

Kadınlarda Bipolar Bozukluk

Bipolar Disorder in Women

Sermin Kesebir, Leman İnanç, Çiğdem Hazal Bezgin, Fatma Cengiz

ÖZET

Bipolar bozuklukta cinsiyetin etkisini araştıran çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır. Karma atak ve disforik durumlar, depresif atak, hızlı döngülülük, mevsimsel gidiş, hipotiroidi, migren ve obezite başta olmak üzere bedensel hastalık eştanısı bipolar bozukluğu olan kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Alkol ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı erkek bipolar bozukluk olgularında daha sık olmakla birlikte, kadınlarda alkol ve madde kullanım bozukluğu geliştirme riski, erkek bipolar bozukluk olgularına göre daha yüksektir. Bipolar bozukluğu olan kadınlarda iki yaşam dönemi, gebelik ve doğum sonrası dönem, alevlenme ve yinelemeler yönünden özel önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Kadın, cinsiyet, bipolar bozukluk, mani.

ABSTRACT

The research on gender's role in bipolar disorders has drawn significant interest recently. The presentation and course of bipolar disorder differs between women and men. Women experience depressive episodes, dysphoric mood, mixed states, rapid cycling and seasonal patterns more often than men. Comorbidity, particularly thyroid disease, migraine, obesity, and anxiety disorders also occur more frequently in women than men. On the other hand men with bipolar disorder are also more likely than women to have problems with drug or alcohol abuse. The pregnancy and postpartum period is a time of high risk for onset and recurrence of bipolar disorder in women.

Keywords: Female, gender, bipolar disorder, mania.

Hipomani ya da mani varlığı döngüsel doğadaki duygudurum dönemleri ile karakterize olan bipolar bozukluk tanısı için zorunludur. Son yıllardaki eğilim, unipolar ya da bipolar yineleyici tüm duygudurum dönemlerinin, eşik altı durumlarını da içine alan geniş bir yelpazede değerlendirilmesidir. Boyutsal yaklaşım bipolar bozuklukta cinsiyet fark-

lılıklarını ön plana çıkarmaktadır. Bipolar kadın olgularda iki yaşam dönemi, gebelik ve doğum sonrası dönem, alevlenme ve yinelemeler yönünden özel önem taşımaktadır.

Karma atak ve disforik durumlar, depresif atak, hızlı döngülülük, mevsimsel gidiş, hipotiroidi, migren ve obezite başta olmak üzere bedensel hastalık eştanısı bipolar bozukluğu olan kadın olgularda erkeklerden daha sık görülmektedir.[1] Alkol ve madde kullanım bozukluğu erkek bipolar olgularında daha sık olmakla birlikte, kadınlarda, alkol ve madde kullanım bozukluğu geliştirme riski erkeklere oranla daha yüksektir.[2] Ayrıca erkek bipolar hastalarda aile öyküsünde de alkolizm oranı yüksektir ve bu hastalarda yasal sorunlar daha çok görülür.[3] Bu belirgin bulgular dışında cinsiyete bağlı olarak bipolar bozukluğu hastalarında daha birçok farklı yönler olabileceği düşünülmektedir.

Bu yazıda bipolar bozuklukta cinsiyete bağlı farklılıklar epidemiyoloji, etolojik faktörler, klinik belirtiler ve tanı, ayırıcı tanı ve tedavi yönlerinden ele alınarak kısaca değerlendirilmiş ve önerilerde bulunulmuştur.

Epidemiyoloji

Bipolar bozukluk duygudurum ve enerji düzeyindeki değişimlerle karakterize yineleyici ve süregen bir ruhsal bozukluk olup, toplumda % 1.3 oranında görülür.[4] Erkeklerde görülme sıklığının daha fazla olduğu 16 ile 25 yaş aralığının aksine, erişkinlerde bipolar bozukluk sıklığı kadınlarda daha yüksektir.[5] Tüm toplumda kadın ve erkekte benzer olan bipolar bozukluk tip I yaygınlığı, bipolar bozukluk tip II söz konusu olduğunda, kadın lehine değişmektedir. Bipolar bozukluk tip II için toplumsal yaygınlık oranları % 0.5 ile 1.9 arasındadır.[6,7]

Finlandiya'da yapılan toplum örneklemleri bir çalışmada cinsiyet ve eğitim düzeyi, hipomani, fiziksel ve sosyal ilgi ve istek kaybı, algısal çarpıtma ve şizotipi ile ilişkili bulunmuştur.[8] Düşük eğitim düzeyi tüm bileşenlerde yüksek puanlarla ilişkili iken, kadınlar hipomani, algısal çarpıtma ve şizotipi bileşenlerinden, erkekler ise fiziksel ve sosyal anhedoni bileşenlerinden daha yüksek puanlar almışlardır.

