



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK 1 TANILI HASTALAR VE SAĞLIKLI
BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA BİYOLOJİK RİTİM VE
PSİKOSOSYAL İŞLEVSELLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ece ÇULHACI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK 1 TANILI HASTALAR VE SAĞLIKLI
BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA BİYOLOJİK RİTİM VE
PSİKOSOSYAL İŞLEVSELLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ece ÇULHACI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Aytül KARABEKİROĞLU

SAMSUN-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince akademik ve klinik deneyimleri sayesinde ilerlediğim, kendilerinden çok şey öğrendiğim, desteklerini her zaman hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Ömer BÖKE, Prof. Dr. Ahmet Rifat ŞAHİN, Prof. Dr. Hatice GÜZ, Prof. Dr. Gökhan SARISOY ve Doç. Dr. Selçuk ÖZDİN'e,

Tez sürecimde ve asistanlık eğitimimde yakınlığını, hoşgörüsünü ve desteğini her zaman hissettiğim, kendisinden çok şey öğrendiğim ve öğrencisi olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Aytül KARABEKİROĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, keyifle hatırlayacağım anılar biriktirmemi sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma,

Samsun'daki en büyük şansım olarak gördüğüm biricik dostlarıma,

Nöroloji, Çocuk Psikiyatrisi ve AMATEM rotasyonlarım esnasında bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli psikiyatri kliniği hemşireleri, personelleri ve psikologlarına,

Tez yazım sürecimde pek çok konuda fikir aldığım ve istatistik alanındaki bilgi birikimi ile yol gösterici olan Doç. Dr. Miraç Barış USTA'ya,

Evlatları olmaktan gurur duyduğum, her koşulda yanımda olan sevgili annem Sevim ÇULHACI, sevgili babam İbrahim ÇULHACI'ya ve değerli meslektaşım, biricik kardeşim Yusuf ÇULHACI'ya,

Hayatıma girdiği andan itibaren sevgisi, ilgisi ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Burak TURAN'a,

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Ece ÇULHACI

Ağustos 2022, Samsun

BEYAN

“Bipolar Bozukluk 1 Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Birinci Derece Yakınlarında Biyolojik Ritim ve Psikososyal İşlevsellik Arasındaki İlişki” başlıklı tez çalışmasının bana ait orijinal bir çalışma olduğunu, başka bir çalışmanın kopya edilmediğini, tezimin planlanması ve başlangıcından itibaren, yazımı da dahil olmak üzere tüm safhalarında etik dışı bir davranışta bulunmadığımı, çalışmamdaki verileri etik değerler çerçevesinde analiz ettiğimi, analiz sonuçlarımın yorumlanması amacıyla destek aldığım bütün kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezimin çalışılması ve yazılması süresince patent ve telif haklarını ihlal edici hiçbir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ece ÇULHACI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada BB-1 tanılı hastalar, sağlıklı birinci derece yakınları ve kontrol grubu arasında, biyolojik ritimdeki bozulma ile psikososyal işlevsellik arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 64 BB hastası, hastaların 64 sağlıklı birinci derece yakını ve 64 sağlıklı kontrolden oluşan kesitsel bir araştırmadır. Hasta grubuna; Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG), Sabahçıl Akşamcıl Anketi (SAA), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ); sağlıklı birinci derece yakınlarla ve sağlıklı gönüllülere ise BRDG, SAA ve KİDÖ uygulanmıştır.

Bulgular: Araştırmamızda BB hastalarının BRDG toplam ölçek puanlarının kontrol gruplarından daha yüksek olduğu, yani BB hastalarının kontrol grubuna göre biyolojik ritimlerinin daha bozuk olduğu görülmüştür. Gruplar arasında kronotipler karşılaştırıldığında BB grubunun, hasta yakını ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranda sabah tipi (%39,1) ve akşam tipi (%31,3) kronotip özellikleri gösterdiği ve daha düşük oranda ara tipi (%29,7) kronotip özellikleri gösterdiği tespit edilmiştir. Hasta grubunda kronotipler arasında biyolojik ritim düzensizliği karşılaştırıldığında, akşam kronotipine sahip bireylerin BRDG toplam puanları daha yüksek saptanmış olduğu, yani akşam kronotipli bireylerin biyolojik ritimlerinin daha bozuk olduğu saptanmıştır. Hasta grubumuzda kronotipler arası işlevsellik düzeyi karşılaştırıldığında, toplam işlevsellikte akşam tipinde, ara tipe oranla daha yüksek oranda işlevsellikte bozulma olduğu görülmüştür. Hasta grubumuzda işlevsellik ile biyolojik ritim düzensizliğinin ilişkisi incelendiğinde, toplam düzensizlik ile toplam işlevsellikte bozulma arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Bipolar bozukluk hasta yakını grubunda kronotipler arası işlevsellik düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Hasta grubunda biyolojik ritim düzensizliğine etki eden sosyodemografik ve klinik özellikler lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiş; analiz sonucunda biyolojik ritim bozukluğunun olmasının hastalığın tam yatışma göstermemesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Araştırmamız, BB hastalarında biyolojik ritim düzensizliği ile psikososyal işlevsellik arasındaki ilişki ile ilgili değerli bilgiler sunmaktadır. Araştırma verileri ışığında, BB hastalarında tespit edilen biyolojik ritim düzensizliğinin, düşük

psikososyal işlevselliğin bağımsız bir öngörücüsü olabileceğini düşündürmektedir. Araştırmamız sirkadiyen ritim stabilitesini hedefleyen terapötik müdahalelerin, BB'un akut ve uzun vadeli yönetiminde önemli bir yere sahip olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, biyolojik ritim, psikososyal işlevsellik, kronotip



ABSTRACT

Aim: In this study, it is aimed to examine the relationship between the deterioration of biological rhythm and psychosocial functionality among patients with Bipolar Disorder-1, their healthy first-degree relatives, and the control group.

Materials and Methods: This is a cross-sectional study consisting of 64 BD patients, 64 healthy first-degree relatives and 64 healthy controls. Sociodemographic and clinic information form, Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRĪAN), Morning-Evening Questionnaire (MEQ), Functioning Assessment Short Test (FAST), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and Young Mania Rating Scale (YMRS) were applied to the BB group. Sociodemographic information form, BRĪAN, MEQ and FAST were applied to the healthy control group.

Results: In our study, it was observed that the BRĪAN total scale scores of the BD patients were higher than the control groups, that is, the biological rhythms of the BD patients were more disturbed than the control group. When the chronotypes were compared between the groups, the BD group showed a higher rate of morning type (39.1%) and evening type (31.3%) chronotype features and a lower rate of intermediate type (29.7%) than the patient relatives and healthy controls. When the biological rhythm irregularity was compared between the chronotypes in the patient group, it was determined that the BRĪAN total scores of the individuals with the evening chronotype were higher, that is, the biological rhythms of the individuals with the evening chronotype were found to be more disturbed. When the functionality between chronotypes was compared in our patient group, it was observed that there was a higher rate of impairment in total functionality in the evening type than in the intermediate type. When the relationship between functionality and biological rhythm irregularity was examined in our patient group, it was observed that there was a relationship between total disorder and total impairment in functionality. When the functionality between chronotypes was compared in the relatives of patients with bipolar disorder, no statistically significant difference was found between the groups. Sociodemographic and clinical features affecting biological rhythm irregularity in the patient group were evaluated by linear regression analysis; As a result of the analysis, it was determined that the presence of a biological rhythm disorder was associated with the lack of complete remission of the disease.

Discussion: Our research provides valuable information about the relationship between biological irregularity and psychosocial functioning in BD patients. In the light of the research data, it suggests that the biological rhythm irregularity detected in BD patients may be an independent predictor of low psychosocial functionality. Our research supports that therapeutic interventions targeting circadian rhythm stability have an important place in the acute and long-term management of BD.

Keywords: Bipolar disorder, biological rhythm, psychosocial functionality, chronotype



KISALTMALAR DİZİNİ

BB : Bipolar Bozukluk

BRDG : Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)

HDDÖ : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HPA : Hipotalamik-pituiter-adrenal

ICD : International Classification of Disease

KİDÖ : Kısa İşlevsellik Derecelendirme Ölçeği

SAA : Sabahçıl Akşamcıl Anketi

SKN : Suprakiazmatik Nükleus

YMDÖ : Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Gruplar arasında sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

Tablo 2. Bipolar bozukluk grubunun klinik özellikleri

Tablo 3. Gruplar arasında biyolojik ritim düzensizliğinin karşılaştırılması

Tablo 4. Gruplar arasında kronotiplerin karşılaştırılması

Tablo 5. Bipolar bozukluk grubunda kronotipler arasında biyolojik ritim düzensizliğinin karşılaştırılması

Tablo 6. Bipolar Bozukluk grubunda kronotipler arasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 7. Bipolar bozukluk grubunda Kronotipler arasında işlevsellik düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Bipolar bozukluk grubunda işlevsellik ile biyolojik ritim düzensizliğinin ilişkisi

Tablo 9. Bipolar bozukluk hasta yakını grubunda işlevsellik ile biyolojik ritim düzensizliğinin ilişkisi

Tablo 10. Kontrol grubunda işlevsellik ile biyolojik ritim düzensizliğinin ilişkisi

Tablo 11. Bipolar bozukluk hasta yakını grubunda Kronotipler arasında işlevsellik düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 12. Kontrol grubunda Kronotipler arasında işlevsellik düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Bipolar bozukluk grubunda biyolojik ritim düzensizliğine etki eden sosyodemografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Memelilerde moleküler saat

Şekil 2. Sirkadiyen ritim değişiklikleri ile duygudurum epizotları arasındaki ilişki



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
BEYAN.....	İİ
ÖZET.....	İİİ
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR DİZİNİ.....	Vİİ
TABLolar DİZİNİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	İX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1. Çalışmanın Amacı.....	2
1.2. Çalışmanın Hipotezleri.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Bipolar Bozukluk.....	4
2.1.1. Bipolar Bozukluk Tanım.....	4
2.1.2. Bipolar Bozukluk Tarihiçesi.....	4
2.1.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi.....	5
2.1.4. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi.....	6
2.1.5. Bipolar Bozuklukta Tanı ve Sınıflama.....	8
2.1.6. Bipolar Bozukluk Klinik Özellikler ve Hastalık Seyri.....	9
2.1.7. Bipolar Bozukluk ve İşlevsellik.....	11
2.2. Biyolojik Ritim.....	12
2.2.1. Sirkadiyen Ritim.....	12
2.2.2. Kronobiyoloji.....	15
2.2.3. Kronotip ve Psikopatoloji.....	19
2.2.4. Sirkadiyen Ritim ve Bipolar Bozukluk.....	21
2.2.5. Bipolar Bozukluğun Klinik Seyri Sırasında Sirkadiyen Ritmin Önemi.....	23
2.3. Endofenotip.....	24
2.3.1. Bipolar Bozuklukta Endofenotip Yaklaşımı.....	25
3. YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışmanın Deseni ve Katılımcılar.....	27
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	27
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	28
3.2. Veri Toplama Araçları.....	28
3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	28
3.2.2. Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG).....	29
3.2.3. Sabahçıl-Akşamcıl Anketi (SAA).....	29
3.2.4. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ).....	30
3.2.5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ).....	30
3.2.6. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ).....	30
3.3. İstatistiksel Analiz:.....	31
3.3.1. Örneklem Büyüklüğü.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	42

5.1. Sosyodemografik Veriler	42
5.2. Klinik Veriler	42
5.3. Grupların Biyolojik Ritim Düzensizliği Açısından Karşılaştırılması.....	43
5.4. Grupların Kronotipler Açısından Karşılaştırılması.....	45
5.5. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Kronotipler İle Biyolojik Ritim Düzensizliği Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	46
5.6. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Kronotipler Arasında Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	46
5.7. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Kronotipler İle İşlevsellik Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	48
5.8. İşlevsellikte Bozulma İle Biyolojik Ritim Düzensizliği Arasındaki İlişki	49
5.9. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Sağlıklı Birinci Derece Yakınlarında Kronotipler Arasında İşlevsellik Düzeylerinin Karşılaştırılması	51
5.10. Kontrol Grubunda Kronotipler Arasında İşlevsellik Düzeylerinin Karşılaştırılması	51
5.11. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Biyolojik Ritim Düzensizliğinin Belirleyicileri	52
6. KISITLILIK VE GÜÇLÜLÜK.....	54
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
8. KAYNAKLAR.....	56
9. EKLER.....	71
EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU	71
EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	72
EK-3: SOSYADEMOGRAFIK VE KLİNİK VERİ FORMU	76
EK-4: BİYOLOJİK RİTİM DEĞERLENDİRME GÖRÜŞMESİ	79
EK-5: SABAHÇIL-AKŞAMCIL ANKETİ	82
EK-6: KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	87
EK-7: HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ.....	88
EK-8: YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	91
EK-9: TURNİTİN ORJİNALLİK RAPORU	93

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BB) tekrarlayan manik, hipomanik ve depresif dönemlerle karakterize, kronik gidişli bir duygudurum bozukluğudur (1). Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkilemekte ve yeti yitiminin önde gelen nedenlerinden biri olarak görülmektedir (2). Hastalığın bilişsel ve işlevsel bozulmaya, yaşam kalitesinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (3). Hızlı döngülülük, madde kullanım bozukluğu ek tanısı, eşik altı depresif belirtiler ve nörobilişsel bozulmalar işlevselliği etkileyen önemli etmenlerdendir (4, 5). Bununla beraber, işlevsel bozulmanın öngörücüleri konusunda halen bilgi eksikliği mevcuttur (6).

BB tanılı hastaların birinci derece yakınlarında, BB gelişme riskinin toplum geneline göre daha yüksek oranda olduğu bilinmektedir (7). BB için iyi tanımlanmış, hastalık ile ilişkili biyolojik belirteçlerin tespiti, bu risk grupları için müdahale stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

İnsanlarda uyku-uyanıklık döngüsü, hormon seviyeleri, vücut ısısı, duygulanım ve bilişsel fonksiyonlar sirkadiyen ritim olarak adlandırılan, yaklaşık 24 saatlik bir ritme sahiptir ve ön hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdekte (SKN) yer alan merkezi bir saat tarafından düzenlenir (8, 9). SKN, kendi kendine yaklaşık 24 saatlik ritim düzenlerken, çevresel ipuçları tarafından da senkronize edilir (10). Sirkadiyen ritmi etkileyen çevresel uyaranların tamamı ritim verici anlamına gelen 'zeitgeber' terimi ile adlandırılmaktadır (11). En güçlü zeitgeber ışıktır (12). Bunun yanında günlük aktiviteler, yemek saatleri ve sosyal faaliyetler de biyolojik saatin ayarlanmasına katkıda bulunmakta ve 'sosyal zeitgeber' olarak adlandırılmaktadır (11).

Endojen sirkadiyen ritmin zamanlamasına bağlı olarak, bireylerin tercih ettikleri aktivite ve uyku zamanlarının farklılık göstermesi kronotip (sirkadiyen tercih) kavramıyla açıklanmaktadır (13). Ötimik bipolar hastalarının sağlıklı bireylere göre akşamcıl kronotipi gösterme olasılığının daha yüksek olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (14).

Sirkadiyen ritim düzensizliğinin BB patofizyolojisinde merkezi bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (15). BB patofizyolojisinde; hem merkezi saat olan SKN'deki endojen anormallikler hem de sirkadiyen ritimlerin fiziksel ve sosyal ipuçlarıyla dışsal olarak düzenlenmesindeki bozukluklar yer alır (16).

Yapılan çalışmalar, uyku ve sirkadiyen ritim bozukluklarının BB klinik seyri üzerinde etkili olduğunu ve sirkadiyen ritim bozukluklarının duygudurum

epizotlarının ilk başlangıcını tetikleyebileceğini göstermektedir (17). Sirkadiyen ritim bozukluğunun, nüksü tetikleyebileceği ve hastalığın seyri sırasında, uyku ve sirkadiyen ritim bozukluğunun duygudurum değişikliklerinden önce ortaya çıkma olasılığının yüksek olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur (18).

Yapılan pek çok çalışmada, BB hastalarında biyolojik ritimle ilişkili genlerde polimorfizm saptanmış olup, bu durum biyolojik ritim düzensizliğinin ailesel özellik gösterebileceğini düşündürmüştür (19). BB için risk altındaki kişilerde biyolojik ritim bozukluğu tespit eden çalışmalar mevcut olup bu kişilerde biyolojik ritim düzensizliklerine karşı artmış bir hassasiyet saptanmıştır (20, 21)

Biyolojik ritim bozukluğunun remisyon dönemlerinde de saptanmasına ek olarak, hastaların sağlıklı akrabalarında da bulunması, bu durumun BB için bir endofenotip adayı olabileceğini gündeme getirmiştir (20).

Literatür incelendiğinde, BB tanılı hastalarda, biyolojik ritim düzensizliği ile psikososyal işlevsellikte bozulma arasında ilişki olduğunu tespit eden çalışmalar olmakla beraber, bu alanda literatürde yeterli veri olmadığı saptanmıştır (22). Ayrıca, kronotip ile işlevsellik arasındaki ilişkinin incelendiği az sayıda çalışma mevcut olup, akşam kronotipinin daha kötü işlevsellikle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (23). Çalışmamız sonucunda, biyolojik ritim bozukluğu ile psikososyal işlevsellik arasındaki ilişkinin ortaya konulması, hastalık patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlamanın yanında, tedavi yaklaşımları konusunda da yol gösterici olabilir.

1.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada BB-1 tanılı hastalar, sağlıklı birinci derece yakınları ve kontrol grubu arasında, biyolojik ritimdeki bozulma ile psikososyal işlevsellik arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmaktadır.

1.2. Çalışmanın Hipotezleri

1) BB-1 tanılı hastalarda ve hasta yakınlarında biyolojik ritim bozukluğu sağlıklı kontrollerden daha fazla görülür.

2) BB-1 tanılı hastalarda, biyolojik ritimdeki bozulmanın şiddeti epizot sayısı, hastaneye yatış sayısı, hastalık süresi gibi klinik değişkenler ile pozitif yönde ilişkilidir.

3) BB-1 tanılı hastalar ve sağlıklı birinci derece yakınlarında, akşamcıl kronotip daha sık görülmekte ve psikososyal işlevselliği olumsuz yönde etkilemektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Bipolar Bozukluk Tanım

BB belirli bir düzen olmaksızın tekrar eden, manik, hipomanik ve depresif dönemler ile karakterize, ataklar arasında tam ya da tama yakın iyileşme dönemlerinin olduğu, sosyal ya da mesleki işlevsellik kaybına yol açabilen, kronik gidişli bir duygudurum bozukluğudur (24). Duygudurum atakları arasındaki dönemlerde de duyguyu düzenleme güçlüğü, uyku ve sirkadiyen ritimde bozulmalar ve bilişsel bozukluklar görülebilir (25).

2.1.2. Bipolar Bozukluk Tarihçesi

Duygudurum değişiklikleri çok eski çağlardan beri, dikkat çekici bir konu olup, günümüze kadar çeşitli şekillerde tanımlanmaya çalışılmıştır. Mani ve melankoli terimleri, ilk olarak Hipokrat tarafından MÖ 5. yüzyılda tanımlanmıştır. Yunan hekimi Kapodokyalı Aretaeus, MS 1. yüzyılda bu iki terim arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışmış, mani ve melankolinin aynı hastalığın parçaları olduğunu vurgulamıştır (26).

Jean Pierre Falret 1851 senesinde, mani ve depresyonun diğer akıl hastalıklarından farklı olarak, döngüsel bir seyir izlediğini ve arada tam iyilik hali dönemlerinin olduğunu belirtmiştir ve bu durumu ‘folie circulaire’ (döngüsel ruh hastalığı) olarak tanımlamıştır. Jules Baillarger ise 1854 yılında, aynı durum için ‘folie a double forme’ (çifte biçimli ruh hastalığı) terimini kullanmış ve hastalık seyrindeki iyilik dönemlerini göz ardı ederek tanımlamaya dahil etmemiştir (26).

Kraepelin 19. yüzyılda psikozları ‘demantia preacox’ ve ‘manik depresif delilik’ olarak ikiye ayırmış ve bu hastalığın manik, depresif, karma, psikotik dönemler içeren geniş bir yelpazede yer aldığını belirtmiş, hastalığın seyrini ayrıntılı bir şekilde açıklamıştır (27).

Bleuler 1930’larda ilk kez, manik ve depresif belirtiler için ‘affektif bozukluklar’ terimini kullanmıştır (28). Leonhard 1959 yılında, hastalığı ‘bipolar bozukluk’ ve ‘monopolar bozukluk’ olarak ikiye ayırmış ve yeni bir sınıflandırma önerisinde bulunmuştur. Mani ve depresif dönemlerle giden durumu ‘bipolar bozukluk’, sadece mani ya da sadece depresyon dönemlerinin olduğu durumu ise ‘monopolar bozukluk’

olarak adlandırmıştır (29). Dunner 1976 yılında depresyon ve hipomani dönemlerini yaşayan hastalar için bipolar II tanımını yapmış ve hastalığı bipolar I ve bipolar II olarak ikiye ayırmayı önermiştir (26).

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1952 yılında geliştirilen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-I (DSM-I)'de ilk olarak 'manik depresif reaksiyon' tanımı kullanılmıştır. DSM-II'de 'manik depresif hastalık' olarak adlandırılmış olup; 1980 yılında DSM- III'ün yayımlanmasıyla 'Affektif Bozukluklar' tanımı kabul edilmiş ve majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk iki farklı hastalık olarak sınıflandırma sistemine girmiştir (30, 31). DSM III-R'de 'Affektif Bozukluklar' terimi değiştirilerek 'Duygudurum Bozuklukları' tanımı kullanılmıştır. DSM-IV ile birlikte 'Bipolar Bozukluklar'; Bipolar Bozukluk Tip 1, Bipolar Bozukluk Tip 2, Siklotimi ve Başka Türü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk olmak üzere dört alt gruba ayrılmıştır (32). DSM-IV TR'de madde kullanımına bağlı Bipolar Bozukluk ve genel tıbbi duruma bağlı Bipolar Bozukluk alt tanıları da sınıflandırma sistemine eklenmiştir. DSM-IV'e kadar tek başlık altında yer alan depresif ve bipolar bozukluk grupları, DSM-5 ile birlikte 'Bipolar Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar' ve 'Depresif Bozukluklar' olarak iki ana grup olarak sınıflandırılmıştır (33).

2.1.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmalar, BB'un genel popülasyonda yaşam boyu yaygınlığını yaklaşık %1 olarak tespit etmişlerdir (34). 2011 yılında yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, yaşam boyu prevalans BB 1 için %0,6, BB 2 için %0,4, eşik altı belirtiler gösteren BB için %1,4, bozukluk bir spektrum olarak ele alındığında ise %2,4 bulunmuştur (35). 2017 yılında ABD'de yayınlanan bir çalışmada, BB 1 için yaşam boyu prevalans %2.1, 12 aylık prevalans ise %1,5 olarak bulunmuştur (36). 2012 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada ise BB 1 yaşam boyu yaygınlığı %0.37 olarak tespit edilmiştir (37).

BB'nun çocuk ve ergenlerdeki yaşam boyu yaygınlığı %0,1'den %1,8'e kadar değişim göstermektedir (38). BB'un başlangıcı yaklaşık 20 yaş civarındadır ve erkeklerde kadınlardan yaklaşık 4-5 yıl önce başlamaktadır (39). BB belirtileri başladıktan genellikle 5 ila 10 yıl sonra tanı konulabilmektedir (40). Ayrıca komorbiditesi ve ilk epizodu depresif atak şeklinde olan hastalarda tanıya kadar geçen süre daha uzundur (41). Tedavi edilmemiş hastalık süresi, prognozu etkiler ve daha

uzun tedavi edilmemiş hastalık süresi, artan sayıda intihar girişimi ve daha uzun bir hastalık süreci ile ilişkilendirilmiştir (42). Bununla beraber, hastalığa neden olan patofizyolojik süreçlerin, ilk belirtiler ortaya çıkmadan çok daha önce başladığı düşünülmektedir (43).

BB kadın ve erkeklerde benzer oranda görülmekle beraber, hastalığın seyri sırasında cinsler arasında birtakım farklılıklar görülmektedir. Kadınlarda baskın olarak depresif epizotlar görülmekte, karma özellikli epizotlar daha sık olmakta ve sıklıkla anksiyete bozukluğu ve yeme bozukluğu komorbiditesine rastlanmakta iken; erkeklerde manik epizot baskın olup, alkol madde kullanım bozukluğu komorbiditesi daha sık görülmektedir (44). Ayrıca kadınlarda intihar girişimi ve ailede intihar öyküsü, erkeklerde ise ciddi intihar girişimi yaygınlığı daha yüksektir (45).

BB 1'in yaygınlığı erkeklerde ve kadınlarda benzerken, BB 2 kadınlarda daha sık görülmektedir (45). BB kırsal bölgelere oranla kentsel bölgelerde daha fazla görülmektedir (46).

2.1.4. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi

BB'un biyolojik ve psikososyal etkenlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.

BB'un kalıtım özellikleri, birden çok yatkınlık yaratan genin ve çevresel faktörlerin bir arada bulunduğu, komplike bir genetik geçişe uymaktadır (47). Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, genlerin BB etiyolojisinde güçlü bir şekilde rol aldığını desteklemektedir (7). Monozigot ikiz çalışmalarında, eş hastalanma oranı %40-70 arasındadır (48). Bu oranın %100'den düşük olması, etiyojinin sadece genlerle açıklanamayacağını göstermekte ve epigenetik faktörlere de dikkat çekmektedir. Epigenetik mekanizmalar, DNA metilasyonu ve kromatin yapısındaki değişiklikler vasıtasıyla, genomik DNA dizilimini değiştirmeden, gen ekspresyonundaki kalıtsal, ancak geri dönüşümlü değişikliklere yol açarlar. Yapılan epigenetik çalışmalarda BB olan ve olmayan monozigot ikizlerde DNA metilasyonunda farklılıklar tespit edilmiştir (49).

Birçok genetik çalışmanın sonuçları birbiri ile tutarlı çıkmasa da, BB riski ile en çok ilişkilendirilen genler CACNA1C (L tipi kalsiyum kanalının alfa alt ünitesini

kodlayan gen) ve ANK3 (Ankrin3) olarak tespit edilmiştir (50). Bu genler kalsiyum bağlayan proteinlerle ilişkilidir (51).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında; BB 1'in şizofreni ile, BB 2'nin ise majör depresif bozukluk ile yüksek oranda genetik ilişkili olduğu bulunmuştur (50). Ayrıca şizofreni ile yüksek genetik ilişkisi bulunan BB hastalarının, lityum tedavisine daha düşük yanıt verdiği görülmüştür (52).

BB etiolojisini aydınlatmaya yönelik nörobiyolojik çalışmalarda en fazla monoaminerjik sistem üzerinde durulmuştur. Serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik nörotransmitterlerin oluşturduğu monoaminerjik nörotransmitter sistemi; beynin limbik, striatal ve prefrontal kortikal bölgelerini etkilemekte ve BB'un pek çok klinik yansımasını meydana getirmektedir. Ancak herhangi tek bir nörotransmitter sisteminde belirgin bir dejenerasyon ya da işlev bozukluğu tanımlanamamıştır (53).

Son çalışmalarda monoaminerjik nörotransmitterlerin BB etiolojisinin temelinde yer almadığı; bu moleküllerdeki değişikliklerin, iyon kanallarındaki ya da gen ifadesindeki değişikliklerin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu değişikliklerin bir sonucu olarak da endokrin sistemde, sirkadiyen ritimde ve enerji metabolizmasında çeşitli dengesizlikler meydana gelmektedir (54).

