahil edilmez (Altshuler ve ark. 2002; Martinez-Aran ve ark. 2007). Ölçek puanı 100 üzerinden değerlendirilir.

Çalışmamızda İGD hem şizofreni hasta, hem de sağlıklı kontrol grubuna uygulandı. Ayrıca hastalardan "son bir ayda iş yapabilme durumları"na dair bilgi alındı.

Burada hastalardan, bir işte çalışıyor olsunlar ya da olmasınlar son bir ayda evde, okulda ya da işte işlerini yapabilme durumlarını/performanslarını "evet" ya da "hayır" olarak değerlendirmeleri istendi.

- **Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ):** KGİ (Guy 1976) herhangi bir hastalığın şiddeti ile hastalık belirtilerindeki düzelmeyi genel olarak değerlendiren bir ölçüm aracıdır. Ölçek, şizofreni bozukluğunun şiddeti ile belirtilerdeki düzelmenin derecesini, 1'den 7'ye uzanan likert tipi bir derecelendirme ile değerlendirir. Ölçekteki şiddet değerleri 1 (normal, hasta değil) ile 7 (en ileri derecede hasta) arasında; belirtilerdeki düzelme/iyileşme değerleri de yine 1 (çok iyileşti) ile 7 (çok daha kötü) arasındadır. Bu çalışmada KGİ'nin, "hastalık şiddetinin belirlenmesi" alt ölçeği kullanıldı.

### 3.3.2. Bilişsel Test Bataryası

- **Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi:** Orijinal formu Rey (1964) tarafından geliştirilmiş olup sözel malzemeye ilişkin bilgi işleme süreçlerini çok yönlü olarak değerlendirir. Bunlar arasında sözel öğrenme, anlık bellek uzamı (immediate memory span), geriye bozucu etki (retroactive interference), serbest hatırlama/geriçağırma (free recall) ve tanıma (recognition) süreçleri yer alır. Ölçeğin Türk Formu, Genç-Açıkgöz ve Karakaş (1996a) tarafından hazırlanmıştır (Karakaş ve Kafadar 1999). Testtin orijinal formu, öğrenme ve serbest hatırlamanın ölçüldüğü Ave B listeleri (15'er kelime), ileriye doğru bozucu etki altında serbest hatırlamanın ölçüldüğü A6 listesi, uzun süreli hatırlamanın ölçüldüğü (20 dk sonra) A7 listesi, tanıyarak hatırlamanın ölçüldüğü tanıma listesinden oluşmaktadır. Test uygulamasının ilk aşaması olan öğrenme-serbest hatırlamada (Ö-SH), A listesi beş kez okunur, her okumanın ardından katılımcıdan aklında kalan kelimeleri tekrarlaması istenir. Ardından B listesi bir defa okunur ve bu kez katılımcıdan B listesindeki kelimeleri hatırlaması istenir. B listesinin hemen ardından A listesindeki kelimelerin tekrar hatırlanması istenmektedir (serbest hatırlama: SH). Yirmi dakika sonrasında katılımcıdan A listesindeki kelimeleri tekrar hatırlaması (SH) istenerek gecikmeli hatırlama test edilmekte ve tanıma listesine geçilmektedir. Tanıma aşamasında katılımcıdan, listedeki her kelime için bir değerlendirme yapması (tanıyarak hatırlama:TH), kelimeler listelerde varsa hangi listede yer aldığına ya da daha önce hiç sunulmamış olduğuna karar vermesi istenir (Can ve ark. 2016).

Bu çalışmada testin; toplam öğrenme, A6 ve A7 listesi SH ile toplam doğru tanıma puan türleri değerlendirildi.

- **Sayı Dizini Testi:** Wechsler Bellek Skalası'nın (Wechsler Memory Scale) 1987 yılında yeniden düzenlenmiş formu olan (Weschler Memory Scale-Revised) bir alt testi olarak kullanılmaktadır (Wechsler 1987).

Sayı menzili, dikkat ve kısa süreli belleğin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir ölçüm aracıdır. Test, ileri ve geri sayı menzili olmak üzere iki bölümden oluşur ve katılımcıdan kendisine söylenen sayıları ileriye ve geriye doğru sıralaması istenerek iki bölüm şeklinde uygulanır.

Test, kısa süreli işitsel geri çağırma, dikkat (basit dikkat komponenti) ve çalışma belleği kognitif alanlarını değerlendirir (Matarazzo, 1972, Wechsler 1997; 1998, Kaynak: Mesulam 2004 p.128).

Sayı dizini, eğitim ve yaştan etkilenmektedir (Wechsler 1955; Matarazzo 1972, Kaynak: Mesulam 2004 p.129). Testin normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (Karakaş 2004).

- **Harf-Sayı Dizini:** WAIS-III (Weschler Adult Intelligence Scale-III; Wechsler, 1997)'ün bir alt testi olup, çalışma belleği işlevini değerlendirir; testte katılımcılara harf ve sayı kombinasyonu okutulur ve ilk olarak artan sırada sayıları ve daha sonra alfabetik düzende harfleri hatırlamaları istenir. Her madde üç denemeden oluşur ve her deneme farklı harf ve sayı kombinasyonundan oluşur. Ard arda üç hata olduğunda test sonlandırılır. Testte toplam doğru sayısı değerlendirilir ve verilen her doğru yanıt 1 puan olarak kabul edilir. Testin maksimum puanı 21'dir.

- **Sözel Akıcılık Testi (SAT):** Karmaşık dikkat işlevlerinin (akıcılık ve zihinsel geri getirme) değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Testteki başarılı performans, sebatlılık, mevcut veri depolarının taranması ve zihinsel geri getirmenin normal olduğunu gösterir. Frontal lob lezyonlarında, davranışsal çıktıyı sürdürememe, yaygın zihinsel yavaşlama ve yanıt süresinde gecikme gözlenebilir. Perseverasyonlar, dikkatini sürdürme güçlüğü olarak değerlendirilir (Tumaç 1997).

Bu çalışmada SAT'ın semantik akıcılığın değerlendirdirildiği (ardışık kategori adlandırma testi) ve fonemik akıcılığın değerlendirildiği (kontrollü kelime çağrışım testi) iki alt türü kullanıldı. Testin semantik akıcılığı değerlendirmesinde, katılımcıdan 1 dakika boyunca önce hayvan isimlerini söylemesi istendi. Fonemik akıcılığın değerlendirilmesinde ise, katılımcıdan K, A, S harfleri ile başlayan özel isim haricinde

herhangi bir sınırlandırma olmaksızın kelimeler söylemesi istenir. Ne kadar fazla kelime o kadar iyi bir performansa işaret edecektir.

Semantik akıcılığın temporal lobla; fonemik akıcılığın ise frontal lobla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Kircher ve ark. 2002)

Genel olarak şizofreni hastaları sözel akıcılık testinde, leksikal bilginin geri getirilmesindeki güçlüğe (Himelhoch ve ark. 1996), semantik bellek organizasyonunun bozulmasına (Paulsen ve ark.1996) ve bu iki faktöre de bağlı olarak (Goldberg ve ark. 1998) kötü bir performans gösterirler.

Bu çalışmada katılımcılardan, SAT-semantik akıcılığın değerlendirilmesinde 1 dakika boyunca hayvan isimlerinin söylenmesi; SAT-fonemik akıcılığın değerlendirilmesinde 1 dakika boyunca "K" "A" "S" harfleriyle başlayan özel isim haricinde her hangi bir sınırlama olmaksızın kelimeler sayılması istendi. Testin her iki alt türü için, hem "toplam kelime sayısı" hem de "perseverasyon sayısı" puan türleri hesaplandı. İstatistiksel analizlerde "toplam kelime sayısı" puan türü kullanıldı.

**Benton Yüz Tanıma Testi-Kısa versiyon:** Benton tarafından 1968 yılında geliştirilmiştir. Bu çalışmada testin 27 maddelik kısa formu (Benton ve ark. 1983) kullanıldı. Testin Türk Toplumu normal yetişkinler üzerindeki standardizasyon çalışması Keskinkılıç (2008) tarafından yapılmıştır. Yüz Tanıma Testi oksipitotemporal hasarlara duyarlıdır (Keskinkılıç 2008).

Test, içerisinde yüz resimleri bulunan, A4 büyüklüğündeki 22 sayfadan oluşan spiral cilt halinde kitap ve cevapların kaydedildiği bir formdan oluşur. Test kitapçığında sayfaların sadece bir yüzü numaralandırılmıştır (sol üst köşe). Üst tarafta bulunan ve sayfa numarası yazılmamış olan sayfalarda uyarıcı bir resim; numaralandırılmış sayfalarda ise tepkilerin aralarından seçileceği altı resim bulunur. Kitapçıktaki 1-13. sayfalar testin kısa formunu; 22 sayfanın tamamı da uzun formunu oluşturmaktadır. Testte süre kısıtlaması yoktur ve testi tamamlama süresi yaklaşık 5-15 almaktadır. 1-6. sayfalar için katılımcıdan, birinci sayfadaki tek resim gösterilerek alt taraftaki altı resimden hangi kişiye ait olduğunu söylemesi istenir. 7-13. sayfalar için ise yönerge biraz değişir. Bu defa katılımcıdan, yukarıdaki kişiye ait alt taraftaki altı resimden üç resmi bulması istenir. Verilen her doğru cevap, bir puan olarak kabul edilir. Toplam puan, katılımcının test performansını gösterir. Testin maksimum puanı kısa formda 27, uzun

formda 54'tür (Keskinkılıç 2008).

- **Şifre:** WAIS-III'ün (Weschler Adult Intelligence Scale-III; Wechsler, 1997) bir alt testidir. Katılımcılara 1-9 (1 ve 9 dahil) arasındaki rakamların her biriyle ilişkili geometrik semboller sunulur ve katılımcılardan kendilerine sunulan 1-9 arasındaki rakamların altına ilgili geometrik sembolü mümkün olduğunca hızlı bir şekilde kopyalamaları istenir; görev 120 saniyenin sonunda durdurulur. Test, işlem hızı (processing speed), sürdürülmüş dikkat ve çalışma belleği işlevlerini değerlendirir. (Jaeger 2018) Katılımcının 120 saniye içinde doğru olarak kopyaladığı toplam skor değerlendirilir. Verilen her doğru cevap 1 puan olarak kabul edilir. Toplam puan, katılımcının test performansının göstergesidir.

- **Stroop Testi:** Stroop (1935a; 1935b) tarafından geliştirilmiştir. Dikkat ve işlem hızının yanı sıra kognitif esneklik ve yürütücü işlevleri ölçer. Ayrıca "bozucu bir etki" altında alışılmış bir davranış örüntüsünü değiştirebilme becerisini değerlendirir (Spreen ve Strauss 1991).

Test, farklı mürekkep renkleri ile yazılmış farklı renk isimlerinden oluşmaktadır. Katılımcıdan önce, renk isimlerini "mümkün oldukça hızlı" bir şekilde, "ne renkle yazıldığı önemsemeden" sadece "okumaları" istenir. Katılımcının görevi tamamladığı süre ve yanlış sayısı kaydedilir. Ardından katılımcıdan, "mümkün oldukça hızlı" bir şekilde bu defa "okumadan" renk isimlerinin yazıldığı "mürekkep rengi"ni söylemeleri istenir, yanlışlıkla okursa ve bunu fark ederse hemen kendilerini düzeltmeleri istenir ve bu da "spontan hata düzeltme" olarak kaydedilir. Ayrıca yine görevi tamamlama süresi ve yanlış sayısı da kaydedilir. Testte bozucu bir etki altında alışılmış bir davranış örüntüsünü değiştirebilme becerisi, iki görev arasındaki "süre farkı" ile değerlendirilir (Karakaş 2004, p. 245-248).

Bu çalışmada Stroop Testi'nin süre farkı ve ikinci görevdeki (renk isimlerinin yazıldığı mürekkep renklerinin söylendiği) spontan hata düzeltme ile yanlış puanları değerlendirildi.

- **Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) (Heaton 1981; 1993)**: WKET kavramlaştırma, perseverasyon, kurulumu sürdürmede başarısızlık, öğrenme ve soyutlama yeteneğine ilişkin alt yetenek alanları (Heaton 1981; Lezak 2004; Spreen ve Strauss 1991), irdeleme, problem çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme,

planlama, bozucu etkiye karşı koyabilme ve cevap inhibisyonu yapabilme (Solso 1995) gibi yürütücü işlevleri ölçer. Bu çalışmada WKET'in bilgisayar versiyonunu kullandık. WKET'in bilgisayar versiyonunda, ekranda 4 uyaran kartı mevcuttur ve katılımcıdan toplam 128 tepki kartını bu 4 uyaran kartından herhangi biri ile eşlemesi istenir. Katılımcıya eşleştirmeyi neye göre yapacağı hakkında bilgilendirme verilmeyeceği, sadece "doğru" ya da "yanlış" geribildirimi verileceği söylenir. Testte sırası ile renk, şekil, miktar olmak üzere üç eşleme ilkesi bulunmaktadır. Ard arda 10 doğru eşleşmeden sonra katılımcıya haber verilmeden farklı bir eşleşmeye geçilir. 128 kart bittiğinde test tamamlanır. Katılımcının 128 kartta maksimum kategoriyi veya eşleşmeyi tamamlaması iyi bir performansa işaret eder. Testi tamamlama süresi değerlendirilmez.

WKET'e verilen tepkilerden hesaplanan puanlar şunlardır: Toplam tepki sayısı, toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı, öğrenmeyi öğrenme puanı (Heaton 1981; Karakaş 2004 p.231).

Bu çalışmada, WKET'in "toplam doğru sayısı", "toplam kategori sayısı" "perseveratif hata", "perseveratif hata yüzdesi", "kurulumu sürdürmede başarısızlık" puan türleri değerlendirildi.

WKET'in normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (Karakaş 2004).

Çalışmamızda tüm bilişsel batarya ayda iki kere uygulanmışken, WKET bütün katılımcılara foliküler fazda bir defa uygulandı. Çünkü WKET sırasında katılımcının testin nasıl yapılacağına dair kuralları bir uygulamadan sonra öğrenmiş olma ihtimali yüksektir ve bu sebeple iki haftalık bir süre testi tekrarlamak için oldukça erkendir.

Çalışmamızda uygulanan tüm bu bilişsel testler ilgili beyin bölgeleri ve işlevleri ile beraber Tablo 3.4'de özetlendi.

**Tablo 3-4: Bilişsel test bataryası, ilgili beyin bölgeleri ve işlevleri**

| Nöropsikolojik Test Bataryası | İlgili Beyin Alanı | İlgili Olduğu Fonksiyon |
|---|---|---|
| **Rey İşitsel ve Sözel Öğrenme Testi** | Hippokampüs, Frontal lob | ▪ Sözel Bellek<br>▪ Öğrenme<br>▪ Kısa ve uzun süreli bellek<br>▪ İleriye ve geriye doğru bozucu etkiler altında serbest hatırlama<br>▪ Tanıma |
| **Harf-Sayı Dizini Testi** | Dorsolateral prefrontal korteks | ▪ Çalışma belleği |
| **Sayı Dizini Testi** | Frontal lob<br>Temporal lob<br>Limbik sistem | ▪ Dikkat<br>▪ Kısa süreli bellek |
| **Stroop Testi** | Frontal lob | ▪ Odaklanmış dikkat<br>▪ Tepki inhibisyonu<br>▪ Bozucu etkiye direnç<br>▪ Bilgi işleme hızı |
| **Wisconsin Kart Eşleme Testi** | Frontal lob | ▪ Yürütücü işlevler<br>▪ Karmaşık dikkat<br>▪ Özellik belirleme<br>▪ Perseverasyon<br>▪ Çalışma belleği<br>▪ Kavramsallaştırma<br>▪ Soyut düşünme |
| **SAT-Fonemik Akıcılık (K-A-S)**<br>**SAT-Semantik Akıcılık** | Sol frontal lob<br>Prefrontal lob<br>Temporal lob | ▪ Yürütücü işlevler<br>▪ Karmaşık dikkat<br>▪ Dikkati sürdürme<br>▪ Semantik, kategori akıcılığı<br>▪ Dikkati sürdürme |
| **Yüz Tanıma** | Temporal lob<br>Fusiform korteks | ▪ Ventral/Ne Yolağı |
| **Şifre** | Premotor korteks<br>Prefrontal korteks<br>Somatoduysal assosiasyon korteksi<br>Birincil oksipital korteks<br>Serebellum | ▪ İşlem hızı<br>▪ Sürdürülmüş dikkat<br>▪ Çalışma belleği |

### 3.3.3. Nörogörüntülemede Kullanılacak Cihaz ve Yöntemler

Çalışmalar, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı'nda kurulu 3T Philips marka MR sistemi ile gerçekleştirilmiştir. iMRG ölçümleri 16 kanallı SENSE kafa bobini kullanılarak kaydedildi. iMRG'de kan oksijen seviyesine bağımlı (BOLD) sinyalin ölçümü için T2* ağırlıklı gradiyent eko (GE) ve eko-planar görüntüleme (EPG) sekansı 300 dinamik ile kullanıldı. iMRG hacimleri anterior komisür-posterior komisür hizalı, 30 kesit, aralıksız 3,5 mm kesit kalınlıklı ve görüş alanı (FOV) 230 x 230 mm (matris 68 x 58) şeklinde alındı. Görüntü yineleme zamanı (TR): 2000 ms, TE: 30 ms, yatırma açısı (flip angle, FA):77° olarak seçildi. Anatomik imgeler; yüksek çözünürlüklü,

T1 ağırlıklı 3D TFE sekansı ile alındı; TR: 9,95 ms, TE: 4,49 ms, kesit kalınlığı: 0,8 mm, görüş alanı (FOV) : 240 mm, veri toplama matrisi: 300 x 190, FA: 8° olarak seçildi.

iMRG çekimi, katılımcılara hiçbir görevin verilmediği "dinlenim durumu" halinde (pasif görev) (10 dk) yapıldı. Dinlenim durumu iMRG çekimi gözler açık şekilde alındı. Bu sırada katılımcılardan; uyanık kalmaları, ekranda gördükleri fiksasyon noktasına (artı işareti) bakmaları, rahat olmaları ve hareketsiz kalmaları istendi. Tüm MR çekimi yaklaşık olarak 30-40 dakika sürdü.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri "Hormonal, Klinik ve Bilişel İncelemelerden Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizleri" ve "Nörogörüntüleme Bulgularının İstatistiksel Analizi" olmak üzere iki ana başlık altında değerlendirildi.

#### 3.4.1. Hormonal, Klinik ve Bilişsel İncelemelerden Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizleri

Hasta ve kontrol gruplarında menstrüel döngünün farklı fazları sırasında incelenen hormon düzeyleri ile uygulanan klinik ölçek ve bilişsel test puanları her bir grup içinde faza göre; her bir faz içinde ise gruba göre karşılaştırıldı. Ayrıca her bir grup içinde menstrüel döngünün farklı fazlarında hormon düzeyleri ile klinik ölçek ve bilişsel test puan türleri arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelendi. Yani, korelasyon analizleri her bir grup içinde foliküler ve luteal faz için ayrı ayrı yürütüldü. Hastaların klinik özelliklerinin foliküler ve luteal faz sırasındaki hormon düzeyleriyle ilişkilerine de ayrıca bakıldı.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı) SPSS 21 ara yüzü kullanılarak yapıldı. Öncelikle veri setlerinin normal dağılım gösterip göstermediği örneklem sayısı az olduğu için "Shapiro-Wilk" normallik testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren veri setlerinde grup içi ikili karşılaştırmalarda "tekrarlanmış örneklemlerde t testi"; eşdeğişkenin olduğu durumlarda "tekrarlı ölçümlerde varyans" analizi kullanılmıştır. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise "bağımsız örneklemlerde t testi"; eşdeğişkenin olduğu durumlarda ise "Ancova" analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veri setleri için grup içi ikili karşılaştırmalarda "Wilcoxon" testi; gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise "Mann Whitney U" testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için "Ki Kare" testi; bu test koşulunun sağlanmadığı koşullarda "Fisher's Exact" testi uygulandı. Bu

doğrultuda, beklenen değerlerin % 20'den fazlasının 5'in altında olduğu veri setlerinin (sosyo-ekonomik düzey, medeni durum, birlikte yaşanılan kişi, kardeş sayısı, ebeveyn kaybı, travmatik öykü, oral kontraseptif kullanım öyküsü) gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması "Fisher's Exact" testi ile değerlendirildi. "Fisher's Exact" testi, 2x2 koşulunu gerektirir, bu nedenle bazı değişkenlerin kategorileri birleştirildi. Korelasyon analizlerinde ise örneklem sayısının az olması nedeniyle nonparametrik "Spearman korelasyon" analizi kullanıldı. Benzer şekilde, beynin dinlenim durumu iMRG verilerinden elde edilen bulgular ile hormon düzeyleri, klinik ölçek ve bilişsel test puan türleri arasındaki ilişkiler "Spearman korelasyon" analizi ile incelendi.

### 3.4.2. Nörogörüntüleme Bulgularının İstatistiksel Analizi

Beyin görüntülemeden elde edilen verilerin, hem grup içi (şizofreni hasta ve sağlıklı kontrol grupları içinde) ayrı ayrı faza göre hem de her bir faz için gruplar arası (şizofreni hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılması) analizlerini içermekteydi. Analizler MATLAB 2014a (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA, (www.mathworks.com) ortamında geliştirilmiş olan istatistiksel parametrik haritalama yazılımı (SPM 12) (https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/) ara yüzü kullanılarak yapıldı. Öncelikle iMRG ham verileri ön işleme (preprocessing) tabii tutuldu. Ön işleme analizlerinin ardından verilere çoklu "Bağımsız Bileşenler Analizi (BBA)" (Group Independent Analysis, GIFT) (Calhoun ve ark. 2001) uygulanarak dinlenim durumu "İçsel Bağlantı Ağları" (İBA) için bağımsız bileşenler belirlendi. Ardından çoklu BBA analizinden elde edilen sonuçlar tekrar SPM 12 arayüzü kullanılarak grup farklılıklarının karşılaştırıldığı ikinci düzey analize tabii tutuldu. Her bir grup içinde faza göre dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığın nasıl değiştiği "tekrarlanmış ölçümlerde t testi" ile; her bir döngü fazında işlevsel bağlantısallığın gruba göre nasıl değiştiği ise "iki-örneklemli t test" ile değerlendirildi. Menstrüel döngünün farklı fazları sırasında hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları ile beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı arasındaki ilişkileri belirlemede ise "çoklu regresyon analizi" kullanıldı. Son olarak, döngünün farklı fazlarında çoklu BBA analizi ile elde edilen dinlenim durumu İBA'larının birbirleriyle zamansal olarak ilişkilerini incelemek için, "İşlevsel Ağ Bağlantısallığı" (Functional Network Connectivity, FNC) (Jafri ve ark. 2008) analizi uygulandı.

Nörogörüntüleme bulgularının istatistiksel analizinde aşağıda belirtilen araştırma sorularının yanıtları arandı:

A. Şizofreni hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait elli iki işlevsel nörogörüntüleme verisini tek adımda analize alarak birbirinden bağımsız çalışan dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarını ortaya koymak,

B. Elde edilen dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarının işlevsel bağlantısallığında her bir grup içinde döngü fazına ilişkin değişimleri; her bir döngü fazında ise gruplar arası farklılıkları incelemek,

C. Bu kapsamda her bir grupta (hasta ve kontrol) menstrüel döngünün farklı fazlarının dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerindeki etkisini ortaya koymak,

D. Her iki grupta da menstrüel döngüyle ilgili hormon düzeyleri ile beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı arasındaki ilişkileri incelemek,

E. Bu kapsamda menstrüel döngü boyunca hormon düzeylerindeki dalgalanmanın, beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerindeki potansiyel etkisini araştırmak,

F. Hasta grubunda menstrüel döngü fazına bağlı olarak klinik belirtilerin şiddetindeki değişimin, beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı ile ilişkisini incelemek,

G. Hasta grubunda her bir menstrüel döngü fazı sırasındaki klinik belirtilerin şiddeti ile beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı arasındaki ilişkileri incelemek,

H. Hasta ve kontrol gruplarındaki her bir katılımcının iki döngü fazında dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarının birbirleriyle zamansal olarak ilişkilerini ortaya koymak. Bu birbiriyle ilişkili dinlenim durumu içsel bağlantı ağları arasındaki işlevsel bağlantısallığın her bir grup içinde faza göre, her bir fazda ise gruba göre farklılıklarını incelemek; buradan elde edilecek işlevsel ağ bağlantısallığı bulgularının, hormon düzeyleri ve klinik belirtilerin şiddetindeki menstrüel döngü fazına ilişkin değişimlerle ilişkisini değerlendirmek.

#### 3.4.2.1. Dinlenim Durumu iMRG Verilerinin Ön İşleme (Preprocessing) Aşaması

Katılımcılar arası standardizasyonu sağlamak ve verileri ikinci düzey analizlere hazırlamak için verilere bir takım ön işleme adımları uygulandı. Bu amaçla SPM 12 ara yüzünde bulunan “SPM Batch” aracı kullanıldı.

Öncelikle “DICOM” standardıyla kaydedilen veriler “NIFTI” formatına dönüştürüldü. Ardından sırasıyla yeniden hizalama (realignment), kesit zaman düzeltmesi (slice timing), normalizasyon (normalization) ve yumuşatma (smoothing) ön işleme adımları uygulandı. Çalışmada kullanılan ön işleme adımları aşağıda açıklandı:

- **Yeniden Hizalama (Realignment)**: Yeniden hizalama işlemi iMRG verisindeki hareket kaynaklı artefaktları düzeltmek ve kayıt sırasındaki olası hareketleri minimize etmede uygulanır (Bakay 2016). Bu işlem sırasında elde edilen translasyon ve rotasyon grafikleri kontrol edilerek ± 3 mm’den daha fazla translasyon ve/veya rotasyon hareketinin gözlendiği veriler araştırmaya dahil edilmedi.
- **Kesit Zaman Düzeltmesi (Slice Timing):** iMRG verisindeki her beyin hacminin bir bütün olarak alındığı varsayılır. Dolayısıyla, beyin hacmindeki her kesitin zamanlamasının eşit olduğu düşünülür. Fakat kesitin zamanlaması k-uzayının örneklemesine bağlıdır. Farklı zamanlarda alınan kesitler, deneydeki farklı koşullara denk geleceğinden sonraki aşamalardaki analizlerde kullanılan deney paradigmasına bağlı olarak hatalı sonuçlara sebep olabilirler. Bu yüzden kesit zamanlamaları interpolasyon yöntemiyle birbirine eşitlenir. Kesit zaman düzeltmesi aşaması, deney paradigmasına ve hareket nedeni ile oluşan bozuklukların çokluğuna bağlı olarak hareket düzeltmesinden sonra da uygulanabilir. Bu konudaki görüşler halen tartışmalıdır (Şahin ve ark. 2014).
- **Normalizasyon (Normalization):** Erişkin beyni 1100 $cm^3$ ile 1500 $cm^3$ arasında değişen bir ortalama hacme sahiptir ve morfolojik farklılıkları içerir. Aynı çalışmada ya da farklı çalışmalar arasında katılımcıların anatomik ya da fonksiyonel beyin imgelerinin karşılaştırılabilmesi için bu verilere uzaysal normalizasyon işlemi uygulanır (Bakay 2016). Bu çalışmada, anatomik ve işlevsel veri Montreal Nöroloji Enstitüsü’nün (MNI) 152 sağlıklı katılımcıdan elde edilen anatomik MRG çekimlerinin ortalamasına dayalı olarak oluşturulan ICBM152 şablonuna (MNI-ICBM152) normalize edildi.
- **Yumuşatma (Smoothing):** Yumuştma işlemi, işlevsel veriye başlıca iki sebeple uygulanır. Bunlardan ilki iMRG sinyallerinde sinyal/gürültü oranını arttırmaktır. İkincisi ise yeniden hizalama işlemi uygulandığı halde ardışık imgelerin alınması sırasındaki hareket etkilerinden kaynaklı kalan hataları azaltmaktır. Bu işlemle komşu voksellerin ağırlıklandırılmış ortalamaları alınarak daha yumuşak imgeler elde edilir (Bakay 2016) .

Bu çalışmada veriler, yarı yükseklikteki tam genişliği (Full Widh Half Maximum, FWHM) 8 mm olan Gauss-tipi çekirdek (kernel) ile gerçekleştirildi.

#### 3.4.2.2. Dinlenim Durumu iMRG Verilerinden Çoklu Bağımsız Bileşen Analizi (BBA)

Bağımsız bileşen analizinin amacı, verideki uzaysal veya zamansal olarak birbirinden bağımsız bileşenleri bulmaktır. iMRG verisi için en yaygın yöntem uzaysal olarak bağımsız bileşenleri elde etmektir. Bu çalışmada, birbirinden bağımsız çalışan İBA bileşenlerinin belirlenmesinde GIFT versiyon 3.0b arayüzündeki (http://mialab.mrn.org/software/gift/) çoklu BBA analizi kullanıldı (Calhoun ve ark. 2001). GIFT arayüzü ile BBA'nın bireysel kayıtlar üzerinde gerçekleştirilmesine kıyasla istatistiksel olarak daha güçlü sonuçlar elde edilmesi sağlanmaktadır.

Hasta (N=13) ve sağlıklı kontrol (N=13) gruplarındaki katılımcıların menstrüel döngünün iki ayrı fazında iki iMRG taramasına alındığı çalışmamızda çoklu BBA, toplam 52 işlevsel veri kümesine tek adımda uygulandı. Uygulama, GIFT ara yüzünde bulunan kodun kendi çalışma parametrelerimize göre düzenlenmesine göre yapıldı.

Çoklu BBA yöntemi, ölçülen iMRG verilerinin birbirinden istatistiksel olarak olabildiğince bağımsız bileşenlerine ayrılmasına dayanır. Bu nedenle ayrıştırılacak bileşen sayısının araştırmacı tarafından optimize edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada işlevsel veriler çoklu BBA analizi ile 27 bağımsız bileşene ayrıldı. Bağımsız bileşenlerin sayısı GIFT programının özelliği kullanılarak otomatik belirlendi. BBA optimizasyon parametreleri olarak "Hızlı BBA (Fast ICA)" algoritması ve "ICASSO" stili uygulandı (Correa ve ark. 2007; Jafri ve ark. 2008).

Çoklu BBA sonucunda elde edilen yirmi yedi bileşenin bir kısmı gerçek İBA bileşenlerini göstermekteyken bir kısmı ise kafa hareketleri gibi nedenlerle oluşan artefaktlardan kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda artefaktlar haricindeki bileşenlerin anatomik paternlerinin, hangi dinlenim durumu içsel bağlantı ağına ait olduğu önceki literatür bulgularında belirtilen koordinatlara uygunlukları değerlendirilerek tanımlandı. Buna göre 12 İBA bileşeni belirlendi:

**1**. Sol frontoparietal ağ (FPA) (Jafri ve ark. 2008; Smith ve ark. 2009; Esposito ve ark. 2013),

**2**. Sağ FPA (Jafri ve ark. 2008; Smith ve ark. 2009; Esposito ve ark. 2013),

**3**. Yürütücü kontrol ağ (YKA) (Beckmann ve ark. 2005; Smith ve ark. 2009; Lee ve ark. 2018),

**4**. İşitsel ağ (İA) (Beckmann ve ark. 2005; Jafri ve ark. 2008; Smith ve ark. 2009; Lee ve ark. 2018),

**5.** Birincil görsel ağ (GA) (Beckmann ve ark. 2005; Jafri ve ark. 2008; Smith ve ark. 2009; Lee ve ark. 2018)

**6**. Ekstrastriat görsel ağ (EksGA) (Beckmann ve ark. 2005; Smith ve ark. 2009; Esposito ve ark. 2013),

**7**. Dikkat çekerlik ağı (DÇA) (salience network) (Esposito ve ark. 2013; Lee ve ark. 2018),

**8.** Serebellum ağı (Smith ve ark. 2009),

**9**. Somatomotor ağ (SMA) (Beckmann ve ark. 2005; Smith ve ark. 2009; Esposito ve ark. 2013; Sierakowiak ve ark. 2015; Lee ve ark. 2018),

**10**. Dil işleme ağı (Lee ve ark. 2018),

**11**. Parietal ağ (PA) (Jafri ve ark. 2008),

**12**. Ventral olağan durum ağı (vODA) (ventral default mode network) (Raichle ve ark. 2001; Beckmann ve ark. 2005; Buckner ve ark. 2008; Smith ve ark. 2009; Esposito ve ark. 2013; Doucet ve ark. 2014; Sierakowiak ve ark. 2015; Jafri ve ark. 2008; Lee ve ark. 2018) ağlarıdır.

#### 3.4.2.3. Dinlenim Durumu iMRG Verilerinin İkinci Düzey Analizleri

İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıkların gruba ve faza göre istatistiksel karşılaştırılmaları ve regresyon analizleri "SPM Batch" aracı kullanılarak yürütüldü.

İBA bileşenlerine ilişkin karşılaştırmaların ortak uzaysal koordinatlarda gerçekleştirilebilmesi için öncelikle tüm katılımcılardan elde edilen İBA'lara "tek örneklem için t testi" uygulandı. Tek örneklem t testi ile BBA sonucunda elde edilen İBA bileşenleri maskelendi. Bu maskeleme yöntemi ile İBA bileşenlerinin temsil ettiği ağın içinde olması amaçlandı. Bu işlem sonucunda elde edilen maskeler ikinci düzey analizlere "açık maske" (explicit mask) olarak alınarak İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıkların gruplar ve fazlar arasındaki istatistiksel karşılaştırılmaları ve regresyon analizleri yürütüldü. İstatistiksel karşılaştırmalar ve regresyon analizlerinde istatistiksel anlamlılık değeri küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p<0,05$ olarak alındı.

Her bir grup içinde fazlar arası İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıktaki değişimleri değerlendirmek için "tekrarlanmış ölçümlerde t testi" uygulandı. Her iki faz için; "Foliküler > Luteal", "Foliküler < Luteal" koşullarına karşılık gelen t değerleri hesaplanarak, fazlar arası farkın istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olup olmadığı değerlendirildi. Menstrüel döngünün iki farklı fazı sırasında gruplar arası İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklardaki farklılıkların değerlendirilmesinde ise, "iki örneklemli t test" uygulandı. Her iki faza ait hasta ve kontrol grubu karşılaştırmaları için, "Hasta > Kontrol", "Hasta < Kontrol" koşullarına karşılık gelen t değerleri hesaplanarak, her bir faz sırasında gruplar arası farkın istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olup olmadığı değerlendirildi.

Menstrüel döngü ile ilgili hormon düzeyleri ve klinik değişkenler ile beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde "çoklu regresyon analizi" uygulandı. Bu doğrultuda, hasta grubunda katılımcıların ilgili beş hormon (FSH, LH, östrojen, progesteron ve prolaktin) ve sağlıklı kontrol grubunda katılımcıların ilgili dört hormon (FSH, LH, östrojen, progesteron) düzeylerine ait t değerleri; faz ayrımı yapılmaksızın, foliküler faz ve luteal faz için ayrı ayrı hesaplandı. Böylece, her bir döngü fazı sırasında ilgili hormon düzeyleri ile belirlenen İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklar arasındaki pozitif ve negatif yönlü ilişkiler ortaya kondu. Faz ayrımı yapılmayarak ise menstrüel döngü boyunca hormonal dalgalanmaların, dinlenim durum işlevsel bağlantısallık üzerindeki olası etkisinin incelenmesi amaçlandı. Benzer şekilde hasta grubunun foliküler ve luteal fazları sırasında incelenen beş klinik ölçek puanına (KPDÖ-pozitif semptom, KPDÖ-negatif semptom, KGİ, İGD, CŞDÖ) ait t değerleri hesaplanarak döngünün iki farklı fazı sırasında klinik belirtilerin şiddeti ile belirlenen İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklar arasındaki pozitif ve negatif yönlü ilişkiler incelendi. Ayrıca faz ayrımı yapılmayarak menstrüel döngüye bağlı olarak klinik semptomların şiddetindeki değişimlerin, beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı ile ilişkisi araştırıldı.

Tüm çoklu regresyon analizlerine hormon düzeyleri ve klinik değişkenler kovaryant bağımsız değişken olarak girildi. Böylelikle her bir hormon düzeyi ve klinik değişkenin, o sırada incelenen diğer hormon düzeyleri ve klinik değişkenlerden bağımsız olarak İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklarla ilişkileri incelendi.

İkinci düzey analizlerden elde edilen sonuçların gösterimi ve istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki beyin bölgelerinin etiketlenmesinde SPM arayüzü aracılığı ile çalışan xjview 8 (http://www.alivelearn.net/xjview/) programı kullanıldı.

#### 3.4.2.4. İşlevsel Ağ Bağlantısallığı (FNC)

FNC, spasyal olarak uzak beyin ağları arasındaki zamansal ilişkilerin incelenmesi için geliştirilen bir yöntemdir (Sakoğlu ve ark. 2007). FNC'ye sağlıklı ve patolojik beyinlerde beyin ağları arasındaki farklılıkların ortaya konmasında başvurulabilir (Jafri ve ark. 2008). Örneğin şizofrenide işlevsel ağ bağlantısallıklarındaki değişiklikler FNC'de zamansal kaydırma ile elde edilen en büyük korelasyon değeri hesaplanarak gösterilmiştir. FNC bu kapsamda voksel temelli sinyallerin kullanıldığı işlevsel bağlantısallıktan farklılaşır, FNC işlevsel olarak ayrılmış beyin ağlarını ya da benzer bir işleve sahip olduğu bilinen beyin bölgelerinin sınıflandırılmasını gerektirir (Sakoğlu ve ark. 2007).

Bu doğrultuda çalışmamızda, çoklu BBA sonucunda elde ettiğimiz belirli bir zaman diliminde birbirinden bağımsız olarak çalışan beynin dinlenim durumu ağları arasındaki zamansal ilişkileri incelemek için FNC analizi uygulandı ve Jafri ve arkadaşlarının (2008) gecikmeli (lagged) en büyük korelasyon yaklaşımı kullanıldı. Bunun için GIFT yazılımının bir uzantısı olan yine MATLAB ortamında çalışan "FNC, versiyon 2.3a" (http://mialab.mrn.org/software/fnc/) arayüzü kullanıldı. Bunun sonucunda, hasta ve kontrol gruplarındaki her bir katılımcının her bir fazı için ikili İBA bileşeni ilişkisini gösteren 66 "r" değeri elde edildi.

Elde edilen ilişkili İBA bileşenleri arasındaki işlevsel bağlantısallığın her bir grupta fazlar arası, her bir fazda gruplar arası istatistiksel karşılaştırmasında; bu bulguların, hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanlarının fazlar arası farkları ile ilişkilerinin incelenmesinde SPSS 21.00 programı kullanıldı. Bunun için öncelikle, FNC analizinden elde edilen her bir katılımcıya ait ilişkili İBA bileşenlerinin korelasyon değerleri "Fisher'ın Z dönüşüm" analizi ile "r" değerlerinden "Z" değerlerine dönüştürüldü; ardından SPSS 21 programı kullanılarak diğer istatistiksel analizler yürütüldü. Örneklem sayısı küçük olduğu için istatiksel karşılaştırmalarda ve korelasyon analizlerinde nonparametrik testler tercih edildi. Bu doğrultuda birbiriyle ilişkili İBA bileşenleri arasındaki işlevsel bağlantısallığın, her bir grupta faza göre istatistiksel karşılaştırılmasında "Wilcoxon" testi; her bir fazda gruba göre istatistiksel

karşılaştırılmasında “Mann Whitney U” testi uygulandı. Araştırma konusunun daha önce çalışılmamış bir alanda olması ve araştırma örnekleminin göreceli olarak küçük olması nedeniyle sonraki çalışmalar için ipucu niteliğindeki bulguların da elde edilmesi amacıyla istatistiksel karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmadı.

Son olarak FNC analizinden elde edilen bulguların, hormon düzeyleri ve klinik belirtilerin şiddetinin fazlar arası farkları ile ilişkisi nonparametrik “Spearman korelasyon” analizi ile incelendi. Bu doğrultuda luteal faza ait her bir hormon düzeyi ve klinik ölçek puanı foliküler fazdaki değerinden çıkartıldı. Böylece her bir hormon düzeyi ve klinik ölçek puanlarının fazlar arası farkına ait bir delta ($\Delta$) değeri edildi. Elde edilen bu $\Delta$ değerleri ile her bir grupta faza göre, her bir fazda ise gruba göre işlevsel bağlantısallığı anlamlı düzeyde farklılaşan ilişkili İBA bileşenlerini temsil eden Z değerleri arasındaki korelasyona bakıldı.

# 4. BULGULAR

## 4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Hasta ve kontrol grupları sosyodemografik özellikler (yaş, eğitim yılı, sosyo-ekonomik düzey, medeni durum, birlikte yaşanılan kişi/kişiler, kardeş sayısı, iş durumu, son bir ayda işini yapabilme, travma öyküsü ve ebeveyn kaybı), menstrüel döngü ile ilgili olarak oral kontraseptif kullanım öyküsü ve PMDB değişkeni açısından karşılaştırıldı. Buna göre, gruplar arasında iş durumu açısından anlamlı düzeyde bir fark bulundu ($x^2 = 5{,}57, p = 0{,}02$). Gruplar PMBD sıklığı açısından da anlamlı düzeyde bir farklılaşıyordu; kontrollerin PMDB sıklığı hastalardan anlamlı düzeyde yüksekti ($x^2 = 3{,}94, p = 0{,}047$). Gruplar arasında diğer sosyodemografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 4.1). Bazı değişkenlerin kategorileri "Fisher's Exact test" koşulunun sağlanması için birleştirildi. Sosyo-ekonomik düzey, "düşük", "orta" "yüksek" kategorileri altında sınıflandırılmıştı; ancak her iki grupta da "yüksek" düzey bildirilmediği için iki kategori altında gruplandırıldı. Medeni durum "bekar ve ilişkisi var", "bekar ve ilişkisi yok" ve "evli" kategorilerine ayrılmıştı. Hastalardan 1 (%7,7)'i bekar ve ilişkisi vardı, 12 (%92,3)'si bekar ve ilişkisi yoktu. Kontrollerin 6 (%46,2)'sı bekar ve ilişkisi vardı, 5 (%38,5)'i bekar ve ilişkisi yoktu, 2 (%15,4)'si ise evliydi. Bekar ve ilişkisi olan ile olmayanlar "bekar" kategorisi altında birleştirildi. İş durumu, "tam zamanlı çalışıyor", "işsiz", "öğrenci", "emekli" ve "yarı veya serbest zamanlı çalışıyor" kategorilerine bölünmüştü. Hastaların 4 (%30,8)'ü tam zamanlı çalışıyor, 7 (%53,8)'si işsiz, 1 (%7,7)'i öğrenci, 1 (%7,7)'i ise emekliydi. Kontrollerin 9 (%69,2)'u tam zamanlı çalışıyor, 2'si işsiz (%15,4), 1 (%7,7)'i öğrenci, 1 (%7,7)'i ise serbest zamanlı çalışıyordu. Yarı veya serbest zamanlı çalışma "tam zamanlı"; işsiz, emekli ve öğrenci ise "işsiz veya öğrenci" kategorileri altında birleştirildi. Bu değişkenlerin kategorilerin birleştirilmiş şekliyle sıklık dağılımları ve istatistiksel karşılaştırılmaları Tablo 4.1'de gösterildi.

**Tablo 4-1: Grupların sosyodemografik özelliklerinin istatistiksel karşılaştırılması**

| | **Hasta N (%)** | **Kontrol N (%)** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Sosyo-ekonomik düzey** | | | |
| Düşük | 1 (50) | 1 (50) | 1,00 |
| Orta | 12 (50) | 12 (50) | |
| **Medeni durum** | | | |
| Bekar | 13 (100) | 11 (84,6) | 0,48 |
| Evli | 0 (0) | 2 (15,4) | |
| **Birlikte yaşadığı kişi** | | | |
| Biriyle beraber | 13 (100) | 10 (76,9) | 0,22 |
| Yalnız | 0 (0) | 3 (23,1) | |
| **Kardeş sayısı** | | | |
| <3 (kendisi hariç) | 8 (61,5) | 10 (76,9) | 0,67 |
| ≥3 (kendisi hariç) | 5 (38,5) | 3 (23,1) | |
| **İş durumu** | | | |
| Çalışıyor | 4 (30,8) | 10 (76,9) | **0,02*** |
| İşsiz ya da öğrenci | 9 (69,2) | 3 (23,1) | |
| **Ebeveyn kaybı** | | | |
| Var | 3 (23,1) | 0 (0) | 0,22 |
| Yok | 10 (76,9) | 13 (100) | |
| **Travmatik öykü** | | | |
| Var | 4 (30,8) | 2 (15,4) | 0,64 |
| Yok | 9 (69,2) | 11 (84,6) | |
| **Oral kontraseptif öyküsü** | | | |
| Var | 4 (30,8) | 4 (30,8) | 1,00 |
| Yok | 9 (69,2) | 9 (69,2) | |
| **PMDB** | | | |
| Var | 3 (23,1) | 8 (61,5) | **0,047*** |
| Yok | 10 (76,9) | 5 (38,5) | |
| **Son 1 ayda iş yapabilme** | | | |
| Evet | 11(84,6) | - | |
| Hayır | 2 (15,4) | - | |
| | **Ort ± SS** | **Ort ± SS** | **p** |
| **Yaş** | 32,00 ± 7,67 | 30,08 ± 7,27 | 0,52 |
| **Eğitim yılı** | 14,38 ± 3,66 | 15,61 ± 2,81 | 0,06 |

***p≤0,05**

## 4.2. Hormonal, Klinik ve Bilişsel İncelemelerden Elden Edilen Bulgular

### 4.2.1. Grupların Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ve Hormon Düzeylerinin Grup İçi ve Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması

Menstrüel döngünün foliküler ve luteal fazlarında hormon düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel karşılaştırılması için; öncelikle her bir faz sırasındaki hormon düzeylerinin gruplara göre normal dağılım gösterip göstermediği "Shapiro Wilk" normallik testi ile değerlendirildi. Buna göre "Shapiro Wilk" normallik testini geçen ($p > 0,05$) foliküler ve luteal faz sırasındaki östrojen ve progesteron düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılmasında "bağımsız örneklemlerde t testi"; normallik testini geçemeyen ($p < 0,05$) foliküler ve luteal faz sırasındaki FSH ve LH düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılmasında ise "Mann Whitney U" testi uygulandı. Bu analizlerin sonuçları, grupların foliküler ve luteal faz hormon düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile bu hormon düzeylerinin normal referans aralığı değerleri Tablo 4.2'de verildi.

Her bir grup içinde hormon düzeylerinin faza göre istatistiksel karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar ise Tablo 4.3'te gösterildi. Hasta grubunda "Shapiro Wilk" normallik testini geçen LH, östrojen ve progesteron ($p>0,05$); kontrol grubunda östrojen ve progesteron ($p>0,05$) düzeylerinin faza göre istatistiksel karşılaştırılmasında "tekrarlanmış örneklemlerde t testi" kullanıldı. Hastalarda normallik testini geçemeyen FSH ve prolaktin; kontrollerde FSH ve LH düzeylerinin faza göre istatistiksel karşılaştırması için nonparametrik "Wilcoxon" testi uygulandı.

**Tablo 4-2: Grupların menstrüel döngünün farklı fazlarında hormon düzeyleri ve hormon düzeylerinin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması**

| Hormon<br>Faz | Hasta<br>(Ort ± SS) | Kontrol<br>(Ort ± SS) | Z/t | p |
|---|---|---|---|---|
| **FSH (mIU/mL)**<br>**Foliküler**<br>(3,6-12,6) | 8,82 ± 7,18 | 6,67 ± 2,61 | Z= -0,33 | 0,74 |
| **FSH (mIU/mL)**<br>**Luteal**<br>(1,7-7,7) | 4,12 ± 1,29 | 4,34 ± 2,38 | Z= -0,44 | 0,66 |
| **LH (IU/mL)**<br>**Foliküler**<br>(2,4-12,5) | 7,29 ± 3,10 | 6,30 ± 2,64 | Z= -0,79 | 0,43 |
| **LH (IU/mL)**<br>**Luteal**<br>(1,0-11,4) | 7,20 ± 3,05 | 10,93 ± 16,72 | Z= -0,13 | 0,90 |
| **Estradiol (E2) (pg/ML)**<br>**Foliküler**<br>(10-100) | 38,86 ± 19,53 | 37,89 ± 14,08 | t = 0,15 | 0,88 |
| **Estradiol (E2) (pg/ML)**<br>**Luteal**<br>(10-100) | 152,41 ± 82,99 | 152,19 ± 71,18 | t = 0,01 | 0,99 |
| **Progesteron (ng/mL)**<br>**Foliküler**<br>(0,057-0,893) | 0,31 ± 0,16 | 0,27 ± 0,16 | t = 0,53 | 0,60 |
| **Progesteron (ng/mL)**<br>**Luteal**<br>(1,83-23,9) | 7,71 ± 6,95 | 14,91 ± 9,85 | t= -2,15 | **0,04*** |
| **Prolaktin (ng/ML)**<br>**Foliküler**<br>(4,79-23,3) | 27,03 ± 35,05 | - | - | - |
| **Prolaktin (ng/ML)**<br>**Luteal**<br>(4,79-23,3) | 44,32 ± 47,82 | - | - | - |

***p<0,05.** Hormon isimlerinin altındaki parantezlerde incelemelerin yapıldığı İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nın foliküler ve luteal faz hormon düzeyleri için normal referans aralıkları verilmiştir.

**Tablo 4-3: Hormon düzeylerinin faza göre grup içi istatistiksel karşılaştırılması**

| | | Hasta | | Kontrol | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Hormon** | **Faz** | **Z/t** | **p** | **Z/t** | **p** |
| **FSH** | Foliküler<br>Luteal | Z= -2,97 | **0,004**** | Z = -2,34 | **0,02*** |
| **LH** | Foliküler<br>Luteal | t= 0,07 | 0,95 | Z = -0,31 | 0,75 |
| **Estradiol (E2)** | Foliküler<br>Luteal | t= -4,96 | **≤0,001***** | t= -5,69 | **≤0,001***** |
| **Progesteron** | Foliküler<br>Luteal | t= -3,83 | **0,002**** | t = -5,38 | **≤0,001***** |
| **Prolaktin** | Foliküler<br>Luteal | Z= -2,97 | **0,003**** | - | - |

***p<0,05, **p<0,01, p≤0,001**

### 4.2.2. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Klinik Ölçeklerden Elde Edilen Puan Türlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası İstatistiksel Analizleri

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları içinde menstrüel döngünün iki farklı fazı sırasında değerlendirilen klinik ölçeklerden elde edilen puan türleri fazlar arası; yine her bir faz sırasında değerlendirilen klinik ölçeklerden elde edilen puan türlerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırılması ayrı ayrı analiz edildi.

#### 4.2.2.1. Hasta Grubunda Klinik Ölçek Puan Türlerinin Fazlar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması

Hasta grubunda, "Shapiro Wilk" normallik testini geçtiği görülen (p>0,05) KPDÖ pozitif, negatif semptom altölçek, CŞDÖ ve İGD puanlarının fazlar arası istatistiksel karşılaştırılması için "tekrarlanmış örneklemlerde t testi"; normallik testini geçemediği görülen (p<0,05) KGİ puanının faza göre karşılaştırılmasında ise nonparametrik "Wilcoxon" testi uygulandı. Bu analizlerin sonucunda; iki menstrüel döngü fazı arasında KPDÖ-pozitif ve negatif semptom, CŞDÖ, İGD ve KGİ puanları açısından anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı (p >0,05) (Tablo 4.4).

**Tablo 4-4: Hasta grubunda menstrüel döngünün farklı fazlarında klinik ölçek puan türlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması**

| Klinik Ölçek | Faz | Hasta (Ort± SS) | Z/t | p |
|---|---|---|---|---|
| **KPDÖ-pozitif** | Foliküler | 9,15 ± 3,36 | t = 0,00 | 1,00 |
| | Luteal | 9,15 ± 3,83 | | |
| **KPDÖ-negatif** | Foliküler | 6,38 ± 1,98 | t = 0,00 | 1,00 |
| | Luteal | 6,38 ± 1,98 | | |
| **KGİ** | Foliküler | 3,77 ± 0,83 | Z = 0,00 | 1,00 |
| | Luteal | 3,77 ± 0,83 | | |
| **CŞDÖ** | Foliküler | 3,69 ± 3,68 | t = -0,92 | 0,38 |
| | Luteal | 4,69 ± 3,75 | | |
| **İGD** | Foliküler | 62,69 ± 10,33 | t= 0,43 | 0,67 |
| | Luteal | 62,31 ± 10,33 | | |

#### 4.2.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubunda Klinik Ölçek Puanlarının Fazlar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması

Sağlıklı kontrollerin fazlar arası CŞDÖ ve İGD puanlarının istatistiksel karşılaştırılmalarında, PMDB eşdeğişken olarak alınarak "tekrarlı ölçümlerde varyans" analizi kullanıldı. Nitekim, 13 sağlıklı katılımcının 8'i DSM-5'e göre PMDB ölçütünü karşılıyordu ve başta depresyon belirtilerinin şiddeti olmak üzere işlevsellik düzeyi üzerinde de bu değişkenin etkisi olabileceği düşünüldü. Bu nedenle ölçek puanlarının fazlar arası istatistiksel karşılaştırılması, normal dağılım koşulu gözetilmeksizin parametrik tekrarlı ölçüm analizi ile yürütüldü. Çünkü nonparametrik testler içerisinde eşdeğişken alabileceğimiz bir tekrarlı ölçüm analizi yoktur. Tekrarlı ölçümlerde varyans analizinin sonucunda; CŞDÖ puanlarının fazlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaştığı ($F_{(1, 11)}$= 4,99; p = 0,05); ancak PMDB değişkeni kontrol edildiğinde, CŞDÖ puanlarının faza göre anlamlı düzeyde farklılaşmadığı (p>0,05) görüldü. Fazlar arasında İGD puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmadığı ($F_{(1, 11)}$= 3,39; p = 0,09) ve PMDB eşdeğişkeninin de fazlar arası İGD puanları üzerinde bir etkisinin olmadığı görüldü (p>0,05) (Karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır) (Tablo 4.5).

**Tablo 4-5: Sağlıklı kontrol grubunda menstrüel döngünün farklı fazlarında CŞDÖ ve İGD puanlarının ortalama ve standart sapma değerleri ile tekrarlı ölçümlerde varyans analizi sonuçları**

| Klinik Ölçek-Faz<br>CŞDÖ | Kontrol<br>(Ort± SS) | F | p |
|---|---|---|---|
| Foliküler | 3,61 ± 1,85 | | |
| Luteal | 2,46 ± 2,37 | | |
| Faz | | 4,99 | **0,047** |
| Faz*PMDB kodeğişkeni | | 2,37 | 0,15 |
| **İGD** | | | |
| Foliküler | 82,85 ± 6,35 | | |
| Luteal | 85,77 ± 6,72 | | |
| Faz | | 3,39 | 0,09 |
| Faz*PMDB kodeğişkeni | | 0,66 | 0,43 |

***p≤0,05. Karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.**

### 4.2.2.3. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Klinik Ölçek Puan Türlerinin Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması

Gruplar, menstrüel döngünün farklı fazlarında her iki grupta da ortak olarak değerlendirilen CŞDÖ ve İGD puanları açısından karşılaştırıldı. Bunun için PMDB varlığı eşdeğişken olarak alınarak parametrik bir test olan "ANCOVA" analizi kullanıldı "ANCOVA" analizinin nonparametrik testler içerisinde bir karşılığının olmaması nedeniyle gruplar arasında CŞDÖ ve İGD puanlarının istatistiksel karşılaştırılması için normal dağılım koşulu gözetilmeksizin parametrik bir test kullanıldı. "ANCOVA" analizinin sonucunda:

- Gruplar arasında foliküler faz CŞDÖ puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmadığı ($p > 0,05$), ancak PMDB eşdeğişkeninin foliküler faz CŞDÖ puanı üzerinde anlamlı bir etkisinin olduğu ($F_{(1,23)}= 5,93$; $p = 0,02$),
- Gruplar arasında luteal faz CŞDÖ puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmadığı ($F_{(1,23)} = 3,28$; $p = 0,08$) ve PMDB eşdeğişkeninin de luteal faz CŞDÖ puanı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı ($p>0,05$),
- Grupların foliküler faz İGD puanı açısından anlamlı düzeyde farklılaştığı ($F_{(1,23)} = 27, 29$; $p = 0,000$) ve PMDB eşdeğişkeninin foliküler faz sırasındaki İGD puanı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı ($p>0,05$),

- Gruplar arasında luteal faz İGD puanı açısından da anlamlı düzeyde bir fark olduğu ($F_{(1,23)}$ = 36,09; p = 0,000) ve PMDB eşdeğişkeninin luteal faz İGD puanı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı (p>0,05) görüldü (Tablo 4.6).

Her iki grupta da DSM-5'e göre PMDB ölçütünü karşılayan ve karşılamayan kadınlar arasında foliküler ve luteal faz östrojen ve progesteron düzeyleri ile klinik ölçek puanlarının nasıl değiştiği ayrıca incelendi. Karşılaştırmalar sağlıklı kontrol grubunda, "Shapiro Wilk" normallik testini geçen foliküler ve luteal faz östrojen ve progesteron düzeyleri, CŞDÖ ile luteal faz İGD puanları için (p>0,05) "bağımsız örneklemlerde t testi"; normallik testini geçemeyen foliküler faz İGD puanı için ise nonparametrik "Mann Whitney U" testi yapıldı. Hasta grubunda normallik testini geçen foliküler ve luteal faz östrojen ve progesteron düzeyleri ile KPDÖ-pozitif ve negatif semptom, İGD puanları için "bağımsız örneklemlerde t testi"; normallik testini geçemeyen foliküler ve luteal faz CŞDÖ ve KGİ puanları için "Mann Whitney U" testi ile yürütüldü. Hasta grubunda DSM-5'e göre PMDB ölçütünü karşılayan ve karşılamayanlar arasında foliküler ve luteal faz hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı (p>0,05). Sağlıklı kontrol grubunda ise DSM-5'e göre PMDB ölçütünü karşılayan kadınların foliküler faz CŞDÖ puanı karşılamayanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,05). Sağlıklı kontrollerde PMDB ölçütünü karşılayanlar ile karşılamayanlar arasında diğer hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları açısından anlamlı düzeyde bir fark gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 4.7).

**Tablo 4-6: Menstrüel döngünün farklı fazlarında grupların CŞDÖ ve İGD puanlarının ortalama ve standart sapma değerleri ile ANCOVA testi sonuçları**

| Klinik Ölçek-Faz | | Hasta (Ort± SS) | Kontrol (Ort± SS) | F | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **CŞDÖ** | **Foliküler** | 3,69 ± 3,68 | 3,61 ± 1,85 | 1,03 | 0,32 |
| PMDB kodeğişkeni | | | | 5,93 | **0,02*** |
| **CŞDÖ** | **Luteal** | 4,69 ± 3,75 | 2,46 ± 2,37 | 3,28 | 0,08 |
| PMDB kodeğişkeni | | | | 0,19 | 0,67 |
| **İGD** | **Foliküler** | 62,69 ± 10,33 | 82,85 ± 6,35 | 27,29 | **≤0,001**** |
| PMDB kodeğişkeni | | | | 0,30 | 0,59 |
| **İGD** | **Luteal** | 62,31 ± 10,33 | 85,77 ± 6,72 | 36,09 | **≤0,001**** |
| PMDB kodeğişkeni | | | | 0,34 | 0,57 |

***p<0,05, ***p≤0,001. Karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.**

**Tablo 4-7: Gruplarda PMDB ölçütüne göre hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanlarının istatistiksel karşılaştırılmaları**

| HASTA | PMDB Var Ort ± SS (N= 3) | PMDB Yok Ort ± SS (N = 10) | Z/t | p |
|---|---|---|---|---|
| **KPDÖ-poz.** | | | | |
| Fol | 9,00 ± 2,64 | 9,20 ± 3,67 | t = -0,09 | 0,93 |
| Lut | 8,00 ± 3,00 | 9,50 ± 4,11 | t = -0,58 | 0,57 |
| **KPDÖ-neg.** | | | | |
| Fol | 6,67 ± 3,21 | 6,30 ± 1,70 | t = 0,27 | 0,79 |
| Lut | 7,00 ± 2,64 | 6,20 ± 1,87 | t = 0,60 | 0,56 |
| **KGİ** | | | | |
| Fol | 3,67 ± 0,58 | 3,80 ± 0,92 | Z = -0,09 | 0,94 |
| Lut | 3,67 ± 0,58 | 3,80 ± 0,92 | Z =-0,09 | 0,94 |
| **İGD** | | | | |
| Fol | 66, 67 ± 10,41 | 61,50 ± 10,55 | t = 0,75 | 0,47 |
| Lut | 65,00 ± 13,22 | 61,50 ± 10,01 | t = 0,50 | 0,63 |
| **CŞDÖ** | | | | |
| Fol | 6,33 ± 1,52 | 2,90 ± 3,81 | Z = -1,63 | 0,10 |
| Lut | 5,00 ± 1,73 | 4,60 ± 4,25 | Z = -0,43 | 0,67 |
| **Östrojen** | | | | |
| Fol | 32,88 ± 7,07 | 40,65 ± 21,95 | t = -0,59 | 0,57 |
| Lut | 165,84 ± 115,29 | 148,37 ± 78,42 | t = 0,31 | 0,76 |
| **Progesteron** | | | | |
| Fol | 0,32 ± 0,13 | 0,30 ± 0,18 | t = 0,14 | 0,89 |
| Lut | 11,33 ± 10,68 | 6,63 ± 5,79 | t = 1,03 | 0,33 |
| **KONTROL** | **PMDB Var Ort ± SS (N= 8)** | **PMDB Yok Ort ± SS (N= 5)** | **Z/t** | **p** |
| **CŞDÖ** | | | | |
| Fol | 4,50 ± 1,51 | 2,20 ± 1,48 | t = 2,69 | **0,02** |
| Lut | 2,75 ± 2,96 | 2,00 ± 1,00 | t = 0,54 | 0,60 |
| **İGD** | | | | |
| Fol | 82,75 ± 6,58 | 83,00 ± 6,70 | Z = -0,30 | 0,76 |
| Lut | 86,25± 7,44 | 85,00 ± 6,12 | t = 0,31 | 0,76 |
| **Östrojen** | | | | |
| Fol | 36,19± 15,23 | 40,60 ± 13,18 | t= -0,53 | 0,60 |
| Lut | 136,41± 60,63 | 177,43 ± 86,44 | t = -1,01 | 0,33 |
| **Progesteron** | | | | |
| Fol | 0,27 ± 0,19 | 0,27 ± 0,12 | t= -0,04 | 0,97 |
| Lut | 17,53 ± 9,65 | 10,72 ± 9,62 | t = 1,24 | 0,24 |

### 4.2.3. Bilişel Test Puan Türlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları içinde menstrüel döngünün iki farklı fazı sırasında değerlendirilen bilişsel testlerden elde edilen puan türlerinin faza; yine her bir faz sırasında değerlendirilen bilişsel testlerden elde edilen puan türlerinin gruba göre istatistiksel karşılaştırılması ayrı ayrı yürütüldü.

Her iki grupta bilişsel test puan türlerinin fazlar arası istatistiksel karşılaştırılmasında; "Shapiro Wilk" normallik testini geçen veri setleri için ($p>0,05$) "tekrarlanmış örneklemlerde t testi", normallik testini geçemeyen veri setleri için ($p< 0,05$) nonparametrik "Wilcoxon" testi uygulandı. Buna göre; her iki grupta da fazlar arasında bilişsel test puan türleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Foliküler faz sırasındaki bilişsel test puan türlerinin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılmasında; "Shapiro Wilk" normallik testini geçen düz sayı, ters sayı, harf sayı, sembol, yüz tanıma, Stroop testi-süre farkı, SAT-semantik ve fonemik akıcılık, Rey işitsel ve sözel öğrenme testi-toplam öğrenme ve WKET-kategori sayısı puan türlerinde ($p > 0,05$) "bağımsız örneklemlerde t testi"; normallik testini geçemeyen Stroop testi-spontan hata düzeltme, yanlış ile Rey işitsel ve sözel öğrenme testi-ileriye doğru bozucu etki altında serbest hatırlama (A6 listesi SH), uzun süreli serbest hatırlama (A7 listesi SH) ve doğru tanıma, WKET-toplam doğru, perseveratif hata, perseveratif hata yüzdesi ile kurulumu sürdürmede başarısızlık puan türlerinde ($p<0,05$) nonparametrik "Mann Whitney U" testi kullanıldı. Benzer şekilde luteal faz sırasındaki bilişsel testlerdeki puan türlerinin karşılaştırılmasında, "Shapiro Wilk" normallik testini geçen düz sayı, ters sayı, Stroop testi-süre farkı, yüz tanıma, SAT-semantik ve fonemik akıcılık, Rey işitsel ve sözel öğrenme testi-toplam öğrenme puan türlerinde ($p>0,05$) "bağımsız örneklemlerde t testi"; normallik testini geçemeyen harf sayı, sembol, Stroop testi-spontan hata düzeltme, yanlış, Rey İşitsel ve sözel öğrenme testi-ileriye doğru bozucu etki altında (A6 listesi SH) ve uzun süreli (A7 listesi SH) serbest hatırlama ile doğru tanıma puan türlerinde ($p<0,05$) nonparametrik "Mann Whitney U" testi uygulandı. Yapılan bu analizlerden elde edilen sonuçlar ile her iki grubun foliküler ve luteal faz bilişsel test puan türlerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.8'de gösterildi. Diğer bilişsel testlerden farklı olarak katılımcılara sadece foliküler faz sırasında uygulanan WKET'ten elde edilen puan türlerinin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması ise Tablo 4.9'da verildi. Gruplar

arasında foliküler faz WKET puan türleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

**Tablo 4-8: Grupların menstrüel döngünün farklı fazlarında bilişsel test puan türlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile faza göre istatistiksel karşılaştırılması**

| Bilişsel Test Puan Türleri | Faz | Hasta (Ort± SS) | Kontrol (Ort ± SS) | Z/t | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Sayı menzili-Düz sayı** | Foliküler | 6,85 ± 2,91 | 8,92 ± 2,53 | t= -1,94 | 0,06 |
| **Sayı menzili-Düz sayı** | Luteal | 6,00 ± 2,61 | 8,69 ± 2,09 | t = -2,90 | **0,008**** |
| **Sayı menzili-Ters sayı** | Foliküler | 6,31 ± 2,46 | 8,54 ± 2,60 | t = -2,24 | **0,03*** |
| **Sayı menzili-Ters sayı** | Luteal | 6,38 ± 2,10 | 8,31 ± 1,49 | t = -2,69 | **0,01**** |
| **Harf sayı** | Foliküler | 10,58 ± 2,71 | 12 ± 2,52 | t = -1,35 | 0,19 |
| **Harf sayı** | Luteal | 9,92 ± 3,12 | 17,00 ± 23,49 | Z = -0,65 | 0,52 |
| **Sembol** | Foliküler | 63,08 ± 13,43 | 84,92 ± 14,02 | t = -4,06 | **≤0,001***** |
| **Sembol** | Luteal | 63,46 ± 17,27 | 82,46 ± 26,07 | Z =-2,51 | **0,01**** |
| **SAT-Semantik akıcılık** | Foliküler | 19,42 ± 5,48 | 25,69 ± 6,45 | t = -2,61 | **0,02*** |
| **SAT-Semantik akıcılık** | Luteal | 19,66 ± 4,70 | 23,85 ± 6,78 | t = -1,78 | 0,09 |
| **SAT-Fonemik akıcılık** | Foliküler | 41,58 ± 13,66 | 62,54 ± 18,14 | t =-3,24 | **0,004**** |
| **SAT-Fonemik akıcılık** | Luteal | 41, 77 ± 11,75 | 63,46 ± 17,43 | t = -3,72 | **0,001***** |
| **Stroop-Süre farkı** | Foliküler | 58,61 ± 23,82 | 29,77 ± 14,48 | t = 3,73 | **0,001***** |
| **Stroop-Süre farkı** | Luteal | 64,69 ± 34,01 | 27, 85 ± 9,01 | t = 3,78 | **0,002**** |
| **Stroop-Spontan hata düzeltme** | Foliküler | 3,92 ± 2,53 | 1,15 ± 1,57 | Z = -2,76 | **0,006**** |
| **Stroop-Spontan hata düzeltme** | Luteal | 2,92 ± 3,17 | 1,69 ± 1,75 | Z = -0,80 | 0,43 |
| **Stroop-Yanlış** | Foliküler | 0,77 ± 1,92 | 0,08 ± 0,28 | Z = -1,50 | 0,13 |
| **Stroop-Yanlış** | Luteal | 0,69 ± 1,25 | 0,08 ± 0,28 | Z = -1, 57 | 0,12 |
| **Rey-Toplam öğrenme** | Foliküler | 60,38 ± 8,19 | 66,00 ± 6,81 | t = -1,90 | 0,07 |
| **Rey-Toplam öğrenme** | Luteal | 61,08 ± 6,42 | 65,69 ± 6,06 | t = -1,88 | 0,07 |
| **Rey-A6 listesi SH** | Foliküler | 12,31 ± 2,81 | 14,15 ± 1,46 | Z = -1,96 | **0,05*** |
| **Rey-A6 listesi SH** | Luteal | 12,92 ± 2,53 | 14,42 ± 0,10 | Z = -1,68 | 0,09 |
| **Rey-A7 listesi SH** | Foliküler | 12,54 ± 4,37 | 14,00 ± 1,41 | Z = -0,96 | 0,34 |
| **Rey-A7 listesi SH** | Luteal | 13,38 ± 1,44 | 14,00 ± 1,41 | Z = -1,21 | 0,23 |
| **Rey-Doğru tanıma** | Foliküler | 14,38 ± 0,96 | 15,00 ± 0,00 | Z = -2,43 | **0,01**** |
| **Rey-Doğru tanıma** | Luteal | 14,38 ± 0,87 | 14,85 ± 0,37 | Z= -1,72 | 0,09 |
| **Yüz tanıma** | Foliküler | 23, 92 ± 1,50 | 24,69 ± 1,60 | t = -1,26 | 0,22 |
| **Yüz tanıma** | Luteal | 23,92 ± 1,25 | 24,38 ± 1,39 | t = -0,89 | 0,38 |

***p≤0,05, **p≤0,01, ***p≤0,001.**

**Tablo 4-9: Grupların foliküler faz WKET puan türlerinin istatistiksel karşılaştırılması**

| WKET | Hasta (Ort ± SS) | Kontrol (Ort ± SS) | Z/t | p |
|---|---|---|---|---|
| Toplam doğru sayısı | 90, 85 ± 13,99 | 99,00 ± 13,44 | Z = -1,59 | 0,11 |
| Kategori sayısı | 6,00 ± 2,94 | 7,77 ± 2,05 | t = -1,78 | 0,09 |
| Perseveratif hata | 18,77 ± 7,21 | 15,61 ± 7,77 | Z = -1,44 | 0,15 |
| Perseveratif hata % | 14,66 ± 5,63 | 11,89 ± 6,32 | Z = -1,54 | 0,12 |
| Kurulumu sürdürmede başarısızlık | 1,46 ± 1,45 | 1,00 ± 1,08 | Z = -0,84 | 0,45 |

### 4.2.4. Korelasyon Analizlerinden Elde Edilen Bulgular

Her bir grup içinde, menstrüel döngünün farklı fazlardaki hormon düzeyleri ile klinik ve bilişsel değişkenler arasındaki ilişkiler nonparametrik "Spearman korelasyon" analizi ile ayrı ayrı inelendi.