Evli olma oranları bipolar kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir.[9] Evli bipolar bozukluğu olan kadınlar, evli olmayanlara göre daha az sayıda depresif atak geçirmekte ve depresyon şiddetleri daha düşük bulunmaktadır. Erkeklerde evli olan ve olmayanlar arasındaki tek fark, evli olmayanlarda hastalığın başlangıç yaşının daha düşük olmasıdır. Bir çalışmada, bipolar bozuk-

luk tip II tanılı olguların sağlıklı kontrollerden yoğun romantik ilişkileri yönünden farklılık gösterdikleri bildirilmiştir.[7]

Etiyoloji

Bipolar bozukluk sıklıkla ergenlikte ve genç erişkin dönemde ortaya çıkmaktadır. Zamanında ve doğru tanınması ve koruyucu tedavisinin başlanması hastalığın gidişi yönünden oldukça önemlidir. Bu noktada kalıtılabilirliği en yüksek psikiyatrik bozukluklardan biri olduğu hatırlanmalıdır.[10]

Çevresel etkenler hastalığın başlangıcında ve gidişinde daha çok etkili olmaktadır. Yapısal ve işlevsel beyin değişiklikleri sıklıkla nöroendokrin ve nörobilişsel değişikliklerle birliktedir. Bugünkü bilgiler, bipolar bozukluğun nörobiyolojik patofizyolojisini ayrıntılı olarak açıklama konusunda yetersiz kalmaktadır.

Genetik Etkenler

Bipolar bozukluk tanılı olguların birinci derece yakınlarında hastalanma riski toplumdakinin on katı kadardır. İkiz çalışmalarında eş hastalanma oranını %70 bulan çalışmalar vardır. Bipolar bozuklukta ailesel aktarım kadın probandlarda (ailedeki ilk hasta) erkeklere göre iki kat fazla iken, hastalığın aktarıldığı çocuklar arasında cinsiyet farkı bulunmamaktadır.[10] Bipolar bozukluk tanılı olguların kadın cinsiyetteki birinci derece yakınları arasında duygudurum bozuklukları, erkek cinsiyetteki birinci derece yakınları arasında alkol bağımlılığı daha sık bulunmuştur.[11,12] Kadın probantların çocuklarında duygudurum bozukluğu, probandın yüksek agresyon puanları, erkek probantların çocuklarında duygudurum bozukluğu, probantta erken başlangıç, hastalık süresi ve çocukluk çağı kötüye kullanımı ile birliktedir.[13]

Unipolar depresyon olguları serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılıp, mani ve hipomani yönünden sorgulandığında, ss genotipi ağır şiddette depresyonu olan kadınlarda mani ve hipomani ile ilişkili bulunurken, erkeklerde böyle bir ilişki gösterilmemiştir.[14]

Bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları dopamin taşıyıcı gen (DAT1) bipolar bozukluk etiopatofizyolojisinde rol oynadığını göstermiştir.[15] DAT1 67T allelindeki homozigosite sadece erkek bipolar olgularda hastalığa yatkınlık yaratan bir etken olarak gösterilmiştir.

Biyolojik Etkenler

Sağlıklı bireylerde cinsiyete bağlı değişiklik gösteren beyin asimetrisindeki fark bipolar hastalarda ortadan kalkma eğilimindedir.[16] Bipolar bozukluğu olan kadınlarda sağlıklı kadınlara göre, beyin hacmi daha küçük, beyin asimetrisi daha fazla bulunmuştur.