Hücre içi sinyal iletimlerindeki bozulmaların da BB etiolojisinde yeri olduğu bilinmektedir. Lityum ve valproat gibi duygudurum dengeleyicilerinin, hücre içi sinyal iletimlerini düzenlemeleri ve hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimlerinin olmaması bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca tiroid ve steroid hormonları hücre içi sinyal iletimlerini düzenleyip, uzun dönem nöroplastisiteyi sağlarlar (53).

Hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) eksenini hiperaktivitesinin, BB hastalarında hem nörobiyolojik hem de klinik düzeyde stresin olumsuz etkilerine aracılık eden önemli bir patofizyolojik mekanizmayı temsil ettiği düşünülmektedir. HPA eksen hiperaktivitesinin özellikle manik dönemde belirgin olmakla beraber, remisyonunda da devam ettiği, hastalığın tekrarlama riski ve bilişsel bozulmayla ilişkili olduğu belirtilmektedir (55). BB hastalarının strese karşı dirençlerinin azaldığı, bu durumun hastalık ilerledikçe yeni duygudurum ataklarına karşı daha savunmasız olmalarına yol

açtığı, buna da hiperaktif HPA ekseninin neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hem BB hastalarında hem de sağlıklı birinci derece akrabalarında deksametazon supresyon testinde bozulma ve hiperkortizolemi tespit edilmiştir (56).

2.1.5. Bipolar Bozuklukta Tanı ve Sınıflama

2013 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM-5'te BB ile ilgili birtakım değişiklikler yapılmıştır. 'Duygudurum Bozukluğu' başlığının yerini; 'Bipolar ve İlişkili Bozukluklar' ve 'Depresyon Bozuklukları' adı altında iki ana başlık almıştır. 'Bipolar ve İlişkili Bozukluklar' başlığı altında Bipolar Bozukluk 1, Bipolar Bozukluk 2, Siklotimik Bozukluk, Madde veya İlacın Yol Açtığı Bipolar ve ilişkili Bozukluklar, Diğer Tıbbi Durumlara Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar, Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluklar, Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluklar bulunmaktadır. DSM-5'te BB 1 tanısı koyabilmek için, kişinin en az bir manik dönem geçirmesi gerekmekte iken, BB 2 tanısı koyabilmek için manik dönemin olmaması ve en az bir hipomanik dönemin bulunması gerekmektedir. Ayrıca BB 2 tanısı koyabilmek için BB 1'den farklı olarak en az bir depresif dönem bulunmalıdır. BB 1'de mani dönemini takiben, hastalığın seyri boyunca hipomani veya depresyon dönemleri görülebilir (57).

DSM-IV'ten DSM-5'e geçerken bipolar bozukluk tanımlamasında çeşitli farklılıklar olmuştur. DSM-5'te yer alan bipolar bozukluk majör depresif dönemi DSM-IV ile benzerdir. DSM-5'te yer alan karma belirtiler ise hem majör depresyon hem de mani dönemleri için belirleyici olarak bulunmaktadır. Mani ve hipomani dönemlerinin tanımlanmasında DSM-IV'teki çekirdek belirtiler, amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışı kapsayacak şekilde duygudurumun temel ölçütü genişletilmiştir. DSM-IV'te antidepresan kullanımına bağlı görülen manik dönem , bipolar bozukluk tanısı koymak için bir dışlama ölçütü iken, DSM-5 ile antidepresan tedavi kullanımını sırasında ortaya çıkan ve mevcut tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde görülen bir manik dönem, bipolar 1 bozukluk olarak değerlendirilmektedir (58).

ICD-11 (International Classification of Diseases) ile birlikte BB sınıflandırmasında bir takım değişiklikler yapılmıştır. İki uçlu bozukluk II, duygudurum gruplandırılmalarında ayrı bir tanı ögesi olarak yer almıştır. DSM-5'te olduğu gibi öznel enerji artışı hissi ve aktivite artışı mani tanısı koyabilmek için zorunlu koşul olarak

belirlenip, antidepresan kullanımı esnasında ortaya çıkan ve tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde manik ya da hipomanik semptomların varlığı mani/hipomani dönemi tanısı koyabilmek için yeterli kabul edilmiştir. DSM-5'in aksine ICD-11'de, karma dönem kategorisi halen bulunmaktadır (59).

2.1.6. Bipolar Bozukluk Klinik Özellikler ve Hastalık Seyri

BB yineleyen manik, hipomanik ve depresif dönemlerle karakterize, yeti yitimine neden olabilen, kronik seyirli bir hastalıktır. Hastalığın remisyon dönemlerinde tama yakın bir iyilik hali olabilmekle beraber, hastaların çoğunluğunda remisyon dönemlerinde de çeşitli rezidüel belirtiler devam edebilmektedir. Bilişsel işlevlerde bozukluklar, subsendromal depresif belirtiler, uyku bozuklukları, sirkadiyen ritim bozuklukları, duygu düzenleme bozuklukları ve cinsel işlev bozuklukları önde gelen rezidüel belirtilerdir ve bu belirtiler hastaların psikososyal işlevselliğindeki bozulmanın temel yordayıcıları arasında tanımlanmaktadır (60).

BB hastalarının yaklaşık yarısında, hastalık süreci depresif dönem ile başlamakta ve bu durum hastaların uzun süre depresif bozukluk tanısı ile takip edilmelerine ve tanısal gecikmeye neden olmaktadır (41). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, majör depresif bozukluk tanısı ile takip edilen hastaların %22,5'inin tanısının 12-18 yıllık takip süreci sonucunda BB olarak değiştiği ve tanı değişikliğinin, en sık ilk 5 yılda olduğu görülmüştür (61). Bu nedenle depresif bozukluk tanısı ile takip edilen hastaların klinik izlemlerinde bu açıdan dikkatli olmak gerekmektedir. Psikomotor yavaşlama ve hipersomni ile seyreden depresyonların BB'a işaret ettiği uzun yıllardır düşünülmektedir (62). Mitchell ve arkadaşları, BB'ü öngörmede etkili olan klinik özellikleri tanımlamışlardır. Bunlar psikomotor yavaşlama, zevk veren uyaranlara karşı tepkisiz kalma ve anhedoniye içeren melankolik belirtiler; duygudurumda tepkisellik, kurşun paralizisi ve hipersomniyi içeren atipik belirtiler; psikotik bulgular ve genç yaşta başlayan depresyonlardır (63). Ayrıca major depresif bozukluğun seyirinde ortaya çıkan karma belirtiler, tekrarlayıcı çökkünlükler ve ailede BB öyküsünün bulunması da BB'ü işaret eden belirleyicilerdendir (64). Öte yandan, antidepresan tedavi başlanan bir kişide disfori, anksiyete ve hızlı duygudurum değişikliklerinin olması durumunda, klinisyenler BB açısından dikkatli olmalıdır (65).

Hastalık seyri sırasında depresif dönemler manik dönemlere göre daha uzun sürmekte ve uzun süreli depresif dönemler kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (66). Ayrıca ileri yaş, erken başlangıç, ruhsal hastalık ek tanısının varlığı, ailede duygu dışavurumunun yüksek olması, rezidüel belirti varlığı, hızlı döngülülük, karma belirtilerin varlığı, ondan fazla manik dönem geçirilmesi, alkol madde kullanım bozukluğunun varlığı ve kişilik bozukluğu ek tanısının olması olumsuz prognostik faktörler olarak sıralanabilir (47).

Anksiyete bozuklukları, BB tanılı hastalara en sık eşlik eden psikiyatrik ek tanıdır (67). Diğer ek tanılar ise alkol-madde kullanım bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kişilik bozuklukları ve yeme bozukluklarıdır (68). Psikiyatrik ek tanıların varlığı hastalığın daha erken başlaması ve daha sık geçirilen hastalık dönemleri ile ilişkili bulunmuştur (69).

BB tanısı olan hastalar, genel popülasyona göre yaklaşık 20-30 kat daha fazla intihar riski altındadır (70). Yaklaşık üçte biri ile yarısı yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunmuş olur ve bu girişimlerin kabaca %15-20'si tamamlanır (71). Özellikle hastalığın başlangıcında ve ilk depresif dönemde intihar girişimleri daha fazla görülmektedir (72). Ayrıca hızlı döngülülük, karma belirtilerin varlığı, ailede intihar girişimi öyküsü, bekar olmak, 35 yaşından küçük ya da 75 yaşından büyük olmak, alkol madde kullanım bozukluğunun bulunması, çocukluk çağı travma öyküsü, anksiyete bozukluğu ek tanısının bulunması, sosyal desteğin zayıf olması ve tedavisiz geçirilen hastalık süresinin uzun olması da intihar girişimi riskini arttıran faktörlerdir (73).

BB hastalarında, beklenen yaşam süresi genel popülasyona göre yaklaşık 9-14 yıl daha kısa tespit edilmiştir (74). Mortaliteye neden olan risk faktörleri olarak kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalıkları, pnömoni, kanser gibi ek tıbbi hastalıkların varlığı ve intihar davranışları sıralanmaktadır (75). Hastalardaki tıbbi ek tanıların yüksek prevalansı, bu gruptaki bireylerin değerlendirilmesi ve izleminde daha bütüncül bir yaklaşımın gerekli olduğunun altını çizmektedir.

2.1.7. Bipolar Bozukluk ve İşlevsellik

İşlevsellik, eğitim alma ve çalışabilme, özerk davranabilme, kişiler arası ilişkiler geliştirebilme ve boş zamanlarda yaratıcı olabilme gibi hayatın farklı alanlarında kişinin devam edebilme becerisi olarak tanımlanabilir (76). BB ailevi, mesleki ve sosyal alanlarda işlevselliğin belirgin derecede bozulduğu bir duygudurum bozukluğudur (29). İlk manik epizoddan sonra bile, bir senelik takipte üç hastadan sadece birinin eski psikososyal işlevselliğini geri kazandığı bilinmektedir (77).

BB tanılı hastaların incelendiği bir çalışmada, hastaların sadece %18'i mesleki işlevsellikte kayıp yaşamadığını belirtmekte iken, hastaların %62'si orta, belirgin ya da şiddetli derecede mesleki işlevsellik kaybı yaşadıklarını bildirmişlerdir (78). Ek olarak katılımcıların yalnızca %25'i niteliklerine ve yeterliliklerine uygun işlerde çalıştıklarını belirtmişler; kalanı ise niteliklerinin altındaki işlerde çalıştıklarını, yarı zamanlı çalıştıklarını ya da çalışmadıklarını belirtmişlerdir (78). Ayrıca, remisyon dönemindeki BB tanılı hastalarda eşlik eden subsendromal depresif belirtiler, mesleki işlevsellikte daha fazla kayba yol açmaktadır (79).

Hastalarda mesleki işlevsellik kaybının yanında bilişsel, duygusal ve cinsel işlevsellikte, ailesel ve toplumsal ilişkilerde de zorluk yaşandığı saptanmıştır (80). Örneğin; genel popülasyona kıyasla BB tanılı hastalarda boşanma oranının üç kat daha yüksek olması, sosyal işlevsellikte de bozulma olduğunu düşündürmektedir (81).

Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ) kullanılarak yapılan bir çalışmada da, BB tanılı hasta grubu sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede, tüm işlevsellik alanlarında daha fazla bozulma göstermiştir (82).

BB tanılı hastaların önemli bir kısmında, atak dönemleri sonrası işlevsellik kaybı saptanmıştır (83). Klinik belirtilerin düzelmesi ile, hastanın işlevselliğinin düzelmesi arasında önemli bir fark olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda sendromal düzelmenin yanında işlevsel düzelmenin de önemine vurgu yapılmakta; BB'un toplumsal maliyetinin %79'unun hastane yatışı gibi doğrudan tedavi maliyetlerinin aksine mesleki işlevsellik kaybı ile ilişkili dolaylı maliyetlerden kaynaklandığı belirtilmektedir (84).

Hızlı döngülülük, madde kullanım bozukluğu ek tanısı, eşik altı depresif belirtiler ve nörobilişsel bozulmalar uzun vadede işlevselliği etkileyen önemli etkenlerdir (4, 5, 85).

2.2. Biyolojik Ritim

Canlılarda fizyolojik, hormonal, biyolojik, davranışsal ve psikolojik olayların çoğu belirli bir ritimde oluşur (9). Melatonin, düşük bir gündüz seviyesinin ardından karanlığın başlaması ile yükselmeye başlar ve gece gündüz seviyesinin 30 katına çıkarak, gecenin ikinci yarısında keskin bir şekilde düşüş gösterir (86). Kortizol seviyeleri, sabahın erken saatlerinde zirve yapan bir ritme sahiptir (87). Vücut ısısı, sabah saat 5 civarında en düşükken, öğleden sonra en yüksek değerine ulaşır (88). Gün içerisinde artan vücut ısısı ile beraber bilişsel performansın da arttığı ileri sürülmektedir (89). İnsanlarda uyku-uyanıklık döngüsü, hormon seviyeleri, vücut ısısı, duygulanım ve bilişsel fonksiyonlar sirkadiyen ritim olarak adlandırılan, yaklaşık 24 saatlik bir ritme sahiptir (9). En iyi anlaşılan ve üzerinde en çok çalışılan ritim sirkadiyen ritim olmakla beraber, sirkadiyen ritim dışında da çeşitli biyolojik ritimler bulunmaktadır. Bunlar; 24 saatten kısa süren ve günde bir kereden daha çok döngüsü olan ultradiyen ritim, bir günden uzun süren infradiyen ritim ve gece-gündüz döngüsüyle senkronize olan diurnal ritimdir (9, 90, 91). Bu ritmik değişimlerin tümü, doğru zamanda doğru faaliyeti yapmak için gerekli olan organizasyonu sağlamayı hedeflemektedir (13).

2.2.1. Sirkadiyen Ritim

Tüm canlılar, dünyanın kendi eksenini etrafında 24 saatlik dönüşüne bağlı olarak ortaya çıkan değişikliklere adapte olabilmek için, evrimsel süreçte biyolojik saat benzeri mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bu mekanizmalar aracılığıyla, dünyadaki en sabit değişkenlerden biri olan aydınlık-karanlık döngüsüne evrimsel bir uyum sağlanmıştır (92). İnsanlarda en belirgin sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık döngüsüdür (13). Memelilerde sirkadiyen zamanlama, suprakiazmatik çekirdekte bulunan merkezi bir saat tarafından kontrol edilen, farklı sirkadiyen osilatörlerin hiyerarşik bir organizasyonundan oluşur (93). Suprakiazmatik çekirdek, kendisinden başka böbrek, kalp ve karaciğer gibi çok sayıda periferik dokuda bulunan diğer biyolojik saatlerin faaliyetlerini de düzenler (94).

Biyolojik ritimler çevresel döngüler tarafından da başlatılabildiği gibi, endojen bir zamanlama sistemi tarafından da üretilebilir. Deneysel hayvanlarının, çevresel uyaranlardan yoksun bırakıldıklarında dahi sağlıklı biyolojik ritimlerinin devam etmesi endojen bir zamanlama sisteminin varlığının göstergesidir (13).

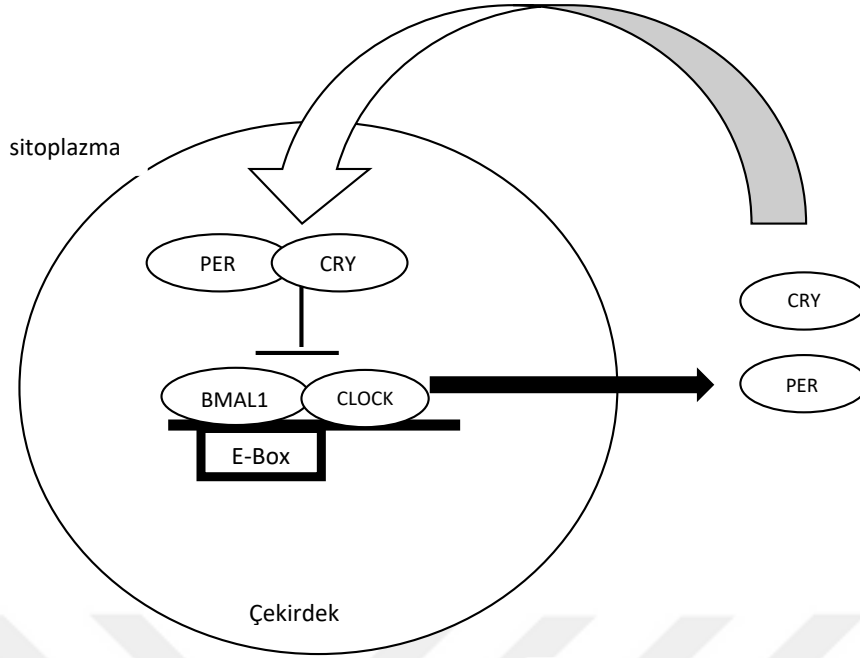
Hipotalamusta yer alan ana biyolojik saat olan suprakiazmatik çekirdeğin iç çekirdeği ritmik uyarı oluşturan nöronlardan, dış kısmı ise ışığa duyarlı nöronlardan oluşmuştur. Suprakiazmatik çekirdekteki nöronlar, ritmik uyarı oluşturarak kendi kendilerinin salınımını düzenlemekte ve yaklaşık 24 saatlik ritimler oluşturmaktadırlar. Periferik saatler de farklı dokularda bulunur ve merkezi saat tarafından düzenlenebilir veya bağımsız olarak senkronize edilebilir (93). Biyolojik saat, oluşturulan günlük döngünün yanında, gündüz uyanıklığı ve gece uykunun yoğunlaşmasını sağlamaktadır (95). Biyolojik ritimler çevresel faktörlerin de katkısıyla devamlı olarak 24 saatlik güneş gününe ayarlanmaktadır. Ancak endojen olan döngü, güneş gününden daha uzun sürmekte olup yaklaşık 24,2 saattir. Bu sebeple, organizma sürekli olarak 24 saatlik güneş gününe senkronize olmaya çalışmaktadır (96). Bu endojen zamanlama sisteminin, organizmanın çevresine uyumunu sağlaması için ışık, nem, ısı gibi günlük çevresel değişiklikler ile eşzamanlı olarak çalışması gerekmektedir. Organizmalar, bu çevresel değişiklikleri endojen sirkadiyen saati yeniden düzenlemek için kullanmaktadır (12). Sirkadiyen ritmi etkileyen, çevresel uyaranların tamamı, ritim verici anlamına gelen 'zeitgeber' terimi ile adlandırılmaktadır (Almanca zeit zaman, geber ise verici anlamına gelmektedir.) (11). En önemli zeitgeber, biyolojik saatin en güçlü ayarlayıcısı olan ışıktır. Işık retinada özelleşmiş ganglion hücreleri tarafından alınarak, doğrudan retinohipotalamik bir yolak vasıtasıyla suprakiazmatik nücleusa iletilir ve senkronizasyon sağlanmış olur (12). Bunun yanında günlük aktiviteler, yemek saatleri ve sosyal faaliyetler de biyolojik saatin ayarlanmasına katkıda bulunmaktadır. Bunlar da 'sosyal zeitgeber' olarak adlandırılmaktadır (11).

Işık uyarısı, retinada yer alan ve görmeden sorumlu koni ve çomak hücreleri dışında melanopsin bulunan ganglion hücrelerinin yardımı ile retinohipotalamik yol üzerinden suprakiazmatik çekirdeğe iletilir. Işık şiddeti ve uygulandığı dönem, biyolojik saatin düzenlenmesinde temel unsurdur (97). Sabah her zamanki saatten daha erken ışık uygulanması, biyolojik saati öne alırken; gece ışık uygulaması saati ileri almaktadır.

Pineal bezden salgılanan bir hormon olan melatoninin de biyolojik saati düzenlediği bilinmektedir. Melatonin suprakiazmatik çekirdeği etkileyerek ateşlemesini inhibe etmekte ve uykuyu kolaylaştırıcı etki göstermektedir. Öte yandan suprakiazmatik çekirdek tarafından oluşturulan ritmik uyarılar da melatonin salgılanmasını düzenlemektedir (98). İnsanlarda melatonin salgısı, karanlığın başlamasından hemen sonra artar; plazma konsantrasyonları gece saatlerinde gündüz değerlerinden yaklaşık 30 kat yüksek olur ve gecenin ikinci yarısında düşer (99). Endojen melatonin salınımı alacakaranlığa doğru başlar (100). Melatonin sekresyonunun başlangıcı, çekirdek sıcaklığı düşüren vazodilatör etkiler yoluyla uykuyu teşvik ettiğinden, uyku başlangıcı için iyi bir öngörücü olarak kabul edilmektedir (101).

Sabah 9’da ölçülen serum melatonin düzeyleri sabah ve akşam kronotiplerini ayırt etmek amacıyla kullanılabilir. Akşam kronotipleri sabah kronotiplerine göre sabah 9’da daha yüksek melatonin düzeyine sahiptir. Bu yüksek değer, hipnotik etki için yeterli olmamanın yanında, akşam tiplerinin sabah saatlerinde yaşadıkları uykulu hali açıklayabilmektedir (13).

Hücresele düzeyde sirkadiyen saat, 24 saat boyunca kendi transkripsiyonunu ve translasyonunu düzenleyen çok sayıda çekirdek gen grubu içerir (102). 24 saatlik bir döngüde, kendi ekspresyon seviyelerini düzenlemeye ek olarak, bir dizi fonksiyonda görev alan çok sayıda gen için de transkripsiyon faktörü olarak çalışır (103). Sirkadiyen genler bağışıklık fonksiyonunun, monoamin iletiminin, nörogenezin ve metabolizmanın düzenlenmesinde yoğun bir şekilde görev alır (104). Sirkadiyen saat; CLOCK (Circadian locomotor output cycles kaput), BMAL1 (Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1) , Cry (Cryptochrome) ve Per (Period) adındaki genlerin, transkripsiyon ve translasyon feedback döngüsünden oluşmaktadır (102). BMAL1 ve CLOCK transkripsiyon faktörü olup; Cry ve Per de transkripsiyon faktörlerinin hedefidir (105). Saat genlerinin ifadesi ve ritmik düzenlenmeleri, birbirine bağlı transkripsiyon-translasyon feedback döngüleri aracılığı ile sağlanır: İlk pozitif feedback döngüsü BMAL1 ve CLOCK proteinlerinden oluşur. İkinci negatif feedback döngüsü ise, sitoplazmada Per ve CRY birikimi ve kompleks oluşumunu izler, oluşan kompleks daha sonra çekirdeğe gider ve burada BMAL1 ve CLOCK transkripsiyonel kompleksinin bozulması yoluyla kendi transkripsiyonunu inhibe eder (8, 106).



Şekil 1: Memelilerde moleküler saat.

2.2.2. Kronobiyoloji

2.2.2.1. Kronobiyolojiye Tarihsel Bakış

Kronobiyoloji alanındaki incelemeler yaklaşık son 50 yıldır hız kazanmıştır (107). 1950'lerde Colin Pittendrigh tarafından meyve sineklerinde ve Jürgen Aschoff tarafından insanlarda sirkadiyen ritim alanında yürütülen çalışmalar, kronobiyoloji alanının temeli olarak kabul edilebilir (107). Bununla beraber, biyolojik ritim çalışmaları, 1700'lü yıllarda Fransız bilim insanı De Mairan'ın, bir bitkinin günlük yaprak hareketlerini anlatan çalışmasına kadar dayanmaktadır. De Mairan, güneş ışığına maruz kalmayacak şekilde bir odaya yerleştirilen bir bitkinin, gün ışığına maruz kalmasa bile yaprak hareketlerinin devam ettiğini gözlemiş ve yaprak hareketlerinin gün ışığına verilen basit bir tepkiden çok daha fazlasını temsil ettiğini ve içsel bir saat tarafından kontrol edildiğini ileri sürmüştür (108). Halberg 'sirkadiyen' terimini alana kazandırarak, Aschoff ise geliştirdiği 'zeitgeber' kavramı ile kronobiyoloji alanında önemli bir yer edinmişlerdir (109). Psikiyatrik bozukluklar ile biyolojik ritimler arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmalar ise Geiger'in 17. yüzyılda melankoli belirtilerinin uyku döngüsü ile ilişkisini inceleyen çalışmalarına ve Medicus'un 18. yüzyılda mevsimsel özellikli depresyona benzeyen bir tabloyu tariflemesine

dayanmaktadır (110). Michael Young, Michael Rosbash ve Jeffrey Hall sirke sineğinde sirkadiyen ritmi kontrol eden genleri bulmuşlar ve bu genler tarafından gece boyunca üretilen proteinlerin hücrede biriktiklerini ve gün içerisinde azalarak kaybolduklarını saptamışlardır. Bu sayede hücrelerin gen ifadelerinin sirkadiyen zamana bağlı olarak düzenlendiği ortaya konulmuştur. Michael Young, Michael Rosbash ve Jeffrey Hall'a sirkadiyen ritmin moleküler temelini keşfetmelerinden dolayı 2017 yılında Nobel Tıp Ödülü'nün verilmesi, kronobiyoloji alanına verilen önemin giderek arttığının bir göstergesi niteliğindedir (111).

2.2.2.2. Kronotiplerin Tanımlanması

Endojen sirkadiyen ritmin zamanlamasına bağlı olarak, bireylerin tercih ettikleri aktivite ve uyku zamanlarının farklılık göstermesi kronotip (sirkadiyen tercih) kavramıyla açıklanmaktadır (13). Kronotip, bireylerin gündelik faaliyetlerini yürütmek için kendilerini en iyi hissettikleri zamanı, öznel olarak ifade eden bir kavramdır ve sirkadiyen sistemin fizyolojik düzenini yansıtır (112). Jeofizik ve sosyal çevrenin 24 saatlik periyodikliğine uyum sağlamada bireysel farklılıkların, bilimsel olarak kabul edilen ilk boyutu uyku, uyanma ve çalışma zamanlaması tercihi olmuştur (113). İnsanlar için morningness (sabahlılık ya da sabahçıl) ve eveningness (akşamlılık ya da akşamcıl) olmak üzere farklı kronotipler tanımlanmıştır. Bu sınıflama uyku uyanıklık döngüsü, biyolojik, psikolojik ve davranışsal değişkenlere dayanmaktadır. Bu değişkenler yemek yeme zamanı, bilişsel işlevler, kortizol ve melatonin sekresyonunu içermektedir (9). Her iki kronotip özelliklerini de gösteren sirkadiyen tercihler ise ara tip olarak sınıflandırılmıştır (114). Yetişkin popülasyonun yaklaşık %60'ı ara tip olarak sınıflandırılırken, %40'ı sabahçıl veya akşamcıl tiptir (115). Ayrıca, bu boyutun kutuplarında yer alan iki uç kronotipe genellikle 'tarla kuşları' ve 'baykuşlar' lakabı takılmıştır (113). Baykuşlar geç yatmayı, geç kalkmayı, iş ve diğer aktiviteleri günün ilerleyen saatlerinde planlamayı tercih ederken; tarla kuşları erken yatmayı, erken kalkmayı ve günün erken saatleri için aktivite planlamayı tercih ederler (116). Tarla kuşları genellikle uyandıktan hemen sonra tazelenmiş hissederler ve sabahları en yüksek bilişsel performansa sahip olurlar. Ancak baykuşlar, uyandıktan sonra yenilenmek için daha fazla zamana ihtiyaç duyarlar ve en yüksek performanslarını öğleden sonra ya da gece geç saatlerde gösterirler (117).