#### 4.2.4.1. Hasta Grubunda Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ile Klinik Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar

Hasta grubunda foliküler ve luteal faz hormon düzeyleri ile sürekli klinik değişkenler (psikiyatriye ilk başvuru yaşı, geçmişte en uzun yatış süresi, yatış sayısı, en son hastalık belirtilerinin şiddetlendiği (alevlenme) dönem üzerinden geçen süre) arasındaki ilişkiler "Spearman korelasyon" analizi ile incelendi. Foliküler faza ait korelasyon bulguları Tablo 4.10'da, luteal faza ait korelasyon bulguları Tablo 4.11'de gösterildi. Hastaların foliküler ve luteal faz hormon düzeyleriyle klinik ölçek puanları arasındaki "Spearman korelasyon" analizi sonuçları ise Tablo 4.12'de gösterildi.

**Tablo 4-10: Hastaların foliküler faz hormon düzeyleri ile klinik özellikler arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları**

| Klinik Özellik | FSH | LH | Östrojen | Progesteron | Prolaktin |
|---|---|---|---|---|---|
| **Psikiyatriye ilk başvuru (ay)** | | | | | |
| r | -0,04 | 0,28 | 0,38 | 0,22 | -0,37 |
| p | 0,91 | 0,46 | 0,31 | 0,58 | 0,33 |
| **Yatış sayısı** | | | | | |
| r | -0,20 | -0,33 | -0,44 | -0,40 | 0,13 |
| p | 0,51 | 0,28 | 0,13 | 0,18 | 0,68 |
| **En uzun yatış (gün)** | | | | | |
| r | -0,28 | -0,26 | 0,01 | -0,14 | -0,14 |
| p | 0,35 | 0,39 | 0,96 | 0,65 | 0,65 |
| **En son alevlenmeden geçen süre (ay)** | | | | | |
| r | 0,20 | 0,71** | 0,39 | 0,21 | -0,59* |
| p | 0,50 | **0,006** | 0,19 | 0,50 | **0,03** |

***p<0,05, p <0,01.**

**Tablo 4-11: Hastaların luteal faz hormon düzeyleri ile klinik özellikler arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları**

| Klinik Özellik | FSH | LH | Östrojen | Progesteron | Prolaktin |
|---|---|---|---|---|---|
| **Psikiyatriye ilk başvuru (ay)** | | | | | |
| r | 0,20 | 0,02 | 0,27 | 0,18 | -0,22 |
| p | 0,61 | 0,97 | 0,49 | 0,64 | 0,58 |
| **Yatış sayısı** | | | | | |
| r | -0,06 | 0,22 | 0,003 | -0,30 | 0,08 |
| p | 0,83 | 0,48 | 0,99 | 0,31 | 0,80 |
| **En uzun yatış (gün)** | | | | | |
| r | 0,08 | 0,06 | 0,03 | -0,33 | -0,18 |
| p | 0,79 | 0,86 | 0,91 | 0,27 | 0,55 |
| **En son alevlenmeden geçen süre (ay)** | | | | | |
| r | -0,16 | -0,31 | 0,26 | 0,68** | -0,53 |
| p | 0,61 | 0,30 | 0,39 | **0,01** | 0,06 |

***p≤0,01.**

**Tablo 4-12: Hasta grubunda döngünün farklı fazlarında hormon düzeyleri ile klinik ölçek puan türleri arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları**

| **Foliküler** | **FSH** | **LH** | **Östrojen** | **Progesteron** | **Prolaktin** |
|---|---|---|---|---|---|
| **KPDÖ-poz.** | | | | | |
| r | 0,25 | -0,22 | -0,18 | -0,15 | 0,44 |
| p | 0,40 | 0,47 | 0,54 | 0,63 | 0,13 |
| **KPDÖ-neg.** | | | | | |
| r | -0,37 | -0,46 | -0,24 | -0,20 | -0,01 |
| p | 0,21 | 0,11 | 0,43 | 0,50 | 0,97 |
| **KGİ** | | | | | |
| r | 0,43 | -0,05 | 0,04 | -0,12 | 0,17 |
| p | 0,15 | 0,88 | 0,90 | 0,70 | 0,58 |
| **İGD** | | | | | |
| r | -0,05 | 0,06 | -0,13 | -0,01 | 0,34 |
| p | 0,87 | 0,86 | 0,66 | 0,97 | 0,25 |
| **CŞDÖ** | | | | | |
| r | -0,04 | 0,51 | 0,08 | 0,05 | -0,14 |
| p | 0,90 | 0,07 | 0,79 | 0,86 | 0,65 |
| **Luteal** | **FSH** | **LH** | **Östrojen** | **Progesteron** | **Prolaktin** |
| **KPDÖ-poz.** | | | | | |
| r | 0,06 | 0,58* | 0,28 | -0,15 | 0,20 |
| p | 0,84 | **0,04** | 0,34 | 0,61 | 0,50 |
| **KPDÖ-neg.** | | | | | |
| r | 0,27 | 0,29 | -0,61* | -0,26 | -0,05 |
| p | 0,36 | 0,34 | **0,03** | 0,38 | 0,87 |
| **KGİ** | | | | | |
| r | -0,06 | 0,53 | 0,54 | -0,01 | 0,04 |
| p | 0,83 | 0,06 | 0,06 | 0,98 | 0,89 |
| **İGD** | | | | | |
| r | -0,30 | -0,36 | 0,06 | 0,05 | 0,29 |
| p | 0,32 | 0,23 | 0,86 | 0,87 | 0,34 |
| **CŞDÖ** | | | | | |
| r | -0,14 | 0,16 | -0,05 | 0,04 | -0,23 |
| p | 0,64 | 0,60 | 0,86 | 0,89 | 0,44 |

***p<0,05**

### 4.2.4.2. Sağlıklı Kontrol Grubunda Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ile Klinik Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyonlar

Sağlıklı kontrol grubunda foliküler ve luteal faz sırasındaki hormon düzeyleri ile klinik ölçek puan türleri arasındaki korelasyonlar nonparametrik "Spearman korelasyon" analizi ile incelendi. Bunun sonucunda kontrol grubunda, menstrüel döngünün foliküler ve luteal faz sırasındaki hormon düzeyleri ile klinik ölçek puan türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon bulunmadı (p>0,05) (Tablo 4.13).

**Tablo 4-13: Sağlıklı kontrol grubunda menstrüel döngünün farklı fazlarında hormon düzeyleri ile klinik değişkenler arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları**

| **Foliküler** | **FSH** | **LH** | **Östrojen** | **Progesteron** |
|---|---|---|---|---|
| **CŞDÖ** | | | | |
| r | -0,38 | -0,01 | -0,34 | -0,44 |
| p | 0,20 | 0,96 | 0,26 | 0,13 |
| **İGD** | | | | |
| r | -0,15 | -0,11 | -0,49 | -0,09 |
| p | 0,62 | 0,72 | 0,09 | 0,76 |
| **Luteal** | **FSH** | **LH** | **Östrojen** | **Progesteron** |
| **CŞDÖ** | | | | |
| r | 0,08 | 0,26 | -0,01 | -0,34 |
| p | 0,78 | 0,39 | 0,98 | 0,26 |
| **İGD** | | | | |
| r | 0,04 | 0,22 | 0,25 | -0,26 |
| p | 0,90 | 0,47 | 0,40 | 0,38 |

### 4.2.4.3. Grupların Menstürel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ile Bilişsel Test Puan Türleri Arasındaki Korelasyonlar

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında foliküler ve luteal faz hormon düzeyleri ile bilişsel test puan türleri arasındaki ilişkiler nonparametrik "Spearman korelasyon" analizi ile incelendi. Hastalara ait korelasyon sonuçları Tablo 4.14, kontrollere ait sonuçlar 4.15'de gösterildi.

**Tablo 4-14: Hasta grubunda menstrüel döngünün farklı fazlarında hormon düzeyleri ile bilişsel test puan türleri arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları**

| **Bilişsel Test Puan Türleri Foliküler** | **FSH** | **LH** | **Östrojen** | **Progesteron** | **Prolaktin** |
|---|---|---|---|---|---|
| Düz sayı | -0,30 | -0,28 | 0,04 | -0,31 | 0,08 |
| Ters sayı | -0,47 | -0,02 | 0,07 | -0,05 | -0,17 |
| Harf sayı | -0,27 | -0,57 | -0,18 | -0,21 | 0,30 |
| Sembol | 0,003 | 0,16 | -0,23 | -0,12 | -0,06 |
| Yüz tanıma | 0,01 | 0,16 | 0,13 | -0,08 | -0,18 |
| Stroop-Süre farkı | 0,11 | 0,27 | -0,04 | 0,49 | 0,05 |
| Stroop-Spontan hata düzeltme | -0,07 | 0,12 | -0,15 | **0,75**** | 0,04 |
| Stroop-Yanlış sayısı | 0,32 | -0,07 | -0,15 | 0,07 | 0,36 |
| SAT-Semantik akıcılık | 0,01 | 0,06 | 0,01 | -0,24 | 0,19 |
| SAT-Fonemik akıcılık | 0,28 | -0,03 | 0,02 | -0,31 | 0,23 |
| Rey-Toplam öğrenme | **-0,56*** | -0,01 | 0,02 | 0,11 | -0,26 |
| Rey-A6 listesi SH | 0,07 | -0,05 | 0,03 | -0,04 | 0,11 |
| Rey-A7 listesi SH | 0,66 | 0,38 | 0,96 | -0,10 | 0,93 |
| Rey-Doğru tanıma | 0,13 | 0,26 | 0,01 | -0,52 | -0,02 |
| WKET-Toplam doğru | 0,26 | 0,02 | -0,09 | -0,36 | 0,36 |
| WKET-Perseveratif hata | -0,14 | 0,07 | -0,02 | 0,15 | -0,34 |
| WKET-Perseveratif hata % | -0,14 | 0,07 | -0,02 | 0,15 | -0,34 |
| WKET-kategori | 0,34 | -0,12 | -0,30 | -0,32 | **0,59*** |
| WKET-kurulumu | -0,17 | 0,07 | 0,35 | 0,15 | -0,45 |
| sürd.başarısızlık | | | | | |
| **Bilişsel Test Puan Türleri Luteal** | **FSH** | **LH** | **Östrojen** | **Progesteron** | **Prolaktin** |
| Düz sayı | 0,40 | 0,03 | -0,34 | -0,47 | 0,16 |
| Ters sayı | -0,06 | 0,11 | -0,12 | -0,04 | -0,28 |
| Harf sayı | -0,06 | 0,06 | -0,28 | -0,23 | -0,05 |
| Sembol | -0,43 | -0,42 | 0,28 | 0,44 | -0,18 |
| Yüz tanıma | 0,07 | 0,50 | -0,18 | -0,28 | 0,04 |
| Stroop-Süre farkı | 0,20 | 0,47 | 0,31 | -0,06 | 0,05 |
| Stroop-Spontan hata düzeltme | 0,52 | 0,51 | -0,23 | -0,38 | 0,42 |
| Stroop-Yanlış sayısı | -0,08 | 0,11 | 0,30 | 0,16 | 0,04 |
| SAT-Semantik akıcılık | -0,50 | -0,46 | 0,07 | 0,53 | -0,22 |
| SAT-Fonemik akıcılık | -0,51 | -0,46 | 0,10 | 0,40 | 0,17 |
| Rey-Toplam öğrenme | 0,03 | -0,21 | 0,15 | -0,003 | -0,21 |
| Rey-A6 listesi SH | 0,05 | -0,10 | -0,04 | -0,21 | 0,05 |
| Rey-A7 listesi SH | 0,20 | 0,12 | 0,27 | -0,31 | 0,15 |
| Rey-Doğru tanıma | 0,02 | 0,18 | 0,33 | -0,22 | -0,07 |

***p<0,05, **p<0,01.**

**Tablo 4-15: Sağlıklı kontrol grubunda menstrüel döngünün farklı fazlarında hormon düzeyleri ile bilişsel test puan türleri arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları**

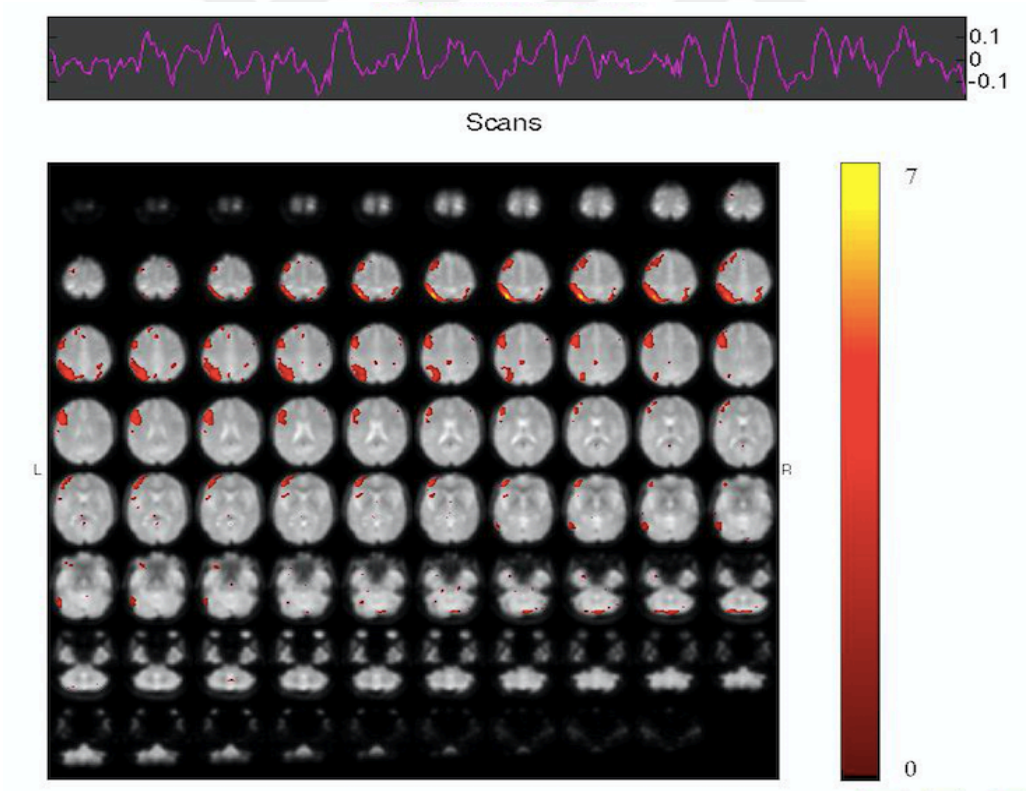
| **Bilişsel Test Puan Türleri Foliküler** | **FSH** | **LH** | **Östrojen** | **Progesteron** |
|---|---|---|---|---|
| Düz sayı | 0,03 | -0,17 | 0,24 | -0,03 |
| Ters sayı | -0,18 | -0,35 | 0,06 | 0,06 |
| Harf sayı | -0,39 | -0,21 | -0,43 | -0,35 |
| Sembol | 0,12 | -0,02 | 0,20 | -0,13 |
| Yüz tanıma | 0,03 | **-0,61*** | 0,22 | 0,11 |
| Stroop-Süre farkı | 0,06 | -0,11 | -0,20 | 0,43 |
| Stroop-Spontan hata düzeltme | 0,02 | 0,13 | -0,07 | 0,31 |
| Stroop-Yanlış sayısı | 0,39 | 0,23 | 0,31 | 0,15 |
| SAT-Semantik akıcılık | -0,11 | -0,35 | 0,04 | 0,42 |
| SAT-Fonemik akıcılık | 0,10 | **-0,65*** | -0,23 | -0,24 |
| Rey-Toplam öğrenme | -0,44 | **-0,64*** | -0,24 | -0,36 |
| Rey-A6 listesi SH | -0,33 | -0,53 | -0,36 | -0,24 |
| Rey-A7 listesi SH | -0,22 | -0,56 | -0,33 | -0,36 |
| WKET-Toplam doğru | -0,48 | -0,20 | -0,27 | 0,23 |
| WKET-Perseveratif hata | 0,45 | 0,22 | 0,21 | -0,15 |
| WKET-Perseveratif hata % | **0,56*** | 0,36 | 0,12 | -0,30 |
| WKET-kategori | -0,25 | -0,32 | -0,25 | -0,01 |
| WKET-kurulumu sürd.başarısızlık | -0,23 | -0,42 | 0,07 | 0,01 |
| **Bilişsel Test Puan Türleri Luteal** | **FSH** | **LH** | **Östrojen** | **Progesteron** |
| Düz sayı | **0,74**** | **0,61*** | 0,10 | **-0,60*** |
| Ters sayı | **0,61*** | 0,52 | 0,27 | -0,50 |
| Harf sayı | 0,42 | 0,26 | 0,31 | -0,09 |
| Sembol | **0,76**** | **0,55** | 0,30 | -0,44 |
| Yüz tanıma | 0,35 | 0,36 | **0,57*** | -0,15 |
| Stroop-Süre farkı | **-0,58*** | **-0,72**** | -0,04 | 0,36 |
| Stroop-Spontan hata düzeltme | -0,38 | -0,11 | -0,35 | 0,06 |
| Stroop-Yanlış sayısı | -0,27 | 0,00 | -0,31 | -0,31 |
| SAT-Semantik akıcılık | 0,26 | 0,26 | 0,29 | -0,26 |
| SAT-Fonemik akıcılık | 0,32 | 0,41 | 0,28 | -0,51 |
| Rey-Toplam öğrenme | -0,19 | 0,16 | 0,06 | -0,29 |
| Rey-A6 listesi SH | 0,00 | 0,14 | 0,45 | -0,30 |
| Rey-A7 listesi SH | 0,31 | 0,27 | 0,47 | -0,09 |
| Rey-Doğru tanıma | -0,40 | 0,06 | 0,17 | 0,06 |

***p<0,05, **p<0,01.**

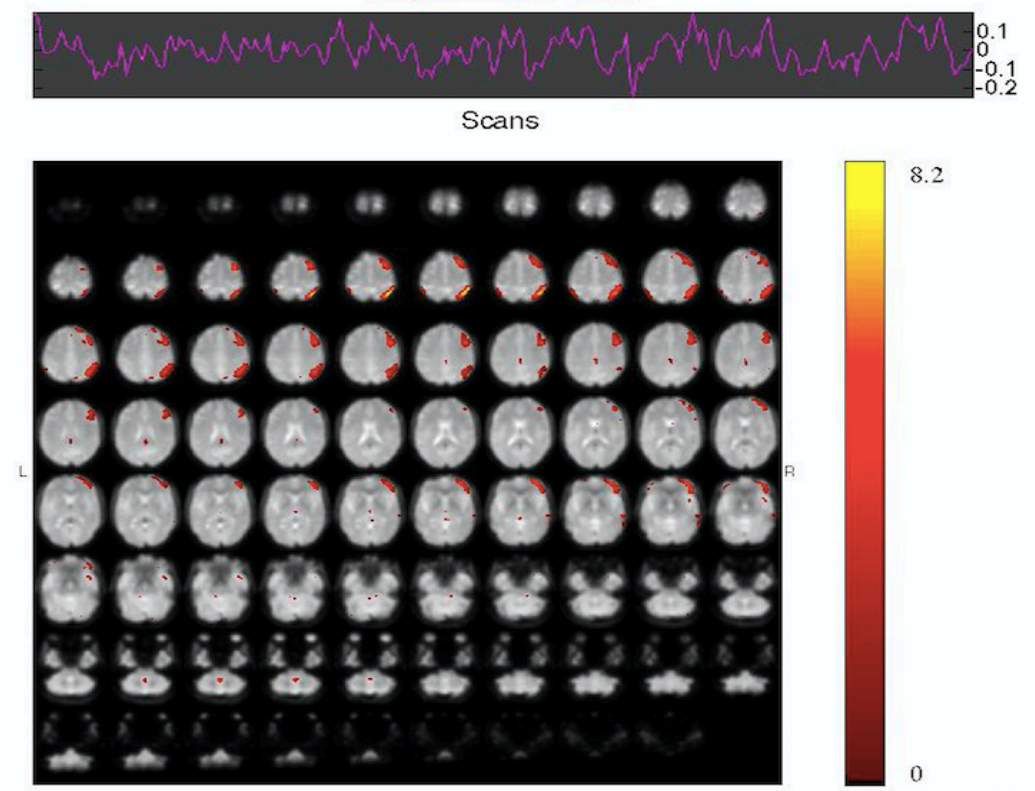
## 4.3. Dinlenim Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinden Elde Edilen Bulgular

### 4.3.1. Çoklu Bağımsız Bileşen Analizi

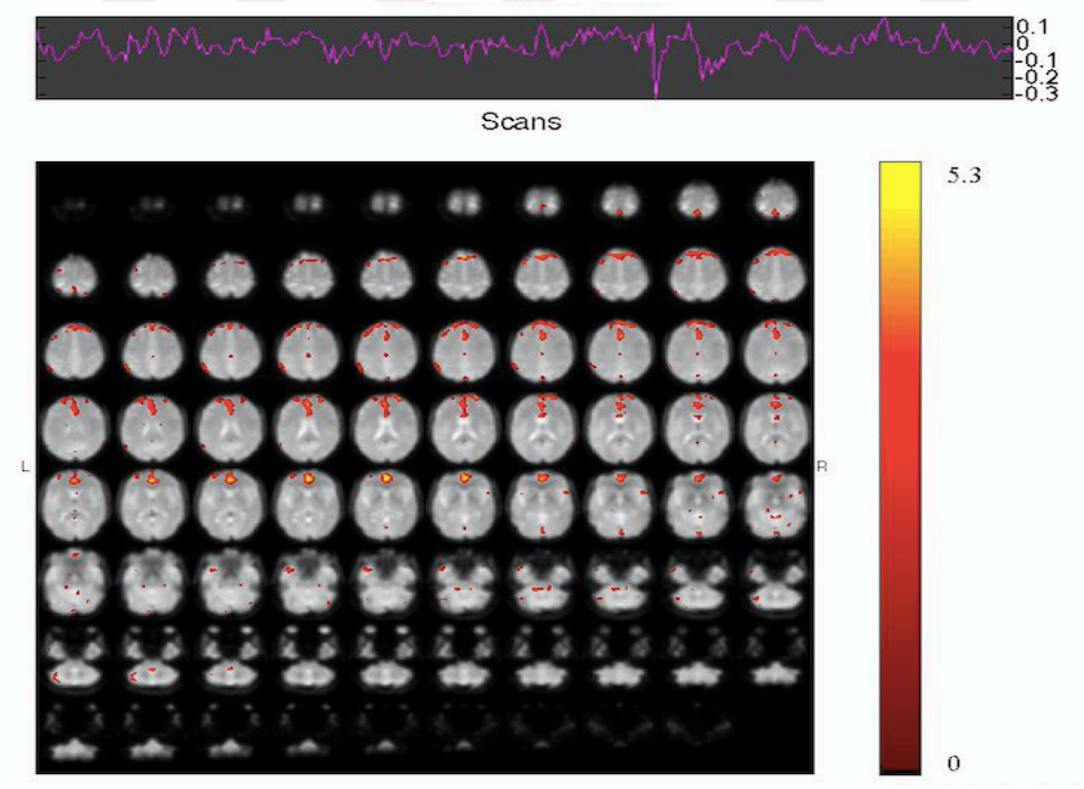
Dinlenim durumu sırasındaki beynin içsel bağlantı ağlarının (İBA) belirlenmesi amacıyla GIFT versiyon 3.0b arayüzündeki çoklu BBA uygulandı. Bunun sonucunda literatürde tanımlanmış beynin dinlenim durumu ağlarına ait 12 dinlenim durumu İBA bileşeni tespit edildi. Tespit edilen İBA'lar: sol frontoparietal ağ (sol FPA), sağ frontoparietal ağ (sağ FPA), yürütücü kontrol ağı (YKA), işitsel ağ (İA), ekstrastriat görsel ağ (EksGA), dikkat çekerlik (salience) ağı (DÇA), birincil görsel ağ (birincil GA), serebellum ağı, somatomotor ağ (SMA), dil işleme ağı, parietal ağ (PA), ventral Olağan Durumu Ağı (vODA)'dır (Şekil 4.1-4.12).



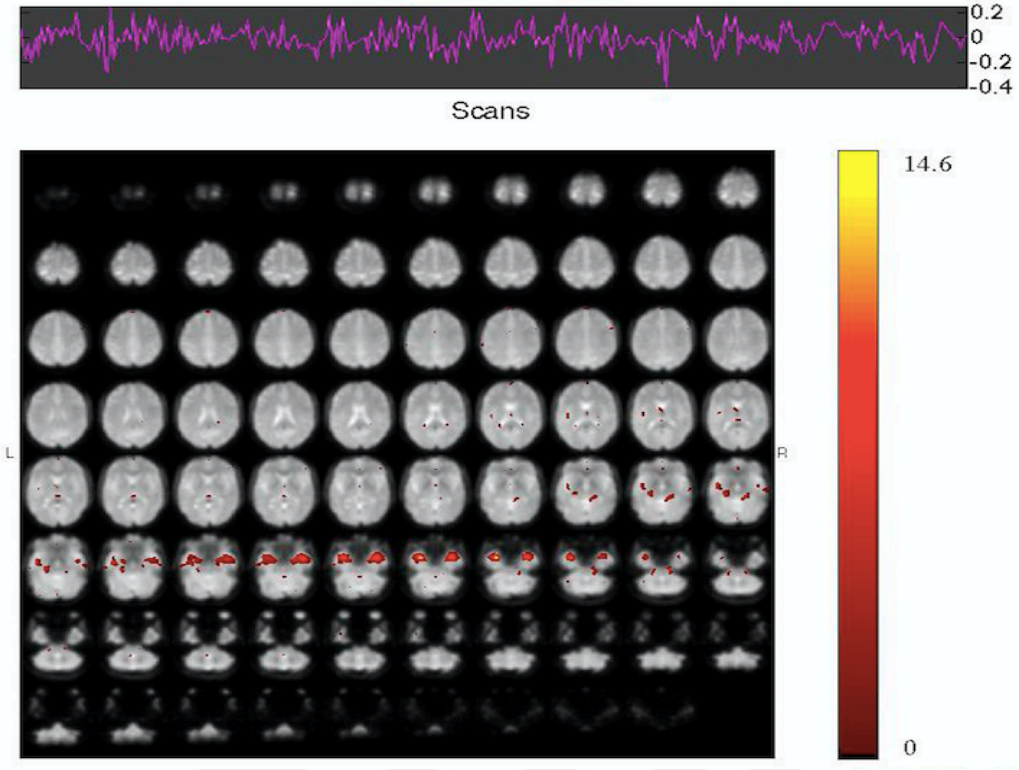

**Şekil 4-1: Sol FPA**



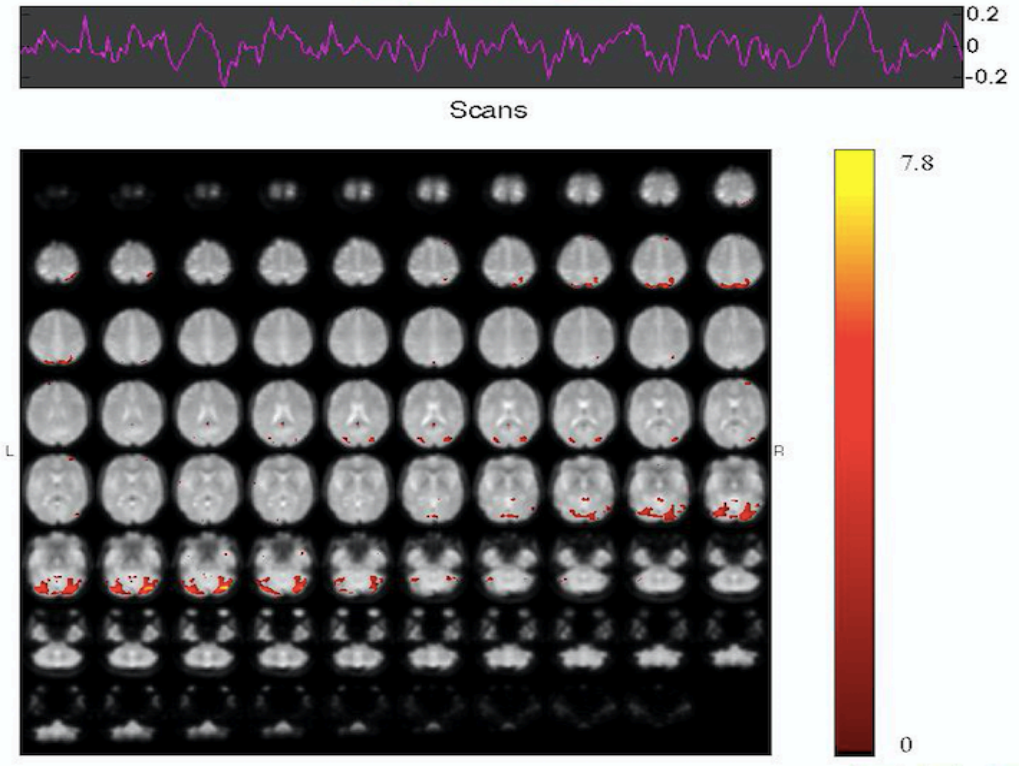

**Şekil 4-2: Sağ FPA**



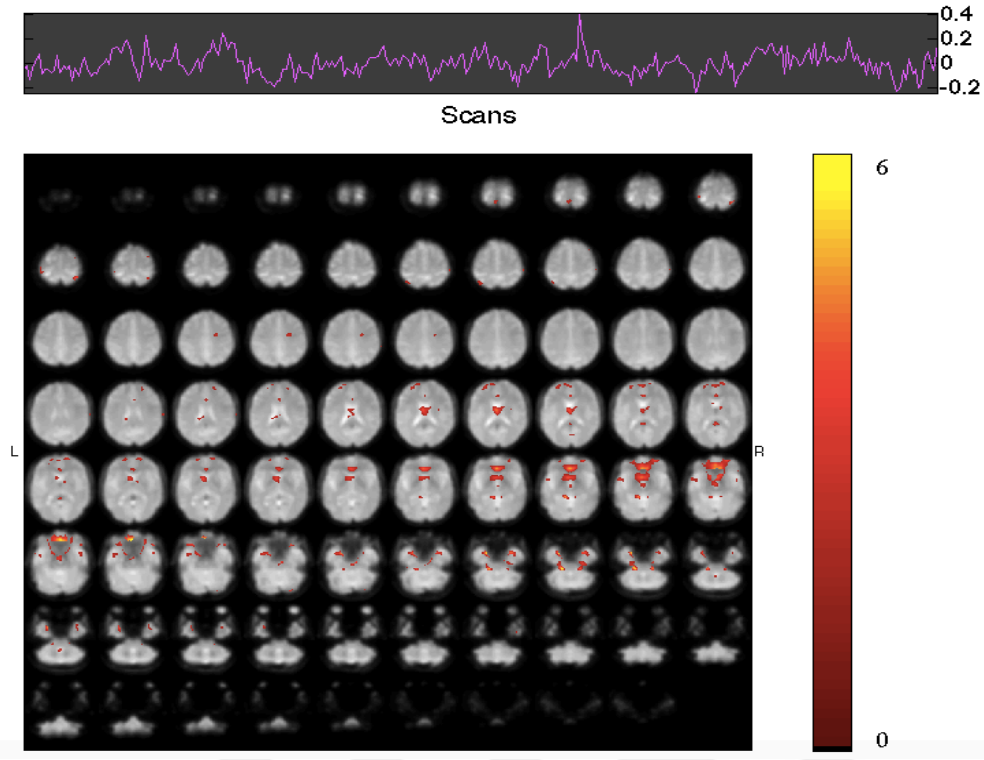

**Şekil 4-3: YKA**



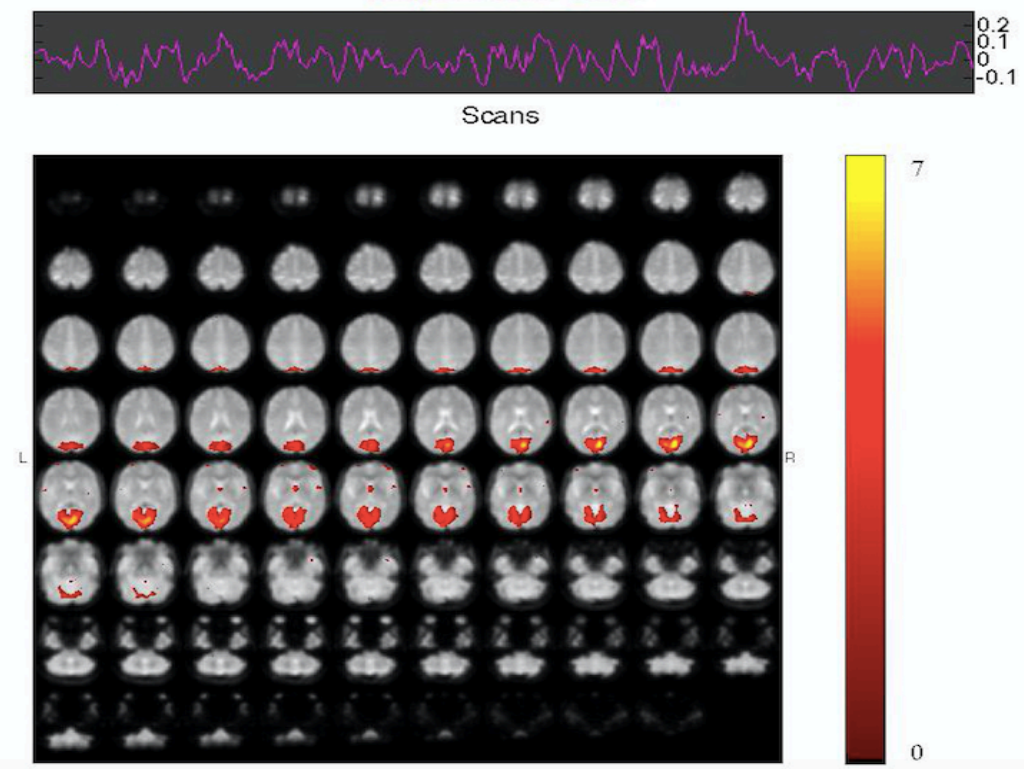

**Şekil 4-4: İA**



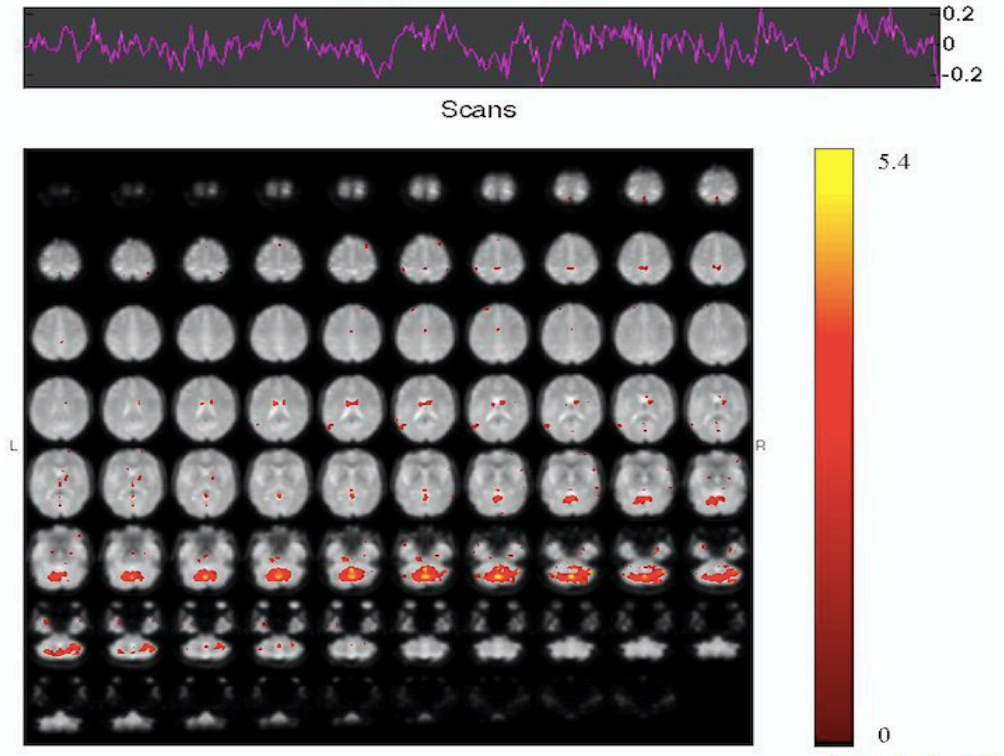

**Şekil 4-5: EksGA**



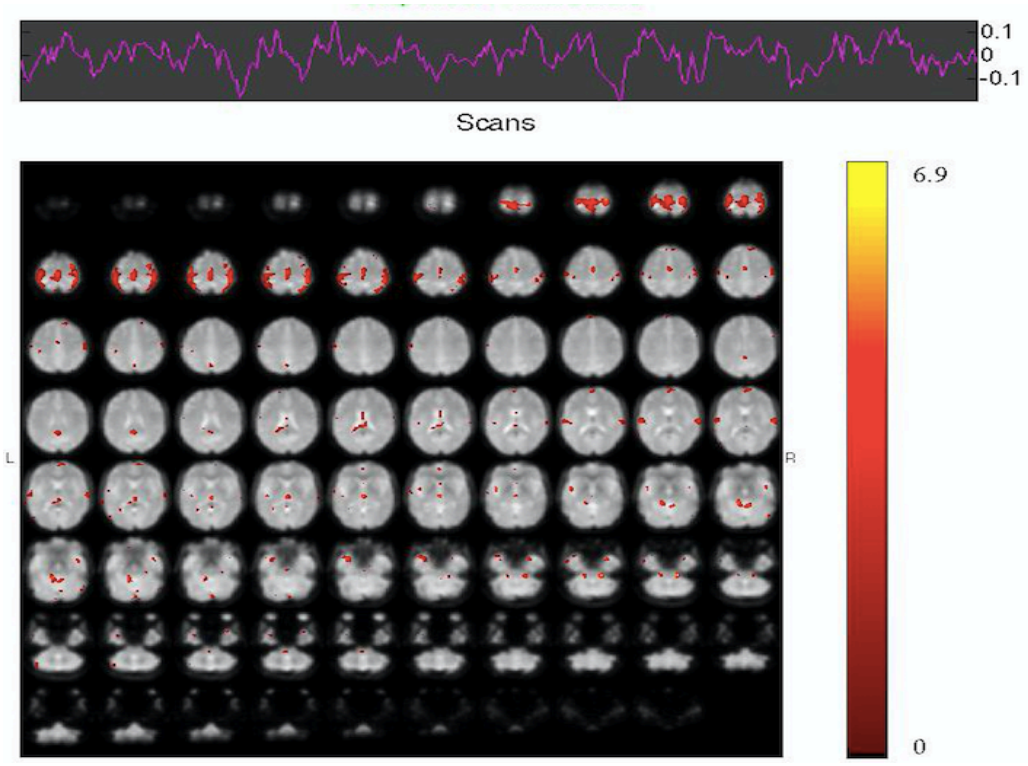

**Şekil 4-6: DÇA**



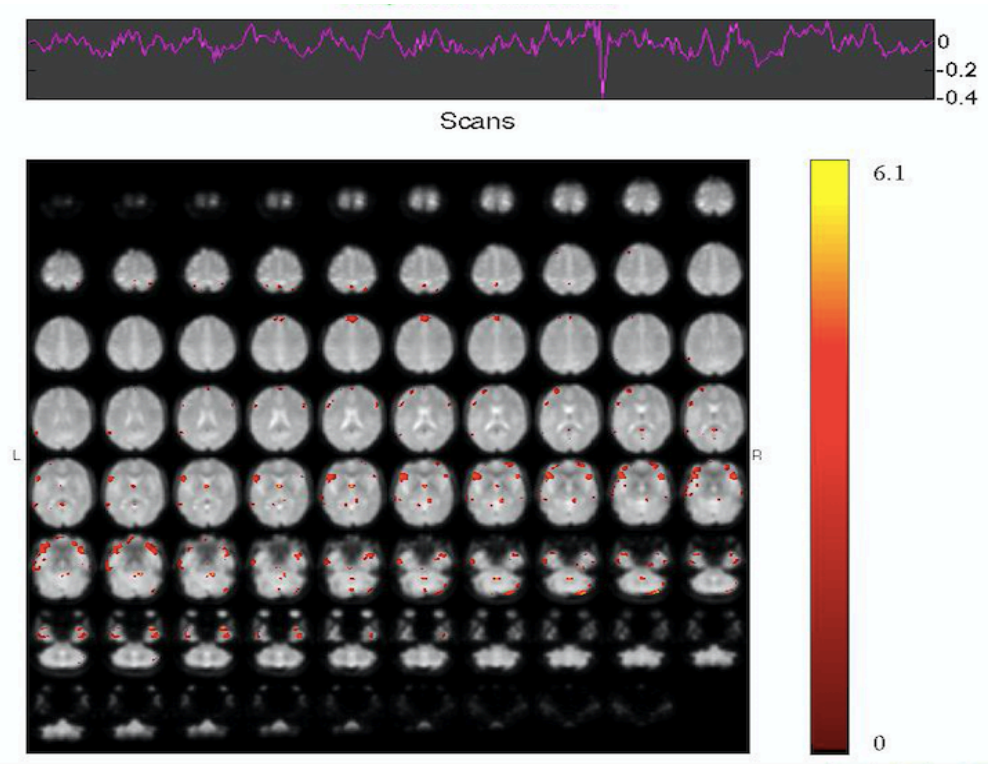

**Şekil 4-7: Birincil GA**



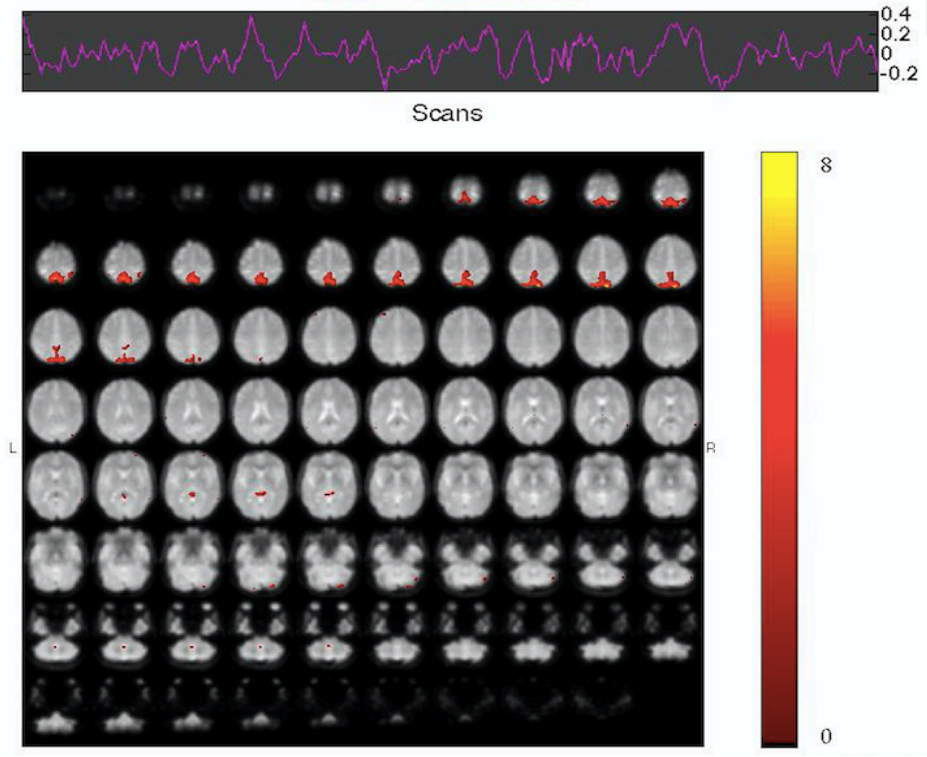

**Şekil 4-8: Serebellum Ağı**



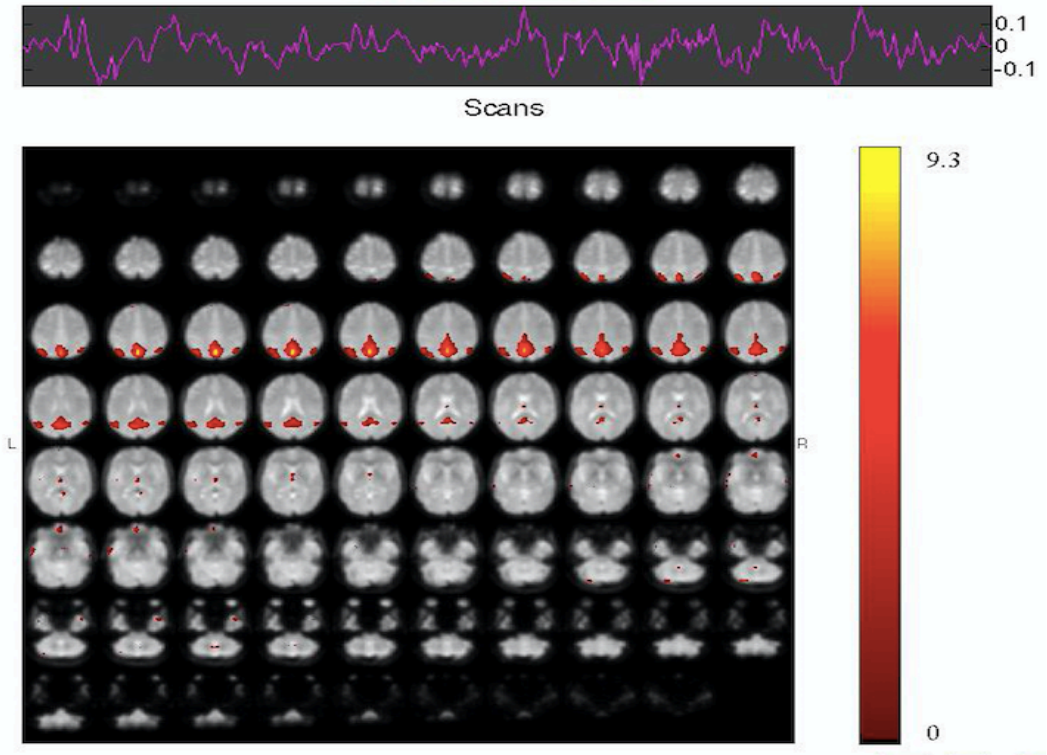

**Şekil 4-9: SMA**




**Şekil 4-10: Dil İşleme Ağı**




**Şekil 4-11: PA**



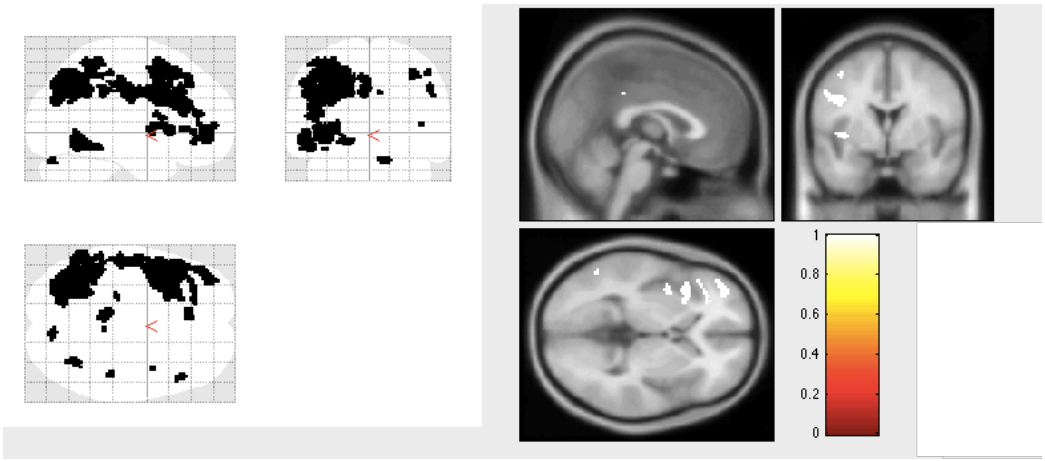

**Şekil 4-12: vODA**

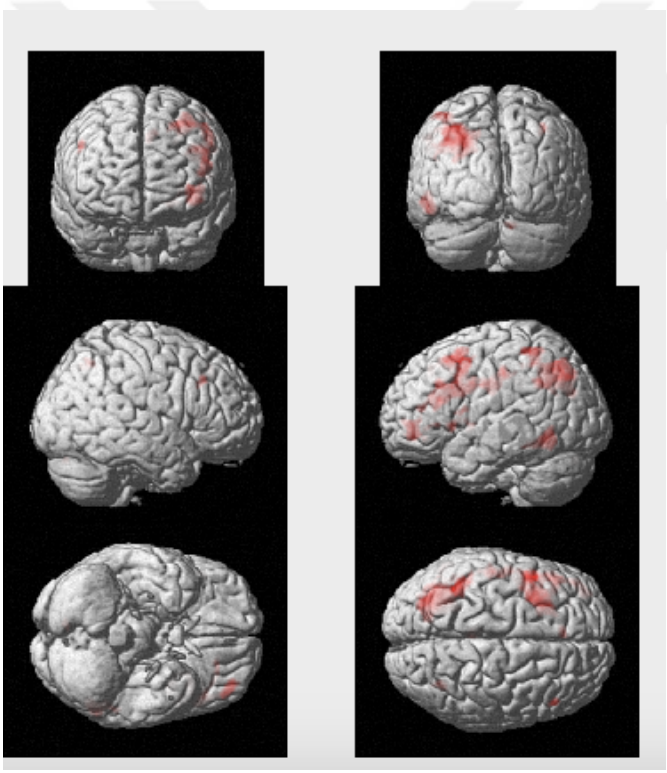
### 4.3.2. Dinlenim Durumu iMRG Verilerinin İkinci Düzey Analiz Bulguları

İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıkların gruplar ve fazlar arasında istatistiksel farkları "SPM Batch" aracı kullanılarak yapıldı. Ayrıca hormon ve klinik belirti şiddetleri ile İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklar arasındaki ilişkiler yine "SPM Batch" aracı kullanılarak "çoklu regresyon analizi" ile ortaya kondu. Sonuçlar ilgili başlık altlarında verildi.

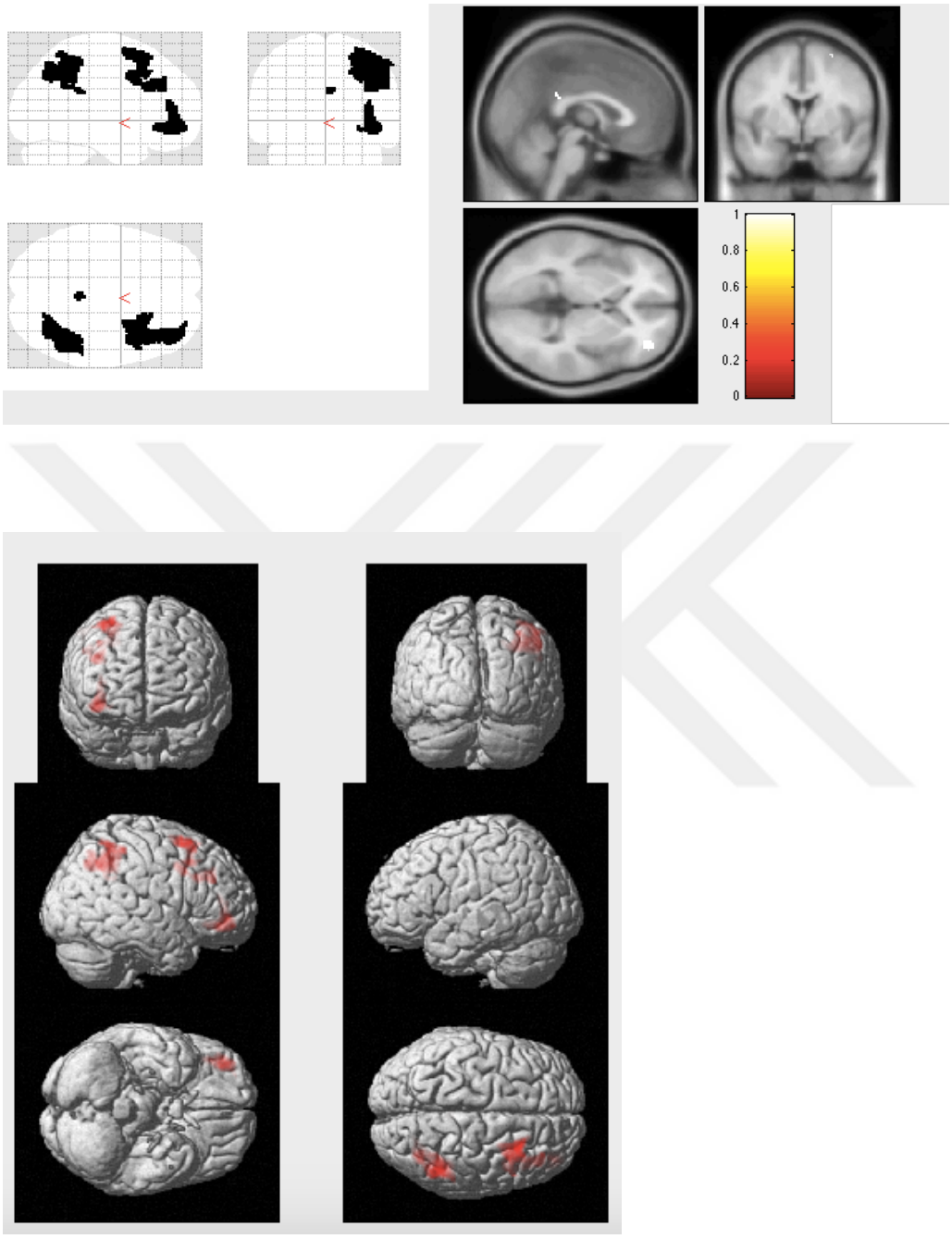
İkili istatistiksel karşılaştırmalar ve regresyon analizleri öncesinde BBA sonucunda elde ettiğimiz 12 İBA bileşeni "tek örneklem t test" yöntemi ile maskelendi. Bu işlem sonucunda İBA bileşenlerinden elde edilen maskeler ikinci düzey analizlere "açık maske" (explicit mask) olarak alınarak analizler yürütüldü. Bu maskeleme yöntemi ile İBA'ların temsil ettiği ağın içinde olması amaçlandı.

Tek örneklem t test analizi ile elde edilen İBA bileşenlerine ait maskeler (N =12) aşağıda gösterildi (Şekil 4.13-4.23).