Beyin görüntüleme çalışmaları, erkek cinsiyetinin nörogelişimsel bozuklukları daha fazla bulundurması nedeniyle, şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı olgular arasındaki karşılaştırmalarda yanlış sonuçlara neden olmaktadır. Cinsiyet yönünden eşleştirilen gruplarla yapılan bir meta-analizde, beyinde gri madde azalması yönünden şizofrenisi olan olguların ön singulat korteks (ACC) ve arka yan prefrontal kortekslerinin; bipolar bozukluk olgularının ise ACC ve frontoinsular kortekslerinin sağlıklı kontrollerden farklı olduğu saptanmıştır.[17] Bipolar bozukluk olgularında gri madde hacmi açısından cinsiyetler arasında farklılık bulunmamaktadır. Ön orta orbital prefrontal korteks gri madde hacminde azalma ve buna karşılık amigdala gri madde hacminde artış, bipolar bozukluk olgularında duygusal düzensizlikten sorumlu bölgesel anormallikler olarak tanımlanmıştır. Almeida ve arkadaşlarının çalışmasında ise bipolar bozukluk olgularında amigdala, gri madde hacmi normal sınırlardadır.[18] Bu çalışmada bipolar bozukluk olgularında ilk kez sol parahipokampal girus ve putamende ve çift taraflı arka orta rektal girusta azalmış gri madde hacmi gösterilmiştir. Sol arka orta rektal girus gri madde hacminde azalma, erkek bipolar bozukluk olgularında yatkinlik belirleyici (trait) anksiyete ile birliktedir. Bu bölge somatomotor işlev ve duygudurum düzenlenmesinden sorumlu orta prefrontal ağın bulunduğu yerdir.[18]

Zihinsel etkinlik ile bipolar bozukluğu olan kadınlarda erkeklere göre daha yüksek saptanan tükürük kortizol düzeyleri, tüm grupta psikotik özelliği olan atak sayısı ile, kadınlarda depresif dönem sayısı ile ilişkili bulunmuştur.[19] Aynı çalışmada tükürük kortizol düzeylerinin antidepresan kullanan olgularda daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Çevresel Etkenler

Çevresel etkenlerin bipolar bozukluk patofizyolojisindeki ve duygudurum dönemlerinin gelişimindeki yeri net değildir. Psikososyal etkenlerin bipolar bozukluk etiyojisinde genetik etkenlerle birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Çocukluk çağı travmaları erken başlangıç ve daha yüksek sayıda eşanı ile ilişkili bulunmuştur. Unipolar depresyonun başlangıcı ve yinelemesinde önemli etken olan yüklü yaşam olayları bipolar bozukluk için daha az belirle-

yicidir. Kraepelin'e göre bu belirleyicilik hastalığın ilk dönemlerinde görece daha fazla rol oynarken, stres duyarlılığının giderek azalması ile daha sonraki dönemlerde silinme eğilimindedir.[1]

Klinik Belirtiler ve Tanı

Bipolar bozukluk kadın olgularda erkeklere göre daha geç yaşta başlar.[20] Erkek cinsiyet ve çocukluk çağı antisosyal davranışı erken başlangıçlı bipolar bozukluğun bir alt grubunu oluşturmaktadır.[5] İlk atak depresyon sıklığı kadın bipolar bozukluk olguları arasında erkeklere göre daha fazladır. bipolar bozuklukta hastalığın başlangıcından tanı alana dek geçen süre kadın olgularda erkeklere göre daha uzundur. Buna ek olarak bu olguların doğru tanı almadan önceki tanıları daha büyük bir oranla unipolar depresyondur.[21] Geç başlangıçlı unipolar ve bipolar bozukluk olguları arasında cinsiyet farkı bulunmamaktadır.[22]

Depresif atak, karma atak ve disforik durumlar kadınlarda daha sık ortaya çıkmakta, bu dönemlerde kadınlar erkeklere göre, başta iştah ve kilo değişikliği ve orta devrede uykusuzluk olmak üzere daha fazla vejetatif belirti bildirmektedir.[23] Hızlı döngülülük ve mevsimsel gidiş kadın bipolar bozukluk olgularında daha sık izlenmektedir. Nivoli ve arkadaşları on yıllık izlem çalışmalarında psikotik özelliği olan depresyon, özkıyım girişimi ve aile öyküsünde özkıyım girişimi sıklığının kadın olgularda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.[24]

Bipolar bozukluk tip II tanılı kadın olgularda hastalık unipolar kadın depresif olgulara göre daha erken yaşta başlar ve atipik alt tip ölçütleri daha sık görülür.[25] Öte yandan, bipolar bozukluk tip II tanılı kadın olgularda erkek olgulara göre, başlangıç yaşı daha küçük, atipik ve karma depresyonlar (depresif dönem içerisinde hipomanik belirtiler) ve aile öyküsünde özkıyım girişimi daha sık, Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) puanları daha yüksek bulunmuştur.[6]