Kronotipler arasındaki endojen sirkadiyen periyot farklılıkları mevcuttur (118). Saat genlerindeki tek bir mutasyonun bile endojen sirkadiyen saatte önemli

varyasyonlara neden olabileceği saptanmıştır (119). Endojen periyot tam olarak 24 saat olmayıp, her gün zeitgeberler tarafından düzenlenmektedir. Bu sebeple kısa bir endojen periyot, hızlı bir biyolojik saat ile ilişkilidir ve bu da geçen zamanla birlikte faz ilerlemesi veya sabah kronotipi ile sonuçlanır. Tersine, uzun bir endojen periyot ise akşam kronotipine yol açar (120). Endojen periyot uzunlukları, akşam kronotipinde 24,3 saat iken sabah kronotipinde 24,1 saat olarak saptanmıştır (121).

Yapılan çalışmalar, kronotipin yaklaşık %50 oran ile kalıtılabilir olduğunu saptamıştır (13). CLOCK genlerindeki polimorfizmler sonucu sabahçıl ve akşamcıl tercihin değişebildiği bildirilmiştir (122).

Kişilerin sirkadiyen ritimlerini ölçmek için objektif ve subjektif yöntemler kullanılmaktadır. Objektif yöntemler arasında vücut sıcaklığının ya da kortizol ve melatonin hormon düzeylerinin ölçülmesi, uyku-uyanıklık döngülerini ölçen aktigrafi yer alırken; subjektif yöntemler arasında ise öz bildirim anketleri, ölçekler ve uyku günlükleri yer almaktadır (13).

2.2.2.3.Kronotipi Etkileyen Faktörler

Kronotip uyku-uyanıklık davranışını, en yüksek bilişsel ve fiziksel performans için tercih edilen saatleri ve duygulanım (örneğin, uyandıktan sonraki duygu) gibi psikolojik yönleri ifade eder (123). Bu tercihler, günlük yaşamımızda pek çok alanı etkiler ve çok sayıda faktör tarafından belirlenir. Spesifik genler gibi biyolojik; yaş ve cinsiyet gibi bireysel; yaşanan enlem ve aydınlık-karanlık gibi çevresel ve vardiyalı çalışma ve yaşam tarzı gibi sosyal faktörler sirkadiyen tercihlerin belirlenmesi etkilerler (124).

Kronotip, bu alanda yapılan çalışmalarda genellikle öz bildirim ölçekleri ile değerlendirilmektedir (125). Öz bildirim ölçeklerinden elde edilen sonuçlar ile loş ışıkta melatonin başlangıcı, sabah kortizol seviyeleri ve sirkadiyen genler korele bulunmuş ve nesnel olarak ölçülen uyku-uyanıklık davranışı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (126-129). Bu yüzden, bu öz bildirim ölçekleri kronotipleri değerlendirmek için güvenilir ve geçerli bir araç olarak kullanabilmektedir (123).

Kronotipler yaş ile beraber önemli değişikliğe uğrar (129). Yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, çocukların sıklıkla sabahçıl tipe sahip olduğu, ergenlikle beraber akşamcıl tipin öne çıktığı ve 20 yaşından itibaren erişkinlerde tekrar sabahçıl tipin artış gösterdiği tespit edilmiştir (130, 131). Sabahçıl tipin öne çıkmasının, ergenliğin sonu için biyolojik bir belirteç olarak değerlendirilebileceği görüşü de mevcuttur (130).

Cinsiyetin sirkadiyen tercihlere etkisi ile ilgili çalışmaların birçoğu; erkeklerde daha büyük oranda akşamcıl tipin, kadınlarda ise sabahçıl tipin sık görüldüğünü bildirmiştir (132-134). Çeşitli çalışmalarda, kadınlarda sabahçıl tipin daha sık görülmesi, kadınlarda endojen sirkadiyen periyodun daha kısa olması ile açıklanmaya çalışılmış ve bu durum dolaşımdaki yüksek östrojen seviyelerine atfedilmiştir (135, 136). Bununla beraber, bazı çalışmalarda herhangi bir cinsiyet farkı bulunmazken; bazı çalışmalarda ise kadınlarda akşamcıl tipin daha yaygın olduğu bulunmuştur (117, 137, 138).

Yaşamın ilk aylarında bireyin maruz kaldığı ışığın etkisi ile ilgili olarak; kısa süreli ışığa maruz kalınan sonbahar ve kış aylarında doğan bireyler daha fazla sabahçıl olma eğilimindeyken, uzun süreli ışığa maruz kalınan ilkbahar ve yaz aylarında doğanlar daha fazla akşamcıl olma eğilimindedirler. Bu durum, erken gelişim sırasında düşük ışığa maruz kalmanın ışık duyarlılığını arttırdığı, bunun zeitgeberlerin gücünü arttırdığı ve sirkadiyen fazı ilerlettiği ve erken ışığa maruz kalmanın suprakiazmatik nükleusu yapısal ve işlevsel olarak değiştirebildiği şeklinde varsayımlarla açıklanmaya çalışılmıştır (139).

2.2.2.4. Kronotipin Etkileri

Akşamcıl tipler daha dışa dönük, dürtüsel, yenilik arayan mizaca sahipken; sabahçıl tipler daha içe dönük, duygusal olarak istikrarlı ve inatçı olma eğilimindedirler (117).

Birçok uyku özelliği sabah ve akşam kronotipleri arasında farklılık gösterir. Akşam kronotipleri daha fazla uykuya ihtiyaç duyma eğiliminde olup, daha düşük uyku verimliliğine sahiptir ve daha düzensiz uyku-uyanıklık döngüleri vardır (140-142).

Jet lag, bireyin birkaç zaman dilimini geçtikten sonra (yaklaşık üç ya da daha fazla) endojen saati ile çevresel zaman ipuçları arasındaki senkronizasyonunun kaybı anlamına gelmektedir ve sabahçıl kronotipli kişilerin akşamcıl kronotiplilere kıyasla ritimlerini daha hızlı senkronize edebildikleri gözlenmiştir (143). Sosyal jet lag ise, çalışma günleri ile dinlenme günleri arasındaki uyku zamanlamalarındaki farklılıkları ifade etmektedir ve sosyal jet lag'in de ergenlik döneminde ve akşamcıl kronotipte daha fazla görüldüğü saptanmıştır (144). Kişiler sirkadiyen saatlerinin önemsenmediği çalışma günlerinde ilaçlardan ya da alarmlardan destek alırken; boş günlerinde uykuya dalma ve uyanma zamanları endojen sirkadiyen saatlerinin kontrolü altındadır (145). Çalışma ve dinlenme zamanlarının toplumsal olarak belirlenmesi, bireysel uyku tercihlerine müdahale eder ve akşam kronotiplerinde çalışma hayatı nedeni ile erken

kalkma zorunluluğu, hafta sonları telafi edilen, hafta boyunca artan bir uyku borcuna yol açar (146). 2006 yılında yapılan bir çalışmada sosyal jet lag yaşayan kişiler, cuma akşamı birkaç saat diliminde batıya uçuyor, pazartesi sabahı ise geri dönüyor gibi değerlendirilmişlerdir (146).

Akşamcıl kronotiplerin sabahçılara kıyasla sirkadiyen sıcaklık fazının yaklaşık 2 saat daha geç olduğu bulunmuştur (147). Ayrıca akşamcıl kronotiptekilerin vücut sıcaklıklarındaki sirkadiyen dalgalarının genliği daha fazla olup, bu durumun akşam kronotiplerinin vardiyalı çalışmayı daha rahat tolere edebilmelerine neden olduğu düşünülmektedir (117, 147). 65000 katılımcının dahil edildiği geniş ölçekli bir çalışmada, katılımcıların yaklaşık üçte birinin 2 saatten fazla, %70'inin ise 1 saatten fazla sosyal jet lag yaşadığı tespit edilmiştir (148).

Sabah kronotiplerinin, sabah salgılanan kortizol düzeylerinin daha yüksek olduğu ve serum kortizol zirve zamanının yaklaşık 55 dakika daha erken olduğu tespit edilmiştir (149), (150).

Akşam kronotipi, sabah kronotipi ile karşılaştırıldığında, sağlıksız beslenme, diyabet ve metabolik sendrom ile önemli ölçüde daha fazla ilişkili bulunmuştur (151, 152). Ayrıca kafein tüketimi, sigara ve alkol kullanımı akşam kronotipinde daha yüksektir (146, 153). Tüm bunların yanında, akşam kronotipine sahip bireyler gece vardiyalı çalışma sistemlerine daha kolay uyum sağlarlar (154).

Özet olarak, bireylerdeki kronotipler; cinsiyet, yaş gibi biyolojik faktörlerden etkilendiği gibi, bir takım çevresel faktörlerin de etkisi altındadır. Kronotip bireyin yaşam tarzını, tutumunu, sportif performansını, kişilik özelliklerini ve bilişsel işlevlerini de etkileyebilmektedir (13).

2.2.3. Kronotip ve Psikopatoloji

Kronobiyoloji alanında son 20 yılda hız kazanan araştırmalar, kronotiplerin fiziksel ve ruhsal hastalıkların gelişmesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (155). Özellikle duygudurum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları ve uyku bozuklukları olan hastalarda akşamcıl kronotip prevalansının artış gösterdiği tespit edilmiştir (23, 156-158).

Çocuk ve ergenlerde yapılan pek çok çalışma akşamcıl kronotipin depresif semptomlarla ilişkili olduğunu bulmuştur (159-161). Avusturyalı lise öğrencilerinde yapılan bir çalışma, akşamcıl kronotipi, uyku bozukluğundan bağımsız olarak depresif yakınmalarla ilişkilendirmiştir (162). Yetişkinlerde yapılan büyük ölçekli çalışmalarda

akşam kronotipi, depresif bozukluk gelişme riskinde artışla ilişkilendirmiştir (163). Depresif bireyler arasında, akşamcıl kronotiplerin; depresif semptomları daha şiddetli bulunmuştur (164). Ayrıca bu bireylerin daha fazla anksiyete belirtilerine sahip olduğu, daha yüksek intihar eğilimlerinin olduğu ve işlevselliklerinin daha bozuk olduğu tespit edilmiştir (165-167).

Akşamcıl kronotipli bireyler ile depresyon arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan temel mekanizmalardan biri davranışsal aktivasyon sistemidir (168). Akşamcıl kronotip, daha düşük davranışsal aktivasyon sistemi ile ilişkilendirilmiş; bu durumun da daha düşük ödül tepkisi, daha düşük pozitif duygulanım ve sonuç olarak daha fazla depresif semptomla ilişkili olduğu düşünülmüştür (168). Ek olarak akşamcıl kronotipi olanların daha fazla duygu düzenlemede güçlük yaşadığı, daha fazla kendini suçlama eğiliminde olduğu ve daha fazla ruminasyona başvurduğu bulunmuştur (169-171). Uyku bozukluklarının da depresif semptomların gelişmesinde aracı bir rol oynadığı düşünülmektedir (172). Akşamcıl kronotipli bireyler daha kısa uyku süresi, daha düşük uyku kalitesi ve yetersiz uyku dahil olmak üzere daha fazla uyku sorunu yaşamaktadırlar (173). Akşamcıl tiplerde sosyal yükümlülükler ile uyku zamanı arasındaki uyumsuzluk düşük uyku kalitesine yol açmaktadır (174). Yetersiz uyku ise, ruh halinin kötüleşmesine ve duyguları düzenleme yeteneğinin azalmasına yol açar (175). Birçok çalışmada akşamcıl kronotipin depresyonla daha fazla ilişkili olduğu bulunmasına rağmen, sabahcıl kronotipin depresyon riskini arttırdığını tespit eden çalışmalar da mevcuttur (176).

Akşamcıl kronotipli bireylerin kaygıya karşı daha savunmasız olduğu düşünülmektedir (157). Kore’de yapılan bir çalışmada akşamcıl tip kaygılı mizaçla ilişkilendirilmiştir (177). Akşamcıl kronotipli bireylerin, artmış kalp hızı ve kan basıncının olduğu, bununla bağlantılı olarak hem dinlenme hem de stres koşullarında artmış bir fizyolojik uyarılma sergiledikleri düşünülmektedir (178). Akşamcıl kronotipli itfaiyecilerin ve askerlerin diğer kronotiplere kıyasla daha fazla travma sonrası stres bozukluğu geliştirdiği bulunmuştur (179, 180).

Kronotip ve psikotik bozukluklar arasındaki ilişki, diğer ruhsal hastalıklara kıyasla daha az ilgi görmüştür ve kronotip ile psikotik bozukluklar arasında doğrudan bir bağlantı bulunamamıştır (155). Yatan hastalarda yapılan büyük örneklemli bir çalışmada, psikotik bozukluğu olan hastalarda sabahcıl kronotipin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (176). Ancak genç erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada, psikotik bozukluğu olan hasta grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde akşamcıl

kronotipi tercih ettiği bulunmuştur (164). Akşamcıl kronotip, duygudurum bozukluğu olan bireylerde psikotik bozukluğu olanlara göre daha belirgindir (181).

Akşamcıl kronotip, gençler arasında madde kullanımı için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir (182). Yetişkinler arasında da sigara, alkol ve diğer madde kullanımları akşamcıl kronotiplerde daha yüksek bulunmuştur (155). Geç saatlerde daha fazla uyarılma yaşıyan akşamcıl kronotiplerin, sakinleştirici özelliğinden dolayı akşamları alkol kullandıkları öne sürülmüştür (183). Bağımlılık tedavisi altındaki hastalarda yapılan bir çalışmada, akşam kronotipinin esrar bağımlılığı, kumar bağımlılığı gibi davranışsal bağımlılıklar ve çoklu madde kullanımı ile ilişkili olduğu, ancak bağımlılığın şiddeti ile bir ilişkisi bulunmadığı tespit edilmiştir (184). Akşamcıl kronotip aynı zamanda daha fazla disinhibisyon, dürtüsellik ve heyecan arama davranışı ile karakterize edilen bir kişilik örüntüsüyle de ilişkilendirilmiştir ve bu durumun da kişilerin sağlıksız davranışlarda bulunma eğilimlerini arttırabileceği belirtilmiştir (185).

Akşam tipi sirkadiyen ritme sahip bireyler tarafından bildirilen yaygın uyku şikayetleri; öznel uyku kalitesinde azalma, yetersiz uyku, gündüz aşırı uyku hali ve uykuyu başlatmada güçlüktür (142, 186). Ayrıca akşamcıl kronotipe sahip kişiler daha şiddetli uykusuzluk semptomları bildirmektedirler(187). Hipersomni de daha sık olarak akşamcıl kronotiplerde görülmektedir (188).

Sabahçıl bireyler akşamcılara kıyasla, daha sağlıklı ve düzenli yeme alışkanlıklarına sahiptir ve yeme davranışları üzerinde daha yüksek bir kontrol sergilemektedir (152, 189, 190). Bazı çalışmalar akşamcıl kronotipin artmış BMİ ile ilişkili olduğunu belirtse de; kronotip obezite için bir risk faktörü olarak görülmemektedir (191, 192). Kronotip ile belirli yeme bozuklukları arasındaki ilişki sınırlıdır. Üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada, akşamcıl kronotipin bulimik davranışlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (193). Tıkınırcasına yeme bozukluğu olan bireylerin de akşamcıl kronotipte olma olasılıkları daha yüksek tespit edilmiştir (194).

2.2.4. Sirkadiyen Ritim ve Bipolar Bozukluk

BB ve sirkadiyen ritim arasında karmaşık ve çift yönlü bir ilişki vardır (195). BB ile sirkadiyen ritim değişiklikleri, uyku bozuklukları, kronotip tercihi, kalıntı duygudurum belirtileri ve duygudurum epizotlarının tekrarlaması arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir (196). Genellikle sirkadiyen ritim bozuklukları,

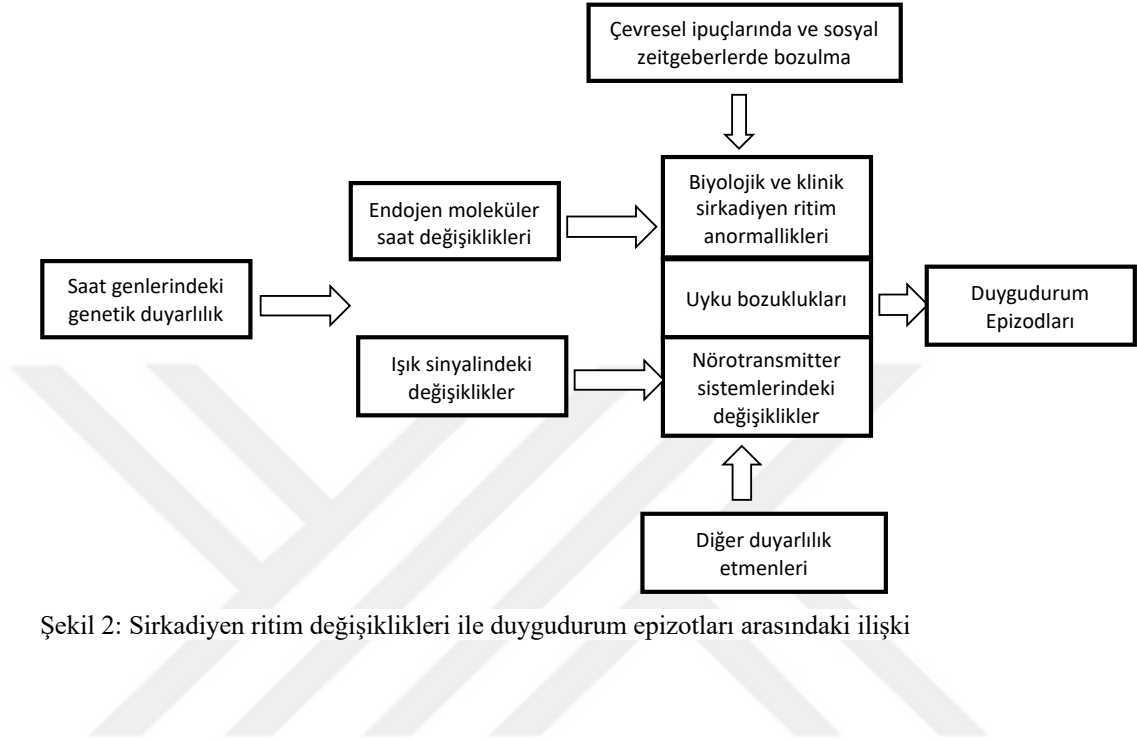
duygudurum epizotlarını hızlandırma veya şiddetlendirme eğilimindedir (159). Ayrıca hayvan modellerinde, uyku yoksunluğunun manik epizotları indüklediği bulunmuştur (197).

Yaşam olayları; sosyal aktiviteleri, yeme davranışları gibi günlük faaliyetlerin ritminin değişmesine neden olarak duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasını tetikleyebilir. Yaşam olaylarının duygudurum ataklarının ortaya çıkmasına neden olan bir etmen olduğu bu hipoteze 'sosyal ritim teorisi' denir. Sosyal ritim teorisine göre; yaşam olayları mani, hipomani veya depresyon dönemlerini tetikleyebilecek, uyku ve melatonin başta olmak üzere çeşitli değişikliklere neden olabilmektedir (9). Tersine, sirkadiyen ritim ve uyku uyanıklık döngüsündeki bozuklukların, duygudurum bozukluğunun bir sonucu olabileceği de ileri sürülmektedir (198). BB'ta uyku-uyanıklık döngüsü ve sosyal ritimde bozulmalar olduğu gibi vücut ısısı, kortizol, tirotropin, prolaktin, büyüme hormonu ve melatonin salgılanması gibi biyolojik ritimlerde de bozulmalar olduğu gösterilmiştir (199).

Genetik kanıtlar sirkadiyen genler ile BB'a yatkınlık arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (200). CLOCK geninin yan bölgesindeki tek nükleotid polimorfizminin, duygudurum epizotlarının tekrarlaması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (201). Ayrıca ARNTL, NR1D1, PER1, PER3, CRY2 ve TIMELESS genlerinin de BB ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (17). Birkaç çalışma da, saat gen ürünlerinin fosforilasyonunda yer alan glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK3- β) üzerine odaklanmış ve GSK3- β 'nin BB'un başlangıç yaşı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (202).

Sirkadiyen gen mutasyonları, bireyi ruh hali değişimlerine karşı daha savunmasız hale getirebilir ve bunlar günlük programdaki çevresel sapmalarla daha da kötüleşir (104). Ayrıca sirkadiyen ritim genleri, duygudurum dengeleyicilere verilen yanıtı etkileyebilir. Per2, Cry1 ve Rev-Erb α gibi bazı sirkadiyen saat genlerinin, lityumun terapötik etkilerine karşı bireysel duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir (203, 204). Lityumun etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da, terapötik etkisi sirkadiyen ritimleri değiştirme yeteneği ile ilişkilendirilmiştir (205). Pek çok çalışmada, lityum tedavisinin, hem hasta hem de kontrol grubunda davranışsal ritimlerin sirkadiyen periyodunu hafifçe uzattığı, vücut ısısı ve uyku-uyanıklık gibi fizyolojik sirkadiyen ritimlerin fazını geciktirdiği gösterilmiştir (205, 206). Ayrıca kronik lityum tedavisi, doza bağlı gibi görünen etkilerle aktivitenin günlük ritmini

değiştirerek serbest çalışan aktivite ritimlerini stabilize ediyor gibi görünmektedir (207).



Şekil 2: Sirkadiyen ritim değişiklikleri ile duygudurum epizotları arasındaki ilişki

BB'ta kronoterapotik yaklaşımlar başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (195). Parlak ışık terapisi ve uyku yoksunluğu, depresif dönemler için uygun bir ek tedavi yöntemidir (208). Ayrıca kişiler arası sosyal ritim terapisi, duygudurum semptomlarını iyileştirir ve epizotların tekrarlamasını önleyebilir (209).

Birkaç çalışma, ötimik bipolar hastalarının sağlıklı bireylere göre akşamcıl kronotipi gösterme olasılığını daha yüksek bulmuştur (14). Ayrıca, akşamcıl kronotipin duygudurum bozukluklarında gecikmiş sirkadiyen faz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (117).

2.2.5. Bipolar Bozukluğun Klinik Seyri Sırasında Sirkadiyen Ritmin Önemi

Yapılan çalışmalar, uyku ve sirkadiyen ritim bozukluklarının BB'un klinik seyri üzerinde etkili olduğunu ve sirkadiyen ritim bozukluklarının duygudurum epizotlarının ilk başlangıcını tetikleyebileceğini bulmuştur (17). Üç yıllık bir izlem çalışmasında, sosyal ritim düzensizliğinin, BB için risk altındaki bireylerde ilk duygudurum epizotlarının başlangıcını öngörebileceği tespit edilmiştir (210). Başka bir çalışmada da, uyku ve sirkadiyen ritim bozukluğunun, nüksü tetikleyebileceği ve

hastalığın seyri sırasında, uyku ve sirkadiyen ritim bozukluğunun duygudurum değişikliklerinden önce ortaya çıkma olasılığının yüksek olduğu ileri sürülmüştür (211). Ötimi dönemlerinde de uyku bozuklukları yaygındır; bu da duygudurum stabilize olduktan sonra da uykunun hala etkilendiğini göstermektedir (212). Uzunlamasına çalışmaların sonuçlarından elde edilen verilere dayanarak, uyku ve sirkadiyen ritim bozukluğunun BB'ta hastalığın nüksünü önlemede, hedef olarak odaklanması gereken mekanizmalardan olduğu düşünülmektedir (17).

2.3. Endofenotip

Genetik hastalıkların büyük kısmında, etiyojijiyi açıklayan sorumlu tek bir gen mutasyonunu bulmak mümkün olamamakta, her biri küçük etki büyüklüğüne sahip farklı genlerin etkileşimi söz konusu olmaktadır (213). Çok etkenli genetik hastalıklarda genlerin saptanmasında sıklıkla kullanılan 2 ana moleküler yaklaşım mevcut olup; bunlar aday gen ve pozisyon yaklaşımlarıdır (213). Her iki yaklaşım da bu zamana kadar, psikiyatrik hastalıkların genetik temelini açıklığa kavuşturmakta başarısız olmuştur. Bu başarısızlığın önde gelen nedenleri; fenotipi tanımlama ile ilgili sorunlar ve hastalık aktarımı ile ilişkili farklı kalıtsal mekanizmalardır (214). Psikiyatrik hastalıklarda, fenotipin sadece klinik değerlendirmelere göre belirlenmesi ve psikiyatrik hastalıklarının klinik gidişlerinin değişken olması, hastalıkla ilişkili genlerin belirlenmesini zorlaştırmaktadır (213).

Son yıllarda, hastalığın meydana gelmesinde etkisi olan genlerin tespit edilmesi için farklı yaklaşımların gerekli olduğu düşünülmektedir (215). Bu noktada endofenotip yaklaşımı gündeme gelmiş ve ruhsal hastalıkların genetik temellerini anlamayı kolaylaştıracağı öne sürülmüştür (216). Genetik bir hastalığın yoğun olarak görüldüğü bir ailenin, hem hasta hem de yatkınlık genlerine sahip olduğu halde hastalanmamış bireylerinde, ortak bir takım özelliklerin olduğu ve bunların araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (217). Hastalık genleri ile ilişkisi olan fakat, açık klinik bir görünüme neden olmayan bu özelliklere endofenotip denilmektedir (213).

Endofenotip terimi ilk olarak 1973 senesinde Gottesman ve Shields tarafından şizofreni ile ilişkili genetik kuramlar açıklanmaya çalışılırken tanımlanmış ve bir biyokimyasal test ya da mikroskopik inceleme ile saptanabilecek iç fenotipler olduğu söylenmiştir (216). Endofenotiplerin, genlerden kliniğe doğru giden yoldaki ara özellikler olduğu öne sürülmüş ve 'ara fenotip', 'biyolojik belirteç', 'subklinik

özellik', 'yatkınlık belirteci' gibi terimler endofenotip terimi ile eş anlamlı olarak kullanılmıştır (216).

Endofenotiplerin saptanması genetik bağlantı çalışmalarının kolaylaşarak hız kazanmasına, kimlerde hastalık gelişebileceğinin öngörülebilmesine, erken tanı ve tedavi sağlanmasına yardımcı olur (218). Psikiyatrik makro fenotipleri biyolojik olarak geçerli bileşenlere ayırmak, tanıyı daha kesin, spesifik ve kişiye özel tedaviye daha uygun hale getirir (219).

Bir fenotipin endofenotip olarak değerlendirilebilmesi için bazı kriterleri karşılaması gerekmektedir. Genel toplumdaki dağılımının hastalıkla ilişkili olması, genetik kalıtım yoluyla aktarılabilir olması, aile içerisinde hastalıkla beraber aktarılması, kişilerde hastalık aktifken ya da değilken saptanabilmesi yani hastalık durumundan bağımsız olması, hasta olmayan aile fertlerinde genel popülasyondan daha sık saptanması gerekmektedir (216). Ek olarak endofenotiplerin hastalığın belirtilerinin başlangıcından önce mevcut olması, süreklilik göstermesi, ölçülebilir olması da gerekmektedir (220). Nöroanatomik, nörofizyolojik, endokrin, biyokimyasal, bilişsel veya nöropsikolojik özellikler endofenotip olabilmektedir. Çoğu kez açık bir klinik belirti ya da bulgu oluşturmadıkları için dışarıdan gözlenemezler, kesin olarak tespit edilebilmeleri için özel yöntemler gerekmektedir (217).

Endofenotip çalışmalarında ilk olarak süreklilik gösteren, ölçülebilen biyolojik göstergelerin tespit edilmesi gerekmektedir. Daha sonraki aşamada ise, hasta ile genetik bağlantısı olan fakat hasta olmayan aile bireylerinde, genel toplumdaki daha yüksek sıklıkla ortaya çıktığını saptamak gerekir (221).