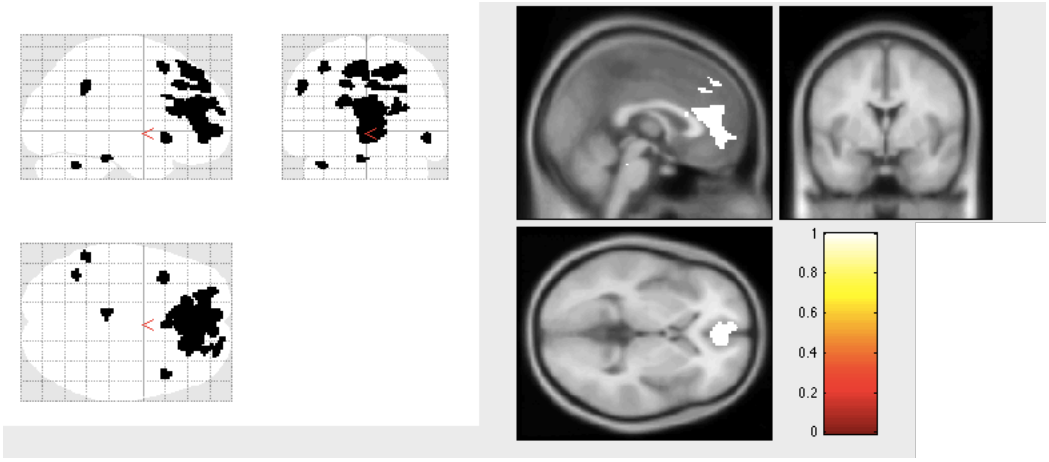


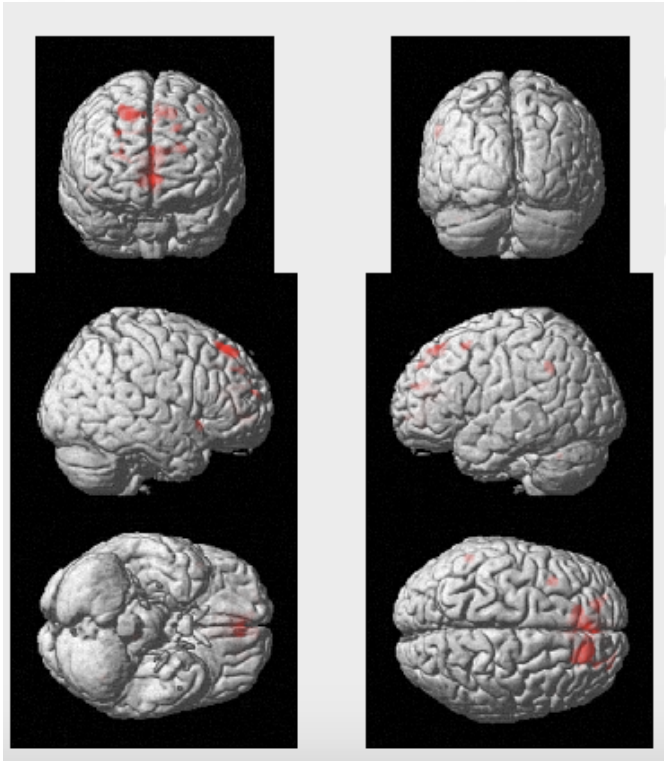



**Şekil 4-13: Sol FPA maskesi**

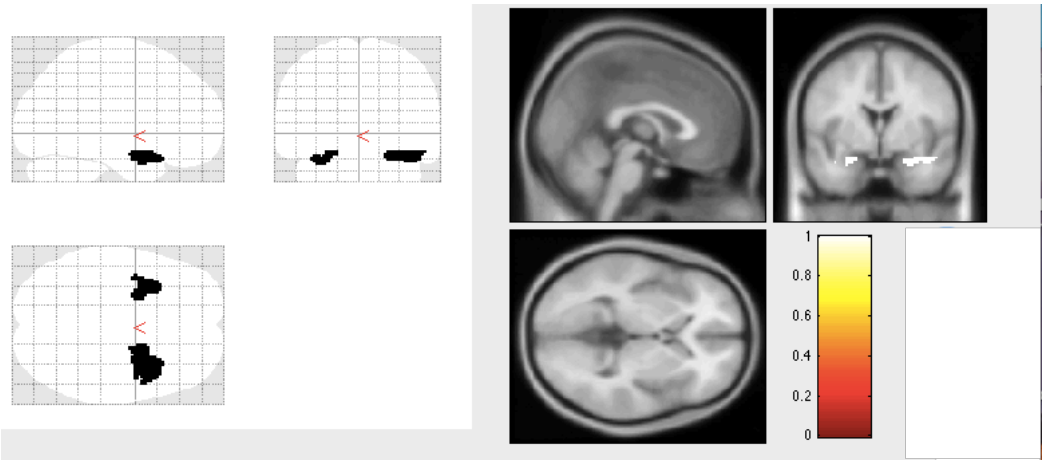


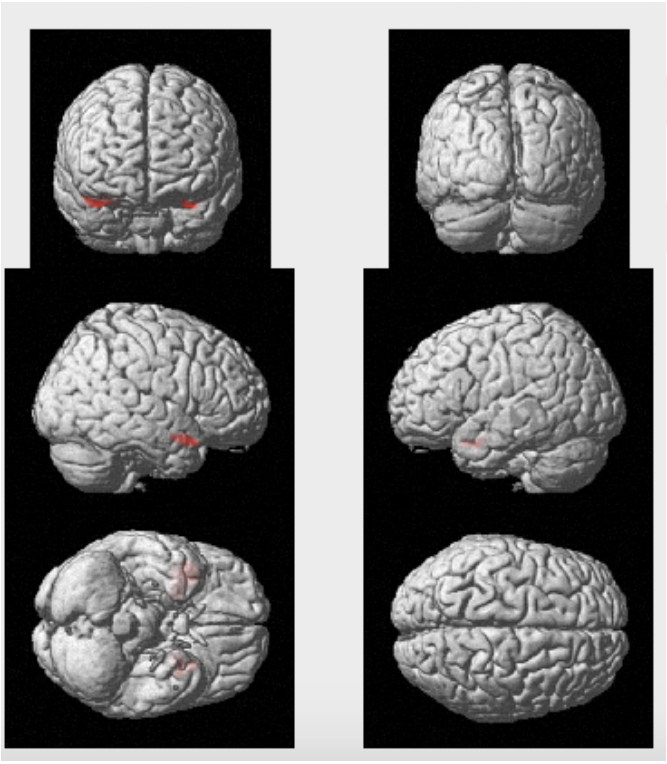

**Şekil 4-14: Sağ FPAmaskesi**



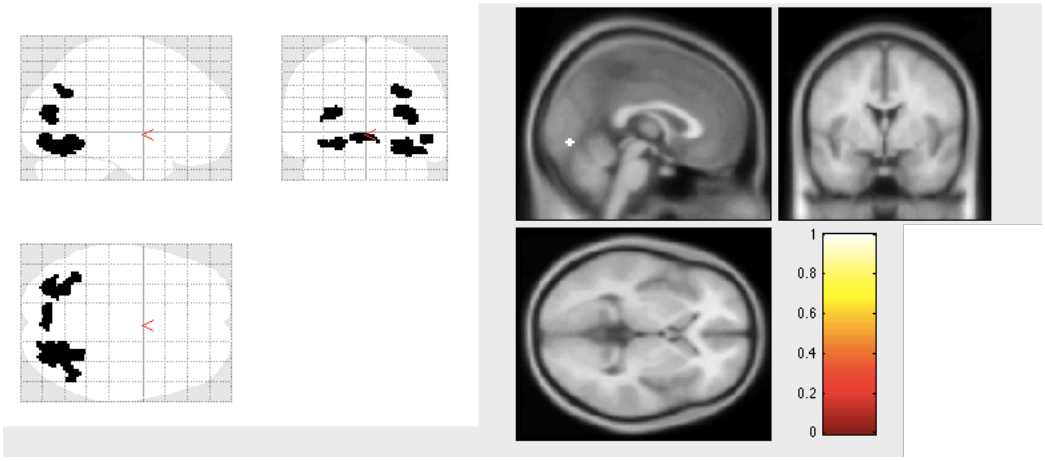



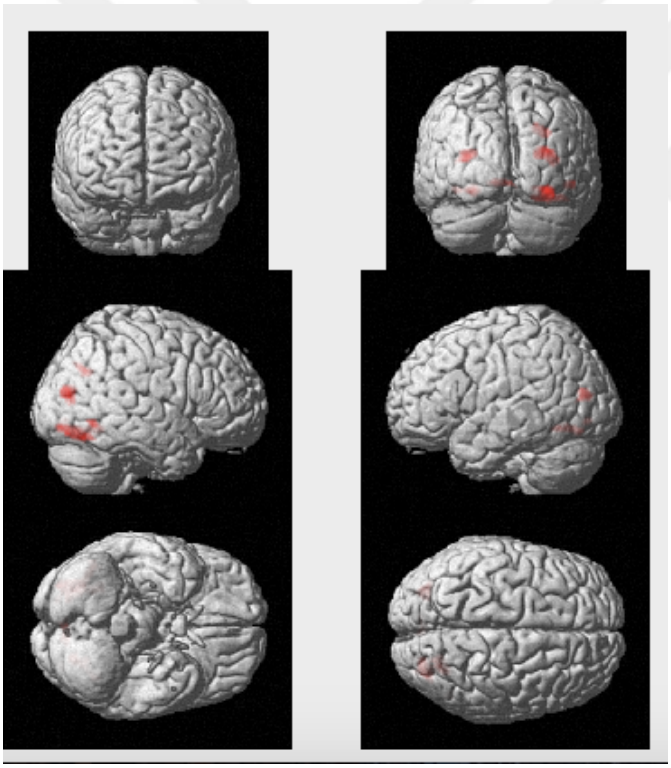
**Şekil 4-15: YKA maskesi**



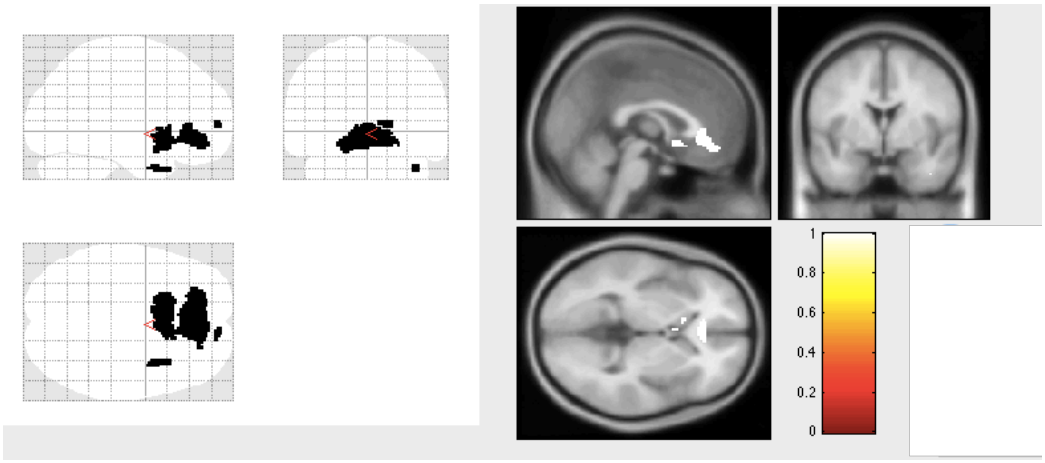



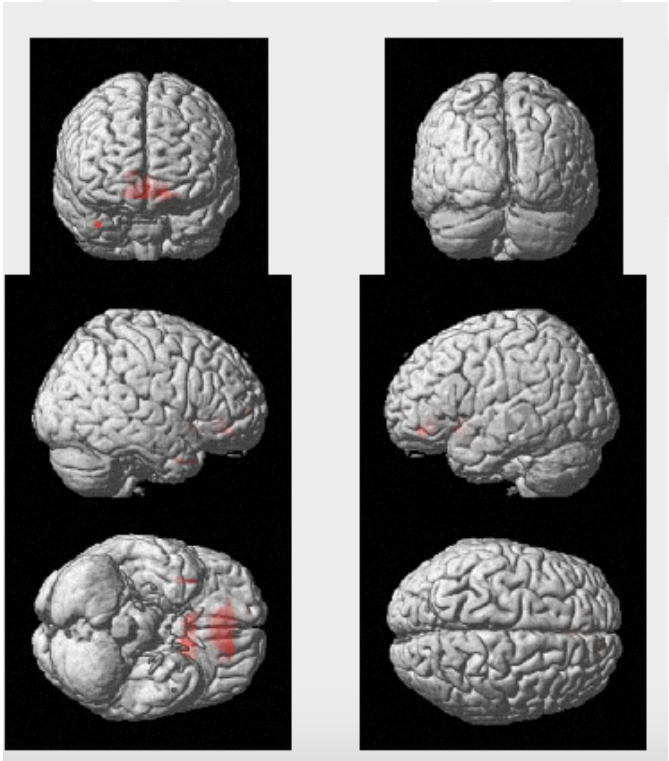
**Şekil 4-16: İA maskesi**



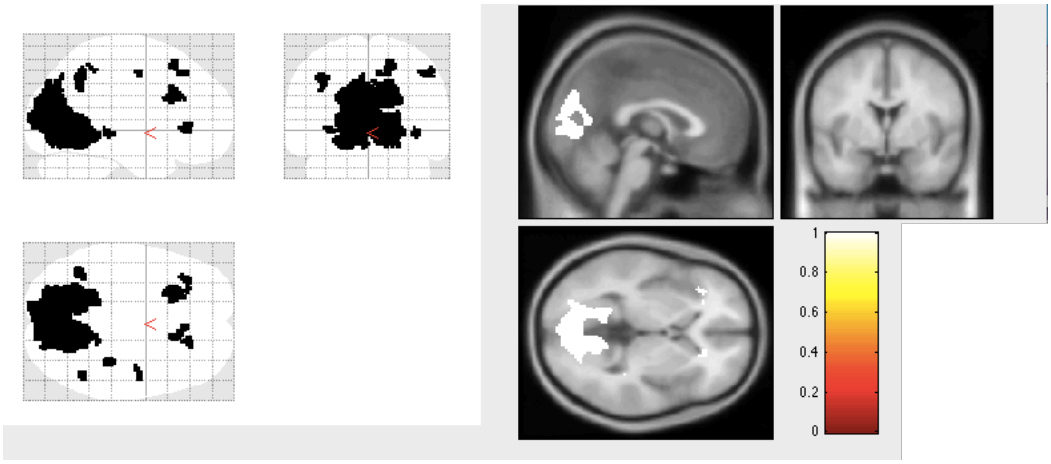



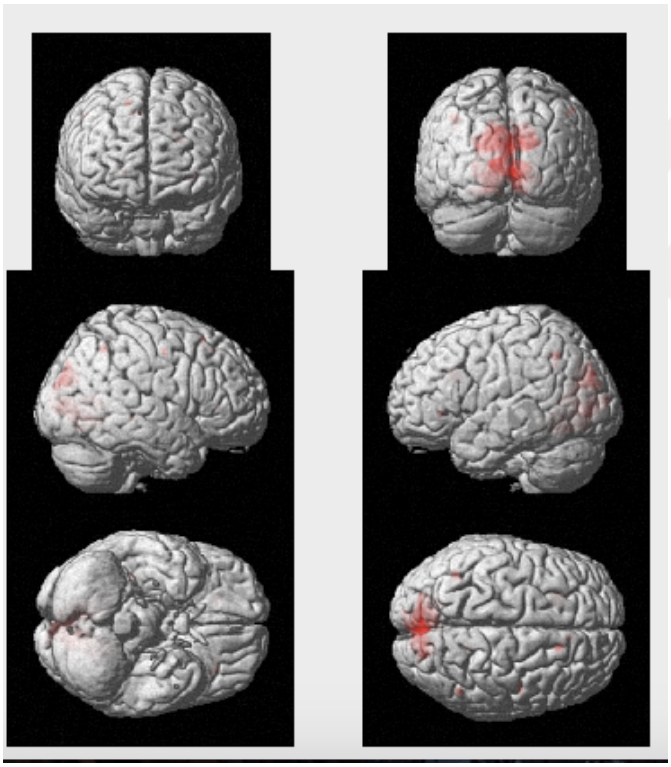
**Şekil 4-16: EksGA maskesi**



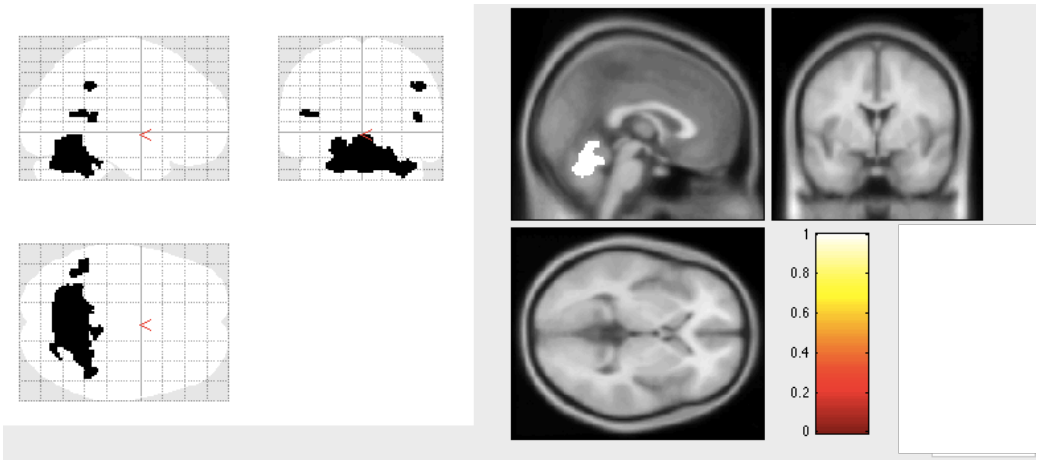



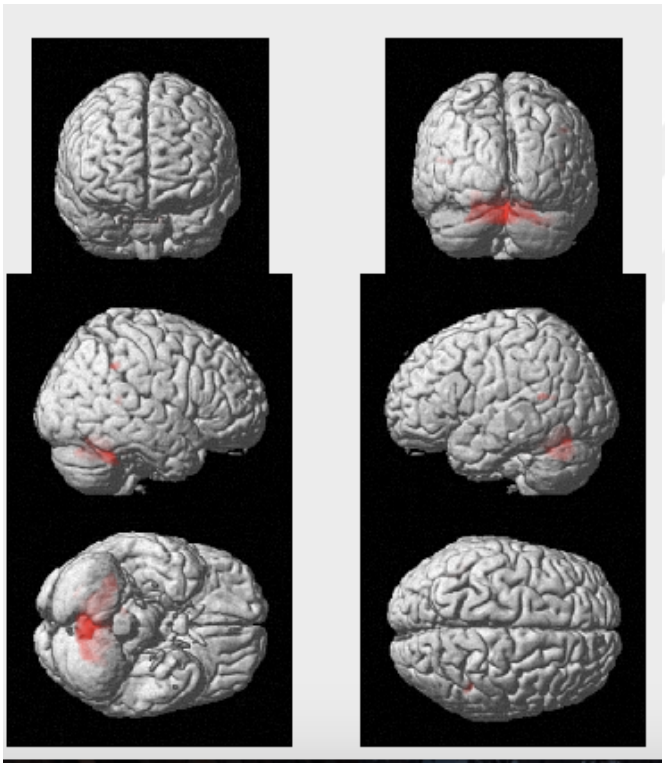
**Şekil 4-17: DÇA maskesi**



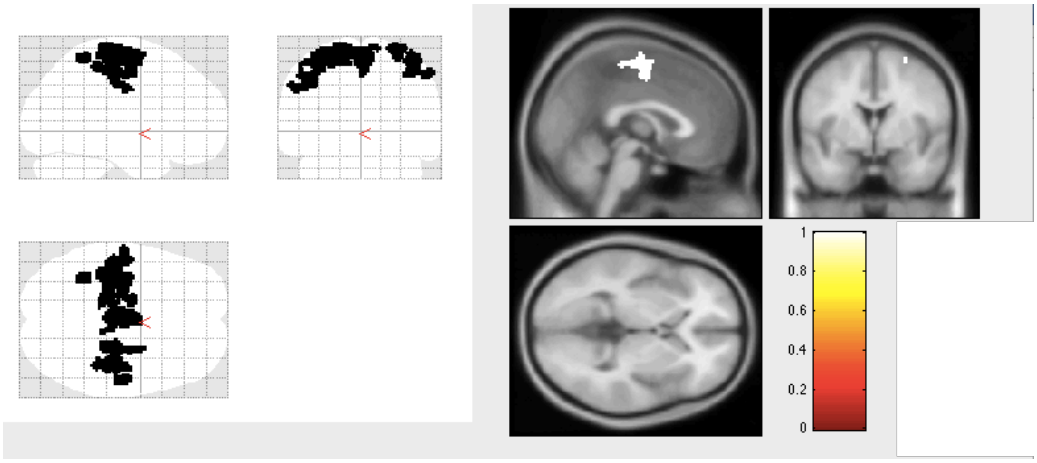



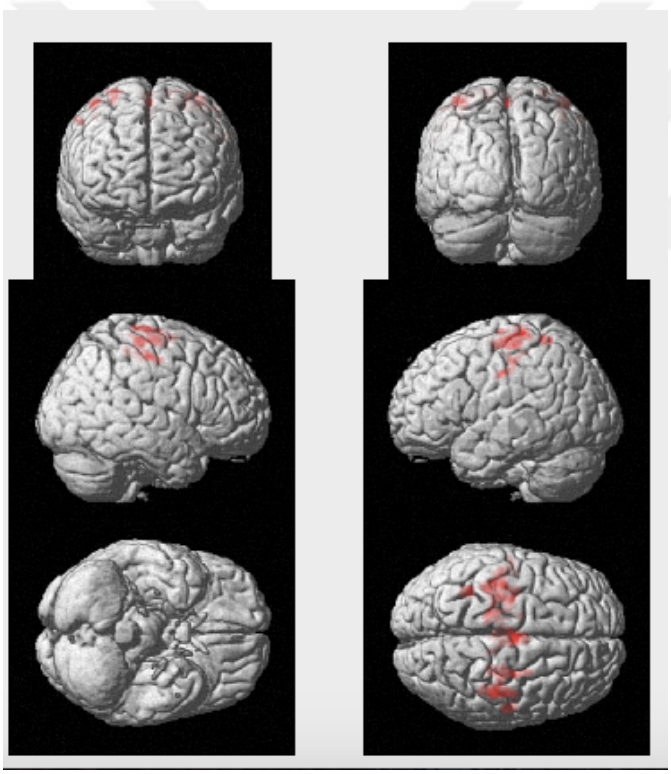
**Şekil 4-18: Birincil GA maskesi**



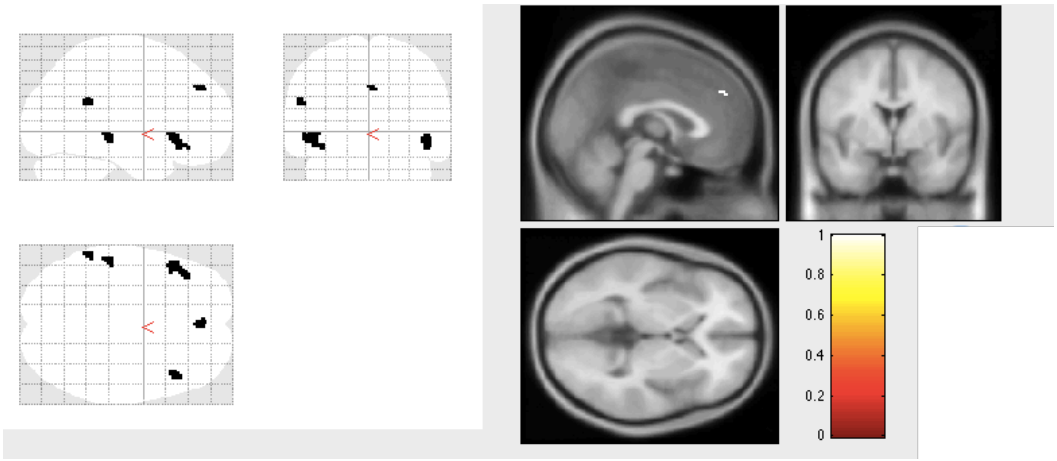



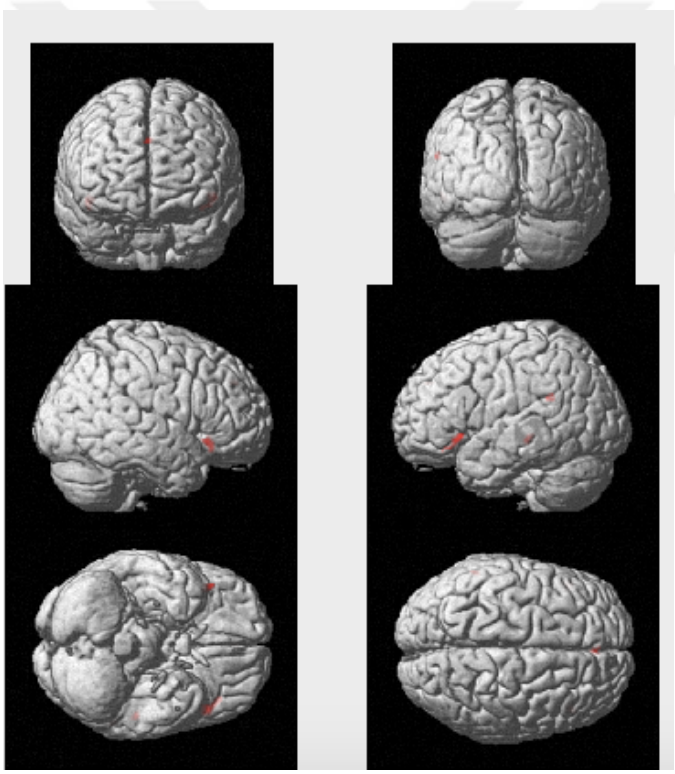
**Şekil 4-19: Serebellum Ağı maskesi**



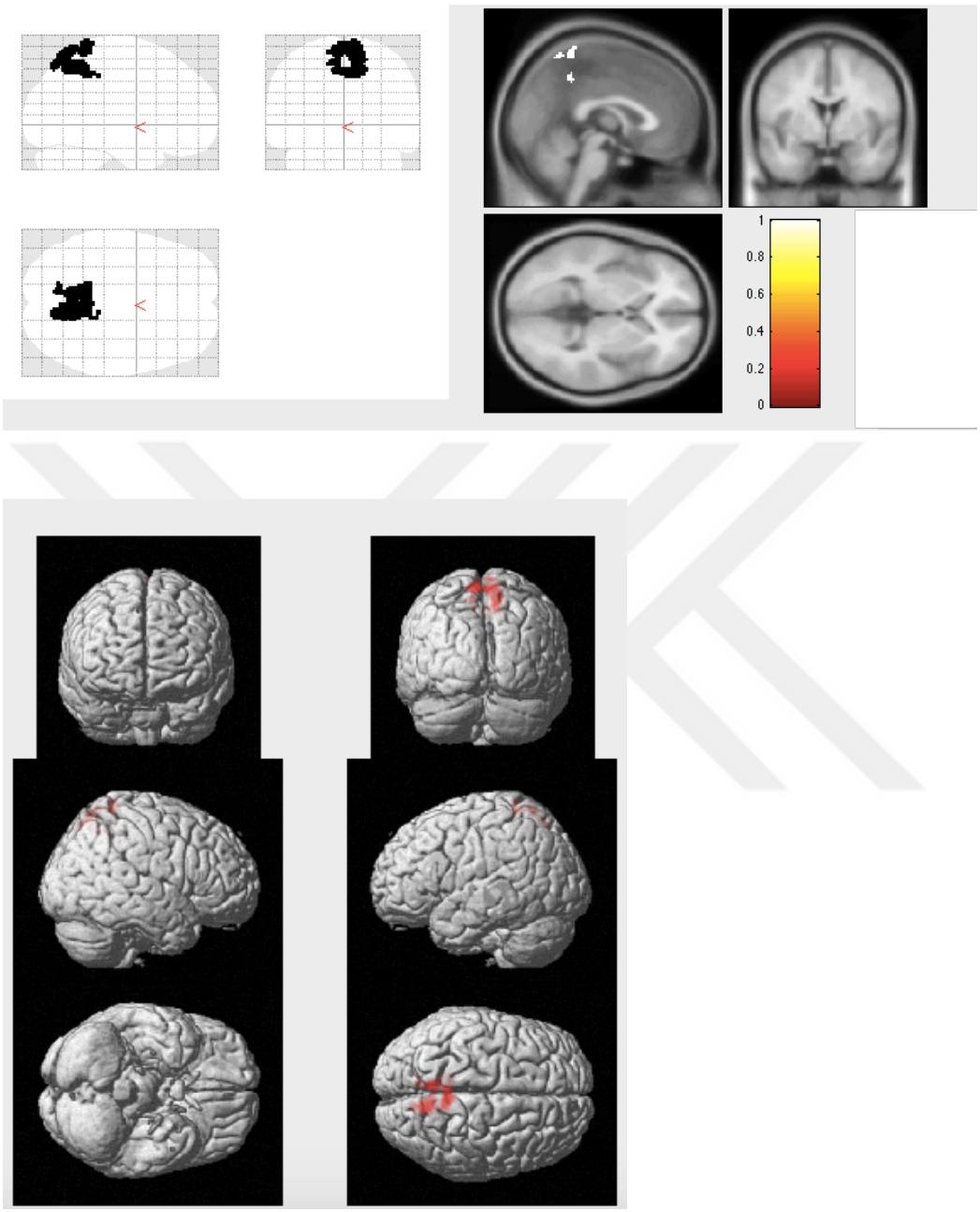



**Şekil 4-20: SMA maskesi**

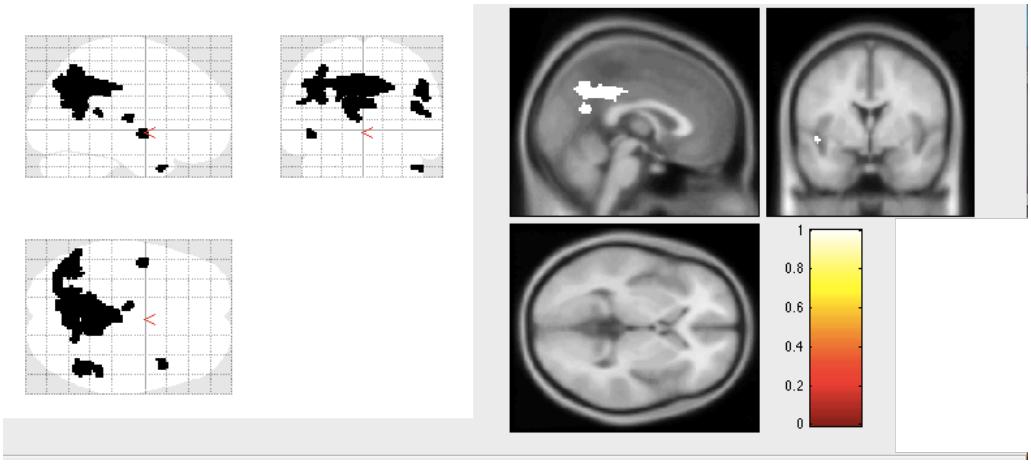


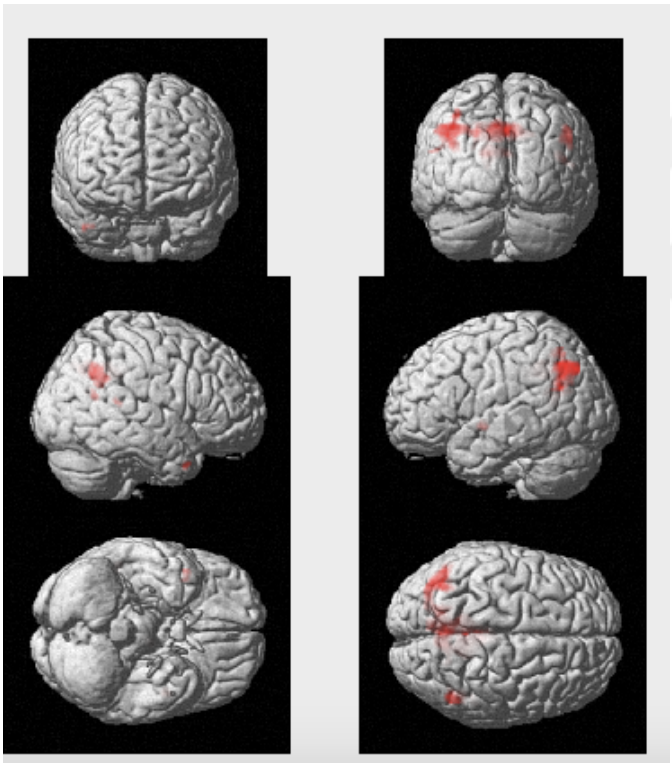



**Şekil 4-21:Dil İşleme Ağı maskesi**




**Şekil 4-22: PA maskesi**



**Şekil 4-23: vODA maskesi**

#### 4.3.2.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığın Fazlar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları ayrı ayrı menstrüel döngünün farklı fazlarına göre çoklu BBA sonucunda elde edilen 12 dinlenim durumu İBA'nın işlevsel bağlantısallığı açısından "SPM Batch" aracı kullanılarak yapılan "tekrarlanmış ölçümlerde t testi" ile karşılaştırıldı. Bunun sonucunda her iki grupta da dinlenim durumu İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallığın menstrüel döngü fazına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşmadığı bulundu: "Foliküler > Luteal" "Foliküler < Luteal" koşullarına ait t değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı (Küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p>0,05$).

#### 4.3.2.2. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Beynin Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığının Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırılması

Menstrüel döngünün foliküler ve luteal fazında İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklar açısından gruplar arası farklılıklar, "SPM Batch" aracı kullanılarak "bağımsız örneklemlerde t testi" ile inceledi. Bunun sonucunda menstrüel döngünün iki ayrı fazında da gruplar arasında İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallığın anlamlı düzeyde farklılaşmadığı görüldü: "Hasta > Kontrol", "Hasta < Kontrol" koşullarına karşılık gelen t değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı (Küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p>0,05$).

#### 4.3.2.3. Hasta Grubunda Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ile Dinlenim Durumu İBA'larının İşlevsel Bağlantısallığı Arasındaki Korelasyonlar

Faz ayrımı yapılmaksızın hormon düzeyleri ile beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallıkları arasındaki ilişkilerin incelendiği çoklu regresyon analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p> 0,05$).

Foliküler faz sırasında; FSH, LH, östrojen, progesteron ve prolaktin düzeyleri ile İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklar arasındaki ilişkilerin incelendiği çoklu regresyon analizi sonucunda ise;

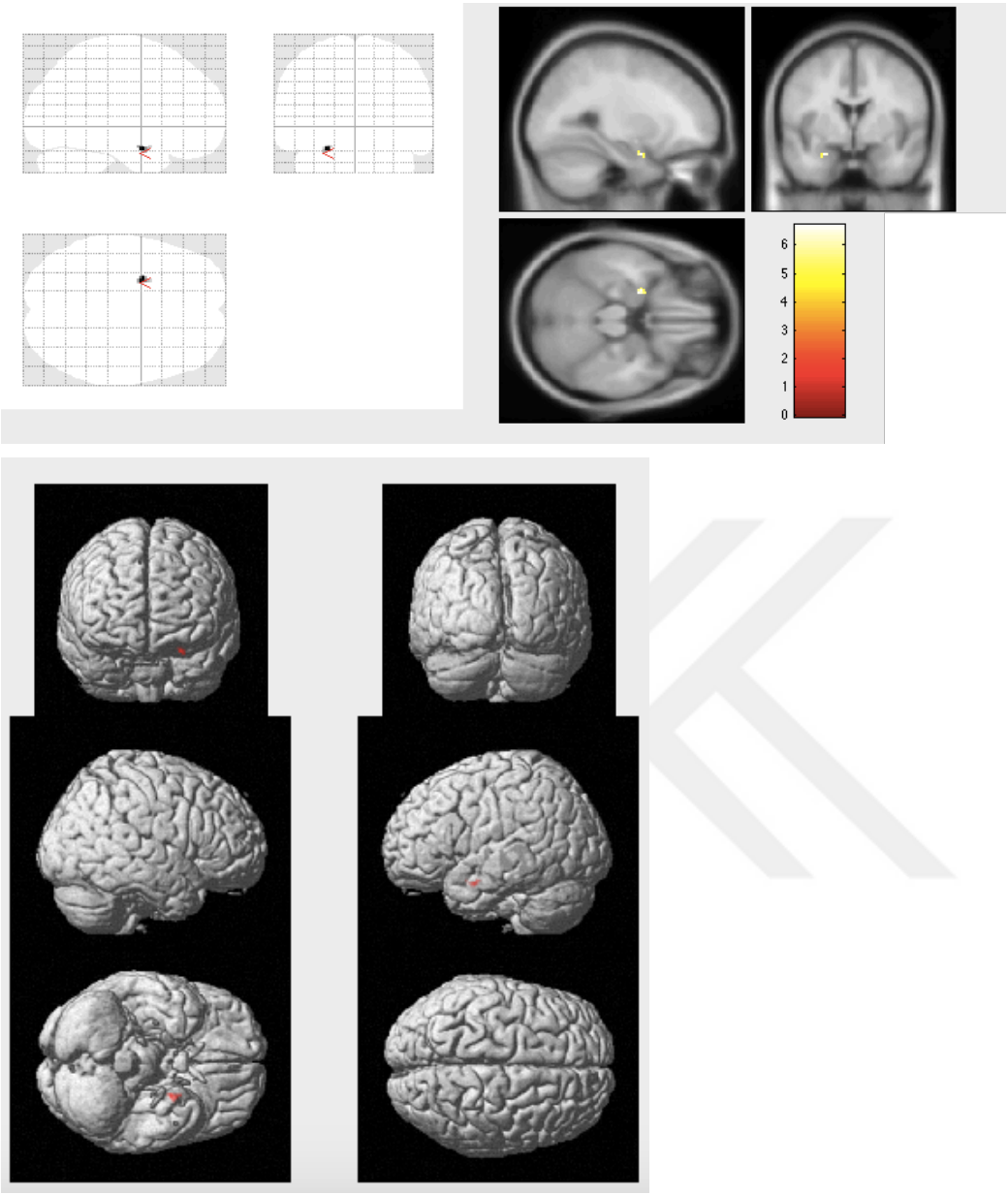
- Östrojen düzeyleri, İA bileşeninde sol limbik lob (16 voksel), sol amigdala (14 voksel), parahippokampal girus (14 voksel) bölgelerinin işlevsel bağlantısallığı ile 16 voksellik bir kümede pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p<0,05$) ilişkili bulundu (Tablo 4.16) (Şekil 4.24).

- Diğer İBA bileşenlerindeki bağlantısallıklar ve hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişkiye rastlanmadı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş p>0,05).

**Tablo 4-16: Hasta grubunda foliküler faz sırasındaki östrojen düzeyleri ile İA bağlantısallığı arasındaki ilişki, çoklu regresyon analizi bulgusu**

| Kontrast | Küme (voksel sayısı) | MNI tepe koordinatları (x, y, z) | Küme düzeyinde *p* (FWE düzeltilmiş) |
|---|---|---|---|
| **Östrojen (+)*** | 16 | - 26, 0, -22 | **0,016** |

*Östrojen (+): Östrojen düzeyi ile İA bağlantısallığı arasındaki pozitif anlamlı ilişkiyi göstermektedir.




**Şekil 4-24: Çoklu regresyon analizi bulgusu.**

Hasta grubunda foliküler faz sırasında; östrojen düzeyleri ile işitsel ağ bileşeninde sol limbik lob, amigdala, parahippokampal girus bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallık arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki (küme düzeyinde düzeltilmiş FWE p <0,05). Anlamlı düzeydeki ilişki MNI152 T1 (2mm) standart imgesi üzerinde gösterildi (MNI tepe koordinatları -26, 0, -22; küme hacmi = 16).

Hastalarda luteal faz sırasındaki FSH, LH, östrojen, progesteron ve prolaktin düzeyleri ile bu sıradaki İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş p>0,05).

#### 4.3.2.4. Sağlıklı Kontrol Grubunda Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri ile Dinlenim Durumu İBA'larının İşlevsel Bağlantısallığı Arasındaki Korelasyonlar

Faz ayrımı yapılmaksızın FSH, LH, östrojen ve progesteron düzeyleri ile İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklar arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği çoklu regresyon analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir bulgu bulunmadı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p>0,05$).

Foliküler faz FSH, LH, östrojen ve progesteron düzeyleri ile bu sıradaki İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklar arasındaki ilişkilerin incelendiği çoklu regresyon analizi sonucunda;

- Progesteron düzeyleri, sol FPA bileşeninde parietal lob, preküneus, küneus bölgelerini içeren bağlantısallıkla 90 voksellik bir kümede (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p<0,05$) (Tablo 4.17) (Şekil 4.25); vODA bileşeninde preküneus (254 voksel), parietal lob (241 voksel), sağ preküneus (131 voksel), sol preküneus (83 voksel), Brodmann'ın 31. alanı (82 voksel), limbik lob (80 voksel), singulat girus (75 voksel), Brodmann'ın 7. alanı (68 voksel), sol küneus (43 voksel), sağ medial singulum (37 voksel), oksipital lob (20 voksel), sağ küneus (9 voksel) bölgelerini içeren bağlantısallıkla 344 voksellik bir kümede (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p\leq 0,001$) (Tablo 4.18) (Şekil 4.26) ve yine vODA bileşeninde sol parietal lob (44 voksel), preküneus (38 voksel), sol, medial oksipital lob (24 voksel), Brodmann'ın 19. alanı (19 voksel), sol angülar girus (14 voksel) bölgelerini içeren bağlantısallıkla 44 voksellik bir kümede (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p<0,05$) (Tablo 4.18) (Şekil 4.27) pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulundu.
- Diğer İBA bileşenlerindeki bağlantısallıklar ve hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p>0,05$).

**Tablo 4-17: Kontrol grubunda foliküler faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile sol FPA bağlantısallığı arasındaki ilişki, çoklu regresyon analizi bulgusu**

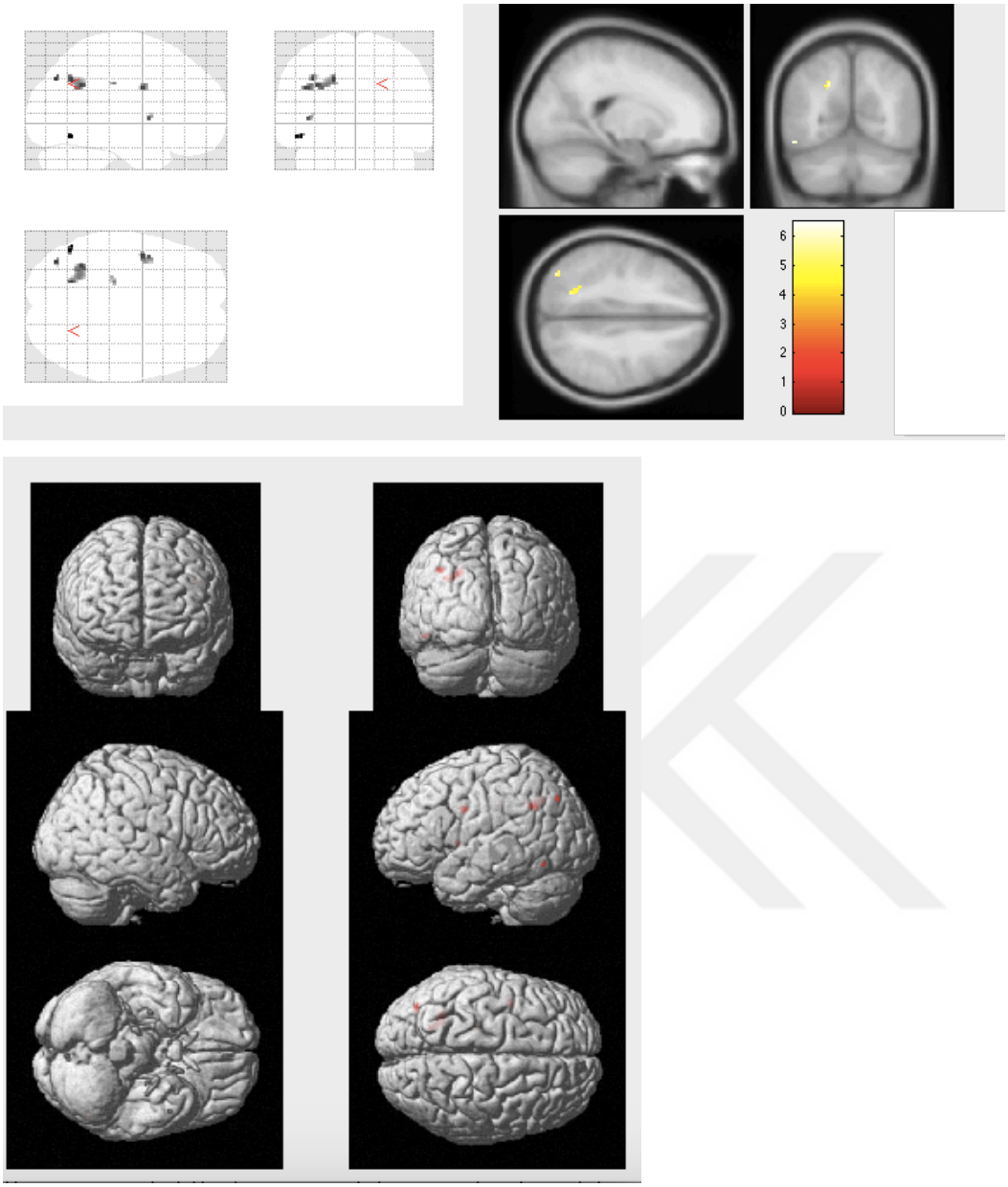
| Kontrast | Küme (voksel sayısı) | MNI tepe koordinatları (x, y, z) | Küme düzeyinde *p* (FWE düzeltilmiş) |
|---|---|---|---|
| **Progesteron (+)*** | 90 | 20, -62, 38 | **0,027** |

*Progesteron (+): Progesteron düzeyleri ile sol FPA bağlantısallığı arasındaki pozitif anlamlı ilişkiyi göstermektedir.

**Tablo 4-18: Kontrol grubunda foliküler faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile vODA bağlantısallığı arasındaki ilişkiler, çoklu regresyon analizi bulgusu**

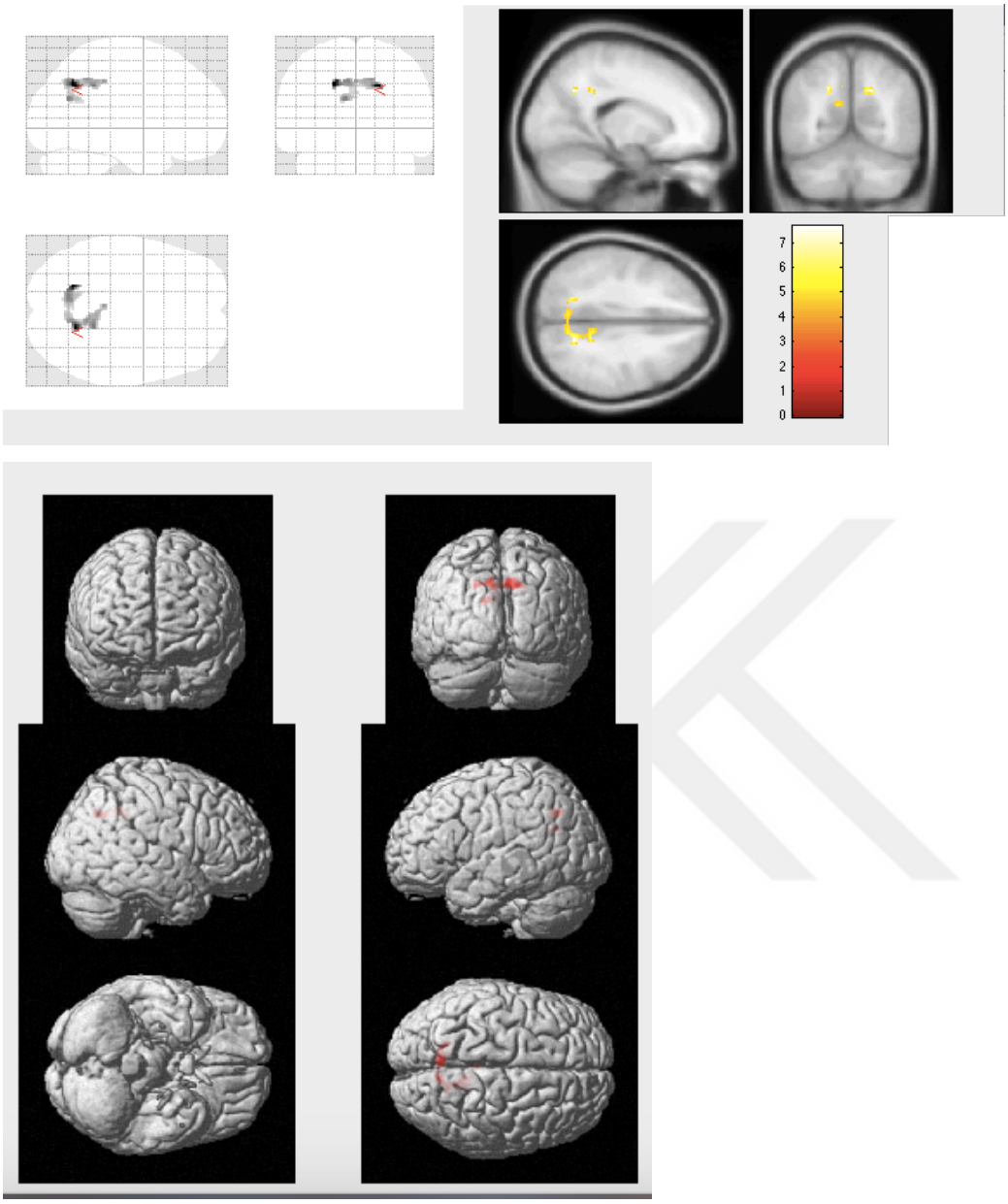
| Kontrast | Küme (voksel sayısı) | MNI tepe koordinatları (x, y, z) | Küme düzeyinde *p* (FWE düzeltilmiş) |
|---|---|---|---|
| **Progesteron (+)*** | 344 | 18, -60, 36 | **0,000** |
| | 44 | -38, -76, 38 | **0,043** |

*Progesteron (+): Progesteron düzeyleri ile vODA bağlantısallığı arasındaki pozitif anlamlı ilişkileri göstermektedir.



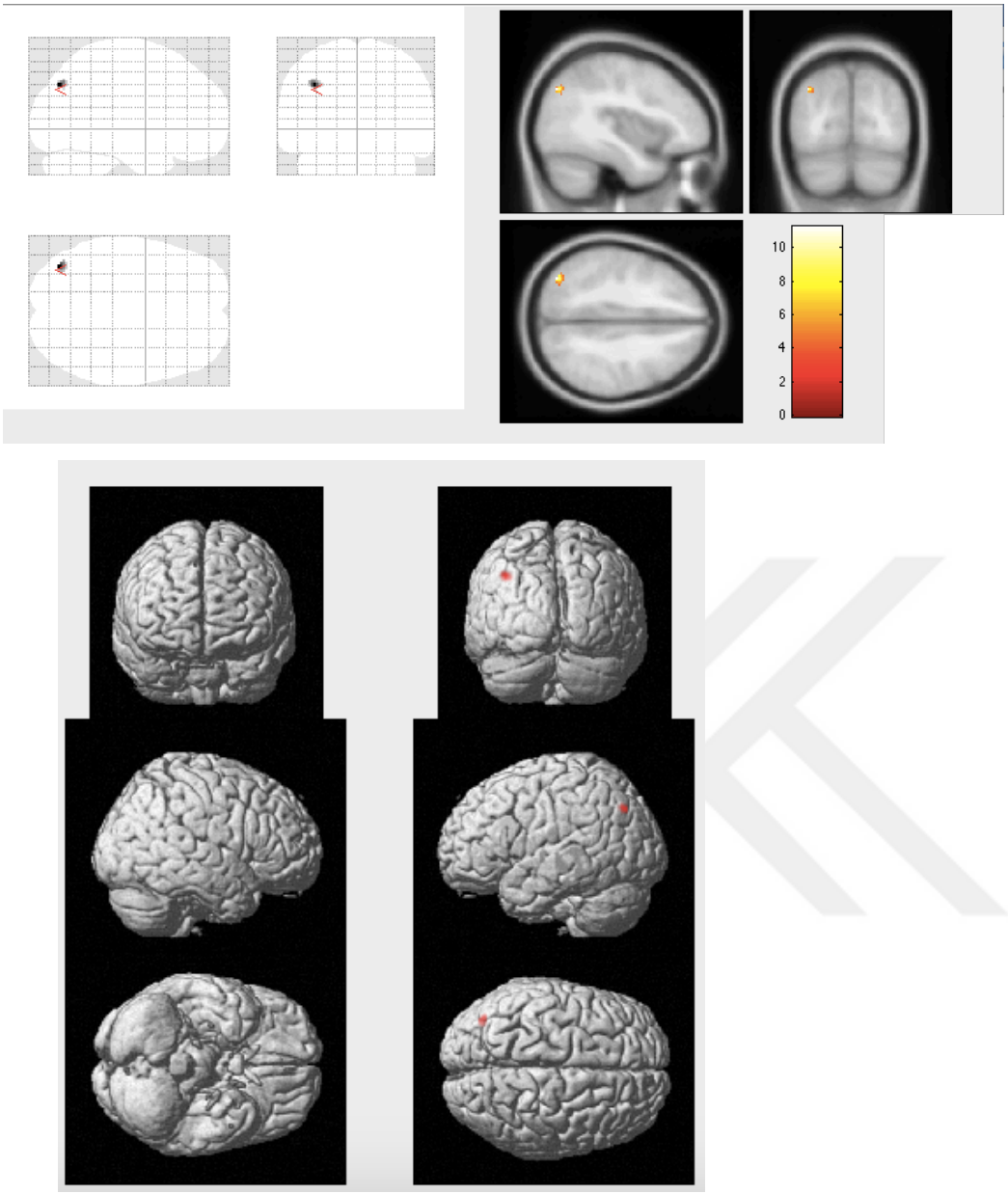

**Şekil 4-25: Çoklu regresyon analizi bulgusu.**

Kontrol grubunda foliküler faz sırasında; progesteron düzeyleri ile sol frontoparietal ağ bileşeninde parietal lob, preküneus, küneus bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallık arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki (küme düzeyinde düzeltilmiş FWE p<0,05). Anlamlı düzeydeki ilişki MNI152 T1 (2mm) standart imgesi üzerinde gösterildi (MNI tepe koordinatları 20, -62, 38; küme hacmi = 90).




**Şekil 4-26: Çoklu regresyon analizi bulgusu.**

Kontrol grubunda foliküler faz sırasında; progesteron düzeyleri ile ventral olağan durum ağı bileşeninde sağ ve sol prekünes, parietal lob, Brodmann'ın 31. alanı, limbik lob, singulat girus, Brodmann'ın 7. alanı ve oksipital lob bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallık arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı ilişki (küme düzeyinde düzeltilmiş FWE p≤0,001). Anlamlı düzeydeki ilişki MNI152 T1 (2mm) standart imgesi üzerinde gösterildi (MNI tepe koordinatları 18, -60, 36 küme hacmi = 344).




**Şekil 4-27: Çoklu regresyon analizi bulgusu.**

Kontrol grubunda foliküler faz sırasında; progesteron düzeyleri ile ventral olağan durum ağı bileşeninde sol parietal lob, preküneus, sol, medial oksipital lob, Brodmann'ın 19. alanı, sol angülar girus bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallık arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki (küme düzeyinde düzeltilmiş FWE $p<0,05$). Anlamlı düzeydeki ilişki MNI152 T1 (2mm) standart imgesi üzerinde gösterildi (MNI tepe koordinatları -38, -76, 38 küme hacmi = 44).

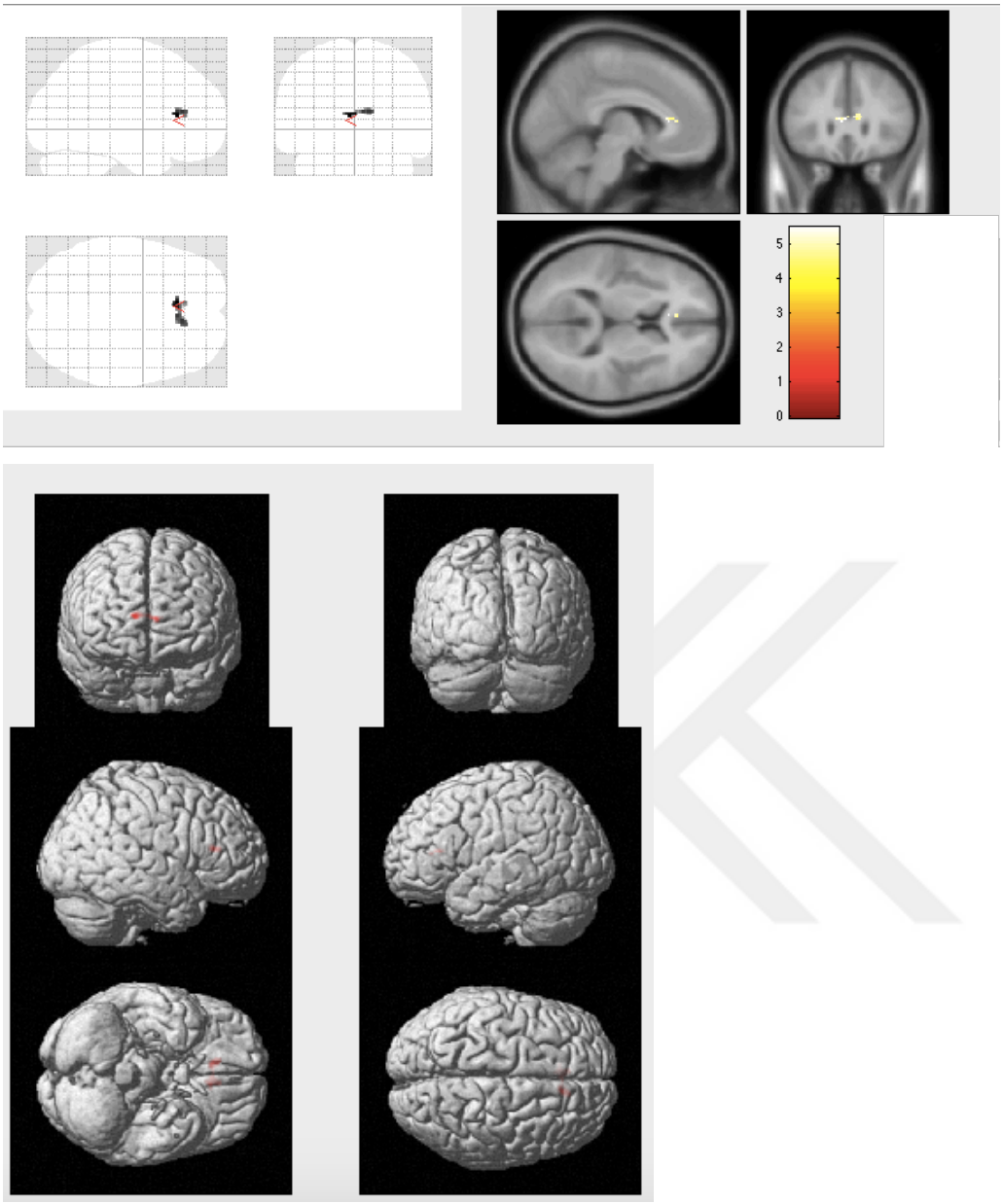
Kontrol grubunda luteal faz FSH, LH, östrojen ve progesteron düzeyleri ile bu sıradaki İBA bileşenlerinin temsil ettiği bağlantısallıklar arasındaki ilişkilerin incelendiği çoklu regresyon analizi sonucunda;

- Progesteron düzeyleri, YKA bileşeninde limbik lob (42 voksel), anterior singulat (31 voksel), sağ anterior singulum (21 voksel), Brodmann'ın 24. alanı (10 voksel) bölgelerini içeren bağlantısallıkla 53 voksellik bir kümede (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p<0,05$) (Tablo 4.19) (Şekil 4.28) ve frontal lob (41 voksel), süperior frontal girus (41 voksel), sağ medial frontal korteks bölgelerini içeren bağlantısallıkla 41 voksellik bir kümede (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p<0,05$) (Tablo 4.19) (Şekil 4.29) negatif yönde anlamlı düzeyde ilişkili bulundu.
- Luteal faz sırasında, hormon düzeyleri ile diğer İBA bileşenlerinin bağlantısallıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki görülmedi (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p>0,05$).

**Tablo 4-19: Kontrol grubunda luteal faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile YKA bağlantısallığı arasındaki ilişkiler, çoklu regresyon analizi bulgusu**

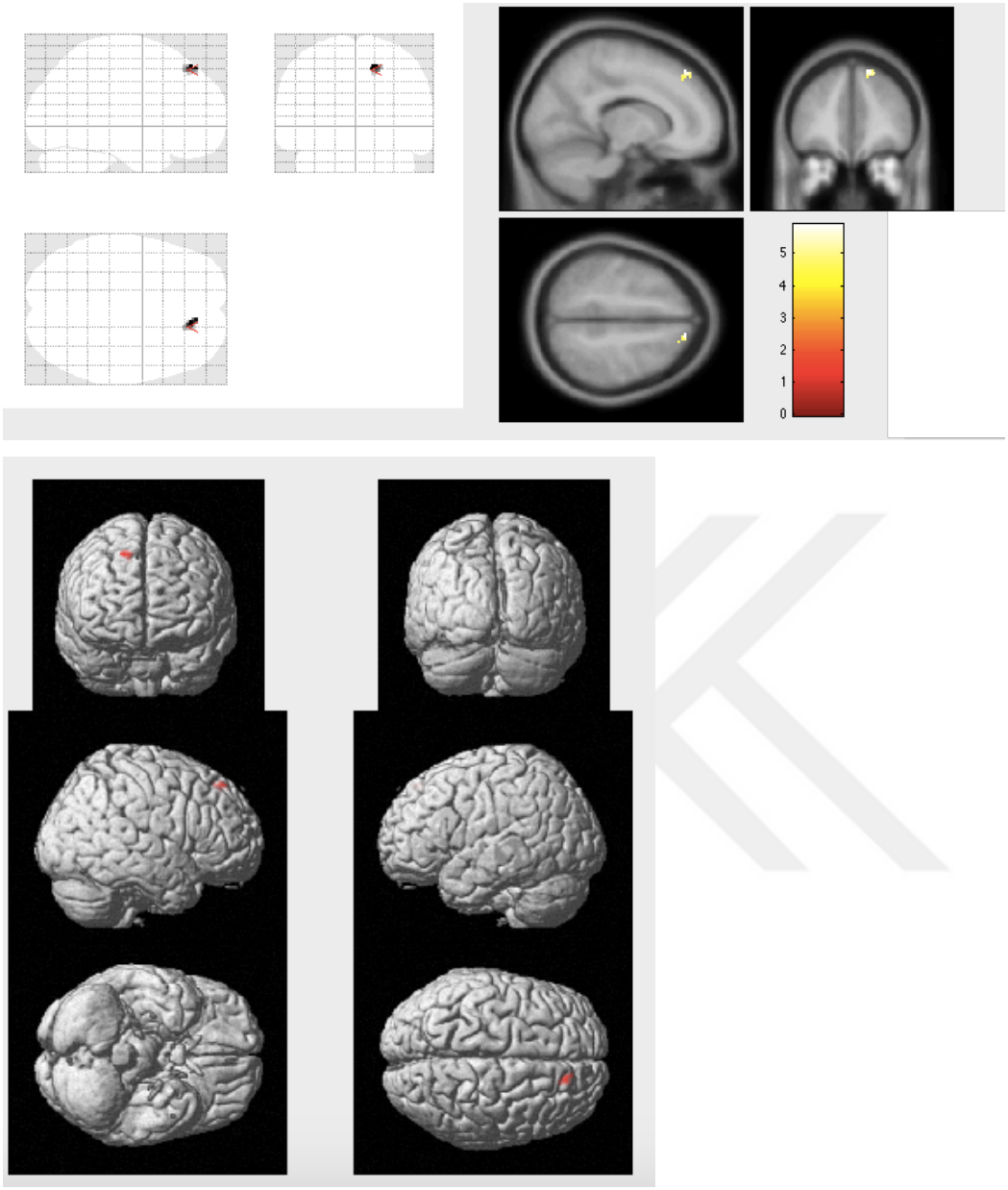
| Kontrast | Küme (voksel sayısı) | MNI tepe koordinatları (x, y, z) | Küme düzeyinde *p* (FWE düzeltilmiş) |
|---|---|---|---|
| **Progesteron (-)*** | 53 | -6, 28 10 | **0,020** |
| | 41 | 14, 40, 52 | **0,043** |

*Progesteron (-): Progesteron düzeyleri ile YKA bağlantısallığı arasındaki negatif anlamlı ilişkileri göstermektedir.




**Şekil 4-28: Çoklu regresyon analizi bulgusu.**

Kontrol grubunda luteal faz sırasında; progesteron düzeyleri ile yürütücü kontrol ağı bileşeninde limbik lob, anterior singulat, sağ anterior singulum, Brodmann'ın 24. alanı bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallık arasında negatif yönde anlamlı düzeyde ilişki (küme düzeyinde düzeltilmiş FWE $p<0,05$). Anlamlı düzeydeki ilişki MNI152 T1 (2mm) standart imgesi üzerinde gösterildi (MNI tepe koordinatları -6, 28, 10 küme hacmi = 53).




**Şekil 4-29: Çoklu regresyon analizi bulgusu.**

Kontrol grubunda luteal faz sırasında; progesteron düzeyleri ile yürütücü kontrol ağ bileşeninde frontal lob, süperior frontal girus, sağ, medial frontal korteks bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallık arasında negatif yönde anlamlı düzeyde ilişki (küme düzeyinde düzeltilmiş FWE $p<0,05$). Anlamlı düzeydeki ilişki MNI152 T1 (2mm) standart imgesi üzerinde gösterildi (MNI tepe koordinatları 14, 40, 52 küme hacmi = 41).

#### 4.3.2.5. Hasta Grubunda Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Klinik Ölçek Puanları ile Dinlenim Durumu İBA'larının İşlevsel Bağlantısallığı Arasındaki Korelasyonlar

Faz ayrımı yapılmaksızın klinik ölçek puanlarının beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı ile ilişkilerinin incelendiği çoklu regresyon analizi sonucunda, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmadı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p>0,05$).

Foliküler faz sırasında değerlendirilen KPDÖ-pozitif ve KPDÖ-negatif semptom, KGİ, İGD ve CŞDÖ puanları ile bu sıradaki İBA bileşenlerinin temsil ettiği bağlantısallıklar arasındaki ilişkilerin incelendiği çoklu regresyon analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmadı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p>0,05$).

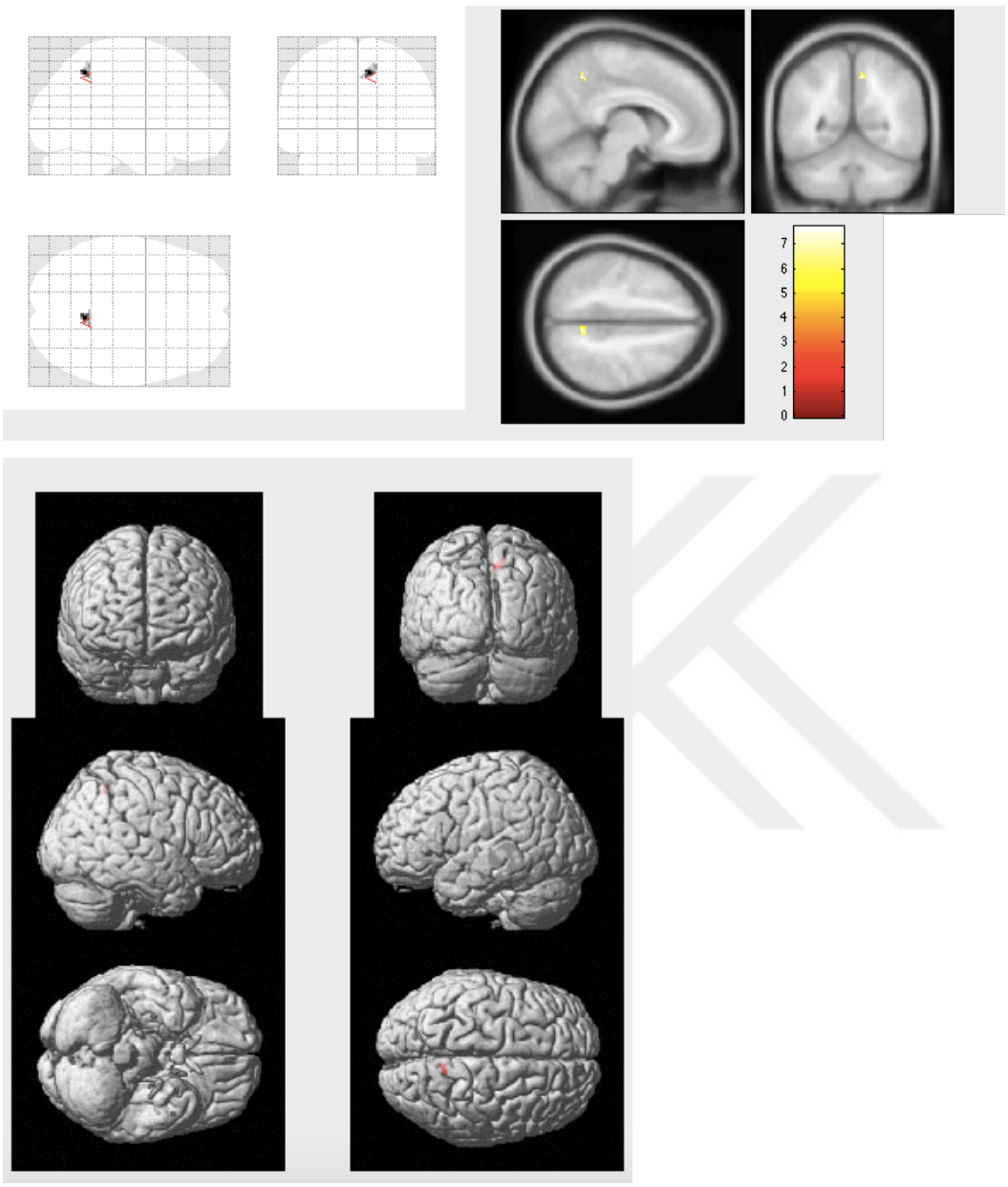
Luteal faz sırasında değerlendirilen KPDÖ-pozitif ve KPDÖ-negatif semptom, KGİ, İGD ve CŞDÖ puanları ile bu sıradaki İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklar arasındaki ilişkilerin incelendiği çoklu regresyon analizi sonucunda;

- Negatif belirtilerin (KPDÖ-negatif semptom alt ölçek puanı) şiddeti, PA bileşeninde sağ parietal lob (30 voksel), preküneus (30 voksel), Brodmann'ın 7. alanını (19 voksel) bölgelerini içeren bağlantısallıkla 30 voksellik bir kümede (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p<0,05$) pozitif yönde anlamlı düzeyde (Tablo 4.20) (Şekil 4.30),
- İşlevsellik düzeyleri (İGD puanı), benzer şekilde PA bileşeninde aynı bölgelerin işlevsel bağlantısallığıyla 52 voksellik bir kümede (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p<0,001$) (Tablo 4.21) (Şekil 4.31) pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişkili bulundu.

**Tablo 4-20: Hasta grubunda luteal faz KPDÖ-negatif alt ölçek puanları ile PA bağlantısallığı arasındaki ilişki, çoklu regresyon analizi bulgusu**

| Kontrast | Küme (voksel sayısı) | MNI tepe koordinatları (x, y, z) | Küme düzeyinde *p* (FWE düzeltilmiş) |
|---|---|---|---|
| **KPDÖ-negatif (+)** | 30 | 8, -54, 48 | **0,024** |

*KPDÖ-negatif(+): KPDÖ-negatif alt ölçek puanları ile PA bağlantısallığı arasındaki pozitif anlamlı ilişkiyi göstermektedir.



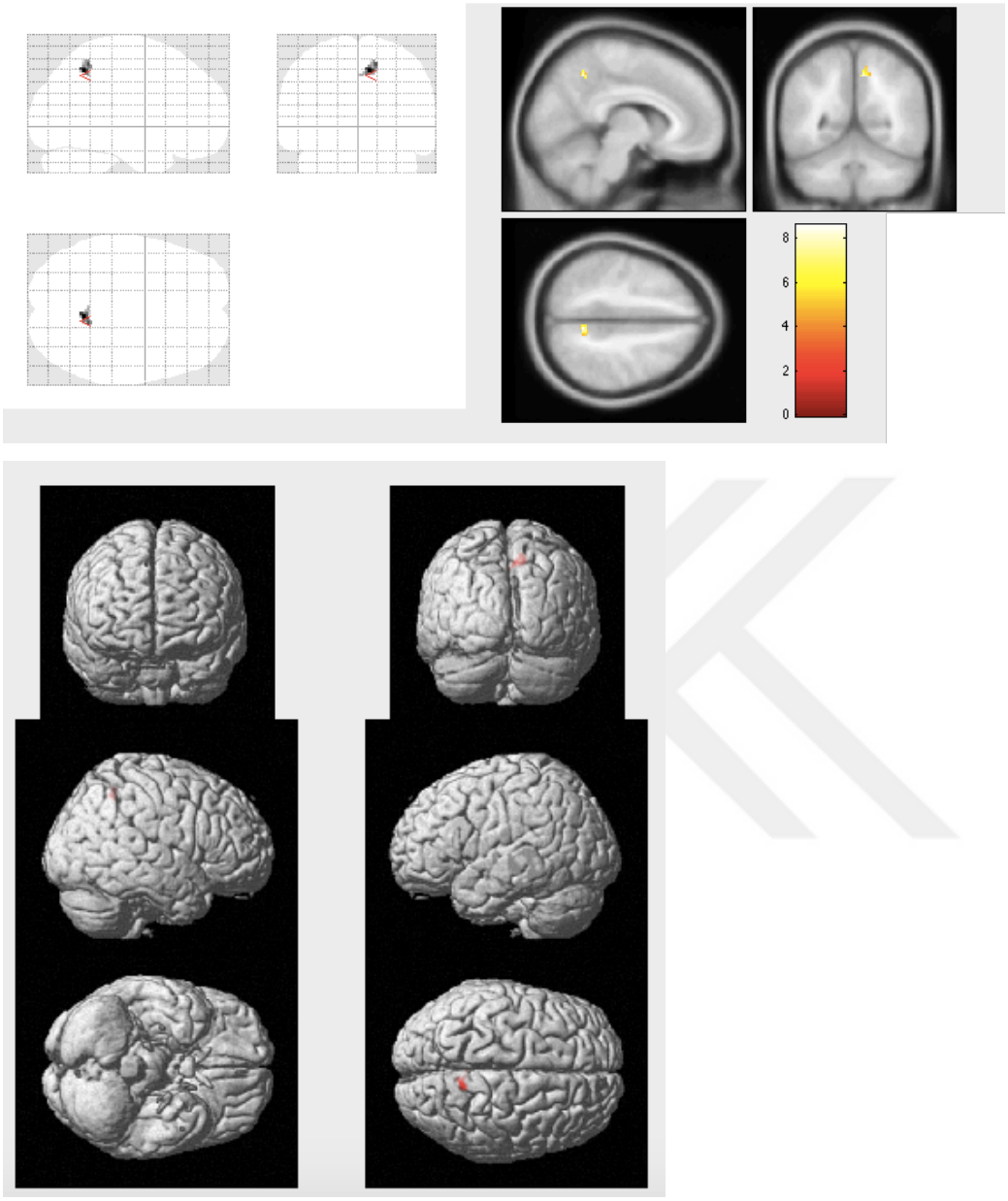

**Şekil 4-30: Çoklu regresyon analizi bulgusu.**

Hasta grubunda luteal faz sırasında; negatif semptomların şiddeti ile parietal ağ bileşeninde sağ parietal lob, preküneus, Brodmann'ın 7. alanı bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallık arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki (küme düzeyinde düzeltilmiş FWE $p<0,05$). Anlamlı düzeydeki ilişki MNI152 T1 (2mm) standart imgesi üzerinde gösterildi (MNI tepe koordinatları 8, -54, 48 küme hacmi = 30).

**Tablo 4-21: Hasta grubunda luteal faz İGD puanları ile PA bağlantısallığı arasındaki ilişki, çoklu regresyon analizi bulgusu**

| Kontrast | Küme (voksel sayısı) | MNI tepe koordinatları (x, y, z) | Küme düzeyinde *p* (FWE düzeltilmiş) |
|---|---|---|---|
| **İGD (+)*** | 52 | 8, -54 48 | **0,008** |

*İGD (+): İGD ölçek puanları ile PA bağlantısallığı arasındaki pozitif anlamlı ilişkiyi göstermektedir.