Manik kayma sıklığını kadınlarda daha yüksek bulan çalışmaların yanısıra la, erkeklerle benzer sıklıkta bulan araştırmalarda mevcuttur.[26] Mani nedeniyle hastaneye yatış kadın olgularda daha sık olmaktadır. Mani görüngüsünün kadın ve erkek olgularda farklılaştığı yönünde çok sayıda çalışma vardır.[27] Psikotik belirtiler, psikomotor aktivite artışı ve büyükenmecilik (grandiozite) erkek mani olgularında daha sık izlenen bulgular iken, kadın mani olgularında duygusal oynaklık(labilite), anksiyete ve kendine olan ilgi ve bakımda artış daha çok görülür. Psikotik belirti gösteren kadınlarda manik

ataklar daha ağır seyreder ve daha sık olarak bu belirtiler karma ataklar sırasında ortaya çıkar.[28] Maninin şiddeti ve 12 haftanın sonunda düzelme oranları kadın ve erkekte benzer iken, 12 ayın sonunda iyileşme oranları kadın olgularda daha yüksek bulunmuştur.[29] Bir başka çalışmanın sonuçlarına göre ise, mani erkek olgularda daha kısa sürmekte ve tedaviye daha hızlı yanıt vermektedir.[30]

Ülkemizde yapılan bir çalışmada kadın bipolar bozukluk hastalarında psikotik belirtilerin erkeklere oranla daha sık olduğu belirtilmiştir.[31] Çalışmada literatürde sıklıkla bu iki grup arasında bir fark olmadığına vurgu yapılarak, bu farklılığın yapılan seçim ve hatırlama yanlılığından kaynaklandığı ileri sürülmüştür

Bipolar bozukluk olgularında cinsiyetler arasında bilişsel işlev farklılıklarını anlık bellek ve öğrenme, görsel uzaysal yetiler, dil, dikkat ve yakın bellek yönünden değerlendiren bir çalışmada, iki cinsiyette de anlık bellek ve öğrenme ve toplam puanda düşük puanlar alırken, kadın olguların şekil kopyalama performansı erkeklere göre daha iyi bulunmuştur.[32] Başka bir çalışmada tüm psikolojik testlerde kadın bipolar bozukluk olguları erkeklere göre daha yüksek puanlar almışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, bilişsel işlevsellik her iki cinsiyette sosyal işlevsellikle doğrusal bir ilişki içerisindeydi.[33] Carrus ve arkadaşları, anlık bellek, kodlama ve geri çağırma süreçleri yönünden erkek bipolar bozukluk olgularının kadınlara ve sağlıklı bireylere göre daha kötü performans sergilediklerini bildirmişlerdir.[34] Bilişsel işlevdeki bu bozulmanın işlevsellik ile ilişkisi erkek olgularda anlamlı bulunmuştur. Bipolar bozukluk olgularında cinsiyete bağlı farklılaşan bir diğer değişken duyuşsal motor kapılamanın göstergesi olan ön uyarı inhibisyonudur (PPI). PPI'nın erkek bipolar bozukluk olgularında azaldığı, kadın bipolar bozukluk olgularında ise artmış olduğu saptanmıştır.[35]

Eştanı

Anksiyete bozukluğu ve yeme bozukluğu eştanısı bipolar bozukluğu olan kadın olgularda erkeklere göre daha sıktır.[23,36] Alkol ve madde kullanım bozukluğu eştanısı kadın bipolar olgularda, bozukluğu olmayan kadınlardan daha sıktır.[37] Akarsu ve arkadaşları erkek bipolar hastalarda madde kötüye kullanım bozukluğu öyküsünün erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu saptamıştır.[31] Ülkemizde 125 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada erkek hastaların %11.2'sinde madde kötüye kullanım öyküsü saptanmışken kadınlarda bu oran %0'dı. Araştırmacılar bipolar bozukluk hastala-

rında madde kullanımının yüksek oranda olmasını, bu eylemin bipolar bozukluğun bir belirtisi olması, self medikasyon amaçlı ortaya çıkması, bipolar bozukluğa bizzat kendisinin yol açması, bipolar bozukluk ile madde kullanım bozukluğu risk faktörlerinin benzer olması gibi varsayımlarla açıklamay çalışmışlardır. Bunun dışında dürtü kontrol bozukluğu eştanısı ise her iki cinsiyette benzer oranlardadır.