2.3.1. Bipolar Bozuklukta Endofenotip Yaklaşımı

BB'un oluş nedeninin halen net bir şekilde aydınlatılmamış olmasının yanında, genetik etmenlerin önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir. Ancak hastalığa yol açan tek bir gen halen tespit edilememiştir. Bunun nedeni olarak, BB etiyojisinde birden çok genin çevresel faktörlerle etkileşmesinin hastalığa yol açtığı fikri vardır (20). Fenotipik heterojenlik, BB'un nörobiyolojisi ve genetiğinin aydınlatılmasında önemli bir engeldir (18). BB'un genetik temelini tam olarak aydınlatılmamasının ana nedenlerinden biri de, genetik araştırmalarda geleneksel psikiyatrik tanı sınıflandırmalarının kullanılmasıdır. Bu yöntem aracılığıyla hasta olan ve olmayan kişiler belirlendiğinde, açık bir klinik tablo ortaya koymayan fakat yatkınlık genlerine

sahip kişiler atlanmış olur. Halbuki bu kişiler, hastalıkla ilişkili spektrumdaki başka bozuklukları veya klinik olarak farkedilemeyecek ara fenotipleri sergiliyor olabilirler. Bu noktada endofenotip yaklaşımı gündeme gelmektedir (20).

BB için önerilen endofenotipler; sirkadiyen ritim düzensizlikleri ve uyku yoksunluğu, P300 latans uzaması ve genlik azalması, beyin serotonin düzeyindeki değişiklikler, beyaz cevher hiperintensiteleri, ventrikül hacim artışı ve serebellar atrofi gibi yapısal endofenotipler ve kolinerjik uyarıya hassasiyettir (213).

Sirkadiyen ritimdeki bozulmalar ile duygudurum bozuklukları arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Yatkınlığı olan bireylerde, sirkadiyen ritim bozuklukları, çevresel etmenlerle beraber, yeni duygudurum dönemlerine yol açabilmektedir (222). Yapılan pek çok çalışmada, BB hastalarında biyolojik ritimle ilişkili genlerde polimorfizm saptanmış olup, bu durum biyolojik ritim düzensizliğinin ailesel özellik gösterebileceğini düşündürmüştür (223). 2015 yılında yapılan bir çalışmada, BB için risk altındaki kişilerde biyolojik ritim bozuklukları tespit edilmiştir (210). Risk altındaki bireylerle yapılan başka bir çalışmada da, sirkadiyen ritim düzensizliklerine karşı artmış bir hassasiyet tespit edilmiştir (224). Bu çalışmaların yanında, BB için yüksek risk gruplarının incelendiği bir çalışmada ise, BB tanılı bireylerin çocuklarında sağlıklı kontrol grubundan daha fazla biyolojik ritim bozukluğu tespit edilememiştir (225). Literatür yorumlandığında, bozulmuş sirkadiyen ritmin BB için yatkınlık oluşturan bir endofenotip olup olmadığı sorusunun netlik kazanmadığı sonucuna varılabilir.

BB'ta akut ataklar esnasında duygudurum belirtileri ve psikotik belirtiler o dönemdeki işlevsel bozukluğun büyük bir kısmını açıklamaya yardımcı olmakla beraber ötimik dönemlerde devam eden işlevsellik kaybı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (226). BB'ü olan bireylerin rutinlerindeki değişiklikler, vücudun uyuyup uyanma, yemek yeme, enerji kullanımı gibi faaliyetlerini düzenli bir şekilde sürdürmelerini engelleyebilir. Bu durum, uyku ve ritim bozukluklarının BB'ta işlevsellik bozukluğu ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir (226). Ayrıca yakın tarihli bir çalışmada, sirkadiyen ritim bozukluğu olan BB hastalarının telomerlerinin daha kısa olduğu saptanmıştır ve biyolojik ritim düzenliliğini sağlayan müdahalelerin hastalık prognozunu ve işlevselliğini iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda erken hücrel yaşlanma riskini de önleyerek yaşam süresini uzatabileceği öne sürülmüştür (227).

3. YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Deseni ve Katılımcılar

Çalışmamız kesitsel araştırma modeline göre tasarlanmıştır. Çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve Psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören, DSM-5'e göre BB tanısı konulan 64 adet BB-1 tanılı hasta, dahil edilme ve dışlanma kriterleri açısından değerlendirilerek çalışmamızın hasta grubunu oluşturmuştur. Bir sene içerisinde 64 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunun 64 sağlıklı birinci derece yakını ve 64 sağlıklı gönüllü birey, dahil edilme ve dışlanma kriterleri açısından değerlendirildikten sonra, kontrol grubunu oluşturmuştur. Sağlıklı birinci derece yakın olarak 24 ebeveyn, 24 kardeş, 16 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Cinsiyet açısından hasta grubu ile eşleştirilmiş kontrol grubu alınmıştır. Araştırmaya dahil olan bireyler araştırma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Araştırmaya katılanların tamamı ile klinik görüşme yapılarak psikiyatrik bozukluklar açısından değerlendirilmiş ve tümüyle sosyodemografik veri formu psikiyatrik görüşme sırasında doldurulmuştur. Hasta grubuna; Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG), Sabahçıl Akşamcıl Anketi (SAA), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ); sağlıklı birinci derece yakınlarla ve sağlıklı gönüllülere ise BRDG, SAA ve KİDÖ uygulanmıştır.

Araştırma için, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2021/257 karar numarası ile onam alınmıştır. Araştırma verisi Haziran 2021- Mayıs 2022 tarihleri arasında toplanmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

BB-1 tanılı hasta grubu için:

- 18-65 yaş aralığında olmak
- DSM-5 kriterlerine göre BB-1 tanısı almış olmak
- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul ediyor olmak
- Okuma yazma biliyor olmak
- Çalışmada uygulanacak ölçekler, yapılacak klinik görüşme ve değerlendirmelere katılım konusunda istekli olmak

- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinden 7 veya daha az puan almış olmak

- Young Mani Değerlendirme Ölçeğinden 5 veya daha az puan almış olmak

Sağlıklı kontrol grubu için:

- 18-65 yaş aralığında olmak

- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

- Okuma yazma biliyor olmak.

Hasta yakını grubu için:

- BB tanıli hasta grubunun birinci derece yakını olmak

- 18-65 yaş aralığında olmak

- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

- Okuma yazma biliyor olmak.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

BB-1 tanıli hasta grubu için:

- Alkol ya da madde bağımlısı olmak

- Nörolojik ve organik mental bozukluğa sahip olmak

- Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşme ve yapılacak testlere engel olacak düzeyde eğitim ve zekâ problemine sahip olmak

Sağlıklı kontrol grubu için:

- Psikiyatrik veya nörolojik bir tanıya sahip olmak

- Herhangi bir psikotrop ilaç kullanıyor olmak

- Verilen ölçekleri anlamaya engel bir tıbbi hastalığa sahip olmak

Hasta yakını grubu için:

- Psikiyatrik veya nörolojik bir tanıya sahip olmak

- Herhangi bir psikotrop ilaç kullanıyor olmak

- Verilen ölçekleri anlamaya engel bir tıbbi hastalığa sahip olmak

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Bu form, bu çalışmada kullanılmak üzere, tarafımızca özel olarak hazırlanmıştır. Hastaların yaş, eğitim durumu, medeni hali, çalışma durumu, sosyoekonomik düzeyi, hastalığının seyri, kullandığı ilaçlar hakkında bilgi toplamayı amaçlamaktadır. Bu form, görüşme esnasında, görüşmeci tarafından doldurulmuştur. Tedavi uyumu

değerlendirilirken, reçete edilen ilaçların %20 veya daha fazlasının eksik kullanımı tedavi uyumsuzluğu olarak kabul edilmiştir. DSM-5'e göre, son iki ay içerisinde, BB'un belirgin belirti ve bulgularının olmaması tam yatışma gösteren belirteci ile tanımlanırken; bir önceki mani, hipomani veya depresyon döneminin belirtilerinin olması ancak tanı ölçütlerinin tam karşılanmaması durumu tam olmayan yatışma gösteren belirteci ile tanımlanmaktadır (33). Çalışmamızda da hasta grubumuz hastalık seyri açısından bu belirtece göre değerlendirilmiştir.

3.2.2. Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG)

2009 yılında, Giglio ve arkadaşları tarafından, kişilerin biyolojik ritimlerdeki düzensizliği değerlendirebilmek amacıyla geliştirilmiştir (222). Özellikle BB hastalarında biyolojik ritmin değerlendirilmesi açısından geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Dörtlü likert tipi olan 21 maddeden oluşan, görüşmeci tarafından uygulanan bir değerlendirme aracıdır (222). Beş alt ölçekten oluşmakta olup bunlar uyku, aktivite, toplumsal, yeme alışkanlıkları ve baskın ritim örüntüsüdür. Ölçeğin son üç maddesi günlük döngüsel ritim hakkında bilgi vermektten çok baskın ritim tipini değerlendirmektedir. Ölçeğin toplam puanı hesaplanırken, baskın ritim örüntüsünden alınan puanlar toplam puana dahil edilmemektedir. Ölçeğin herhangi bir kesme puanı olmayıp, yüksek puanlar biyolojik ritimde düzensizliği göstermektedir.

Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 2012 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin iç tutarlılık çözümlemesinde Cronbach alfa katsayısı 0.899 olarak hesaplanmıştır (228).

3.2.3. Sabahçıl-Akşamcıl Anketi (SAA)

1976 senesinde, Morningness And Eveningness Questionnaire (MEQ) Horne ve Ostberg tarafından, sirkadiyen ritimdeki bireysel farklılıkları değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir öz bildirim ölçeğidir (229). Bu ölçek kişileri uyku-uyanıklık düzenleri, yaşam biçimleri ve gösterdikleri performansın zamanı bakımından 'sabah tipi', 'akşam tipi' ve 'ara tip' olarak 3 gruba ayırmıştır. Ölçek, öz bildirim ölçeği olup, 19 sorudan oluşmakta, ölçek sorularına verilen yanıtlar temel olarak bir cetvel üzerine işaretlenmektedir. Cetvelde işaretlenen veya likert tipi sorulara verilen yanıtlar toplanarak; yüksek puanlar sabah tipi, düşük puanlar ise akşam tipi olarak değerlendirilir. Ölçekten elde edilen toplam puan 70-86 arasında ise 'kesinlikle sabah tipi', 59-69 arasında ise 'sabah tipine yakın', 42-58 arasında 'ara tip', 31-41 arasında

'akşam tipine yakın' ve 16-30 arasında 'kesinlikle akşam tipi' olarak adlandırılır. Literatürde bu ölçeğin kullanıldığı çalışmaların çoğunluğunda kronotipin sabah, akşam ve ara tip şeklinde değerlendirildiği görülmüştür (229-233). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Pündük ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, Cronbach α iç tutarlılık katsayısı 0,84 olarak hesaplanmıştır (234).

3.2.4. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ)

2007 senesinde, Rosa ve arkadaşları tarafından geliştirilen, görüşmeci tarafından doldurulan 24 maddeli, dörtlü likert tipi bir ölçektir (235). Özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri şeklinde 6 belirti alanı değerlendirilir. Değerlendirme için bireyin son 15 günü dikkate alınır. Ölçekte yer alan maddeler 'hiç zorlanma yok' (0 puan), 'çok az zorlanma' (1 puan), 'orta derecede zorlanma' (2 puan), 'aşırı derecede zorlanma' (3 puan) şeklinde puanlanır. Ölçeğin bir kesme puanı bulunmazken, puanların toplanması ile toplam skor elde edilir ve yüksek puanlar işlevselliğin kötü düzeyde olduğunu göstergesidir. BB'un izleminde, işlevselliği değerlendirmek amacıyla ülkemizde ve yurtdışında sıklıkla kullanılmaktadır (236). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve Uykur tarafından 2012 yılında yapılmış olup, iç tutarlılık çözümlemesinde Cronbach α katsayısı 0,960 olarak bulunmuştur (236).

3.2.5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

1960 senesinde, Hamilton tarafından, depresyon tanılı hastalarda depresyonun şiddetini değerlendirmek için geliştirilen, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir (237). Tanı koymaktan ziyade, depresyonun seyrini takip etmek amacıyla uygulanır. 17 sorudan oluşan ölçek son 1 haftadaki depresif semptomları sorgulamaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan '0' iken, en yüksek puan ise '53'tür. 0-7 puan depresyonun olmadığını, 8-15 puan hafif derecede depresyonu, 16-28 puan orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri puan ise ağır derecede depresyonu gösterir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını Akdemir ve arkadaşları 1996 senesinde yapmışlar ve Cronbach α iç tutarlılık katsayısını 0.75 olarak bulmuşlardır (238).

3.2.6. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

1978 senesinde, Young ve arkadaşları tarafından geliştirilen, manik durumun şiddetini ve değişimini değerlendirmeyi amaçlayan bir ölçektir (239). Görüşmeci tarafından doldurulan ölçek 11 maddeden oluşmakta ve her bir madde 5 şiddet derecesi

içermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 2001 senesinde Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, iç tutarlılık çözümlemesinde Cronbach α katsayısı 0,79 olarak bulunmuştur (240).

3.3. İstatistiksel Analiz:

Araştırma verisi SPSS for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenerek değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama (\pm) standart sapma, ortanca (Q1-Q4), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymayan grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis, ki-kare testleri kullanıldı. Normal dağılıma uyan grup karşılaştırmalarında ise Tek Yönlü Anova testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi'yle incelendi. Spearman r katsayısı için 0-0,3 arasındaysa çok düşük düzeyde, 0,3-0,5 arasındaysa düşük düzeyde, 0,5-0,7 arasındaysa orta düzeyde, 0,7-0,9 arasındaysa yüksek düzeyde, 0,9-1,0 arasındaysa çok yüksek düzeyde ilişki olarak değerlendirildi (241). Modelleme için tek değişkenli ve çok değişkenli doğrusal regresyon analizleri kullanıldı. $p < 0.050$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak belirlendi.

3.3.1. Örneklem Büyüklüğü

'Bipolar bozukluk hastaları ve birinci derece yakınlarında silik nörolojik belirtiler, sirkadiyen tercihler ve duygu regülasyonundaki güçlükler arasındaki ilişki' çalışmasından elde edilen ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak Minitab programı ile yapılan hesaplamalarda Tip I hata ve %5 ve çalışmanın gücü %80 alındığında her gruba alınması gerekli kişi sayısı en az 36 olarak hesaplanmıştır (19).

4. BULGULAR

Çalışmamızda 64 BB-1 tanılı hasta, 64 BB-1 hastalarının 1. derece yakını ve 64 sağlıklı gönüllünün verileri incelenmiştir. Grupların yaşları incelendiğinde, hasta yakını grubunun (39,6±13,3) sağlıklı kontrollerden (33,3±6,8) istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek yaşta olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Öğrenim durumu incelendiğinde sağlıklı kontrol grubunun, BB ve hasta yakını grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek yıl eğitim gördüğü gözlemlendi. Medeni durum açısından BB grubunun (%45,3) diğer iki gruptan (%71,9 ve %75,0) daha düşük oranda evli olduğu gözlemlendi. Sağlıklı kontrol grubu diğer iki gruptan istatistiksel olarak daha yüksek oranda yüksek sosyoekonomik düzeye ve düzenli çalışma oranına sahipti. Tablo 1’de gruplar arasında sosyodemografik verilerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 1. Gruplar arasında sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

		Bipolar Bozukluk (1) (n:64)	Hasta yakını (2) (n:64)	Sağlıklı kontrol (3) (n:64)	İstatistik	p	Post- hoc
Yaş		36,2±10,7	39,6±13,3	33,6±6,8	F:5,089	0,007*	2>3
Cinsiyet	Kadın	%53,1 (n:34)	%53,1 (n:34)	%50,0 (n:32)	χ^2 :0,167	0,167	
	Erkek	%46,9 (n:30)	%46,9 (n:30)	%50,0 (n:32)			
Öğrenim durumu (yıl)		Medyan 12 (Q1:8-Q4:14)	Medyan 12 (Q1:8- Q4:14)	Medyan 16 (Q1:8- Q4:18)	KW:39,18 9	0,001*	3>1= 2
Medeni hal	Bekar	%54,7 (n:35)	%28,1 (n:18)	%25,0 (n:16)	χ^2 :14,795	0,001*	1>2= 3
	Evli	%45,3 (n:29)	%71,9 (n:46)	%75,0 (n:48)			
Sosyoeko- nomik düzey	Düşük	%32,8 (n:21)	%15,6 (n:10)	%0,0 (n:0)	χ^2 :37,030	0,001*	3>1= 2
	Orta	%56,3 (n:36)	%67,2 (n:43)	%57,6 (n:37)			
	Yüksek	%10,9 (n:7)	%17,2 (n:11)	%42,2 (n:27)			
Çalışma durumu	Çalışmıyor	%50,0 (n:32)	%40,6 (n:26)	%9,4 (n:6)	χ^2 :41,771	0,001*	3>1= 2
	Düzenli iş/öğrenci	%39,1 (n:25)	%46,9 (n:30)	%90,6 (n:58)			
	Aralıklı/Düzensiz iş	%10,9 (n:7)	%12,5 (n:8)	%0,0 (n:0)			
Vardiyalı çalışma		%0,0 (n:0)	%17,2 (n:11)	%20,3 (n:13)	χ^2 :2,154	0,340	

Note: Tek yönlü ANOVA testi, Ki-kare testi ve Kruskal-Wallis Test kullanılmıştır. ANOVA için Post-hoc Tukey testi kullanılmıştır. Üçlü ki-kare karşılaştırmalarında Bonferoni düzeltmesi kullanılmıştır. *p<0,017

BB hasta grubu (n:64) incelendiğinde hastaların %50’sinin ailesinde psikiyatrik bozukluk ve %35,9’unda BB öyküsü vardı. Ortalama bozukluk başlangıç yaşı

22,4±6,6'ıydı. İlk epizot için stresör tanımlayan hasta oranı %57,8'di. Son epizod için ise bu oran %28,1'di. Hasta grubunda ilk epizot tanımlayıcısı olarak mani/hipomani %51,6 iken, depresyon %48,4'dü. Hayat boyu medyan depresyon sayısı 3, mani sayısı 4'tü. Hasta grubunda mevsimsel özellik gösteren %23,4, hızlı döngülü %10,9 ve psikotik özellik belirtecini gösterenler %73,4'dü. Antidepresan ile kayma öyküsü %12,5 olarak tespit edildi. İlk yatış yaşı 23,9 yıl ve toplam yatış sayısı medyanı 3 olarak bulundu. Hastaların %18,8 EKT uygulanmıştı ve %70,3 tam remisyundaydı. Tablo 2'de BB grubunun klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Bipolar bozukluk grubunun klinik özellikleri

		Bipolar Bozukluk (n:64)
Ailede bipolar bozukluk öyküsü	Var	%35,9 (n:23)
	Yok	%64,1 (n:41)
Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü	Var	%50,0 (n:32)
	Yok	%50,0 (n:32)
Bipolar Bozukluk başlangıç yaşı		22,4±6,6
İlk epizot için stresör	Var	%57,8 (n:37)
	Yok	%42,2 (n:27)
Son epizot için stresör	Var	%28,1 (n:18)
	Yok	%71,9 (n:46)
İlk epizot tanımlayıcısı	Mani/hipomani	%51,6 (n:33)
	Depresyon	%48,4 (n:31)
Depresyon sayısı		Medyan 3 (Q1:2-Q4:5)
Mani sayısı		Medyan 4 (Q1:2-Q4:8)
Toplam epizot sayısı		10,8 ± 8,0
Mevsimsel Örüntü gösteren		%23,4 (n:15)
Hızlı döngülü		%10,9 (n:7)
Psikotik özellik gösteren		%73,4 (n:47)
Antidepresan ile manik kayma öyküsü		%12,5 (n:8)
İlk yatış yaşı		23,9±6,5
Toplam yatış sayısı		Medyan 3 (Q1:2-Q4:5)
EKT öyküsü	Var	%18,8 (n:12)
	Yok	%81,3 (n:52)
Hastalık seyri	Tam yatışma gösteren	%70,3 (n:45)
	Tam yatışma göstermeyen	%29,7 (n:19)
Tedavi uyumu	Tam	%82,8 (n:53)
	Kısmi	%17,2 (n:11)

Not: EKT:Elektrokonvulsif tedavi

BB grubunda hastaların tamamı psikofarmakolojik tedavi altındaydı. Kullanılan tedaviler incelendiğinde %87,5'i (n:56) antipsikotik grubu, %54,7'si (n:35) lityum, %45,3 (n:29) sodyum valproat, %14,1'i (n:9), antidepresan grubu, %4,7'si (n:3) benzodiazapin, %3,1'i (n:2) lamotrijin kullanmaktaydı. Hastaların %92,2'si (n:59) kombinasyon tedavileri kullanmaktaydı.

Gruplar arasında biyolojik ritim düzensizliği karşılaştırıldığında, uyku alt ölçeğinde BB grubunun istatistiksel anlamlı olarak hasta yakını ve sağlıklı kontrollerden daha fazla bozulma gösterdiği ve sağlıklı kontrollerin hasta yakınlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bozulma gösterdiği gözlenmiştir. Aktivite, toplumsal, yeme alışkanlıkları ve toplam bozulma puanları BB grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı. Tablo 3'te gruplar arasında biyolojik ritim düzensizliğinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 3. Gruplar arasında biyolojik ritim düzensizliğinin karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk (1) (n:64)	Hasta yakını (2) (n:64)	Sağlıklı kontrol (3) (n:64)	İstatistik	p	Post-hoc
Uyku	10 (Q1:8- Q4:13)	7 (Q1:5- Q4:8)	8 (Q1:8- Q4:9)	KW: 44,085	0,001*	1>3>2
Aktivite	11 (Q1:8- Q4:13)	5 (Q1:5- Q4:8)	6 (Q1:6- Q4:7)	KW: 58,536	0,001*	1>2=3
Toplumsal	8 (Q1:6- Q4:9)	5 (Q1:5- Q4:7)	5 (Q1:4- Q4:6)	KW: 42,332	0,001*	1>2=3
Yeme alışkanlıkları	9 (Q1:8- Q4:10)	6 (Q1:4- Q4:8)	6 (Q1:5- Q4:7)	KW: 65,976	0,001*	1>2=3
Toplam	38 (Q1:32- Q4:44)	23 (Q1:20- Q4:34)	26 (Q1:25- Q4:28)	KW: 67,551	0,001*	1>2=3

Not: Medyan ve Kantil değerleri sunulmuştur. Kruskal wallis tek yönlü anova testi ile post-hoc analizler yapılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. *p<0,017.

Gruplar arasında kronotipler karşılaştırıldığında BB grubunun, hasta yakını ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranda sabah tipi (%39,1) ve akşam tipi (%31,3) kronotip özellikleri gösterdiği ve daha düşük oranda ara tipi (%29,7) kronotip özellikleri gösterdiği tespit edilmiştir. Tablo 4'te gruplar arası kronotiplerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4. Gruplar arasında kronotiplerin karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk (1) (n:64)	Hasta yakını (2) (n:64)	Sağlıklı kontrol (3) (n:64)	İstatistik	p	Post-hoc
Sabah Tipi	%39,1 (n:25)	%25,0 (n:16)	%15,6 (n:10)	χ^2 :24,6 81	0,001	1>2=3
Ara Tip	%29,7 (n:19)	%53,1 (n:34)	%73,4 (n:47)			2=3>1
Akşam Tipi	%31,3 (n:20)	%21,9 (n:14)	%10,9 (n:7)			1>2=3

Not: Yüzde değerleri gösterilmiştir. Üçlü ki-kare karşılaştırmalarında Post-hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.

Hasta grubunda kronotipler arasında biyolojik ritim düzensizliğinin karşılaştırıldığında, akşam tipi kronotipine sahip hastaları istatistiksel anlamlı olarak uyku puanları sabah ve ara tip kronotiplerine sahip olanlardan yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde akşam tipi kronotipine sahip hastaların toplumsal

puanları ara tip kronotipine sahip hastaların toplumsal puanlarından daha yüksekti. Toplam puanlarda ise istatistiksel anlamlı olarak akşam tipi en yüksek ara tip en düşük puana sahipti. Tablo 5'te BB grubunda kronotipler arasında biyolojik ritim düzensizliğinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 5. Bipolar bozukluk grubunda kronotipler arasında biyolojik ritim düzensizliğinin karşılaştırılması

	Sabah Tipi (1) (n:25)	Ara Tip (2) (n:19)	Akşam Tipi (3) (n:20)	İstatistik	p	Post- hoc
Uyku	9 (Q1:8- Q4:10)	10 (Q1:8- Q4:11)	13 (Q1:12- Q4:14)	KW: 23,331	0,00 1*	3>1= 2
Aktivite	10 (Q1:9- Q4:13)	8 (Q1:6- Q4:12)	12 (Q1:11- Q4:14)	KW: 5,999	0,05 0	
Toplumsal	7 (Q1:6- Q4:9)	7 (Q1:5- Q4:8)	8 (Q1:8- Q4:10)	KW: 9,997	0,00 7*	3>2
Yeme alışkanlıkları	8 (Q1:7 Q4:10)	9 (Q1:7- Q4:10)	10 (Q1:10- Q4:11)	KW: 5,981	0,05 0	
Toplam	35 (Q1:31- Q4:40)	34 (Q1:28- Q4:39)	44 (Q1:44- Q4:48)	KW: 16,379	0,00 1*	3>1> 2

Not: Medyan ve Kantil değerleri sunulmuştur. Kruskal wallis testi ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Tek yönlü ANOVA testi ile post-hoc analizler yapılmıştır. *p<0,017.

BB grubunda kronotipler arasında klinik özellikler karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir. Tablo 6'da BB grubunda kronotipler arasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 6. Bipolar bozukluk grubunda kronotipler arasındaki klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Sabahçıl (n:25)	Ara tip (n:19)	Akşamcıl (n:20)	İstatistik	p
Ailede bipolar bozukluk öyküsü	Var	%20,0 (n:5)	%52,6 (n:10)	%40,0 (n:8)	χ^2 :5,202	0,074
	Yok	%80,0 (n:20)	%47,4 (n:9)	%60,0 (n:12)		
Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü	Var	%40,0 (n:10)	%63,2 (n:12)	%50,0 (n:10)	χ^2 :2,316	0,314
	Yok	%60,0 (n:15)	%36,8 (n:7)	%50,0 (n:10)		
Bipolar Bozukluk başlangıç yaşı		Medyan 22 (Q1:18-Q4:30)	Medyan 20 (Q1:18-Q4:23)	Medyan 19 (Q1:17-Q4:23)	KW:4,523	0,104
İlk epizod için stresör	Var	%52,0 (n:13)	%57,9 (n:11)	%65,0 (n:13)	χ^2 :0,770	0,680
	Yok	%48,0 (n:12)	%42,1 (n:8)	%32,0 (n:7)		
Son epizod için stresör	Var	%25,0 (n:6)	%31,6 (n:6)	%30,0 (n:6)	χ^2 :0,357	0,836
	Yok	%76,0 (n:19)	%68,4 (n:13)	%70,0 (n:14)		
İlk epizod tanımlayıcısı	Mani/hipomani	%44,0 (n:11)	%52,6 (n:10)	%60,0 (n:12)	χ^2 :1,151	0,562
	Depresyon	%56,0 (n:14)	%47,4 (n:9)	%40,0 (n:8)		
Depresyon sayısı		Medyan 4 (Q1:2-Q4:7)	Medyan 2 (Q1:2-Q4:3)	Medyan 3 (Q1:2-Q4:5)	KW:4,599	0,100
Mani sayısı		Medyan 5 (Q1:2-Q4:8)	Medyan 3 (Q1:2-Q4:4)	Medyan 4 (Q1:2-Q4:7)	KW:3,127	0,209
Toplam epizod sayısı		Medyan 10 (Q1:5-Q4:16)	Medyan 6 (Q1:5-Q4:9)	Medyan 9 (Q1:6-Q4:15)	KW:2,978	0,226
Mevsimsel Örüntü gösteren	Hızlı döngülü	%12,0 ^a (n:3)	%10,5 ^a (n:2)	%50,0 ^b (n:10)	χ^2 :6,380	0,041
		%8,0 (n:2)	%10,5 (n:2)	%15,0 (n:3)		
Psikotik özellik gösteren		%60,0 (n:15)	%89,5 (n:17)	%75,0 (n:15)	χ^2 :4,844	0,089
Antidepresan ile manik kayma öyküsü		%8,0 (n:2)	%10,5 (n:2)	%20,0 (n:4)	χ^2 :1,559	0,459
İlk yatış yaşı		Medyan 26 (Q1:20-Q4:33)	Medyan 21 (Q1:18-Q4:24)	Medyan 22 (Q1:17-Q4:25)	KW:4,821	0,090
Toplam yatış sayısı		Medyan 3 (Q1:2-Q4:8)	Medyan 2 (Q1:1-Q4:3)	Medyan 3 (Q1:2-Q4:5)	KW:2,016	0,365
EKT öyküsü	Var	%20,0 (n:5)	%15,8 (n:3)	%20,0 (n:4)	χ^2 :0,155	0,925
	Yok	%80,0 (n:20)	%84,2 (n:16)	%80,0 (n:16)		
Hastalık seyri	Tam yatışma gösteren	%64,0 (n:16)	%73,7 (n:14)	%75,0 (n:15)	χ^2 :0,791	0,673
	Tam yatışma göstermeyen	%36,0 (n:9)	%26,3 (n:5)	%25,0 (n:5)		
Tedavi uyumu	Tam	%84,0 (n:21)	%94,7 (n:18)	%70,0 (n:14)	χ^2 :4,230	0,121
	Kısmi	%16,0 (n:4)	%5,3 (n:1)	%30,0 (n:6)		

Not: Ki kare ve kruskal-wallis testleri kullanılmıştır. Üçlü ki-kare karşılaştırmalarında Post-hoc Bonferroni düzeltilmesi kullanılmıştır. *p<0,017.

