



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI EğTİM KLİNİğİ

**REMİSYONDA BİPOLAR BOZUKLUğU TANILI HASTALARDA
DUYGUDURUM DENGELİYİCİLERİNİN UYKU KALİTESİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Hasan GÖKÇAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

**REMİSYONDA BİPOLAR BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA
DUYGUDURUM DENGELİYİCİLERİNİN UYKU KALİTESİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Hasan Gökçay

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa SOLMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Klinik hayatımda desteklerini ve yol göstericiliğini esirgemeyen, asistanı olduğum için kendimi şanslı hissettiğim değerli şefim ve tez danışmanım Prof.Dr.Mustafa SOLMAZ'a, Klinisyenliği, akademik vizyonu ile örnek olan, yarattığı eğitim ortamı ve öğreticiliği ile psikiyatriye dair ilk bilgilerimi edinmemi sağlayan, Prof. Dr. Hasan BELLİ 'ye, naifliği ve kibarlığı ile örnek şahsiyet olmasının yanında bilişsel terapi alanında gelişmemize katkılarını sunan hocam Prof.Dr.Ramazan KONKAN'a;

Eğitime adım attığım ilk yıllarımdan itibaren yanımda olan bana öğrenmeyi sevdiren kıymetli ilkokul öğretmenim Seyfettin TEMEL'e, hiçbir karşılık beklemezsin kendi evladı yerine koyan hayattaki en büyük şanslarımdan biri olarak gördüğüm eşsiz kişilik sahibi kıymetli hocam Zafer AKYOL'a,

Mesafelerle ne kadar uzakta olsa da varlığını, yalnız olduğumu düşündüğüm anlarda hissettiren kıymetli hocalarım Abdullah KARATAŞ, Mehmet Ali ATEŞ ve Hasan Hüseyin KARATAŞ'a;

Üniversite yıllarımı değerli kılan ve bu yıllarımın en büyük kazanımı olan değerli dostlarım Uğur TAKIM, Harun KALAÇA, Nuri IRGA, İbrahim Emin TUNCER ve Halil İbrahim EREN'e;

Üniversite yıllarında tanıştığım samimiyetleri ve içtenlikleriyle örnek alınası kişiler olduğunu düşündüğüm kıymetli büyüklerim Ercan BİLİR ve Sadi HİRA'ya, eğitim hayatımın kolaylaşmasında katkısı olan değerli büyüklerim Mehmet BÜYÜKTORTOP, Ayhan GÖLDAL, Osman KARAGÜNEY ve İsmail YEŞİLİRMAK'a;

Tez yazım sürecinde desteğini esirgemeyen Prof Dr. Mehmet Yücel AĞARGÜN'e ve Doç.Dr.Bahri İNCE'ye;

Asistanlık yıllarımda güzel anılar biriktirmemi sağlayan BAEH kliniğinin değerli asistanları Seda, Selin, Erdem, Rukiye, İrem, Hande, Behice, Talha, Beyza, Berk ve desteğini her zaman hissettiğim kıymetli eş kıdemim Hüseyin KÖSE'ye;

Araştırmacı kişiliğimin oluşmasında öncülük göstererek bugüne kadar gerçekleştirdiğim tüm bilimsel faaliyetlerimin arkasında bulunan gizli kahraman ve entelektüel kişiliğini örnek aldığım bilim insanı Yasin Hasan BALCIOĞLU'na;

Bugünlere ulaşmamda katkıları yadsınamayacak değerinde olan, duaları ve varlıklardan güç aldığım kıymetli aile büyüklerim; annem, babam, halalarım ve Telli ebeme;

Üniversite yıllarımda hayatıma girerek varlığıyla hayatımı güzelleştiren, hayat ve bilim sahasında kendimi geliştirirken her anlamda desteğini sonuna kadar hissettiren en değerlim, sevgili eşim Zeliha GÖKÇAY'a ve dünya tatlısı çocuklarıma,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Hasan GÖKÇAY

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	lix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bipolar Bozukluk.....	3
2.1.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı ve Klinik Özellikleri.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Komorbidite	4
2.1.4. Etyopatogenez	5
2.1.4.1. Genetik.	5
2.2.4.2. Çevresel ve tıbbi risk faktörleri	6
2.1.5. Fizyopatoloji.....	7
2.1.6. Sınıflandırma	8
2.1.6.1. Bipolar Bozukluk Tip 1	8
2.1.6.2. Bipolar Bozukluk Tip 2	9
2.1.6.3. Siklotimik bozukluk	9
2.1.6.4. Diğer Tanımlanmış Bipolar ve İlişkili Bozukluklar	9
2.1.6.5. Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk	9
2.1.6.6. Madde veya İlaça Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk	9
2.1.7. Bipolar Bozuklukta Duygudurum Epizotları.....	10
2.1.7.1. Mani ve Hipomani	10
2.1.7.2. Depresyon.....	11