Başta borderline kişilik bozukluğu olmak üzere eksen II eştanısı bipolar kadın hastalarda, erkeklere göre daha sık görülür.[24] Tersten bakıldığında borderline kişilik bozukluğu olgularında en sık konulan eksen I tanısı, kadın olgularda duygudurum bozuklukları iken erkeklerde madde kullanım bozuklukları, en sık eksen II tanısı kadın olgularda bağımlı, erkek olgularda antisosyal kişilik bozukluğu tanısıdır.[38]

Ayırıcı Tanı

Bipolar bozukluk bir kısım kadında doğumdan sonra başlar.[39] Bu dönemde bipolar bozukluğu olan kadınların neredeyse yarısı yanlış olarak unipolar depresyon tanısı almaktadır. Hipomaninin yanında en sık yanlış tanı alan atak dönemi karma ataktır. Bu durum uygun farmakolojik tedaviyi geciktirdiği gibi, uygulanan antidepresan kullanımı varolan dönemi kötüleştirmekte, manik kayma ya da karma atak gelişmesine neden olmaktadır.

Klinik Gidiş

Depresif ataklar kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Bipolar bozukluğun kadınlarda öne çıkan bu depresif kutbu, depresif ve siklotimik mizaç gibi mizaç özellikleri ile de ilişkilendirilmektedir.[40] Yaşam kalitesi ve işlevsellik kadın ve erkekler arasında depresif atakların süresine bağlı olarak değişim gösterir.[4] Genel işlevsellik bilişsel işlevsellikle de ilişkilidir. Erkeklerde hem bilişsel işlev daha kötü, hem genel işlevsellik ile bellek işlevlerindeki bozulma arasındaki ilişki daha güçlüdür.[34]

İlginç bir izlem çalışmasında 711 bipolar bozukluk hastası 7 yıl boyunca ortalama 13.2 kez değerlendirilmiştir.[41] Hastalar görüşmelerin %50'sinde, depresif, manik ya da hipomanik atak içinde olarak değerlendirilmiştir. Kadınlarda yüksek bulunan hızlı döngülülük ve anksiyete oranları, ayrı ayrı, yüksek depresif atak oranları ile ilişkili bulunmuştur. Çalışma yılı uzadıkça, ötimi oranlarında artış, depresif ve manik atak oranlarında azalma gözlenmiştir. İleriye dönük, 18 aylık bir izlem çalışmasında, düzelmeyi izleyen dönemde

yineleme için geçen zaman erkek bipolar bozukluk olgularında üç ay daha uzun bulunmuştur.[42]

Tedavi

Bipolar bozukluk tedavisi karmaşık ve her birey özelinde planlanması gereken bir tedavidir. Bipolar bozukluğu olan kadın hastaların tedavisi, gebelik ve doğum sonrası dönemlerin dışında, gebelik olasılığı yönünden de önem taşır.[4] Oral kontraseptiflerin kullanımı ise ilaç etkileşimlerinin yanı sıra, endokrin patoloji riskini arttırması yönünden de dikkatle izlenmesi gereken bir durumdur.

Kadın bipolar bozukluk hastalarının tedavi uyumu erkeklerle göre daha iyi olmakla birlikte, erken başlangıçlı ve yalnız yaşayan kadınlarda tedavi uyumu diğerlerinden daha kötüdür.[4] İçgörü ve duygudurum dalgalanmalarının sıklığı ve şiddeti kadınlarda tedavi uyumunu etkiler. Kadın bipolar hastalarında tedavi uyumu ve sosyal destek arasındaki ilişki, erkeklerde olduğundan daha güçlü bulunmuştur. Tedavi uyumu ve damgalanma arasındaki ilişki her iki cinsiyette benzerdir. Alkol ve madde kullanım bozukluğu erkeklerde tedavi uyumunu kadınlardan daha çok bozmaktadır.