BB grubunda kronotipler arası işlevsellik düzeyleri karşılaştırıldığında, özerlik alt ölçeğinde akşam tipinin sabah tipinden istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bozulma gösterdiği gözlenmiştir. Mesleki işlevsellik bakımından ara tipte diğer kronotiplere göre daha az bozulma olduğu gözlenmiştir. Toplam işlevsellikte akşam tipinde, ara tipe oranla daha yüksek oranda işlevsellikte bozulma olduğu görülmüştür. Tablo 7’de BB grubunda kronotipler arasında işlevsellik düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 7. Bipolar bozukluk grubunda kronotipler arasında işlevsellik düzeylerinin karşılaştırılması

	Sabah Tipi (1) (n:25)	Ara Tip (2) (n:19)	Akşam Tipi (3) (n:20)	İstatistik	p	Post-hoc
Özerklik	1 (Q1:0- Q4:2)	2 (Q1:1- Q4:2)	3 (Q1:1- Q4:4)	KW: 10,376	0,006 *	3>1
Mesleki işlevsellik	13 (Q1:5- Q4:15)	3 (Q1:1- Q4:9)	14 (Q1:5- Q4:15)	KW: 9,788	0,007 *	1=3 >2
Bilişsel işlevsellik	2 (Q1:1- Q4:5)	2 (Q1:1- Q4:3)	4 (Q1:8- Q4:10)	KW: 3,795	0,150	
Mali konular	0 (Q1:0 Q4:2)	0 (Q1:0- Q4:2)	1 (Q1:0- Q4:2)	KW: 2,608	0,272	
Kişilerarası ilişkiler	3 (Q1:2- Q4:5)	4 (Q1:3- Q4:6)	5 (Q1:3- Q4:8)	KW: 3,669	0,150	
Boş zaman etkinliği	3 (Q1:2- Q4:4)	2 (Q1:2- Q4:3)	3 (Q1:2- Q4:4)	KW: 3,901	0,142	
Toplam	22 (Q1:12- Q4:31)	16 (Q1:9- Q4:22)	30 (Q1:20- Q4:36)	KW: 8,669	0,013 *	3>2

Not: Medyan ve Kantil değerleri sunulmuştur. Kruskal wallis testi ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Tek yönlü ANOVA testi ile post-hoc analizler yapılmıştır. *p<0,017.

BB grubunda işlevsellik ile biyolojik ritim düzensizliğinin ilişkisi incelendiğinde toplam düzensizlik ile toplam işlevsellikte bozulma arasında ilişki olduğu gözlenmiştir (r:0,485, p:0,001). İşlevsellik alt ölçekleri ile biyolojik ritim düzensizliği alt ölçeklerinin ilişkisi tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Bipolar bozukluk grubunda işlevsellik ile biyolojik ritim düzensizliğinin ilişkisi

		Uyku	Aktivite	Toplumsal	Yeme alışkanlıkları	Toplam düzensizlik
Özerklik	r	0,457	0,301	0,370	0,258	0,437
	p	0,001*	0,016*	0,003*	0,039*	0,001*
Mesleki işlevsellik	r	0,137	0,297	0,330	0,247	0,301
	p	0,279	0,017*	0,008*	0,049*	0,016*
Bilişsel işlevsellik	r	0,252	0,145	0,221	0,216	0,255
	p	0,045*	0,254	0,079	0,087	0,042*
Mali konular	r	0,451	0,486	0,356	0,395	0,546
	p	0,001*	0,001*	0,004*	0,001*	0,001*
Kişilerarası ilişkiler	r	0,367	0,376	0,389	0,247	0,425
	p	0,003*	0,002*	0,001*	0,049*	0,001*
Boş zaman etkinliği	r	0,145	0,433	0,353	0,331	0,395
	p	0,254	0,001*	0,004*	0,007*	0,001*
Toplam işlevsellik	r	0,351	0,427	0,453	0,351	0,485
	p	0,004*	0,001*	0,001*	0,004*	0,001*

Not: Sparmen korelasyon analizi kullanılmıştır.

BB hasta yakını grubunda işlevsellik ile biyolojik ritim düzensizliğinin ilişkisi incelendiğinde toplam düzensizlik ile toplam işlevsellikte bozulma arasında ilişki

olduğu gözlenmiştir (r:0,635, p:0,001). İşlevsellik alt ölçekleri ile biyolojik ritim düzensizliği alt ölçeklerinin ilişkisi tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Bipolar bozukluk hasta yakını grubunda işlevsellik ile biyolojik ritim düzensizliğinin ilişkisi

		Uyku	Aktivite	Toplumsal	Yeme alışkanlıkları	Toplam düzensizlik
Özerklik	r	0,359	0,276	0,337	0,296	0,368
	p	0,004*	0,027*	0,006*	0,017*	0,003*
Mesleki işlevsellik	r	0,507	0,480	0,383	0,436	0,548
	p	0,001*	0,001*	0,002*	0,001*	0,001*
Bilişsel işlevsellik	r	0,361	0,338	0,206	0,311	0,333
	p	0,003	0,006*	0,102	0,012	0,007
Mali konular	r	0,065	0,057	-0,045	0,109	0,095
	p	0,611	0,657	0,726	0,393	0,455
Kişilerarası ilişkiler	r	0,603	0,450	0,436	0,487	0,568
	p	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
Boş zaman etkinliği	r	0,355	0,103	0,196	0,315	0,350
	p	0,004*	0,420	0,121	0,011*	0,005*
Toplam işlevsellik	r	0,635	0,484	0,448	0,509	0,635
	p	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*

Not: Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Kontrol grubunda işlevsellik ile biyolojik ritim düzensizliğinin ilişkisi incelendiğinde biyolojik ritim toplumsal alt ölçekleri ile mesleki işlevsellik (r:0,280, p:0,025) ve toplam işlevsellik (r:0,314, p:0,011) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. İşlevsellik alt ölçekleri ile biyolojik ritim düzensizliği alt ölçeklerinin ilişkisi tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kontrol grubunda işlevsellik ile biyolojik ritim düzensizliğinin ilişkisi

		Uyku	Aktivite	Toplumsal	Yeme alışkanlıkları	Toplam düzensizlik
Özerklik	r	-0,028	-0,076	0,075	-0,059	0,030
	p	0,825	0,552	0,556	0,646	0,815
Mesleki işlevsellik	r	-0,017	0,122	0,280	0,046	0,186
	p	0,892	0,338	0,025*	0,717	0,141
Bilişsel işlevsellik	r	0,118	-0,104	0,380	-0,030	0,215
	p	0,352	0,414	0,002	0,815	0,088
Mali konular	r	-0,122	-0,042	-0,110	-0,203	-0,141
	p	0,337	0,741	0,388	0,107	0,265
Kişilerarası ilişkiler	r	-0,043	-0,213	0,050	-0,136	-0,073
	p	0,739	0,091	0,693	0,282	0,569
Boş zaman etkinliği	r	-0,028	-0,058	0,189	0,027	0,081
	p	0,825	0,651	0,135	0,832	0,527
Toplam işlevsellik	r	-0,023	-0,107	0,314	-0,027	0,132
	p	0,858	0,401	0,011*	0,830	0,300

Not: Spearmen korelasyon analizi kullanılmıştır.

BB hasta yakını grubunda kronotipler arası işlevsellik düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Tablo 11’de BB hasta yakını grubunda kronotipler arasında işlevsellik düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 11. Bipolar bozukluk hasta yakını grubunda kronotipler arasında işlevsellik düzeylerinin karşılaştırılması

	Sabah Tipi (1) (n:16)	Ara Tip (2) (n:34)	Akşam Tipi (3) (n:14)	İstatistik	p
Özerklik	0 (Q1:0- Q4:2)	0 (Q1:0- Q4:1)	0 (Q1:0- Q4:1)	KW: 3,273	0,195
Mesleki işlevsellik	4 (Q1:0- Q4:13)	1 (Q1:0- Q4:4)	2 (Q1:0- Q4:12)	KW: 5,918	0,052
Bilişsel işlevsellik	2 (Q1:1- Q4:4)	2 (Q1:0- Q4:2)	1 (Q1:0- Q4:2)	KW: 4,956	0,084
Mali konular	0 (Q1:0 Q4:0)	0 (Q1:0- Q4:0)	0 (Q1:0- Q4:0)	KW: 1,297	0,523
Kişilerarası ilişkiler	1 (Q1:0- Q4:3)	2 (Q1:0- Q4:2)	2 (Q1:1- Q4:2)	KW: 0,214	0,899
Boş zaman etkinliği	2 (Q1:0- Q4:2)	1 (Q1:0- Q4:2)	2 (Q1:1-Q4:2)	KW:4,299	0,117
Toplam	12 (Q1:4- Q4:22)	6 (Q1:3- Q4:9)	8 (Q1:4-Q4:17)	KW:5,579	0,061

Not: Medyan ve Kantil değerleri sunulmuştur. Kruskal wallis tek yönlü anova testi ile post-hoc analizler yapılmıştır.

Kontrol grubunda kronotipler arası işlevsellik düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Tablo 12’de Kontrol grubunda kronotipler arasında işlevsellik düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 12. Kontrol grubunda kronotipler arasında işlevsellik düzeylerinin karşılaştırılması

	Sabah Tipi (1) (n:25)	Ara Tip (2) (n:19)	Akşam Tipi (3) (n:20)	İstatistik	p
Özerklik	0 (Q1:0- Q4:2)	0 (Q1:0- Q4:1)	0 (Q1:0- Q4:1)	KW: 0,130	0,937
Mesleki işlevsellik	2 (Q1:0- Q4:2)	1 (Q1:0- Q4:3)	0 (Q1:0- Q4:2)	KW: 0,920	0,631
Bilişsel işlevsellik	2 (Q1:1- Q4:4)	2 (Q1:0- Q4:2)	0 (Q1:0- Q4:2)	KW: 3,189	0,203
Mali konular	0 (Q1:0 Q4:0)	0 (Q1:0- Q4:0)	0 (Q1:0- Q4:0)	KW: 1,519	0,468
Kişilerarası ilişkiler	1 (Q1:0- Q4:3)	2 (Q1:0- Q4:2)	2 (Q1:1- Q4:3)	KW: 0,426	0,808
Boş zaman etkinliği	2 (Q1:0- Q4:2)	2 (Q1:0- Q4:2)	2 (Q1:1-Q4:2)	KW:0,924	0,630
Toplam	7 (Q1:3- Q4:12)	6 (Q1:4- Q4:9)	5 (Q1:2-Q4:10)	KW:0,386	0,824

Not: Medyan ve Kantil değerleri sunulmuştur. Kruskal wallis tek yönlü anova testi ile post-hoc analizler yapılmıştır.

BB grubunda biyolojik ritim düzensizliğine etki eden sosyodemografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli lineer regresyon analizi yapıldığında, tek değişkenli analizlerde toplam epizot sayısı ($R^2:0,076$, $F:5,120$, $p:0,027$, $\beta:0,276$) ve klinik seyir ($R^2:0,091$, $F:6,176$, $p:0,016$, $\beta:0,301$) istatistiksel anlamlı tekil modeller olarak bulunmuştur. Bu iki değişken ile çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldığında model istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($R^2:0,144$, $F:5,144$, $p:0,009$) ve tam yatışma göstermeme değişkeninin modele istatistiksel anlamlı ($p:0,031$, $\beta:0,264$) katkı yaptığı görülmüştür. Tablo 13'te Bipolar bozukluk grubunda biyolojik ritim düzensizliğine etki eden sosyodemografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi gösterilmiştir.

Tablo 13. Bipolar bozukluk grubunda biyolojik ritim düzensizliğine etki eden sosyodemografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi

Çalışma parametresi		Tek değişkenli lineer regresyon modeli		Çok değişkenli lineer regresyon modeli	
		Standardize β	p	Standardize β	P
Yaş		-0,061	0,632		
Bipolar Bozukluk başlangıç yaşı		-0,164	0,196		
Cinsiyet	Kadın	Referans Kategori			
	Erkek	0,075	0,556		
Medeni Durum	Bekar	Referans Kategori			
	Evli	-0,123	0,976		
Ailede bipolar bozukluk öyküsü	Yok	Referans Kategori			
	Var	0,221	0,826		
İlk epizod için stresör	Yok	Referans Kategori			
	Var	0,308	0,759		
Son epizod için stresör	Yok	Referans Kategori			
	Var	-0,169	0,181		
İlk epizod tanımlayıcısı	Mani/hipomani	Referans Kategori			
	Depresyon	-0,119	0,350		
Toplam epizod sayısı		0,279	0,027*	0,235	0,055
Mevsimsel Örüntü gösteren	Yok	Referans Kategori			
	Var	0,057	0,654		
Hızlı döngülü	Yok	Referans Kategori			
	Var	0,059	0,642		
Psikotik özellik gösteren	Yok	Referans Kategori			
	Var	-0,133	0,293		
Antidepresan ile manik kayma öyküsü	Yok	Referans Kategori			
	Var	-0,066	0,607		
Hastalık Seyri	Tam yatışma gösteren	Referans Kategori			
	Tam yatışma göstermeyen	0,301	0,016*	0,264	0,031*

Not: Çok değişkenli lineer regresyon analizi, tek değişkenli lineer regresyon modelinde anlamlı olan iki değişken ile yapılmıştır. *p<0.050.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda BB-1 tanılı hastalar, sağlıklı birinci derece yakınları ve kontrol grubu arasında, biyolojik ritimdeki bozulma ile psikososyal işlevsellik arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır. Ek olarak biyolojik ritimdeki bozulmanın şiddeti ile epizot sayısı, hastanede yatış sayısı, hastalık süresi gibi klinik değişkenlerin ilişkili olup olmadığı, BB-1 tanılı hastalar ve sağlıklı birinci derece yakınlarında akşamcıl kronotipin daha sık görülüp görülmediğinin incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışmamız 64 BB-1 tanılı hasta, 64 sağlıklı birinci derece yakın ve 64 sağlıklı gönüllü birey ile tamamlanmıştır.

5.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmamızda grupların yaşları incelendiğinde, hasta yakını grubunun ($39,6\pm 13,3$) sağlıklı kontrollerden ($33,3\pm 6,8$) istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek yaşta olduğu gözlenmiştir. Eğitim durumları karşılaştırıldığında, sağlıklı kontrol grubunun hasta ve hasta yakını grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek eğitim yılına sahip olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. BB-1 tanılı hasta grubunun, hasta yakını ve sağlıklı gönüllülere göre evli olma oranı daha düşük olarak tespit edilmiştir. BB hasta grubundan sosyoekonomik düzeylerini tanımlamaları istendiğinde; %32,8'i düşük, %56,3'ü orta ve %10,9'u yüksek sosyoekonomik düzeyde olduğunu belirtmiştir. Sağlıklı gönüllü grubu, istatistiksel olarak anlamlı derecede hasta ve hasta yakını grubundan daha fazla çalışma oranına sahip olup, hasta grubunun %39,1'i, hasta yakını grubunun ise %46,9'u düzenli çalışmaktadır.

5.2. Klinik Veriler

Çalışmamızda BB tanılı hasta grubunun %50'sinin ailesinde psikiyatrik bozukluk öyküsü olup, hasta grubunun %35,9'unun yakınlarında BB öyküsü bulunmaktadır. BB başlangıç yaşı $22,4\pm 6,6$ olarak saptanmıştır. İlk epizot için stresör tanımlayan hasta oranı %57,8 iken son epizot için bu oran %28,1 olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda ilk epizot tanımlayıcısının %51,6 oranında mani/hipomani, %48,4 oranında depresyon olduğu saptanmıştır. Hayat boyu medyan depresyon sayısı 3, mani sayısı 4 olarak bulunmuştur. Hasta grubumuzun %23,4'ünde (n:14) DSM-5 kriterlerine göre belirlenen mevsimsel özellik belirteci, %10,9'unda (n:7) hızlı döngülü belirteci

bulunmaktadır. Hasta grubumuzun %73,4'ünde (n: 47), hastalık süresinde en az bir epizotta psikotik özellik saptanmış, hasta grubunun %12,5'inde (n:8) antidepresan ile manik kayma öyküsü tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların %82,8'i (n: 53) tedavi uyumlarının tam olduğunu bildirmektedir. Hastaların tamamı psikofarmakolojik tedavi altında olup; %92,2'si (n:59) kombinasyon tedavileri kullanmaktadır. Kullanılan tedaviler incelendiğinde %87,5'i (n:56) antipsikotik grubu, %54,7'si (n:35) lityum, %45,3 (n:29) sodyum valproat, %14,1'i (n:9) antidepresan grubu, %4,7'si (n:3) benzodiazapin, %3,1'i (n:2) lamotrijin kullanmaktadır. Hastaların %18,8'inde EKT öyküsü mevcuttur. Çalışmamızda hasta grubumuzun %70,3'ünün tam remisyonda olduğu tespit edilmiştir.

5.3. Grupların Biyolojik Ritim Düzensizliği Açısından Karşılaştırılması

Çalışmamızda BB-1 tanılı hastalar, hastaların sağlıklı birinci derece yakınları ve sağlıklı gönüllülerdeki biyolojik ritimdeki bozulmanın değerlendirilmesi için Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG) kullanılmıştır.

Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında, BB-1 tanılı hastalarda, hasta yakını ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak, BRDG'nin tüm alt ölçek puanları ve toplam puanı daha fazla bulunmuştur. Bu yüksek puanlar, BB-1 tanılı hasta grubunun, diğer iki gruba göre tüm alt boyutlarda daha fazla biyolojik ritim düzensizliğine sahip olduğunu göstermektedir. Artan sayıda kanıt, BB'ta sosyal ritim hipotezini desteklemektedir (210). BB-1 tanılı örneklemin incelendiği bir çalışmada, manik dönemin başlangıcından önceki dönemde, remisyon dönemleri ile karşılaştırıldığında, daha fazla sosyal ritmi bozan olayın meydana geldiği bildirilmiştir (242). Ek olarak BB tanılı hastaların, yaşam olaylarının yol açtığı sosyal ritim bozulmalarına daha duyarlı olduğu ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında benzer yoğunlukta bir yaşam olayını deneyimlemenin ardından BB grubunun daha fazla sosyal ritim bozukluğu yaşadığı tespit edilmiştir (210). Sosyal zeitgeberlerin biyolojik ritmi düzenlemedeki rolü göz önüne alındığında, sosyal ritim düzenliliği düşük olan bireyler, sirkadiyen ritimlerin senkronizasyonunun bozulması ve buna bağlı olarak duygudurum epizodunun başlaması açısından yüksek risk altında olabilmektedir (210).

Literatür incelendiğinde, BB hastaları ve sağlıklı gönüllülerin biyolojik ritim düzensizliğini karşılaştıran birçok çalışma olduğu görülmüştür. BB hastalarında düzensiz uyku-uyanıklık döngüsü, hekimler tarafından yeni bir epizot başlangıcı için önemli bir ipucu olarak değerlendirilmektedir (13). Ayrıca bozulmuş sirkadiyen ritimlerin, duygudurum dengeleyici ya da antidepresan tedaviden sonra yeniden senkronize edildiği düşünülmektedir (243). BB tanılı kişilerde aktivite, sosyal, yeme ve uyku ritmi kalıplarındaki düzensizlikler, remisyon döneminde dahi kalıntı semptomlar olarak devam edebilmektedir (244). Medikal tedavilerin biyolojik ritme olan etkisini dışlayabilmek amacıyla, tedavi almamış genç erişkin grubun seçildiği bir çalışmada, BB tanılı kişilerde biyolojik ritim düzensizliği, majör depresyon tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (245). 18-24 yaş arası genç erişkin popülasyondan oluşan nüfus temelli bir kohort çalışmasında da, BB hasta grubu sağlıklı kontrol ve majör depresif bozukluk grubuna göre biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi tüm alt ölçeklerinde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek puan almıştır (246). Bulgularımız literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiş olup, hastalığın patogenezi ile sirkadiyen ritim düzensizliği arasında ilişki olduğunu işaret etmektedir. Güncel tedavi kılavuzlarında da, BB idame evresinde, kişiler arası ve sosyal ritim terapisi gibi sirkadiyen ritimleri stabilize eden müdahaleler kanıt düzeyi 2 olarak önerilmektedir (247).

Çalışmamızın başında varsaydığımız BB hastalarının sağlıklı birinci derece yakınlarında biyolojik ritmin, sağlıklı kontrol grubuna göre daha bozuk olması hipotezimiz desteklenememiş olup iki grup arasında biyolojik ritim düzensizliği toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ek olarak sağlıklı kontrol grubumuzda biyolojik ritim uyku alt ölçeği, hasta yakını grubuna göre daha bozuk olarak saptanmıştır. 2015 yılında yayınlanan bir meta-analiz çalışmasında BB açısından yüksek risk grubu ile kontrol grubu arasında, biyolojik ritim düzensizliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (248). 2016 yılında, BB için yüksek risk grubunda yer alan kişileri içeren bir derlemede de, sağlıklı kontrollere göre BB hastalarının ebeveynlerinde daha fazla uyku bozukluğu olduğu saptanmıştır (23). Hasta yakını ve sağlıklı gönüllü grubundaki biyolojik ritim düzensizliği ile ilgili literatür çelişkili sonuçlara sahiptir. Çalışmalarda, sirkadiyen ritmi değerlendirmek için uyku-uyanıklık döngülerini ölçen aktigrafi; vücut sıcaklığı,

tükürük ve kan hormon düzeylerinin ölçümü gibi daha objektif yöntemlerin kullanılmaması, bu çelişkili sonuçlara neden olmuş olabilir.

5.4. Grupların Kronotipler Açısından Karşılaştırılması

Çalışmamızda, hasta grubumuzda akşam kronotipi istatistiksel olarak anlamlı derece hasta yakını ve kontrol grubundan yüksek tespit edilmiştir. BB hasta grubumuzda sabah, akşam ve ara kronotip görülme oranları birbirine yakın saptanmıştır. Yetişkin popülasyonunda, ara kronotipin en sık görülen tip olduğu bilinmektedir ve popülasyonun yaklaşık %60'ı bu kronotipe sahiptir (115). 15 çalışmayı içeren yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında, BB hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık olarak akşam kronotipi görülmüş ve akşam kronotipinin, remisyon dönemlerini içerecek şekilde uzun süre görülebileceği için, endofenotip adayı olabileceği vurgulanmıştır (23). Literatürü incelediğimizde, remisyondaki BB hastaları ile yapılan çalışmalarda, sıklıkla akşam kronotipi ile BB arasında ilişki olduğu bulunmuştur (249, 250). Yakın tarihli prospektif bir çalışmada ise, bipolar hasta grubunda %61,3 ile en fazla sabah kronotipi tespit edilmiştir (251). Bizim çalışmamızda da, BB tanılı hasta grubumuzda sabah kronotipi, kontrol gruplarımıza göre istatistiksel olarak anlamlı derece fazla tespit edilmiştir. BB hasta grubunda kontrol gruplarımıza kıyasla sabahçıl ve akşamcıl kronotiplerin yüksek oranda görülmesi, BB hastalarının sirkadiyen ritimlerinde normalden sapmanın daha fazla olduğu ve sirkadiyen ritimlerini düzenleme konusunda zorluk yaşayabilecekleri şeklinde yorumlanabilir.

BB için yüksek risk altındaki bireyleri kapsayan bir çalışmada, bizim bulgularımıza benzer şekilde hasta yakını grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında akşam kronotipi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (252). Çalışmamızın başında akşam kronotipinin, BB için bir yatkınlık belirteci olup olmadığını araştırmak amacıyla çalışmamıza BB için yüksek riskli olarak tanımlanan hasta yakınlarını dahil ettik. Ancak çalışmamızda hasta yakınları ile sağlıklı kontroller arasında akşam kronotipi açısından fark bulamadık. Çalışmamızın bulgularına göre akşam kronotipinin BB hastalık için endofenotipik bir özellik olduğu hipotezi desteklenmemektedir.

5.5. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Kronotipler ile Biyolojik Ritim Düzensizliği Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

Hasta grubunda kronotipler arasında biyolojik ritim düzensizliği karşılaştırıldığında, akşam kronotipine sahip hastaların istatistiksel anlamlı olarak uyku puanları sabah ve ara kronotipine sahip olanlardan yüksek bulunmuş olup hasta grubunun biyolojik ritimlerinin uyku parametresinin diğer iki gruba göre daha bozuk olduğu tespit edilmiştir. Toplam puanlarda ise istatistiksel anlamlı olarak akşam tipi en yüksek, ara tip en düşük puana sahiptir. Ötimik bipolar hastalar ile yapılan bir çalışmada, sabah kronotipine sahip hastaların daha az bozulan uyku ritmine ve daha yeterli uyku kalitesine sahip oldukları görülmüştür (253). Ayrıca, dış mekan ışığına maruz kalmanın biyolojik ritmin sürüklenme aşamasını etkilediği ve toplumumuzun çoğunlukla sabah kronotipine göre senkronize edilmiş programları olduğu için akşam kronotiplerinin uyku kaybı ve düşük uyku kalitesi açısından dezavantajlı olduğu söylenebilir (140). Ek olarak, endojen bir ritim düzenleyici gibi davranan ve vücut sıcaklığında düşüşe neden olan vazodilatör etkisi ile uykuyu destekleyen melatoninin salınım ritminde, sabah ve akşam kronotipleri arasında farklılıklar tespit edilmiştir (101, 117, 254). Melatonin salınımının başlangıcı ve sonlanımı sabahçılara kıyasla akşamcılarda yaklaşık 3 saat sonra meydana gelmektedir (117). Bu şekilde melatonin sirkadiyen ritim sürüklenmesi de akşam kronotipli hasta grubumuzda biyolojik ritmin uyku parametresindeki bozulmaya katkı sağlıyor olabilir.