**Şekil 4-31: Çoklu regresyon analizi bulgusu.**

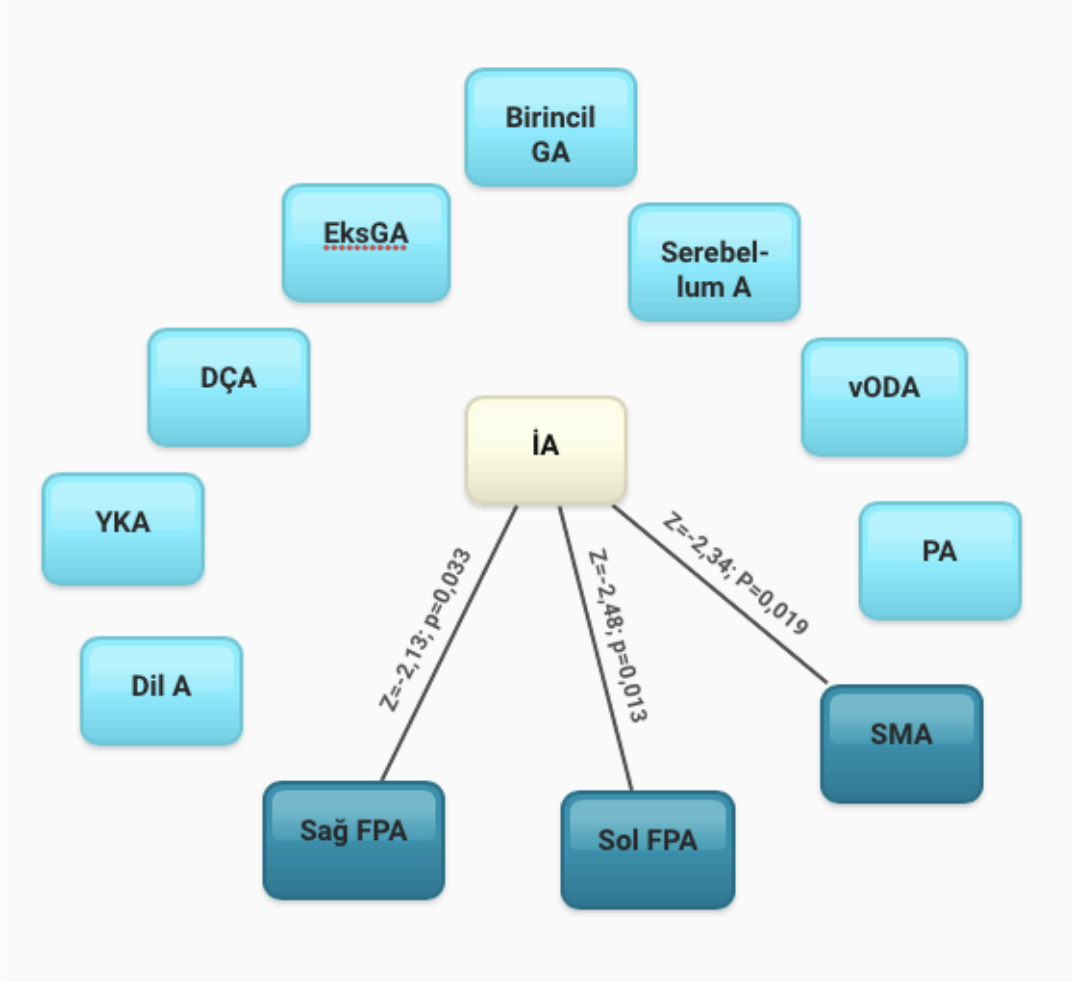
Hasta grubunda luteal faz sırasında; işlevsellik düzeyleri ile parietal ağ bileşeninde sağ parietal lob, preküneus, Brodmann'ın 7. alan bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallık arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki (küme düzeyinde düzeltilmiş FWE p<0,01). Anlamlı düzeydeki ilişki MNI152 T1 (2mm) standart imgesi üzerinde gösterildi (MNI tepe koordinatları 8, -54, 48 küme hacmi = 52).

### 4.3.3. İşlevsel Ağ Bağlantısallığı (FNC) Analizinden Elde Edilen Bulgular

FNC arayüzü aracılığı ile hasta ve kontrol gruplarındaki her bir katılımcının her bir fazı için İBA bileşenleri arasındaki korelasyonlar hesaplandı. Bunun sonucunda her bir katılımcının her bir fazı için ikili İBA bileşeni ilişkisini gösteren 66 "r" değeri elde edildi. Ardından bu "r" değerleri "Z" değerlerine dönüştürülerek SPSS 21 ortamına aktarıldı. Burada ilişkili İBA bileşenleri arasındaki işlevsel bağlantısallığın her bir grup içinde fazlar arası; her bir faz içinde ise gruplar arası istatistiksel karşılatırılmaları ayrı ayrı yürütüldü. Örneklem sayısının küçük olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırmalarda nonparametrik testler kullanıldı.

#### 4.3.3.1. Faza Göre İşlevsel Ağ Bağlantısallığı

Hasta ve kontrol gruplarında birbiriyle ilişkili içsel bağlantı ağları arasındaki işlevsel bağlantısallığın fazlar arası değişimi nonparametrik "Wilcoxon" testi ile incelendi. Bunun sonucunda hastalarda, faza göre işlevsel bağlantısallıkları anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen ilişkili İBA bileşenleri Şekil 4.32 ve Tablo 4.22'de gösterildi. Kontrol grubunda ise, ilişkili İBA bileşenleri arasındaki bağlantısallıkların faza göre anlamlı düzeyde farklılaşmadığı görüldü ($p>0,05$).




**Şekil 4-32: Hasta grubunda fazlar arası işlevsel ağ bağlantısallığı.**

Sol FPA: Sol Frontoparietal Ağ, Sağ FPA: Sağ Frontoparietal Ağ, YKA: Yürütücü Kontrol Ağı, İA: İşitsel Ağ, EksGA: Ekstrastriat Görsel Ağ, DÇA: Dikkat Çekerlik Ağı, Birincil GA: Birincil Görsel Ağ, SMA: Somatomotor Ağ, PA: Parietal ağ, vODA: ventral Olağan Durum Ağı. Hasta grubunda Sol FPA-İA, sağ FPA-İA, İA-SMA arasındaki bağlantısallıkların faza göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaştığı görüldü ($p<0,05$). İstatistiksel karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmadı.

Hasta grubunda faza göre aralarındaki işlevsel bağlantısallığın anlamlı düzeyde değiştiği ikili ilişkili İBA bileşenlerinden merkez İBA bileşeni beyaz renk; merkez bileşenin ilişkili olduğu diğer İBA bileşenleri koyu mavi renk; diğer İBA bileşenleri ise açık mavi renk ile gösterildi.

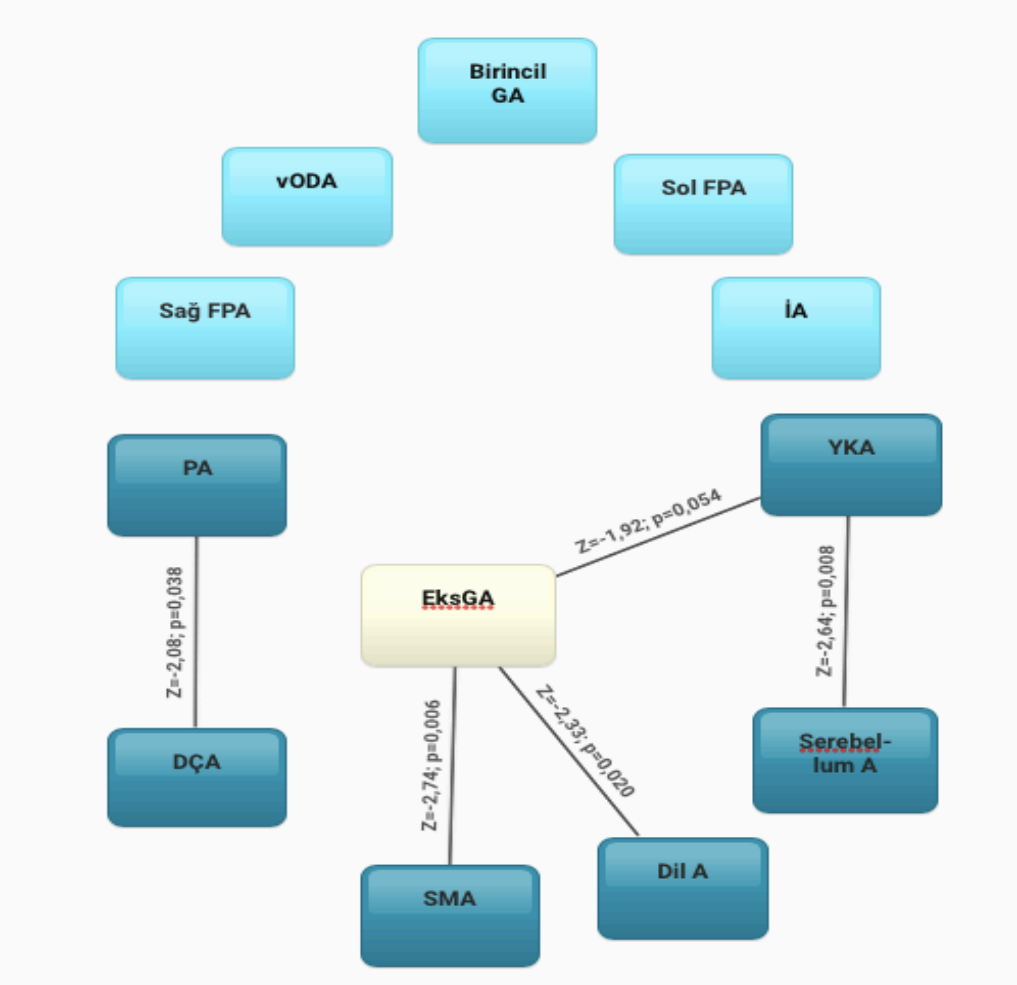
**Tablo 4-22: Hasta grubunda fazlar arası işlevsel bağlantısallığı anlamlı düzeyde farklılaşan ilişkili İBA bileşenlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ve Wilcoxon test sonuçları**

| İlişkili İBA | | Hasta (Ort± SS) | Z | p |
|---|---|---|---|---|
| **Sol FPA-İA** | **Foliküler** | 0,02 ± 0,36 | -2,48 | **0,013*** |
| **Sol FPA-İA** | **Luteal** | -0,30 ± 0,17 | | |
| **Sağ FPA-İA** | **Foliküler** | -0,07 ± 0,20 | -2,13 | **0,033*** |
| **Sağ FPA-İA** | **Luteal** | -0,21 ± 0,20 | | |
| **İA-SMA** | **Foliküler** | 0,17 ± 0,31 | -2,34 | **0,019*** |
| **İA-SMA** | **Luteal** | -0,03 ± 0,25 | | |

***p<0,05**

### 4.3.3.2. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Gruba Göre İşlevsel Ağ Bağlantısallığı

Foliküler ve luteal fazlarda ilişkili içsel bağlantı ağları arasındaki işlevsel bağlantısallığın hasta ve kontrol grupları arasındaki değişimi nonparametrik "Mann Whitney U" testi ile incelendi. Bunun sonucunda, foliküler fazda gruplar arasında işlevsel bağlantısallıkları anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen ilişkili İBA bileşenleri Şekil 4.33 ve Tablo 4.23; luteal fazda gruplar arası işlevsel ağ bağlantısallığına dair bulgular ise Şekil 4.34 ve Tablo 4.24'te verildi.




**Şekil 4-33: Foliküler faz sırasında gruplar arası işlevsel ağ bağlantısallığı.**

Sol FPA: Sol Frontoparietal Ağ, Sağ FPA: Sağ Frontoparietal Ağ, YKA: Yürütücü Kontrol Ağı, İA: İşitsel Ağ, EksGA: Ekstrastriat Görsel Ağ, DÇA: Dikkat Çekerlik Ağı, Birincil GA: Birincil Görsel Ağ, SMA: Somatomotor Ağ, PA: Parietal Ağ, vODA: ventral Olağan Durum Ağı. Foliküler faz sırasında EksGA-SMA (p=0,01), YKA-Serebellum ağı (p=0,01), EksGA-Dil ağı (p<0,05), DÇA-PA (p<0,05), YKA-EksGA (p=0,05) arasındaki bağlantısallıkların gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaştığı görüldü. İstatistiksel karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmadı.

Foliküler faz sırasında gruba göre aralarındaki işlevsel bağlantısallığın anlamlı düzeyde değiştiği merkez İBA bileşeni beyaz renk; diğer İBA bileşenleri koyu mavi renk; anlamlı düzeyde değişmeyen İBA bileşenleri ise açık mavi renk ile gösterildi.

**Tablo 4-23: Foliküler fazda gruplar arası işlevsel bağlantısallığı anlamlı düzeyde farklılaşan ilişkili İBA bileşenlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile Mann Whitney U test sonuçları**

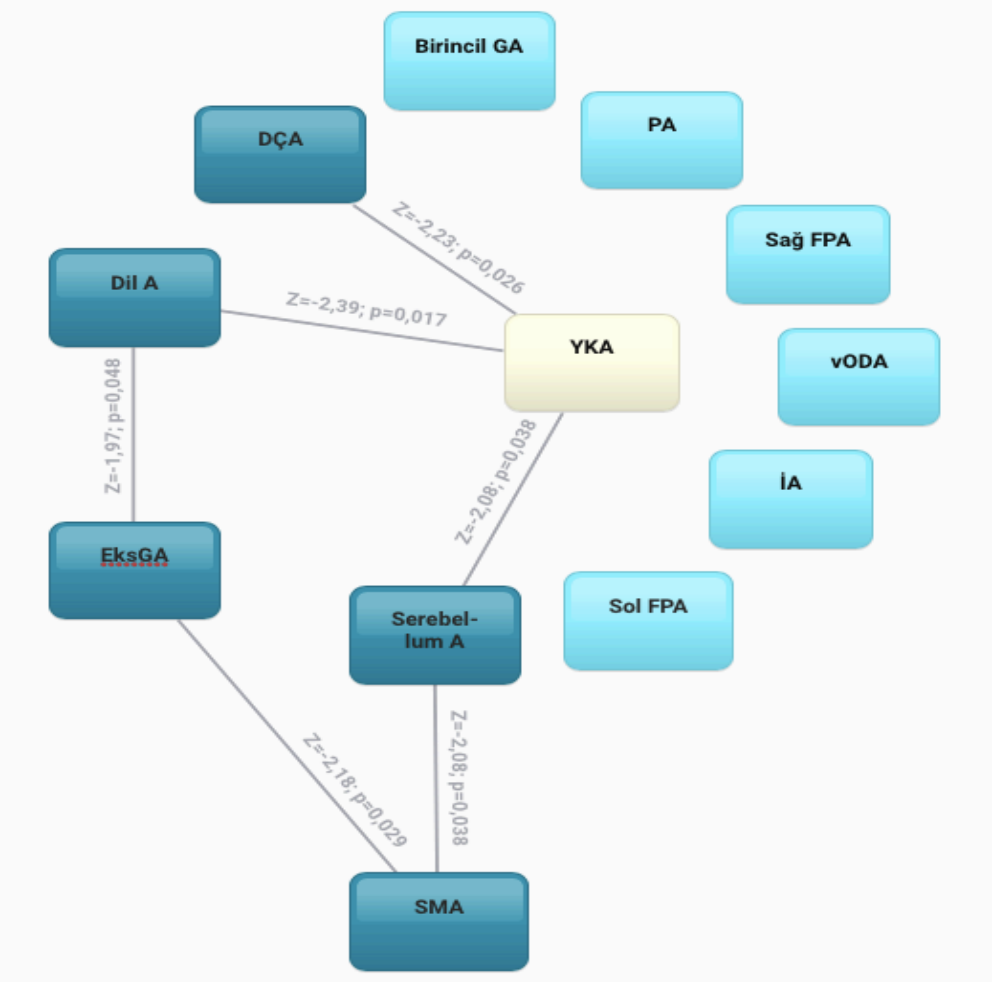
| İlişkili İBA | Hasta (Ort ± SS) | Kontrol (Ort ± SS) | Z | p |
|---|---|---|---|---|
| **EksGA-SMA** | 0,21 ± 0,31 | 0,43 ± 0,21 | -2,74 | **0,006**** |
| **YKA-Serebellum A** | -0,30 ± 0,39 | 0,00 ± 0,22 | -2,64 | **0,008**** |
| **EksGA-Dil A** | -0,21 ± 0,30 | 0,11 ± 0,39 | -2,33 | **0,020*** |
| **DÇA-PA** | -0,48 ± 0,19 | -0,23 ± 0,31 | -2,08 | **0,038*** |
| **YKA-EksGA** | -0,41 ± 0,16 | -0,21 ± 0,28 | -1,92 | **0,054*** |

***p≤0,05, ** p≤0,01**

**Tablo 4-24: Luteal fazda gruplar arası işlevsel bağlantısallığı anlamlı düzeyde farklılaşan ilişkili İBA bileşenlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile Mann Whitney U test sonuçları**

| İlişkili İBA | Hasta (Ort ± SS) | Kontrol (Ort ± SS) | Z | p |
|---|---|---|---|---|
| **YKA-DÇA** | 0,27 ± 0,34 | 0,43 ± 0,22 | -2,23 | **0,026*** |
| **YKA-Serebellum A** | -0,22 ± 0,25 | 0,01 ± 0,24 | -2,08 | **0,038*** |
| **YKA-Dil A** | 0,61 ± 0,17 | 0,42 ± 0,16 | -2,39 | **0,017*** |
| **EksGA-SMA** | 0,10 ± 0,37 | 0,36 ± 0,21 | -2,18 | **0,029*** |
| **EksGA-Dil A** | -0,09 ± 0,34 | 0,16 ± 0,33 | -1,97 | **0,048*** |
| **Serebellum-SMA** | 0,22 ± 0,30 | -0,03 ± 0,36 | -2,08 | **0,038*** |

***p≤0,05**




**Şekil 4-34: Luteal faz sırasında gruplar arası işlevsel ağ bağlantısallığı.**

Sol FPA: Sol frontoparietal Ağ, Sağ FPA: Sağ frontoparietal Ağ, YKA: Yürütücü Kontrol Ağı, İA: İşitsel Ağ, EksGA: Ekstrastriat Görsel Ağ, DÇA: Dikkat Çekerlik Ağı, Birincil GA: Birincil Görsel Ağ, SMA: Somatomotor Ağ, PA: Parietal Ağ, vODA: ventral Olağan Durum Ağı. Luteal faz sırasında YKA-DÇA ($p<0,05$), YKA-Serebellum ağı ($p < 0,05$), YKA-Dil ağı ($p<0,05$), EksGA-SMA ($p<0,05$), EksGA-Dil ağı ($p=0,05$), Serebellum ağı-SMA ($p<0,05$) arasındaki bağlantısallıkların gruba göre anlamlı düzeyde farklılaştığı görüldü. İstatistiksel karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmadı.

Luteal faz sırasında gruba göre aralarındaki işlevsel bağlantısallıkları anlamlı düzeyde değişen merkez İBA bileşeni beyaz renk; diğer İBA bileşenleri koyu mavi renk; anlamlı düzeyde değişmeyen İBA bileşenleri ise açık mavi renk ile gösterildi.

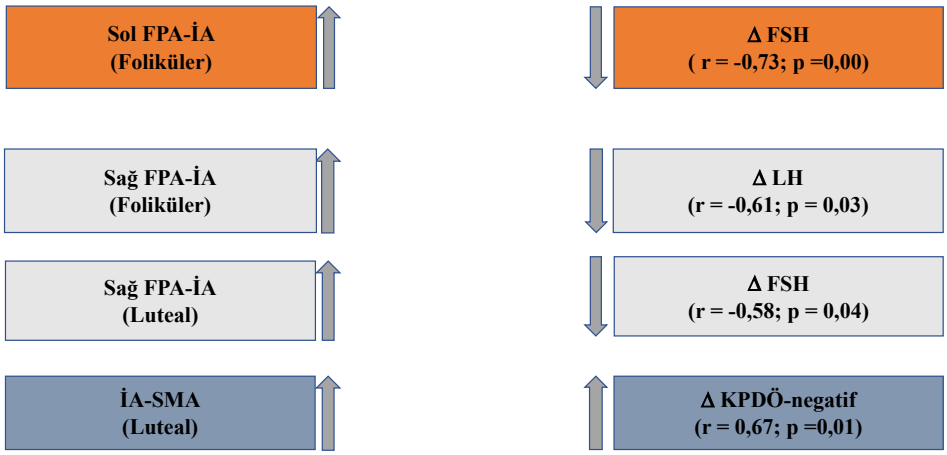
#### 4.3.3.3. Hasta Grubunda Faza Göre İşlevsel Ağ Bağlantısallığı Bulguları ile Hormon Düzeyleri ve Klinik Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyon Sonuçları

Hasta grubunda fazlar arası işlevsel bağlantısallıkları anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen ($p<0,05$) ilişkili İBA bileşenlerinin, hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanlarının fazlar arası farklarıyla ilişkileri nonparametrik "Spearman korelasyon" analizi ile incelendi. Bu doğrultuda Spearman korelasyon analizine, foliküler ve luteal fazlara ait sol FPA-İA, sağ FPA-İA, İA-SMA ilişkili İBA bileşenlerinin Z değerleri ile ΔFSH, ΔLH, Δöstrojen, Δprogesteron, Δprolaktin ve ΔİGD, ΔKPDÖ-pozitif semptom, ΔKPDÖ-negatif semptom ve ΔCŞDÖ değerleri alındı. Spearman korelasyon analizinden elde edilen sonuçlar Tablo 4.25'te verildi. Ayrıca anlamlı düzeydeki korelasyon bulguları Şekil 4.35'te gösterildi**.**

**Tablo 4-25: Hasta grubunda faza göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasındaki Spearman korelasyon (r) değerleri ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri**

| **FOLİKÜLER** | | | |
|---|---|---|---|
| **ΔHormon Düzeyleri Klinik Ölçek Puanları** | **Sol FPA-İA** | **Sağ FPA-İA** | **İA-SMA** |
| **ΔFSH** | **-0, 73 **** | -0,43 | -0,48 |
| **ΔLH** | -0,30 | **-0,61*** | -0,38 |
| **ΔÖstrojen** | 0,20 | -0,03 | 0,05 |
| **ΔProgesteron** | 0,38 | 0,36 | 0,26 |
| **ΔProlaktin** | -0,04 | -0,09 | -0,14 |
| **ΔİGD** | -0,16 | 0,07 | 0,25 |
| **ΔKPDÖ-pozitif** | 0,13 | 0,12 | -0,50 |
| **ΔKPDÖ-negatif** | 0,04 | -0,04 | **0,67*** |
| **ΔCŞDÖ** | 0,17 | 0,11 | -0,13 |
| **LUTEAL** | | | |
| | **Sol FPA-İA** | **Sağ FPA-İA** | **İA-SMA** |
| **ΔFSH** | 0,14 | **-0,58*** | 0,32 |
| **ΔLH** | 0,14 | -0,07 | 0,38 |
| **ΔÖstrojen** | 0,16 | 0,45 | -0,22 |
| **ΔProgesteron** | -0,34 | 0,05 | -0,38 |
| **ΔProlaktin** | 0,35 | 0,26 | 0,13 |
| **ΔİGD** | 0,14 | 0,27 | 0,32 |
| **ΔKPDÖ-pozitif** | -0,06 | -0,02 | 0,23 |
| **ΔKPDÖ-negatif** | -0,37 | 0,15 | 0,26 |
| **ΔCŞDÖ** | 0,01 | 0,30 | -0,27 |

***p<0,05, p<0,01.**




**Şekil 4-35: Hasta grubunda faza göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasında anlamlı düzeydeki pozitif ve negatif korelasyonlar.**

Hasta grubunda fazlar arası bağlantısallıkları anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen foliküler faza ait sol FPA-İA ile ΔFSH düzeyleri ($p<0,01$); foliküler faza ait sağ FPA-İA ilişkisiyle ΔLH düzeyleri ($p<0,05$); luteal faza ait sağ FPA-İA ilişkisi ile ΔFSH düzeyleri ($p<0,05$) arasında negatif yönde anlamlı düzeyde ilişkiler; İA-SMA ilişkisi ile ΔKPDÖ-negatif semptom alt ölçek puanı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki ($p<0,05$).

#### 4.3.3.4. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Gruba Göre İşlevsel Ağ Bağlantısallığı Bulguları ile Hormon Düzeyleri ve Klinik Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyon Sonuçları

Foliküler ve luteal fazlarda gruplar arası işlevsel bağlantısallıkları anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen ($p<0,05$) ilişkili İBA bileşenlerinin, hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanlarının fazlar arası farklarıyla ilişkileri nonparametrik "Spearman korelasyon" analizi ile incelendi.

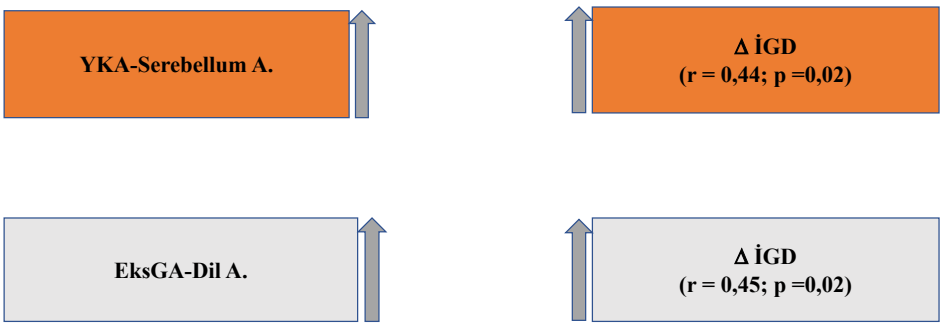
Bu doğrultuda Spearman korelasyon analizine; katılımcıların foliküler fazda bağlantısallıkları gruba göre anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen EksGA-SMA, YKA-Serebellum A, EksGA-Dil A, DÇA-PA, YKA-EksGA ilişkili İBA bileşenlerine ait Z değerleri ile ΔFSH, ΔLH, Δöstrojen, Δprogesteron ve ΔİGD, ΔCŞDÖ değerleri alındı. Spearman korelasyon analizinden elde edilen sonuçlar Tablo 4.26'da verildi. Ayrıca anlamlı düzeydeki korelasyon bulguları Şekil 4.36'da gösterildi.

Luteal faz için Spearman korelasyon analizine; katılımcıların luteal fazda bağlantısallıkları gruba göre anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen YKA-DÇA, YKA-Serebellum A, YKA-Dil A, EksGA-SMA, EksGA-Dil A, Serebellum A-SMA ilişkili İBA bileşenlerine ait Z değerleri ile ΔFSH, ΔLH, Δöstrojen, Δprogesteron ve ΔİGD, ΔCŞDÖ değerleri alındı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.27'de gösterildi. Ayrıca anlamlı düzeydeki korelasyon bulguları Şekil 4.37'de verildi.

**Tablo 4-26: Foliküler fazda gruba göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasındaki Spearman korelasyon (r) değerleri ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri**

| **ΔHormon Düzeyleri Klinik Ölçek Puanları** | **EksGA-SMA** | **YKA-Serebel-lumA.** | **EksGA-Dil A.** | **DÇA-PA** | **YKA-EksGA** |
|---|---|---|---|---|---|
| **ΔFSH** | 0,27 | 0,30 | 0,15 | -0,00 | 0,05 |
| **ΔLH** | 0,25 | 0,34 | -0,02 | -0,13 | -0,08 |
| **ΔÖstrojen** | 0,12 | -0,08 | 0,08 | -0,08 | -0,02 |
| **ΔProgesteron** | 0,05 | -0,22 | 0,07 | 0,25 | 0,16 |
| **ΔİGD** | 0,31 | **0,44*** | **0,45*** | 0,17 | 0,27 |
| **ΔCŞDÖ** | -0,19 | -0,02 | -0,04 | -0,09 | -0,02 |

***p<0,05.**



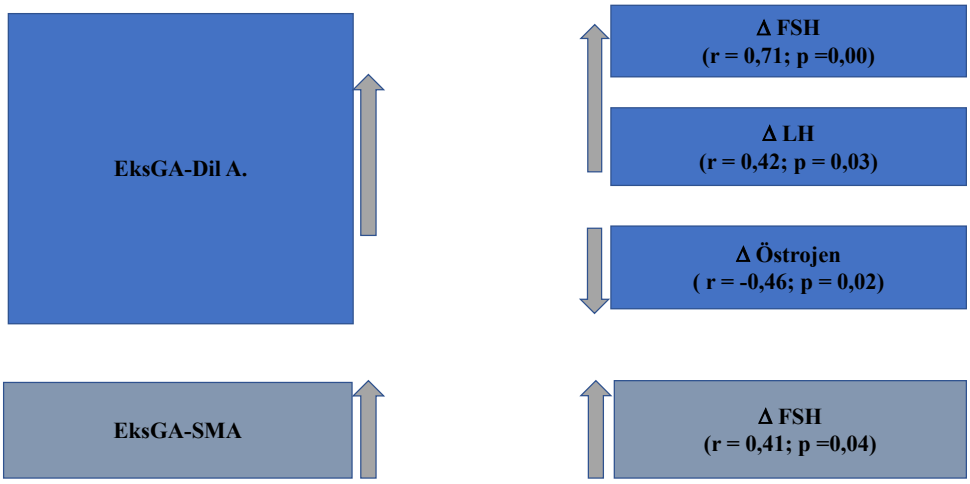

**Şekil 4-36: Foliküler fazda gruba göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasında anlamlı düzeydeki pozitif ve negatif korelasyonlar.**

Foliküler faz sırasında bağlantısallıkları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaştığı saptanan YKA-Serebellum A ilişkisi ile ΔİGD puanı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ($p<0,05$); EksGA-Dil A ilişkisi ile ΔİGD puanı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ($p<0,05$) ilişkiler.

**Tablo 4-27: Luteal fazda gruba göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasındaki Spearman korelasyon (r) değerleri ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri**

| **ΔHormon Düzeyleri Ölçek Puanları** | **YKA-DÇA** | **YKA-Serebellum** | **YKA-Dil A.** | **EksGA-SMA** | **EksGA-Dil A.** | **Serebellum-SMA** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **ΔFSH** | -0,14 | -0,06 | -0,00 | **0,41*** | **0,71**** | 0,00 |
| **ΔLH** | -0,16 | -0,14 | 0,10 | 0,32 | **0,42*** | 0,17 |
| **ΔÖstrojen** | 0,05 | -0,03 | -0,09 | 0,09 | **-0,46*** | 0,10 |
| **ΔProgesteron** | 0,32 | 0,18 | -0,36 | -0,20 | -0,12 | -0,18 |
| **ΔİGD** | 0,36 | 0,05 | 0,03 | 0,23 | -0,05 | -0,27 |
| **ΔCŞDÖ** | -0,11 | 0,12 | 0,22 | 0,01 | 0,01 | 0,21 |

***p<0,05, **p<0,01.**




**Şekil 4-37: Luteal fazda gruba göre işlevsel ağ bağlantısallığı bulguları ile delta (Δ) hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasında anlamlı düzeydeki pozitif ve negatif korelasyonlar.**

Luteal faz sırasında bağlantısallıkları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen EksGA-Dil A ilişkisi ile ΔFSH ($p<0,01$) ve ΔLH ($p<0,05$) düzeyleri arasında pozitif yönde; Δöstrojen düzeyleri ($p<0,05$) arasında ise negatif yönde anlamlı düzeyde ilişkiler; EksGA-SMA ilişkisi ile ΔFSH düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki ($p<0,05$).

# 5. TARTIŞMA

Menstrüel döngü, ovaryen (östrojen, progesteron) hormonların kognisyon, emosyon ve davranış üzerine etkilerini incelemek için iyi bir modeldir (Sundström Poromaa ve Gingnell 2014). Ovaryen hormonlar öğrenme, bellek gibi kognitif işlevlerle ilişkili beyin bölgelerini yapısal, hücresel ve işlevsel düzeydeki değişiklikler ve nörotransmitter sistemleri üzerinden etkilerler (Pompili ve ark. 2012). Ovaryen hormonların beynin hem kortiko-kortikal, hem de kortiko-subkortikal işlevsel bağlantısallıklarını etkileyebileceği çeşitli nörogörüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir (Ottowitz ve ark. 2008a; 2008b; van Wingen ve ark. 2008; Kenna ve ark. 2009; Gillies ve McArthur 2010; Weis ve ark. 2010).

Menstrüel döngünün dinlenim durumu sırasındaki beynin işlevsel bağlantısallığı üzerine etkileri ise yakın zamanda çalışılmaya başlanmıştır (Hjelmervik ve ark. 2014; Petersen ve ark. 2014; De Bondt ve ark. 2015; Syan ve ark. 2017; Weis ve ark. 2017). Sağlıklı popülasyon ile yürütülen bu çalışmaların ise oldukça kısıtlı sayıda, bulgularının ise çelişkili olduğu görülmüştür.

Şizofreni hastalarında menstrüel döngünün dinlenim durumu sırasındaki beynin işlevsel bağlantısallığı üzerindeki etkileri ise hiç çalışılmamıştır. Bununla beraber, şizofreni hastaları ile menstrüel döngünün farklı fazları sırasında görev-temelli iMRG çalışmasının yürütüldüğü bir kaç çalışma vardır (Mendrek ve ark. 2011; 2012; Champagne ve ark. 2012). Bu çalışmalar, şizofrenide menstrüel döngüye bağlı olarak dinlenim durumu sırasında olmasa da beynin işlevsel bağlantısallığındaki değişiklikler ile ilgili fikir vermesi açısından önemlidir. Öte yandan şizofrenide menstrüel döngünün farklı fazlarının; şizofreninin başlangıcı, semptom şiddeti gibi psikopatolojisi üzerine etkilerini; ilgili hormonlar ile bu psikopatolojik bulgular arasındaki ilişkilerini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (Bergemann ve ark. 2002; 2007; Gleeson ve ark. 2016; Herceg ve ark. 2018). Özellikle şizofrenide cinsiyet farklılıkları (Riecher-Rössler ve Häfner 2000; Häfner 2003; Morgan ve ark. 2008), östrojenin rolü ve şizofreninin klinik özellikleri üzerindeki etkileri (Seeman ve Lang 1990; Grigoriadis ve Seeman 2002; Riecher-Rössler 2002; Huber ve ark. 2004; Bergemann ve ark. 2007; Herceg 2018), östrojen tedavisi (Bergemann ve ark. 2008; Begemann ve ark. 2012; Kulkarni ve ark. 2010) geniş bir şekilde çalışılmıştır. Yine şizofrenide östrojenin kognisyon üzerine etkileri de spesifik olarak incelenmiştir (Hoff ve ark. 2001; Ko ve ark. 2006a; 2006b).

Dolayısıyla yapılan çalışmalar özellikle "şizofrenide östrojen hipotezi" ile sınırlı kalmış görünmektedir. Bununla beraber östrojen özelinde olmayıp, menstrüel döngünün şizofreninin kognitif belirtileri üzerine etkilerini inceleyen yakın zamanlı çalışmalar bulunmaktadır (Rubin ve ark. 2015; Gleeson ve ark. 2016; Gurvich ve ark. 2018). Ülkemizde şizofrenide menstrüel döngü ile ilgili olarak; Sönmez ve Köşger'in (2015) şizofrenide menstrüel döngüyü bir olgu eşliğinde gözden geçirdikleri bir çalışma vardır. Bunun dışında şizofrenide menstrüel döngünün incelendiği bir çalışma yoktur.

Bu nedenle, şizofreni hastalarında menstrüel döngünün geniş çaplı araştılmasının bozukluğun etiyolojisinin, klinik, emosyonel, kognitif semptomlarının ve beyin dinamiklerinin anlaşılmasında önem taşıyacağı düşünülmektedir. Ancak bu konuda tüm bunları birlikte değerlendiren çalışmaların oldukça sınırlı, varolan bulguların ise çelişkili olduğu görülmektedir. Bu durum, bizi söz konusu çalışmamıza yönelten temel motivasyon olmuştur.

Bu doğrultuda çalışmamızda, kadın şizofreni hastalarında menstrüel döngünün olası etkileri geniş boyutlu bir şekilde araştırılmıştır. Bunun için, hasta ve sağlıklı kontrol grupları döngünün östrojen ve progesteron düzeylerinin düşük seviyede olduğu foliküler faz; östrojen ve progesteron düzeylerinin yükseldiği luteal faz dönemlerinde incelemelere alınmışlardır. İncelemeler hormon düzeyleri, klinik semptom şiddeti, bilişsel işlevler ve dinlenim durumu sırasındaki işlevsel beyin görüntüleme ölçümlerini içermektedir. Bu doğrultuda, menstrüel döngünün farklı fazlarının şizofreninin klinik semptom şiddeti, bilişsel işlevler ve beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerindeki olası etkileri araştırılmıştır. Menstrüel döngünün farklı fazları sırasında incelenen hormonal, klinik, bilişsel ve dinlenim durumu iMRG incelemelerinden elde edilen veriler, her bir grup içinde faza göre; her bir fazda ise gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca menstrüel döngü boyunca değişen hormon düzeyleri ile klinik, bilişsel bulgular ve beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Son olarak, her iki grupta, menstrüel döngünün farklı fazları sırasında dinlenim durumu ağlarının birbirleriyle olan işlevsel bağlantısallığı (FNC) değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın bulgularının, sağlıklı popülasyon için de menstrüel döngünün klinik özellikler, bilişsel işlevler ve beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerindeki etkileri ve menstrüel döngü boyunca değişen hormon düzeylerinin söz konusu parametrelerle olası ilişkileri hakkında fikir sunacağı düşünülmektedir. Nitekim son

zamanlarda menstrüel döngünün sağlıklı popülasyon üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların (Hjelmervik ve ark. 2014; Syan ve ark. 2017; Weis ve ark. 2017) sayısı giderek artmaktadır. Doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %2-10'unun şiddetli premenstrüel semptomlardan yakındığı, %2-5'inin ise premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) kriterini karşıladığı bilinmektedir (O'Brien ve ark. 2011). Ülkemizde de bu oranların benzer olduğu dikkat çekmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmanın sonucunda DSM-IV'e göre PMDB sıklığı, 18-25 yaş arasındaki 230 yüksekokul öğrencisi kadında %8 olarak bulunmuştur (Müderris ve ark. 1999). Manisa ilinde 15-49 yaş grubu doğurganlık çağındaki 541 kadınla yürütülen bir başka çalışmada ise; örneklemin %6,1'inde şiddetli premenstrüel sendrom (PMS) belirtilerinin görüldüğü ve bu kadınların %72,2'sinde DSM-IV'te belirtilen şekilde işlevsellik kaybı olduğu bildirilmiştir. Erzurum ilinde 379 kadın ile yapılan bir başka çalışmada, kadınların %79'unda orta ve şiddetli derecede premenstrüel belirtiler saptanmıştır (Öztürk ve ark. 2011). Bu nedenle, sağlıklı popülasyonda menstrüel döngünün araştırılmasının özellikle PMDB tablosu açısından önemli olacağı düşünülmektedir (Adıgüzel ve ark. 2007).

Menstrüel döngünün etkileri ve işlevleri, bir aylık döngüde ovaryen hormon düzeylerinin değişimiyle ilişkilendirilir. FSH'in östrojen üretimi için foliküllerin olgunlaşmasında; LH'ın ise progesteron salınımı için önemli olduğu (Speroff ve Fritz 2010), ayrıca ovülasyondan sorumlu (Grumbach ve ark. 2003) olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla FSH ve LH düzeylerinin incelenmesi menstrüel döngü fazlarının doğru belirlenebilmesinde önemli sayılmaktadır (Sundström Poromaa ve Gingnell 2014). Bu çalışmada, menstrüel döngünün iki fazı sırasında her iki grupta FSH, LH, östrojen, progesteron; hasta grubunda ayrıca prolaktin düzeyleri incelenmiştir. Çalışmada tüm bu hormon düzeyleri ile ilgili bulgulara yer verilmiş, ancak östrojen ve progesteron hormonları ile ilgili bulgular özellikle tartışılmıştır.

Tüm bunlar doğrultusunda sonuç olarak hasta ve sağlıklı kontrol grupları, foliküler ve luteal faz sırasında; hormon düzeyleri, klinik belirtiler, bilişsel işlevler ve beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı açısından incelenmiştir. Bu incelemelerden elde ettiğimiz sonuçlar, konuyla ilgili literatür bulguları ile beraber ilgili başlıklar altında ele alınmıştır.

## 5.1. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormonal, Klinik, Bilişsel İncelemelerden Elde Edilen Sonuçlar

### 5.1.1. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Hormon Düzeyleri

Çalışmamızın şizofreni hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının foliküler ve luteal faz sırasındaki FSH, LH, progesteron düzeyleri ve foliküler faz östrojen düzeyi ortalama değerlerinin, incelemelerin yapıldığı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nın menstrüel döngünün foliküler ve luteal fazlarındaki hormon düzeyleri için bildirdiği normal referans aralıklarının içerisinde olduğu görülmüştür. Hasta ve kontrol gruplarının luteal faz sırasındaki östrojen düzeyi ortalamalarının ise, Klinik Biyokimya Laboratuvarı tarafından bildirilen luteal faz östrojen düzeyi normal referans aralığının biraz üstünde olduğu gözlenmiştir. Ancak Endokronoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Kadın Doğum Bölüm'lerine danışıldığında; Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nın östrojen düzeyi için bildirdiği normal referans aralığının biraz düşük olduğu, sonuçların normal referans aralığında olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Bunun yanı sıra, menstrüel döngünün farklı fazlarındaki hormon düzeylerinin normal referans değerlerinin bildirildiği literatür bulgularına (Klinga 1997; Rabe ve Runnebaum 1997; Bergemann ve ark. 2005) göre, çalışmamızın hasta ve kontrol gruplarının foliküler ve luteal faz sırasındaki FSH, LH, östrojen ve progesteron düzeyleri ortalamaları normal referans aralıkları içerisindedir.

Prolaktin düzeyi menstrüel döngünün her iki fazında sadece hasta grubunda incelenmişir. Bunun nedeni daha önce de bildirdiğimiz gibi, düzenli menstrüel döngüye sahip kadın şizofreni hastalarının çalışmaya alınmasını sağlamaktı. Nitekim, kadın şizofreni hastaları arasında antipsikotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan hiperprolaktinemi sebebiyle menstrüel döngü bozukluğu yaygın olarak görülmektedir (Smith ve ark. 2002; Wieck ve Haddad 2003a; Chiang ve ark. 2011). Bunun yanı sıra düzensiz mensler, menstrüel döngünün luteal fazında östrojen düzeylerindeki yükselmenin eksikliğinin bir sonucu olarak ovülasyonun oluşmaması ile ilişkilendirilir (Munro ve ark. 2011). Hiperprolaktinemi, uzun süreli antipsikotik tedavisinin yaygın bir sonucudur. Dopamin normal şartlarda, hipofiz bezinden prolaktin salgılanmasını baskılar, antipsikotik ilaç ise merkezi sinir sisteminde D2 reseptör antagonizması olarak dopaminin bu işlevine ket vurur. Bu nedenle hiperprolaktinemi oluşur. Antipsikotik nedeniyle prolaktin düzeyi doza bağlı olarak yükselir ve normalin iki ila üç katına çıkabilir (Nordström ve Farde 1998). Atipik antipsikotiklerde ise, D2 reseptör afinitesi geleneksel

antipsikotiklerden daha düşüktür, bunun bir sonucu olarak prolaktin sekresyonunda yükselme kısıtlıdır veya hiç yükselme olmayabilmektedir (Hamner ve ark. 1996; Crawford ve ark. 1997). Biz çalışmamızda, düzenli menstrüel döngüye sahip olma kriterinde oldukça hassas davrandık. Bu nedenle özellikle yüksek prolaktin düzeyine ve düzensiz menstrüel döngüye sahip kadın şizofreni hastaları uygulamalara alınmamıştır. Çalışmamızın hasta grubunun prolaktin düzeyi ortalaması literatürde (Klinga 1997; Rabe ve Runnebaum 1997) prolaktin düzeyi için bildirilen normal referans aralığının (70-410 mU/I) biraz altındadır. İstanbul Üniversitesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nın prolaktin düzeyi için verdiği normal referans aralığının (4,79-23,3 ng/ML) ise biraz üstündedir. Hastaların foliküler faz prolaktin düzeyi ortalaması 27,03 ± 35,05 iken; luteal faz prolaktin düzeyi ortalaması 44,32 ± 47,82'dir. Ayrıca tüm hastalarımız, atipik antipsikotik ilaç tedavisi görmektedir ve düzenli bir menstrüel döngüye sahiptir. Dolayısıyla hastalarımız arasında hiperprolaktineminin gözlenmemesi beklenilen bir sonuçtur.

Çalışmamızda, hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının hormon düzeylerinin menstrüel döngünün iki ayrı fazına göre farklılaşıp farklılaşmadığı da incelenmiştir. Bunun sonucunda hem hastalarda hem de sağlıklı kontrollerde, luteal faz östrojen ve progesteron düzeyleri, foliküler fazdakinden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Katılımcımları uygulamalara aldığımız döngünün 2.-6. günleri arasındaki foliküler faz sırasında östrojen ve progesteron düzeylerinin düşük seviyede olduğu; döngünün 20.-22. günleri arasındaki luteal faz sırasında ise östrojen ve progesteron düzeylerinin yüksek olduğu bildirilir (Hallonquist ve ark. 1993; Vollman 1997; Bergemann ve ark. 2007; Rubin ve ark. 2015). Nitekim, çalışma deseni, menstrüel döngünün düşük ve yüksek hormon düzeyleri fazlarının karşılaştırılmasına yönelik tasarlanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında östrojen ve progesteron düzeylerinin faza göre anlamlı olarak değiştiğini gösteren bu bulgumuz da her iki grupta hormon düzeylerine dair bir anormalliğin olmadığı sonucunu desteklemektedir.

#### 5.1.1.1. Östrojen

Bu çalışmada, hipotezimin aksine, hasta ve kontrol grupları foliküler ve luteal faz sırasındaki östrojen düzeyleri açısından anlamlı düzeyde farklılaşmamışlardır. Benzer şekilde, yakın zamanda yapılan bir çalışmada ayaktan takipli şizofreni hastaları ile kontrol

grubu arasında östrojen düzeyleri açısından anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır (Rubin ve ark. 2010).

Çalışmamızda östrojen düzeyi açısından gruplar arasında bir fark olmamasının yanı sıra daha önce de bildirdiğimiz gibi, şizofreni hastalarının foliküler ve luteal fazlara ait östrojen düzeyi ortalamalarının normal referans aralıkları içerisinde olduğu gözlenmiştir. Hastaların tek tek östrojen düzeyleri incelediğinde de sadece bir hastanın östrojen düzeyinin, normal değerin altında olduğu gözlenmiştir. Bunun aksine, Hoff ve arkadaşlarının (2001) çalışmalarında, şizofreni tanılı kadın yatan hastaların tümünde östrojen düzeylerinin normal değerinin altında olduğu bildirilmiştir. Bergemann ve arkadaşları (2005; 2007), şizofreni hastalarının serum östrojen düzeylerinin "menstrüel döngünün tüm fazlarında" normal referans değerlerinin altında olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Bergemann ve arkadaşları (2005); tipik antipsikotik tedavisi olan hastalarda atipik antipsikotik tedavisi olanlara kıyasla yükselmiş prolaktin düzeyi bildirmişlerdir ancak bu farklılığa rağmen hem atipik hem de tipik antipsikotik tedavisi olan hastaların serum östradiol düzeylerinin tüm döngü boyunca beklenen normal değerlerinin altında olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde, Riecher-Rössler ve arkadaşları (1994) menstrüel döngünün tüm fazlarında şizofreni hastalarının serum östradiol düzeylerini ve döngü boyunca hormon düzeylerindeki dalgalanmaları normal popülasyona kıyasla belirgin derecede düşük bulmuşlardır. Ömür boyu kümülatif östrojen maruziyetini gösteren bir şey de kemik yoğunluğudur (Maric ve ark. 2005). Maric ve arkadaşları (2005) çalışmalarının sonucunda, ilk epizod şizofreni hastalarında ömür boyu zirve kemik yoğunluğunu yaş, eğitim düzeyi ve diğer özellikler açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubundan yaklaşık bir standart sapma daha düşük bulmuşlardır. Bu çalışma, kadın şizofreni hastalarında hastalık başlangıcının daha erken dönemlerinde yaşam boyu östrojen maruziyetinin daha düşük olduğunu göstermesi açısından önem taşımaktadır ve beyin gelişimi sırasında östrojenin nöroprotektif rolünü desteklemektedir (Markham 2012).

Düzenli menstrüel döngüye sahip, durumu stabil, nispeten iyi durumda olan küçük bir hasta grubu ile çalışmamızı yürüttüğümüz göz önünde bulundurulduğunda, hastalarda tüm bu literatür bulgularına göre beklenen hipoöstrojenizmin ve gruplar arasında östrojen düzeyleri açısından anlamlı bir farkın gözlenmemesi şaşırtıcı değildir. Bununla beraber, şizofrenide östrojenin rolünün incelendiği menstrüel döngü çalışmalarının (Hoff ve ark. 2001; Bergemann ve ark. 2005; 2007) kontrol grubu olmaksızın grup içi bulgulara

dayandığı, bu nedenle hasta ve kontrol grupları arasında hormon düzeyleri açısından farklılıkların çok fazla incelenemediği göze çarpmaktadır.

#### 5.1.1.2. Progesteron

Çalışmamızın sonucunda, hasta ve kontrol grupları arasında luteal faz progesteron düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Hastaların progesteron düzeyleri ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Bununla beraber gruplar foliküler faz progesteron düzeyi açısından farklılaşmamıştır. Bu bulgularımızla tutarlı olarak şizofreni tanılı veya başka bir psikotik bozukluğu olan kadınlarla yürütülen beş çalışmanın sonucunda hastaların orta luteal faz sırasındaki progesteron düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna veya progesteronun normal referans değerlerine göre düşük bulunmuştur (Thompson ve ark. 2000; Smith ve ark. 2002; Bergemann ve ark. 2005; 2007; Rubin ve ark. 2010). Bergemann ve arkadaşlarının (2005; 2007) çalışmalarının sonucunda, erken foliküler fazda da hastaların progesteron düzeyleri normale göre daha düşük bulunmuştur. Ancak antipsikotik ilaç tedavisi gören hastalarla yürütülen bu çalışmalarda, az sayıda da olsa hastalardan bazılarının hiperprolaktinemiyi doğuran tipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edildikleri bildirilmiştir (Bergemann ve ark. 2005; 2007). Dolayısıyla bu çalışmalar sonucunda hastalarda gözlenen düşük progesteron ve östradiol konsantrasyonlarının, tipik antipsikotik ilaçların sebep olduğu hiperprolaktineminin bir sonucu olarak gözlenebileceği düşünülmüştür (Torre ve Falorni 2007; O'Keane 2008). Bizim çalışmamızda ise daha önce de bildirdiğimiz gibi, hastaların foliküler ve luteal faz progesteron düzeyleri ortalamaları İstanbul Üniversitesi, Klinik Biyokimya Laboratuvar'ına göre progesteronun normal referans aralığı için verilen değerleri arasındadır. Tek tek hastaların progesteron düzeyleri incelendiğinde ise, foliküler fazda tüm hastaların progesteron düzeyi normal referans aralıkları içerisindeyken; luteal fazda 13 hastadan 3'ünün progesteron düzeyi normal referans aralıkları içerisinde verilen değerlerin altındadır.

Rubin ve arkadaşları (2015) çalışmamızla benzer şekilde, şizofreni hastalarını hormon düzeyleri açısından sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Bizim bulgularımızla tutarlı olarak hastaların orta luteal faz sırasındaki progesteron düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Menstrüel döngünün diğer fazlarında ise gruplar arasında progesteron düzeyi açısından anlamlı düzeyde bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada bizim yöntemimizle benzer şekilde,

luteal fazda katılımcılar, menstrüel döngünün 20-22. günleri arasında incelemelere alınmışlardır. Bu dönemi östrojen ve progesteron düzeylerinin yüksek olduğu "orta luteal faz" (Vollman 1977) olarak belirtmişlerdir (Rubin ve ark. 2015).

Bizim bulgularımızın aksine, Bicikova ve arkadaşlarının (2013) çalışmalarının sonucunda, tedavi görmeyen kadın hastaların foliküler faz sırasındaki progesteron düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bazı çalışmaların sonucunda ise, kadın hastalarla (şizofreni ya da psikozla ilişkili diğer tanılarda) sağlıklı kontrollerin progesteron düzeyleri benzer bulunmuştur (Oades ve Schepker 1994; Huber ve ark. 2001; 2004; Mendrek ve ark. 2012). Huber ve arkadaşları (2001; 2004), hormon düzeyleri ölçümlerinin menstrüel döngü fazlarına denk getirilmesi ile ilgili güçlükler nedeniyle, hasta ve kontrol grubundaki katılımcılardan random günlerde kan alımları yaparak katılımcıların hormon düzeylerini incelemişlerdir. Dolayısıyla elde edilen tüm bu çelişkili bulguların sebebi, hormon düzeylerinin ölçülmesindeki metodolojik hatalardan ve farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Tüm bu çalışmalardan elde edilen sonuçların maksimal geçerliliği için katılımcıların kan alımlarının benzer menstrüel döngü zamanına ve gününe denk getirilmesinde katı bir protokolün izlenmesi pek mümkün olmamıştır (Beyazyüz ve ark. 2014). Bir çalışmada hasta ve kontrol grubundaki katılımcılardan sadece menstrüel döngünün foliküler fazı için kan alımı sağlanırken (Bicikova ve ark. 2013); bir diğerinde, kan alımı menstrüel döngünün foliküler ve luteal fazı sırasında iki kez yapılarak, hormon düzeyleri iki faz arasında karşılaştırılmıştır (Rubin ve ark. 2010). Başka bir çalışma bulgusu ise, hormon düzeylerinin fazlar arası karşılaştırılmalarına dayanmayarak progesteron düzeyinin standart değerlere (başka bir yerdeki sağlıklı kadınların progesteron düzeyi için bulunmuş standart ölçüm eğrileri referans alınmıştır) göre karşılaştırılmasına (Oades ve Schepker 1994) dayanmaktadır. Ayrıca tüm bu çalışmalarda hormon düzeylerinin incelenmesinde farklı analitik metodlar kullanılmıştır. Dolayısıyla tüm bu çalışmaların bulguları arasındaki belirgin farklılıkların nedeninin, hormon düzeylerinin incelenmesinde kullanılan analitik metodların değişkenliğinin bir sonucu olabileceği düşünülmüştür (Sun ve ark. 2016). Ayrıca kan örneklerinin analizler için saklanması ile ilgili koşulların da çelişkili bulgular üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Bielohuby ve ark. 2002). Bizim çalışmamızda katılımcılardan alınan kan

örneklerinin analizlerinin büyük bir çoğunluğu aynı gün içerisinde, örnekler bekletilmeden yapılmıştır.

Tüm bunlar birlikte ele alındığında; kadın şizofreni hastalarının progesteron düzeylerinin sirkülasyonu ile ilgili düzensizliklerin olduğuna ve bunun özellikle menstrüel döngünün orta luteal fazı sırasında gözlendiğine dair bazı kanıtların olduğu açıktır. Bu durum, bizim çalışma bulgumuzla da destekleniyor görülmektedir.

Hayvanlarla yapılan çalışmalar ile progesteron reseptörlerinin, emosyonel süreçlerin modülasyonuyla ilgili amigdala, medial prefrontal korteks, talamus, hipotalamus gibi bölgelerde yerleştiği bilinmektedir (Kato ve ark. 1994; Guerra-Araiza 2000; 2002; 2003). Öte yandan progesteron, strese duyarlı endokrin yanıt sistemlerinden "Hipotalamus-Pituiter-Adrenal (HPA) ekseni" ile yakından ilişkilidir (Vrachnis ve ark. 2012). Bununla ilişkili olarak, luteal fazda strese karşı kortizol yanıtın arttığı bildirilmektedir (Kirschbaum ve ark. 1999). Yine bunlarla bağıntılı olarak, progesteron düzeyinin yüksek olduğu luteal fazda, kadınların negatif uyaranlara verdikleri emosyonel yanıtın yükseldiği görülmüştür (Derntl ve ark. 2008; Ossewaarde ve ark. 2010; Gingnell ve ark. 2012; Sakaki ve Mather 2012). Sağlıklı kadınlarda luteal fazda negatif uyaranlara karşı yükselmiş amigdala (van Wigen ve ark. 2008; Andreano ve Cahill 2010; Gingnell ve ark. 2012), orbitofrontal korteks (Protopopescu ve ark. 2005) yanıtları gösterilmiştir. van Wingen ve arkadaşları (2008), akut progesteron uygulamasının ardından amigdalanın yanı sıra, fusiform girus, inferior frontal girus, serebellar vermis ve suplemental motor alanları içeren bölgelerin aktivasyonunda yükselme olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu, amigdala yanıtındaki artışın progesteron düzeyindeki yükselme ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Bunlarla tutarlı olarak progesteron düzeyi yükseldiğinde kadınların korku ifadelerini algılamaya daha fazla eğilimli olduğu (Conway ve ark. 2007); benzer şekilde kadınlarda, menstrüel döngünün orta luteal fazında "üzüntü" ve "öfke" uyandıran durumlara veya "üzgün" yüzlere (Derntl ve ark. 2008; Gasbarri ve ark. 2008) yılan gibi itici uyaranlara (Masataka ve Shibasaki 2012) verilen yanıtların daha hızlı olduğu bildirilmiştir.

Premenstrüel emosyonel bozukluklar sıklıkla luteal faz sırasındaki progesteron maruziyeti ile ilişkilendirilmektedir (Gingnell ve ark. 2012; Nevatte ve ark. 2013). Bununla ilişkili olarak, PMDB tanısı olan kadınlarda menstrüel döngüye ilişkin amigdala reaktivasyonunda progesteron düzeylerinin ve anksiyeteye yatkınlığın modüle edici bir

etkisi gözlenmiştir (Gingnell ve ark. 2012). Bir başka çalışmanın sonucunda, PMDB tanısı alan kadınların luteal fazda yüz ifadelerini tanıma performasında bozulma ve negatif bir yanlılık gözlendiği (örneğin "nötr" uyaranları daha fazla "üzgün" olarak değerlendirmek gibi); buna karşın kontrol grubunda fazlar arasında yüz ifadelerini tanıma performansı açısından bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (Rubinow ve ark. 2007). Bunun yanı sıra, PMDB'nin menstrüel döngü boyunca bozulmuş emosyon işlenmesi ile ilişkilendirildiği pek çok çalışma mevcuttur (Epperson ve ark. 2007; Gingnell ve ark. 2012; 2013; 2014; Comasco ve ark. 2014). Premenstrüel bozukluklarla ilişkili bu bulgular da progesteron ve negatif emosyon modülasyonu arasındaki ilişkinin dikkate alınması gerektiğini destekler niteliktedir. Öte yandan çalışmamızın sonucunda, hem sağlıklı kadınlarda hem de hastalarda DSM-5'e göre PMDB ölçütünü karşılayan ve karşılamayan kadınlar arasında foliküler ve luteal faz sırasındaki progesteron düzeylerinin anlamlı düzeyde farklılaşmadığı görülmüştür. Ancak incelememizde PMDB'nin, ayrı klinik bir ölçek ile değerlendirilmemiş, sadece DSM-5'e göre PMDB ölçütlerinin sorgulanmış olması göz önünde bulundurulmalıdır.

Progesteronun negatif emosyon modülasyonu, anksiyete ve depresyon durumları ile ilişkisini destekleyen tüm bu kanıtların yanı sıra, anksiyolitik ve sedadif etkiler ile de ilişkili olduğuna dair bulgular bazı gözden geçirme çalışmalarında mevcuttur (Sundström-Poromaa ve ark. 2003; Bäckström ve ark. 2011). Dolayısıyla, progesteronun çok daha kompleks, birbirine zıt çalışan rollerinin olduğu görülmektedir.

Şizofreni hastalarında ise atipik emosyon prosesi ile ilişkili olarak sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hippokampüs, amigdala, medial prefrontal, orbitofrontal ve singulat korteksleri içeren emosyon prosesi ile ilgili beyin bölgelerinde azalmış bir aktivasyon çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (Schneider ve ark. 1998; Gur ve ark. 2002; Paradiso ve ark. 2003). Bu bulgularla tutarlı olarak şizofreni hastalarında özellikle korku gibi negatif emosyonları içeren yüz ifadelerini tanıma güçlükleri bildirilmektedir (Van't Wout ve ark. 2007; Edwards ve ark. 2002).

Mendrek ve arkadaşları (2012) çalışmalarında, hasta ve kontrol grupları arasında luteal faz progesteron düzeyi açısından anlamlı düzeyde bir fark bulmamalarına rağmen, luteal faz sırasında sağlıklı kişilerin hastalara oranla kendilerine gösterilen resimleri daha fazla negatif yönde değerlendirdiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca Mendrek ve arkadaşları (2012) bu çalışmalarında, luteal fazda "negatif" olarak değerlendirilmiş görüntülerin

gösterilmesi sırasında hastaların nöral aktivasyonlarında kontrollere kıyasla azalma bildirmişlerdir. Buna karşı gruplar arası nöral aktivasyonlardaki bu farklılığı, foliküler faz sırasında gözlemlemediklerini belirtmişlerdir. Yine "pozitif" olarak değerlendirilmiş görüntülerin gösterilmesi sırasında gruplar arasında foliküler ve luteal faz nöral aktivasyonlar açısından anlamlı düzeyde bir fark olmadığını; bununla beraber döngünün her iki fazı sırasında da hastalarda kontrollere kıyasla daha az nöral aktivasyon gözlendiğini bildirmişlerdir (Mendrek ve ark. 2012).

Tüm bu bulgular birlikte ele alındığında, çalışmamızın soncunda şizofreni hastalarının luteal faz progesteron düzeyleri ortalamasının sağlıklı kontrollerinkine kıyasla düşük olduğunun gözlenmesi, bununla beraber foliküler faz progesteron düzeyi ortalamasının iki grup arasında benzer olması anlaşılabilir bir nitelik taşımaktadır. Öte yandan şizofreni hastalarında menstrüel döngünün incelendiği sınırlı çalışmalar arasında, progesteronun hastalık üzerindeki rollerinin östrojene kıyasla daha az incelendiği ve var olan bulguların çelişkili olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalar, progesteronun hastalık üzerinde nöroprotektif bir rolü olabileceğini gösterirken (şizofreninin bilişsel ve pozitif belirtilerinin ortaya çıkarıldığı hayvan modelleri araştırmaları gibi), bazıları ise progesteronun hastalık üzerindeki yıkıcı etkilerini (hastaların psikotik belirtilerinin şiddeti ile progesteron düzeyi arasındaki negatif ilişkiler gibi) ortaya koymaktadır (Sun ve ark. 2016). Şizofrenide progesteron düzeyi düzensizliklerine dair bulguların da çelişkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte bu çalışma hiperprolaktinemisi olmayan, sadece atipik antipsikotik ilaç tedavisi olan hastalarla yürütüldü ve çalışmada menstrüel döngü fazlarının belirlenmesindeki kriterler oldukça sıkı tutuldu. Bunlar, bulgularımız üzerindeki karıştırıcı faktörleri diğer çalışmalara kıyasla azaltmaktadır. Sonuç olarak elde ettiğimiz bu bulguların, şizofrenide progesteron düzeylerinin sirkülasyonu ile ilgili düzensizliklerine ve bunun olası nedenlerinin anlaşılmasına ilişkin var olan ve gelecekteki çalışmalara ışık tutabileceği düşünülmektedir.

### 5.1.2. Menstrüel Döngü Fazları ve Psikopatoloji

Çalışmamızın sonucunda, şizofreni hastalarının pozitif, negatif semptomların, depresyon belirtilerinin şiddeti, işlevsellik düzeyleri iki menstrüel döngü fazı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşmamıştır. Hastalık belirtilerinin şiddetinin değerlendirildiği KGİ ölçek puanı da faza göre farklılaşmamıştır. Bu bulgularımızla tutarlı olarak Thompson ve arkadaşlarının (2000) çalışmalarının sonucunda, 11 yatan

kronik şizofreni hastasının Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)'ın pozitif, negatif ve toplam alt ölçek puanlarının menstrüel döngünün foliküler ve luteal fazları arasında farklılaşmadığı bildirilmiştir. Yine, Harris ve arkadaşları (1997) şizofreni hastalarında spesifik bir menstrüel döngü fazı sırasında klinik belirtilerin ortaya çıkmadığını ve var olan hastalık belirtilerinin şiddetinde artış olmadığını bildirmişlerdir. Bergemann ve arkadaşları (2007) tarafından yürütülen çalışmada, 125 kadın şizofreni hastasının psikopatoloji puanları PANSS ve KPDÖ kullanılarak menstrüel döngünün erken foliküler (döngünün 2.-4. günleri arasında), yumurtlama öncesi (döngünün 10.-12. günleri arasında) ve orta luteal (döngünün 20-22. günleri arasında) dönemleri olmak üzere 3 defa değerlendirilmiştir. Bizim bulgularımızın aksine, premenopoz dönemdeki kadın şizofreni hastalarının psikopatoloji puanlarının menstrüel döngü boyunca dalgalandığı ve menstrüel döngünün düşük-östrojen düzeyi fazında semptomların kötüleştiği bildirilmiştir (Hendrick ve ark. 1996; Bergemann ve ark. 2007; Seeman 2012). Bergemann ve arkadaşları (2007) bu çalışmalarında hastaların orta luteal faz sırasında değerlendirilen PANSS'ın toplam psikotik belirti puan türünde anlamlı düzeyde bir iyileşme gözlemlemişlerdir. Bu iyileşme, orta luteal faz sırasındaki östrojen düzeyindeki yükselme ile ilişkilendirilmiştir. Hallonquist ve arkadaşları (1993) çalışmalarında, ayaktan takipli beş şizofreni hastasında menstrüel döngünün erken foliküler (düşük östrojen ve progesteron düzeyleri) ve orta luteal (pik progesteron, yüksek östrojen düzeyleri) fazları arasında psikotik belirti şiddetindeki farklılıkları değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, hastaların orta luteal faz sırasındaki klinik ölçek puanlarının belirgin şekilde düşük, erken foliküler faz sırasındaki puanlarının ise yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, hastaların semptomlarındaki bu azalma yine östrojen varlığı ile açıklanmıştır (Hallonquist ve ark. 1993). Bununla beraber, semptomların azalmasında aynı dönemde yüksek düzeyde olan progesteronun olası rolü göz ardı edilmiştir (Sun ve ark. 2016). Yine benzer bulgu, Rubin ve arkadaşlarının (2010) kronik şizofreni tanılı kadın hastalarla yürütükleri çalışmalarının sonucunda da elde edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, kadın şizofreni hastalarının orta luteal faz sırasındaki PANSS pozitif, negatif ve toplam puanlarının erken foliküler faza kıyasla daha düşük olduğu; bununla beraber serum östradiol ve progesteron düzeyleri ile semptomlarda faza ilişkin değişiklikler arasında anlamlı düzeyde bir ilişkinin ise bulunmadığı bildirilmiştir. Tüm bu bulguların aksine son zamanlardaki bir teoride, menstrüel döngünün luteal fazı sırasında dopamin reseptörlerinin östrojene ve progesterona karşı artan duyarlılık geliştirdiği öne sürülür

(Wieck ve ark. 2003b). Maymunlarla yürütülen bir PET çalışmasının sonucunda, foliküler fazdakine kıyasla luteal faz sırasında striatumdaki dopaminin D2 resptörlerinin yanıtında ve duyarlılığında yaklaşık %12 oranında artış belirtilmiştir (Czoty ve ark. 2009). Bunun, dopamin yolaklarındaki aşırı aktiviteden kaynaklanan şizofreni belirtileri ile doğrudan ilişkili olabileceği; bu sebeple de, luteal fazda dopamin yolaklarındaki aktivasyon artışı ile bağıntılı olarak şizofreni belirtilerinin şiddetinin artabileceği düşünülmüştür (Kendler ve Schaffner 2011). Bunlarla tutarlı olarak, bir çalışmada şizofreni hastalarının menstrüel döngünün luteal fazında hastaneye başvuru oranında ve hastalık belirtilerinin şiddetinde artış (alevlenme) bildirilmiştir (Herceg ve ark. 2018). Öte yandan Harris (1997), yatan kadın şizofreni hastalarıyla yürüttüğü çalışmasının sonucunda, menstrüel döngü boyunca psikotik semptomlarda bir artış bulmadığını, buna karşın premenstrüel fazda akut ve somatik semptomlarda artış olduğunu bildirmiştir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızın sonucunda hastaların klinik belirtilerinin şiddetinde menstrüel döngü fazlarına göre değişim gözlenmemiştir. Ancak yukarıda bildirdiğimiz mevcut klinik çalışmaların bulguları temel alındığında, menstrüel döngünün yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri ile ilişkilendirilen orta luteal fazı, klinik belirtilerin değerlendirildiği ölçek puanlarının daha düşük olmasıyla ilişkili görülmektedir. Bununla beraber, orta luteal faz sırasındaki hastalık semptomlarında düzelme östrojen düzeyinin yüksek olmasına atfedilirken, aynı dönemde progesteronun da yüksek seviyede olmasının aracılık edebileceği faktörler göz ardı edilmiştir. Gelecek çalışmalarda, geç foliküler faz ya da ovülasyon öncesi dönem (östrojen düzeyinin yüksek olup, progesteron düzeyinin düşük olduğu) ile orta luteal faz (yüksek östrojen ve progesteron düzeyi) sırasında semptomların değerlendirilmesinin önemli olacağı önerilmiştir. Bunun, döngü boyunca değişim gösteren progesteron düzeylerinin şizofreni semptomlarını nasıl modüle ettiği hakkında daha fazla bilgi sağlayabileceği belirtilmiştir. Nitekim, değişen östrojen düzeylerinin şizofreni semptomlarını nasıl modüle ettiği hakkında daha fazla bilgiye sahibiz. Tüm bu çalışmalarda farklı tanı araçlarının kullanılması ve bunun bir sonucu olarak semptomların her zaman aynı şekilde puanlanamaması da sınırlayıcı faktörler arasında gösterilmiştir. Hormon düzeylerinin ölçülmesi kesitsel gözlemlere dayanırken; pek çok klinik envanterde hastalık belirtilerinin yaşam boyu değerlendirilmesi göz önünde bulundurulması gereken bir diğer önemli faktör olarak bildirilmiştir (Sun ve ark. 2016). Bu açıdan çalışmamız, östrojen ve progesteron düzeylerinin aynı anda düşük olduğu ve aynı anda yüksek olduğu fazlar arası

karşılaştırmalara dayanması açısından kısıtlaycı bir nitelik taşımaktadır, buna karşın hastaların klinik belirtilerinin şiddeti yaşam boyu değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada KPDÖ'de retrospektif olarak son on beş gündeki klinik belirtilerin şiddeti değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının PMDB sıklığı açısından anlamlı düzeyde farklılaştığı görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda 13 kadından 8'i; hasta grubunda ise 13 kadından sadece 3'ü DSM-5'e göre PMDB ölçütünü karşılamıştır. Bu nedenle sağlıklı kontrol grubunda klinik ölçek puanlarının menstrüel döngünün iki fazı arasında; yine her iki grupta da değerlendirilen klinik ölçek puanlarının gruplar arası istatistiksel karşılaştırılmalarında PMDB değişkeni kontrol edilmiştir. Üreme çağındaki kadınların %2-10'unun şiddetli premenstrüel belirtilerden yakındığı ve %2-5'inin ise PMDB kriterlerini karşıladığı bildirilmektedir (O'Brien ve ark. 2011). Türkiye'de yapılan bir çalışmanın sonucunda ise, 18-25 yaş aralığındaki 230 kadında PMDB yaygınlığı %8 olarak bulunmuştur (Müderris ve ark. 1999). Bu bulgular, çalışmamızın sağlıklı kontrol grubundaki kadınlarda PMDB sıklığının %61,5 olması ile tutarlılık göstermektedir.