Duygudurum dengeleyicilere yanıtın cinsiyetler arasında farklılık gösterdiğine ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır.[43] Kadın hastalar başta kilo alımı olmak üzere yan etki ile daha az karşılaşmak istemektedir. Buna karşılık kilo alımı kadınlarda erkeklerde olduğundan daha sık izlenmektedir. Doğal ve kesitsel değerlendirme sunan bir çalışmada, yaş, eğitim düzeyi, ilaca bağlı kilo alımı, beden kitle indeksi (BMI), sigara kullanımı, etnik köken, hastalık süresi ve şiddeti yönünden benzer olan kadın ve erkek bipolar bozukluk olguları karşılaştırıldığında, yüksek total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid ve trigliserid/HDL oranları erkek olgular arasında daha sık bulunmuştur.[44] Bipolar depresif kadınlarda elektrokonvulzif terapi (EKT) kararı verilene dek daha az sayıda ilaçla tedavi seçeneği denenmektedir.[45] EKT kadın şizofreni olgularında erkeklere göre daha yüksek yanıt oranlarına sahip iken, bipolar bozukluk tanılı olgularla ilgili böyle bir bilgi bulunmamaktadır.[46]

Sonuç

Bipolar bozuklukta kadın cinsiyetine özgü farklar gebelik ve gebelik sonrası dönem dışında da mevcuttur. Sözkonusu farklılıklar bipolar kadın olgularda hastalığın klinik görünüm ve gidişine etki ettiği gibi tedavide de dikkat edilmesi gereken noktaları içermektedir. Bu farklılıkları içeren klinik ve tedavi

yaklaşımlarının biçimlendirmesi bireye özgü tedaviye önemli katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6(5):421-425.
2. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160:883-889.
3. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Jaffe H, Kim DR et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord* 2005; 7:465-470.
4. Vega P, Barbeito S, Azua SR, Cengotitabengoa MM, Ortega IG, Saenz M et al. Bipolar disorder differences between genders: special considerations for women. *Womens Health (Long Engl)* 2011; 7:663-674.
5. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, Fearon P, Jones P B, van Os J et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry* 2005; 162:257-262.
6. Benazzi F. Gender differences in bipolar-II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256:67-71.
7. Brand S, Angst J, Holsboer-Trachsler E. Is the increase of hypomanic stages during adolescence related to gender and developmental tasks? *World J Biol Psychiatry* 2010; 11:594-602.
8. Miettunen J, Veijola J, Freimer N, Lichtermann D, Peltonen L, Paunio T et al. Data on schizotypy and affective scales are gender and education dependent-study in the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Psychiatry Res* 2010; 178:408-413.
9. Lieberman DZ, Massey SH, Goodwin FK. The role of gender in single vs married individuals with bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2010; 51:380-385.
10. Currier D, Mann MJ, Oquendo MA, Galfalvy H, Mann JJ. Sex differences in the familial transmission of mood disorders. *J Affect Disord* 2006; 95:51-60.
11. Taylor MA, Abrams R. Gender differences in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1981; 3:261-271
12. Goldstein JM, Faraone SV, Chen WJ, Tsuang MT. The role of gender in understanding the familial transmission of schizoaffective disorder. *Br J Psychiatry* 1993; 163:763-768.
13. Yüncü Z, Kesebir S, Akdeniz F, Vahip S. Anticipation in bipolar disorder: a comparison between two generations. *Turk Psikiyatri Derg* 2008; 19:349-357.
14. Rucci P, Nimgaonkar VL, Mansour H, Miniati M, Masala I, Fagiolini A et al. Gender moderates the relationship between mania spectrum and serotonin transporter polymorphisms in depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150:907-913.

15. Ohadi M, Keikhaee MR, Javanbakht A, Sargozaee MR, Robabeh M, Najmabadi M. Gender dimorphism in the DAT1-67 T-allele homozygosity and predisposition to bipolar disorder. *Brain Res* 2007; 1144:142-145.
16. Mackey CE, Roddick E, Barrick TR, Lloyd A, Roberts N, Crow TJ et al. Sex dependence of brain size and shape in bipolar disorder: an exploratory study. *Bipolar Disord* 2010; 12:306-311.
17. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. The effects of gender on grey matter abnormalities in major psychoses: a comparative voxelwise meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2011; 11:1-13.
18. Almeida JR, Akkal D, Hassel S, Travis MJ, Banihashami L, Kerr N et al. Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder. significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Res* 2009; 171:54-68.
19. Steen NE, Lorentzen S, Barrett EA, Lagerberg TV, Hope S, Larsson S et al. Sex-specific cortisol levels in bipolar disorder and schizophrenia during mental challenge-relationship to clinical characteristics and medication. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:1100-1107.
20. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:393-396
21. Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26:595-620.
22. Kessing LV. Gender differences in subtypes of late-onset depression and mania. *Int Psychogeriatr* 2006; 18:727-738.
23. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE et al. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord* 2005; 7:119-125.
24. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord* 2011; 133:443-449.
25. Benazzi F. Gender differences in bipolar II and unipolar depressed outpatients: a 557-case study. *Am Clin Psychiatry* 1999; 11:55-59.
26. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord* 2004; 6:2-13.
27. Bhattacharya A, Khes CR, Munda SK, Bakhla AK, Praharaj SK, Kumar M. Sex difference in symptomatology of manic episode. *Compr Psychiatry* 2011; 52:288-292.
28. Braunig P, Sarkar R, Effenberger S, Shoofs N, Krüger S. Gender differences in psychotic bipolar mania. *Gen Med* 2009; 6:356-361.
29. Miquel L, Usall J, Reed C, Bertsch J, Vieta E, Gonzalez-Pinto A et al. Gender differences in outcomes of acute mania: a 12-month follow-up study. *Arch Womens Ment Health* 2011; 14:107-113
30. Kumar R, Sinha BN, Chakrabarti N, Baruah S, Sinha VK. Gender differences in resolution of mania. *Indian J Psychiatry* 2000; 42:198-202.