Akşam kronotipine sahip bireylerin, alışkanlıklarını içsel sirkadiyen ritimleriyle uyumlu olmayan toplumsal taleplere göre ayarlamaları gerektiğinden, sosyal jetlag'den muzdarip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (146). Çalışmamızda da benzer şekilde akşam kronotipindeki hastaların toplumsal puanları ara kronotipine sahip olanlardan yüksek bulunmuş olup akşam kronotipinde toplumsal boyutta biyolojik ritim bozukluğunun daha fazla olduğuna işaret etmektedir.

5.6. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Kronotipler Arasında Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

BB grubunda kronotipler arasında klinik özellikler karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir. BB'ta ayrı bir klinik fenotip olarak akşam kronotipi ile ilgili literatür yetersizdir ve hastalığın seyri ile

ilişkisi açıklanamamıştır (255). Literatür incelendiğinde sadece iki çalışma, kronotipin duygudurum bozukluğunun klinik seyri üzerindeki etkisini değerlendirmiştir (256). 104 ötimik BB tanılı hastadan oluşan bir çalışmada, akşam kronotipine sahip olan bireylerin, bir sonraki yıl bir duygudurum dönemi geçirme olasılığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (257). 80 ötimik hastanın dahil edildiği 18 aylık izlem çalışmasında ise, akşam kronotipinin daha kötü işlevsellik, daha yüksek kaygı düzeyi, daha fazla epizot sayısını öngördüğü saptanmıştır (251).

Çalışmamızda kronotipler arasında hastalığın başlangıç yaşı, ilk epizot tanımlayıcısı ve baskın duygudurum epizodu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Major depresif bozukluk tanılı hasta grubu ile yapılan çalışmalarda, akşamcıl kronotip sabahçıl kronotipe kıyasla daha fazla depresif dönem ile ilişkilendirilmiş ve akşamcıl kronotipli bireylerin hastalık başlangıç yaşlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (116, 258). BB tanılı hasta grubu ile yapılan çalışmalarda da benzer şekilde akşamcıl kronotip daha çok depresif epizotlar ile ilişkilendirilmiş olup, manik epizodlar ile ilişkisi saptanamamıştır (118, 155). Baskın duygudurum epizodu ve ilk epizot tanımlayıcısı ile kronotip ilişkisini araştıran bir çalışma bulunamamıştır. Önceki verilerin ışığında akşamcıl kronotipin, baskın duygudurum epizodu olarak ve ilk epizot tanımlayıcısı olarak depresyonla ilişkili olması beklenebilir. Ancak bizim çalışmamızda böyle bir ilişki saptanamamıştır. Bu durum çalışmamızda baskın duygudurum epizodu ve ilk epizot tanımlayıcısının mani olduğu hastaların yüksek oranda bulunması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda kronotip ile psikotik belirti varlığı, mevsimsel özellik, antideprasana bağlı kayma arasında ilişki saptanamamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde, kronotip ile psikotik belirti varlığı arasında ilişki bulunmayan çalışmalar mevcuttur (23). BB hastalarında kronotip ile mevsimsellik arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcut olup, akşamcıl kronotipin mevsimsellikle ilişkisini ortaya koyan çalışmaların olduğu da görülmüştür. Çalışmamızda kronotip ile mevsimsellik arasında ilişki bulunmaması, hasta grubumuzda görece az sayıda mevsimsel özellik belirteciye sahip bireyin olması ve mevsimsel özelliği belirlerken nesnel bir ölçüt kullanmamamız ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hastaneye yatış sayısı, manik, depresif ve toplam epizot sayısı ile kronotip arasında ilişki saptanamamıştır. Brezilya'da yapılan 18 aylık bir izlem

çalışmasında, akşamcıl kronotip ile toplam epizot sayısı arasında ilişki tespit edilirken, manik epizot ve yatış sayısı ile kronotip arasında ilişki saptanamamıştır (251). BB hastalarında duygudurum epizodu ile kronotip ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğunluğunda manik epizot ile kronotip arasında bir ilişki tespit edilememiştir (155, 259).

Kronotip ile klinik özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için, kesitsel dizaynda olan çalışmamız yerine, uzunlamasına çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir.

5.7. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Kronotipler ile İşlevsellik Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda toplam işlevsellik puanlarında akşam kronotipi, ara kronotipinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puanlar almış olup daha kötü işlevselliğe sahip olduğu bulunmuştur. BB ile ilgili yakın tarihli prospektif bir çalışmada, akşam kronotipine sahip bireylerin sabah kronotipine sahip bireylerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötü işlevselliğe sahip olduğu tespit edilmiştir (251). Akşam kronotipinin düşük epifiz bezi hacmi, gece düşük melatonin salınımı, uyku-uyanıklık döngüsü bozukluğu, düzensiz yeme alışkanlıkları, düşük yaşam kalitesi, kişiler arası ilişkilerde daha fazla bozulma ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur (260, 261).

BB grubunda kronotipler arası işlevsellik düzeyleri karşılaştırıldığında, özerklik alt ölçeğinde akşam tipinin sabah tipinden istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bozulma gösterdiği gözlenmiştir. Mesleki işlevsellik bakımından ara tipte diğer kronotiplere göre daha az bozulma olduğu görülmüştür. BB'ta kronotip ile işlevsellik arasındaki ilişkinin incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. BB hastaları ile yapılan 18 aylık prospektif bir çalışmada, akşamcıl kronotiplerin sabahcıl kronotiplerden daha kötü işlevselliğe sahip oldukları saptanmıştır (251).

Remisyondaki BB tanılı hastaların dahil edildiği bir çalışmada, akşamcıl kronotipli bireylerin kişiler arası ilişkilerinin daha kötü ve boş zaman etkinliklerinin daha az olduğu saptanmıştır (260). Bu durum, akşamları daha fazla zaman harcayan bireylerin yüz yüze sosyal faaliyetlerde bulunma fırsatının daha az olabileceği ve bu durumun kişiler arası ilişkileri bozabileceği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca yalnız olan ve kişiler arası ilişkileri zayıf olan insanlar, daha az gündüz aktivitesine sahip

olabilir ve bu durum sirkadiyen ritimde kaymaya yol açabilir. Ek olarak bozulmuş kişiler arası ilişkiler, daha az boş zaman etkinliğine yol açmış olabilir. Akşamcıl kronotipli bireylerin daha dürtüsel olduğu ve finansal açıdan riskli davranışlarda bulunabileceğini ileri süren çalışmalar, akşamcıl kronotipli bireylerin mali konular açısından düşük bir işlevselliğe sahip olabileceğini düşündürür (262). Çalışmamızda ise, işlevselliğin kişiler arası ilişkiler, mali konular ve boş zaman etkinliği alt ölçeklerinde kronotipler arasında anlamlı bir fark tespit edilememiş olup bu konu ile ilgili boylamsal çalışmaların daha yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Mevcut veriler, kronotip ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi netleştirememektedir (118). BB'ta ötimik dönemlerde dahi uyku bozukluklarının olduğu ve bilişsel işlevleri olumsuz etkilediği bilinmektedir (263). Akşamcıl kronotipin daha kötü bir uyku kalitesine sahip olduğunu gösteren çalışmalar, akşamcıl kronotipin bilişsel işlevlerinin daha bozuk olabileceği düşündürmektedir. Bununla beraber, akşam kronotiplerinin düşük akademik performansa rağmen, sabah saatlerinde değerlendirildiklerinde bile daha yüksek psikometrik zeka ve çalışma belleği kapasitesi gibi daha yüksek bilişsel yeteneklere sahip oldukları saptanmıştır (264). Ancak çalışmamızda bilişsel işlevsellik açısından kronotipler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum bilişsel işlevlerin daha ayrıntılı ölçekler ile değerlendirilmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

5.8. İşlevsellikte Bozulma ile Biyolojik Ritim Düzensizliği Arasındaki İlişki

Çalışmamızda BB hasta grubunda biyolojik ritimde düzensizlik ile işlevsellikte bozulma toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Boş zaman etkinliği ve mesleki işlevsellik bozukluğu ile biyolojik ritim uyku parametresinin düzensizliği arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca bilişsel işlevsellikte bozulma ile biyolojik ritim düzensizliğinin aktivite, toplumsal ve yeme alışkanlıkları alt ölçekleri arasında ilişki bulunamamıştır. Biyolojik ritim düzensizliği toplam puanları ile mali konular ile ilgili işlevsellik bozukluğu arasında orta derecede güçlü bir ilişki saptanmıştır. BB'ta hastalık yükünün incelendiği bir çalışmada, hastaların yüksek işsizlik oranına sahip olduğu ve mesleki zorluklar yaşadığı tespit edilmiştir (265). Bu durum hastaların mali konularla ilgili zorluk yaşamalarına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda saptamış olduğumuz bu veriler, biyolojik ritim düzenliliğine yönelik müdahalelerin, hastalığın remisyona girmesine yardımcı olarak,

hastaların mali konularda yaşadıkları zorlanmaların azaltılması konusunda yarar sağlayacağı şeklinde yorumlanabilir.

BB tanılı hastalarda işlevselliğin incelendiği çok merkezli bir çalışmada da, çalışmamızla benzer şekilde, biyolojik ritim düzensizliği ile işlevsellikteki bozulma arasında ilişki olduğu saptanmıştır (22). BB'ta hem manik hem de depresif dönemler, genel işlevsellik, mesleki durum ve iş performansı üzerinde zararlı ve uzun süreli etkilere sahip olup; öte yandan işsiz olmanın getirdiği günlük rutin bir yapının olmaması, bir duygudurum epizodunun yineme riskini arttırabilmektedir (266). Ayrıca sosyal ritim teorisi ile tutarlı olarak, yaşam olayları BB tanılı hastalarda subsendromal depresif belirtileri tetikleyerek işlevselliği bozabilir. Bu, günlük ve sosyal ritimlerin düzenliliği, BB hastalarında yinelemeyi azalttığını ve mesleki işlevselliği iyileştirdiğini gösteren kişiler arası ve sosyal ritim üzerine yapılan araştırmalar ile de uyumludur (267). Akut tedavi sırasında sosyal ritim düzenliliğindeki iyileşme, idame aşamasında uygulanan tedaviye bakılmaksızın rekürrens riskinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Rekürrens sayısının azalmasının, psikososyal işlevselliğin artmasına katkı sağladığı ileri sürülmüştür (267).

Yakın zamanda bir duygudurum bozukluğu başlangıcı olan, genç erişkinlerin dahil edildiği, aktigrafi ile sirkadiyen ritimlerin değerlendirildiği bir çalışmada, daha düzensiz sirkadiyen ritmin daha uzun hastalık süresi ve artan semptom şiddeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (268). Bu bulgular da, çalışmamızda elde etmiş olduğumuz biyolojik ritim düzensizliği olan BB hastalarda daha düşük psikososyal işlevsellik verilerini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda BB hasta yakını ve kontrol grubunda da biyolojik ritim düzensizliği ile işlevsellik arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Hasta yakını grubunda işlevsellik ile biyolojik ritim düzensizliğinin ilişkisi incelendiğinde toplam düzensizlik ile toplam işlevsellikte bozulma arasında orta derecede güçlü bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise biyolojik ritim düzensizliği toplam puanları ile toplam işlevsellik bozukluğu arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Literatür incelendiğinde hasta yakını grubunda bu ilişkinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamış olup, verilerimizin bu açıdan kıymetli olduğunu düşünmekteyiz. Bulgularımızdan yola çıkarak, BB tanılı hastaların sağlıklı birinci derece yakınlarının biyolojik ritim düzensizliğine karşı daha hassas olduğu, bu hassasiyet ile ilişkili olarak

psikososyal işlevselliklerinin bozulabileceği ve BB açısından risk altındaki bu grup için biyolojik ritim düzenliliği konusunda dikkatli olunması gerektiği düşünülebilir.

5.9. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Sağlıklı Birinci Derece Yakınlarında Kronotipler Arasında İşlevsellik Düzeylerinin Karşılaştırılması

BB hasta yakını grubunda kronotipler arası işlevsellik düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde, BB hasta yakını grubunda kronotipler ile psikososyal işlevsellik düzeyinin ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamıştır. BB hasta yakını grubunun işlevsellik düzeyinin incelendiği çalışmalardan elden edilen sonuçlar da tutarlı değildir. BB tanılı ebeveynlerin çocukları ile sağlıklı kontrol grubu arasında, işlevsellik düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığını bildiren çalışmaların yanı sıra; BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında daha kötü işlevsellik düzeyi tespit eden çalışmalar da bulunmaktadır ve bu çalışmalara 18 yaşın altındaki çocuklar da dahil edilmiş olup yaş ortalamaları sırasıyla 18 ve 13'tür (269, 270). Çalışmamızda her ne kadar 16 tane BB tanılı ebeveyn çocuğu dahil edilse bile, bu çocuklar 18 yaşın üstünde olup yaş ortalamaları 23 olarak saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hasta yakını grubunun genel yaş ortalaması ise $39,6 \pm 13,3$ olup sağlıklı hasta yakını kriterlerini daha iyi karşılamaktadır. Çünkü, BB'un 20'li yaşlarda başlayan bir hastalık olması nedeni ile çocukların dahil edildiği çalışmalarda, ilerleyen süreçte bu kişilerin BB tanısına sahip olma olasılıkları yüksektir.

Ek olarak, çalışmamızda kullanmış olduğumuz KİDÖ ölçeği, BB tanılı hastaların işlevsellikle ilgili yaşadıkları en yaygın zorlukları değerlendirebilmek amacıyla geliştirilmiş olup, sağlıklı kontrol grubunu değerlendirme konusunda yetersiz kalmış olabilir (5).

5.10. Kontrol Grubunda Kronotipler Arasında İşlevsellik Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubunda kronotipler arası işlevsellik düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Akşamcıl kronotiplerin daha dürtüsel iken, sabahçıl kronotiplerin daha istikrarlı ilişkilere sahip olduğunu saptayan çalışmalardan yola çıkarak akşamcıl kronotiplerin kişiler arası ilişkiler konusunda sorun yaşayabileceği düşünülebilir (117). Dürtüsellik ve bununla bağlantılı

olarak finansal konularda riski davranışlarda bulunma eğilimi, akşamcıl kronotiplerin daha mali konularda işlevselliklerinin bozuk olmasına yol açabilir (262). Ayrıca kronotipin bilişsel işlevleri etkileyebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (271). Ek olarak akşam kronotiplerinin yaşamış olduğu sosyal jet lag, bu kişilerin boş zaman etkinlikleri açısından işlevselliklerinde bozulmaya neden olabilir (145). Ancak çalışmamızda kontrol grubunda kronotipler ile işlevsellik arasında bir ilişki saptanamamıştır. İşlevselliği değerlendirmek amacıyla kullanmış olduğumuz KİDÖ ölçeği, BB hastalarının işlevselliklerindeki bozulmayı değerlendirmek amacıyla geliştirildiği için, sağlıklı kontrol grubumuzun işlevsellik düzeyini ölçmek amacıyla farklı bir değerlendirme aracının kullanılması uygun olabilir. Bu durum, kronotipler arasında işlevsellik düzeyleri açısından bir ilişkinin bulunamamasına sebep olmuş olabilir. Ek olarak kontrol grubumuza dahil ettiğimiz kişiler, herhangi bir psikiyatrik bozukluğa sahip olmadıkları için psikososyal işlevsellik düzeylerinde bozulmanın düşük olması beklenmektedir ve bu durum korelasyon analizimizin anlamlı çıkmasını engellemiş olabilir.

5.11. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Biyolojik Ritim Düzensizliğinin Belirleyicileri

Çalışmamızda biyolojik ritim üzerine sosyodemografik ve klinik değişkenlerin de etkisi olabileceğini öngördük ve lineer regresyon analizi ile bu etkiyi ortaya koymayı hedefledik. Tek değişkenli analiz sonuçlarımızda toplam epizot sayısı ve hastalık seyrinin anlamlı etkisi olduğunu saptadık. Çok değişkenli lineer regresyon ile analiz sürdüğünde toplam epizot sayısının anlamlılığını yitirdiğini tespit ettik.

Lineer regresyon analizimizin sonucunda, hastalığın tam yatışma göstermemesi ile biyolojik ritim düzensizliği arasında ilişki olduğunu saptadık.

Uyku zamanlamasının ve yapısının belirlenmesine, sirkadiyen ve homeostatik süreçler katkı sağlar (272). Bu model Borbely tarafından 'iki süreçli model' olarak adlandırılmıştır. Sirkadiyen süreç, uyku ve uyanıklıktan bağımsız olarak çalışır ve uyku eğilimini düzenleyen 24 saatlik salınım ritmi sürecidir. Homeostatik süreç ise, uyanıklık döneminde artıp uyku sırasında azalır. Sirkadiyen ve homeostatik süreç uyku oluşumu ve düzenlenmesi için sürekli karşılıklı etkileşim içerisindedir. Uyku için homeostatik dürtü uyku ile azaldığı için, sirkadiyen dürtü uykunun konsolidasyonunu

kolaylaştırmak amacıyla telafi edici bir biçimde artıp gecenin sonunda en yüksek, günün sonunda ise en düşük seviyeye gelir. Gün boyunca ise, uyanıklık ile beraber homeostatik dürtü arttığından sirkadiyen dürtü azalır ve uyanıklığın konsolidasyonuna yardım eder (120).

Depresif bozukluk hastalarında biyolojik ritim düzensizliğinin anlamlı derecede yüksek görüldüğü ve akşam kronotipinin hastalığın tam yatışma göstermemesi ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar, sirkadiyen ritim odaklı tedavilerin depresyon hastalarında remisyonu arttırmada umut verici olduğunu belirtmektedir (166, 172). Ek olarak, BB hastalarında remisyon dönemlerinde görülen subsendromal depresif belirtiler ve uyku bozukluklarının hastalığın klinik seyrini olumsuz etkilediği bilinmektedir (60). Bu verilerden yola çıkarak, biyolojik ritim düzenliliğine yönelik müdahalelerin hastalığın klinik seyrini olumlu yönde etkileyebileceği yorumunda bulunabiliriz. Ayrıca tam olmayan yatışmalarda karşımıza çıkan, subsendromal belirtiler ile ilişkili olarak da psikososyal işlevselliğin bozulmasına da katkı sağlamış olabilir.

6. KISITLILIK VE GÜÇLÜLÜK

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızda, hasta grubumuzu oluşturan tüm katılımcılar, sirkadiyen ritimlerini, özellikle de uyku düzenlerini etkileme potansiyeline sahip farmakolojik tedavi almaktaydı. BB tanılı hastaların büyük bir kısmı ömür boyu koruyucu tedavi altındadır. Bu nedenle, ilaçların etki ve yan etkilerini dışlayabilmek amacıyla, ilaç kullanmayan hasta grubundan oluşan bir örneklem elde edebilmek oldukça zor görünmektedir.

Çalışmamızın kesitsel tasarımı nedenselliği ortaya koymakta yetersiz kalmakta olup, boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olarak yürütüldüğünden, örneklemimiz tüm evreni temsil etmekte yetersiz kalabilir. Bulgularımızı doğrulayabilmek için daha büyük bir örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın güçlü yönleri incelendiğinde; BB tanılı hasta yakınlarında kronotipler arasında işlevsellik düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır. Ayrıca literatüre bakıldığında hasta yakını grubunda biyolojik ritim düzensizliğinin incelendiği de az sayıda çalışma vardır. Ayrıca hasta yakını grubumuzun, görece yüksek yaş düzeyine sahip olması; BB hastalarının çocuklarının dahil edildiği çalışmaların aksine, hastalıkla ilişkili genlere sahip olan ancak hastalığın klinik görünümüne sahip olmayan bireylerin hedeflendiği kontrol grubumuzun daha objektif olmasını sağlamıştır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız öncesinde, BB hastalarında biyolojik ritim düzensizliği ile psikososyal işlevsellik arasındaki ilişkiyi incelen kısıtlı sayıda çalışma olduğunu fark ettik ve remisyon döneminde de devam eden biyolojik ritim bozukluğunun, BB için bir biyolojik belirteç adayı olabileceğini ve psikososyal işlevselliği olumsuz etkileyebileceğini öngördük. BB-1 tanılı hastalar ve sağlıklı birinci derece yakınlarında biyolojik ritim düzensizliği ile psikososyal işlevsellik arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Çalışmamız neticesinde remisyon dönemindeki BB hastalarının, sağlıklı kontrol grubuna göre biyolojik ritimlerinin daha bozuk olduğunu; sabah ve akşam kronotiplerinin de BB hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre daha sık görüldüğünü gözlemledik. BB hastalarında akşam kronotipine sahip olanların, biyolojik ritimlerinin daha bozuk olduğunu ve ara kronotipli hastalara göre işlevselliğinin daha kötü olduğunu saptadık. BB hastalarında biyolojik ritim düzensizliği ile işlevsellikte bozulma arasında ilişki olduğunu tespit ettik. Ayrıca biyolojik ritim bozukluğunun olmasının hastalığın tam yatışma göstermemesi ile bağlantılı olduğunu saptadık.

Sonuçlarımız, BB hastalarında tespit edilen biyolojik ritim düzensizliğinin, düşük psikososyal işlevselliğin bağımsız bir öngörücüsü olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkinin nedenselliğini test edebilmek için boylamsal çalışmalar gerekli olmakla beraber, çalışmamız sirkadiyen ritim stabilitesini hedefleyen terapötik müdahalelerin, BB'un akut ve uzun vadeli yönetimde önemli bir yere sahip olduğunu desteklemektedir.

İleride daha büyük ve çok merkezli örneklem grubuyla, boylamsal yapılacak çalışmalar da bu konuda yol gösterici olacaktır. Ayrıca, medikal tedavi altında olmayan hasta grubu ile yapılan çalışmalar, medikal tedavilerin biyolojik ritim üzerindeki etkisi ortadan kaldırarak verilerin güvenilirliğini arttırabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-72.
2. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Ustun TB, ve ark. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Molecular Psychiatry*. 2011;16(12):1234-46.
3. Grande I, Goikolea JM, de Dios C, Gonzalez-Pinto A, Montes JM, Saiz-Ruiz J, ve ark. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013;127(5):403-11.
4. Andreou C, Bozikas VP. The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(1):54-9.
5. Bonnin CDM, Reinares M, Martinez-Aran A, Jimenez E, Sanchez-Moreno J, Sole B, ve ark. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(8):467-77.
6. Sole B, Bonnin CM, Jimenez E, Torrent C, Torres I, Varo C, ve ark. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(6):516-27.
7. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1654-62.
8. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418(6901):935-41.
9. Y. Selvi LB, and A. Aydın. Kronobiyoloji ve Duygudurum Bozuklukları. *Psikiyatry Güncel Yaklaşımlar*. 2011;3:368-86.
10. Roenneberg T, Merrow M, editors. Entrainment of the human circadian clock. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; 2007*: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
11. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(6):679-94.
12. Coogan A. Chronobiology and chronotherapy of affective disorders. *Journal of Cognitive & Behavioral Psychotherapies*. 2013;13(1a):239-54.
13. Özdemir PG. *Kronobiyoloji ve Sirkadiyen Ritim*. Ankara. Akademisyen kitabevi. 2022.
14. Boudebessé C, Lajnef M, Geoffroy PA, Bellivier F, Nieto I, Gard S, ve ark. Chronotypes of bipolar patients in remission: validation of the French version of the circadian type inventory in the FACE-BD sample. *Chronobiol Int*. 2013;30(8):1042-9.
15. Abreu T, Braganca M. The bipolarity of light and dark: A review on Bipolar Disorder and circadian cycles. *J Affect Disord*. 2015;185:219-29.
16. Alloy LB, Ng TH, Titone MK, Boland EM. Circadian Rhythm Dysregulation in Bipolar Spectrum Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(4):21.
17. Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(9):673-82.
18. Guglielmo R, Miskowiak KW, Hasler G. Evaluating endophenotypes for bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord*. 2021;9(1):17.
19. Erkuş B. Bipolar bozukluk hastaları ve birinci derece yakınlarında silik nörolojik belirtiler, sirkadiyen tercihler ve duygu regülasyonunda güçlükler arasındaki ilişki.

20. Özden A. Bipolar bozuklukla ilgili genetik araştırmalar: bir gözden geçirme. Türkiye Psikiyatri Dergisi. 2009;20:282-93.
21. Gultekin B, Kesebir S, Tamam L. Bipolar disorder in Turkey: A review. Psikiyatride Guncel Yaklasımlar - Current Approaches in Psychiatry. 2014;6(3):199-209.
22. Pinho M, Sehmbi M, Cudney LE, Kauer-Sant'anna M, Magalhaes PV, Reinares M, ve ark. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study. Acta Psychiatr Scand. 2016;133(2):102-8.
23. Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. Sleep Med Rev. 2017;34:46-58.
24. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutterland AL, Storsum JG, Denys D, ve ark. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. Bipolar Disord. 2013;15(3):306-13.
25. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. J Clin Psychiatry. 2010;71(12):1689-95.
26. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. J Affect Disord. 2001;67(1-3):3-19.
27. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. Psychiatr Clin North Am. 1999;22(3):517-34, vii.
28. Oral T. iki uçlu bozukluk. istanbul: CSA medikal yayın ajansı; 2002.
29. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel sanatlar matbaacılık; 2003.
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1968
31. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1980
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Ed. revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987
33. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı.
34. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, ve ark. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. Eur Neuropsychopharmacol. 2005;15(4):425-34.
35. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, ve ark. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(3):241-51.
36. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, ve ark. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - III. J Psychiatr Res. 2017;84:310-7.
37. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Tanık F, ve ark. İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler. Turk Psikiyatri Derg. 2012;23:149-60.
38. Caner Mutlu NGD, Ayten Erdoğan. Pediatrik Bipolar Bozuklukta Epidemiyoloji. 2015;7:382-90.
39. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry: Wolters Kluwer; 2015.

40. Berk M, Dodd S, Callaly P, Berk L, Fitzgerald P, de Castella AR, ve ark. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord.* 2007;103(1-3):181-6.
41. Dagani J, Signorini G, Nielssen O, Bani M, Pastore A, Girolamo G, ve ark. Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. *Can J Psychiatry.* 2017;62(4):247-58.
42. Altamura AC, Dell'Osso B, Berlin HA, Buoli M, Bassetti R, Mundo E. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;260(5):385-91.
43. Howes OD, Lim S, Theologos G, Yung AR, Goodwin GM, McGuire P. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med.* 2011;41(8):1567-77.
44. Azorin JM, Belzeaux R, Kaladjian A, Adida M, Hantouche E, Lancrenon S, ve ark. Risks associated with gender differences in bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2013;151(3):1033-40.
45. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, ve ark. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord.* 2011;133(3):443-9.
46. Peen J, Schoevers RA, Beekman AT, Dekker J. The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121(2):84-93.
47. Öztürk, O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. *Türk Psikiyatri Derneği Yayınları.* Ankara 2016.
48. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet.* 1999;36(8):585-94.
49. Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, Owens S, Georgiades A, Kane F, ve ark. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet.* 2011;20(24):4786-96.
50. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V, ve ark. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet.* 2019;51(5):793-803.
51. Kataoka M, Matoba N, Sawada T, Kazuno AA, Ishiwata M, Fujii K, ve ark. Exome sequencing for bipolar disorder points to roles of de novo loss-of-function and protein-altering mutations. *Mol Psychiatry.* 2016;21(7):885-93.
52. International Consortium on Lithium G, Amare AT, Schubert KO, Hou L, Clark SR, Papiol S, ve ark. Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder: A Genome-Wide Association Study. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(1):65-74.
53. Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. *J Clin Invest.* 2009;119(4):726-36.
54. Altınbas K. Duygudurum Bozuklukları Tanı ve Tedavisi. *Türk Psikiyatri Derneği Yayınları.* 1. baskı ed. Konya, 2021.
55. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, ve ark. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;63:327-42.
56. Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C, dos Santos BT, Sartori J, Eisele B, ve ark. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;18(1).
57. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.