Sağlıklı kontrol grubunda depresyon belirtilerindeki şiddetin değerlendirildiği CŞDÖ puanların fazlar arası farklılaştığı, foliküler faz sırasındaki CŞDÖ puanları ortalamasının luteal faza kıyasla yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak PMDB eşdeğişkeni kontrol edildiğinde anlamlı düzeydeki bu farklılığın yitirildiği görülmüştür. Bu da sağlıklı kontrollerin depresyon belirtilerindeki şiddetin menstrüel döngü fazlarına göre farklılaşmasında PMDB'nin bir etkisi olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak sağlıklı kontrollerde, DSM-5'e göre PMDB ölçütünü karşılayan ve karşılamayanlar arasında foliküler faz CŞDÖ puanlarının anlamlı olarak farklılaştığı görülmüştür. PMDB ölçütünü karşılayan kadınların foliküler faz depresyon belirtilerinin şiddeti, luteal faza kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. CŞDÖ'de katılımcılardan depresyon belirtilerindeki şiddeti "son iki hafta" için retrospektif olarak değerlendirmeleri istenmektedir. CŞDÖ, katılımcılara foliküler faz için menstrüel döngünün 2.-6. günleri içinde uygulanmıştır. Dolayısıyla bu dönem, menstrüasyonun 10-12 gün öncesini, premenstrüel dönemi kapsamaktadır. PMDB, menstrüel döngünün orta-geç luteal fazı sırasında ortaya çıkan ve menstrüasyonun başlamasıyla 1-2 gün sonrasında şiddeti hafifleyen depresif duygu durum, anksiyete, gerginlik gibi belirtiler ve bu belirtilerin sosyal işlevselliği etkilemesi olarak tanımlanmaktadır (O'Brien ve ark. 2011; Amerikan

Psikiyatri Birliği 2013). PMDB'de depresyon ve irritabilite en sık rastlanan semptomlar olarak bildirilmektedir (Hurt ve ark. 1992). Bir çalışmada PMDB'li kadınlarda değişik psikiyatrik bozuklukların yaşam boyu prevelansı majör depresyon için %70 olarak belirtilmiştir (Yonkers 1997). Türkiye'de yapılan bir çalışmanın sonucunda ise, PMDB tanısı olan kadınlarda hem daha sık hem de daha fazla rahatsızlık verici olan belirtilerin bedensel olmaktan çok yorgunluk hissi, çabuk sinirlenme, dikkatini toplayamama, isteksizlik, işlerin gözünde büyümesi gibi ruhsal belirtiler olduğu gözlenmiş; ruhsal belirti, depresyon ve anksiyete şiddetleri menstrüasyon öncesi dönemde menstrüasyon sonrası döneme göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Danacı ve ark. 2001). Ayrıca PMDB'li kadınlarda sıklığını yüksek buldukları yorgunluk hissi, irritabilite ve konsantrasyon güçlüğü belirtilerinin, aynı zamanda depresif duygududuruma eşlik eden semptomlar olduğu; bu durumun da PMDB'nin duygudurum bozukluklarıyla ortak doğası olabileceğini akla getirdiği öne sürülmüştür (Danacı ve ark. 2001). Tüm bunlar çalışmamızda, sağlıklı kontrollerde CŞDÖ ile PMDB'ye ilişkin bulgularımızı destekler niteliktedir.

Hasta ve kontrol grupları, menstrüel döngünün farklı fazları sırasında değerlendirilen CŞDÖ puanları açısından farklılaşmamışlardır, ancak foliküler faz sırasındaki CŞDÖ puanı üzerinde PMDB eşdeğişkeninin anlamlı bir etkisinin olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu da, sağlıklı kontrol grubunda foliküler faz sırasında depresyon belirtilerindeki şiddetin PMDB ile ilişkili olarak luteal faza göre yüksek olmasıyla tutarlılık göstermektedir. Tüm bu sonuçların, sağlıklı kontrollerin luteal faz progesteron düzeylerinin hastalara kıyasla yüksek olduğu şeklindeki bulgumuz ile paralellik taşıdığı düşünülmüştür. Öte yandan çalışmamızda, kontrol grubunda PMDB ölçütünü karşılayan (N=8) ve karşılamayan (N=5) kadınlar hem luteal hem de foliküler faz progesteron düzeyleri açısından farklılaşmamışlardır. Bununla birlikte bu bulguların değerlendirilmesinde, çalışmamızda PMDB'nin yeterli ve hassas bir ölçüm aracı ile değerlendirilmemiş olması göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim, bunun bir sonucu olarak PMDB ölçütünü karşılayan kadınların PMDB tanı grubunu yeterince temsil etmemeleri olasıdır. Bir diğer göz önünde bulundurulması gereken faktör ise, küçük bir örneklem grubunda ikili istatistiksel karşılaştırmaların kısıtlılığıdır.

Sağlıklı kontrollerin işlevsellik düzeyleri hasta grubuna benzer şekilde menstrüel döngü fazları arasında anlamlı düzeyde farklılaşmamıştır. Hasta ve kontrol grupları

arasında ise hem foliküler hem de luteal faz sırasındaki işlevsellik düzeyinin değerlendirildiği İGD puanları açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Şizofreni hastalarının her iki menstrüel döngü fazındaki işlevsellik düzeyi ortalamalarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Grupların menstrüel döngünün iki fazı sırasındaki işlevsellik düzeyleri açısından anlamlı düzeyde farklılaşmasında PMDB eşdeğişkeninin ise etkili olmadığı görülmüştür. Bu da şizofreni hastalarının işlevsellik düzeyi ortalamalarının sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olmasında hastalık tablosunun etkili olduğunun bir göstergesi olabilir. Nitekim şizofreni, kişinin iş/okul ve kişiler arası iletişim performanslarını olumsuz yönde etkileyerek yaşam kalitesini düşürmektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013).

Daha öncesinde de bildirdiğimiz gibi çalışmamızda, şizofreni hasta grubunda PMDB sıklığı sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde düşüktür. Bununla beraber, kadın şizofreni hastalarında premenstrüel disforinin gözlemlendiğine dair çalışma bulguları mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda da var olan semptomların şizofreninin kendisinden mi, şizofreniye eklenmiş premenstrüel sendromdan mı yoksa prenmenstrüel disforik bozukluktan mı kaynaklandığı açık değildir (Choi ve ark. 2001; Seeman 2012). Ayrıca, hastalarda menstrüel döngünün pre-menstrüel döneminde anksiyete, depresyon ve somatik yakınmalar ile birlikte PMDB'nin psikotik bulgulara eklenmesiyle klinik tablonun daha fazla kötüleşip kötüleşemeyeceği tartışmalıdır (Seeman ve ark. 2012). Bunlarla tutarlı olarak bir çalışmada, şizofreni hastalarının duygudurum ile ilişkili belirtilerinin şiddetinde menstrüel döngü fazından bağımsız olarak bir artış gözlenmiştir. Buna karşın, hormonal değişime bağlı olarak psikotik belirtilerin şiddetinde bir yükselme gözlenmemiştir. Hastaların duygudurum ile ilişkili belirtilerindeki şiddetlenmenin, PMDB'nin psikotik bulgulara eklenmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Harris ve ark. 1997). Bizim çalışmamızda ise, PMDB ölçütünü karşılayan ve karşılamayan hastalar; foliküler ve luteal faz sırasındaki depresyon belirtilerinin, psikotik semptomların şiddeti, işlevselliği, hormon düzeyleri açısından anlamlı düzeyde farklılaşmıyordu. Öte yandan istatistiksel karşılaştırmaların, gruplara dağılımın eşit olmadığı küçük bir örneklem üzerinde (hastaların 3'ü PMDB ölçütünü karşılarken 10'u karşılamıyordu) yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, PMDB değişkeni ile foliküler ve luteal fazlara ait hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemişti. Tüm bu bulgular birlikte ele alındığında, daha şiddetli bir hastalık tablosu içerisinde daha hafif bir hastalık tablosunu ayırt etmenin güçlüğüne işaret etmektedir.

Son olarak bu çalışmada her iki grupta da klinik belirtilerin şiddetinde menstrüel döngü fazına ilişkin anlamlı bir değişimin gözlenmemesinde, istatistiksel analizlerin küçük bir örneklem grubu ile yürütülmesi ve bunun sonucunda Tip 2 istatistiksel hatanın etkili bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hasta grubunda, klinik durumların stabil olması göz önünde bulundurulduğunda iki menstrüel döngü fazı arasında semptom şiddetinde değişiklik gözlenmemesi şaşırtıcı değildir.

### 5.1.3. Hormon Düzeyleri ve Psikopatoloji

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında hastaların foliküler (düşük östrojen ve progesteron düzeyleri) ve luteal faz sırasındaki (pik progesteron ve yüksek östrojen düzeyleri) hormon düzeyleri ile klinik özellikleri ve klinik ölçek puanları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Burada menstrüel döngünün farklı fazları sırasındaki östrojen ve progesteron düzeyleri ile psikopatoloji bulguları arasındaki ilişkiler ayrı ayrı tartışılmıştır.

#### 5.1.3.1. Östrojen ve Psikopatoloji

Hastalarda plazma östrojen düzeyinin düşüklüğü, negatif belirtilerin şiddetinin (Ko ve ark. 2006b), hastaneye yatış sayısının (Bergemann ve ark. 2002) ve terapötik olarak gerekli antipsikotik dozun (Seeman ve ark. 1983; Gattaz ve ark. 1994) artışı ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde, premenopoz dönemdeki kadın şizofreni hastalarında erkek hastalara göre daha az sayıda negatif semptom ile bozukluğun daha hafif düzeyde seyrettiği ve tedaviye yanıtlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir (Morgan ve ark. 2008; Cotton ve ark. 2009). Tüm bunlarla tutarlı olarak çalışmamızda, hastaların luteal faz sırasındaki östrojen düzeyleri ile bu sırada değerlendirilen KPDÖ-negatif semptom alt ölçek puanları arasında negatif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki elde edilmiştir. Buna karşın, östrojen düzeyleri ile KPDÖ-pozitif semptom, CŞDÖ, KGİ ve İGD klinik ölçek puanları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır. Bununla beraber, Riecher-Rössler ve arkadaşları (1994) otuz iki kadın şizofreni hastası ile yürüttükleri çalışmalarının sonucunda, hastaların plazma 17-β östradiol düzeyleri ile depresyon puanları haricinde şizofreni semptomlarının değerlendirildiği tüm klinik ölçek puanları arasında negatif yönde bir ilişki bulmuşlardır.

Sonuç olarak çalışma bulgumuz; hastaların luteal faz sırasındaki östrojen düzeyleri yükseldikçe, bu sıradaki KPDÖ-negatif alt ölçek puanlarının düştüğüne işaret

etmektedir. Bu sonucun, şizofrenide östrojenin hastalık belirtileri üzerindeki koruyucu rolüne ilişkin bulguları destekleyici nitelikte olduğunu söyleyebiliriz. Buna karşın, hastaların foliküler ve luteal faz sırasındaki östrojen düzeylerinin, menstrüel döngü fazına ilişkin şizofreninin genel klinik belirti şiddetindeki değişikliklerle ilişkili olmadığı görülmüştür. Bulgumuz, yüksek östrojen düzeyinin negatif belirtilerdeki düzelme ile ilişkili olabileceğine dair çalışma bulgularını (Ko ve ark. 2006a; Morgan ve ark. 2008; Cotton ve ark. 2009) desteklemektedir.

### 5.1.3.2. Progesteron ve Psikopatoloji

Çalışmamızda menstrüel döngünün farklı fazları sırasındaki progesteron düzeyleri ile hastaların psikiyatriye ilk başvuru yaşı, geçmişte yatış sayısı, en uzun yatış süresi, klinik özellikleri arasında ise anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır. Yine hasta grubunda menstrüel döngünün farklı fazları sırasındaki progesteron düzeyleri ile klinik ölçek puanları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki gözlenmemiştir. Ancak hastaların luteal faz sırasındaki LH düzeyleri ile bu sırada değerlendirilen KPDÖ-pozitif semptom alt ölçek puanları arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu görülmüştür.

Şizofrenide ovaryen hormon düzeylerindeki dalgalanmalar ile bozukluğun klinik semptomları arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma östradiol ile ilişkilidir, buna karşın vücuttaki progesteronun eş zamanlı dalgalanmalarına çok az dikkat çekilmiştir. Örneğin, Hallonquist ve arkadaşlarının (1993) çalışmalarında, şizofreni hastalarının orta luteal faz sırasındaki klinik ölçek puanlarının belirgin şekilde düşük, erken foliküler faz sırasındaki puanlarının ise yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastaların semptomlarındaki bu azalma yine östrojen varlığı ile açıklanmıştır. Ancak orta luteal faz, östrojen düzeyinin yüksek olduğu, aynı zamanda progesteronun ise zirve düzeyine ulaştığı menstrüel döngü fazıdır. Hastalık semptomlarının azalmasında aynı zamanda en yüksek düzeyine ulaşmış olan progesteronun rolü göz ardı edilmiştir. Gattaz ve arkadaşları (1994), kadın şizofreni hastalarında menstrüel döngü fazı ile hastaneye başvuru oranı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarının sonucunda hastaların %62'sinin "düşük östrojen" fazında hastaneye başvurduklarını bildirmişlerdir. Ancak benzer şekilde, araştırmacılar bu bulguları öncelikli olarak östrojenin aracılık ettiği etkiler ile açıklamışlardır, bununla birlikte aynı dönemde yüksek olan progesteron düzeyleri dikkate alınmamıştır. Yine, Bergemann ve arkadaşları (2002), kadın şizofreni hastalarıyla (N=285) yürüttükleri çalışmalarının sonucunda, pre-menstrüel faz (menstrüasyon başlamadan önceki 3 gün ve

menstrüasyon süresince 3 günü kapsayan) sırasında kadın şizofreni hastaları arasında hastaneye başvuru oranının arttığını belirtmişlerdir. Hastaneye başvuru oranındaki artış ve semptomların alevlenmesi, Bergemann ve arkadaşları (2002) tarafından düşük östradiol konsatrasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Oysa ki, pre-menstrüel faz sırasında aynı zamanda progesteron düzeyi de düşüktür (Sun ve ark. 2016).

Daha öncesinde de bildirdiğimiz progesteronun negatif emosyon modülasyonu, anksiyete ve depresyon durumları ile ilişkisini destekleyen çalışma bulgularının yanı sıra (Derntl ve ark. 2008; Gasbarri ve ark. 2008; van Wigen ve ark. 2008; Gingnell ve ark. 2012) anksiyolitik ve sedadif etkiler ile de ilişkili olduğuna dair bulgular bazı gözden geçirme çalışmalarında mevcuttur (Sundström Poromaa ve ark. 2003; Backstrom ve ark. 2011). Bunun yanı sıra progesteronun da nöroprotektif rollerinin olabileceği bildirilmiştir (Singh ve ark. 2007; 2008). Progesteronun hastalık belirtileri üzerindeki rollerinin anlaşılmasının bir yolu da progesteron tedavisinin etkilerinin incelendiği klinik çalışmalardır. Ko ve arkadaşları (2006a), kronik şizofreni hastalarında östradiol, sentetik progestin ve medroksiprogesteron asetat kullanarak sekiz haftalık yardımcı hormon replasman tedavisinin etkilerini inceledikleri randomize kontrollü klinik çalışma yürütmüşlerdir. Bunun sonucunda, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında hormon replasman tedavisini alan hasta grubunun negatif semptomlarında ve sözel bellek, sözel akıcılık, işlem hızı gibi çeşitli bilişsel işlevlerinde anlamlı bir düzelme gözlemlediklerini bildirmişlerdir (Ko ve ark. 2006a). Bu sonuç östrojenle ilgili bulgulara benzer şekilde, yüksek düzeydeki progesteronun şizofreninin klinik ve bilişsel belirtilerindeki düzelme ile ilişkili olabileceğini destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızda, hastaların foliküler faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile bu sırada değerlendirilen klinik ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hastaların luteal faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile bu sıralarda değerlendirilen klinik ölçek puanları arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu bulgularımızla tutarlı olarak Rubin ve arkadaşları (2010), kronik şizofreni tanılı kadın hastaların serum progesteron düzeyleri ile semptomlarda menstrüel döngü fazına ilişkin değişimler arasında anlamlı bir ilişki bulmadıklarını bildirmişlerdir. Öte yandan çalışmamızın sonucunda, hastaların luteal faz sırasındaki LH düzeyleri ile KPDÖ-pozitif belirti alt ölçek puanı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Daha önce de bildirdiğimiz gibi LH, progesteron salınımı için önemli olmaktadır (Speroff and Fritz 2010). Dolayısıyla bu bulgunun, dolaylı olarak progesteron ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

### 5.1.4. Menstrüel Döngü Fazları, Hormon Düzeyleri ve Kognisyon

Çalışmamızın sonucunda, hipotezimizin tersine, menstrüel döngü fazına göre her iki grubun bilişsel test puanlarının anlamlı düzeyde farklılaşmadığı görülmüştür. Ancak her iki grupta da östrojen ve progesteron düzeyleri ile bilişsel test puan türleri arasında bazı anlamlı ilişkiler elde edilmiştir.

Hasta grubunun foliküler ve luteal faz sırasındaki östrojen düzeyleri ile bilişsel test puan türleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır. Hastaların foliküler faz sırasındaki progesteron düzeyleri ise yine bu sırada değerlendirilen Stroop testinin spontan hata düzeltme puanı ile pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Yani çalışmamızın bulguları, şizofreni hastalarında menstrüel döngü fazlarının bilişsel test performansları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını; hastaların bilişsel test performanslarının iki menstrüel döngü fazı arasında değişmediğini göstermektedir. Bununla beraber hastaların farklı menstrüel döngü fazları sırasındaki östrojen düzeyleri, bilişsel test puan türlerinin hiçbiri ile ilişkili bulunmazken; düşük seviyedeki progesteron düzeyindeki yükselmenin Stroop testindeki performansta kötüleşme ile ilişkili olduğu görülmektedir. Stroop testi, "bozucu bir etki" altında alışılmış bir davranış örüntüsünü değiştirebilme becerisini değerlendirir (Stroop 1935a; Spreen ve Strauss 1991; Van der Elst 2006). Bozucu etki altında alışılmış bir davranış örüntüsününü değiştirebilme becerisi bilişsel esneklik ve kontrolün (Uttl ve Graf 1997) veya yürütücü işlevin (Moering ve ark. 2004) genel bir ölçütü olarak düşünülmektedir. Testin farklı mürekkep renkleri ile yazılmış renk isimlerini okuma ile mürekkep renklerini söyleme süreleri arasındaki fark puanı "bozucu etki altında" alışılmış bir davranış örüntüsünü değiştirebilmenin birincil ölçütü olmuş olsa da renkleri söylerken artmış spontan hata düzeltmesi ve hata sayıları alışılmış bir davranış örüntüsünü değiştirebilme güçlüğünün yansımalarıdır (Van der Elst 2006).

Şizofreni hastalarında menstrüel döngü fazlarının bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların bulguları çelişkilidir. Thompson ve arkadaşlarının (2000) çalışmalarının sonucunda; östrojen düzeyinin düşük olduğu foliküler faz sırasında hem şizofreni hastalarının hem de sağlıklı kontrollerin motor hız ve zihinsel rotasyon işlevlerinin değerlendirildiği bilişsel testlerde daha iyi bir performans gösterdikleri; ancak beklediklerinin tersine östrojen düzeyinin yüksek olduğu luteal faz sırasında sağlıklı kontrollerin sözel ve artikülatör-motor görevlerdeki performanslarında anlamlı bir

düzelme gözlemlemedikleri bildirilmiştir. Hoff ve arkadaşları (2001), bizim bulgularımızın tersine, kadın şizofreni hastalarında dört haftalık bir periyot boyunca daha yüksek düzeyde östrojenin, dil, yürütücü işlevler, sözel ve spasyal bellek, konsantrasyon ile algılama hızları işlevlerinde daha iyi bir bilişsel performansla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine Hoff ve arkadaşları (2002), bir başka çalışmalarının sonucunda kadın hastalarda daha yüksek östrojen ve erkek hastalarda daha düşük testosteron düzeylerinin sözel açık bellek testlerinde daha iyi bir performansı yordadığını bildirmişlerdir. Ko ve arkadaşları (2006b) çalışmalarında, şizofreni hastalarını, serum östradiol düzeyini, normal referans aralığına göre düşük ve yüksek östradiol grupları olarak ikiye ayırmışlardır. Bunun sonucunda, düşük östradiol grubundaki hastaların kognitif işlev testlerindeki performansları yüksek östradiol grubundaki hastalarınkine kıyasla daha düşük bulunmuştur. Premenopozal dönemdeki kadın şizofreni hastaları ile yürütülen kısa süreli hormon tedavilerinin bozukluğun klinik ve kognitif belirtileri üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmalar, şizofreni tanılı premenopozal dönemdeki kadınlarda kısa süreli hormon tedavisinin bilişsel performans üzerindeki etkilerinin anlaşılmasında önemlidir. Östradiol, sentetik progestin ve medroksiprogesteron asetat kullanılarak sekiz haftalık hormon replasman terapisinin uygulandığı hasta grubunda, plasebo kontrol grubuna kıyasla sözel bellek, sözel akıcılık ve motor hız işlevlerini içeren çeşitli kognitif alanlarda anlamlı düzeyde bir iyileşme gözlenmiştir (Ko ve ark. 2006a). Bergemann ve arkadaşlarının (2008) klinik çalışmalarının sonucunda ise, kadın şizofreni hastalarında östrojenin sözel beceriler üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir.

Çalışmamızda hastalarda menstrüel döngünün yüksek östrojen fazı/düzeylerine bağlı olarak bilişsel performansta bir iyileşme gözlenmemesi, hastaların atipik antipsikotik ilaç tedavisi görmelerinin bir sonucu ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Atipik antipsikotik ilaçların, tipik antipsikotiklere kıyasla kognisyon üzerinde daha fazla iyileştirici etkileri olduğu bilinmektedir (Keefe ve ark. 2004; Harvey ve ark. 2003; 2005). Öte yandan, hastalarda tipik ve atipik antipsikotikler veya farklı antipsikotiklerin kognitif işlevler üzerindeki etkileri açısından belirgin bir farkın olmadığını gösteren bulgular da mevcuttur (Bilder ve ark. 2002; Keefe ve ark. 2007; Swartz ve ark. 2007). Nitekim çalışmamızın sonucunda, sağlıklı kontrol grubunda da östrojen düzeyleri ile sözel bellek, çalışma belleği, yürütü işlev test puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yine sağlıklı kontrollerin bilişsel performansları menstrüel döngünün yüksek ve düşük östrojen fazları arasında değişmemiştir. Sağlıklı kontrol grubunda da

benzer bulguların elde edilmiş olması, hastalarda atipik antipsikotik ilaç tedavisinin östrojenin kognisyon üzerindeki iyileştirici rolünü üstlenmesiyle yüksek östrojen düzeyine ilişkin bilişsel performansta anlamlı bir düzelmenin gözlenmemiş olabileceği varsayımımız ile bağdaşmayabilir. Bununla beraber her iki gruptaki söz konusu bulgularımızda, istatistiksel analizlerin küçük bir örneklem grubu ile yürütülmesinin bir sonucu olarak Tip 2 istatistiksel hatanın etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Halari ve arkadaşları (2004), şizofreni tanılı kadın ve erkeklerde cinsiyet hormonlarının ve kortizolün kognisyon üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarının sonucunda; kadın ve erkek hastaların bilişsel test (dikkat, sözel işlevler, dil, bellek, yürütücü işlevler, bilgi işleme hızı) performanslarının anlamlı düzeyde farklılaşmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca bulgularımızla benzer şekilde, kadın hastaların östrojen düzeyleri ile bilişsel performansları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulmamışlardır. Sadece kadın hastalarda yüksek düzeydeki progesteronun spesifik bir uzamsal bellek işlevini değerlendiren görevde daha kötü bir performansa sebep olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızın sonucunda da hastaların foliküler faz sırasındaki progesteron düzeylerinde yükselmenin, spasyal bir bellek perfomansında değil fakat Stroop testi performanslarına olumsuz yönde bir katkısının olabileceği gözlenmişti. Bununla birlikte, uzamsal bellek işlevi çalışmamız kapsamında incelenmediği için progesteron düzeyi ile uzamsal bellek işlevi arasında nasıl bir ilişki olacağı değerlendirilememiştir. Ancak hem bizim bulgumuz, hem de Halari ve arkadaşlarının (2004) çalışmalarının bulgusu, progesteronun bilişsel performansa olumsuz bir katkısının olabileceği yönündedir. Hoff ve arkadaşları (2001) ise, kadın şizofreni hastalarında hormon terapisinin etkilerini inceledikleri çalışmalarının sonucunda progesteron düzeyi ile uzamsal bellek test puanları arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır.

Sağlıklı kadınlarla yürütülen bazı klinik çalışmaların (Berent-Spillson ve ark. 2015; Hodgetts ve ark. 2015a) sonuçlarında da progesteronun bilişsel performansa yarar sağlayabileceği gösterilmiştir. Örneğin, Berent-Spillson ve arkadaşlarının (2015) post-menopozal dönemdeki sağlıklı kadınlarda östrojen ve progesteron tedavilerini içeren çalışmalarının sonucunda, plasebo grubuna kıyasla progesteron tedavisi alan grubun sözel çalışma belleği işlevinin iyileştiği bildirilmiştir. Ancak östrojen tedavisi alan grubun, sözel çalışma belleği işlevinde plaseboya kıyasla bir iyileşme göstermediği bildirilmiştir. Bunun ötesinde, sadece progesteron terapisi alan grupta, görsel çalışma belleği sırasında

plasebo kontrollü gruba kıyasla prefrontal korteks ve hippokampüsteki BOLD sinyalinde yükselme gösterilmiştir. Bu bulgular ilginçtir, çünkü genellikle yüksek östrojen düzeyi, sözel işlevleri değerlendiren görevlerdeki yüksek performans ile ilişkili bulunmuştur (Rosenberg ve Park 2002; Jacobs ve D'Esposit 2011). Hatta yüksek östrojen düzeyinin, görsel çalışma belleği işlevini değerlendiren bilişsel görevler üzerinde de performansı arttırabileceği bildirilmiştir (Hampson ve Morley 2013). Bizim çalışmamızın sonucunda ise, sağlıklı kadınların luteal faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile düz sayı alt test puanları arasında negatif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki bulundu. Yani, sağlıklı kadınların luteal faz sırasındaki progesteron düzeylerinde yükselme, bir basit dikkat görevinde daha kötü bir performansla ilişkili görünmektedir. Daha önce belirttiğimiz gibi, progesteron düzeyindeki yükselme, hastalarda da bir bilişsel test performansında (Stroop testi) kötüleşme ile ilişkili bulunmuştu. Ancak hastalarda progesteron düzeyi ile Stroop testi-spontan hata düzeltme puan türü arasında bulunan negatif yönde anlamlı düzeydeki bu ilişki, hastaların foliküler faz sırasındaki progesteron düzeyleri içindi; luteal faz sırasındaki progesteron düzeyleri, bilişsel test puanlarının hiç biri ile ilişkili bulunmamıştı. Sağlıklı kadınların foliküler ve luteal faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile diğer bilişsel alt test puanları arasında ise anlamlı düzeyde bir ilişki görülmemiştir.

Gonadal hormonların, özellikle östrojenin, sağlıklı kişilerlerde de kognitif performansla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hampson 1990a). Sağlıklı kadınların, menstrüel döngünün düşük östrojen fazı sırasında spasyal işlev testlerinde (Phillips ve Silverman 1997); döngünün yüksek östrojen düzeyi fazında ise sözel testlerde (Hampson 1990a; 1990b) daha iyi bir performas gösterebildikleri bildirilmiştir. Bu bulguların aksine, bizim çalışmamızda sağlıklı kontrollerin de bilişsel test puanlarının menstrüel döngünün iki fazı arasında farklılaşmadığı görülmüştü. Yine bu çalışmalardan farklı olarak sağlıklı kontrollerin luteal faz sırasındaki östrojen düzeyleri ile yüz tanıma testi puanları arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgu, sağlıklı kontrollerin luteal faz sırasındaki östrojen düzeyleri yükseldikçe yüz tanıma testinden aldıkları puanların arttığını; östrojen düzeyleri düştükçe, yüz tanıma testinden aldıkları puanların düştüğünü göstermektedir. Bu sonucun, sağlıklı kadınlarda yüksek östrojen düzeylerinin, dikkat, bellek, çalışma belleği, sözel işlevler üzerindeki bilinen olumlu yöndeki katkılarının (Hampson 1990a; 1990b; Jacobs ve D'Espesito 2011; Hampson ve Morley 2013) yanı sıra yüz tanıma işlevi üzerinde de bir yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hem hasta, hem de sağlıklı kontrol gruplarının menstrüel döngülerinin farklı fazları sırasındaki östrojen ve progesteron düzeyleri ile bilişsel test puanları arasındaki ilişkilerinin yanı sıra FSH ve LH düzeylerinin de kognisyon ile ilişkileri incelenmiştir. Bunun sonucunda, hastaların foliküler faz sırasındaki FSH düzeyleri ile Rey toplam öğrenme puanı arasında negatif; prolaktin düzeyleri ile WKET-kategori sayısı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Buna karşı, hastaların luteal faz sırasındaki FSH ve LH düzeyleri ile yine bu sırada değerlendirilen bilişsel testlerden elde edilen puanları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki gözlenmemiştir. Sağlıklı kontrollerin foliküler faz sırasındaki LH düzeyleri ile yüz tanıma, SAT-fonemik akıcılık, Rey-toplam öğrenme alt test puanları arasında negatif; FSH düzeyi ile WKET-perseveratif hata yüzdesi puanı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki elde edilmiştir. Sağlıklı kontrollerin luteal faz sırasındaki FSH düzeyleri ile düz sayı, ters sayı, sembol puanları arasında pozitif; Stroop testi-süre farkı alt test puanı arasında ise negatif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmuştur. LH düzeyleri ile düz sayı ve sembol puanları arasında pozitif; Stroop testi-süre farkı alt test puanı arasında negatif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubundan elde edilen bu sonuçlar, foliküler faz FSH ve LH düzeylerindeki artışın kötü bir bilişsel performansla; luteal faz sırasındaki FSH ve LH düzeylerindeki artışın ise iyi bir bilişsel performansla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Hasta grubunda luteal faz FSH ve LH ve foliküler faz LH düzeyleri ile bilişsel test puanları arasında bir ilişki gözlenmemiş olsa da sağlıklı kontrollere benzer şekilde foliküler faz FSH düzeylerinde artışın, kötü bir bilişsel performans ile ilişkili bulunduğu göze çarpmaktadır. Ancak daha öncesinde de bildirdiğimiz gibi menstrüel döngü çalışmalarına dayanan literatür bulgularında FSH ve LH düzeyleri ile kognisyon arasındaki ilişkiler ele alınmamıştır. İlgili bulgular ovaryen hormon düzeylerinin kognisyonla ilişkilerine dayanmaktadır. Bu sebeple bu bulgularımız literatür bilgileri çerçevisinde tartışılamamaktadır, ancak bu sonuçların gelecek çalışmalar için önemli olabileceği düşünülmektedir.

Bütün bunlar birlikte ele alındığında, şizofrenide östrojenin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin daha fazla çalışılmış olduğu ve bizim bulgularımızın aksine hem hastalarda hem de sağlıklı kadınlarda yüksek östrojen düzeyinin, daha iyi bir bilişsel performansla ilişkili olduğu gözlenmektedir. Ancak progesteronun ve menstrüel döngü ile ilgili diğer hormonların bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin çok iyi bilinmediği, var olan bulguların çelişkili olduğu görülmektedir. Progesteron daha çok, menstrüel

döngünün luteal fazı sırasında negatif emosyon modülasyonu üzerindeki etkileri kapsamında sıklıkla sağlıklı kadınlarda (Derntl ve ark. 2008; van Wigen ve ark. 2008; Gingnell ve ark. 2012) şizofreni hastalarında (Mendrek ve ark. 2012) incelenmiştir. Bu nedenle çalışmamızda hem hasta hem de sağlıklı kontrol grubunda progesteron ile bilişsel işlevler arasında bulunan ilişkilere dair elde ettiğimiz sonuçların, gelecekte menstrüel döngü ve ilgili hormonların inceleneceği araştırmalar için önemli olabileceği düşünülmektedir.

#### 5.1.4.1. Menstrüel Döngünün Farklı Fazları Sırasında Bilişsel İşlevler Açısından Gruplar Arası Farklılıklar

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları, menstrüel döngünün foliküler ve luteal fazı sırasında değerlendirilen bilişsel test puanları açısından da karşılaştırılmıştır. Buna göre; hasta ve kontrol grupları, foliküler faz sırasında değerlendirilen bilişsel testlerin sayı menzili-ters sayı, sembol, SAT-semantik ve fonemik akıcılık, Stroop testi-süre farkı, spontan hata düzeltme, Rey-işitsel ve sözel öğrenme testinin doğru tanıma alt test puan türleri açısından anlamlı düzeyde farklılaştığı görülmüştür. Hastalar, foliküler faz sırasında tüm bu bilişsel testlerde sağlıklı kontrollerden daha kötü bir performans sergilemişlerdir. Benzer şekilde gruplar, luteal faz sırasında değerlendirilen bilişsel testlerin sayı menzili-düz sayı, ters sayı, sembol, SAT-fonemik akıcılık, Stroop testi-süre farkı alt test puan türleri açısından anlamlı düzeyde farklılaşmıştır. Yine hastalar luteal faz sırasında bu bilişsel testlerde kontrollere kıyasla daha kötü bir performans göstermişlerdir. Ayrıca PMDB kodeğişkeni kontrol edilerek bilişsel testlerdeki puan türlerinin gruplar arası karşılaştırılmaları tekrarlanmıştır. Bunun sonucunda, grupların luteal faz fonemik akıcılık puan türü açısından farklılaşmasında PMDB değişkeninin de anlamlı bir etkisinin olduğu gözlendi. SAT'ın bir alt testi olan fonemik akıcılığın, karmaşık dikkat işlevini ölçer (Tumaç 1977) Bu bulgu dışında, menstrüel döngünün farklı fazlarında değerlendirilen bilişsel testlerden elde edilen puan türlerinde gözlenen gruplar arası farklılıklarda PMDB'nin bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak menstrüel döngünün farklı fazları sırasında bilişsel işlevler açısından gruplar arası farklılıklara ilişkin bulgularımız; her bir döngü fazında hastaların benzer bilişsel işlevlerdeki performanlarının sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olduğunu göstermektedir. Hipotezimizle de tutarlı olarak her iki menstrüel döngü fazı sırasında da hastalar sağlıklı kontrollere kıyasla motor hız, basit ve karmaşık dikkat, dikkati sürdürme,

odaklama, çeldirici uyaranlarla baş edebilme gibi dikkat süreçlerinin ve yürütücü işlevlerin değerlendirildiği bilişsel testlerde daha kötü bir performans göstermişlerdir. Nitekim, şizofrenide bozukluğun doğası ile ilişkili olarak bilişsel işlev güçlükleri yaygın olarak bilinmektedir (Palmer ve ark. 2009; Kalkstein ve ark. 2010; Üçok ve ark. 2013). Hastaların sıklıkla çalışma belleği (Barch ve Smith 2008; Forbes ve ark. 2009) dikkat (Barr 2001; Hilti ve ark. 2010), epizodik bellek (Aleman ve ark. 1999; Whyte ve ark. 2005), yürütücü işlevler (Wobrock ve ark. 2008) ve bilgi işlem hızı (Rodr´ıguez-Sa´nchez ve ark. 2007) gibi bilişsel işlevlerde bozukluklar gösterdikleri belirtilmektedir. Tüm bunlar birlikte ele alındığında, menstrüel döngünün her iki fazı sırasında da hastaların kontrollere kıyasla bilişsel testlerde daha kötü bir performans göstermelerinin, menstrüel döngü fazlarından bağımsız olarak şizofreni bozukluğunun doğasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bilişsel işlevler açısından elde edilen gruplar arası bu farklılığın her iki menstrüel döngü fazı için de geçerli olması ve hem hastaların hem de kontrollerin bilişsel test puanlarının fazlar arası farklılaşması bu düşüncemizi desteklemektedir.

Çalışmamızda menstrüel döngünün foliküler faz sırasındaki WKET performansı açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları, foliküler faz sırasında uygulanan WKET puan türleri açısından anlamlı düzeyde farklılaşmamıştır. Ancak şizofreni hastalarının WKET testi performanslarının kontrollere kıyasla kötü olduğu (Remberk ve ark. 2015); özellikle testte set değiştirebilme, bilişsel esneklik güçlükleri gösterdikleri (Tyburski ve ark. 2017) bildirilmiştir. Solis-Ortiz ve arkadaşları (2004), kognitif kontrolün bir ölçümü olarak WKET'i menstrüel döngünün farklı fazları sırasında katılımcılara uygulamışlar ve erken foliküler ve erken luteal faz sırasında katılımcıların WKET performansında iyileşme bildirmişlerdir. Ancak araştımacıların daha sonraki çalışmalarında bu bulgu tekrarlanmamıştır (Solis-Ortiz ve Corsi-Cabrera 2008). Çalışmamızda WKET, hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılara foliküler faz sırasında (düşük östrojen ve progesteron düzeyleri) sadece bir kez uygulandığı için, her bir grup içerisinde WKET performansı fazlar arası karşılaştırılamamıştır. WKET sırasında katılımcının testin nasıl yapılacağına dair kuralları bir uygulamadan sonra öğrenmiş olma ihtimali yüksek olacağından iki haftalık bir sürenin ardından testi tekrarlamanın oldukça erken olacağı düşünülmüştür.

### 5.2. Beynin Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığı

Bu çalışmada, beynin dinlenim durumu İBA bileşenlerinin belirlenmesi amacıyla menstrüel döngünün foliküler ve luteal fazları sırasındaki hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait elli iki işlevsel nörogörüntüleme verisi tek adımda analize alınarak uygulanan BBA analizi sonucunda on iki dinlenim durumu İBA bileşeni tespit edildi. Bunlar: sol frontoparietal (sol FPA), sağ frontoparietal (sağ FPA), yürütücü kontrol ağı (YKA), işitsel ağ (İA), birincil görsel ağ, (birincil GA), Ekstrastriat görsel ağ (EksGA), dikkat çekerlik ağı (salience network) (DÇA), ventral olağan durum ağı (ventral default mode network) (vODA), somatomotor ağ (SMA), parietal ağ (PA), serebellum ve dil işleme içsel bağlantı ağlarını temsil eden bileşenlerdir.

#### 5.2.1. Menstrüel Döngü Fazları ve Beynin Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığı

Bu çalışmada hasta grubunda on iki İBA bileşeninin temsil ettiği işlevsel bağlantısallığın menstrüel döngünün iki farklı fazı arasında farklılaşmadığı görülmüştür. Aynı sonuç, sağlıklı kontrol grubunda da elde edilmiştir. Bu, hipotezimizin aksine, hem hastalarda hem de sağlıklı kontrollerde menstrüel döngünün farklı fazlarının beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerinde etkili olmadığını göstermektedir. Öte yandan, şizofrenide menstrüel döngünün beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerine etkilerini ve döngü boyunca değişen hormon düzeylerinin beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı ile ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Şizofrenide menstrüel döngünün işlevsel bağlantısallığa etkilerinin incelendiği birkaç görev-temelli iMRG çalışması vardır (Mendrek ve ark. 2011; 2012; Champagne ve ark. 2012). Bunlardan ikisinin (Mendrek ve ark. 2011; Champagne ve ark. 2012) menstrüel döngünün farklı fazları sırasında beynin işlevsel bağlantısallığı hakkında fikir vermekten ziyade, ilgili hormon düzeylerinin emosyonel bir görev sırasında beynin işlevselliği ile ilişkisini değerlendirdiği dikkat çekmektedir. Ayrıca bu iki çalışma menstrüel döngünün farklı fazları sırasında yürütülmediği için doğrudan şizofrenide menstrüel döngünün beynin işlevselliği üzerindeki rolünü anlamamız için yeterli değildir. Çalışmaların bulguları, menstrüel döngü ile ilgili bazı hormonlar ile (faz ayrımı yapılmaksızın) spesifik olarak emosyonel bir göreve dayalı işlevsel beyin görüntüleme verileri arasındaki ilişkilere dayalıdır. Dolayısıyla Mendrek ve arkadaşlarının (2012) incelemelerinin çalışmamıza en yakın desende olduğu görülmektedir. Bu çalışmanın sonucunda hastaların menstrüel döngünün farklı iki fazında da emosyonel bir görev sırasında kontrollere

kıyasla daha az beyin aktivasyonu gösterdiği bildirilmiştir. Her ne kadar söz konusu çalışma, belli bir görev sırasındaki işlevsel bağlantısallık ile ilgili bulguları gösterse de bu sonucun çalışmamız için fikir sağladığı kanaatindeyiz.

Öte yandan sağlıklı popülasyon üzerinde yürütülen görev-temelli iMRG çalışmalarıyla (Weis ve ark. 2008; 2010; Marecková ve ark. 2012; Zhu ve ark. 2015) menstrüel döngünün beynin işlevselliği üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Buna karşın, sağlıklı kadınlarda menstrüel döngünün beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerine etkileri yakın zamanlı çalışmalarda ele alınmıştır (Hjelmervik ve ark. 2014; Petersen ve ark. 2014; De Bondt ve ark. 2015; Syan ve ark. 2017; Weis ve ark. 2017). Ancak söz konusu çalışmaların kısıtlı sayıda ve bulgularının ise tutarsız olduğu görülmektedir. Bizim bulgumuzla benzer şekilde, Hjelmervik ve arkadaşlarının (2014), Syan ve arkadaşlarının (2017) çalışmalarının sonucunda, menstrüel döngünün farklı fazları arasında beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığnın farklılaşmadığı bildirilmiştir. De Bondt ve arkadaşlarının (2015) çalışmalarının sonucunda ise bulgularımızın tersine; normal menstrüel döngüye sahip kadınlarda luteal faz sırasında ODA'nın küneus bölgesindeki bağlantısallığı, küçük bir voksel kümesinde foliküler fazdakine kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Petersen ve arkadaşlarının (2014) çalışmalarında, dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı açısından, doğal menstrüel döngüye sahip kadınların erken foliküler fazı, aktif oral kontraseptif ilaç kullanımı olmayan farklı bir kadın grubunun luteal fazı ile karşılaştırılmıştır. Araştırmanın sonucunda; her iki grupta da ODA ve YKA'nın dinlenim durumu dinamiklerinde menstrüel döngüye bağlı değişimler gösterilmiştir. Sol angülar girus, sol medial frontal korteks ve anterior singulat korteks bağlantısallığının gruplar arasında farklılaştığı bildirilmiştir (Petersen ve ark. 2014). Weis ve arkadaşları (2017) ise; sağlıklı kadınlarda ODA'nın sol medial frontal bölgesindeki işlevsel bağlantısallığını, döngünün menstrüel fazında, foliküler fazdakine kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Kadınların menstrüel döngünün erken foliküler, geç foliküler, ovülasyon ve geç luteal fazları sırasında hippokampüsün hacmi ve işlevsel bağlantısallığının incelendiği bir çalışmanın sonucunda; erken foliküler ve geç luteal fazlar ile karşılaştırıldığında, geç foliküler faz sırasında, hem sağ hem de sol hippokampüsün işlevsel bağlantısallığında artış gösterilmiştir (Lisofsky ve ark. 2015). Tek bir kadının dört menstrüel döngüsü boyunca otuz iki kez beyin görüntüleme taramasına alındığı boylamsal bir çalışmanın sonucunda ise; progesteron düzeyleri sağ dorsolateral prefrontal korteksin (dlPFK) ve

bilateral sensorimotor korteksin içsel bağlantısallığındaki değişikliklerle ilişkili bulunmuştur (Arelin ve ark. 2015). Tohum temelli iMRG analizine dayanan bir çalışmanın sonucunda; sol ve sağ laterobazal ve sentro-medial amigdalanın dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığında cinsiyete bağlı belirgin etkiler ve aynı zamanda östrojen düzeyleri ile bu bölgelerin işlevsel bağlantısallık paternleri arasında bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Engman ve ark. 2016). Syan ve arkadaşları (2017) söz konusu çalışmalarda PMDB'nin değerlendirilmeyerek bu değişkenin kontrol edilmemesinin önceki çalışmaların bulguları üzerinde karıştırıcı bir etkisinin olabileceğini öne sürmüşlerdir. Nitekim PMDB, geç luteal faz sırasında beynin işlevsel bağlantısallığında ve emosyonel, bilişsel süreçlerde değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Baller ve ark. 2013; Comasco ve ark. 2014; Gingnell ve ark. 2013; 2014). Bizim çalışmamızda, hasta ve sağlıklı kontrol grupları DSM-5'e göre PMDB kriterleri açısından sorgulanmıştır. Ancak PMDB çalışmamızın temel konusu olmadığı için PMDB semptomlarının şiddetini daha ayrıntılı bir şekilde değerlendiren klinik bir ölçeğe başvurulmamıştır. Bununla beraber, PMDB semptomları arasında da bulunan depresyon belirtilerin (O'Brien ve ark. 2011; Epperson ve ark. 2012) şiddeti ise CŞDÖ ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, hastalarda PMDB sıklığının hem kendi içerisinde hem de kontrollere kıyasla düşük olduğu görülmüştür (13 hastanın 3'ü DSM-5'e göre PMDB ölçütünü karşılıyordu). Bu sebeple hastaların grup içinde ve gruplar arası dinlenim durumu iMRG analizlerinde PMDB varlığı kontrol edilmemiştir. Ayrıca çoklu regresyon analizi sırasında, ilgili her bir hormon düzeyinin işlevsel bağlantısallıkla ilişkisi, o sırada incelenen diğer hormon düzeylerinden bağımsız incelenmiştir. Dolayısıyla küçük bir örneklem grubunun analizlerinde, kovaryant değişken sayısını daha fazla arttırmanın, istatistiksel analizin güvenilirliğini olumsuz etkileyeceği düşünülmüştür. Öte yandan, hormon düzeylerinin PMDB'yi karşılayan bir ölçüt olabileceği ve bu sebeple regresyon analizinde hormon düzeylerinin kovaryant olarak alınmasıyla, PMDB değişkeninin kısmen de olsa kontrol edilebileceği düşünülmüştür.

Hastalarda menstrüel döngünün farklı fazlarına göre dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığın farklılaşmamasında; hastalık öyküsü on yılı aşmayan, durumları stabil hastalar ile çalışmayı yürütmüş olmamızın etkili bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Ancak bir diğer yandan sağlıklı kontrol grubu içinde de anlamlı sonuçların bulunmaması, beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığının menstrüel döngüye bağlı değişmediği kanaatini güçlendirmektedir. Öte yandan, örneklem grubunun küçüklüğünün her iki

grupta da anlamlı sonuçların elde edilmemesinde kritik bir rol oynamış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla beraber sağlıklı kadınlarda çalışmamıza kıyasla daha geniş bir örneklem grubu ile yürütülen çalışmaların sonucunda, bulgularımızla tutarlı olarak menstrüel döngü fazlarına göre beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığının farklılaşmadığı bildirilmiştir (Hjelmervik ve ark. 2014; Syan ve ark. 2017). Bu iki araştırmada da bizim yöntemimizle benzer şekilde dinlenim durumu iMRG verileri "Bağımsız Bileşenler Analizi" (BBA) ile analiz edilmiştir. Hjelmervik ve arkadaşlarının (2014) çalışmalarında sağlıklı kadınlar (N=16), menstrüel (döngünün 2.-4.günleri arasında), foliküler (döngünün 8.-12. günleri arasında) ve luteal (döngünün 20.-22. günleri arasında) fazlarda iMRG taramasına alınmışlardır. Bu çalışmada katılımcıların uygulamalara alındığı menstrüel döngü fazları ve günleri bizimkiyle benzerdir. Öte yandan Hjelmervik ve arkadaşları (2014) çalışmalarında, östradiol ve progesteron düzeyleri serum örnekleriyle değil, tükürük örnekleri ile incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda FPA'nın işlevsel bağlantısallıklarında foliküler ve luteal faza göre anlamlı düzeyde bir farklılık gözlenmemiştir. Syan ve arkadaşları (2017) çalışmalarını düzenli menstrüel döngüye sahip yirmi beş sağlıklı kadınla yürütmüşlerdir. Kadınlar, uygulamalara orta foliküler (döngünün 5.-10. günleri arasında) ve geç luteal (mensrüasyondan önceki son 5 gün) fazları sırasında alınmışlardır ve katılımcıların bu dönemlerdeki serum hormon düzeyleri de incelenmiştir. Dinlenim durumu işlevsel bağlantısallık, hem tohum temelli hem de BBA yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir. İki yöntem ile de yapılan analizlerin sonucunda; menstrüel döngü fazları arasında ODA, FPA, medial-paralimbik ağ, GA ve SMA'nın işlevsel bağlantısallıkları açısından bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Bununla beraber, kadınlarda cinsiyet hormonları ile dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı arasında anlamlı ilişkiler gözlendiği belirtilmiştir (Syan ve ark. 2017). Petersen ve arkadaşları (2014) çalışmalarını, doğal menstrüel döngüye sahip kadınlar (N=45) ve aktif ilaç kullanımı olan ve olmayan oral kontraseptif kullanıcısı kadınlarla (N=46) yürütütmüşlerdir. Çalışmalarında, dinlenim durumu işlevsel bağlantısallık açısından normal menstrüel döngüye sahip kadınların erken foliküler fazı (döngünün 2.-6. günleri arasında), aktif oral kontraseptif ilaç kullanımı olmayan farklı bir kadın grubunun geç luteal fazı (döngünün 18.-24. günleri arasında) ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, BBA analizi sonucunda; medial görsel, SMA, sol FPA, sağ FPA, posterior ODA (vODA olarak adlandırılan), anterior ODA (dODA olarak adlandırılan), lateral görsel, İA ve YKA bileşenlerinin elde edildiği; ancak bu bileşenlerin içerisinden,

özellikle anterior ODA ve YKA bileşenlerinin seçilerek incelendiği belirtilmiştir. Bu çalışma yöntemsel açıdan bizimki bile benzerlik göstermektedir ancak, östradiol ve progesteron düzeyleri serum örnekleri ile değil, tükürük örnekleri analiziyle sınırlı kalmıştır. Çalışmanın sonucunda; luteal faz grubundaki kadınlarda normal menstrüel döngüye sahip kadınların oluşturduğu foliküler faz grubuna kıyasla sol angülar girus ile anterior ODA; YKA'da ise sağ anterior singulat korteks ile YKA arasında azalmış koherans olduğu gösterilmiştir (Petersen ve ark. 2014). Ancak farklı nitelikteki kadınların karşılaştırılmasına dayanan bu bulguların, tekrarlı ölçüm eksikliği sebebiyle menstrüel döngü boyunca nöral aktivasyonlardaki değişikliklerin gerçek bir yansımasının sağlanmasında metodolojik olarak kusurlu olabileceği belirtilmiştir (Syan ve ark. 2017). Araştırmacıların kendileri de (Petersen ve ark. 2014) tekrarlı ölçüm eksikliğini çalışmanın kısıtlılığı olarak bildirmişlerdir. De Bondt ve arkadaşlarının çalışmalarında (2015), normal menstrüel döngüye sahip (N=18) ve hormonal kontraseptif kullanan (N=19) kadınların foliküler, ovülasyon ve luteal fazlar sırasında beynin dinlenim durumu işlevselliği incelenmiştir. Bunun sonucunda; normal menstrüel döngüye sahip kadınlarda luteal fazda ODA'nın küneus bölgesindeki bağlantısallığı, küçük bir voksel kümesinde foliküler fazdakine kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (De Bondt ve ark. 2015).

Sağlıklı kadınlarda menstrüel döngü boyunca beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığının incelendiği çalışmalardan birinde (Hjelmervik ve ark. 2014) menstrüel döngünün izlenmesinde kişinin kendi bildirimlerine dayanan subjektif bir raporlamanın yapılması; östrojen ve progesteron düzeylerinin tükürük örnekleri ile analiz edilmesi; yumurtlama zamanının doğrulanması için önemli olan LH düzeylerinin incelenmemesi kısıtlayıcı faktörler olarak bildirilmiştir. Petersen ve arkadaşlarının (2014) incelemelerinin ise, dinlenim durumu ağlarından sadece dODA ve YKA bağlantısallıklarının gruplar arası karşılaştırmasına dayanması nedeniyle kısıtlayıcı olduğu belirtilmiştir (Arelin ve ark. 2015). Bununla birlikte bizim çalışmamız, döngünün her iki fazında ilgili tüm hormon düzeylerinin serum örnekleri üzerinden analiz edilmesi ve on iki İBA bileşeninin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıkta döngü fazına/ovaryen hormon düzeylerine bağlı değişimlerin incelenmesi açısından avantajlıdır. Hjelmervik ve arkadaşları (2014), fazlar arası değişen hormon düzeylerine rağmen hormon düzeyleri ile dinlenim durumu işlevsel bağlantısallıklar arasında bir ilişki bulmamışlardır. Bu durumun, çalışmalarının kısmen metodolojik sorunlarına atfedilebileceği öne

sürülmüştür (Weis ve ark. 2017). Bizim çalışmamızda ise, beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığında menstrüel döngü fazına bağlı değişiklikler gözlenmemiş olsa da her iki grupta fazlar arası anlamlı düzeyde farklılaştığı gözlenen östrojen ve progesteron düzeyleri ile dinlenim durumu işlevsel bağlantısallıklar arasında anlamlı ilişkiler elde edilmiştir.

Bununla birlikte bu konuda yapılan çalışmalarda menstrüel döngünün farklı fazlarının beynin işlevselliği üzerindeki etkilerinden ziyade, bu sıradaki hormon düzeylerinin beynin işlevsel bağlantısallıkları ile ilişkilerine dair anlamlı sonuçların (Arelin ve ark. 2015; Engman ve ark. 2016, Syan ve ark. 2017) olduğu dikkat çekmektedir. Dolayısıyla menstrüel döngünün dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerindeki etkisinden daha çok, menstrüel döngü boyunca değişen hormon düzeylerinin beynin işlevsel bağlantısallığı ile ilişkisinden söz edebiliriz.

### 5.2.2. Hormon Düzeylerinin Beynin Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığı ile İlişkisi

Cinsiyet hormonlarının, özellikle östrojenin frontal işlevlerin aracılık ettiği kognitif kontrol (Hjelmervik ve ark. 2012), seçici dikkat (Thimm ve ark. 2014) gibi bilişsel görevlerde performansı ve beynin işlevsel bağlantısallığını (Ottowitz 2008a; 2008b; Kenna ve ark. 2009) etkilediği yönünde bulgular mevcuttur. Progesteronun ise özellikle negatif emosyon modülasyonu ile ilişkili görevlerde performansa ve ilgili beyin bölgelerinin işlevselliğine etkileri gösterilmiştir (Derntl ve ark. 2008; Gingnell ve ark. 2012; Sakaki ve Mather 2012). Sözel (Weis ve ark. 2008) ve uzamsal (Weis ve ark. 2010) görevler sırasında da cinsiyet hormonlarıyla ilişkili olarak beyin işlevselliğindeki değişiklikler görev-temelli iMRG çalışmalarının sonucunda gösterilmiştir. Öte yandan son zamanlarda yapılan çalışmalarda menstrüel döngü boyunca değişen hormon düzeyleri ile ilişkili olarak beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığında değişiklikler bildirilmiştir (Hjelmervik ve ark. 2014; Petersen ve ark. 2014; De Bondt ve ark. 2015; Arelin ve ark. 2015; Weis ve ark. 2017). Hormon düzeylerinin yapısal ve işlevsel bağlantısallığı üzerindeki olası etkilerinin çalışılmasında menstrüel döngü ve endojen cinsiyet hormonlarındaki değişikliklerin iyi bir yöntem olduğu belirtilir (Arelin ve ark. 2015).

Bu çalışmada, hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının faz ayrımı yapılmaksızın, foliküler faz ve luteal faz sırasında hormon düzeyleri ile on iki İBA bileşenin temsil ettiği

bağlantısallıklar arasındaki ilişkiler ayrı ayrı incelenmiştir. Her bir hormon düzeyinin dinlenim durumu İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıkla ilişkisi, o sırada incelenen diğer hormon düzeylerinden bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Bu sebeple çoklu regresyon analizinde, ilişkisi incelenen hormon düzeyi dışında diğer tüm hormon düzeyleri kovaryant olarak alınmıştır. Böylelikle, her bir hormon düzeyinin İBA'ların işlevsel bağlantısallığıyla "tek başına" ilişkisinin ortaya konulması, diğer hormon düzeylerinin olası karıştırıcı etkisinin kontrol edilmesi amaçlanmıştır.

Her iki grupta da döngü boyunca hormon düzeylerinindeki değişimlerin, beynin dinlenim durumu işlevselliği ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Hastaların foliküler faz sırasında östrojen düzeyleri ile işitsel ağın (İA) sol limbik lob, sol amigdala, parahippokampal girus bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallığı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki elde edilmiştir. Foliküler faz sırasındaki hormon düzeyleri ile İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıklar arasında başka anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır. Luteal faz sırasındaki hormon düzeyleri ise, bu sıradaki on iki İBA bileşenin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıkların hiç biriyle ilişkili bulunmamıştır.

Sağlıklı kontrollerin, foliküler faz sırasında progesteron düzeyleri, sol frontoparietal ağın (sol FPA) parietal lob, preküneus, küneus bölgelerini; ventral olağan durum ağının (vODA) sağ preküneus, sol preküneus, Brodmann'ın 31. alanı, limbik lob, singulat girus, Brodmann'ın 7. alanı, sol küneus, sağ medial singulum, oksipital lob, sağ küneus bölgelerini; yine vODA yer alan sol parietal lob, preküneus, sol medial oksipital lob, Brodmann'ın 19. alanı, sol angülar girus bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallığı ile pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerin luteal faz sırasında progesteron düzeyleri, yürütücü kontrol ağının (YKA) limbik lob, anterior singulat, Brodmann'ın 24. alanı, sağ anterior singulum; yine YKA'nın frontal lob, süperior frontal girus, sağ, medial frontal korteks bölgelerinin işlevsel bağlantısallığıyla negatif yönde anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Öte yandan, sağlıklı kontrollerde beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerinde östrojenin aracılık ettiği bir değişim gözlenmemiştir.

Bulgularımız, beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerinde, hastalarda östrojenin, sağlıklı kontrollerde ise progesteronun modüle edici bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca döngünün farklı fazları sırasında östrojen ve

progesteron düzeylerinin, hastalarda İA; sağlıklı kontrollerde ODA, FPA ve YKA'nın işlevsel bağlantısallığı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu bulgularımızın, her iki grupta da menstrüel döngünün farklı fazlarında östrojen ve progesteron düzeylerinin beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı ile ilişkili olacağı yönündeki varsayımımızı desteklediği görülmektedir.

Sağlıklı kadınlarda menstrüel döngü ile ilgili dinlenim durumu iMRG çalışmalarının bir kısmında (De Bondt ve ark. 2015; Syan ve ark. 2017; Weis ve ark. 2017) bulgularımızla benzer şekilde, östrojen ve progesteron düzeyleri ile beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı arasında bazı anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Öte yandan bulgularımızın aksine, bazı çalışmaların (Hjelmervik ve ark. 2014; Petersen ve ark. 2014) sonucunda; östrojen ve progesteron düzeyleri ile beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Arelin ve arkadaşlarının (2015) çalışmalarında tüm beyin özvektör merkezliği (eigenvector centrality, EC) analizi sonucunda; progesteron düzeyleri ile sağ dlPFK ve bilateral sensorimotor korteksin içsel bağlantısallığındaki değişiklikler arasında ilişki bulunmuştur. Tohum-temelli (seed-based) analizlerinin sonucunda; sağ ve sol dlPFK'nın bilateral hippokampüsle bağlantısında ve bilateral sensorimotor korteks ile bilateral hippokampüsün içsel bağlantısallığında progesteronun modüle ettiği değişiklikler gözlemişlerdir. Syan ve arkadaşları (2017) ise östradiol ile somatomotor ağ (SMA) ve mezo-paralimbik ağ ile ilişkili sol amigdala, bilateral somatoduysal korteksler ve sağ motor korteks beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığı arasında pozitif yönde bir ilişki bulmuşlardır. Bu bulgularının, kısmen hormonal etkilere ilişkin cinsiyet farklılıkları tarafından modüle edilebileceğini öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar bu görüşlerini, SMA'nın emosyonel empatinin algılanmasındaki önemli rolüne (Leslie ve ark. 2004; Nummenmaa ve ark. 2008) ve kadınların erkeklere kıyasla empatik yüz-yüze etkileşim sırasında ayna nöronları içeren beyin bölgelerinde daha fazla aktivasyon göstermelerine (Schulte-Rüther ve ark. 2008) ilişkin araştırma bulgularına dayandırmışlardır. Bununla beraber, menstrüel döngü ile ilişkili ağrı algılamadaki farklılıkların, endojen hormonal dalgalanmalar (Riley ve ark. 1999) ve duysal motor korteks içerisindeki beyin bölgeleri (Veldhuijzen ve ark. 2013) tarafından modüle edildiği bildirilmiştir. Dismenoreden (ciddi şiddette ağrılı menstrüasyon) yakınan kadınlarda, ağrı modülasyonu, ağrı iletimi ve ağrının affektif yanıtı ile ilgili bölgelerde karakteristik (Tu ve ark. 2010) ve duruma bağlı (Tu ve ark. 2013) gri madde değişiklikleri gösterilmiştir. Bu araştırmaların bulgularında, duysal

keskinlik (sensory discrimination) ve iç duyum (interoception) ile ilgili sol ikincil somatoduysal kortekste (Craig 2002) atrofik gri madde değişiklikleri ve birincil somatoduysal kortekste hipertrofik değişiklikler gösterilmiştir (Tu ve ark. 2010; 2013). Arelin ve arkadaşları (2015), somatoduysal sistemin işlevsel bağlantısallığında menstrüel döngü modülasyonuna bağlı olarak değişiklikler bulmalarının tüm bu bulgularla tutarlı olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bunlar SMA'nın işlevsel bağlantısallığının menstrüel döngüden ve bu sırada dalgalanan hormon düzeylerinden etkilenmesinin muhtemel olduğunu göstermektedir. Ancak biz çalışmamızda, her iki grupta da menstrüel döngünün farklı fazlarına ve bu sıradaki hormon düzeylerine bağlı olarak SMA'nın işlevsel bağlantısallığında değişiklikler gözlemlemedik.

Öte yandan, sağlıklı kontrollerde beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerinde menstrüel döngü etkilerinin incelendiği çalışmaların bulguları (Petersen ve ark. 2014; De Bondt ve ark. 2015; Arelin ve ark. 2015; Syan ve ark. 2017; Weis ve ark. 2017), çalışmamızla tutarlı bir şekilde, ODA, İA, YKA, FPA içerisindeki beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığında menstrüel döngü tarafından modüle edilen etkiler görülebileceğine işaret etmektedir. Kendi çalışmamızla birlikte önceki çalışmaların bulgularına dayanarak söz konusu İBA'lar ayrıca tartışılmıştır.

### 5.2.3. Menstrüel Döngü, Hormon Düzeyleri ve İşitsel Ağ

Bu çalışmada, hastalarda, işitsel ağın (İA) işlevsel bağlantısallığında menstrüel döngü fazına bağlı değişiklikler gözlenmemiştir. Ancak, hastaların foliküler faz sırasında östrojen düzeyleri, İA'nın sol limbik lob, sol amigdala, parahippokampal girus bölgelerini içeren bağlantısallığıyla pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Bu bulgunun, şizofreninin kendisiyle ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Şizofrenide işitsel halüsinasyonlardan bir ölçüde frontal ve temporal girusların sorumlu olduğunu; işitsel ağın işlevsel bağlantısallığında abartılı bir aktivasyon gözlendiğini bildiren kanıtlar mevcuttur (Gaser ve ark. 2004). Benzer şekilde, şizofreni hastalarında, ağırlıklı olarak sol taraflı olmak üzere, süperior temporal girusta yapısal ve işlevsel anormallikler gösterilmiştir ve bu anormalliklerin, şizofreninin sıklıkla işitsel halüsinasyonlar ile yapısal düşünce bozukluğu gibi ciddi psikotik semptomlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Swerdlow 2010; Fusar-Poli ve ark. 2011). Yine hastaların, temporal lobda anormal koherans paternleri gösterdikleri belirtilir (Pearlson 1997; Calhoun ve ark. 2008b; Chance ve ark. 2008). Bunun yanı sıra, görevle-ilişkili iMRG çalışmalarıyla hedef tespiti (target

detection) ve yenilik (novelty) prosesi sırasında hastaların kontrollere kıyasla temporal bölgelerde azalmış aktivasyon gösterdikleri bildirilir (Kiehl ve Liddle 2001; Kiehl ve ark. 2005) Tüm bu temporal loba özgü lokalize anormalliklerin yanı sıra, şizofrenide uzak beyin bölgeleri arasındaki diskonneksiyonun bir sonucu olarak temporal ve prefrontal korteksler arasındaki işlevsel bağlantısallığın bozulduğu yaygın olarak bilinen bir bulgudur. İşitsel halüsinasyonlar da temporal korteks ve anterior singulat korteks arasındaki azalmış işlevsel bağlantısallığa atfedilmiştir (Friston ve Frith 1995).