31. Akarsu S, Erdem M, Bolu A, Günay H, Garip B, Ak M et al. Bipolar bozuklukta cinsiyete göre klinik ve sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2012; 54:279-283.
32. Gogos A, Joshua N, Rossell SL. Use of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) to investigate group and gender differences in schizophrenia and bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44:220-229.
33. Vaskinn A, Sundet K, Simonsen C, Hellvin T, Melle I, Andreassen OA et al. Sex differences in neuropsychological performance and social functioning in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychology* 2011; 25:499-510.
34. Carrus D, Christodoulou T, Hadjulis M, Haldane M, Galea A, Koukopoulos A et al. Gender differences in immediate memory in bipolar disorder. *Psychol Med* 2010; 40:1349-1355.
35. Gogos A, van den Buuse M, Rossell S. Gender differences in prepulse inhibition(PPI) in bipolar disorder: men have reduced PPI, women have increased PPI. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12(9):1249-1259.
36. Benedetti A, Fagiolini A, Casamassima F, Mian MS, Adamovit A, Musetti M et al. Gender differences in bipolar disorder type 1: a 48-week prospective follow-up of 72 patients treated in an Italian tertiary care center. *J Nerv Ment Dis*, 2007; 195:93-96.
37. Diflorio A, Jones I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22:437-452.
38. Tadic A, Wagner S, Hoch J, Başkaya Ö, von Cube R, Skaletz C et al. Gender differences in axis I and axis II comorbidity in patients with borderline personality disorder. *Psychopathology* 2009; 42:257-263.
39. Barnes C, Mitchell P. Considerations in the management of bipolar disorder in women. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39(8):662-673.
40. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996; 153:163-173.
41. Altshuler LL, Kupka RW, Hellemann G, Frye MA, Sugar CA, McElroy SL et al. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network. *Am J Psychiatry* 2010; 167:708-715.
42. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppamaki S, Isometsa E. Gender differences in bipolar disorder type I and II. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120:464-473.
43. Kriegshauser K, Sajatovic M, Jenkins JH, Cassidy KA, Muzina D, Fattal O et al. Gender differences in subjective experience and treatment of bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 2010; 198:370-372.
44. Vemuri M, Kenna HA, Wang PW, Ketter TA, Rasgon NL. Gender-specific lipid profiles in patients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2011; 45:1036-1041.
45. Bloch Y, Ratzoni G, Sobol D, Mendlovic S, Gal G, Levkovitz Y. Gender differences in electroconvulsive therapy: a retrospective chart review. *J Affect Disord* 2005; 84:99-102.

46. Erođlu MZ, İbay E, Tamam L. Bir üniversite hastanesi psikiyatri kliniğinde elektrokonvülfif tedavi uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri. Dicle Tıp Dergisi 2012; 39:371-376.

Sermin Kesebir, Doç. Dr., Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, İstanbul; **Leman İnanç**, Dr., Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, İstanbul; **ığdem Hazal Bezzin**, Dr., Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, İstanbul; **Fatma Cengiz**, Dr., Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, İstanbul.

Yazışma Adresi/Correspondence: Sermin Kesebir, Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Turkey. E-mail: serminkesebir@hotmail.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar atışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol5/no2/

Çevrimiçi yayım / Published online 24 řubat/February 24, 2013; doi:10.5455/cap.20130514