58. American Psychiatric Association TFO DSM-IV. DSM-IV : diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC: American Psychiatric Association; 1995.
59. Luciano M. [Letter to the Editor: The ICD-11 Chapter On Mental Disorders: An Update For WPA Components]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2017;28(2):142-6.
60. Samalin L, de Chazeron I, Vieta E, Bellivier F, Llorca PM. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2016;18(2):164-73.
61. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, Alvarez-Jimenez M, Voutier C, Bechdolf A, ve ark. A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(4):273-84.
62. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv.* 2001;52(1):51-5.
63. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin MP, Rutgers P, Malhi GS. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(3):212-6.
64. Akiskal HS. The dark side of bipolarity: detecting bipolar depression in its pleomorphic expressions. *J Affect Disord.* 2005;84(2-3):107-15.
65. McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(11):1993-2005.
66. Saunders KEA, Goodwin GM. The course of bipolar disorder. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2018;16(5):318-28.
67. Yapici Eser H, Kacar AS, Kilciksiz CM, Yalcinay-Inan M, Ongur D. Prevalence and Associated Features of Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *Front Psychiatry.* 2018;9:229.
68. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, Lopez-Jaramillo C, Kessing LV, ve ark. Bipolar disorders. *Lancet.* 2020;396(10265):1841-56.
69. Altinbas K. Treatment of Comorbid Psychiatric Disorders with Bipolar Disorder. *Noro Psikiyatr Ars.* 2021;58(Suppl 1):S41-S6.
70. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2020;22(2):6.
71. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L, D HM, Turecki G, Reis C, ve ark. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(1):1-16.
72. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: Risks and management. *CNS Spectr.* 2006;11(6):465-71.
73. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, ve ark. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord.* 2012;143(1-3):16-26.
74. Kessing LV, Vradi E, McIntyre RS, Andersen PK. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2015;180:142-7.
75. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(9):931-9.
76. Zarate CA, Jr., Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q.* 2000;71(4):309-29.
77. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Jr., Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, ve ark. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode

- major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):220-8.
78. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altschuler LL, ve ark. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):45-59.
79. Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, Scott JA, Houck PR, Frank E. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(3):281-5.
80. Michalak EE, Yatham LN, Wan DD, Lam RW. Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact? *Can J Psychiatry*. 2005;50(2):95-100.
81. Sachs GS, Rush AJ. Response, remission, and recovery in bipolar disorders: what are the realistic treatment goals? *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 6:18-22; discussion 8.
82. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sanchez-Moreno J, ve ark. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord*. 2009;11(4):401-9.
83. Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E, Board EA. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):45-52.
84. Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord*. 2011;129(1-3):79-83.
85. Coryell W, Turvey C, Endicott J, Leon AC, Mueller T, Solomon D, ve ark. Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3):109-16.
86. Atkinson G, Drust B, Reilly T, Waterhouse J. The relevance of melatonin to sports medicine and science. *Sports Med*. 2003;33(11):809-31.
87. Scheer FA, Buijs RM. Light affects morning salivary cortisol in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3395-8.
88. Weinert D, Waterhouse J. The circadian rhythm of core temperature: effects of physical activity and aging. *Physiol Behav*. 2007;90(2-3):246-56.
89. Rutenfranz J, Colquhoun WP. Circadian rhythms in human performance. *Scand J Work Environ Health*. 1979;5(3):167-77.
90. Blessing W, Ootsuka Y. Timing of activities of daily life is jaggy: How episodic ultradian changes in body and brain temperature are integrated into this process. *Temperature (Austin)*. 2016;3(3):371-83.
91. Rutovskaya MV, Kosyreva AM, Diatroptov ME. Ultradian and Infradian Rhythms in the Dynamic of Testosterone Concentration in the Serum of the White-Breasted Hedgehog *Erinaceus roumanicus*. *Sci Rep*. 2020;10(1):6334.
92. Erhan Akıncı FÖO, Mehmet Murat Demet. *Uyku Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kitabı*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği; 2021. 121-32
- p.
93. Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiol Int*. 2016;33(4):351-73.
94. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:517-49.
95. Manthana P, Zee PC. Neurobiology of circadian rhythm sleep disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(2):163-8.

96. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci*. 1995;15(5 Pt 1):3526-38.
97. Czeisler CA, Allan JS, Strogatz SH, Ronda JM, Sanchez R, Rios CD, ve ark. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science*. 1986;233(4764):667-71.
98. Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2009;13(1):47-60.
99. Montaruli A, Galasso L, Caumo A, Cè E, Pesenti C, Roveda E, ve ark. The circadian typology: the role of physical activity and melatonin. *Sport Sciences for Health*. 2017;13(3):469-76.
100. Escames G, Ozturk G, Bano-Otalora B, Pozo MJ, Madrid JA, Reiter RJ, ve ark. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res*. 2012;52(1):1-11.
101. Krauchi K, Cajochen C, Pache M, Flammer J, Wirz-Justice A. Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness. *Chronobiol Int*. 2006;23(1-2):475-84.
102. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:445-62.
103. Duffield GE. DNA microarray analyses of circadian timing: the genomic basis of biological time. *J Neuroendocrinol*. 2003;15(10):991-1002.
104. McClung CA. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways. *Biol Psychiatry*. 2013;74(4):242-9.
105. Hood S, Amir S. The aging clock: circadian rhythms and later life. *J Clin Invest*. 2017;127(2):437-46.
106. Jin X, Shearman LP, Weaver DR, Zylka MJ, de Vries GJ, Reppert SM. A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock. *Cell*. 1999;96(1):57-68.
107. Pickel L, Sung HK. Feeding Rhythms and the Circadian Regulation of Metabolism. *Front Nutr*. 2020;7:39.
108. Vitaterna MH, Takahashi JS, Turek FW. Overview of circadian rhythms. *Alcohol Res Health*. 2001;25(2):85-93.
109. Evans J, Silver R. The Suprachiasmatic Nucleus and the Circadian Timekeeping System of the Body. 2016. p. 2241-88.
110. Chandrashekar MK. Biological rhythms research: A personal account. *Journal of Biosciences*. 1998;23(5):545-55.
111. Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiol Int*. 2009;26(6):1019-68.
112. Wirz-Justice A. Chronobiology comes of age. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(6):531-3.
113. Guarana CL, Barnes CM, Ryu JW, Crawley R. A chronotype circadian model of charismatic leadership expressions and perceptions. *Leadership Quarterly*. 2021;32(6):101509.
114. Putilov AA. Owls, larks, swifts, woodcocks and they are not alone: A historical review of methodology for multidimensional self-assessment of individual differences in sleep-wake pattern. *Chronobiol Int*. 2017;34(3):426-37.
115. Diaz-Morales JF, Escribano C, Jankowski KS. Chronotype and time-of-day effects on mood during school day. *Chronobiol Int*. 2015;32(1):37-42.
116. Taillard J, Philip P, Chastang JF, Bioulac B. Validation of Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of French workers. *J Biol Rhythms*. 2004;19(1):76-86.

117. Norbury R. Diurnal preference and depressive symptomatology: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):12003.
118. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int.* 2012;29(9):1153-75.
119. Zou H, Zhou H, Yan R, Yao Z, Lu Q. Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders: Recent evidence and potential mechanisms. *Frontiers in Neuroscience.* 2022;16.
120. Gentry NW, Ashbrook LH, Fu YH, Ptacek LJ. Human circadian variations. *J Clin Invest.* 2021;131(16).
121. Taillard J, Sagaspe P, Philip P, Bioulac S. Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders. *Biochem Pharmacol.* 2021;191:114438.
122. Lack L, Bailey M, Lovato N, Wright H. Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol. *Nature and Science of Sleep.* 2009;1:1-8.
123. Zaki NFW, Spence DW, BaHammam AS, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Brown GM. Chronobiological theories of mood disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;268(2):107-18.
124. Randler C, Fassel C, Kalb N. From Lark to Owl: developmental changes in morningness-eveningness from new-borns to early adulthood. *Sci Rep.* 2017;7(1):45874.
125. Randler C, Rahafar A. Latitude affects Morningness-Eveningness: evidence for the environment hypothesis based on a systematic review. *Sci Rep.* 2017;7:39976.
126. Di Milia L, Adan A, Natale V, Randler C. Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures. *Chronobiol Int.* 2013;30(10):1261-71.
127. Kantermann T, Sung H, Burgess HJ. Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the Dim Light Melatonin Onset. *J Biol Rhythms.* 2015;30(5):449-53.
128. Randler C, Schaal S. Morningness-eveningness, habitual sleep-wake variables and cortisol level. *Biol Psychol.* 2010;85(1):14-8.
129. Thun E, Bjorvatn B, Osland T, Steen VM, Sivertsen B, Johansen T, ve ark. An Actigraphic Validation Study of Seven Morningness-Eveningness Inventories. *European Psychologist.* 2012;17(3):222-30.
130. Randler C. Ontogeny of morningness-eveningness across the adult human lifespan. *Naturwissenschaften.* 2016;103(1-2):3.
131. Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, ve ark. A marker for the end of adolescence. *Curr Biol.* 2004;14(24):R1038-9.
132. Randler C, Engelke J. Gender differences in chronotype diminish with age: a meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires. *Chronobiol Int.* 2019;36(7):888-905.
133. Tonetti L, Fabbri M, Martoni M, Natale V. Season of birth and sleep-timing preferences in adolescents. *Chronobiol Int.* 2011;28(6):536-40.
134. Randler C. Age and gender differences in morningness-eveningness during adolescence. *J Genet Psychol.* 2011;172(3):302-8.
135. Kim KM, Han SM, Heo K, Kim WJ, Chu MK. Sex differences in the association between chronotype and risk of depression. *Sci Rep.* 2020;10(1):18512.
136. Swaab DF, Chung WC, Kruijver FP, Hofman MA, Hestiantoro A. Sex differences in the hypothalamus in the different stages of human life. *Neurobiol Aging.* 2003;24 Suppl 1:S1-16; discussion S7-9.

137. Duffy JF, Cain SW, Chang AM, Phillips AJ, Munch MY, Gronfier C, ve ark. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 3(Suppl 3):15602-8.
138. Zimmermann LK. Chronotype and the transition to college life. *Chronobiol Int*. 2011;28(10):904-10.
139. Paine SJ, Gander PH, Travier N. The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years). *J Biol Rhythms*. 2006;21(1):68-76.
140. Mongrain V, Paquet J, Dumont M. Contribution of the photoperiod at birth to the association between season of birth and diurnal preference. *Neurosci Lett*. 2006;406(1-2):113-6.
141. Taillard J, Philip P, Bioulac B. Morningness/eveningness and the need for sleep. *J Sleep Res*. 1999;8(4):291-5.
142. Lehnkering H, Siegmund R. Influence of chronotype, season, and sex of subject on sleep behavior of young adults. *Chronobiol Int*. 2007;24(5):875-88.
143. Fernández-Mendoza J, Ilioudi C, Montes MI, Olavarrieta-Bernardino S, Aguirre-Berrocal A, La Cruz-Troca D, ve ark. Circadian preference, nighttime sleep and daytime functioning in young adulthood. *Sleep and Biological Rhythms*. 2010;8(1):52-62.
144. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet*. 2007;369(9567):1117-29.
145. Raman S, Coogan AN. A Cross-Sectional Study of the Associations between Chronotype, Social Jetlag and Subjective Sleep Quality in Healthy Adults. *Clocks Sleep*. 2020;2(1):1-6.
146. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. *Biology (Basel)*. 2019;8(3).
147. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*. 2006;23(1-2):497-509.
148. Baehr EK, Revelle W, Eastman CI. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J Sleep Res*. 2000;9(2):117-27.
149. Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol*. 2012;22(10):939-43.
150. Bailey SL, Heitkemper MM. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. *Chronobiol Int*. 2001;18(2):249-61.
151. Bailey SL, Heitkemper MM. Morningness-eveningness and early-morning salivary cortisol levels. *Biol Psychol*. 1991;32(2-3):181-92.
152. Yu JH, Yun CH, Ahn JH, Suh S, Cho HJ, Lee SK, ve ark. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1494-502.
153. Kanerva N, Kronholm E, Partonen T, Ovaskainen ML, Kaartinen NE, Konttinen H, ve ark. Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits. *Chronobiol Int*. 2012;29(7):920-7.
154. Watson NF, Buchwald D, Harden KP. A Twin Study of Genetic Influences on Diurnal Preference and Risk for Alcohol Use Outcomes. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9(12):1333-9.
155. Gurubhagavatula I, Barger LK, Barnes CM, Basner M, Boivin DB, Dawson D, ve ark. Guiding principles for determining work shift duration and addressing the effects of work shift duration on performance, safety, and health: guidance from the

- American Academy of Sleep Medicine and the Sleep Research Society. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(11):2283-306.
156. Kivela L, Papadopoulos MR, Antypa N. Chronotype and Psychiatric Disorders. *Curr Sleep Med Rep*. 2018;4(2):94-103.
157. Basnet S, Merikanto I, Lahti T, Mannisto S, Laatikainen T, Vartiainen E, ve ark. Associations of common noncommunicable medical conditions and chronic diseases with chronotype in a population-based health examination study. *Chronobiol Int*. 2017;34(4):462-70.
158. Fabbian F, Zucchi B, De Giorgi A, Tiseo R, Boari B, Salmi R, ve ark. Chronotype, gender and general health. *Chronobiol Int*. 2016;33(7):863-82.
159. Au J, Reece J. The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;218:93-104.
160. Hirata FC, Lima MC, de Bruin VM, Nobrega PR, Wenceslau GP, de Bruin PF. Depression in medical school: the influence of morningness-eveningness. *Chronobiol Int*. 2007;24(5):939-46.
161. Prat G, Adan A. Relationships among circadian typology, psychological symptoms, and sensation seeking. *Chronobiol Int*. 2013;30(7):942-9.
162. Lester D. Morningness-eveningness, current depression, and past suicidality. *Psychol Rep*. 2015;116(2):331-6.
163. Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. The independent relationships between insomnia, depression, subtypes of anxiety, and chronotype during adolescence. *Sleep Med*. 2014;15(8):934-41.
164. Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Vartiainen E, Partonen T. Circadian preference links to depression in general adult population. *J Affect Disord*. 2015;188:143-8.
165. Fares S, Hermens DF, Naismith SL, White D, Hickie IB, Robillard R. Clinical correlates of chronotypes in young persons with mental disorders. *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1183-91.
166. Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, Ontiveros-Uribe MP, Natale V, De Ronchi D, ve ark. Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *J Affect Disord*. 2009;119(1-3):100-6.
167. Chan JW, Lam SP, Li SX, Yu MW, Chan NY, Zhang J, ve ark. Eveningness and insomnia: independent risk factors of nonremission in major depressive disorder. *Sleep*. 2014;37(5):911-7.
168. Bahk YC, Han E, Lee SH. Biological rhythm differences and suicidal ideation in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;168:294-7.
169. Hasler BP, Allen JJ, Sbarra DA, Bootzin RR, Bernert RA. Morningness-eveningness and depression: preliminary evidence for the role of the behavioral activation system and positive affect. *Psychiatry Res*. 2010;176(2-3):166-73.
170. Van den Berg JF, Kivela L, Antypa N. Chronotype and depressive symptoms in students: An investigation of possible mechanisms. *Chronobiol Int*. 2018;35(9):1248-61.
171. Watts AL, Norbury R. Reduced Effective Emotion Regulation in Night Owls. *J Biol Rhythms*. 2017;32(4):369-75.
172. Antypa N, Verkuil B, Molendijk M, Schoevers R, Penninx B, Van Der Does W. Associations between chronotypes and psychological vulnerability factors of depression. *Chronobiol Int*. 2017;34(8):1125-35.
173. Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(10):701-11.

174. Koskenvuo M, Hublin C, Partinen M, Heikkila K, Kaprio J. Heritability of diurnal type: a nationwide study of 8753 adult twin pairs. *J Sleep Res.* 2007;16(2):156-62.
175. Yadav A, Rani S, Singh S. Working "out-of-phase" with reference to chronotype compromises sleep quality in police officers. *Chronobiol Int.* 2016;33(2):151-60.
176. Baum KT, Desai A, Field J, Miller LE, Rausch J, Beebe DW. Sleep restriction worsens mood and emotion regulation in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(2):180-90.
177. Lemoine P, Zawieja P, Ohayon MM. Associations between morningness/eveningness and psychopathology: an epidemiological survey in three in-patient psychiatric clinics. *J Psychiatr Res.* 2013;47(8):1095-8.
178. Park CI, An SK, Kim HW, Koh MJ, Namkoong K, Kang JI, ve ark. Relationships between chronotypes and affective temperaments in healthy young adults. *J Affect Disord.* 2015;175:256-9.
179. Roeser K, Obergfell F, Meule A, Vogele C, Schlarb AA, Kubler A. Of larks and hearts--morningness/eveningness, heart rate variability and cardiovascular stress response at different times of day. *Physiol Behav.* 2012;106(2):151-7.
180. Hasler BP, Insana SP, James JA, Germain A. Evening-type military veterans report worse lifetime posttraumatic stress symptoms and greater brainstem activity across wakefulness and REM sleep. *Biol Psychol.* 2013;94(2):255-62.
181. Yun JA, Ahn YS, Jeong KS, Joo EJ, Choi KS. The Relationship between Chronotype and Sleep Quality in Korean Firefighters. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2015;13(2):201-8.
182. Reid KJ, Jaksa AA, Eisengart JB, Baron KG, Lu B, Kane P, ve ark. Systematic evaluation of Axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference. *Sleep Med.* 2012;13(9):1171-7.
183. Tavernier R, Munroe M, Willoughby T. Perceived morningness-eveningness predicts academic adjustment and substance use across university, but social jetlag is not to blame. *Chronobiol Int.* 2015;32(9):1233-45.
184. Prat G, Adan A. Influence of circadian typology on drug consumption, hazardous alcohol use, and hangover symptoms. *Chronobiol Int.* 2011;28(3):248-57.
185. Kervran C, Fatseas M, Serre F, Taillard J, Beltran V, Leboucher J, ve ark. Association between morningness/eveningness, addiction severity and psychiatric disorders among individuals with addictions. *Psychiatry Res.* 2015;229(3):1024-30.
186. Stautz K, Cooper A. Impulsivity-related personality traits and adolescent alcohol use: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev.* 2013;33(4):574-92.
187. Simor P, Zavec Z, Palosi V, Torok C, Koteles F. The influence of sleep complaints on the association between chronotype and negative emotionality in young adults. *Chronobiol Int.* 2015;32(1):1-10.
188. Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Lahti T, Partonen T. Relation of chronotype to sleep complaints in the general Finnish population. *Chronobiol Int.* 2012;29(3):311-7.
189. Vernet C, Arnulf I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. *Sleep.* 2009;32(6):753-9.
190. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(7):1374-81.
191. Walker RJ, Christopher AN, Wieth MB, Buchanan J. Personality, time-of-day preference, and eating behavior: The mediational role of morning-eveningness. *Personality and Individual Differences.* 2015;77:13-7.

192. Arora T, Taheri S. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *International Journal of Obesity*. 2015;39(1):39-44.
193. Maukonen M, Kanerva N, Partonen T, Kronholm E, Konttinen H, Wennman H, ve ark. The associations between chronotype, a healthy diet and obesity. *Chronobiol Int*. 2016;33(8):972-81.
194. Kasof J. Eveningness and bulimic behavior. *Personality and Individual Differences*. 2001;31(3):361-9.
195. Harb A, Levandovski R, Oliveira C, Caumo W, Allison KC, Stunkard A, ve ark. Night eating patterns and chronotypes: a correlation with binge eating behaviors. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):489-93.
196. Schnell A, Albrecht U, Sandrelli F. Rhythm and mood: relationships between the circadian clock and mood-related behavior. *Behav Neurosci*. 2014;128(3):326-43.
197. Cretu JB, Culver JL, Goffin KC, Shah S, Ketter TA. Sleep, residual mood symptoms, and time to relapse in recovered patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016;190:162-6.
198. Arent CO, Valvassori SS, Steckert AV, Resende WR, Dal-Pont GC, Lopes-Borges J, ve ark. The effects of n-acetylcysteine and/or deferoxamine on manic-like behavior and brain oxidative damage in mice submitted to the paradoxal sleep deprivation model of mania. *J Psychiatr Res*. 2015;65:71-9.
199. Bechtel W. Circadian Rhythms and Mood Disorders: Are the Phenomena and Mechanisms Causally Related? *Front Psychiatry*. 2015;6:118.
200. Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiological therapy for mood disorders. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(7):961-70.
201. Etain B, Jamain S, Milhiet V, Lajnef M, Boudebessé C, Dumaine A, ve ark. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiology International*. 2014;31(7):807-14.
202. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, ve ark. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;123B(1):23-6.
203. Benedetti F, Bernasconi A, Lorenzi C, Pontiggia A, Serretti A, Colombo C, ve ark. A single nucleotide polymorphism in glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene influences onset of illness in patients affected by bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2004;355(1-2):37-40.
204. McCarthy MJ, Le Roux MJ, Wei H, Beesley S, Kelsoe JR, Welsh DK. Calcium channel genes associated with bipolar disorder modulate lithium's amplification of circadian rhythms. *Neuropharmacology*. 2016;101:439-48.
205. Schnell A, Sandrelli F, Ranc V, Ripperger JA, Brai E, Alberi L, ve ark. Mice lacking circadian clock components display different mood-related behaviors and do not respond uniformly to chronic lithium treatment. *Chronobiology international*. 2015;32(8):1075-89.
206. Gold AK, Kinrys G. Treating Circadian Rhythm Disruption in Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(3):14.
207. Li J, Lu WQ, Beesley S, Loudon AS, Meng QJ. Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. *PLoS One*. 2012;7(3):e33292.
208. Klemfuss H, Kripke DF. Antimanic drugs stabilize hamster circadian rhythms. *Psychiatry Res*. 1995;57(3):215-22.

209. Poon SH, Sim K, Sum MY, Kuswanto CN, Baldessarini RJ. Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2012;14(6):573-84.
210. Crowe M, Beaglehole B, Inder M. Social rhythm interventions for bipolar disorder: a systematic review and rationale for practice. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2016;23(1):3-11.
211. Alloy LB, Boland EM, Ng TH, Whitehouse WG, Abramson LY. Low Social Rhythm Regularity Predicts First Onset of Bipolar Spectrum Disorders Among At-Risk Individuals With Reward Hypersensitivity. *Journal of Abnormal Psychology.* 2015;124(4):944-52.
212. Bauer M, Grof P, Rasgon N, Bschor T, Glenn T, Whybrow PC. Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders.* 2006;8(2):160-7.
213. Millar A, Espie CA, Scott J. The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy. *J Affect Disord.* 2004;80(2-3):145-53.
214. Özer S, Ayhan Y, Uluşahin A. Bipolar bozukluk ve şizofreni genetiğindeki sorunların giderilmesinde endofenotip yaklaşımların yeri. *Türk Psikiyatri Derg.* 2004;15:125-37.
215. Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotypes in bipolar disorder. *Am J Med Genet.* 2002;114(4):391-406.
216. Stoltenberg SF, Burmeister M. Recent progress in psychiatric genetics-some hope but no hype. *Hum Mol Genet.* 2000;9(6):927-35.
217. Gottesman, II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):636-45.
218. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci.* 1998;21(3):102-5.
219. Atagün Mİ, Balaban ÖD, Altınbaş K, Yeşilyurt S, Tan D. İki uçlu bozuklukta bilişsel işlev bozukluklarının klinik belirleyicileri ve bilişsel ara fenotipler. *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences.* 2010:265-74.
220. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman, II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry.* 2006;60(2):93-105.
221. Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, ve ark. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull.* 2007;33(1):49-68.
222. Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999;45(5):551-8.
223. Giglio LMF, Magalhães PVS, Andreazza AC, Walz JC, Jakobson L, Rucci P, ve ark. Development and use of a biological rhythm interview. *Journal of affective disorders.* 2009;118 1-3:161-5.
224. Kripke DF, Nievergelt CM, Joo E, Shekhtman T, Kelsoe JR. Circadian polymorphisms associated with affective disorders. *J Circadian Rhythms.* 2009;7:2.
225. Ritter PS, Marx C, Lewtschenko N, Pfeiffer S, Leopold K, Bauer M, ve ark. The characteristics of sleep in patients with manifest bipolar disorder, subjects at high risk of developing the disease and healthy controls. *Journal of Neural Transmission.* 2012;119(10):1173-84.
226. Jones SH, Tai S, Evershed K, Knowles R, Bentall R. Early detection of bipolar disorder: a pilot familial high-risk study of parents with bipolar disorder and their adolescent children. *Bipolar Disord.* 2006;8(4):362-72.

227. Giglio LM, Magalhaes PV, Kapczinski NS, Walz JC, Kapczinski F. Functional impact of biological rhythm disturbance in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2010;44(4):220-3.
228. Spano L, Hennion V, Marie-Claire C, Bellivier F, Scott J, Etain B. Associations between circadian misalignment and telomere length in BD: an actigraphy study. *Int J Bipolar Disord.* 2022;10(1):14.
229. Aydemir Ö, Altınbaş K, Kora K, Suculluoğlu DD, Akdeniz F, Kalaycı F, ve ark. Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesinin Türkçe sürümünün güvenilirliği ve geçerliliği. 2012.
230. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4(2):97-110.
231. Selvi Y, Aydın A, Atli A, Boysan M, Selvi F, Besiroglu L. Chronotype differences in suicidal behavior and impulsivity among suicide attempters. *Chronobiol Int.* 2011;28(2):170-5.
232. Ozdogan MG, Aydın EF, Ustundag MF, Ceyhun HA, Oral E, Bakan E. Homocysteine, chronotype and clinical course in bipolar disorder patients. *Nord J Psychiatry.* 2020;74(5):340-5.
233. Esaki Y, Obayashi K, Saeki K, Fujita K, Iwata N, Kitajima T. Higher prevalence of intentional self-harm in bipolar disorder with evening chronotype: A finding from the APPLE cohort study. *J Affect Disord.* 2020;277:727-32.
234. Vitale JA, Roveda E, Montaruli A, Galasso L, Weydahl A, Caumo A, ve ark. Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: Differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiology International.* 2015;32(3):405-15.
235. Pündük Z, Gür H, Ercan İ. Sabahçıl-akşamcıl anketi Türkçe uyarlamasında güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2005;16(1):40-5.
236. Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, ve ark. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2007;3:5.
237. Aydemir Ö, Uykur B. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe Sürümünün Bipolar Bozuklukta Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2012;23(3):193-200.
238. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56-62.
239. Akdemir A, ÖRSEL DS, DAĞ İ, TÜRKÇAPAR MH, İŞCAN N, ÖZBAY H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi.* 1996;4(4):251-9.
240. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133:429-35.
241. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2001;13(2):107-14.
242. Hinkle D. Applied statistics for the behavioral sciences. 2003.
243. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson BP, Hlastala SA, Luther JF, Sherrill JT, ve ark. Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychol Med.* 2000;30(5):1005-16.
244. Kirlioglu SS, Balcioglu YH. Chronobiology Revisited in Psychiatric Disorders: From a Translational Perspective. *Psychiatry Investig.* 2020;17(8):725-43.

245. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, ve ark. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(7):957-66.
246. Duarte Faria A, Cardoso Tde A, Campos Mondin T, Souza LD, Magalhaes PV, Patrick Zeni C, ve ark. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naive young adults. *J Affect Disord.* 2015;186:145-8.
247. Mondin TC, Cardoso TA, Souza LDM, Jansen K, da Silva Magalhaes PV, Kapczinski F, ve ark. Mood disorders and biological rhythms in young adults: A large population-based study. *J Psychiatr Res.* 2017;84:98-104.
248. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, ve ark. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97-170.
249. Ng TH, Chung KF, Ho FY, Yeung WF, Yung KP, Lam TH. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2015;20:46-58.
250. Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord.* 2008;10(2):271-5.
251. Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, ve ark. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res.* 2009;166(2-3):201-9.
252. Melo MC, Garcia RF, Araujo CF, Luz JH, Bruin PF, Bruin VM. Chronotype in bipolar disorder: an 18-month prospective study. *Braz J Psychiatry.* 2020;42(1):68-71.
253. Pirkola S, Eriksen HA, Partonen T, Kieseppa T, Veijola J, Jaaskelainen E, ve ark. Seasonal variation in affective and other clinical symptoms among high-risk families for bipolar disorders in an Arctic population. *Int J Circumpolar Health.* 2015;74:29671.
254. Brambilla C, Gavinelli C, Delmonte D, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C, ve ark. Seasonality and sleep: a clinical study on euthymic mood disorder patients. *Depress Res Treat.* 2012;2012:978962.
255. Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, Paquet J, Dumont M. Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. *J Biol Rhythms.* 2004;19(3):248-57.
256. Romo-Nava F, Blom TJ, Cuellar-Barboza AB, Winham SJ, Colby CL, Nunez NA, ve ark. Evening chronotype as a discrete clinical subphenotype in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2020;266:556-62.
257. Vidafar P, Yocum AK, Han P, McInnis MG, Burgess HJ. Late chronotype predicts more depressive symptoms in bipolar disorder over a 5 year follow-up period. *Int J Bipolar Disord.* 2021;9(1):28.
258. Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y, ve ark. Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. *J Affect Disord.* 2017;220:57-61.
259. Haraden DA, Mullin BC, Hankin BL. The relationship between depression and chronotype: A longitudinal assessment during childhood and adolescence. *Depress Anxiety.* 2017;34(10):967-76.
260. Mittal PK, Mehta S, Solanki RK, Swami MK, Meena PS. A cross-sectional study of factors affecting seasonality in bipolar disorder. *South African Journal of Psychiatry.* 2014;20(2):58-9.

261. Ng TH, Chung KF, Lee CT, Yeung WF, Ho FY. Eveningness and Its Associated Impairments in Remitted Bipolar Disorder. *Behav Sleep Med.* 2016;14(6):650-64.
262. Carpenter JS, Abelmann AC, Hatton SN, Robillard R, Hermens DF, Bennett MR, ve ark. Pineal volume and evening melatonin in young people with affective disorders. *Brain Imaging Behav.* 2017;11(6):1741-50.
263. Melamed S, Ugarten U, Shirom A, Kahana L, Lerman Y, Froom P. Chronic burnout, somatic arousal and elevated salivary cortisol levels. *J Psychosom Res.* 1999;46(6):591-8.
264. Caci H, Robert P, Boyer P. Novelty seekers and impulsive subjects are low in morningness. *Eur Psychiatry.* 2004;19(2):79-84.
265. Boland EM, Alloy LB. Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment. *Clin Psychol Rev.* 2013;33(1):33-44.
266. Piffer D, Ponzi D, Sapienza P, Zingales L, Maestripieri D. Morningness-eveningness and intelligence among high-achieving US students: Night owls have higher GMAT scores than early morning types in a top-ranked MBA program. *Intelligence.* 2014;47:107-12.
267. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson B, Sherrill JT, Siegel L, Patterson D, ve ark. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(8):702-7.
268. Frank E, Soreca I, Swartz HA, Fagiolini AM, Mallinger AG, Thase ME, ve ark. The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2008;165(12):1559-65.
269. Grierson AB, Hickie IB, Naismith SL, Hermens DF, Scott EM, Scott J. Circadian rhythmicity in emerging mood disorders: state or trait marker? *Int J Bipolar Disord.* 2016;4(1):3.
270. Linnen AM, aan het Rot M, Ellenbogen MA, Young SN. Interpersonal functioning in adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):122-30.
271. Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs GS, Hirshfeld-Becker DR, Siegel RS, ve ark. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry.* 2005;58(7):554-61.
272. Montaruli A, Castelli L, Mule A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, ve ark. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules.* 2021;11(4).
273. Gruber R, Cassoff J. The Interplay Between Sleep and Emotion Regulation: Conceptual Framework Empirical Evidence and Future Directions. *Current Psychiatry Reports.* 2014;16(11):1-9.

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/312-395 28.05.2021

Sayın Doç. Dr. Aytül KARABEKİROĞLU

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Bipolar Bozukluk 1 Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Birinci Derece Yakınlarında Biyolojik Ritim ve Psikososyal işlevsellik Arasındaki İlişki başlıklı OMÜ KAEEK 2021/257 Karar nolu Anket çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 20.05.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI):

Bipolar Bozukluk 1 Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Birinci Derece Yakınlarında Biyolojik Ritim ve Psikososyal İşlevsellik Arasındaki İlişki

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Bu çalışma, Bipolar Bozukluk 1 tanılı hastalar, sağlıklı birinci derece yakınları ve kontrol grubu arasında, biyolojik ritimdeki bozulma ile psikososyal işlevsellik arasındaki ilişkiyi incelenmeyi amaçlamaktadır. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR? Açıklayınız

Bipolar Bozukluk (BB), duygudurumda dalgalanmalar ile karakterize, tekrarlayan, kronik bir hastalıktır. BB'un atak dönemlerinde psikososyal işlevsellikte kayıp görülmekle beraber, iyileşme olarak değerlendirilen ataklar arasındaki dönemlerde de işlevsellik kaybının devam ettiği düşünülmekte ve bu dönemlerin ayrıca değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Biyolojik ritim ve uyku uyanıklık döngüsündeki bozuklukların BB'un etiyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca BB için yüksek risk altında olan kişilerde de uyku bozuklukları ve sirkadiyen ritim bozulmalarının yaygın olduğu bildirilmiştir. Çalışmamız BB hastalarının sağlıklı birinci derece yakınlarında biyolojik ritim özelliklerinin inceleyerek, biyolojik ritim bozukluğunun bir endofenotipik belirteç

adayı olabileceğini araştırıp, hastalığın etiolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.

CALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışmamız Bipolar Bozukluk 1 tanılı hastalar ve sağlıklı birinci derece yakınlarında biyolojik ritim ve psikososyal işlevsellik arasındaki ilişkiyi inceleyerek, biyolojik ritim bozukluğunun bir endofenotipik belirteç adayı olabileceğini araştırıp, hastalığın etiolojisinin aydınlatılmasında literatüre katkı sağlayabilir.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Anketi okuyup uygun şekilde doldurmanız yeterlidir.

CALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Yapılacak olan anketin size ve sağlığınıza herhangi bir zararı bulunmamaktadır.

GEBELİK VE DOĞUM KONTROLÜ

Eğer denek / hasta doğurganlık döneminde / emziren bir kadın ise, çalışmamız bir anket çalışması olduğu için, bu durumlara herhangi bir zararı bulunmamaktadır.

CALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR? (Varsa açıklayınız)

Bipolar bozukluğun etiolojisinin aydınlatılması için yapılabilecek çalışmalara yön vermek açısından alınabilecek bilgiler faydalı olacaktır.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğimin bilincindeyim.

CALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Araştırmaya katılmanız nedeniyle size para ödenmeyecek ya da sizden para talep edilmeyecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışmanın yürütülmesi ve yayınlanması aşaması dâhil, hiçbir aşamada sizin isminiz ve kişisel bilgileriniz kullanılmayacaktır. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, çalışma verilerinizi artık kullanılmayacak ya da diğer kişilerle paylaşılmayacaktır. Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:

Ad, soyad ve telefon numaraları

Dr. Ece ÇULHACI

Doç. Dr. Aytül KARABEKİROĞLU

GSM: 0 555 828 63 00

Tel: 0 362 312 19 19

ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR: Varsa açıklayınız

Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışmadan çıkmanız halinde bu tedavi kurumunda göreceğiniz bakım ve tedaviler etkilenmeyecek, herhangi bir aksama olmayacaktır.

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

*** Açıklamalar hastanın anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**



EK-3: SOSYADEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU

HASTA GRUBU İÇİN:

1. Adı Soyadı:
2. Protokol No:
3. Tarih:
4. Adres:
5. Telefon No:
6. Doğum tarihi:
7. Yaşı:
8. Cinsiyet:
9. Yaşadığı yer: 1. İl/ilçe
2. Kasaba /köy
10. Öğrenim düzeyi (Okuduğu yıl)
11. Medeni hali : 1.Bekar
2. Evli
3. Boşanmış/ dul
12. Kardeş sayı:
13. Sosyo-ekonomik düzeyi: 1. Düşük
2. Orta
3. Yüksek
14. Kiminle yaşadığı : 1. Yalnız
2. Anne ve/ veya baba
3. Eş ve /veya çocuklar
4. Diğer (..... belirtiniz)
15. Çalışma durumu: 1. Çalışmıyor
2. Öğrenci
3. Düzenli çalışıyor
4. Ara sıra- düzensiz çalışıyor
16. Çalışma zamanı : 1. Vardiyalı
2. Vardiyasız
17. Ailede psikiyatrik hastalık olup olmadığı: 1. Yok
2.Var
(.....belirtiniz.)
18. Duygudurum bozukluğunun başlangıç yaşı:
19. İlk hastalık epizotunun ortaya çıkmasına neden olan yaşam olayı : 1. Var
2.
Yok
20. Son epizotun/son 3 epizotun ortaya çıkmasına neden olan yaşam olayı : 1.
Var
2. Yok
21. İlk hastalık epizotunun tipi: 1. Mani/ hipomani
2. Mikst özellikli
3. Depresyon
22. Hastalık epizotu sayısı: 1. Depresif
2. Manik
3. Karma
23. Mevsimsel özellik gösteriyor mu ? 1. Hayır

2. Evet

24. Hızlı döngülü özellik gösteriyor mu? 1. Hayır
2. Evet
25. Epizotlarda psikotik özellik öyküsü var mı? 1. Yok
2. Var
26. Antidepresan tedaviye bağlı manik kayma varlığı: 1. Yok
2. Var
27. İlk yatış yaşı:
28. Toplam yatış sayısı:
29. EKT öyküsünün olup olmadığı: 1. Yok
2. Var
30. Hastalık seyri: 1. Epizotlar arası tam düzelme
2. Tam düzelme olmayan (kısmi işlevsellik)
3. Epizotlar arası işlevsellik kötü
31. Tedavi uyumu: 1. Düzenli ilaç kullanımı
2. Kısmen düzenli ilaç kullanımı
3. Düzensiz ilaç kullanımı
32. Güncel tedavi: 1.Lityum
2.Valproat
3.Lamotrijin
4.Antipsikotik
5.Antidepresan
6.Diğer (..... belirtiniz)

KONTROL GRUBU İÇİN:

1. Adı Soyadı:
2. Protokol No:
3. Tarih:
4. Adres:
5. Telefon No:
6. Doğum tarihi:
7. Yaşı:
8. Cinsiyet:
9. Yaşadığı yer: 1. İl/ilçe
2. Kasaba /köy
10. Öğrenim düzeyi (Okuduğu yıl):
11. Medeni hali : 1.Bekar
2. Evli
3. Boşanmış/ dul
12. Kardeş sayısı:
13. Sosyo-ekonomik düzeyi: 1. Düşük
2. Orta
3. Yüksek
14. Kiminle yaşadığı : 1. Yalnız
2. Anne ve/ veya baba
3. Eş ve /veya çocuklar
4. Diğer (..... belirtiniz)
15. Çalışma durumu: 1. Çalışmıyor
2. Öğrenci

3. Düzenli çalışıyor
4. Ara sıra- düzensiz çalışıyor
16. Çalışma zamanı : 1. Vardiyalı
2. Vardiyasız
17. Ailede psikiyatrik hastalık olup olmadığı: 1. Yok
2.Var
- (.....belirtiniz.)



EK-4: BİYOLOJİK RİTİM DEĞERLENDİRME GÖRÜŞMESİ

BİYOLOJİK RİTİM DEĞERLENDİRME GÖRÜŞMESİ

Aşağıdaki seçeneklerden, son 15 gün için hastanın davranışlarını en iyi tanımlayan seçeneği işaretleyiniz.

UYKU

1) Her zamanki saatinizde uykuya dalmakta güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

2) Her zamanki saatinizde uyanmakta güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

3) Uyandıktan sonra yataktan kalkmakta güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

4) Her zaman uyuduğunuz miktarda uykuyla dinlenmiş hisseder misiniz (kendinizi dinlenmiş hissetmek ve araba kullanmak, işinizi yapmak gibi gündelik etkinliklerinizi gerçekleştirebilmeniz dahil)? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

5) Dinlenirken zihninizi tamamen durdurmakta güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

AKTİVİTE

6) İşteki faaliyetlerinizi bitirmekte güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

7) Evdeki faaliyetlerinizi bitirmekte güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

8) Bedensel faaliyetlerinizi alıştığınız saatlerde (otobüse, metroya binmek veya spor yapmak gibi) sürdürmekte güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

9) Gündelik faaliyetlerinizi zamanında yerine getirmekte güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

10) Her zamanki düzeyde cinsel isteğinizi veya cinsel faaliyetlerinizi sürdürmekte güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

TOPLUMSAL

11) Çevrenizdeki yakınlarınızla iletişim ve ilişki kurmakta güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

12) Elektronik aletleri (televizyon, internet gibi) başka insanlarla ilişkilerinizi bozacak kadar aşırı kullanır mısınız? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

13) Gündelik faaliyetlerinizi ve uyku saatlerinizi çevrenizdeki yakınlarınızla eşzamanlı yapmakta güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

14) Çevrenizdeki yakınlarınıza (aile, arkadaş, eş) ilgi göstermekte güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

YEME ALIŞKANLIKLARI

15) Yemeklerinizi öğün zamanlarında yemekte güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

16) Öğün atladığınız olur mu? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

17) Öğünlerde olağan miktarda yemek yemekte güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

18) Uyarıcıları (kahve, kolalı içecekler, çikolata gibi) ölçülü/makul miktarda kullanmakta güçlük çeker misiniz? Ne kadar sıklıkla olur?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.bazen 4.çoğunlukla

BASKIN RİTİM ÖRÜNTÜSÜ (KRONOTİP)

Aşağıdaki soruları yanıtlarken son 12 ayı göz önüne alınız.

19) Çalışmak ve başka insanlarla birlikte olmak için geceleri kendini daha enerjik hissetme eğilimindedir.

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.çoğunlukla 4.her zaman

20) Sabahları daha üretken hisseder.

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.çoğunlukla 4.her zaman

21) Gece/gündüz döngüsünü tersine dönmüş biçimde yaşar mısınız?

1.hiçbir zaman 2.nadiren 3.çoğunlukla 4.her zaman



EK-5: SABAHÇIL-AKŞAMCIL ANKETİ

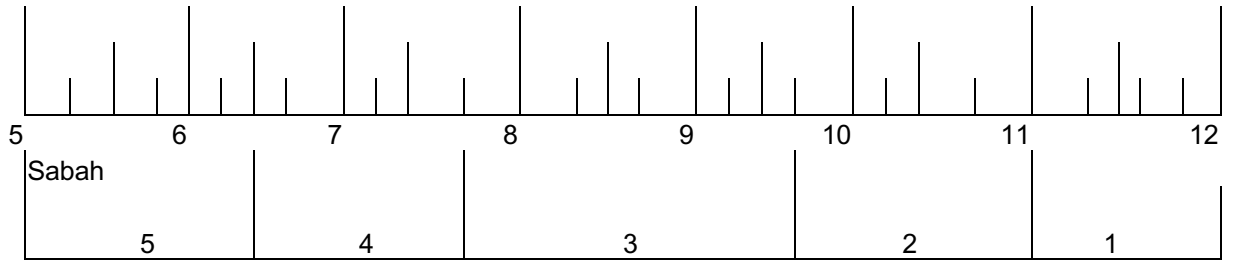
İNSAN SİRKADYAN RİTMİNDE SABAHCI- AKŞAMCI TİPLERİ BELİRLEMEDE KENDİ KENDİNİ DEĞERLENDİRME FORMU TÜRKÇE VERSİYONU (Pündük et al. 2005) (Horne and Ostberg 1976)

Uyulması gereken kurallar:

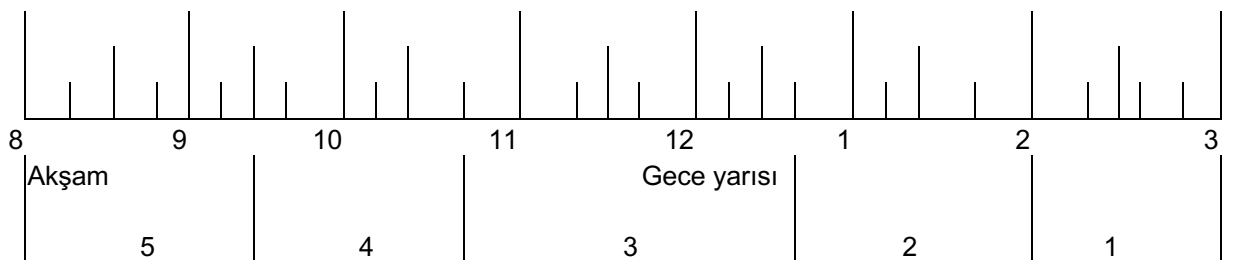
1. Her soruyu cevaplamadan önce dikkatli okuyunuz.
2. Bütün soruları cevaplayınız.
3. Soruları numara sırasına göre cevaplayınız.
4. Her soru diğerlerinden bağımsız olarak cevaplandırılmalıdır.
Geri dönüp cevaplarınızı kontrol etmeyiniz.
5. Bütün soruların bir cevap seçeneği vardır. Her soru için düşündüğünüz sadece bir kutucuğu işaretleyiniz. Bazı soruların cevap seçenekleri yerine bir cetveli vardır.
Lütfen sizin için uygun aralığı işaretleyiniz.
6. Her sorunun altında bırakılan boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

Sorulardaki her seçenek alt veya yan bölümde puanlandırılmıştır.

1. Kendinizi "en iyi" hissettiğiniz ritmi göz önüne alarak, gününüzü planlamak için tamamen özgür olsaydınız sabah saat kaçta kalkardınız ?

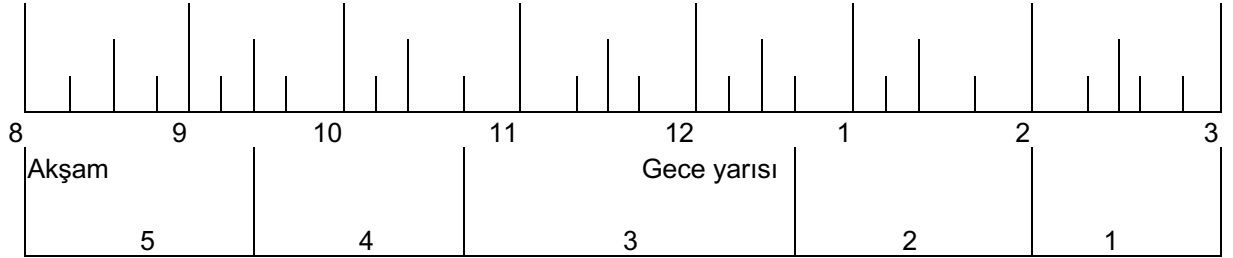


2. Kendinizi "en iyi" hissettiğiniz ritmi göz önüne alarak, gecenizi planlamada tamamen özgür olsaydınız, saat kaçta yatmaya giderdiniz ?



3. Sabah belli bir saatte kalkmak zorunda olsanız uyanmak için çalar saat sizin için ne kadar gereklidir ?
- Kesinlikle gerekli değil
Az derecede gerekli olabilir
Oldukça gereklidir
son derece gereklidir
- 4
..... 3
..... 2
..... 1
4. Normal koşullar altında sabahları uyanmak sizin için ne kadar kolaydır ?
- Kesinlikle kolay değildir
Çok kolay değildir
Oldukça kolaydır
Son derece kolaydır
- 1
..... 2
..... 3
..... 4
5. Sabah kalktığınızda ilk birkaç saat içinde kendinizi ne kadar uyanık hissedersiniz ?
- Tamamen uyanık hissetmem
Çok az uyanık hissedirim
Oldukça uyanık hissedirim
Çok uyanık hissedirim
- 1
..... 2
..... 3
..... 4
6. Sabah kalktıktan sonra ilk bir saat içinde iştahınız nasıldır ?
- Çok kötüdür
Oldukça kötüdür
Oldukça iyidir
Çok iyidir
- 1
..... 2
..... 3
..... 4
7. Sabah kalktığınızda ilk birkaç saat içinde kendinizi ne kadar yorgun hissedersini ?
- Çok yorgun
Oldukça yorgun
Oldukça iyi
Çok iyi
- 1
..... 2
..... 3
..... 4
8. Bir gün sonrası için yapılacak bir şeyiniz yoksa, her zamanki ile karşılaştırıldığında saat kaçta yatmaya giderdiniz ?
- Nadiren veya kesinlikle geç değildir
Bir saatten az gecikmeyle
1-2 saat gecikmeyle
2 saatten daha fazla gecikmeyle
- 4
..... 3
..... 2
..... 1
9. Fiziksel bir egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız kendisi için en iyi zamanın sabah 7.00-8.00 arası olduğunu ve haftada 2 defa 1 saat uygulamanızı öneriyor. Hiçbir şey düşünmeksizin sadece kendinizi en iyi hissettiğiniz ritmi göz önüne alarak bu zaman diliminde nasıl bir performans göstereceğinizi düşünürsünüz ?
- İyi düzeyde olabilir
İdare eder düzeyde olabilir
Yapmak zor olabilir
Çok zorlanırım
- 4
..... 3
..... 2
..... 1

10. Akşamları uykuya ihtiyacınız olacak kadar kendinizi yorgun hissettiğiniz saat kaçtır ?



11. Aşırı beyin yorgunluğuna neden olan ve 2 saat süreceğini bildiğiniz bir test için performansınızın en-üst düzeyde olmasını diliyorsunuz. Gününüzü planlamada serbestsiniz ve "en iyi" hissettiğiniz ritmi göz önüne alarak, yandaki test zamanından hangisini seçerdiniz?

- Sabah saat 8.00-10.00 arası 6
Sabah saat 11.00-öğlen 1.00 arası 4
Akşam saat 3.00-5.00 arası 2
Akşam saat 7.00-9.00 arası 0

12. Gece saat 11.00'da yatağa gitseydiniz, hangi yorgunluk düzeyinde olurdunuz ?

- Kesinlikle yorgun olmazdım 0
Biraz yorgun olurdum 2
Oldukça yorgun olurdum 3
Çok yorgun olurdum 5

13. Bazı nedenlerden dolayı alışmış olduğunuz saatten birkaç saat daha geç yatağa gittiniz, fakat sabah belirli bir saatte kalkma zorunluluğunuz yok. Aşağıdaki olaylardan hangisi sizin için uygundur ?

- Her zaman uyandığım saatte uyanırım ve tekrar uyumam 4
Her zaman uyandığım saatte uyanırım ve sonra biraz şekerleme yaparım 3
Her zaman uyandığım saatte uyanırım ve tekrar uykuya devam ederim 2
Her zaman uyandığım saatte uyanmam ve uykuya devam ederim 1

19. Çeşitli şekillerde "sabahcı" ve "akşamcı" insan tiplerinin olduğuna dair duyular aldınız. Bu tiplerden hangisinin size uygun olduğunu düşünürsünüz ?

Kesinlikle "sabahcı tip"
Daha çok sabahcı tip
Daha çok akşamcı tip
Kesinlikle "akşamcı tip"

.....	<input type="checkbox"/>	6
.....	<input type="checkbox"/>	4
.....	<input type="checkbox"/>	2
.....	<input type="checkbox"/>	0



EK-6: KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki alanlar dikkate alındığında, hasta ne düzeyde zorluk yaşamaktadır?

Hastaya işlevsellik açısından zorluk çekebileceği alanlarla ilgili sorular sorun ve aşağıdaki yanıt ölçeğine göre puan verin: (0): hiç zorlanma yok (1): çok az zorlanma, (2): orta derecede zorlanma, (3): aşırı derecede zorlanma

ÖZERKLİK	
1. Evde sorumluluk üstlenme	(0) (1) (2) (3)
2. Kendi başına yaşayabilme	(0) (1) (2) (3)
3. Alışveriş yapabilme	(0) (1) (2) (3)
4. Kendine bakabilme (bedensel bakım, kişisel temizlik)	(0) (1) (2) (3)
MESLEKİ İŞLEVSELLİK	
5. Maaşlı bir işte çalışabilme	(0) (1) (2) (3)
6. Verilen görevleri gerektiği kadar çabuk yerine getirme	(0) (1) (2) (3)
7. Eğitim aldığı meslek alanında çalışabilme	(0) (1) (2) (3)
8. Mesleki kazanımlar elde etme	(0) (1) (2) (3)
9. Kendisinden beklenen iş yükünü kaldırabilme	(0) (1) (2) (3)
BİLİŞSEL İŞLEVSELLİK	
10. Bir kitaba veya filme kendini verebilme	(0) (1) (2) (3)
11. Akıldan hesap yapabilme	(0) (1) (2) (3)
12. Bir problemi hakkıyla çözebilme	(0) (1) (2) (3)
13. Yeni öğrenilen isimleri hatırlayabilme	(0) (1) (2) (3)
14. Yeni bilgiler öğrenebilme	(0) (1) (2) (3)
MALİ KONULAR	
15. Kendi parasını idare edebilme	(0) (1) (2) (3)
16. Parasını dengeli bir şekilde harcayabilme	(0) (1) (2) (3)
KİŞİLERARASI İLİŞKİLER	
17. Dostluk ve arkadaşlıkları sürdürebilme	(0) (1) (2) (3)
18. Sosyal faaliyetlere katılabilme	(0) (1) (2) (3)
19. Yakınlarıyla iyi ilişkiler kurabilme	(0) (1) (2) (3)
20. Ailesiyle birlikte yaşama	(0) (1) (2) (3)
21. Tatmin edici cinsel ilişkilerinin olması	(0) (1) (2) (3)
22. İlgi duyduğu zevklerini sürdürebilme	(0) (1) (2) (3)
BOŞ ZAMAN ETKİNLİKLERİ	
23. Egzersiz veya spor yapma	(0) (1) (2) (3)
24. Hobilere veya kişisel ilgilere sahip olma	(0) (1) (2) (3)

EK-7: HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

- 0- Yok
- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, müteredit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)

- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psişik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve iritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- İlimli
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

- 0- Yok
- 1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2- Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

- 0- Yok
- 1- Kuruntulu.
- 2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahatete ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:



EK-8: YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciyeye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor

8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok
1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal
2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK-9: TURNİTİN ORİJİNALLİK RAPORU

tez

ORİJİNALLİK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**2**

2

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%**1**

3

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

4

acikerisim.pau.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

Submitted to TechKnowledge

Öğrenci Ödevi

<%**1**

6

dspace.gazi.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

Nicola Ferraro. "'Master-Slave" Biological Network Alignment", Lecture Notes in Computer Science, 2010

Yayın

<%**1**

8

www.utsakcongress.com

İnternet Kaynağı

<%**1**