Ayrıca, hastaların foliküler faz sırasında östrojen düzeylerinin, İA içerisinde ağırlıklı olarak amigdala, limbik lob işlevsel bağlantısallığı ile pozitif yönde ilişkili olduğu görülmektedir. Amigdalanın, emosyonel uyaranın algılanması ve işlenmesi (Phillips ve ark. 2003); emosyonel uyaranın aşağıdan yukarıya algılanması, filtrelenmesi, kodlanması ve geri getirilmesi süreçlerinden (Menon 2011) sorumlu olduğu bildirilir. Şizofreni hastalarında ise atipik emosyon prosesi ile ilişkili olarak sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hippokampüs, amigdala, medial prefrontal, orbitofrontal ve singulat korteksleri içeren emosyon prosesi ile ilgili beyin bölgelerinde azalmış bir aktivasyon çeşitli araştırmaların sonucunda gösterilmiştir (Schneider ve ark. 1998; Gur ve ark. 2002; Paradiso ve ark. 2003). Yine bu bulgularla tutarlı olarak şizofreni hastalarında özellikle korku gibi negatif emosyonları içeren yüz ifadelerini tanıma güçlükleri bildirilmektedir (Edwards ve ark. 2002; Van't Wout ve ark. 2007).

Bir diğer yandan, amigdala ile limbik lob, östrojen (Bixo ve ark. 1995; Weiser ve ark. 2008; Osterlund ve ark. 2000a; 2000b) ve progesteron (Kato ve ark. 1994; Guerra-Araiza ve ark. 2000; 2002; 2003) reseptörlerinin yaygın olarak yerleştiği beyin bölgeleri olarak gösterilir. Bu durum da hasta grubunda östrojen düzeyleri ile İA'ın limbik lob ve amigdalayı içeren bölgelerin işlevsel bağlantısallığı arasında bulduğumuz pozitif ilişki için açıklayıcı olabilir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrollerde de İA işlevsel bağlantısallığının hastalarla benzer şekilde menstrüel döngü fazına göre farklılaşmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte, hastaların aksine, sağlıklı kadınların menstrüel döngünün farklı fazları sırasında hormon düzeyleri, İA'ın işlevsel bağlantısallığıyla ilişkili bulunmamıştır. Öte yandan, dikotik dinleme paradigmalarına dayanan görevler sırasındaki beyin görüntüleme çalışmaları ile cinsiyet hormonlarının işitsel asimetri üzerinde etkileri gösterilmiştir

(Cowell ve ark. 2011; Hodgetts ve ark. 2015b). Ancak bu çalışmaların, hormon düzeylerinin göreve ilişkin İA aktivitesi üzerindeki etkilerini gösterdiği göz önünde tutulmalıdır. Normal popülasyon üzerinde menstrüel döngü ve cinsiyet farklılıklarının dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmanın sonucunda ise; kadınların İA işevsel bağlantısallığının menstrüel döngü fazları arasında farklılaşmadığı, fakat kadın ve erkekler arasında İA'ın işlevsel bağlantısallığı açısından fark bulunduğu bildirilmiştir (Weis ve ark. 2017).

### 5.2.4. Menstrüel Döngü, Hormon Düzeyleri ve Olağan Durum Ağı

Çalışmamızda, hastaların foliküler ve luteal faz hormon düzeyleri ile ventral olağan durum ağının (vODA) işlevsel bağlantısallıkları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak sağlıklı kontrollerin foliküler faz sırasında progesteron düzeyleri, vODA'nın sağ preküneus, sol preküneus, Brodmann'ın 31. alanı, limbik lob, singulat girus, Brodmann'ın 7. alanı, sol küneus, sağ medial singulum, oksipital lob, sağ küneus; yine vODA içerisinde sol parietal lob, preküneus, sol medial oksipital lob, Brodmann'ın 19. alanı, sol angülar girus bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallığı ile pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubundan elde ettiğimiz bu bulgularımızla tutarlı şekilde, kadınlarda, menstrüel döngü boyunca dalgalanan östrojen ve progesteron düzeylerine bağlı olarak ODA'nın işlevsel bağlantısallığında değişiklikler gözlenmiştir (Petersen ve ark. 2014; De Bondt ve ark. 2015; Syan ve ark. 2017; Weis ve ark. 2017). Öte yandan, bu çalışmaların üçünün sonucunda (Weis ve ark. 2017; De Bondt ve ark. 2015; Petersen ve ark. 2014), bizim bulgularımızın aksine, ODA'nın işlevsel bağlantısallığının menstrüel döngü fazına göre de değiştiği bildirilmiştir. Weis ve arkadaşları (2017), erkeklerde tekrarlayan ölçümlerde ODA'nın işlevsel bağlantısallığının stabil olduğu; kadınlarda ise ODA'nın işlevsel bağlantısallığının menstrüel döngü boyunca nispeten kısa zaman periyotları içinde dalgalanmalar gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada kadınlar, menstrüel (döngünün 1.-3. günleri arasında), foliküler (döngünün 10.-12. günleri arasında) ve luteal (döngünün 20.-22. günleri arasında) fazlarda ODA'nın işlevsel bağlantısallığı açısından karşılaştırılmış; ODA ve sol medial frontal bölge arasındaki işlevsel bağlantısallık, menstrüel fazda foliküler fazdakine kıyasla yüksek bulunmuştur (Weis ve ark. 2017). Petersen ve arkadaşlarının (2014) çalışmalarında; foliküler faz (döngünün 2.-6. günleri arasında) grubundaki kadınların dODA'nın sol angular girus işlevsel bağlantısallığı, luteal faz grubundaki kadınlara kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu

iki çalışmanın sonucu, ODA'nın farklı beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığında menstrüel döngü fazına ilişkin değişiklikler göstermektedir. Bununla birlikte her ikisinde de döngünün benzer dönemlerinde ODA'nın ön bölgelerinin işlevsel bağlantısallığında yükselme gösterilmiştir. Bu bulguların, menstrüel döngü boyunca özellikle frontal bölgelerin işlevsel bağlantısallığında döngüye ilişkin değişikliklerin bulunduğu görev-temelli iMRG çalışmalarının sonuçlarıyla da (Weis ve ark. 2008; Thimm ve ark. 2014) tutarlılık gösterdiği belirtilmiştir (Petersen ve ark. 2014; Weis ve ark. 2017). Menstrüel döngüye ilişkin değişikliklerin, en fazla frontal bölgelerin işlevsel bağlantısallığında görülmesi, diğer kortikal bölgelere kıyasla (Bixo ve ark. 1995) bu bölgelerdeki östrojen reseptörlerinin yüksek yoğunluğu (Montague ve ark. 2008) ile de ilişkilendirilmiştir (Weis ve ark. 2017). De Bondt ve arkadaşlarının (2015) çalışmalarının sonucunda ise; normal menstrüel döngüye sahip, sağlıklı kadınlarda luteal faz sırasında ODA'nın küçük bir voksel kümesinde küneus bölgesindeki işlevsel bağlantısallığı, foliküler fazdakine kıyasla yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra, ODA'nın işlevsel bağlantısallığında cinsiyet hormonlarıyla ilişkili değişiklikler gösterilmiştir. Buna göre; ODA'nın preküneus ve orta frontal girus bölgelerindeki bağlantısallıklar östrojen ve progesteron düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (De Bondt ve ark. 2015).

ODA'da menstrüel döngüye bağlı değişiklikleri, görev-temelli iMRG çalışmalarına dayanan bulguların da gösterebileceği ileri sürülmüştür (Weis ve ark. 2017). Nitekim, başarılı bir görev performansı için ODA'nın deaktivasyonunun gerektiği bilinmektedir (Weissman ve ark. 2006; Sonuga-Barke ve Castellanos 2007). Weissman ve arkadaşları (2006), beynin göreve ilişkin aktivitesi ile ODA'da dinlenim durumu aktivitesi arasındaki ilişkiyi, ODA'nın göreve ilişkin deaktivasyonu ve görev performansını değerlendirerek incelemişlerdir. Bunun sonucunda, seçici bir dikkat görevinde kötü performans, anterior singulat ve sağ prefrontal kortekslerin göreve ilişkin aktivasyonlarında azalma ve aynı zamanda ODA'nın daha az deaktive olması ile ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar çalışmalarının bu sonucunun, amaca yönelik bir görev sırasında, görevle ilgili aktiviteyi engelleyen bilişsel süreçlerin (hayal kurma gibi) askıya alınması ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir (Weissman ve ark. 2006). Bu bulgulardan ve kendi çalışmalarının sonucundan yola çıkarak Weis ve arkadaşları (2017); cinsiyet hormonlarının yüksek seviyelerde olduğu menstrüel döngü fazlarında ODA'nın prefrontal bölgelerinin işlevsel bağlantısallığının azalabileceği; böylelikle bu bölgelerin ilgili görev sırasında işlevlerini gerçekleştirebilmelerinin bir sonucu olarak görevde daha

iyi bir performansla sonuçlanabileceğini öne sürmüşlerdir. Öte yandan bizim çalışmamızda BBA analizi sonucunda dODA bileşeni değil, sadece vODA bileşeni elde edilmiştir. Bu nedenle ODA'nın ön bölgelerini içeren beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığı ile ilgili bir sonuca ulaşmak güçtür. Bununla beraber söz konusu çalışma bulguları, menstrüel döngü fazlarının daha çok ODA'nın ön bölgelerinin işlevsel bağlantısallığındaki değişimlerde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu durum, çalışmamızda her iki grupta da ODA'nın işlevsel bağlantısallığında faza ilişkin değişikliklerin gözlenmemesinin bir nedeni olabilir. Bir diğer yandan, söz konusu çalışmalarda menstrüel döngü fazına bağlı olarak işlevsel bağlantısallığında değişikliklerin gözlendiği frontal bölgelerin YKA ve FPA ile de kesişmesi açısından bulgularımız için önemli olacağı düşünülmektedir.

ODA'daki (Raichle ve ark. 2001; Buckner ve ark. 2008) beyin bölgelerinin, kişinin kendini geçmişte, gelecekte bir başkasının yerinde konumlandırdığı, otobiyografik hatırlama (autobiographical remembering), öngörü (prospection) ve zihin kuramı (theory-of-mind imagining) ile ilişkili olduğu bildirilir (Spreng ve Grady 2010). Bu bölgelerin özellikle, bellek (Svoboda ve ark. 2006; Sestieri ve ark. 2011), öngörü (prospection) (Addis ve ark. 2007; Spreng ve ark. 2009; 2010), hayal kurma (mental imagery) (Cabeza ve Nyberg 2000) ve zihinsel gezinti (mental wandering) (Christoff ve ark. 2009) gibi içsel öz-referanslı işlemleme (self-referential processing) (Qin ve Northoff 2011) ile ilgili olduğu belirtilir. ODA'nın medial prefrontal korteks ve posterior singulat korteks/preküneus bölgelerinin dahil olduğu orta hat kortikal bölgelerinin içsel öz-referanslı işlemleme (self-referential processing); medial temporal lob gibi daha lateral bölgelerinin ise epizodik belleğin geri getirme süreci (episodic retrieval) ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (Kim 2012; Hebscher ve ark. 2018).

Sağlıklı kontrollerde foliküler faz sırasında, progesteron düzeyleri ile vODA'nın işlevsel bağlantısallığı arasında elde ettiğimiz pozitif ilişkinin PMDB ile de ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda sağlıklı kontrollerin depresyon belirtilerinin şiddetinin PMDB'ye bağlı olarak fazlar arasında anlamlı olarak farklılaştığı görülmüştü; ayrıca PMDB ölçütünü karşılayan kadınların pre-menstrüel dönemde depresyon belirtilerinin şiddeti karşılamayanlara kıyasla yüksek bulunmuştu. Majör depresyon bozukluğu ise ODA'nın posterior beyin bölgelerinde yükselmiş işlevsel bağlantısallık ile ilişkilendirilmiştir (Sambataro ve ark. 2013). Nitekim depresyon, gerginlik, hızlı değişen

duygu durum ve anksiyete PMDB'nin en sık gözlenen semptomları olarak bildirilmektedir (Yonkers 1997; Epperson ve ark. 2012; Epperson 2013). Bunlarla tutarlı olarak De Bondt ve arkadaşları (2015), çalışmalarının hormonal kontraseptif kullanımı olan gruplarında psikolojik ve somatik PMS semptomları ile ODA'nın posterior singulat ve küneus bölgelerindeki işlevsel bağlantısallığı arasında pozitif yönde bir korelasyon bulmuşlardır. Benzer şekilde bir başka çalışmanın sonucunda, PMS olan kadınlarda kontrol grubuna kıyasla ODA içerisinde yer alan sol medial/superior temporal girus ve presantral girusta yükselmiş bir işlevsel bağlantısallık aktivasyonu gösterilmiştir (Liu ve ark. 2015). vODA içerisindeki Brodmann'ın 7. alanının ise ağrının bilinçli olarak algılanmasında rol oynadığı bildirilmiştir (Witting ve ark. 2001). Bununla ilişkili olarak dismenoreden yakınan kadınlarda; ağrı modülasyonu, ağrı iletimi ve ağrının affektif yanıtı ile ilgili bölgelerde karakteristik (Tu ve ark. 2010) ve duruma bağlı (Tu ve ark. 2013) gri madde değişiklikleri gösterilmiştir. Bu bulgular da premenstrüel sendromlarla vODA'nın işlevsel bağlantısallığı arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak önceki çalışmalar ve bizim bulgularımız, sağlıklı kadınlarda menstrüel döngünün ODA'nın işlevsel bağlantısallığındaki değişimlerle yakından ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bulgularımız, progesteronun vODA'nın işlevsel bağlantısallığını modüle ettiğini göstermekte ve bu durumun PMDB ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak PMDB tanısı geniş çaplı değerlendirilmediği için bu düşüncemiz varsayım niteliğindedir. Bir diğer yandan her iki grupta da PMDB ölçütünü karşılayan ve karşılamayanlar arasında döngünün farklı fazlarında östrojen ve progesteron düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. PMDB ölçütünü karşılayan ve karşılamayan kadınlar arasında işlevsellik düzeyi açısından da bir fark olmadığı göze çarpmaktadır. Bu da PMDB ölçütünü karşılayan kadınların, sadece DSM-5'e göre sorgulanan PMDB tanı grubunu yeterince temsil etmediğine dair bir ipucu sağlamaktadır. Dolayısıyla söz konusu varsayımımız ancak PMDB'nin yeterli düzeyde ölçüldüğü araştırma koşulunda açıklanabilir.

Hasta grubunda ise, menstrüel döngü fazına ve bu sıralardaki hormon düzeylerine bağlı olarak vODA'nın işlevsel bağlantısallığında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Öte yandan şizofreni hastalarında, hastalık belirtilerinin doğal bir sonucu olarak, anormal ODA aktivitesi çeşitli araştırmaların sonucunda bildirilmiştir (Garrity ve ark. 2007; Chen 2019). Çalışmamızda, menstrüel döngü etkilerine bağlı olarak grup içinde; şizofreni ile

ilişkili olarak ise gruplar arasında ODA'nın işlevsel bağlantısallığı açısından farklılık gözlenmemesinde; hastalık öyküsü on yılı aşmayan, durumları stabil hastalar ile çalışmanın yürütülmesinin de etkili bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

### 5.2.5. Menstrüel Döngü, Hormon Düzeyleri ve Frontoparietal ve Yürütücü Kontrol Ağları

Cinsiyet hormonlarının işlevlerine yüksek duyarlı medial PFK, dorsolateral PFK, orbitofrontal korteks ve anterior singulat gibi prefrontal bölgeleri içermeleri nedeniyle kognisyonla ilişkili içsel bağlantı ağlarının menstrüel döngü etkilerine daha duyarlı olabileceği belirtilir (Weis ve ark. 2017). Parietal, temporal ve singulat korteks gibi diğer kortikal bölgelere kıyasla, prefrontal bölgelerde yüksek östradiol düzeylerine (Bixo ve ark. 1995) ve östrojen reseptörlerinin geniş yerleşimine (Montegue ve ark. 2008) dair fizyolojik bulguların bu öngörüyü desteklediği ileri sürülmüştür (Weis ve ark. 2017). Yine, görev-temelli iMRG (Joffe ve ark. 2006; Jacobs ve D'Esposito 2011) ve davranışsal (Keenan ve ark. 2001; Hjelmervik ve ark. 2012) çalışmalardan elde edilen bulgularla da prefrontal korteksin, kortekste östrojenik aktivitenin ve östrojenin kognisyon üzerindeki etkilerinin incelenmesi için önemli bir bölge olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın soncunda ise; her iki grupta da kognisyonla ilişkili yürütücü kontrol ağı (YKA), dikkat çekerlik ağı (DÇA), sağ ve sol frontoparietal ağların (FPA) işlevsel bağlantısallıklarında menstrüel döngü fazına ilişkin değişiklikler bulunmamıştır. Benzer şekilde, Hjelmervik ve arkadaşları (2014), foliküler ve luteal fazlar arasında dinlenim durumu FPA'nın işlevsel bağlantısallığı açısından anlamlı bir fark bulmamışlar; ayrıca hormon düzeylerine bağlı olarak FPA'nın işlevsel bağlantısallığında değişiklikler de gözlememişlerdir.

Bununla beraber çalışmamızın bulguları, sağlıklı kontrollerde progesteron düzeylerinin FPA ve YKA'nın işlevsel bağlantısallığı üzerinde modüle edici bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Sağlıklı kontrol grubunun foliküler faz sırasında progesteron düzeyleri ile sol FPA'nın parietal lob, preküneus, küneus bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallığı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur. Luteal faz sırasında ise, progesteron düzeyleri ile YKA'nın limbik lob, anterior singulat, Brodmann'ın 24. alanı, sağ anterior singulum; yine YKA'nın frontal lob, süperior frontal girus, sağ, medial frontal korteks bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallığı arasında negatif yönde anlamlı düzeyde ilişkiler bulunmuştur. Bulgularımız, dODA'nın YKA ile

de kesişen frontal bölgelerin işlevsel bağlantısallığında menstrüel döngü fazına bağlı değişikliklerin gözlendiği araştırma bulgularıyla (Petersen ve ark. 2014; Weis ve ark. 2017) tutarlıdır. Ayrıca luteal fazda progesteron düzeyleri ile YKA'nın temsil ettiği söz konusu beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığı arasında "negatif yönde" bir ilişkinin elde edilmesi, Weis ve arkadaşlarının (2017) varsayımını akla getirmiştir. Daha öncesinde de bildirdiğimizi gibi, araştırmacılar cinsiyet hormonlarının yüksek seviyelerde olduğu menstrüel döngü fazlarında ODA'nın prefrontal bölgelerinin işlevsel bağlantısallığının azalabileceği; böylelikle bu bölgelerin ilgili görev sırasında işlevini gerçekleştirebilmelerinin bir sonucu olarak görevde daha iyi bir performansla sonuçlanabileceğini öne sürmüşlerdi. Benzer şekilde çalışmamızda, yüksek hormon düzeyleri fazında progesteron düzeylerindeki yükselmenin; "dinlenim durumu" sırasındaki YKA'nın temsil ettiği söz konusu beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığında azalmaya ve böylelikle bu bölgelerin ilgili görev sırasında işlevini gerçekleştirebilmelerine aracılık ediyor olabileceğini düşündürmüştür.

Yine bu bulgumuzla ilişkili olarak tek bir vakanın boylamsal incelenmesine dayanan Arelin ve arkadaşlarının (2015) çalışmaları, YKA'daki önemli beyin bölgelerini kapsayan dorsolateral PFK ve limbik lobun kritik bir bölgesi olan hippokampüsün içsel bağlantısallığında progesteronun modüle edici bir etkisinin olabileceğini gösterir. Ancak bu çalışmada, progesteron düzeylerindeki artış, bilateral dorsolateral PFK ve hippokampüste özvektör merkezliği (eigenvector centrality, EC) değerlerinin yükselmesiyle ilişkili bulunmuştur (Arelin ve ark. 2015). Öte yandan söz konusu çalışmada dinlenim durumu iMRG verilerinin analizinde bizimkinden farklı bir analiz metodu kullanılmıştır. Araştırmacılar çalışmalarında özvektör merkezliği (eigenvector centrality, EC) ve tohum-temelli (seed based) yöntemleri kullanmışlardır. Dolayısıyla çelişkili bulgularda, yöntem farklılığının bir etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

YKA'nın superior, medial ve ventrolateral prefrontal korteks, anterior singulat ve parasingulat girus bölgelerini içerdiği (Beckmann ve ark. 2005; Smith ve ark. 2009) ve bu beyin bölgelerinin kognitif kontrol (Miller ve Cohen 2001), amaca yönelik davranışlarla (Corbetta ve Shulman 2002) ile ilişkili olduğu bildirilir. Östradiolün ise kognitif inhibisyon (Wolf ve Kirschbaum 2002; Marinho ve ark. 2008) ve çalışma belleği (Keenan ve ark. 2001; Joseph ve ark. 2012) görevleriyle değerlendirilen kognitif kontrolü modüle ettiği bildirilir. Östradiole ilişkin bu modülasyonun parietal ve prefrontal

bölgelerle ilgili olduğu belirtilir (Joseph ve ark. 2012). Yine östradiol ile ilişkili olarak menstrüel döngünün menstrüasyon ve luteal fazları sırasında foliküler faza kıyasla kognitif kontrolün yükseldiği bildirilmiştir (Hjelmervik ve ark. 2012). Östrojen infüzyonu sonrasında hippokampüs ve superior, medial frontal girus (Ottowitz ve ark. 2008a); amigdala ile superior ve temporal frontal korteksler (Ottowitz ve ark. 2008b) arasındaki işlevsel bağlantısallığın yükseldiği bildirilmiştir. Östrojen infüzyonuna bağlı olarak hippokampüs, amigdala ve prefrontal korteks arasındaki yükselmiş işlevsel bağlantısallığın, iyi bir sözel bellek (Maki 2005) ve daha az depresif semptomatoloji (Gillies ve Mc Arthur 2010) ile sonuçlandığı belirtilir. Tüm bu bulgular birlikte ele alındığında, kognitif bir görevle ilişkili olarak YKA'da östrojenin modüle edici bir etkisinin gözlenmesinin daha muhtemel olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla "dinlenim durumu" sırasındaki işlevselliğin incelendiği çalışmamızın sonucunda YKA'nın temsil ettiği beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığı ile östrojen düzeyleri arasında bir ilişkinin bulunmaması şaşırtıcı değildir.

Özetle bu çalışmada, sağlıklı kadınlarda "dinlenim durumu" sırasındaki YKA'nın ve FPA'nın temsil ettiği beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığında progesteronun modüle edici bir etkisinin olduğu görülmüştür. Hastalarda ise kognisyonla ilişkili dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarının işlevsel bağlantısallığı üzerinde menstrüel döngü fazına ve hormonal etkilere bağlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

### 5.2.6. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında Psikopatoloji Bulgularının Beynin Dinlenim Durumu İşlevsel Bağlantısallığı ile İlişkisi

Çalışmamızın sonucunda, hastalarda menstrüel döngü boyunca dalgalanan hormon düzeylerine bağlı olarak semptom şiddetindeki değişimlerin, beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde, östrojen ve progesteron düzeylerinin düşük olduğu foliküler faz sırasında semptom şiddeti ile beynin dinlenim durumu işlevsel ağ bağlantısallığı arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır. Bununla beraber, östrojen ve progesteron düzeylerinin yüksek olduğu luteal faz sırasında negatif semptom şiddeti ile parietal ağın (PA) sağ parietal lob preküneus, Brodmann'ın 7. alanını içeren bölgelerinin işlevsel bağlantısallığı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki elde edilmiştir. Hastaların luteal faz sırasında işlevsellik puanları yine, PA'nın aynı beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığı ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Bulgularımız, luteal faz sırasında negatif semptomların

şiddetinde ve işlevsellik düzeylerindeki artışın, PA'nın sağ parietal lob preküneus, Brodmann'ın 7. alanını içeren bölgelerdeki işlevsel bağlantısallığın yükselmesiyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bu bulgularımızın, şizofrenide negatif semptomların, işlevsellik ve nörokognisyon ile ilişkili olduğunu bildiren çalışma sonuçlarıyla (Ventura ve ark. 2009; Ergül ve Üçok 2015) kısmen uyumlu olduğu düşünülmektedir. Şizofrenide negatif semptomlar ve bilişsel işlev güçlüklerinin sosyal işlevselliği etkilediği belirtilmişir (Harvey ve ark. 2006). Yine, kronik şizofreni hastalarında negatif semptomların, bilişsel işlevler ve işlevsellik arasındaki ilişkiyi modüle ettiği bildirilir (Lin ve ark. 2013). Ancak bu çalışmaların bulguları göz önünde bulundurulduğunda, negatif semptomların şiddeti ile işlevsellik düzeylerinin PA'nın söz konusu beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığı ile ilişkilerinin birbirine ters olmasını beklerdik. Bununla beraber, hem negatif semptom şiddeti hem de işlevselliğin aynı beyin bölgelerinin bağlantısallığı ile ilişkili olmasının, ikisi arasındaki bilinen yakın ilişkiden bağımsız olamayacağı fikrindeyiz.

Lee ve arkadaşları (2016), şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla yükselmiş preküneus ve anterior singulat korteks aktivitesinden bahsederler. Ayrıca hastalarda içsel öz referanslı işlemleme ile ilgili görev sırasında bu yükselmiş anterior singulat korteks aktivitesi ile anhedoni puanı arasında pozitif yönde bir ilişki bulmuşlardır. Bozulmuş içsel öz referanslı işlemlemenin şizofrenide anhedoninin olası bir nedeni olabileceği öne sürülmüştür (Lee ve ark. 2016). Parietal ağın vODA ile kesişen beyin bölgesi preküneusun vODA içerisindeki diğer posterior beyin bölgeleri ile birlikte, zihinsel gezinti (mental wandering) (Christoff ve ark. 2009) gibi içsel-öz-referanslı (self-referential) işlemleme (Qin ve Northoff 2011) ile ilgili olduğu bildirilir. Tüm bunlar, özellikle preküneustaki yükselmiş aktivasyon ile şizofrenide negatif semptomlar ve bozulmuş içsel-öz referanslı işlemlemenin ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bulgumuzun bu sonuçlarla tutarlı olduğu görülmektedir.

Ayrıca ODA'nın preküneusu içeren posterior bölgelerinin işlevsel bağlantısallığındaki yükselmenin major depresyon bozukluğu ile ilişkilendirilmesi (Sambatora ve ark. 2013) de negatif semptom şiddetindeki artışın, bu bölgelerdeki anormal etkileşimlerle ilgili olabileceğine dair bulgumuzla örtüşür. Nitekim şizofrenide negatif semptomların, "duygu dışavurumunda azalma"yı temsil eden aloji, duygulanımda düzleşme; "istencin azalmasını" temsil eden avolüsyon-apati, anhedoni ve asosyallik

belirtilerini içerdiği bildirilmiştir (Keefe ve ark. 1992; Kelley ve ark.1999; Ergül ve Üçok 2015).

### 5.3. Menstrüel Döngü ve İşlevsel Ağ Bağlantısallığı (FNC)

Bu çalışmanın bir diğer amacı, tanımlanan içsel bağlantı ağlarının birbirleriyle olan zamansal ilişkilerini, işlevsel ağ bağlantısallığını (FNC) incelemektir.

Nitekim, şizofreninin patofizyolojisi için öne sürülen önemli bir hipotez, bir nöral ağ "diskonneksiyon" hipotezidir (Friston ve Frith 1995). Bu hipotez, şizofreninin, beyinde dağıtık şebekelerin etkileşimindeki işlevsizlik ya da bazen "bilişsel dismetri" olarak da tanımlanan, sinirsel süreçlerin pürüzsüz koordinasyonunda bozulmaya karşılık gelen nöral devrelerin hatalı bağlanması sonucunda geliştiğini ileri sürmektedir (Andreasen ve ark. 1999). Şizofrenide işlevsel ağ bağlantısallığındaki bu farklılıklar çeşitli iMRG çalışmalarının sonucunda gösterilmiştir (Honey ve ark. 2005; 2006; Garrity ve ark. 2007).

FNC, birbirinden bağımsız beyin ağlarının işlevsel bağlantısallığıyla beraber, bu ağların birbirleriyle etkileşimlerinin de incelenebilmesine olanak sağlamaktadır. Bu sebeple FNC'nin şizofrenide beynin işlevsel dinamiklerinin anlaşılmasına aracılık ettiği öne sürülmüştür (Sakoğlu ve ark. 2010).

Bu doğrultuda çalışmamızda menstrüel döngü fazı ve bu sıralardaki hormon düzeylerine bağlı olarak dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarının birbirleriyle etkileşimlerindeki farklılıklar incelenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının ayrı ayrı kendi içindeki ve gruplar arası FNC bulguları ilgili başlıklar altında tartışılmıştır.

#### 5.3.1. Grupların İşlevsel Ağ Bağlantısallığında (FNC) Fazlar Arası Farklılıklar

Çalışmamızın sonucunda, hastalarda sol frontoparietal (FPA)-işitsel ağ (İA), sağ FPA-İA ve İA-somatomotor ağ (SMA) arasındaki işlevsel bağlantısallıkların iki menstrüel döngü fazı arasında anlamlı düzeyde farklılaştığı görülmüştür. Sağlıklı kontrollerde ise, İBA'ların birbirleriyle olan etkileşiminin menstrüel döngü fazına göre değişmediği görülmüştür.

Hastalarda, luteal faz sırasında sol FPA-İA ve sağ FPA-İA arasındaki işlevsel bağlantısallıklar foliküler faza göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, luteal faz sol FPA-İA ve sağ FPA-İA ile foliküler faz sağ FPA-İA arasındaki ilişkilerin negatif; foliküler faz sol FPA-İA ilişkisinin ise pozitif yönde olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular,

hastalarda östrojen ve progesteron düzeylerinin yüksek olduğu menstrüel döngü fazında söz konusu ikili ilişkili İBA'ların bu iki hormon düzeyinin düşük olduğu menstrüel döngü fazına göre birbirleriyle olan bağlantısallıklarının daha yüksek ve birinin diğerini deaktive edici yönde olduğuna işaret etmektedir. Sağlıklı popülasyonda endojen östrojen ve progesteron düzeylerindeki yükselmenin (Weis ve ark. 2008; 2010) ve östrojen infüzyonunun (Ottowitz ve ark. 2008a; 2008b) beynin işlevsel bağlantısallığını arttırdığı gösterilmiştir. Şizofrenide ise prefrontal korteks içindeki bağlantısallıkta azalma (Cole ve ark. 2011; Woodward ve ark. 2011) ile prefrontal ve temporal korteksler arasında bozulmuş etkileşim (Friston ve Frith 1995) yaygın olarak bilinmektedir. Tüm bu bulguların, hastalarda yüksek hormon düzeyleri fazında düşük hormon düzeyleri fazına göre "artmış" sol FPA-İA ve sağ FPA-İA arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkinin "negatif" yönde olmasını açıklar bir nitelik kazandırdığı düşünülmektedir. Nitekim, yüksek hormon düzeyleri fazında "görevle ilişkili" olarak İBA bileşenleri arasındaki etkileşimlerin artması ve bu etkileşimlerin pozitif yönde olması daha beklenirdir. Bu doğrultuda hastalarda "dinlenim durumu" sırasındaki söz konusu İBA bileşenleri arasındaki etkileşimin luteal fazda foliküler faza göre yüksek ve negatif yönde olması, şizofrenide görevle ilişkili güçlüklerin bir yansıması olabilir. Bir diğer yandan, yüksek hormon düzeyleri fazında İBA bileşenleri arasındaki "negatif yönde ilişki", "dinlenim durumu" içsel bağlantı ağları arasındaki etkileşim ile de ilgili olabilir.

Hastalarda menstrüel döngünün düşük ve yüksek hormon düzeyleri fazları arasında işlevsel ağ bağlantısallığının farklılaşması; bu iki hormonun, tek başına ya da birlikte, dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarının birbirleriyle olan etkileşimlerini modüle edici bir etkiye sahip olabileceği düşündürmektedir. Bir diğer yandan faza göre işlevsel bağlantısallıkları anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen ikili ilişkili İBA bileşenleri arasında tutarlı olarak İA bileşeninin olması, söz konusu bulguların şizofreninin kendi doğası ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, şizofrenide işitsel halüsinasyonlardan bir ölçüde frontal ve temporal girusların sorumlu olduğu (Gaser ve ark. 2004); prefrontal ve temporal korteksler arasında bozulmuş işlevsel bağlantısallığın, şizofreninin patofizyolojisi için kritik bir öneme sahip olduğu (Friston ve Frith 1995) bildirilmiştir. Bununla birlikte çeşitli araştırmaların sonucunda şizofrenide temporal loba özgü lokalize anormalliklerden bahsedilmektedir (Pearlson ve ark. 1997; Swerdlow 2010; Calhoun ve ark.2008a; 2008b).

Çalışmamızda hastalarda menstrüel döngü fazına göre işlevsel bağlantısallıkları farklılaştığı tespit edilen söz konusu ilişkili İBA'ların, hormon düzeylerinin ve klinik ölçek puanlarının foliküler ve luteal fazlar arasındaki farkları ile korelasyonları da incelenmiştir. Böylelikle dinlenim durumu içsel bağlantı ağları arasındaki etkileşimlerin, hormon düzeyleri ve klinik semptom şiddetlerinin fazlar arası değişimleriyle olan tutarlılığı değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda, söz konusu ikili ilişkili İBA bileşenleri ile östrojen ve progesteron düzeylerinin değişimleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, hastaların fazlar arası KPDÖ-negatif semptom alt ölçek puanları farkları ile foliküler faz sırasındaki İA-SMA ilişkisi arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki elde edilmiştir. Bu durum, hastalarda menstrüel döngü etkilerine bağlı olarak negatif semptom şiddetlerindeki değişimin fazla olması ile yükselmiş İA-SMA bağlantısallığı arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, hastalarda foliküler faz İA-SMA arasındaki bağlantısallık luteal faza göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Öte yandan, foliküler faz İA-SMA arasındaki ilişkinin pozitif yöndeyken, luteal faz İA-SMA arasındaki ilişkinin negatif yönde olduğu gözlenmiştir. Bu bulgularımızla tutarlı olarak, SMA'nın işlevsel entegrasyonundaki anormalliklerin, sensorimotor bilgilerin düzenli bir şekilde işlenmesini bozarak, gerçeklik algısının bozulmasına katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (Lee ve ark. 2018). Bir çalışmanın sonucunda, şizofreni hastalarında SMA-İA arasında daha yüksek etkileşimin pozitif semptomlarda daha düşük şiddeti predikte ettiği ve bunun da şizofrenide pozitif semptomların, somatoduysal ve işitsel entegrasyondaki bozulmanın yansıması olduğu önerisini (Frith ve ark. 2000; Mathalon ve Ford 2008) desteklemektedir (Lee ve ark. 2018). Bizim bulgumuz ise, hastalarda menstrüel döngü fazına bağlı olarak negatif semptom şiddetinde değişimin fazla olmasının, İA-SMA arasında yüksek derecede bağlantısallıkla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bir diğer yandan şizofreninin doğası ile ilgili işlevsel ağ bağlantısallığı anormallikleri çalışmamızın temel inceleme konusuna girmediğinden elde ettiğimiz bulguların yukarıdaki sonuçlarla tutarlı olup olmadığını bildirmek güçtür. Ancak tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde; negatif semptom şiddetlerindeki fark, menstrüel döngü fazına ilişkin olsa da, bu bulgumuzun şizofreninin kendisinden bağımsız olmadığı düşünülmektedir.

### 5.3.2. Menstrüel Döngünün Farklı Fazlarında İşlevsel Ağ Bağlantısallığında (FNC) Gruplar Arası Farklılıklar

Çalışmamızda, menstrüel döngünün farklı fazları sırasında, ikili ilişkili İBA bileşenleri arasındaki işlevsel bağlantısallıkların hasta ve kontrol grupları arasında nasıl farklılaştığı incelenmiştir. Bunun sonucunda; foliküler faz sırasında ekstrastriat görsel ağ (EksGA)-Somatomotor ağ (SMA), yürütücü kontrol ağ (YKA)-Serebellum ağı, EksGA-Dil işleme ağı ve dikkat çekerlik ağı (DÇA)-parietal ağ (PA), YKA-EksGA arasındaki bağlantısallıkların gruba göre anlamlı düzeyde farklılaştığı görülmüştür. Foliküler faz sırasında, hastalarda YKA-Serebellum A, EksGA-Dil işleme A, DÇA-PA, YKA-EksGA arasındaki bağlantısallık sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bunun yine şizofreni bozukluğunun kendisi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Jafri ve arkadaşları (2008), şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında dinlenim durumu işlevsel ağ bağlantısallığı farklılıklarını "FNC" analizi ile incelemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda bulgularımızla tutarlı olarak, hastalarda "dinlenim durumu" içsel bağlantı ağları arasındaki etkileşimler sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş; bu durum, şizofrenideki bilişsel işlev güçlükleriyle ilişkilendirilmiştir (Jafri ve ark. 2008). Dolayısıyla bulgularımız, Jafri ve arkadaşlarının (2008) çalışmalarına dayanarak oluşturduğumuz hipotezimizi de desteklemiştir. Ayrıca çalışmamızda, sağlıklı kontrollerde YKA-Serebellum A, EksGA-Dil işleme A, DÇA-PA, YKA-EksGA arasındaki korelasyonlar "pozitif yönde" bulunurken hastalarda bu korelasyonlar "negatif yönde" bulunmuştur. Bu bulgumuzun, şizofrenide "diskonneksiyon" hipotezi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim, şizofrenide beynin dağıtık içsel bağlantı ağları arasındaki diskonneksiyon son zamanlarda en fazla desteklenen model olmuştur (Bullmore ve ark. 1997; Friston 1999; Stephan ve ark. 2009; Frangou 2014). Hastalarda foliküler faz EksGA-SMA arasındaki bağlantısallık ise sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ayrıca her iki grupta da EksGA-SMA arasındaki ilişkinin pozitif yönde olduğu dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda, menstrüel döngünün luteal fazı sırasında ise, YKA-DÇA, YKA-Serebellum A, YKA-Dil işleme A, EksGA-SMA, EksGA-Dil işleme A ve Serebellum-SMA arasındaki işlevsel bağlantısallıkların gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılaştığı görülmüştür. Buna göre; hastalarda, YKA-DÇA, EksGA-SMA, EksGA-Dil A arasındaki işlevsel bağlantısallıklar sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde düşüktür. Buna karşılık, hastalarda Serebellum A-SMA, YKA-Serebellum A, YKA-Dil A arasındaki

işlevsel bağlantısallıklar sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek Serebellum A-SMA ve YKA-Serebellum A bağlantısallığı, şizofrenide serebellum ve diğer beyin bölgeleri arasında yükselmiş bir bağlantısallığı bildiren çalışma bulgusu (Liang ve ark. 2006) ile tutarlıdır.

Bulgularımızda luteal fazda, gruba göre bağlantısallıkları anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen söz konusu ilişkili İBA bileşenleri arasında tutarlı olarak YKA bileşenin olduğu görülmektedir. Hastalarda sağlıklı kontrollere göre; YKA'nın DÇA ile bağlantısallığının düşük ve pozitif; YKA'nın serebellum ile bağlantısallığının yüksek ve negatif; YKA'nın dil işleme ağı ile bağlantısallığının ise yine yüksek ve pozitif yönde olduğu gözlenmektedir. Tüm bu bulgularımızın, şizofrenide hastalık semptomlarının beraberinde getirdiği olası bir doğal sonuca atfedilen frontal ve parietal bölgelerde azalmış aktivasyon (Pearlson ve ark. 2000); yürütücü işlev bozuklukları (Chan ve ark. 2006; Wobrock ve ark. 2008); sağ anterior singulat ile diğer beyin bölgeleri arasında yetersiz etkileşim (Boksman ve ark. 2005); medial frontal girus ve bilateral anterior singulat korteks ile serebellum arasında bozulmuş etkileşimin (Honey ve ark. 2005) bildirildiği çalışma bulgularıyla tutarlılık gösterdiği düşünülmektedir. Nitekim, hastalarda yüksek hormon düzeyleri fazında "dinlenim durumu" sırasında YKA'nın serebellum ve dil işleme ağları arasındaki artmış etkileşimi, şizofrenide göreve ilişkin bilişsel güçlüklerin olası bir açıklayıcısı olabilir.

Ayrıca her iki menstrüel döngü fazında da gruba göre işlevsel bağlantısallıklarının farklılaştığı tespit edilen söz konusu ilişkili İBA bileşenleri arasında tutarlı olarak EksGA bileşeninin de olduğu görülmektedir. Hastalarda, EksGA bileşeninin diğer İBA bileşenleriyle olan işlevsel bağlantısallığının azalmış olduğu gözlenmektedir. Şizofreni hastalarının ise algısal işlemlemedeki disfonksiyona bağlı olarak nöropsikolojik bozukluklar gösterdiği bilinmektedir (Kalkstein ve ark. 2010). Özellikle de görsel algısal bozukluklar yaygın olarak gösterilmiştir (Butler ve Javitt 2005; Silverstein ve Keane 2011; Plomp ve ark. 2013). Ayrıca görsel algısal bozuklukların şizofreni semptomlarının şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiş, bu nedenle görsel algısal bozukluğun psikozun ortaya çıkışında potansiyel bir endofenotip olabileceği bildirilmiştir (Keri ve ark. 2005). Daha da önemlisi bu bozukluklar zayıf bir bilişsel işlev ve bozukluğun gidişatı ile ilişkili bulunmuştur (Butler ve Javitt 2005; Sergi ve ark 2006). İşlevsel ağ bağlantısallığının (FNC) incelendiği bir çalışmanın sonucunda, şizofreni hastalarında hem ventral, hem

dorsal yolakların statik ve dinamik işlevsel bağlantısallığında değişiklikler gözlenmiştir. Ancak iki yolağın işlevsel bağlantısallığındaki anormalliklerin farklılaştığı bildirilmiştir (Deng ve ark. 2018). Menstrüel döngünün farklı fazları sırasında dil işleme ağı bileşeninin diğer İBA bileşenleriyle olan işlevsel bağlantısallığının da gruplara göre anlamlı düzeyde farklılaştığı dikkat çekmektedir. Bu bulgularımızın, menstrüel döngünün erken foliküler ve geç luteal fazları sırasında dil ile ilişkili beyin bölgelerinde (Brodmann'ın 45./46. ve 6./40. alanlarında) yükselmiş aktivasyon gösterildiği çalışma bulgusu ile dolaylı olarak bir tutarlılık gösterdiği düşünülmektedir (Dietrich ve ark. 2001). Çünkü bu bulgular dil işleme ağının işlevsel bağlantısallığında menstrüel döngüye bağlı değişikliklerin gözlenebileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda ayrıca, farklı menstrüel döngü fazları sırasında gruba göre işlevsel bağlantısallıkları farklılaştığı tespit edilen ilişkili İBA bileşenlerinin, katılımcıların hormon düzeyleri ve klinik ölçek puanlarının fazlar arası farklarıyla ilişkileri incelenmiştir. Bunun sonucunda, foliküler faz sırasında gruba göre bağlantısallıkları anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen ilişkili İBA bileşenleri, katılımcıların östrojen ve progesteron düzeylerinin fazlar arası farkıyla ilişkili bulunmamıştır. Buna karşın, katılımcıların östrojen düzeylerinin fazlar arası değişimleri, luteal faz EksGA-Dil işleme A bağlantısallığı ile negatif yönde anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Bu durum, tüm katılımcıların östrojen düzeylerinde fazlar arası fark arttıkça, luteal faz EksGA-Dil işleme A arasındaki işlevsel bağlantısallığın azaldığı; fark azaldıkça luteal faz EksGA-Dil işleme A arasındaki işlevsel bağlantısallığın arttığı anlamına gelmektedir. Yani, katılımcıların östrojen düzeylerinde menstrüel döngü fazına ilişkin değişim arttıkça yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri fazında EksGA-Dil işleme ağı arasındaki bağlantısallığın azaldığı görülmektedir. Öte yandan ekzojen östrojen düzeylerindeki artış, hem kortiko-subkortikal (Ottowitz 2008a; 2008b) hem de subkortikol bölgelerin kendi içindeki (Kenna ve ark. 2009) etkileşiminin yükselmesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, elde ettiğimiz sonucun tersine bir ipucu göstermektedir. Bununla beraber çalışmamızda farklı fazlar sırasındaki östrojen düzeyleri ile değil, faza ilişkin östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişimlerin işlevsel ağ bağlantısallığı ile ilişkisinin ve "dinlenim durumu" içsel bağlantı ağları arasındaki etkileşimin incelendiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle söz konusu çalışma bulguları ile ancak dolaylı bir ilişki kurulabilir.

Grupların işlevsellik puanlarının fazlar arası farkı, YKA-Serebellum A, EksGA-Dil A, İA-EksGA pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Yani, grupların işlevsellik düzeylerinde menstrüel döngü fazına ilişkin değişim arttıkça bu bağlantısallıkların da yükseldiği görülmektedir. Bu bulgular, menstrüel döngü etkileriyle de ilişkili olarak iyi bir işlevsellik düzeyinin, içsel beyin ağları arasındaki işlevsel bağlantısallığın yükselmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

### 5.4. Sonuçlar

Bu çalışmanın hormon düzeyleri, klinik ve bilişsel incelemelerinden ve beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı analizlerinden elde edilen bulgular ve çıkartılan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

- Hasta ve kontrol gruplarının menstrüel döngünün foliküler ve luteal faz sırasındaki hormon düzeylerinin ortalama değerlerinin, bildirilen normal referans değerlerinde ya da bu değerlere oldukça yakın olduğu görülmüştür. Bu da örneklem grubumuzun homojenliğini arttırmış, anormal hormon düzeyleri ile ilgili olabilecek karıştırıcı etkileri azaltarak çalışma bulgularımızdaki güvenilirliği güçlendirmiştir.
- Beklenildiği gibi, her iki grupta da katılımcıların foliküler faz sırasındaki östrojen ve progesteron düzeylerinin ortalamaları, luteal fazdakinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.
- Hastaların luteal faz progesteron düzeylerinin ortalaması, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu bulgumuz, kadın şizofreni hastalarının progesteron düzeylerinin sirkülasyonu ile ilgili düzensizliklerin olduğuna ve bunun özellikle döngünün orta luteal fazı sırasında gözlendiğine dair kanıtlarla tutarlılık göstermektedir. Gruplar, foliküler ve luteal fazlarda diğer hormon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşmamışlardır.
- Hastalarda önceki çalışma bulgularına dayanarak hipoöstrojenizm ve gruplar arasında da östrojen düzeyleri açısından anlamlı bir farkın gözlenmemesinde; düzenli menstrüel döngüye sahip, klinik durumları stabil, nispeten iyi durumda olan küçük bir hasta grubu ile çalışmamızın etkili olduğu düşünülmektedir.
- Sağlıklı kontrol grubunda DSM-5'e göre PMDB sıklığı, hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgunun sağlıklı kontrollerin luteal faz progesteron düzeylerinin hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olması ile de örtüştüğü

düşünülmüştür. Nitekim, premenstrüel emosyonel semptomlar sıklıkla luteal faz sırasındaki progesteron maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir.

- Hastaların klinik semptomlarının şiddeti üzerinde menstrüel döngü fazına bağlı anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Sağlıklı kontrol grubunun ise fazlar arası depresyon belirtilerinin şiddeti PMDB ile ilişkili olarak farklılaşmıştır. Ayrıca sağlıklı kontrollerde PMDB ölçütünü karşılayan kadınların foliküler faz depresyon belirtilerinin şiddeti (premenstrüel dönemi kapsayan ölçümde) karşılamayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- Şizofrenide östrojenin hastalık semptomları üzerindeki koruyucu rolüne ilişkin önceki çalışma bulgularıyla tutarlı olarak; hastaların luteal faz sırasındaki östrojen düzeyleri ile bu sırada değerlendirilen KPDÖ-negatif semptom alt ölçek puanları arasında negatif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmuştur.
- Hastaların foliküler ve luteal faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile klinik belirtilerin şiddeti arasında anlamlı düzeyde bir ilişki gözlenmemiştir.
- Çalışmamızın sonucunda, hipotezimizin aksine, hasta ve kontrol gruplarının bilişsel test puanlarının menstrüel döngü fazına göre anlamlı düzeyde farklılaşmadığı görülmüştür. Ancak her iki grupta da östrojen ve progesteron düzeyleri ile bilişsel test puan türleri arasında bazı anlamlı ilişkiler elde edilmiştir.
- Sağlıklı kontrollerin luteal faz sırasındaki progesteron düzeyleri ile düz sayı alt test puanı arasında negatif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Yani sağlıklı kadınlarda luteal faz sırasındaki progesteron düzeylerinde yükselme, basit dikkatin ölçüldüğü düz sayı menzili testinde daha kötü bir performans ile ilişkili görülmektedir. Progesteron düzeylerindeki yükselme, hastalarda da bir bilişsel test performansında (Stroop testi) kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur. Önceki çalışmalarla progesteronun daha çok negatif emosyon modülasyonu üzerindeki rolü bilinmektedir. Bu sebeple progesteron düzeyleri ile söz konusu bilişsel alt test puanları arasında bulunan anlamlı ilişkilere dair bulgularımızın, gelecekte menstrüel döngü ve ilgili hormonların inceleneceği araştırmalar için önemli olabileceği düşünülmektedir. Önceki çalışmaların aksine, hem hastaların hem de sağlıklı kontrollerin östrojen düzeyleri ise bilişsel işlevlerle ilişkili bulunmamıştır.
- Hem hasta hem de sağlıklı kontrol gruplarında menstrüel döngü fazına bağlı olarak klinik belirtilerin şiddeti ve bilişsel performasta anlamlı bir değişimin gözlenmemesinde küçük örneklem grubunun sebebiyet verdiği Tip 2 istatistiksel hatanın etkisi olabileceği

düşünülmüştür. Bunun yanı sıra hasta grubunda stabil klinik durumun da bir diğer etkili kritik faktör olması muhtemeldir.

- Bu çalışmada dinlenim durumu iMRG verileri, çoklu bağımsız bileşen analizi (BBA) ile incelenmiştir. BBA analizi sonucunda 12 dinlenim durumu içsel bağlantı ağı elde edilmiştir. Bunlar; sağ ve sol frontoparietal, yürütücü kontrol, işitsel, birincil ve ekstrastriat görsel, dikkat çekerlik (salience), olağan durum, (default mode), somatomotor, parietal, dil işleme ve serebellum ağlarıdır.
- Dinlenim durumu sırasındaki iMRG analizlerinden elde ettiğimiz bulguların sonucunda; hipotezimizin aksine, her iki grupta da beynin dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarının işlevsel bağlantısallıklarında menstrüel döngü fazına ilişkin değişiklikler gözlenmemiştir. Bununla birlikte, hipotezimizle tutarlı olarak, her iki grupta da menstrüel döngünün farklı fazları sırasındaki östrojen ve progesteron düzeylerinin beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı ile ilişkili olduğu görülmüştür.
- Hastalarda foliküler faz sırasında; östrojen düzeyleri ile işitsel ağın (İA) ağırlıklı olarak sol limbik lob, sol amigdala, parahippokampal girus bölgelerini içeren bağlantısallığı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki elde edilmiştir. Bu bulgunun menstrüel döngü etkilerinden daha çok şizofrenide işitsel/temporal lob anormallikleri ile ilişkili olabileceği kanaatine varılmıştır. Hasta grubunda hormon düzeyleri ile diğer dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarının işlevsel bağlantısallıkları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır.
- Sağlıklı kontrollerde foliküler faz sırasında; progesteron düzeyleri, sol frontoparietal ağın (FPA) ve ventral olağan durum ağının (vODA) ağırlıklı olarak parietal lob, preküneus, küneus bölgelerini içeren işlevsel bağlantısallıkları ile pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Luteal fazda ise; progesteron düzeyleri ile yürütücü kontrol ağ (YKA) içerisinde ağırlıklı olarak limbik lob, anterior singulat, sağ anterior singulum ve yine YKA'nın frontal lob, süperior frontal girus, sağ, medial frontal korteks bölgelerini içeren bağlantısallıkları arasında negatif yönde anlamlı düzeyde ilişkiler bulunmuştur.
- Bu bulgular, beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerinde hastalarda östrojenin, sağlıklı kontrollerde progesteronun modüle edici bir etkisinin olabileceğini göstermektedir. Ayrıca farklı döngü fazlarında östrojen ve progesteron düzeyleri, hastalarda işitsel ağın; kontrollerde ventral olağan durum ağı, sol frontoparietal ağ ve yürütücü kontrol ağının işlevsel bağlantısallığı ile ilişkili bulunmuştur. Bulgularımız, sağlıklı kadınlarda beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerinde menstrüel

döngü etkilerinin incelendiği yakın zamanlı çalışmaların bulguları ile de tutarlılık göstermektedir. Öte yandan şizofreni hastalarında menstrüel döngünün beynin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığını inceleyen bir çalışma yoktur.

- Her iki grupta da hormon düzeyleriyle ilişkili bulunan beynin dinlenim durumu içsel bağlantı ağlarındaki bu beyin bölgelerinin, beyinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin yaygın yerleşim gösterdiği bölgeler olduğu gözlenmektedir.
- Hastaların östrojen ve progesteron düzeylerinin yüksek olduğu luteal faz sırasındaki negatif belirtilerin şiddeti ile parietal ağın (PA), parietal lob preküneus, Brodmann'ın 7. alanını içeren bölgelerinin işlevsel bağlantısallığı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki elde edilmiştir. Yine luteal fazda, işlevsellik düzeyleri de PA'nın aynı beyin bölgelerinin işlevsel bağlantısallığı ile yine pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Bulgularımız, luteal faz sırasında negatif belirtilerin şiddeti ve işlevsellik düzeylerinde artışın, PA'ın sağ parietal lob preküneus, Brodmann'ın 7. alanını içeren bölgelerdeki işlevsel bağlantısallığın yükselmesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgularımızın, şizofrenide negatif semptomların, işlevsellik ve nörokognisyon ile ilişkili olduğunu bildiren çalışma sonuçlarıyla kısmen uyumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu bulgular, preküneusta yükselmiş aktivasyon ile majör depresyon ve şizofrenide negatif semptomlar ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışma bulgularıyla da tutarlılık göstermektedir.
- Sağlıklı kontrollerde ovaryen hormon düzeyleriyle ilişkili olarak işlevsel bağlantısallıktaki değişimlerin PMDB faktörüyle de ilişkili olabileceğine dair önerilerimiz birer varsayım niteliğindedir. Nitekim bu çalışmada, PMDB'nin geniş çaplı değerlendirilmemesi göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanı sıra, kontrol grubunda PMDB ölçütünü karşılayan (N=8) ve karşılamayan (N=5) kadınlar, hem luteal hem de foliküler faz progesteron ve aynı zamanda östrojen düzeyleri ile işlevsellik puanları açısından farklılaşmamışlardır. Ancak küçük bir örneklem grubunda ikili karşılaştırmalara dayanan bu bulgular, istatistiksel güçlülük açısından bir kısıtlılık taşımaktadır. Dolayısıyla bu varsayımımız ancak PMDB'nin yeterli düzeyde ölçüldüğü araştırma koşulunda açıklanabilir.
- İşlevsel ağ bağlantısallığı (FNC) bulgularına göre; hastalarda, luteal faz sırasındaki sol frontoparietal-işitsel, sağ frontoparietal-işitsel ağlar arasındaki işlevsel bağlantısallıklar foliküler faza göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Foliküler faz işitsel-somatomotor ağlar arasındaki bağlantısallık ise luteal faza göre yüksektir. Hastalarda

fazlar arası işlevsel ağ bağlantısallığı farklılıklarına dayanan bu bulgular; bu iki hormonun tek başına ya da birlikte içsel bağlantı ağlarının birbirleriyle olan etkileşimlerini modüle edici bir etkiye sahip olabileceğini akla getirmiştir. Bununla birlikte hastalarda faza göre işlevsel bağlantısallıkları anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilen ikili ilişkili içsel bağlantı ağları arasında tutarlı olarak işitsel ağ bileşeninin olduğu gözlenmiştir. Bu bulgunun ise, hastaların dinlenim durumu işlevsel bağlantısallık bulgularıyla da tutarlılık gösterdiği ve yine şizofrenide farklı beyin bölgeleri arasındaki diskonneksiyonun bir sonucu olarak temporal ve prefrontal korteksler arasındaki işlevsel bağlantısallığın bozulması gibi şizofreninin doğasından kaynaklanan anormallikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

- Menstrüel döngünün farklı fazlarında gruplar arası işlevsel ağ bağlantısallığı analizleri sonucunda ise; hastalarda içsel bağlantı ağlarının birbirleriyle olan etkileşimleri genel olarak kontrollere göre yüksek (özellikle düşük östrojen ve progesteron düzeyleri olarak tanımladığımız foliküler fazda) bulunmuştur. Hastalarda östrojen ve progesteronun bazal seviyelerde olduğu menstrüel döngü fazında "dinlenim durumu" içsel bağlantı ağları arasındaki "yükselmiş etkileşim"in, menstrüel döngü etkilerinin yanı sıra şizofrenide bilişsel işlev güçlüklerini yansıttığı düşünülmektedir.
- Hasta grubunda luteal fazda foliküler faza göre; luteal faz sırasında ise hastalarda kontrollere göre dinlenim durumu içsel bağlantı ağları arasındaki etkileşimin yüksek bulunması, şizofrenide göreve ilişkin bilişsel güçlüklerin bir açıklayıcısı olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu durumun özellikle yüksek hormon düzeyleri fazında gözlenmesi, sağlıklı kadınlarda yüksek hormon düzeylerinin beynin işlevsel bağlantısallığını yükselttiği ve görevde daha iyi bir performansa yol açtığı göz önünde bulundurulduğunda hastalarda menstrüel döngü ile ilişkili olarak hormonal dalgalanmalarındaki farklılıklar ve/veya düzensizliklerin gözlenen bilişsel bozukluklar üzerinde etkili bir faktör olabileceğini akla getirmektedir.
- Çalışmamızın bulguları genel olarak, menstrüel döngü etkilerinin hasta grubundan çok sağlıklı kontrollerde gözlendiğini göstermektedir. Öte yandan bu sonuç, çalışmanın klinik durumları stabil, nispeten iyi durumda olan hastalarla ve görece küçük bir örneklem grubu ile yürütülmüş olmasıyla ilgili olabilir. Bir diğer yandan, araştırmada incelenen hasta grubunun klinik durumu stabil olsa dahi şizofreni gibi ciddi bir bozukluğa sahip oldukları dikkate alınmalıdır. Bu nedenle incelediğimiz hasta grubunda menstrüel döngüye bağlanabilecek değişiklikleri saptamanın güç olduğu söylenebilir.

- Menstrüel döngünün farklı fazları sırasında ilgili tüm serum hormon düzeylerinin incelenmesi, sağlıklı kontrol grubunun yer alması, ayrıca çalışmanın tekrarlı ölçüm deseni ile her grubun kendi kontrolünü oluşturması, menstrüel döngü ile ilgili hemen tüm parametrelerin incelenmiş olması, araştırmamızın yöntemsel olarak güçlü yanlarını oluşturmaktadır. Bu nedenle elde ettiğimiz bulguların mevcut literatür bulgularını genişleterek, gelecek araştırmalara fikir sağlaması açısından önemli olacağı düşünülmektedir.

### 5.5. Kısıtlılıklar ve Gelecekte Yapılması Planlanan Çalışmalar

Bu çalışmanın bir takım kısıtlılıkları bulunmaktadır.

Bu çalışmanın görece küçük bir örneklem grubu ile yürütülmesinin istatistiksel açıdan kısıtlayıcı bir faktör olduğu düşünülmektedir. Öte yandan incelenen parametrelerin çokluğu, çalışmanın boylamsal deseni, antipsikotik ilaç tedavisine bağlı olarak düzenli menstrüel döngüye sahip hasta sayısının az olması gibi faktörler nedeniyle örneklem sayısının arttırılması güç olmuştur.

Östrojen ve progesteron düzeylerinin her ikisinin de yüksek ya da düşük olduğu menstrüel döngü fazlarının karşılaştırılmasına dayalı çalışma bulgularının, genellikle östrojenin aracılığına atfedildiği, diğer yandan söz konusu bulgularda aynı dönemdeki progesteron varlığının ise ihmal edildiği göze çarpmaktadır. Her iki hormon düzeyinin de aynı anda düştüğü ve aynı anda yükseldiği menstrüel döngü fazlarının karşılaştırılması, bulguların yorumlanmasını kısıtlamakta, karıştırıcı etkileri yeterince elimine etmemektedir. Bu kısıtlayıcı faktör, çalışmamız için de geçerlidir. Vücutta değişim gösteren progesteron düzeylerinin şizofreni semptomlarını nasıl modüle ettiğine dair daha fazla bilginin elde edilebilmesi için, gelecek çalışmaların; östrojenin yüksek, progesteronun düşük olduğu menstrüel döngü fazları ile yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri fazları arasında karşılaştırmalara dayanmasının önemli olacağı düşünülmektedir.

Hasta ve kontrol grupları arasında PMDB açısından anlamlı bir fark bulunması, çalışmamızın bir diğer kısıtlayıcı faktörü olmuştur. Hormon düzeylerinin dinlenim durumu işlevsel bağlantısallıkla ilişkisinin değerlendirildiği çoklu regresyon analizine, PMDB bir kovaryant değişken olarak alınmamıştır. Çünkü çoklu regresyon analizinde, ilgili her bir hormon düzeyi o sırada değerlendirilen diğer hormon düzeylerinden bağımsız incelenmiştir. Dolayısıyla küçük bir örneklem grubunun analizinde, kovaryant

değişken sayısını daha fazla arttırmanın, istatistiksel analizin güvenilirliğini olumsuz etkileyeceği düşünülmüştür. Öte yandan, hormon düzeylerinin PMDB'yi karşılayan bir ölçüt olabileceği ve bu sebeple regresyon analizinde hormon düzeylerinin kovaryant olarak alınmasıyla, PMDB değişkeninin kısmen de olsa kontrol edilebileceği düşünülmüştür. PMDB'nin sağlıklı kadınlardaki yaygınlığının sık olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda 13 kadından 8'inin DSM-5'e göre PMDB kriterlerini karşılaması, PMDB prevelansına dair bu bulgularla örtüşmektedir. Ayrıca PMDB'nin beraberinde getirdiği semptomların beynin işlevsel bağlantısallığı üzerinde etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Tüm bu nedenlerle PMDB'nin bulgular üzerindeki karıştırıcı etkisini en aza indirmenin önemli olacağı kanaatindeyiz. Her ne kadar istatistiksel analizlerde PMDB değişkenini doğrudan ya da dolaylı kontrol etmiş olsak da PMDB tanısını bir dışlama kriteri olarak başlangıçta belirlemenin daha güvenilir olacağını düşünmekteyiz. Bir diğer yandan, PMDB ölçütünü karşılayan ve karşılamayan kadınların işlevsellik düzeyi ortalamaları birbirine oldukça yakındı ve bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu da PMDB ölçütünü karşılayan kadınların, sadece DSM-5'e göre sorgulanan PMDB tanı grubunu yeterince temsil etmediğine bir ipucu sağlayarak örneklemin homojenliği ile ilgili şüphelerimizi biraz olsun azaltmaktadır.

Bizim çalışmamızda, hasta ve sağlıklı kontrol grupları DSM-5'e göre PMDB kriterleri açısından sorgulanmıştır. Ancak PMDB, çalışmamızın temel konusu olmadığı için PMDB semptomlarının şiddetini daha ayrıntılı bir şekilde değerlendiren klinik bir ölçeğe başvurulmamıştır. Öte yandan PMDB, görülme sıklığındaki bu yaygınlığının yanı sıra, özellikle luteal faz sırasında beynin işlevselliğinde ve emosyonel, bilişsel süreçlerde değişikliklerle ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle menstrüel döngü ile ilgili çalışmalarda, PMDB'nin daha geniş bir şekilde değerlendirilmesinin önemli olacağı kanaatindeyiz. Bu doğrultuda PMDB'nin ayrı bir ölçek ile daha geniş boyutlu değerlendirilmemiş olması da kısıtlı faktörler arasında sayılabilir. Bununla beraber, PMDB semptomları arasında da bulunan depresyon belirtilerinin şiddeti, Calgary şizofrenide depresyon ölçeği ile değerlendirilmiştir. Dolayısıyla çalışmamızda PMDB faktörü, kısmen de olsa değerlendirilerek analizlerin yürütülmesinde ve bulguların yorumlanmasında göz önünde bulundurulmuştur.

# KAYNAKLAR

Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale E. ve ark. (1992). Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res.,* ***6,*** 201-208. Erişim 28.05.1991, https://doi.org/10.1016/0920-9964(92)90003-N.

Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale E. ve ark. (1994). Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenia. *Schizophr Res.,* ***11***, 239-244. Erişim 03.05.2002, https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)90017-5.

Addis, D. R., Wong, A. T., Schacter, D. L. (2007). Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia,* ***45,*** 1363–1377, Erişim 28.11.2006, https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.016 .

Adıgüzel, H., Taşkın, O., Danacı, A.E. (2007). Manisa ilinde pre-menstrüel sendrom belirti örüntüsü ve belirti yaygınlığının araştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, ***18***, 215-222.

Akgül, Ö. ve Alptekin, K. (2018). Şizofreninin Biyokimyası (Dopamin ve Diğerleri). İçinde Esen-Danacı A., Böke Ö., Saka M.C., Erol A. Ulusoy Kaymak S. (Ed.), *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar.* (2. Baskı). Ankara: Bayt; 303-309.

Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E.H., Kahn, R.S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*, ***156***, 1358-1366. Erişim 01.09.1999, https://doi.org/10.1176/ajp.156.9.1358.

Altshuler, L.L., Gitlin, M.J., Mintz, J., Leight, J.L., Frye, M.A. (2002). Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J. Clin Psychiatry,* ***63***, 807-811. Erişim 01.09.2002, https://europepmc.org/abstract/med/12363122.

Amaral, D.G. ve Price, J.L. (1984). Amygdalo-cortical projections in the monkey (Macaca fascicularis). J. *Comp. Neurol,*. ***230***, 465-496. Erişim 20.12.1984, https://doi.org/10.1002/cne.902300402.

Amerikan Psikiyatri Birliği. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC, American Psychiatric Association.

Andreano, J. M., Arjomandi, H., Cahill, L. (2008). Menstrual cycle modulation of the relationship between cortisol and long-term memory. *Psychoneuroendocrinology, **33***, 874-882. Erişim 12.05.2008, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.009.

Andreano, J. M. ve Cahill, L. (2010). Menstrual cycle modulation of medial temporal activity evoked by negative emotion. *Neuroimage, **53***, 1286–1293. Erişim 14.06.2010, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.011.

Andreasen, N.C., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., Miller, D.D., Wassink, T., Flaum, M. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biological Psychiatry*, ***46***, 908-920. Erişim 01.01.1999, https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00152-3.

Andreasen, N.C. ve Pierson, R. (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, ***64***, 81–88. Erişim 15.06.2008, https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.01.003.

Andrews-Hanna, J.R., Reidler, J.S., Sepulcre, J., Poulin, R., Buckner, R.L. (2010). Functional- anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron, **65*,** 550-562. Erişim 24.02.2010, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005.

Anticevic, A., Yang, G., Savic, A., Murray, J.D., Cole, M.W., Repovs, G., Glahn, D.C. (2014). Mediodorsal and visual thalamic connectivity differ in schizophrenia and bipolar disorder with and without psychosis history. *Schizophr. Bull*., **40** (6), 1227–1243. Erişim 16.06.2014, https://doi.org/10.1093/schbul/sbu100.

Arélin, K., Mueller, Barth, C., Rekkas, P. V., Kratzsch, J., Burmann, I., Villringer, A. and Sacher, J. (2015). Progesterone mediates brain functional connectivity changes during the menstrual cycle-a pilot resting state MRI study. *Frontiers in Neuroscience*, ***9,*** Erişim 23.02.2015, https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00044.

Aydemir, Ö., Esen Danacı, A., Deveci, A., İçelli, İ. (2000a) Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*, ***37***, 82-86.

Aydemir, Ö., Esen Danacı A., Deveci A., İçelli, İ. (2000b). Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. *Nöropsikiyatri Arşivi, **37***, 210-213.

Bäckström, T., Zetterlund, B., Blom, S., Romano, M. (1984). Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand, **69***, 240–248. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1984.tb07807.x.

Bäckström, T., Haage, D., Lofgren, M., Johansson, I. M., Stromberg, J., Nyberg, S.ve ark. (2011). Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience, **191***, 46–54. Erişim 13.05.2011, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.061.

Bakay, H. (2016). Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme bulgularının sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması. Tıpta Uzamanlık Tezi, İstanbul.

Baller, E.B., Wei, S.M., Kohn, P.D., Rubinow, D.R., Alarcon, G., Schmidt, P.J. ve ark. (2013). Abnormalities of dorsolateral prefrontal function in women with premenstrual dysphoric disorder: a multimodal neuroimaging study. *Am J Psychiatry*, ***170***, 305–314. Erişim 01.03.2013, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12030385.

Barch, D.M. ve Smith, E. (2008). The cognitive neuroscience of working memory: relevance to CNTRICS and schizophrenia. *Biol. Psychiatry,* ***64***, 11-17. Erişim 01.06.2008, https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.003.

Barch, D.M. ve Ceaser, A. (2012). Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cognit. Sci*., ***16***, 27–34. Erişim 12.12.2011, https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.015.

Barch, D.M. (2014). Cerebellar–thalamic connectivity in schizophrenia. *Schizophr. Bull*., ***40*****,** 1200-1203. Erişim 01.11.2014, https://doi.org/10.1093/schbul/sbu076.

Barr, W.B. (2001). Schizophrenia and attention deficit disorder. *Ann. N. Y. Acad. Sci*., ***931***, 239-250. Erişim 25.01.2006, https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05782.x.

Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, ***360***, 1001–1013. Erişim 29.05.2005, https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1634.

Begemann, M.J.H., Dekker, F.C., Lunenburg, M.V., Sommer, I.E. (2012). Estrogen augmentation in schizophrenia: a quantitative review of current evidence. *Schizophrenia Research,* ***141***, 179–184. Erişim 19.09.2012, https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.016.

Behrmann, M., Geng, J.J., Shomstein, S. (2004). Parietal cortex and attention. *Curr Opin Neurobiol,* ***14,*** 212–217. Erişim 19.03.2004, https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.012.

Benes, F.M. ve Berretta, S., (2001). GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology,* ***25*****,** 1–27. Erişim 01.06.2001, https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00225-1.

Benton, A.L., Sivan, A.B., Hamsher, K., Varney, N.R., Spreen O. (1983). *Contribution to Neuropsychological Assessment*. NY: Oxford University Press.

Berent-Spillson, A., Briceno, E., Pinsky, A., Simmen, A., Persad, C.C., Zubieta, J.K., Smith, Y.R. (2015). Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, ***59***, 25–36. Erişim 14.05.2015, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.04.020.

Bergemann, N., Parzer, P., Nagl, I., Salbach, B., Runnebaum, B., Mundt, C., Resch, F. (2002). Acute psychiatric admission and menstrual cycle phase in women with schizophrenia. *Archives of Women's Mental Health*, ***5,*** 119-126. https://doi.org/10.1007/s00737-002-0004-2

Bergemann, N., Mundt, C., Parzer, P., Jannakos, I., Nagl, I., Salbach, B. ve ark. (2005). Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr Res., **73***, 357–366. Erişim 01.03.2005, https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.06.013.

Bergemann, N., Parzer, P., Runnebaum, B., Resch, F. ve Mund, C. (2007). Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychological Medicine, **37***, 1427–1436. Erişim 24.04.2007, https://doi.org/10.1017/S0033291707000578.

Bergemann, N., Parzer, P., Jaggy, S., Auler, B., Mundt, C., Maier-Braunleder, S. (2008). Estrogen and comprehension of metaphoric speech in women suffering from schizophrenia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr. Bulletin, **34***, 1172–1181. Erişim 21.12. 2007, https://doi.org/10.1093/schbul/sbm138.

Beyazyüz, M., Albayrak, Y., Beyazyüz, E., Unsal, C., Göka, E. (2014). Increased serum dehydroepiandrosterone sulfate in the first episode but not in subsequent episodes in male patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*., ***10***, 687-693. Erişim 29.04.2014, https://doi.org/10.2147/NDT.S61406.

Bicikova, M., Hill, M., Ripova, D., Mohr, P., Hampl, R. (2013). Determination of steroid metabolome as a possible tool for laboratory diagnosis of schizophrenia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, ***133***, 77–83. Erişim 24.08.2012, https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.08.009.

Bielohuby, M., Popp, S., Bidlingmaier, M. (2012). A guide for measurement of circulating metabolic hormones in rodents: pitfalls during the pre-analytical phase. *Mol. Metab.*, ***1***, 47-60. Erişim 09.08.2012, https://doi.org/10.1016/j.molmet.2012.07.004.

Bilder, R.M., Goldman, R.S., Volavka, J, Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B. ve ark. (2002). Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, ***159***, 1018-1028. Erişim 01.06.2002, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.6.1018.

Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S. (1995). Functional Connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar. *MRI Magn Reson Med*., ***34***, 537-541. https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409.

Bitran, D., Shiekh, M., McLeod, M. (1995). Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABAA receptors. *J Neuroendocrinol.*, *7*, 171–177. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1995.tb00744.x.

Bixo, M., Backstrom, T., Winblad, B., Andersson, A. (1995). Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.,* **55**, 297–303. https://doi.org/10.1016/0960-0760(95)00179-4.

Boksman, K., Theberge, J., Williamson, P., Drost, D. J., Malla, A., Densmore, M., Takhar, J., Pavlosky, W., Menon, R. S., and Neufeld, R. W. (2005). A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res., **75***, 247-263. Erişim 11.11.2004, https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.025.

Bressler, S.L. ve Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn. Sci.,* ***14***, 277–290. Erişim 20.05.2010, https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.04.00.

Brockington, I. F. ve Meakin, C. J. (1994). Clinical clues to the aetiology of puerperal psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol,* ***18***, 417–429. https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)90001-9.

Brodin, T., Bergh, T., Berglund, L., Hadziosmanovic, N. ve Holte, J. (2008). Menstrual cycle length is an age-independent marker of female fertility: results from 6271 treatment cycles of *in vitro* fertilization. *Fertil. Steril.*, **90,** 1656–1661. Erişim 21.12.2007, https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.036.

Broyd., S.J., Helps, S.K., Sonuga-Barke, E.J.S. (2011). Attention-induced deactivations in very low frequency EEG Oscillations: Differential Localisation According to ADHD Symptom Status. *PLoS One*, **6**, 1-8. Erişim 08.03.2011, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017325.

Buchanan, R.W. (2007). Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr. Bull*. ***33***, 1013–1022. Erişim 01.06.2005. https://doi.org/10.1093/schbul/sbl057.

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* ***1124,*** 1–38, Erişim 03.04.2008, https://doi.org/10.1196/annals.1440.011.

Bullmore, E.T., Frangou, S., Murray, R.M., (1997). The dysplastic net hypothesis: an integra- tion of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. *Schizophr. Res*., ***28,*** 143-156. Erişim 13.02.1998, https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00114-X.

Buoli, M., Caldiroli, A., Panza, G., Altamura, A.C. (2012). Prominent clinical dimension, duration of illness and treatment response in schizophrenia: a naturalistic study.

*Psychiatry Invest*., ***9,*** 354–360, Erişim 14.09.2012, https://doi.org/10.4306/pi.2012.9.4.354.

Butler, P.D. ve Javitt, D.C. (2005). Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry,* ***18,*** 151–157. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994776/.

Cabeza, R. ve Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Current Opinion in Neurology,* ***13***, 415–421. Erişim 01.08.2000, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10970058.

Calhoun, V.D., Adalı, T., Pearlson, G.D., Pekar, J.J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, ***14***, 140-151. Erişim 27.08. 2001, https://doi.org/10.1002/hbm.1048.

Calhoun, V. D., Kiehl, K. A., Pearlson, G. D. (2008a). Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum. Brain Mapp.* ***29*****,** 828–838. https://doi.org/10.1002/hbm.20581.

Calhoun, V. D., Pearlson, G. D., Maciejewski, P., Kiehl, K. A. (2008b). Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Hum. Brain Mapp.,* ***29***, 1265–1275. https://doi.org/10.1002/hbm.20463.

Calhoun, V.D, Liu, J., Adalı, T. (2009a). A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *Neuroimage.* ***45***, 163–72. Erişim 13.11.2008, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.057.

Calhoun, V.D., Eichele, T., Pearlson, G. (2009b). Functional brain networks in schizophrenia: a review. *Front. Hum. Neurosci*., ***3***, Erişim 17.08.2009, https://doi.org/10.3389/neuro.09.017.2009.

Champagne, J., Lakis, N., Bourque, J., Stip, E., Lipp, O., Mendrek, A. (2012). Progesterone and cerebral function during emotion processing in men and women with schizophrenia. *Schizophr Res Treatment,* ***2012***:917911, Erişim 15.02.2012, https://doi.org/10.1155/2012/917901.

Chan, R.C., Chen, E.Y., Law, C.W. (2006). Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naive schizophrenia. *Schizophr Res*., ***82,*** 51-64. Erişim 02.12.2005, https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.09.020.

Chance, S. A., Casanova, M. F., Switala, A. E., Crow, T. J. (2008). Auditory cortex asymmetry, altered minicolumn spacing and absence of ageing effects in schizophrenia. *Brain,* ***131*****,** 3178-3192. Erişim 26.09.2008, https://doi.org/10.1093/brain/awn211.

Chen, B. (2019). Abnormal cortical region and subsystem complexity in dynamical functional connectivity of chronic schizophrenia: a new graph index for fMRI analysis. *J.Neurosci Methods*, ***311***, 28-37. Erişim 11.01.2018, https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.10.011.

Chiang, Y.L., Klainin-Yobas, P., Ignacio J., Chng, C.M. (2011). The impact of antipsychotic side effects on attitudes towards medication in people with schizophrenia and related disorders. *Journal of Clinical Nursing,* ***20***, 2172–2182. Erişim 03.05.2011, https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03659.x.

Chiazze, L. Jr., Brayer, F. T., Macisco, J. J. Jr., Parker, M. P., and Duffy, B. J. (1968). The length and variability of the human menstrual cycle. *JAMA,* ***203***, 377–380. Erişim 05.02.1968, https://doi.org/10.1001/jama.1968.03140060001001.

Choi, S.H., Kang, S.B., Joe, S.H. (2001). Changes in premenstrual symptoms in women with schizophrenia: A prospective study. *Psychosomatic Medicine,* **63**, 822–829. Erişim 01.09.2001, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11573031.

Christoff, K., Gordon, A. M., Smallwood, J., Smith, R., Schooler, J. W. (2009). Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* ***106***, 8719–8724, Erişim 11.05.2009, https://doi. org/10.1073/pnas.0900234106.

Cole, M.W., Anticevic, A., Repovs, G., Barch, D. (2011). Variable global dysconnectivity and individual differences in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, ***70***, 43-50. Erişim 15.04.2011, https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.010.

Collin, G., Pol, H.E.H., Haijma, S.V., Cahn, W., Kahn, R.S., van den Heuvel, M.P. (2011). Impaired cerebellar functional connectivity in schizophrenia patients and their healthy siblings. *Frontiers in Psychiatry*, ***2,*** Erişim 16.12.2011, https://doi.org/10.3389/fpsyt.2011.00073.

Comasco, E., Hahn, A., Ganger, S., Gingnell, M., Bannbers, E., Oreland, L. ve ark. (2014). Emotional fronto-cingulate cortex activation and brain derived neurotrophic factor polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. *Hum. Brain Mapp*., ***35***, 4450–4458. Erişim 25.02.2014, https://doi.org/10.1002/hbm.22486.

Conway, C. A., Jones, B. C., DeBruine, L. M., Welling, L. L., Law Smith, M. J., Perrett, D. I., ve ark. (2007). Salience of emotional displays of danger and con- tagion in faces is enhanced when progesterone levels are raised. *Horm. Behav.,* ***51***, 202–206. Erişim 03.01.2006, https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.10.002.

Corbetta, M. ve Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.,* ***3***, 201–215. Erişim 01.03.2002, https://doi.org/10.1038/nrn755.

Correa, N., Adalı, T., Calhoun, V.D. (2007). Performance of blind source separation algorithms for fMRI analysis using a group ICA method. *Magnetic Resonance Imaging*, *25*, 684-694. Erişim 08.12.2006, https://doi.org/10.1016/j.mri.2006.10.017.

Cotton, S.M., Lambert, M., Schimmelmann, B.G., Foley, D.L., Morley, K.I., McGorry, P.D., Conus, P. (2009). Gender differences in premorbid, entry, treatment, and outcome characteristics in a treated epidemiological sample of 661 patients with first episode psychosis. *Schizophr. Res.,* ***114***, 17–24. Erişim 26.06.2009, https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.002.

Cowell, P. E., Ledger, W. L., Wadnerkar, M. B., Skilling, F. M., Whiteside, S. P. (2011). Hormones and dichotic listening: evidence from the study of menstrual cycle effects. *Brain and Cognition*, ***76***, 256-262. Erişim 08.04.2011, 256–262. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.03.010.

Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.,* ***3***, 655–666. Erişim 01.08.2002, https://doi.org/10.1038/nrn894.

Crawford, A.M., Beasley, C.M. Jr., Tollefson, GD. (1997). The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res.,* ***26,*** 41–54. Erişim 05.01.1998, https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00036-4.

Czoty, P.W., Riddick, N.V., Gage, H.D., Sandridge, M., Nader, S.H., Garg, S. (2009). Effect of menstrual cycle phase on dopamine D2 receptor availability in female cynomolgus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, ***34***, 548-554. Erişim 06.02.2008, https://doi.org/10.1038/npp.2008.3.

Damaraju, E., Allen, E.A., Belger, A., Ford, J.M., McEwen, S., Mathalon, D.H., Mueller, B.A. Pearlson, G.D. ve ark. (2014). Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage: Clinical* ***5***, 298-308. Erişim 24.06.2014, https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.07.003.

Danacı, A.E., Taşkın, E.O., Kotlan, S.O. ve ark. (2014). Premenstrüel disforik bozuklukta semptomatolojinin adet döngüsüyle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, ***2***, 15-20.

Daniels, J.K., McFarlane, A.C., Bluhm, R.L., Moores, K.A., Clark, C.R., Shaw, M.E., Williamson, P.C., Densmore, M., Lanius, R.A. (2010). Switching between executive and default mode networks in posttraumatic stress disorder: alterations in functional connectivity. Erişim 11.02.2010, *J. Psychiatry Neurosci,* ***35***, 258-266. http://dx.doi.org/10.1503/jpn.090010.

De Bondt, T., Smeets, D., Pullens, P., Hecke, W.V., Jacquemyn, Y., Parizel, P. M. (2015). Stability of resting state networks in the female brain during hormonal changes and their relation to premenstrual symptoms. *Brain Research.,* ***1624***, 275–285. Erişim 04.08.2015, https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.07.045.

Deng, Y., Liu, K., Cheng, D., Zhang, J., Chen, H., Chen, B. ve ark. (2018). Ventral and dorsal visual pathways exhibit abnormalities of static and dynamic connectivities, respectively, in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, ***Baskıda,*** Erişim 10.12.2018, https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.005.

Derntl, B., Windischberger, C., Robinson, S., Lamplmayr, E., Kryspin-Exner, I., Gur, R.C., Habel, U. (2008). Facial emotion recognition and amygdala activation are associated with menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, ***33***, 1031-1040. Erişim 01.08.2008, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.04.014.

Desamericq, G., Schurhoff, F., Meary, A., Szoke, A., Macquin-Mavier, I., Bachoud-Levi, A.C., Maison, P. (2014). Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol*., ***70***, 127–134. Erişim 22.01.2013, https://doi.org/10.1007/s00228-013-1600-y .

Dickey, C.C., McCarley, R.W., Voglmaier, M.M., Niznikiewicz, M.A., Seidman, L.J., Frumin, M., Toner, S., Demeo, S., Shenton, M.E. (2003). A MRI study of fusiform gyrus in schizotypal personality disorder. *Schizophr. Res*., ***64,*** 35–39. Erişim 01.11.2003, https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00529-7.

Dietrich, T., Krings, T., Neulen, J., Willmes, K., Erberich, S., Thron, A. ve ark. (2001). Effects of blood estrogen level on cortical activation patterns during cognitive activation as measured by functional MRI. *Neuroimage,* **13**, 425–432. Erişim 25.05.2002, https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0703.

DiPaolo, T. (1994). Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Review of the Neurosciences,* ***5***, 27-41. https://doi.org/10.1515/REVNEURO.1994.5.1.27.

Dluzen, D. ve Horstink, M. (2003). Estrogen as neuroprotectant of nigrostriatal dopaminergic system: laboratory and clinical studies. *Endocrine*, ***21***, 67-75.

Dong, D., Wang, Y., Chang, X., Luo, C., Yao, D. (2017). Dysfunction of large-scale brain net- works in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Schizophr. Bull*., ***44***, 168-181. Erişim 11.03.2017, https://doi.org/10.1093/schbul/sbx034.

Doucet, G.E., Naveau, M., Petit, L., Delcroix, N. Zago, L., Crivello, F., ve ark. (2011). Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. *J Neurophysiol,* ***105***, 2753-2763. Erişim 23.03.2011, https://doi.org/10.1152/jn.00895.2010.

Doucet, G.E., Skidmore, C., Evans, J., Sharan, A., Sperling, M.R. Pustina, D ve ark. (2014). Temporal lobe epilepsy and surgery selectively alter the dorsal, not the ventral, default-mode network. *Frontiers in Neurology,* **5**. Erişim 10.03.2014, https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00023.

Dumas, J., Hancur-Bucci, C., Naylor, M., Sites, C., Newhouse, P. (2008). Estradiol interacts with the cholinergic system to affect verbal memory in postmenopausal women: evidence for the critical period hypothesis. *Horm. Behav*., ***53***, 159-169. Erişim 28.09.2007, https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2007.09.011.

Dünya Sağlık Örgütü (1992). ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. M.O. Öztürk, B.Uluğ (Çev. Ed.). F. Çuhadaroğlu, İ. Kaplan, G. Özgen, M.O. Öztürk, M. Rezaki, B. Uluğ (Çev.) Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını.

Edwards, J., Jackson, H.J., Pattison, P.E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin Psychol Rev*., ***22***, 789-832. Erişim 23.04.2002, https://doi.org/10.1016/S0272-7358(02)00130-7.

Eisenberg, D.P. ve Berman K.F. (2010). Executive function: neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia, *Neuropsychopharmacology*, ***35***, 258–277. Erişim 19.08.2009, https://doi.org/10.1038/npp.2009.111.

Engman, J., Linnman, C., Van Dijk, K.R., Milad, M.R. (2016). Amygdala subnuclei resting- state functional connectivity sex and estrogen differences. *Psychoneuroendocrinology*, ***63***, 34–42. Erişim 12.09.2015, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.012.

Epperson, C. N., Pittman, B., Czarkowski, K. A., Stiklus, S., Krystal, J. H., ve Grillon, C. (2007). Luteal-phase accentuation of acoustic startle response in women with premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology,* ***32***, 2190–2198. Erişim 21.02. 2007, https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301351.

Epperson, C.N., Steiner, M., Hartlage, S.A., Eriksson, E., Schmidt, P.J., Jones, I. ve ark. (2012). Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-5. *The American Journal of Psychiatry*, ***169***, 465–475. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11081302.

Epperson, C. N. (2013). Premenstrual dysphoric disorder and the brain. *The American Journal of Psychiatry,* ***170***, 248–252. Erişim 01.03.2013, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12121555.

Ergül, C. ve Üçok, A. (2015). Negative symptom subgroubs have different effects on the clinical course of schizophrenia after the first episode: a 24-month follow up study. *European Psychiatry*, ***30***, 14-19. Erişim 27.08.2014, https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.07.005.

Erol A. ve Kılıçaslan E.E. (2018). Şizofrenide Belirti Örüntüsü, Klinik ve Seyir. İçinde Esen-Danacı A., Böke Ö., Saka M.C., Erol A., Ulusoy Kaymak S. (Yayına hazırlayanlar). *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. (2. baskı). Ankara: Bayt; 13-28.

Esposito, R., Cilli, F., Pieramico, V., Ferretti, A., Macchia, A., Tommasi, M. ve ark. (2013). Acute effects of modafinil on brain resting state networks in young healthy

subjects. *Plos One,* ***8,*** e69224. Erişim 25.07.2013**,** https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069224

Faludi G., Dome P., Lazary J. (2011). Origins and perspectives of schizophrenia research. *Neuropsychopharmacol Hung,* ***13,*** 185–192. https://doi.org/10.5706/nph201112001.

Filippi M, Valsasina P, Misci P, Falini A, Comi G., Rocca, M.A. (2013). The organization of intrinsic brain activity differs between genders: A resting-state fMRI study in a large cohort of young healthy subjects. *Hum Brain Mapp.,* ***34,*** 1330–1343. Erişim 22.02.2012, https://doi.org/10.1002/hbm.21514.

Fink, G, Sumner, BEH, Rosie R., Grace O, Quinn J.P. (1996). Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cellular and Molecular Neurobiology*, ***16,*** 325-344. https://doi.org/10.007/BF02088099.

Fink, G., Sumner, B.E.H., McQueen, J.K., Wilson, H., Rosie, R. (1998). Sex steroid control of mood, mental state and memory. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*., ***25***, 764-775. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1998.tb02151.x.

Forbes, N.F., Carrick, L.A., McIntosh, A.M., Lawrie, S.M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol. Med*., ***39***, 889-905. Erişim 23.01.2008, https://doi.org/10.1017/S0033291708004558.

Fox, M.D. ve Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* ***8***, 700–711. Erişim 01.09.2007, https://doi.org/10.1038/nrn2201.

Frangou, S. (2014). A systems neuroscience perspective of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Bull.,* ***40,*** 523–531. Erişim 08.03.2014, https://doi.org/10.1093/schbul/sbu017.

Frank, R. T. (1931). The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch. Neurol. Psychiatry,* ***26***. https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1931.02230110151009.

Friess, E., Tagaya, H., Trachsel, L., Holsboer, F., Rupprecht, R. (1997). Progesterone-induced changes in sleep in male subjects. *Am J Physiol.,* ***272***, E885–E891. Erişim 01.05.1997, https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.272.5.E885.

Friston, K.J ve Frith C.D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci*, ***3,*** 89-97.

Friston, K.J. (1999). Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.,* **395***,* 68–79. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb05985.x.

Frith, C.D., Blakemore, S., Wolpert, D.M. (2000). Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Res. Rev.,* ***31,*** 357–363. Erişim 13.03.2000, https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00052-1.

Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Crescini, A., Deste, G., Kempton, M. J., Lawrie, S., Mc Guire, P., and Sacchetti, E. (2011). Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* ***35***, 1175–1185. Erişim 17.12.2010, https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.005.

Gaebler, A. J., Mathiak, K., Koten, J. W., König, A., A., Koush, Y., Weyer, D., Depner, C., Matentzoglu, S., Christopher, J., Edgar, J. C. ve ark. (2015). Auditory mismatch impairments are characterized by core neural dysfunctions in schizophrenia . *Brain*, ***138***, 1410- 1423. Erişim 01.05.2015, https://doi.org/10.1093/brain/awv049.

Garrity, A.G., Pearlson, G.D., McKiernan, K, Llyod, D.D., Kiehl, K.A., Calhoun, V.D. (2007). Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry,* ***164,*** 450-457. Erişim 01.03.2007, https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.450.

Gaser, C., Nenadic, I., Volz, H.P., Buchel, C., Sauer, H. (2004). Neuroanatomy of "hearing voices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb Cortex,* ***14***, 91–96. Erişim 01.01.2004, https://doi.org/10.1093/cercor/bhg107.

Gasbarri, A., Pompili, A., d'Onofrio, A., Cifariello, A., Tavares, M. C., and Tomaz, C. (2008). Working memory for emotional facial expressions: role of the estrogen in young women. *Psychoneuroendocrinology,* ***33,*** 964–972. Erişim 14.04.2008, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.04.007.

Gattaz, W.F., Vogel, P., Riecher-Rössler, A., Soddu, G. (1994). Influence of the menstrual cycle phase on the therapeutic response in schizophrenia. *Biological Psychiatry,* ***36*****,** 137-139. Erişim 15.06.1994, https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91195-9.

Gbadebo, O. S. (2011). Reduced maladaptive behavior and improved social function in a child with PDD-NOS treated with progesterone. *Clinical Medicine and Research*, ***9***, 100–102. Erişim 24.01.2011, https://doi.org/10.3121/cmr.2010.942.

Genç-Açıkgöz, D. ve Karakaş, S. (1996a). AVLT'nin Türk diline uyarlanmasına ilişkin bir çalışma. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi, İstanbul; 79.

Genç-Açıkgöz, D. ve Karakaş, S. (1996b). Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısı. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi, Ankara: Türk Psikologlar Derneği; 591-596.

Gibbons, A. ve Dean, B. (2016). The cholinergic system: an emerging drug target for schizophrenia. *Curr. Pharm. Des.* ***22***, 2124–2133. https://doi.org/10.2174/1381612822666160127114010.

Gillies, G.E. ve McArthur, S. (2010). Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol Rev.,* ***62*****,** 155-198. Erişim 14.04.2010, https://doi.org/10.1124/pr.109.002071.

Gingnell, M., Morell, A., Bannbers, E., Wikström, J., Poromaa, I.S. (2012). Menstrual cycle effects on amygdala reactivity to emotional stimulation in premenstrual dysphoric disorder. *Horm. Behav.,* ***62***, 400-406. Erişim 17.06.2012, https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.07.005.

Gingnell, M., Bannbers, E., Wikstrom, J., Fredrikson, M., Sundström-Poromaa, I. (2013). Premenstrual dysphoric disorder and prefrontal reactivity during anticipation of emotional stimuli. *Eur. Neuropsychopharmacol,* ***23***, 1474–1483. Erişim 17.08.2013, https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.08.002.

Gingnell, M., Ahlstedt, V., Bannbers, E., Wikstrom, J., Sundstrom-Poromaa, I., Fredrikson, M. (2014). Social stimulation and corticolimbic reactivity in premenstrual dysphoric disorder: a preliminary study. *Biol. Mood Anxiety Disord.,* ***4***, Erişim 26.02.2014, https://doi.org/10.1186/2045-5380-4-3.

Gleeson, P.C., Worsley, R., Gavrillidis, E., Nathoo, S., Ng, E., Lee, S., Kulkarni, J. (2016). Menstrual cycle characteristics in women with persistent schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry,* ***50,*** 481-487. Erişim 12.06.2015. https://doi.org/10.1177/0004867415590459.

Goebel, R. (2015). Revealing Brain Activity and White Matter Structure Using Functional Matter Structure Using Functional and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. İçinde C. Stippich (Ed.), *Clinical Functional MRI: Presurgical Functional Neuroimaging* (2nd ed.). Medical Radiology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 14-57.

Goldberg, T.E., Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Missar, D., Pickar, D., Weinberger D.R. (1998). Cognitive substrates of thought disorder: the semantic system. *Am J. Psychiatry*, ***155***, 1671-1676. Erişim 01.12.1998, https://doi.org/10.1176/ajp.155.12.1671.

Gordon, J.H., Borison, R.L., Diamond, B.I. (1980). Modulation of dopamine receptor sensitivity by estrogen. *Biological Psychiatry,* ***15,*** 389-396.

Green, M.F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*, ***67,*** 3–8.

Grigoriadis, S. ve Seeman, M.V. (2002). The role of estrogen in schizophrenia: implications for schizophrenia practice guidelines for women. *Can. J. Psychiatry,* ***47*****,** 437-442. Erişim 01.06. 2002, https://doi.org/10.1177%2F070674370204700504.

Grumbach, M.M., Styne, D.M., Larsen, P.R., Kronenberg, H.M., Melmed, S., Polonsky, K.S. (2003). Puberty Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and Disorders. İçinde *Williams Textbook of Endocrinology*. New York: Elseiver; 1115-1286.

Guerra-Araiza, C., Cerbon, M.A., Morimoto, S., Camacho-Arroyo, I. (2000). Progesterone receptor isoforms expression pattern in the rat brain during the estrouscycle. *LifeSci.,* ***66***, 1743-1752. Erişim 24.03.2000, https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00497-5.

Guerra-Araiza, C., Coyoy-Salgado, A., Camacho-Arroyo, I. (2002). Sex differences in the regulation of progesterone receptor isoforms expression in the rat brain. *BrainRes.Bull.*, ***59,*** 105-109. Erişim 30.01.2002, https://doi.org/10.1016/S0361-9230(02)00845-6.

Guerra-Araiza, C., Villamar-Cruz, O., Gonzalez-Arenas, A.,Chavira, R., Camacho-Arroyo I. (2003). Changes in progesterone receptor isoforms content in the rat brain during the oestrous cycle and after oestradiol and progesterone treatments. *J. Neuroendocrinol*, ***15***, 984-990. Erişim 10.09.2003, https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2003.01088.x.

Gur, R.E., McGrath, C., Chan, R.M., Schroeder, L., Turner, T., Turetsky, B.I. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **159**, 1992–1999. Erişim 01.12.2002, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.1992.

Gurvich, C., Gavrillidis, E., Worsley, R., Hudaib, A., Thomas, N., Kulkarni, J. (2018). Menstrual cycle irregularity and menopause status influence cognition in women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, ***96,*** 173-178. Erişim 28.06.2018, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.06.022.

Guy W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised*. US Department of Health, Education and Welfare Publication (ADM). Rockville, M.D.: National Institute of Mental Health; 76-338.

Häfner, H. (2003). Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology,* ***28*****,** 17-54. Erişim 12.03.2003, https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00125-7.

Halari, R., Kumari, R., Mehrotra, R., Wheeler, M., Hines, M., Sharma, T. (2004). The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in schizophrenia. *J Psychopharmacol.,* ***18,*** 366-374. Erişim 01.09.2004, https://doi.org/10.1177/026988110401800307.

Halbreich, U. (2002). The spectrum of estrogens, estrogen agonists and SERMS. *International Journal of Neuropsychopharmacology,* ***5***, 12.

Hallonquist, J.D., Seeman, M.V., Lang, M., Rector, N.A. (1993). Variation in symptom severity over the menstrual cycle of Schizophrenics. *Biol. Psychiatry,* ***33***, 207–209. Erişim 01.02.1993, https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90141-Y.

Hamner, M.B., Arvanitis, L.A., Miller, B.G., Link, C.G., Hong, W.W. (1996). Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with seroquel (ICI 204,636). *Psychopharmacol Bull.,* ***32***, 107-110.

Hampson, E. (1990a). Estrogen related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology*, ***15***, 97-111. https://doi.org/10.1016/0306-4530(90)90018-5.

Hampson, E. (1990b). Variations in sex related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn.,* ***14***, 26-43. https://doi.org/10.1016/0278-2626(90)90058-V.

Hampson, E. ve Morley, E.E. (2013). Estradiol concentrations and working memory performance in women of reproductive age. *Psychoneuroendocrinology,* ***38***, 2897–2904. Erişim 22.08.2013, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.07.020.

Harris, A.H. (1997). Menstrually related symptom changes in women with schizophrenia. *Schizophr Res.,* ***27***, 93-99. Erişim 17.01.1997, https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00073-X.

Harris, B., Lovett, L., Newcombe, R. G., Read, G. F, Walker, R., Riad-Fahmy, D. (1994). Maternity blues and major endocrine changes: *Cardiff puerperal mood and hormone study II. BMJ.* ***308***, 949–953. Erişim 09.04.1994, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2539811/.

Harrow, M. ve Jobe, T.H., (2013). Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? *Schizophr. Bull*., **39**, 962–965. Erişim 19.03.2013, https://doi.org/10.1093/schbul/sbt034.

Harvey, P.D., Green, M.F., McGurk, S.R., Meltzer, H.Y. (2003). Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*, ***169***, 404–411. Erişim 18.02.2003, https://doi.org/10.1007/s00213-002-1342-5.

Harvey, P.D., Rabinowitz, J., Eerdekens, M., Davidson, M. (2005). Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *Am J Psychiatry*, ***162***, 1888–1895. Erişim 01.01.2005, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1888.

Harvey, P.D, Koren, D., Reichenberg, A., Bowie, C.R. (2006). Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull*., ***32,*** 250-258. Erişim 12.01.2005, https://doi.org/10.1093/schbul/sbj011.

Havlíková, H., Hill, M., Kancheva, L., Vrbíková, J., Pouzar, V., C˘erny´, I., Kancheva, R., Stárka, L. (2006). Serum profiles of free and conjugated neuroactivepregnanolone isomers in nonpregnant women of fertile age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* ***91***, 3092–3099. Erişim 23.05.2006, https://doi.org/10.1210/jc.2005-2785.

Heaton, R.K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual.* Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.

Heaton, R. K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and Expanded* (2nd. Ed.). Odessa, Florida: Psycological Assesment Resources.

Hebscher, M., Levine, B., Gilboa, A. (2018). The precuneus and hippocampus contribute to individual di erences in the unfolding of spatial representations during episodic autobiographical memory. *Neuropsychologia*, ***110***, 123-133 Erişim 30.03.2017, https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.03.029.

Hendrick, V., Altshuler, L.L, Burt V.K. (1996). Course of psychiatric disorders across the menstrual cycle. *Harvard Review of Psychiatry, **4***, 200–207.

Herceg, M., Puljić, K., Sisek-Šprem, M., Herceg, D. (2018). Influence of hormonal status and menstrual cycle phase on psychopatology in acute admitted patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub., **30***, 175-179.

Hilti, C.C., Delko, T., Orosz, A.T., Thomann, K., Ludewig, S., Geyer, M.A., Vollenweider, F.X., Feldon, J., Cattapan-Ludewig, K. (2010). Sustained attention and planning deficits but intact attentional set-shifting in neuroleptic-na¨ive first-episode schizophrenia patients. *Neuropsychobiology*, ***61***, 79-86. Erişim 12.12.2009, https://doi.org/10.1159/000265133.

Himelhoch, S., Taylor, S.F., Goldman, R.S., Tandon, R. (1996). Frontal lobe tasks, antipsychotic medication, and schizophrenia syndromes. *Biol Psychiatry*, ***39,*** 227-229. Erişim 01.02.1996, https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00387-8.

Hjelmervik, H., Westerhausen, R., Osnes, B., Endresen, C.B., Hugdahl, K., Hausmann, M., Specht, K. (2012). Language lateralization and cognitive control across the menstrual cycle assessed with a dichotic-listening paradigm. *Psychoneuroendocrinology **37***, 1866–1875. Erişim 23.04.2012, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.021.

Hjelmervik, H., Hausmann, M., Osnes, B., Westerhausen, R., Specht K. (2014). Resting states are resting traits – An FMRI study of sex differences and menstrual cycle effects in resting state cognitive control networks. *PLoS ONE, **9**,* e103492. Erişim 24.07.2014, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103492.

Hodgetts, S., Hausmann, M., Weis, S. (2015a). High estradiol levels improve false memory rates and meta-memory in highly schizotypal women. *Psychiatry Res., **229***, 708–714. Erişim 10.08.2015, https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.016.

Hodgetts, S., Weis, S., Hausmann, M. (2015b). Sex hormones affect language lateralisation but not cognitive control in normally cycling women. *Hormones and Behavior*, ***74,*** 194-200. Erişim 03.06.2015, https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.019.

Hoff, A.L., Kremen, W.S., Wieneke, M.H., Lauriello, J., Blankfeld, H.M., Faustman W.O., Csernansky J.G., Nordahl T.E. (2001). Association of estrogen levels with neuropsychological performance in women with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry, **158,** 1134*-1139. Erişim 01.06.2001, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1134.

Hoff, A.L., Wieneke, M.H, Kremen, W.S., Faustman, W.O., Csernansky, J.G. (2002). Sex hormones and cognition: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry, **51**,* 99S.

Honey, G.D, Pomarol-Clotet E., Corlett, P.R., Honey, R.A., McKenna, P.J. Bullmore, E.T., Fletcher, P.C. (2005). Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain*, ***128***, 2597-2611. Erişim 23.09.2005, https://doi.org/10.1093/brain/awh632.

Honey, G.D. ve Fletcher, P.C. (2006). Investigating principles of human brain function underlying working memory: what insights from schizophrenia? *Neuroscience, **139***, 59-71. Erişim 15.12.2005, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.05.036.

Howes, O.D. ve Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*, ***35,*** 549-562. Erişim 26.03.2009, https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006.

Huber, T.J., Rollnik, J., Wilhelms, J., von zur Mühlen, A., Emrich, H.M., Schneider, U. (2001). Estradiol levels in psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology*, ***26***, 27–35. Erişim 28.05.2000, https://doi.org/10.1016/S0306-4530(00)00034-2.

Huber, T.J., Borsutzky, M., Schneider, U., Emrich, H.M. (2004). Psychotic disorders and gonadal function: evidence supporting the oestrogen hypothesis. *Acta Psychiatr Scand,* ***109*** 269-274. Erişim 03.03.2004, https://doi.org/10.1046/j.1600-0447.2003.00251.x.

Hughes, Z.A., Liu, F., Marquis, K., Muniz, L., Pangalos, M.N., Ring, R.H., Whiteside, G.J., Brandon, N.J. (2009). Estrogen receptor neurobiology and its potential for translation into broad spectrum therapeutics for CNS disorders. *Curr. Mol. Pharmacol.* ***2***, 215–236. https://doi.org/10.2174/1874467210902030215.

Hurt, S.W, Schnurr, P.P., Severino, S.K., Freeman, E.W., Gise, L.H., Rivera-Tovar, A., Steege, J.W. (1992) Late luteal dysphoric disorder in 670 women evaluated for premenstrual complaints. *Am J Psychiatry*, ***149***, 525-530. https://doi.org/10.1176/ajp.149.4.525.

Iritani, S. (2007). Neuropathology of schizophrenia: a mini review. *Neuropathology,* ***27***, 604-608. Erişim 31.01.2007, https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00798.x.

Jacobs, E. ve D'Esposito, M. (2011). Estrogen shapes dopamine-dependent cognitive processes: implications for women's health. *J Neurosci.,* ***31***, 5286–5293. Erişim 06.04.2011, https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6394-10.2011.

Jaeger, J. (2018). Digit symbol substitution test the case for sensitivity over specificity in neuropsychological testing. *Judith Jaeger Journal of Clinical Psychopharmacology,* ***38***, 513-519. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000941.

Jafri, M. J. Pearlson, G.D., Stevens, M., Calhoun, V.D. (2008). A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage,* ***39***, 1666-1681. Erişim 13.11.2007, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.001.

Javitt, D.C. (2009a). Sensory processing in schizophrenia: neither simple nor intact. *Schizophr Bull*. ***35***, 1059- 1064. Erişim 01.11.2009, https://doi.org/10.1093/schbul/sbp110.

Javitt, D.C. (2009b). When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*., ***5***, 249-275. Erişim 27.04.2009, https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153502.

Joffe, H., Hall, J. E., Gruber, S., Sarmiento, I. A., Cohen, L. S., Yurgelun-Todd, D.,Martin, K. A. (2006). Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause*, ***13***, 411–422. Erişim 01.05.2006, https://doi.org/10.1097/01.gme.0000189618.48774.7b.

Johansson, I. M., Birzniece, V., Lindblad, C., Olsson, T., Backstrom, T. (2002). Allopregnanolone inhibits learning in the Morris water maze. *Brain Res.,* ***934***, 125–131. https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/S0006-8993(02)02414-9.

Joseph, J.E, Swearingen, J.E., Corbly, C.R., Curry, T.E., Jr, Kelly, T.H. (2012). Influence of estradiol on functional brain organization for working memory. *NeuroImage,* ***59***, 2923–2931. Erişim 01.01.2011, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.067.

Kalkstein, S., Hurford, I., Gur, R.C. (2010). Neurocognition in schizophrenia. *Curr. Top. Behav. Neurosci.,* ***4***, 373–390. Erişim 21.04.2010, https://doi.org/10.1007/7854_2010_42 .

Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry,* ***160,*** 13-23. Erişim 01.01.2003, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13.

Kapur, S., Mizrahi, M., Li, M. (2005). From dopamine to salience to psychosis-linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res.*, ***79,*** 59-68. Erişim 01.11.2005, https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.01.003.

Karakaş, S. ve Kafadar, H. (1999). Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: bellek ve dikkatin ölçülmesi. *Şizofreni dizisi, **4,*** 132-152.

Karakaş, S. (2004). *BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları.* Ankara: Dizayn Ofset.

Karbasforoushan, H. ve Woodward, N. D. (2012). Resting-state networks in schizophrenia *Curr. Top. Med. Chem.,* ***12***, 2404-2414. Erişim 01.11.2012, https://doi.org/10.2174/156802612805289863.

Kask, K., Backstrom, T., Nilsson, L. G., Sundström-Poromaa, I. (2008). Allopregnanolone impairs episodic memory in healthy women. *Psychopharmacology (Berl.),* ***199***, 161–168. Erişim 13.06.2008, https://doi.org/10.1007/s00213-008-1150-7.

Kato, J., Hirata, S., Nozawa, A., Yamada-Mouri, N. (1994). Gene expression of progesterone receptor isoforms in the rat brain. *Horm.Behav*., ***28***, 454-463. Erişim 25.05.2002, https://doi.org/10.1006/hbeh.1994.1043

Kavaliers, M. ve Wiebe, J. P. (1987). Analgesic effects of the progesterone metabolite 3α-hydroxy-5α-pregnan-20-one and possible modes of action in mice. *Brain Res*., ***415***, 393–398. https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90228-9.

Keefe, R.S., Harvey, P.D., Lenzenweger, M.F., Davidson, M., Apter, S.H., Schmeidler, J. Ve ark. (1992). Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms

in schizophrenia: negative symptoms. *Psychiatry Res.,* ***44***, 153–65. Erişim 06.01.1992, https://doi.org/10.1016/0165-1781(92)90049-9.

Keefe, R.S., Seidman, L.J., Christensen, B.K., Hamer, R.M., Sharma, T., Sitskoorn, M.M. ve ark. (2004). Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry*, ***161***, 985–995. Erişim 01.06.2004, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.6.985.

Keefe, R.S., Sweeney, J.A., Gu, H. Hamer, R.M., Perkins, D.O., McEvoy, J.P. ve ark. (2007). Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*, ***164***, 1061-1071. Erişim 01.06.2007, https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.7.1061.

Keenan, P.A., Ezzat, W.H., Ginsburg, K., Moore, G.J. (2001). Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology,* ***26,*** 577–590. Erişim 06.06.2001, https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00013-0.

Kelley, M.E., van Kammen, D.P., Allen, D.N. (1999). Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. *Am J Psychiatry*, ***156***, 406–411. Erişim 01.03.1999, https://doi.org/10.1176/ajp.156.3.406.

Kendell, R.E., Chalmers, J.C, Platz, C. (1987). Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry*, ***50***, 662–673. https://doi.org/10.1192/bjp.150.5.662.

Kendler, K.S. ve Schaffner, K.F. (2011). The dopamine hypothesis of schizophrenia: an historical and philosophical analysis. *Philos Psychiatry Psychol.,* ***18,*** 41–63. https://psycnet.apa.org/doi/10.1353/ppp.2011.0005.

Kenna, H.A., Rasgon, N.L., Geist, C., Small, G., Silverman, D. (2009). Thalamo-basal ganglia connectivity in postmenopausal women receiving estrogen therapy. *Neurochem. Res.,* ***34***, 234-237. Erişim 0.06.2008, https://doi.org/10.1007/s11064-008-9756-z.

Keri, S., Kiss, I., Kelemen, O., Benedek, G., Janka, Z. (2005). Anomalous visual experiences, negative symptoms, perceptual organization and the magnocellular pathway in schizophrenia: a shared construct? *Psychol. Med., **35,*** 1445-1455. Erişim 29.06.2005, https://doi.org/10.1017/S0033291705005398

Keskinkılıç, C. (2008). Benton Yüz Tanıma Testi'nin "Türkiye toplumu normal yetişkin denekler üzerindeki standardizasyonu". *Türk Nöroloji Dergisi, **14,*** 179-190.

Khadka, S., Meda, S.A., Stevens, M.C., Glahn, D.C., Calhoun, V.D., Sweeney, J.A., Tamminga, C.A., Keshavan, M.S., O'Neil, K., Schretlen, D., Pearlson, G.D. (2013). Is aberrant func- tional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry, **74,*** 458–466. Erişim 15.09.2013, https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.024.

Kiehl, K. A. ve Liddle, P. F. (2001). An event-related functional magnetic resonance imaging study of an auditory oddball task in schizophrenia. *Schizophr. Res., **48***, 159–171. Erişim 30.03.2001, https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00117-1.

Kiehl, K.A., Stevens, M.C., Celone, K., Kurtz, M., Krystal, J.H. (2005). Abnormal hemodynamics in schizophrenia during an auditory oddball task. *Biol Psychiatr,* **57**, 1029-1040. Erişim 01.05. 2005, https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.035.

Kim, D., Zemon, V., Saperstein, A., Butler, P.D., Javitt, D.C. (2005). Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia: harmonic analysis. *Schizophr. Res., **76,*** 55-65. Erişim 01.07.2005, https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.10.011.

Kim, H. A (2012). A dual-subsystem model of the brain's default network: self-referential processing, memory retrieval processes, and autobiographical memory retrieval. *NeuroImage **61,*** 966–977, Erişim 15.03.2012, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.025.

Kim, D.J., Kent, J.S., Bolbecker, A.R., Sporns, O., Cheng, H., Newman, S.D., Hetrick, W.P. (2014). Disrupted modular architecture of cerebellum in schizophrenia: a graph theoretic analysis. Schizophr. Bull., ***40***, 1216-1226. Erişim 01.11.2014, https://doi.org/10.1093/schbul/sbu059.

Kimura, M., Minamimoto, T., Matsumoto, N., Hori, Y. (2004). Monitoring and switching of cortico-basal ganglia loop functions by the thalamo-striatal system. *Neurosci. Res.,* ***48***, 355-360. Erişim 14.01.2004, https://doi.org/10.1016/j.neures.2003.12.002.

Kircher, T.T., Liddle, P.F., Brammer, M.J., Williams, S.C., Murray, R.M., McGuire P.K. (2002). Reversed lateralization of temporal activation during speech production in thought disordered patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, ***32,*** 439-449. Erişim 07.05.2002, https://doi.org/10.1017/S0033291702005287.

Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., and Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom. Med.,* ***61***, 154–162. Erişim 01.03.1999, doi: 10.1097/00006842-199903000-00006.

Klinga, K. (1997). Determination of Hormones and Hormone Receptors. İçinde B. Runnebaum ve T. Rabe (Ed.), *Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine*. Heidelberg, Berlin, New York: Springer; 45-54.

Ko, Y.H., Joe, S.H., Cho, W., Park, J.H., Lee, J.J., Jung, I.K., Kim, L., Kim, S.H. (2006a). Effect of hormone replacement therapy on cognitive function in women with chronic schizophrenia. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* ***10,*** 97–104. https://doi.org/10.1080/13651500500526235.

Ko, Y.H., Joe, S.H., Cho, W., Park J.H., Lee J.J., Jung I.K., Kim L., Kim S.H. (2006b). Estrogen, cognitive function and negative symptoms in female schizophrenia. *Neuropsychobiology*, ***53,*** 169-175. Erişim 06.06.2006, https://doi.org/10.1159/000093780.

Kuhn, S. ve Gallinat, J. (2013). Resting-state brain activity in schizophrenia and major depres- sion: a quantitative meta-analysis. *Schizophr. Bull*., ***39***, 358–365. Erişim 01.03.2013, https://doi.org/10.1093/schbul/sbr151.

Kulkarni, J., deCastella, A., Smith, D., Taffe, J., Keks, N., Copolov, D. (1996). A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophrenia Research*, ***20***, 247–252. Erişim 11.03.1999, https://doi.org/10.1016/0920-9964(96)82949-5.

Kulkarni, J., Riedel, A., de Castella, A.R., Fitzgerald, P.B., Rolfe, T.J., Taffe, J., Burger, H. (2001). Estrogen- a potential treatment for schizophrenia. *Schizophr Res.,* ***48***, 137–144. Erişim 01.03.2001, https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00088-8.

Kulkarni, J., Riedel, A., de Castella A.R., Fitzgerald, P.B., Rolfe, T.J, Taffe, J. ve ark. (2002). A clinical trial of adjunctive oestrogen treatment in women with schizophrenia. *Arch Wom Ment Health,* ***5***, 99–104. Erişim 16.09.2001, https://doi.org/10.1007/s00737-002-0001-5.

Kulkarni, J., de Castella, A., Fitzgerald, P.B., Gurvich, C.T, Bailey, M, Bartholomeusz, C. ve ark. (2008). Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry*, ***65***, 955–60. https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.8.955.

Kulkarni, J., Gurvich, C., Lee, S.J., Gilbert, H., Gavrilidis, E., de Castella, A., Berk, M., Dodd, S., Fitzgerald, P.B., Davis, S.R. (2010). Piloting the effective therapeutic dose of adjunctive selective estrogen receptor modulator treatment in postmenopausal women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology,* ***35,*** 1142–1147. Erişim 19.02.2010, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.01.014.

Kulkarni, J., Hayes, E., Gavrilidis, E. (2012). Hormones and schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry,* ***25***, 89–95. Erişim 01.03.2013, https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328350360e.

Lancel, M., Faulhaber, J., Holsboer, F., Rupprecht, R. (1996). Progesterone induces changes in sleep EEG comparable to those of agonistic GABAA receptor modulators. *Am J Physiol*., ***271***, E763–E772. Erişim 01.01.1996, https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.4.E763.

Lavenex, P.ve Amaral, D.G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus,* ***10***, 420-430. Erişim 19.09.2000, https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<3C420::AID-HIPO8>3E3.0.CO;2-5.

Lee, J.S., Kim, E.S., Kim, E.J., Kim, E., Lee, S.K., Kim, J.J. (2016). The relationship between self-referential processing referential processing related brain activity and anhedonia in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging,* ***254***, 112-188. Erişim 23.06.2016, https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.06.010.

Lee, W.H., Doucet, G.E., Leibu, E., Frangou, S. (2018). Resting-state network connectivity and metastability predict clinical symptoms in schizophrenia. Schizophr Res., ***201***, 208-216. Erişim 27.04.2018, https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.04.029.

Lenton, E. A., Landgren, B. M., Sexton, L., Harper, R. (1984). Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycle: effect of chronological age. *Br. J. Obstet. Gynaecol,* ***91,*** 681–684. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb04830.x.

Leslie, K.R., Johnson-Frey, S.H., Grafton, S.T. (2004). Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of empathy. *Neuroimage*, ***21***, 601–607. Erişim 24.12.2003, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.038.

Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment.* (4th Ed.). New York: Oxford University Press.

Liang, M., Zhou, Y., Jiang, T., Liu, Z., Tian, L., Liu, H., Hao, Y. (2006). Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport,* **17**, 209–213. Erişim 06.02.2006, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16407773.

Lin, C.H., Huang, C.L.,Chang, Y.C., Chen, P.W., Lin, C.Y.,Tsai, G.E. ve ark. (2013). Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophr Res.,* ***146***, 231–237. Erişim 09.03.2013, https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.009.

Lisofsky, N., Martensson, J., Eckert, A., Lindenberger, U., Gallinat, J., Kühn S. (2015). Hippocampal volume and functional connectivity changes during the female menstrual cycle. *Neuroimage,* ***118***, 154-162. Erişim 06.06.2015, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.012.

Liu, Q, Li, R, Zhou, R, Li, J, Gu, Q. (2015). Abnormal resting-state connectivity at functional MRI in women with premenstrual syndrome. *PLoS One,* ***10,*** Erişim 01.09.2015, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136029.

Lukoff, D., Nuechterlein, K.H., Ventura, J. (1986). Manual for the Expanded Brief Psychiatric Rating Scale. *Schizophr Bull*, ***12***, 594–602.

Lycke, C., Specht, K., Ersland, L., Hugdahl, K. (2008). An fMRI study of phonological and spatial working memory using identical stimuli. *Scand J Psychol,* **49**, 393-401. Erişim 15.09.2008, https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2008.00672.x.

Mahe, V., Montagnon, F., Nartowski J., Dumane, A. (1999). Post-abortion mania. *Br J Psychiatry*, ***175***, 389–390. https://doi.org/10.1192/bjp.175.4.389.

Mahe, V. ve Dumaine, A. (2001). Oestrogen withdrawal associated psychoses. *Acta Psychiatr Scand*., ***104***, 323–331. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2001.00288.x.

Maki, P.M. (2005). A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function: effects of age at initiation and progestin use. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, ***1052,*** 182-197. https://doi.org/10.1196/annals.1347.012.

Marecková, K., Perrin, J. S., Nawaz Khan, I., Lawrence, C., Dickie, E., McQuiggan, D. A., Paus, T. (2012). Hormonal contraceptives, menstrual cycle and brain response to faces. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, ***9***, 191–200. Erişim 21.11.2012, https://doi.org/10.1093/scan/nss128.

Maric, N., Popovic, V., Jasovic-Gasic, M., Pilipovic, N., van Os, J. (2005). Cumulative exposure to estrogen and psychosis: a peak bone mass, case-control study in first-episode psychosis. *Schizophr Res.,* ***73,*** 351–355. https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.07.016.

Marinho, R.M., Soares, Jr, J.M., Santiago, R.C., Maganhin, C.C., Machado, F., Miranda Cota, A.M, Baracat, E.C. (2008). Effects of estradiol on the cognitive function of postmenopausal women. *Maturitas,* ***60***, 230–234. Erişim 04.09.2008, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.07.003.

Markham, J.A. (2012). Sex steroids and schizophrenia. *Reviews in Endocrin Metabolic Disorder*, ***13***, 187-207. Erişim 21.05.2011, https://doi.org/10.1007/s11154-011-9184-2.

Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Malhi, G.S. ve ark. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders,* ***9***, 103-113. Erişim 12.02.2007, https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x.

Marx, C.E., Bradford, D.W., Hamer, R.M., Naylor, J.C., Allen, T.B., Lieberman, J.A., Strauss, J.L., Kilts, J.D. (2011). Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinicaland clinical evidence. *Neuroscience*, ***191***, 78–90, Erişim 01.07.2011, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.076.

Masataka, N. ve Shibasaki, M. (2012). Premenstrual enhancement of snake detection in visual search in healthy women. *Sci. Rep.* ***2***, Erişim 08.03.2012, https://doi.org/10.1038/srep00307.

Mathalon, D.H. ve Ford, J.M. (2008). Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: evidence for an elemental deficit. *Clin. EEG Neurosci.,* ***39,*** 82–86. Erişim 01.04.2008, https://doi.org/10.1177/155005940803900212.

Mc Grath, J., Saha, S. Welham, J. ve ark. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distrubition of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med,* ***2***:13. Erişim 28.04.2004, https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-13.

Melcangi, R.C., Panzica, G., Garcia-Segura, L.M. (2011). Neuroactive steroids: focus on human brain. *Neuroscience,* ***191,*** 1–5. Erişim 15.06.2011, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.024.

Melkersson, K.I, Hulting, A.L, Rane, A.J. (2001). Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol.,* ***51***, 317–324. Erişim 01.04.2001, https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.01352.x .

Mendrek, A., Lakis N., Jiménez, J. (2011). Associations of sex steroid hormones with cerebral activations during mental rotation in men and women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology,* ***36,*** 1422-1426. Erişim 21.04.2011, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.03.016.

Mendrek, A., Bourque, J., Dubé, A., Lakis, N., Champagne, J. (2012). Emotion processing in women with schizophrenia is menstrual cycle phase and affective valence dependent: an fMRI Study. *International Scholarly Research Network ISRN Psychiatry*, ***2012***: 656274, Erişim 01.03.2012, https://doi.org/10.5402/2012/656274.

Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*., ***15***, 483-506. Erişim 01.01.2011, https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003.

Mesulam, M. (2004). *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. (2nd ed.). Çeviri Editörü: İ Hakan Gürvit. İstanbul: Yelkovan yayıncılık.

Miller, E.K ve Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci,* ***24***, 167–202. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167.

Milner, T.A., McEwen, B.S., Hayashi, S., Li C.J., Reagan, L.P., Alves, S.E. (2001). Ultrastructural evidence that hippocampal alpha estrogen receptors are located at extranuclear sites. *J. Comp.Neurol*. ***429,*** 355-371. Erişim 07.12.2000, https://doi.org/10.1002/1096-9861(20010115)429:3<355::AID-CNE1>3.0.CO;2-%23.

Milner, T.A., Ayoola, K., Drake, C.T., Herrick, S.P., Tabori, N.E., McEwen, B.S., Warrier, S., Alves, S.E. (2005). Ultrastructural localization of estrogen receptor beta immunoreactivity in the rat hippocampal formation. *J. Comp. Neurol*. ***491***, 81-95. Erişim 17.01.2005, https://doi.org/10.1002/cne.20724.

Moering, R. G., Schinka, J. A., Mortimer, J. A., Graves, A. B. (2004). Normative data for elderly African Americans for the Stroop Color and Word Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, ***19,*** 61-71. Erişim 28.08.2002, https://doi.org/10.1093/arclin/19.1.61.

Montague, D., Weickert, C. S., Tomaskovic-Crook, E., Rothmond, D. A., Kleinman, J. E., Rubinow, D. R. (2008). Oestrogen receptor alpha localisation in the prefrontal cortex of three mammalian species. *Journal of Neuroendocrinology*, ***20***, 893–903. Erişim 28.04.2008, https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01743.x.

Morgan, V.A., Castle, D.J., Jablensky, A.V. (2008). Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Aust. N. Z. J. Psychiatry,* ***42*****,** 74–82. Erişim 01.01.2008, https://doi.org/10.1080/00048670701732699.

Morissette, M. ve DiPaolo, T. (1993). Sex and estrous cycle variations of rat striatal dopamine uptake sites. *Neuroendocrinology,* **58,** 16-22. https://doi.org/10.1159/000126507.

Mumford, S.L., Schisterman, E.F., Siega-Riz, A.M., Browne, R.W., Gaskins, A.J., Trevisan, M., Steiner, A.Z., Daniels, J.L., Zhang, C., Perkins, N.J., Wactawski-Wende, J. (2010). 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.,* ***95***, E80–E85. Erişim 09.06.2010, https://doi.org/10.1210/jc.2010-0109.

Munro, M.G., Critchley, H.O.D., Broder, M.S., Fraser, I.S. (2011). FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International Journal of Gynecology & Obstetrics,* ***113***, 3-13. Erişim 22.02.2011, https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011.

Müderris, İ.İ., Gönül, A.S., Sofuoğlu, S., Taşcı, S., Bayatlı, M. (1999). Genç kadınlarda premenstrüel disforik bozukluk prevalansı. *Klinik Psikiyatri*. ***2***, 197-201.

Müller, M.J., Brening, H., Gensch, C., Klinga, J., Kienzle, B., Müller, K.M. (2005). The Calgary Depression Rating Scale for schizophrenia in a healthy control group: Psychometric properties and reference values. *Journal of Affective Disorders*, ***88***, 69-74. Erişim 22.07.2005, https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.04.005.

Naghavi, H.R.ve Nyberg, L. (2005). Common fronto-parietal activity in attention, memory, and consciousness: Shared demands on integration? *Consciousness and Cognition*, **14**, 390-425. Erişim 08.12.2004, https://doi.org/10.1016/j.concog.2004.10.003.

Nevatte, T., O'Brien, P. M., Backstrom, T., Brown, C., Dennerstein, L., Endicott, J. ve ark. (2013). ISPMD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch. Womens Ment. Health*, ***16***, 279–291. Erişim 27.04.2013, https://doi.org/10.1007/s00737-013-0346-y.

Nordström, A.L. ve Farde, L. (1998). Plasma prolactin and central D2 receptor occupancy in antipsychotic drug-treated patients. *J Clin Psychopharmacol,* ***18,*** 305–310. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690696.

Nummenmaa, L., Hirvonen, J., Parkkola, R., Hietanen, J.K. (2008). Is emotional contagion special? An fMRI study on neural systems for affective and cognitive empathy. *Neuroimage*, **43**, 571–580. Erişim 15.11.2008, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.014.

Oades, R.D. ve Schepker, R. (1994). Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology*, ***19***, 373–385. https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)90017-5.

O'Brien, P. M., Backstrom, T., Brown, C., Dennerstein, L., Endicott, J., Epperson, C. N. Ve ark. (2011). Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. *Arch. Womens Ment. Health, **14,*** 13-21. Erişim 12.01.2011, https://doi.org/10.1007/s00737-010-0201-3.

O'Keane, V. (2008). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J. Psychopharmacol.*, ***22,*** 70–75. Erişim 01.03.2008, https://doi.org/10.1177/0269881107088439

Ossewaarde, L., Hermans, E.J., van Wingen, G.A., Kooijman, S.C., Johansson, I., Bäckström, T., Fernández, G. (2010). Neural mechanisms underlying changes in stress-sensitivity across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology, **35***, 47-55. Erişim 15.09.2009, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.08.011.

Osterlund, M.K., Gustafsson, J.A., Keller, E., Hurd, Y.L. (2000a). Estrogen receptor beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ERalpha mRNA. *J. Clin. Endocrinol. Metab., **85,*** 3840-3846. Erişim 01.01.2000, https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6913.

Osterlund, M. K., Keller, E., Hurd, Y. L. (2000b). The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. *Neuroscience. **95***, 333–342. https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00443-1.

Ottander, U., Poromaa, I. S., Bjurulf, E., Skytt, A., Backstrom, T., Olofsson, J. I. (2005). Allopregnanolone and pregnanolone are produced by the human corpus luteum. *Mol. Cell. Endocrinol.* ***239***, 37–44. Erişim 01.06.2005, https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.04.007.

Ottowitz, W.E., Siedlecki, K.L., Lindquist, M.A., Dougherty, D.D., Fischman, A.J., Hall, J.E. (2008a). Evaluation of prefrontal-hippocampal effective connectivity following 24 hours of estrogen infusion:an FDG-PET study. *Psychoneuroendocrinology,* ***33***, 1419-1425. Erişim 22.09.2008, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.09.013.

Ottowitz, W.E., Derro, D., Dougherty, D.D., Lindquist, M.A., Fischman, A.J., Hall, J.E. (2008b). FDG-PET analysis of amygdalar-cortical network covariance during pre- versus post-menopausal estrogen levels: potential relevance to resting state networks, mood, and cognition. *Neuro Endocrinol. Lett.,* ***29,*** 467-474.

Öztürk, S., Tanrıverdi, D., Erci, B. (2011). Premenstrual syndrome and management behaviours in Turkey. *Aust J Adv Nurs.* ***28***, 54- 60.

Palaniyappan, L., Mallikarjun, P., Joseph, V., White, T.P., Liddle, P.F. (2011). Reality distortion is related to the structure of the salience network in schizophrenia. *Psychological Medicine*, ***41***, 1701-1708. Erişim 13.12.2010, https://doi.org/10.1017/S0033291710002205.

Palaniyappan, L. ve Liddle, P. F. (2012). Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci,* ***37,*** 17-27. https://doi.org/10.1503/jpn.100176.

Palaniyappan, L., Simmonite, M., White, T.P., Liddle, E.B., Liddle, P.F. (2013). Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. *Neuron,* ***79,*** 814–828. Erişim 21.08.2013, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.06.027.

Palmer, B.W., Dawes, S.E., Heaton, R.K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol. Rev.*, ***19***, 365-384. Erişim 30.06.2009, https://doi.org/10.1007/s11065-009-9109-y.

Pantelis, C., Stuart, G.W., Nelson, H.E., Robbins, T.W., Barnes, T.R. (2001). Spatial working memory deficits in schizophrenia: relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. *Am. J. Psychiatry* ***158***, 1276–1285. Erişim 01.08. 2001, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1276.

Paradiso, S., Andreasen, N.C., Crespo-Facorro, B., O'Leary, D.S., Watkins, G.L., Ponto, L.L.B. (2003). Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *American Journal of Psychiatry*, ***160***, 1775–1783. Erişim 01.01.2003, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1775.

Paulsen, J.S., Romero, R., Chan, A., Davis, A.V., Heaton, R.K., Jeste, D.V. (1996). Impairment of the semantic network in schizophrenia. *Psychiatry Res.,* ***63***, 109-121. Erişim 31.07.1996, https://doi.org/10.1016/0165-1781(96)02901-0.

Paulus, M.P., Hozack, N.E., Zauscher, B.E., Frank, L., Brown, G.G., McDowell, J., Braff, D.L. (2002). Parietal dysfunction is associated with increased outcome-related decision-making in schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry,* ***51,*** 995–1004. Erişim 15.06.2002, https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01358-0

Pearlson, G.D. (1997). Superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia: a selective review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,* ***21***, 1203–1229. https://doi.org/10.1016/S0278-5846(97)00159-0.

Pearlson, G.D. (2000). Neurobiology of schizophrenia. *Ann Neurol,*. ***48***, 556-566. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.015.

Petersen, N., Kilpatrick, L.A., Goharzad, A., Cahill, L. (2014). Oral contraceptive pill use and menstrual cycle phase are associated with altered resting state functional connectivity. *NeuroImage,* ***90***, 24–32. Erişim 21.12.2013, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.016.

Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., Mechelli, A. (2011). Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci. Biobehav. Rev.,* ***35***, 1110-1124. Erişim 27.11.2010, https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.004.

Philips, K. ve Silverman, I. (1997) Differences in the relationship of menstrual cycle phase to spatial performance on two- and three-dimensional tasks. *Hormones Behav.,* ***32***, 167–175. Erişim 08.09.1997, https://doi.org/10.1006/hbeh.1997.1418.

Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*., ***54***, 504–514. Erişim 01.09.2003, https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00168-9.

Plomp, G., Roinishvili, M., Chkonia, E., Kapanadze, G., Kereselidze, M., Brand, A., Herzog, M.H., (2013). Electrophysiological evidence for ventral stream deficits in schizophrenia patients. *Schizophr. Bull.,* ***39,*** 547-554. Erişim 18.01.2012, https://doi.org/10.1093/schbul/sbr175.

Pompili, A., Arnone, B., Gasbarri, A. (2012). Estrogens and memory in physiological and neuropathological conditions. *Psychoneuroendocrinology,* ***37,*** 1379-1396. Erişim 05.02.2012, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.01.007.

Potkin, S.G., Alva, G., Fleming, K., Anand, R., Keator, D., Carreon, D. ve ark. (2002). A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, ***159***, 227-237. Erişim 01.02.2002, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.227

Protopopescu, X., Pan, H., Altemus, M., Tuescher, O., Polanecsky, M., McEwen, B. ve ark. (2005). Orbitofrontal cortex activity related to emotional processing changes across the menstrual cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci.,* ***102,*** 16060–16065. Erişim 01.11.2005, https://doi.org/10.1073/pnas.0502818102.

Qin, P. ve Northo, G. (2011). How is our self related to midline regions and the default-mode network? *NeuroImage,* ***57***, 1221–1233, https:// doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.028. Erişim 15.05.2011, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.028.

Rabe, T. ve Runnebaum, B. (1997). Hormones. İçinde B. Runnebaum ve T. Rabe (Ed.). *Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine*. Heidelberg, Berlin, New York: Springer; 1-43.

Raichle, M.E. MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J. Gusnard, D.A. Shulman,G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences **98**,* 676–682, Erişim 16.01.2001, https://doi. org/10.1073/pnas.98.2.676.

Raichle, M.E. (2010). The brain's dark energy. *Sci Am*. ***302***, 44-49.

Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S., Psych, M.R.C. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol. Psychiatry, **10**,* 434-449. Erişim 26.05.2005, https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001642.

Reddy, D. S., O'Malley, B. W., Rogawski, M. A. (2005). Anxiolytic activity of progesterone in progesterone receptor knockout mice. *Neuropharmacology*, ***48***, 14–24. Erişim 08.12.2004, https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.09.002.

Reiman, E. M., Armstrong, S. M., Matt, K. S., Mattox, J. H. (1996). The application of positron emission tomography to the study of the normal menstrual cycle. *Hum. Reprod.,* ***11***, 2799–2805. Erişim 1.12.1996, https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019214.

Remberk, B., Rybakowski, F., Hintze, B. (2015). Executive functioning improves after remission of psychosis and may not deteriorate at short follow-up in early-onset schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett.*, 36, 153-160.

Rey, A. (1964). *L'Examen Clinique en Psychologie*. Paris: Press Universitaires de France.

Riecher-Rössler, A., Häfner, H., Stumbaum, M., Maurer, K., Schmidt, R. (1994). Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull., **20**,* 203–214. Erişim 01.01.1994, https://doi.org/10.1093/schbul/20.1.203.

Riecher-Rössler, A. Ve Häfner, H. (2000). Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand*., ***407,*** 58–62. https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.00011.x.

Riecher-Rössler, A. (2002). Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications--review. *Arch Womens Ment Health., 5, 111-118.* Https://Doi.Org/10.1007/S00737-002-0003-3.

Riley, J. L. III, Robinson, M. E., Wise, E. A., Price, D. D. (1999). A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain,* ***81***, 225–235. Erişim 01.06.1999, https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00258-9.

Rodr´ıguez-S´anchez, J.M., Crespo-Facorro, B.,Gonz´alez-Blanch, C., Perez-Iglesias, R.,Va´zquez-Barquero, J.L., PAFIP GroupStudy. (2007). Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis. *Br. J. Psychiatry Suppl.,* ***51***, 107-110. Erişim 02.01.2018, https://doi.org/10.1192/bjp.191.51.s107.

Rogers, B.P., Morgan, V.L., Newton, A.T., Gore, J.C. (2007). Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn. Reson.Imaging,* ***25,*** 1347-1357. Erişim 11.05.2007, https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.03.007.

Rosenberg, L. ve Park, S. (2002). Verbal and spatial functions across the menstrual cycle in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*, ***27***, 835–841. Erişim 16.01.2001, https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00083-X.

Rotarska-Jagiela, A., Van de Ven V., Oertel-Knochel, V., Uhlhaas, P.J., Vogeley, K., Linden, D.E. (2010). Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res*., ***117***, 21-30. Erişim 25.01.2010, https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.001.

Rubin, L.H, Carter, C.S, Drogos, L., Pournajafi-Nazarloo, H., Sweeney, J.A, Maki, P.M. (2010). Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res.,* ***124,*** 13–21.Erişim 13.01.2010, https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.014.

Rubin, L.H., Carter, C.S., Drogos, L.L., Pournajafi-Nazarloo, H., Sweeney, J.A., Maki, P.M. (2015). Effects of sex, menstrual cycle phase, and endogenous hormones on cognition in schizophrenia. *Schizophr Res.,* ***166***, 269-275. Erişim 01.08.2016, https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.039.

Rubinow, D. R., Smith, M. J., Schenkel, L. A., Schmidt, P. J., Dancer, K. (2007). Facial emotion discrimination across the menstrual cycle in women with pre-menstrual dysphoric disorder (PMDD) and controls. *J. Affect. Disord.,* ***104***, 37-44. Erişim 26.03. 2007, https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.01.031.

Sakaki, M. ve Mather, M. (2012). How reward and emotional stimuli induce different reactions across the menstrual cycle. *Soc. Personal. Psychol. Compass,* ***6,*** 1-17. Erişim 01.01.2012, https://doi.org/10.1111/j.1751-9004.2011.00415.x.

Sakoğlu, U., Pearlson, G.D., Kiehl, K.A., Wang, Y.M., Michael, A.M., Calhoun, V.D. (2010). A method for evaluating dynamic functional network connectivity and task modulation: application to schizophrenia. *MAGMA,* ***23***, 351-366. Erişim 17.02.2010, https://doi.org//10.1007/s10334-010-0197-8.

Salvador, R., Sarro, S., Gomar, J.J., Ortiz-Gil, J., Vila, F., Capdevila, A., Bullmore, E., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E. (2010). Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp*., ***31***, 2003-2014. Erişim 11.03.2010, https://doi.org/10.1002/hbm.20993.

Sambataro, F., Wolf, N.D., Pennuto, M., Vasic, N., Wolf, R.C. (2013). Revisiting default mode network function in major depression: evidence for disrupted subsystem connectivity. *Psychol. Med.*, ***44***, 2041-20151. Erişim 31.01.2013, https://doi.org/10.1017/S0033291713002596.

Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C. Salloum, J.B., Posse, S. Grodd, W. ve ark. (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophrenia Research*, ***34***, 133–142. Erişim 30.11.1998, https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00085-1.

Schöning, S., Engelien, A., Kugel, H., Schafer, S., Schiffbauer, H., Zwitserlood, P. ve ark.. (2007) Functional anatomy of visuo-spatial working memory during mental rotation is influenced by sex, menstrual cycle, and sex steroid hormones. *Neuropsychologia,* ***45***, 3203-3214. Erişim 28.06.2007, https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.011.

Schulte-Rüther M., Markowitsch, H.J., Shah, N.J., Fink, G.R., Piefke, M. (2008). Gender differences in brain networks supporting empathy. *Neuroimage,* ***42***, 393–403. Erişim 23.04.2008, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.180.

Schuster, J., Karlsson, T., Karlstrom, P. O., Poromaa, I. S., Dahl, N. (2010). Down-regulation of progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC1) in peripheral nucleated blood cells associated with prematüre ovarian failure (POF) and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Reprod. Biol. Endocrinol.,* ***8***:58. Erişim 10.06.2010, https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-58.

Seeman, M.V. (1983). Interaction of sex, age, and neuroleptic dose. *Comprehensive Psychiatry*, ***24***, 125-128. https://doi.org/10.1016/0010-440X(83)90100-1.

Seeman, M.V. ve Lang, M. (1990). The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull.,* ***16***, 185–194. Erişim 01.01.1990, https://doi.org/10.1093/schbul/16.2.185.

Seeman, M.V. (2004). Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am. J. Psychiatry* ***161***, 1324–1333. Erişim 01.08.2004, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1324.

Seeman, M.V. (2012). Menstrual exacerbation of schizophrenia symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica,* ***125***, 363-371. Erişim 12.01.2012, https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01822.x.

Sergi, M.J., Rassovsky, Y., Nuechterlein, K.H., Green, M.F. (2006). Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry,* ***163,*** 448-454. Erişim 01.03.2006, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.448.

Sestieri, C., Corbetta, M., Romani, G. L., Shulman, G. L. (2011). Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. *e Journal of Neuroscience: e O cial Journal of the Society for Neuroscience,* ***31***, 4407–4420, Erişim 23.03.2011, https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3335-10.2011.

Sheffield, J.M. ve Barch, D.M. (2016). Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* ***61***, 108-120. Erişim 14.12.2015, https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.007.

Shughrue, P.J. ve Merchenthaler, I. (2000a). Estrogen is more than just in ‘‘sex hormones’’: novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. Front. *Neuroendocinol,* ***21,*** 95-101. https://doi.org/10.1006/frne.1999.0190.

Shughrue, P.J. ve Merchenthaler I. (2000b). Evidence for novel estrogen binding sites in the rat hippocampus. *Neuroscience,* ***99,*** 605-612. Erişim 23.08.2000, https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00242-6.

Sierakowiak, A., Monnot, C., Aski, S.N., Uppman, M., Li, T-O., Damberg, P., Bréne, S. (2015). Default mode network, motor network, dorsal and ventral basal ganglia networks in the rat brain: comparison to human networks using resting state-fMRI. *Plos One*, ***10,*** e0120345. Erişim 19.03.2015, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120345.

Silverstein, S.M. ve Keane, B.P. (2011). Vision science and schizophrenia research: toward a review of the disorder. Editors' introduction to special section. *Schizophr. Bull., **37,*** 681-689. https://doi.org/10.1093/schbul/sbr053.

Singh, M. (2007). Progestins and neuroprotection: are all progestins created equal? *Minerva Endocrinol*., ***32***, 95–102.

Singh, M, Sumien, N., Kyser, C, Simpkins, J.W. (2008). Estrogens and progesterones as neuroprotectants: what animal models teach us. *Front Biosci.,* ***13***, 1083–1089. Erişim 01.01.2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2586167/.

Skudlarski, P., Jagannathan, K., Anderson, K., Stevens, M.C., Calhoun, V.D., Skudlarska, B.A. Pearlson, G. (2010). Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. *Biol. Psychiatry,* ***68***, 61–69. Erişim 23.05.2010, https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.035.

Smith, E.E., Jonides, J., Koeppe, R.A. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cerebral Cortex,* ***6,*** 11–20. Erişim 01.01.1996, https://doi.org/10.1093/cercor/6.1.11.

Smith, S., Wheeler, M.J., Murray, R., O'Keane, V. (2002). The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Journal of Clinical Psychopharmacology,* ***22,*** 109–114.

Smith, S.M., Fox, P.T., Miller, K.L., Glahn, D.C., Fox, P.M., Mackay, C.E. ve ark. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, ***106,***13040-13045. Erişim 04.08.2009, https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106.

Solis-Ortiz, S., Guevara, M. A., Corsi-Cabrera, M. (2004). Performance in a test demanding prefrontal functions is favored by early luteal phase progesterone: an electroencephalographic study. *Psychoneuroendocrinology,* ***29***, 1047–1057. Erişim 02.04.2004, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2003.10.007.

Solis-Ortiz, S. ve Corsi-Cabrera, M. (2008). Sustained attention is favored by progesterone during early luteal phase and visuo-spatial memory by estrogens during ovulatory phase in young women. *Psychoneuroendocrinology,* ***33***, 989–998. Erişim 21.07.2008, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.04.003.

Solso, R. (1995). *Cognitive Psychology*. (4th Ed.), Needham Heights, M.A.: Allyn ve Bacon.

Sonuga-Barke, E. J. ve Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, ***31***, 977–986. Erişim 12.03.2007, https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.02.005.

Sönmez, İ. ve Köşger, F. (2015). Menstrual cycle in schizophrenic patients: review with a case. *Arch Neuropsychiatr.,* ***52***, 417-419. Erişim 01.12.2015, https://doi.org/10.5152/npa.2015.7660.

Speroff, L. ve Fritz, M. A. (Ed.). (2010). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, (8th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins.

Spreen, O. ve Strauss, E. (1991). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary* (3rd Ed.). New York: Oxford University Press.

Spreng, R. N., Mar, R. A., Kim, A. S. N. (2009). The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience* ***21***, 489–510, https://doi.org/10.1162/ jocn.2008.21029.

Spreng, R. N. ve Grady, C. L. (2010). Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *Journal of Cognitive Neuroscience,* ***22,*** 1112–1123. Erişim 18.03.2010, https://doi.org/10.1162/ jocn.2009.21282.

Sridharan, D., Levitin, D.J., Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.,* ***105,*** 12569–12574. Erişim 26.08.2008, https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105.

Stahl, S. M. (2012). *Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar*, (3. Bs.). İ. Tayfun Uzbay (Ed.) İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.

Stephan, K.E., Baldeweg, T., Friston, K.J. (2006). Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, ***59***, 929- 939. Erişim 15.05.2006, https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.005.

Stephan, K.E., Friston, K.J., Frith, C.D. (2009). Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr. Bull., **35**,* 509–527. Erişim 20.01.2009, https://doi.org/10.1093/schbul/sbn176.

Stevens, A.A., Tappon, S.C., Garg, A., Fair, D.A. (2012). Functional brain network modularity captures inter- and intra-individual variation in working memory capacity. *PLoS One*. ***7***, e30468. Erişim 20.01.2012, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030468.

Stippich, C. (2015). Presurgical Functional MRI and Diffusion Tensor Imaging. İçinde C. Stippich (Ed.), *Clinical Functional MRI: Presurgical Functional Neuroimaging* (2nd ed.). Medical Radiology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1-9.

Stricker, R., Eberhart, R., Chevailler, M.C., Quinn, F.A., Bischof, P., Stricker, R. (2006). 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.* ***44***, 883–887. Erişim 21.09.2011, https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.160.

Stroop, J.R. (1935a). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, ***18***, 643-662. http://dx.doi.org/10.1037/h0054651.

Stroop, J.R. (1935b). The basis of ligons theory. *Am J Psychol, **47,*** 499-504.

Sun, J., Walker, A.J., Dean, B., Buuse, M. Gogos, A. (2016). Progesterone: The neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions. *Psychoneuroendocrinology*, ***74***, 126–140. Erişim 24.08.2016, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.019.

Sundström-Poromaa, I., Smith, S., Gulinello, M. (2003). GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Arch. Womens Ment. Health,* ***6***, 23–41. https://doi.org/10.1007/s00737-002-0147-1.

Sundström-Poromaa, I. ve Gingnell, M. (2014). Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing-from a reproductive perspective. *Front Neurosci.,* ***8***, 380. Erişim 24.11.2014, https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00380.

Svoboda, E., McKinnon, M., Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* ***44***, 2189–2208, Erişim 27.06.2006, https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023.

Swartz, M.S., Perkins, D.O., Stroup, T.S., Davis, S.M., Capuano, G. ve ark. (2007). Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *Am J Psychiatry*, ***164***, 428–436. Erişim 01.03.2007, https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.428.

Swerdlow, N. R. (2010). Integrative circuit models and their implications for the pathophysiologies and treatments of the schizophrenias. *Curr. Top. Behav. Neurosci,* ***4***, 555-583.

Syan, S.K., Minuzzi, L., Costescu, D., Smith, M., Allega, O.R., Coote, M., Hall, G. B. C. (2017). Influence of endogenous estradiol, progesterone, allopregnanolone, and dehydroepiandrosterone sulfate on brain resting state functional connectivity across the menstrual cycle. *Fertility and Sterility*, *107*, 1246-1255. Erişim 05.05.2017, http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.021.

Şahin, D., Duru, A.D., Ademoğlu A. (2014). Önişlem aşamalarının fMRG verisinin grup bağımsız bileşen analizine etkileri. 18. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı *IEEE*, 1-5. Erişim 20.01.2015, https://doi.org/10.1109/BIYOMUT.2014.7026333.

Taylor, G.T., Maloney, S., Dearborn, J., Weiss, J. (2009). Hormones in the mentally disturbed brain: steroids and peptides in the development and treatment of

psychopathology. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* ***9***, 331–360. https://doi.org/10.2174/187152409789630398

Thimm, M., Weis, S., Hausmann, M., Sturm, W. (2014). Menstrual cycle effects on selective attention and its underlying cortical networks. *Neuroscience,* ***258,*** 307–317. Erişim 31.01.2014, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.010.

Thompson, K., Sergejew, A., Kulkarni, J. (2000). Estrogen affects cognition in women with psychosis. *Psychiatry Res*., ***94***, 201–209. Erişim 17.06.2000, https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00161-X.

Toffoletto, S., Lanzenberger, R., Gingnell, M., Sundström-Poromaa, I., Comasco, E. (2014). Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology,* ***50***, 28-52. Erişim 13.08.2014, https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.025.

Tomasi, D. ve Volkow, N.D. (2012). Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Mol Psychiatry*., ***17***, 841-854. Erişim 03.01.2012, https://doi.org/10.1038/mp.2011.177 .

Torre, D.L. ve Falorni, A. (2007). Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manage*., ***3,*** 929–951. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376090/.

Treloar, A. E., Boynton, R. E., Behn, B. G., and Brown, B. W. (1967). Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int. J. Fertil.,* ***12,*** 77–126.

Tu, C. H., Niddam, D. M., Chao, H. T., Chen, L. F., Chen, Y. S., Wu, Y. T. ve ark. (2010). Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain,* ***150***, 462–468. Erişim 01.09.2010, https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.05.026.

Tu, C. H., Niddam, D. M., Yeh, T. C., Lirng, J. F., Cheng, C. M., Chou, C. C. ve ark. (2013). Menstrual pain is associated with rapid structural alterations in the brain. *Pain,* ***154***, 1718-1724. Erişim 18.05.2013, https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.022.

Tumaç, A. (1997). Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

Türkçapar, A.F. ve Türkçapar M.H. (2011). Premenstruel sendrom ve premenstruel disforik bozuklukta tanı ve tedavi: bir gözden geçirme. *Klinik Psikiyatri*, ***14***, 241-253.

Tyburski, E., Pelka-Wysiecka, J. Mak, M., Samochowiec, A. Bienkowski, P. Samochowiec, J. (2017). Neuropsychological profile of specific executive dysfunctions in patients with deficit and non-deficit schizophrenia. Front Psychol., 8, Erişim 30.08.2017, https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01459.

Uttl, B. ve Graf, P. (1997). Color-Word Stroop test performance across the adult life span. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, ***19***, 405-420. https://doi.org/10.1080/01688639708403869.

Üçok, A., Direk, N., Koyuncu, A., Keskin-Ergen, Y., Yüksel, Ç., Güler, J., Karadayı, G., Akturan, E., Devrim-Üçok, M. (2013). Cognitive deficits in clinical and familial high risk groups for psychosis are common as in first episode schizophrenia. *Schizophr Res.,* ***151***, 265-269. Erişim 18.11.2013, https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.030.

Van der Elst, W., Martin, P. J., Van Boxtel, Gerard, J. P., Van Breukelen, G. J., Jolles, J. (2006). The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment,* ***13,*** 62-79. Erişim 01.03.2006, https://doi.org/10.1177/1073191105283427.

van Os, J., Rutten, B.P, Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull.*, **34,** 1066–1082. Erişim 12.09.2008, https://doi.org/10.1093/schbul/sbn117.

van Os, J. ve Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, ***374,*** 635-645. Erişim 22.08.2009, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8.

van Wingen, G.A., van Broekhoven, F., Verkes, R.J., Petersson, K.M., Backstrom, T., Buitelaar, J.K., Fernandez, G. (2008). Progesterone selectively increases amygdala reactivity in women. *Mol Psychiatry,* ***13*****,** 325-333. Erişim 19.06.2007, https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002030.

van Wingen, G.A., Ossewaarde, L. Ba¨ckstro¨m, T., Hermans, E. J. and Ferna´ndez, G. (2011). Gonadal hormone regulation of the emotion circuitry in humans. *Neuroscience*, ***191***, 38-45, 2011. Erişim 24.04.2011, https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.042.

Van't Wout, M., Van Dijke, A., Aleman, A., Kessels, R.P.C., Pijpers, W., Kahn, R.S. (2007). Fearful faces in schizophrenia: the relationship between patient characteristics and facial affect recognition. *J Nerv Ment Dis,* ***195***, 758–764. Erişim 01.09.2007, https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318142cc31.

Veldhuijzen, D. S., Keaser, M. L., Traub, D. S., Zhuo, J., Gullapalli, R. P., Greenspan, J. D. (2013). The role of circulating sex hormones in menstrual cycle-dependent modulation of pain-related brain activation. *Pain,* ***154***, 548–559. Erişim 02.01.2013, https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.019.

Ventura, J., Hellemann, G.S., Thames, A.D., Koellner, V., Nuechterlein, K.H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.,* ***113***, 189–199. Erişim 22.06.2009, https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.035.

Vollman, R.E. (1977). The Menstrual Cycle. W.B. Saunders.

Vrachnis, N., Malamas, F. M., Sifakis, S., Tsikouras, P., Iliodromiti, Z. (2012). Immune aspects and myometrial actions of progesterone and CRH in labor. *Clin. Dev. Immunol.,* ***2012***, Erişim 19.01.2011, http://dx.doi.org/10.1155/2012/937618.

Wang, A.C., Hara, Y., Janssen, W.G., Rapp, P.R., Morrison, J.H. (2010). Synaptic estrogen receptor-alpha levels in prefrontal cortex in female rhesus monkeys and their

correlation with cognitive performance. *J. Neurosci.,* ***30***, 12770-12776. Erişim 22.09.2010, https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3192-10.2010.

Wechsler, D. (1987). *WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised.* (The Psychological Corporation). New York: Harcourt, Brace, Jovanovich.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale*. (3 rd ed.). (The Psychological Corporation). San Antonio.

Weis, S., Hausmann, M., Stoffers, B., Vohn, R., Kellermann, T., Sturm, W. (2008). Estradiol modulates functional brain organization during the menstrual cycle: An analysis of interhemispheric inhibition. *Journal of Neuroscience,* ***28,*** 13401-13410. Erişim 10.12.2008, https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4392-08.2008.

Weis, S., Hausmann, M., Stoffers, B., Sturm, W. (2010). Dynamic changes in functional cerebral connectivity of spatial cognition during the menstrual cycle. *Hum. Brain Mapp.,* ***32*****,** 1544-1556. Erişim 02.09.2010, https://doi.org/10.1002/hbm.21126.

Weis, S., Hodgetts, S., Hausmann, M. (2017). Sex differences and menstrual cycle effects in cognitive and sensory resting state networks. *Brain and Cognition,* ***131***, 66-73. Erişim 10.01.207, http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2017.09.003.

Weiser, M.J., Foradori, C.D., Handa, R.J. (2008). Estrogen receptor beta in the brain: from form to function. *Brain Res Rev.,* ***57***, 309–320. Erişim 26.06.2007, https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.013.

Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature Neuroscience*, ***9***, 971–978. Erişim 11.06.2006, https://doi.org/10.1038/nn1727.

Wetzel, C. H. R, Hermann, B, Behl C, Pestel, E, Rammes, G., Zieglgansberger, W., Holsboer, F., Rupprecht, R. (1998). Functional antagonistic properties of gonadal steroids at the 5-HT3 receptor. *Mol Endocrinol,* ***12***, 1441–1451. Erişim 01.09.1998, https://doi.org/10.1210/mend.12.9.0163.

Whyte, M.C., McIntosh, A.M., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M. (2005). Declarative memory in unaffected adult relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res*., ***78*****,** 13-26. Erişim 01.01.2005, https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.018.

Wieck, A. ve Haddad, P.M. (2003a) Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *The British Journal of Psychiatry,* ***182***, 199–204. Erişim 03.2018, https://doi.org/10.1192/bjp.182.3.199.

Wieck, A., Davies, R.A., Hirst, A.D., Brown, N., Papadopoulos, A., Marks, M.N. ve ark. (2003b). Menstrual cycle effects on hypothalamic dopamine receptor function in women with a history of puerperal bipolar disorder. *J Psychopharmacol,* ***17***, 204–209. Erişim 01.06.2003, https://doi.org/10.1177/0269881103017002009.

Wise, P.M., Dubal, D.B., Wilson, M.E., Rau, S.W., Böttner, M. (2001). Minireview: neuroprotective effects of estrogen- new insights into mechanisms of action. *Endocrinology*, ***142***, 969–973. Erişim 01.03.2001, https://doi.org/10.1210/endo.142.3.8033.

Witting, N., Kupers, R.C., Svensson, P., Arendt-Nielsen, L., Gjedde, A., Jensen, T.S. (2001). Experimental brush-evoked allodynia activates posterior parietal cortex. *Neurology,* ***57***, 1817-1824. Erişim 27.11.2001, https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1817.

Wobrock, T., Schneider, M., Kadovic, D., Schneider-Axmann, T., Ecker, U.K., Retz, W., Ro¨sler, M., Falkai, P. (2008). Reduced cortical inhibition in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res*., ***105***, 252-261. Erişim 14.07.2008, https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.001.

Wolf, O.T, Kirschbaum, C. (2002). Endogenous estradiol and testosterone levels are Associated with cognitive performance in older women and men. *Horm and Behav*., ***41***, 259-266. Erişim 25.05.2002, https://doi.org/10.1006/hbeh.2002.1770.

Wolkin, A., Sanfilipo, M., Wolf, A.P., Angrist, B., Brodie, J.D., Rotrosen, J. (1992). Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, ***49***, 959-965. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820120047007.

Woodward, N.D., Rogers, B., Heckers, S. (2011). Functional resting-state networks are dif- ferentially affected in schizophrenia. *Schizophr. Res.,* ***13,*** 86-93. Erişim 31.03.2011, https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.010.

Yüksel, Ç. ve Üçok, A. (2010). Şizofreni Hastalarında Önem Atfetme İşlevinde Bozukluk ve DSM-V Çalışmaları. *Klinik Psikiyatri.* ***13***(Ek 1)*,* 5-8.

Yonkers, K.A. (1997). Anxiety symptoms and anxiety disorders: how are they related to premen- strual disorders? *J Clin Psychiatry*. ***58***, 62-69.

Zhang, D. ve Raichle, M.E. (2010). Disease and the brain's dark energy. *Nat. Rev. Neurol.,* ***6***, 15-28. Erişim 01.01.2010, https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.198.

Zhang, X.Y., Chen, D.C., Xiu, M.H., Yang, F.D., Haile, C.N., Kosten, T.A., Kosten, T.R. (2012). Gender differences in never-medicated first-episode schizophrenia and medicated chronic schizophrenia patients. *J. Clin. Psychiatry,* ***73***, 1025–1033. https://doi.org/10.4088/JCP.11m07422.

Zhou, Y, Liang, M., Jiang, T., Tian, L, Liu, Y, Liu, Z, Liu, H, Kuang, F. (2007). Functional dysconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex in first-episode schizophrenia using resting-state fMRI. *Neurosci. Lett.;* ***417***, 297-302. Erişim 12.03.2007, https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.081.

Zhou, Y., Wang, K., Liu, Y., Song, M., Song, S.W., Jiang, T. (2010). Spontaneous brain activity observed with functional magnetic resonance imaging as a potential biomarker in neuropsychiatric disorders. *Cognit. Neurodyn*., ***4***, 275-294. Erişim 03.08.2010, https://doi.org/10.1007/s11571-010-9126-9.

Zhu, X., Kelly, T. H., Curry, T. H., Jr., Lal, C., Joseph, J. E. (2015). Altered functional brain asymmetry for mental rotation: effect of estradiol changes across the menstrual cycle. *NeuroReport*, ***26***, 814–819. Erişim 01.09.2015, https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000429.

## GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

**'Şizofrenide Menstrüel Döngü, Kognisyon ve Beynin Dinlenim Durumu Aktivitesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması'**

Şizofreni, insanın düşünce, duygu ve davranışlarında, kendisinin ve çevresindekilerin yaşantısını önemli ölçüde etkileyen birtakım değişikliklere sebep olan bir rahatsızlıktır. Hastalığın çok çeşitli belirtileri olup alevlenme ve yatışma dönemleri bulunmaktadır. Genel olarak toplumda her yüz kişiden birinde görülmektedir.

Sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte kalıtımın, ruhsal, toplumsal ve çevresel etmenlerin şizofreninin ortaya çıkışında rolü olduğu bilinmektedir. Şizofreni tedavi edilebilen bir hastalıktır.

Menstrüel döngü (adet döngüsü), kadınlarda üreme ve döllenme amacıyla meydana gelen değişiklikler için kullanılan bilimsel bir terimdir. Kadınlarda düzenli bir adet döngüsünün süresi 28-33 gün aralığındadır. Adet döngüsü östrojen ve progesteron hormonlarının denetiminde geçer.

Bu çalışma ile kadın şizofreni hastalarında adet döngüsü ve adet döngüsü ile ilgili hormonların hastalığın klinik, bilişsel ve beyin görüntüleme bulguları üzerinde etkilerinin incelenmesi planlanmaktadır.

Adet döngüsü, hormonların biliş, duygu ve davranış üzerine etkilerini incelemek için iyi bir araştırma modelidir. Östrojen ve progesteron başta olmak üzere adet döngüsü ile ilgili hormonların şizofreni belirtileri üzerinde farklı etkilerinden bahsedilmektedir.

Psikolojik, davranışsal ve bilişsel bozuklukların görüldüğü şizofreni hastalığının gelişiminde altta yatan faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir. Dolayısıyla çalışmamız, adet döngüsünün ve bununla ilgili hormon düzeylerindeki farklılıkların şizofreni hastalığının ciddiyeti ve beyin görüntüleme bulguları üzerindeki etkilerinin ortaya konmasına imkan vererek şizofreni hastalığının nedenlerinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Böylelikle hastalığın tanı ve tedavisine yönelik araçların ve yöntemlerin geliştirilmesine de olanak sağlayacaktır.

Ayrıca adet dönemi ile ilgili hormonların (östrojen, progesteron, folikül stimülan hormon, luteinizan hormon, prolaktin) beynin işleyişi ve bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin de daha iyi anlaşılmasına imkan verecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Ayrıca istediğiniz anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilirsiniz. Bu durumun sizin gelecekteki takip ve tedavileriniz üzerine olumsuz etkisi olmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmanız durumunda, deney esnasında gönüllünün karşılaşabileceği rahatsızlık ve risk bulunmamaktadır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, tedavi ya da izleminize müdahale edilmeksizin, kısa bir klinik değerlendirmeye alınacak ve hastalığınızın belirtileri açısından değerlendirileceksiniz. Bunun yanı sıra yaşınız, eğitim düzeyiniz, sosyal ve ekonomik durumunuz gibi soyodemografik bilgilerinizi, alkol, madde kullanımınızı kapsayan sorulara cevap vermeniz istenecektir. Şizofreni hastalarına ayrıca hastalığın başlangıcı, kullanılan ilaçlar, şu ana kadar olan tedavi şekilleri, psikiyatrik muayene geçmişi hakkında sorular sorulacaktır. Sonrasında dikkat, bellek, karar verme, muhakeme yapma, uygunsuz uyaranla baş etme becerisi, motor hız, yüz tanıma gibi zihinsel işlevlerinizi

ölçmeye duyarlı testler uygulanacaktır. Ardından beyin görüntüleme için manyetik rezonans (MR) çekimi yapılacaktır. Bu çekim yaklaşık 30-40 dakika sürecektir. Beyin görüntüleme için kullanılması planlanan MR görüntüleme yöntemleri ise insan sağlığı için herhangi bir zarar ya da risk teşkil etmemekte, radyasyon içermemektedir. MR cihazında yüksek manyetik alan söz konusu olup MR ile uyumlu olmayan implant, protez, vb. sahip olanlar, hamile olan ya da hamile olma olasılığı olanlar ve kapalı alan korkusu olanlar en başta araştırmaya dahil edilmeyecektir.

Ayrıca çalışma kapsamında adet döngüsü ile ilgili hormon düzeylerini değerlendirebilmek için kan örneği vermeniz istenecektir. Adet döngüsü ile ilgili hormon düzeylerindeki farklılıkların hastalığın belirtileri, bilişsel işlevler ve beyin görüntüleme bulguları ile ilişkisine bakılacaktır. Alınacak kan miktarı bir tüp (9 ml)' tür. Bu miktar normal olup, sizin için her hangi bir risk oluşturmamaktadır.

Bu soru testlerinin uygulanması, MR çekimi, hormon düzeylerini değerlendirmek için kan örneğinin alınması da dahil olmak üzere yaklaşık üç, üç buçuk saat sürecek ve tüm bu işlemler size, adet döneminizin 3-5. gün aralığında bir defa, 20-22. gün aralığında bir defa olmak üzere toplam iki defa uygulanacaktır. Çalışmaya katılabilmek için adet döngünüzün düzenli olması, yani döngü sürenizin 28-33 gün aralığında olması gerekmektedir. Çalışmaya araştırma için uygun kriterlere sahip 13 şizofreni hastası ve bu hastalarla benzer yaşa, eğitim durumuna ve sosyo-ekonomik düzeye sahip 13 sağlıklı gönüllü dahil edilecektir. Elde edilen bilgiler bilimsel amaçlı kullanılacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler **ÜCRETSİZ OLUP SİZDEN VEYA BAĞLI BULUNDUĞUNUZ SİGORTA KURUMUNDAN HİÇBİR ÜCRET TALEP EDİLMEYECEKTİR.**

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde kaydedeceğimiz size ait veriler gizlilik kurallarına uygun olarak saklanacak ve sonuçlar yayınlandığında kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, tıbbi kayıtlarınız Sağlık Bakanlığı ve Etik Kurul yetkili personeli gibi sağlık otoriteleri tarafından, çalışmanın doğru yürütülüp yürütülmediğini kontrol etmek amacıyla incelenebilir. Ancak, isminiz gizli tutulacak ve hastane dışında açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılarak kişisel bilgilerinizin bu şartlar altında kullanılmasına izin vermektesiniz.

Gönüllünün rızasına bakılmaksızın araştırmacı tarafından gönüllü kişi çalışma harici bırakılabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size bildirilecektir.

Eğer çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışma süresince aklınıza takılan bir soru olursa çalışmanın koordinatörü olan **Prof. Dr. Alp ÜÇOK'a** danışabilirsiniz.

**Adres:** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi; Psikiyatri Anabilim Dalı

Fatih/Çapa-İstanbul 34093

**Tel:** (212) 414 20 00 / 31328

## KATILIMCININ/HASTANIN BEYANI

Sayın Pof. Dr. Alp ÜÇOK tarafından İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.
Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.
Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).
Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Alp ÜÇOK'u, 021241420000/31328 telefon numarası ile İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nden arayabileceğimi biliyorum.
Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.
İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

## GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

☐ **Şizofrenide Menstrüel Döngü, Kognisyon ve Beynin Dinlenim Durumu Aktivitesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması'** 'araştırması kapsamında tarafımdan alınan biyolojik örneklerimin (kan örneği, Manyetik Rezonans (MR) beyin görüntüleme bulguları) yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

☐ **Şizofrenide Menstrüel Döngü, Kognisyon ve Beynin Dinlenim Durumu Aktivitesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması'** araştırması kapsamında tarafımdan alınan biyolojik örneklerimin (kan örneği, Manyetik Rezonans (MR) beyin görüntüleme bulguları) yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ **'Şizofrenide Menstrüel Döngü, Kognisyon ve Beynin Dinlenim Durumu Aktivitesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması'** araştırması kapsamında tarafımdan alınan biyolojik örneklerimin (kan örneği, Manyetik Rezonans (MR) beyin görüntüleme bulguları) araştırma konusu ile bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum. Ancak, farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ **'Şizofrenide Menstrüel Döngü, Kognisyon ve Beynin Dinlenim Durumu Aktivitesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması''** araştırması kapsamında tarafımdan alınan biyolojik örneklerimin (kan örneği, Manyetik Rezonans (MR) beyin görüntüleme bulguları) önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum. Gelecekte yapılması olası her türlü ilgili çalışmada da isimsizleştirilerek kullanılmasını onaylıyorum.

☐ **'Şizofrenide Menstrüel Döngü, Kognisyon ve Beynin Dinlenim Durumu Aktivitesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması'** araştırması kapsamında tarafımdan alınan biyolojik örneklerimin (kan örneği, Manyetik Rezonans (MR) beyin görüntüleme bulguları) hiçbir koşulda kullanılmasını istemiyorum.

| | |
|---|---|
| Gönüllünün adı soyadı:<br>.....<br>Adresi : .....<br>.....<br>Tel : ..... | Tarih:.../...../.....<br>İmza: |
| Gerekiyorsa gönüllünün yasal temsilcisinin adı soyadı:<br>.....<br>Adresi : .....<br>.....<br>Tel : ..... | Tarih:.../...../.....<br>İmza: |
| Açıklamaları yapan araştırmacının adı soyadı:<br>.....<br>Adresi : .....<br>.....<br>Tel : ..... | Tarih:.../...../.....<br>İmza: |
| Gerekiyorsa olur işlemine tanık olan kişinin adı soyadı:<br>.....<br>Adresi : .....<br>.....<br>Tel : ..... | Tarih:.../...../.....<br>İmza: |

# SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

**Ad-Soyad:**

**Tarih:**

**Yaş:**

**Eğitim yılı:**

**El tercihi:** 1. Sağ 2. Sol

**Kafa travması öyküsü var mı?** 1. Var 2. Yok

**Herhangi bir nörolojik bozukluk tanısı var mı?** 1. Var 2. yok

**Menstrüel döngünün kaçıncı günü:**

**İstenen hormonlar** : FSH ( ) LH ( ) Estradiol () Progesteron ( ) Prolaktin ( )

**Mestrüel döngü süresi:** **Menstrüasyon süresi:**

**Geçmişte oral kontraseptif kullanımı**: 1. Evet 2. Hayır **Evetse süresi:**

**Sosyoekonomik Düzey**: 1. Düşük 2. Orta3. Yüksek

**Yaşadığı yer**:

**Medeni Durum :** 1. Bekar 2. Evli 3. İlişki içerisinde veya nişanlı 4. Şu an bir partneri yok

**Birliktelik Durumu**

1. Hiç evlenmemiş-partneri ile yaşıyor
2. Dul – partneri ile yaşıyor
3. Boşanmış – partneri ile yaşıyor
4. Evli – partneri ile yaşıyor
5. Hiç evlenmemiş – partneri ile yaşamıyor
6. Dul – partneri ile yaşamıyor
7. Boşanmış – partneri ile yaşamıyor
8. Evli-partneri ile yaşamıyor

**Kiminle birlikte yaşıyor?**1. Yalnız 2. Partneri/eş 3. Akraba 4. Arkadaş 5. Diğer

**Anne eğitim yılı:Baba eğitim yılı:**

**Kardeş sayısı:** **Kaçıncı çocuk:**

**Son yıllarda travmatik yaşantı öyküsü:** 1. Var 2. Yok

**Ebeveyn kaybı var mı?** 1. Var 2. Yok **Varsa hangisi**: 1. Anne 2. Baba

**Birinci ya da ikinci dereceden yakın kaybı var mı?** 1. Var 2. yok

**İş durumu**: 1. Tam zamanlı çalışıyor 2. Yarı zamanlı çalışıyor 3. Yeni bir işe başlama durumu var 4. İşsiz5. Öğrenci6. Emekli 7. Diğer

**Çalışma/öğrencilik durumunda son bir ayda işini yapabiliyor mu?** 1. Evet 2. Hayır.

**Psikiyatriye ilk başvuru tarihi**:

**Psikiyatriden hizmet alma süresi/Tedavi öyküsü****: 1. 1 yıldan daha az 2. 1 -5 yıl arası 3. 5-10 yıl

(**10 yıldan fazla öyküsü olan hastalar alınmıyor)

**Hastanede yatış öyküsü var mı?** 1. Evet 2. Hayır Varsa süresi:

**Son alevlenmenin üzerinden kaç ay geçmiş?**

**Eş tanı var mı?** 1. Evet 2. Hayır **Varsa nedir**?

**Şu an antipsikotik kullanıyor mu?** 1. Evet 2. Hayır

**Kullandığı antipsikotik ilaçlarve dozları**

**Kullanım süreleri (her bir ilaç için)**: 1. 1 yıldan az 2. 1-5 yıl 3. 5-10 yıl

**Antipsikotik kullanımı dışında başak bir psikiyatrik ilaç kullanımı var mı?** 1. Evet 2. Hayır

**Evetse hangi ilaçlarve dozları**:

**Kullanım süresi (her bir ilaç için):** 1. 1 yıldan az 2. 1-5 yıl arası 3. 5-10 yıl

**Bedensel bir rahatsızlık (diyabet, hipertansiyon, hipotansiyon vb.) tanısı var mı?** 1. Evet 2 Hayır
Varsa türü:

**Varsa bununla ilgili bir ilaç kullanıyor mu?** 1. Evet 2. Hayır

**Evetse hangi ilaçlar ve dozları:**

**Kullanım süresi:** 1. 1 yıldan az 2. 1-5 yıl arası 3. 5 -10 yıl

**Sigara içiyor mu?** 1. Evet 2. Hayır **Evetse sıklık:** **Başlama zamanı:**

**Alkol kullanıyor mu? 1**. Evet 2. Hayır **Evetse sıklık:** **Başlama zamanı:**

**Alkol kötüye kullanımı:** 1 Var 2. Yok

**Madde Kullanımı? 1**. Evet 2. Hayır

**Evetse Türü:** **Sıklık:** **Başlama zamanı:**

**İntihar girişimi öyküsü:** 1. Var 2. Yok **Varsa ne zaman**: **Kaç defa**:

**Şu an intihar düşünceleri :** 1. Var 2.Yok

**Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:** 1. Şizofreni, 2. Şizoafektif Bozukluk 3. Başka bir psikiyatrik hastalık tanısı 4. İntihar girişimi öyküsü 5. Alkol-Madde kötüye kullanımı

**Birinci Dereceden akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü**: 1. Var 2. Yok

**İkinci Dereceden akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü**: 1. Var 2. Yok

**GAF skoru:** **CGI skoru (şiddet) 1-7 arası:**

**Calgary Depresyon Skoru:**

**PPREMENTRÜEL DİSFORİ BOZUKLUĞU**

Menstrüasyon öncesi (son bir hafta öncesi);

**Ruh halinde dalgalanmalar var mı? Birden bire kendini çok üzgün ya da yükselmiş bir duygu durum içerisinde hissetme.** 1. Evet 2. Hayır

**Artmış gerginlik, sinirlilik veya kişilerarası çatışma sıklığında yükselme var mı?** 1. Evet 2. Hayır

**Gözlenen/ göze çarpan depresif ruh hali, umutsuzluk ya da olumsuz kendilik hisleri var mı?**1. Evet 2. Hayır

**Gözlenen/ göze çarpan anksiyete, gerginlik ve endişe hisleri oluyor mu?** 1. Evet 2. Hayır

**Günlük aktivitelerde, işlevsellikte gözlenen azalma( iş, okul, sosyal ):** 1. Evet 2. Hayır

**Konsantrasyonda güçlük** 1. Evet 2. Hayır

**Kolay yorulma, enerji azlığı**1.Evet 2. Hayır

**İştahta değişim, aşırı yeme ya da spesifik yiyeceklere yönelme**1. Evet 2. Hayır

**Hipersomnia ya da insomnia**1.Evet 2. Hayır

**Olayların kendi kontrolü dışında geliştiğini hissetme** 1. Evet 2. Hayır

**Fiziksel semptomlar (nefes alıp vermede bir takım düzensizlikler, kas ağrıları gibi)** 1. Evet 2. Hayır

**Var olan bu semptomlar iş, okul ya da sosyal hayatını olumsuz etkiliyor mu?** 1. Evet 2. Hayır

**Bu semptomlar başka bir psikiyatrik hastalıkla açıklanabiliyor mu? 1**. Evet 2. Hayır

**Bu semptomlar herhangi bir madde ya da ilaç kullanımı ile açıklanabiliyor mu?** 1. Evet 2. Hayır

**DSM-5'e göre 'PremenstrüelDisforik Bozukluk'ölçütünü karşılıyor mu?** 1. Evet 2.Hayır

-

## KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

**Adı Soyadı :** Tanı Tanı Dr. Adı

1 den 14 e kadar olan maddeleri hastanın ifadelereine göre değerlendiriniz. 7,12 ve 13. maddelerde ifadelerin yanısıra gözlenen davranışı da dikkate alınız. 15-24. maddeleri gözlenen davranış ve konuşmayı dikkate alarak değerlendiriniz. Görüşmede sorgulanan özellik hastada yoksa "1" olarak puanlayınız.

| 2 : çok hafif | 3: hafif | 4:orta düzeyde | 5:orta derecede ağır | 6:ağır | 7: çok ağır |
|---|---|---|---|---|---|

| TARİH | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.Bedensel İlgi | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 2.Anksiyete | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 3.Depresyon | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 4. İntihar eğilimi | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 5.Suçluluk | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 6.Düşmanlık | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 7.Kabarmış duygudurum | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 8.Büyüklük duyguları | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 9.Şüphecilik | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 10.Varsanılar | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 11. Olağandışı düşünce içeriği | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 12. Bizar davranış | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 13. Kendi bakımını ihmal etme | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 14.Yönelim bozukluğu | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 15.Kavramsal dezorganizasyon | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 16. Duygulanımda küntleşme | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 17. Duygusal çekilme | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 18. Motor yavaşlama | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 19.Gerginlik | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 20. İşbirliği kurmama | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 21.Eksitasyon | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 22.Dikkat dağınıklığı | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 23.Motor hiperaktivite | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 24.Manyerizm ve postür | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |

# CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

**Hasta adı:** **Tarih:** **Vizit:** **Değerlendirme:**

**1) Depresyon:** Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince neşelenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz? Son iki hafta içinde, her gün ne kadar sıklıkta kendinizi [KENDİ KELİMELERİ] hissediyorsunuz? Gün boyu?

☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder
☐ 2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısında süren belirgin çökkün duygudurum: her gün var
☐ 3. Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

**2) Umutsuzluk:** Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek var mı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?

☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor
☐ 2. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor
☐ 3. Şiddetli: Israrlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

**3) Değersizlik duygusu:** Başka insanlarla karşılaştırdığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var; değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor
☐ 2. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor; ama zamanın yarısından azında
☐ 3. Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor

**4) Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri:** Bir konuda itham edildiğiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin. Suçluluk sanrılarını dışlayın)

☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez
☐ 2. Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular
☐ 3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder

**5) Patolojik Suçluluk:** Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatlı bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakkettiğinizi düşünüyor musunuz?

☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olması gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanın yarısından azını alır
☐ 2. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar
☐ 3. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatlı hisseder

**6) Sabah Depresyonu:** Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiniz mi?

☐ 0. Yok: Depresyon yok
☐ 1. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok
☐ 2. Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir
☐ 3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir

**7) Erken Uyanma:** Sabahları normalden daha mı erken uyanıyorsunuz? Bu, haftada kaç kez oluyor?

☐ 0. Yok: Erken uyanma yok
☐ 1. Hafif: Ara sıra (en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
☐ 2. Orta: Çoğunlukla (en çok haftada beş kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
☐ 3. Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

**8) Özkıyım:** Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içinizden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?

☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özkıyım düşünceleri
☐ 2. Orta: Üzerinde uğraşılmış özkıyım tasarısı ama girişimde bulunmamıştır
☐ 3. Şiddetli: Açıkça ölümle sonuçlanmak üzere hazırlanmış özkıyım girişimi (örn.: şans eseri fark edilme ya da etkisiz yöntem)

**9) Gözlenen Depresyon:** Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır. Görüşmede uygun anlarda sorulan "Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?" sorusu bu gözlem için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

☐ 0. Yok
☐ 1. Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir
☐ 2. Orta: Kişi görüşme boyunca sıkkın, tekdüze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur
☐ 3. Şiddetli: Kişi sıkıntı veren konularda boğulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar, ya da kişi ısrarlı olarak ıstıraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmeci depresyonun varolduğundan emindir.

**Toplam Puan:** ☐☐☐

AstraZeneca

**GAF ölçeği YETİ YİTİMİ/ İŞLEV KAYBI: son bir ay** boyunca olan zorluğa sebep olan yeti yitimi. Son ay boyunca yaşanan zorluk düzeyine en uygun olan basamağı seçin. Uygun olduğunda ara puanları verin, örneğin 45, 68, 72. Fiziksel özürlerden kaynaklanan işlev kaybını değerlendirmeye dahil etmeyin.

| | |
|---|---|
| **91-100** | Çok çeşitli etkinliklerde üstün işlevsellik, yaşam sorunları hiç kontrolden çıkmıyor, pek çokolumlu özelliği nedeniyle başkaları onunla olmak ister |
| **81-90** | Tüm alanlarda iyi işlevsellik, çok çeşitli aktiviteye ilgi duyar ve yer alır, sosyal olarak etkin, genel olarak yaşamından memnun, günlük problemler veya endişelerden daha fazlasının olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra tartışma). |
| **71-80** | Sosyal, mesleki veya okul işlevselliğinde hafif bir bozulmadan daha fazlası yoktur (örn.okul işlerinde dönemsel gecikmeler). |
| **61-70** | Sosyal, mesleki veya okul işlevselliğinde bazı zorluklar (örn. bazen okuldan kaçma veya ev içi hırsızlık), ancak genellikle oldukça iyi derecede işlevsellik, bazı anlamlı kişilerarası ilişkileri vardır. |
| **51-60** | Sosyal, mesleki veya okul işlevselliğinde orta derecede zorluklar (örn. arkadaşların az olması, iş arkadaşlarıyla veya patronla tartışmalar). |
| **41-50** | Sosyal, mesleki veya okul işlevselliğinde herhangi ciddi zorluk (örn. Arkadaşı yok, işe devam edememe). |
| **31-40** | İş, okul, aile ilişkileri, muhakeme, düşünme, veya duygudurum gibi birkaç alanda belirgin bozukluk (örn. depresyondaki kişi arkadaşlarından uzak durur, ailesini ihmal eder, ve çalışamaz; depresyondaki çocuk sıklıkla daha küçük çocukları döver, evde söz dinlemez ve okulda başarısızdır). |
| **21-30** | Hemen tüm alanlarda işlev görememe (örn. tüm gün yatakta kalma; işsizlik, evsizlik veya arkadaşsızlık). |
| **11-20** | Zaman zaman minimal kişisel hijyeni devam ettirememe (örn. Etrafa gaita sıvamak) |
| **1-10** | Minimal kişisel hijyeni sağlamada sürekli yetersizlik. |

| YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ | RADYOLOJİ ANABİLİM DALI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BİLGİLENDİRME ONAM FORMU | Adı :<br>Soyadı :<br>Protokol No :<br>Tarih :<br>Cinsiyeti :<br>Doğum Tarihi :<br>Servis / Oda No : |
|---|---|---|

Hastanın veya yerine onam verecek kişinin **okuma, anlama, konuşma, dil sorunu** mevcut mu?

Evet ☐ Hayır ☐

Cevabınız EVET ise Hasta İlişkileri Sorumlusu ile iletişim kurunuz.

**Tercüman gerektiyse;**

Tercümanın Adı Soyadı _____

İmza _____

Tarih _____

---

**Sayın Hastamız,**

- Sunduğumuz sağlık hizmetlerinden yararlanmak üzere hastanemize başvurmuş bulunuyorsunuz. Ülkemiz yasalarının hastalara tanıdığı bütün haklardan yararlanma hakkına sahipsiniz. Hastanemizin hizmetlerinden nasıl yararlanacağınız hakkında ve Sağlık durumunuz hakkında anlayabileceğiniz **bilgi alma hakkınız** vardır. Bu belge bilgilendirilme ve aydınlatılmış onam haklarınızdan yararlanabilmenizi amaçlamaktadır.
- Size gerçekleştirilebilecek tanı veya tedavi amaçlı girişimler konusunda, tüm seçenekler ile bu girişimlerin yarar ve muhtemel zararları konusunda anlayabileceğiniz şekilde bilgi alma hakkınız ve bir kopyasını isteme hakkınız vardır Yasal ve tıbbi zorunluluk taşıyan durumlar dışında **bilgilendirmeyi reddedebilirsiniz**. Yazılı bildirmek koşulu ile bilgi almama veya yerinize güvendiğiniz bir kimsenin bilgilendirilmesini talep etme hakkına sahipsiniz.
- Sağlık durumunuz ve size uygulanabilecek tanı veya tedavi amaçlı girişimler konusunda bilgilendirildikten sonra, bu tanı veya tedavi amaçlı girişimlerden birini seçerek size uygulanmasını kabul edebilirsiniz. **Karar verebilmek için uygun zaman talep edebilirsiniz.**
- **Acil durumlarda,** doğal afet, savaş anı, toplu kazalarda, kişinin yaşamsal tehlike altında olduğu acil durumlarda, onam verebilecek yasal temsilcisi yoksa, hayatınızı veya hayati bir organınızı tehdit eden durumlarda **onamınız alınmadan** tanı veya tedavi amaçlı girişimler gerçekleştirilebilir.
- Hayatınız veya hayati organlarınız tehlikede olmadığı sürece onamınızı (yazılı talep etme koşulu ile) **dilediğiniz zaman geri alabilir** ya da önceden kabul etmediğiniz herhangi bir tanı/tedavi amaçlı girişimi **tekrar talep edebilirsiniz**.
- Hastanemizde verilen hizmetleri **Hastane Tanıtım Broşürü**nden edinebilirsiniz. Ayrıca Hastanemiz, Radyoloji Anabilim Dalı Hastalıkları Anabilim Dalı hizmetleri ve Personeli hakkında http://www.yeditepehastanesi.com.tr/ web sayfamızdan daha detaylı bilgilere ulaşabilirsiniz.

**Acil Durumlarda Onay Alınacak Veli veya Vasisinin (Yasal Temsilcisinin);**

Adı Soyadı :

Adresi :

Telefon Numarası :

| YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ | RADYOLOJİ ANABİLİM DALI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BİLGİLENDİRME ONAM FORMU | Adı :<br>Soyadı :<br>Protokol No :<br>Tarih :<br>Cinsiyeti :<br>Doğum Tarihi :<br>Servis / Oda No : |
|---|---|---|

**TANIMLAMA**

Manyetik Rezonans incelemesi 3 Tesla manyetik alan altında uygulanmaktadır. Aşağıda adı geçen materyaller ile manyetik alana girilmesi sakıncalıdır. İnceleme sırasında kontrast madde verilebilir. Olasılığı düşük olmakla birlikte ilacın alerji riski söz konusudur.

İnceleme sırasında oluşabilecek riskleri ortadan kaldırmak için formu dikkatlice okuyup aşağıdaki tıbbi cihazlardan kendinizde mevcut olup olmadığını işaretleyiniz.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Kalp Pili / Kalp Kapağı | □ Evet | □ Hayır | İşitme Cihazı | □ Evet | □ Hayır |
| Damar içi Stent | □ Evet | □ Hayır | Kohlear Implant (Kulak Protezi) | □ Evet | □ Hayır |
| İnsülin Pompası | □ Evet | □ Hayır | Metalik Protezler (Çivi, Vida, Plak...vb) | □ Evet | □ Hayır |
| Kemoterapi Portu | □ Evet | □ Hayır | Diş Protez | □ Evet | □ Hayır |
| Şant | □ Evet | □ Hayır | Rahim İçi Araç | □ Evet | □ Hayır |
| Beyin Anevrizma Klipsleri | □ Evet | □ Hayır | Saçma ve Şarapnel Parçaları | □ Evet | □ Hayır |
| Nöro-Stimulatör | □ Evet | □ Hayır | Gözde Metal Obje | □ Evet | □ Hayır |
| Trakeostomi Kanülü | □ Evet | □ Hayır | Akapuntur İğnesi | □ Evet | □ Hayır |

İncelemenin kalitesi açısından, aşağıda ki listede belirten materyalleri çıkardığınızdan emin olunuz ve lütfen tekrar kontrol ediniz.

| | |
|---|---|
| • Gözlük | • Çıkarılabilir Diş Protezi |
| • Saat | • Cüzdan ve Kredi Kartları |
| • Anahtarlık | • Bozuk Para |
| • Takılar | • Kemer |
| • Göz Farı ve Makyaj Malzemesi | • Diğer Metalik Materyaller |

**Lütfen Aşağıdaki Soruları Cevaplayınız**

**1.** Daha önce herhangi bir cerrahi girişim veya ameliyat geçirdiniz mi?

.....

**2.** Herhangi bir nedenle ışın tedavisi veya kemoterapi gördünüz mü?

.....

**3.** Trafik kazası, düşme veya benzeri travma geçirdiniz mi?

.....

**4.** Alerjik hastalığınız ve bilinen ilaç alerjiniz var mı?

.....

**5.** Şu anda yapılacak inceleme ile ilgili şikayetleriniz nelerdir?

.....

**6.** Aynı şikayetle ilgili yapılan diğer tetkikleriniz nelerdir?

.....

**7.** Hamilelik şüphesi var mı?

.....

| YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ | RADYOLOJİ ANABİLİM DALI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BİLGİLENDİRME ONAM FORMU | Adı :<br>Soyadı :<br>Protokol No :<br>Tarih :<br>Cinsiyeti :<br>Doğum Tarihi :<br>Servis / Oda No : |
|---|---|---|

**ONAM (RIZA)**

Yapılacak test konusunda yazılı bilgi aldım. Anlamakta güçlük çektiğim konuları sorumlu hekime sordum, sorularıma yeterli ve anlayabileceğim tarzda cevaplar aldım. Test sırasında ortaya çıkabilecek reaksiyon riskleri (beklenen ve istenmeyen durumlar) konusunda bilgilendirildim. Testin hazırlık ve uygulama aşamalarında bana düşen sorumlulukları öğrendim ve kabul ettim.

Yapılan çekime ait görüntüler, kimlik bilgilerim sakli kalmak şarti ile eğitim ve araştırma amaçlı kullanılabilir.

Bu "aydınlanmış onam formunda" tanımlananlar dışında yapılacak her hangi bir ilave girişimin, yalnızca sağlığıma yönelik ciddi zararların önlenmesi için uygulanabileceğini anlıyor ve kabul ediyorum. Hiçbir baskı altında kalmadan kendi rızamla kabul ediyorum.

TARİH : _____ SAAT : _____

**HASTANIN BİLİNCİ AÇIK ve REŞİT İSE;**

**Hastanın**
Adı Soyadı :
Adresi :

Telefon Numarası :
**İmza:**

**Şahit**:**
**Adı Soyadı:**
**İmza:**

**HASTANIN BİLİNCİ KAPALI VEYA REŞİT DEĞİL İSE VE YANINDA YASAL TEMSİLCİSİ VAR İSE;**
**Yasal Temsilci*(Vasi) veya Veli**
Adı Soyadı :
Adresi :

Telefon Numarası:
**İmza:**

**Şahit**:**
**Adı Soyadı:**
**İmza:**

**DOKTORUN BİLDİRİMİ**

- Kişinin durumunu
- Tedaviye ihtiyacını
- İşlemin detaylarını ve risklerini
- Uygun tedavi seçeneklerini ve risklerini
- Bahsedilen risklerin gerçekleşmesi durumunda olabilecek sonuçları
- Bu hastaya özel gelişebilecek önemli riskleri ve problemleri ebeveynlere açıkladım

Hastaya / kanuni temsilciye / ebeveyne yukarıda belirtilen herhangi bir konuda sorular sorma imkanı sağladım ve mümkün olduğu kadar tam olarak cevapladım

Hastanın / kanuni temsilcinin / ebeveynlerin yukarıdaki bilgileri anladığı kanaatindeyim
Doktorun adı _____

Unvanı _____

İmza _____

Tarih _____

# ETİK KURUL KARARI

**T.C.**
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**Sayı : 1754** **Tarih : 12.10.2015**

**Konu : Prof. Dr. Vehbi Alp ÜÇOK**

**Sayın Prof. Dr. Vehbi Alp ÜÇOK**
**Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**İlgi :Ruh Sağlığı Anabilim Dalının 05/10/2015 gün ve 309019 sayılı yazısı**

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Handan NOYAN' ın yürüteceği 2015/1727 dosya numaralı "Şizofrenide Menstrüel Döngü, Kognisyon ve Beyin Dinlenim Durumu Aktivitesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması" başlıklı çalışma kurulumuzun 09/10/2015 tarih ve 17 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

**Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN**
**İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar**
**Etik Kurul Başkanı**

**Eki:** İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

| ETİK KURUL BİLGİLERİ | | |
|---|---|---|
| | ETİK KURULUN ADI | **İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU** |
| | AÇIK ADRESİ: | **İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL** |
| | TELEFON | **0 (212) 414 21 53** |
| | FAKS | **0 (212) 414 21 53** |
| | E-POSTA | **itfetikkurul@istanbul.edu.tr.** |

| BAŞVURU BİLGİLERİ | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | **"Şizofrenide Menstrüel Döngü, Kognisyon ve Beyin Dinlenim Durumu Aktivitesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması"** | | | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU | --- | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | **Prof. Dr. Vehbi Alp ÜÇOK** | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | **Ruh Sağlığı ve Hastalıkları** | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | **İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı** | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | **İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi** | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | --- | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZI | FAZ 1 | ☐ | | |
| | | FAZ 2 | ☐ | | |
| | | FAZ 3 | ☐ | | |
| | | FAZ 4 | ☐ | | |
| | ARAŞTIRMANIN TÜRÜ | Yeni Bir Endikasyon | ☐ | | |
| | | Yüksek Doz Araştırması | ☐ | | |
| | | Diğer ise belirtiniz : | | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ ☐ | ÇOK MERKEZLİ ■ | ULUSAL ■ | ULUSLAR ARASI ☐ |

| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | "Şizofrenide Menstrüel Döngü, Kognisyon ve Beyin Dinlenim Durumu Aktivitesi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışması" |
|---|---|

| | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
|---|---|---|---|---|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 05/10/2015 | | Türkçe ■ İngilizce ☐ Diğer☐ |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | ■ | | Türkçe ■ İngilizce ☐ Diğer☐ |
| | OLGU RAPOR FORMU | ☐ | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer☐ |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | ☐ | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer☐ |

| | Belge Adı | ☐ | Açıklama |
|---|---|---|---|
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ | ☐ | |
| | SİGORTA | ☐ | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | ■ | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | ☐ | |
| | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ | ☐ | |
| | İLAN | ☐ | |
| | YILLIK BİLDİRİM | ☐ | |
| | SONUÇ RAPORU | ☐ | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | ☐ | |
| | DİĞER: | ■ | Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD |

| KARAR BİLGİLERİ | **Karar No:17** | **Tarih: 09/10/2015** |
|---|---|---|
| | İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı görevli **Prof. Dr. Vehbi Alp ÜÇOK' un** sorumluluğunda ve Handan NOYAN' ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. | |

| İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU | |
|---|---|
| **ÇALIŞMA ESASI** | **19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik** |
| **BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:** | **Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN** |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki * | | Katılım ** | | İmza |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN | Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji | İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı | E ■ | K ☐ | E ☐ | H ■ | E ■ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Berrin UMMAN | Kardiyoloji | İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı) | E ☐ | K ■ | E ☐ | H ■ | E ■ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Ahmet GÜL | Romatoloji | İstanbul Tıp Fakültesi | E ■ | K ☐ | E ☐ | H ■ | E ■ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN | Nöroloji | İstanbul Tıp Fakültesi | E ■ | K ☐ | E ☐ | H ■ | E ■ | H ☐ | |
| Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ | Biyoistatistik | İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik | E ☐ | K ■ | E ☐ | H ■ | E ☐ | H ■ | İZİNLİ |

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

**İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.**

# ŞİZOFRENİDE MENSTRÜEL DÖNGÜ, KOGNİSYON VE BEYNİN DİNLENİM DURUMU AKTİVİTESİ: FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMASI

ORIJINALLIK RAPORU

| %3 | %2 | %2 | %1 |
|---|---|---|---|
| BENZERLIK ENDEKSI | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR | ÖĞRENCI ÖDEVLERI |

BIRINCIL KAYNAKLAR

| | | |
|---|---|---|
| 1 | Submitted to Istanbul University<br>Öğrenci Ödevi | <%1 |
| 2 | istanbulsaglik.gov.tr<br>İnternet Kaynağı | <%1 |
| 3 | www.klinikpsikiyatri.org<br>İnternet Kaynağı | <%1 |
| 4 | Sahin, Duygu, Adil Deniz Duru, and Ahmet Ademoglu. "Preprocessing effects on group independent component analysis of fMRI data", 2014 18th National Biomedical Engineering Meeting, 2014.<br>Yayın | <%1 |
| 5 | www.journalagent.com<br>İnternet Kaynağı | <%1 |
| 6 | TÜRKÇAPAR, A. Figen and TÜRKÇAPAR, M. Hakan. "Premenstruel sendrom ve premenstruel disforik bozuklukta tanı ve | <%1 |

# ÖZGEÇMİŞ

## Kişisel Bilgiler

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Adı** | Handan | **Soyadı** | Noyan |
| **Doğ.Yeri** | Erzurum | **Doğ.Tar.** | 20.08.1986 |
| **Email** | handannoyan@gmail.com | **Uyruğu** | T.C. |

## Eğitim Düzeyi

| | **Mezun Olduğu Kurumun Adı** | **Mez. Yılı** |
|---|---|---|
| **Doktora** | | |
| **Yük.Lis.** | İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim | 2011 |
| **Lisans** | İstanbul Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Psikoloji | 2008 |
| **Lise** | Orhan Cemal Fersoy Lisesi | 2003 |

## İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

| | **Görevi** | **Kurum** | **Süre (Yıl - Yıl)** |
|---|---|---|---|
| **1.** | Ders Saat Ücretli (DSÜ) Öğretim Görevlisi | Haliç Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü | 2017- |
| **2.** | Tam Zamanlı Öğretim Görevlisi | Kıbrıs Sosyal Bilimler Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü | 2016-2017 |
| **3.** | DSÜ Öğretim Görevlisi | Okan Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü | 2015-2017 |
| **4.** | Araştırma Asistanı-Bursiyer | TÜBİTAK ve Avrupa Birliği Projeleri. İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikotik Bozukluklar Araştırma Programı | 2011-2016 |

| | | |
|---|---|---|
| **6.** Psikolog | Sosyal Hizmet Merkezleri (Ayvansaray Çocuk ve Gençlik Merkezi, Beyoğlu 75. Yıl Çocuk ve Gençlik Merkezi) | 2008-2010 |

| **Yabancı Dilleri** | **Okuduğunu Anlama*** | **Konuşma*** | **Yazma*** | **KPDS/ÜDS Puanı** | **(Diğer) Puanı** |
|---|---|---|---|---|---|
| **İngilizce** | iyi | orta | iyi | | 78 (YDS) |
| | | | | | |

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

| | **Sayısal** | **Eşit Ağırlık** | **Sözel** |
|---|---|---|---|
| **LES Puanı** | 63,67 | 67,72 | 70,57 |
| **(Diğer) Puanı** | | | |

**Bilgisayar Bilgisi**

| **Program** | **Kullanma becerisi** |
|---|---|
| MS Office Programları | İyi |
| SPSS | İyi |
| SPM | İyi |

**Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri**

**Yayınlar**


1. Orhun G., Esen F., Özcan, P.E., Sencer S., Bilgiç B., Ulusoy C., **Noyan H**., Küçükerden M., Ali A., Barburoğlu M., Tüzün E. Neuroimaging Findings in Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Association with Clinical and Laboratory Findings. Neurocritical Care. 2018. doi: 10.1007/s12028-018-0581-1.
2. Özata Yıldızhan B., Yüksel Ş., Avayu M., **Noyan H**., Yıldızhan E. Cinsiyet Disforisi Olan Bireylerde Cinsiyet Değiştirmenin Ruh Sağlığı ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri. Türk Psikiyatri Dergisi. 2018; 29 (1): 11-21.
3. Soyata A.Z., Akışık S., İnhanlı D., **Noyan H.**, Üçok A. Relationship of obsessive-compulsive symptoms to clinical variables and cognitive functions in individuals at ultra high risk for psychosis. Psychiatry Research. 2018; 261: 332-337. doi:10.1016/j.psychres.2018.01.004.
4. Togay B., **Noyan H**., Taşdelen R., Üçok A. Clinical variables associated with suicide attempts in schizophrenia before and after the first episode. Psychiatry Res. 2015; 229 (1-2) : 252-256. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.025.
5. Bilgiç B., Kocaman G., Arslan A.B., **Noyan H**., Sherifov R., Alkan A., Asil T., Parman Y., Baykan B. Volumetric differences suggest involvement of cerebellum and brainstem in chronic migraine. Cephalalgia. 2015; 36 (4): 301-308. doi: 10.1177/0333102415588328.
6. European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI), Van Os J., Rutten BP, Myin-Germeys I, Delespaul P, Viechtbauer W, van Zelst C,Bruggeman R, Reininghaus U, Morgan C, Murray RM, Di Forti M, McGuire P, Valmaggia LR, Kempton

MJ, Gayer-Anderson C, Hubbard K, Beards S, Stilo SA, Onyejiaka A, Bourque F, Modinos G,Tognin S, Calem M, O'Donovan MC, Owen MJ, Holmans P, Williams N, Craddock N, Richards A, Humphreys I, Meyer-Lindenberg A, Leweke FM, Tost H, Akdeniz C, Rohleder C, Bumb JM,Schwarz E, Alptekin K, Üçok A, Saka MC, Atbaşoğlu EC, Gülöksüz S, Gumus-Akay G, Cihan B, Karadağ H, Soygür H, Cankurtaran EŞ, Ulusoy S, Akdede B, Binbay T, Ayer A, **Noyan H** ve diğerleri. Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. Schizophrenia. Bulletin. 2014; 40 (4): 729-736. doi: 10.1093/schbul/sbu069.

7. **Noyan H,** Sertel-Berk, Ö. 2007, Ergenlerde Sosyal Fobi ve İçe-dışa Dönük Kişilik Özellikleri, İstanbul Üniversitesi Psikoloji Çalışmaları 2, 32-50.

**Ödüller:** İstanbul Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Üçüncülüğü

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):**