2.1.8. Klinik Gidiş	12
2.1.9. Tedavi..	14
2.1.9.1. Genel İlkeler.	14
2.1.9.2. Akut Mani Tedavisi	15
2.1.9.3. Akut Depresyon Tedavisi	16
2.1.9.4. Sürdürüm Tedavisi	18
2.1.9.4.1. Duygudurum Dengeleyiciler	19
2.1.9.4.2. Antipsikotikler	20
2.2. Uyku Bozuklukları	23
2.2.1. Uykunun Tanımı.....	23
2.2.2. Normal Uykunun Yapısı, Nöral Kontrolü ve Fizyolojisi	23
2.2.3. Uyku Bozuklukları	25
2.2.3.1. İnsomnia	25
2.2.3.2. Sirkadiyen Ritim Uyku Uyanıklık Bozuklukları	25
2.2.3.3. Solunumla İlişkili Uyku Bozukluğu.....	25
2.2.3.4. Hipersomnia (Santral Kaynaklı).....	26
2.2.3.5.Parasomnialar	26
2.2.3.6. Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları	26
2.3. Bipolar Bozukluk ve Uyku	27
2.4. Bipolar Bozuklukta Sık Kullanılan İlaçların Uyku Üzerine Etkisi	28
2.5. Bipolar Bozukluk Hastalarında Uyku Kalitesi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışma Evreni.	32
3.2. Örneklem Seçimi, Prosedür ve Çalışılacak Veriler.	32
3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler.....	33
3.4. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR.....	36
4.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması	36
4.2. Klinik Özelliklerin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi	39

4.3. Hastaların İlaç Kullanımlarına Ait Özellikler	42
4.4. Tedavi Modalitesine Göre Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi	44
4.5. Uyku Kalitesi ile Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özelliklerin İlişkisi ..	46
4.6. Uyku Kalitesine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	48
5. TARTIŞMA.....	49
5.1. Kısıtlılıklar.....	55
6. SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKLAR.....	58
8. ÖZGEÇMİŞ	72
9. EKLER	73
EK 1 - Tez Konusu Onay Formu	73
EK 2 - Etik Kurul Onayı.....	74
EK 3 - Bilgilendirilmiş Hasta ve Hasta Yakını Onam Formu	76
EK 4 - Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	77
EK 5 - Hamilton Depresyon Ölçeği	78
EK 6 - Young Mani Derecelendirme Ölçeği	83
EK 7 - Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi	85
Ek 8 - Uykusuzluk Şiddeti İndeksi	86
EK 9 - Global Değerlendirme Ölçeği	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

AP: Antipsikotik

BALANCE: Bipolar Affective disorder: Lithium/ Anticonvulsant Evaluation

BAP: British Association for Psychopharmacology

BB: Bipolar Bozukluk

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

CNV: Copy Number Variation

DD: Duyudurum Dengeleyici

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEG: Elektroensefalografi

EKT: Elektro Konvülsif Tedavi

EMG: Elektromiyografi

EOG: Elektrokülografi

FDA: Food and Drug Administration

GWAS: Genome-Wide Association Studies

İKA: İkinci Kuşak Antipsikotikler

NREM: Non-Rapid Eye Movement Sleep

NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

OPT: Optimize Kişiselleştirilmiş Tedavi

ORs: Odds Ratio

PAP: Pozitif Havayolu Basıncı

RDB: REM Uykusu Davranış Bozukluğu

REM: Rapid Eye Movement

STEP-BD: Systematic Treatment Enhancement Program For Bipolar Disorder

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Mani, depresyon ve idame evrelerinde bipolar bozukluğun farmakolojik yönetimi	
Tablo 2: Sosyodemografik ve özgeçmiş verilerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi.....	38
Tablo 3: Klinik özelliklerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi	41
Tablo 4: Hastaların ilaç kullanımlarına ait özellikler	43
Tablo 5: Tedavi modalitesine göre uyku kalitesinin değerlendirilmesi	45
Tablo 6: Sosyodemografik veriler ve klinik özelliklerin korelasyon analizi	47
Tablo 7: Sosyodemografik ve klinik risk faktörlerinin uyku kalitesine etkisinin multiple lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....	48

ÖZET

REMİSYONDA BİPOLAR BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA DUYGUDURUM DENGELİYİCİLERİNİN UYKU KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Hasan GÖKÇAY

AMAÇ: Bu çalışmada remisyon dönemindeki bipolar bozukluğu olan hastalarda duygudurum dengeleyicilerin ve antipsikotiklerin monoterapi şeklinde kullanımı veya birlikte/ekleme şeklinde kullanımlarının; uyku kaliteleri, hastalık şiddeti ve işlevsellik düzeyindeki farklılaşmasına bakılması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ayaktan tedavi ünitesinde takip edilen, DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği <8 ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği <8 skoru ile tanımlandığı şekilde "tam remisyonunda" olarak kabul edilen sadece duygudurum dengeleyici kullanan 44 hasta, sadece antipsikotik kullanan 48 hasta ve tekli duygudurum dengeleyici ile tekli antipsikotik kullanan 21 hasta dahil edildi. Sosyodemografik, klinik verileri için hastalara form doldurtulduktan sonra beden kitle indeksleri ölçülmüştür. Hastalara çalışmanın amaçları doğrultusunda Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Global Değerlendirme Ölçeği (GAS), Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ) ölçekleri uygulanmıştır.

BULGULAR: Yalnızca duygudurum dengeleyici kullananların yaşları yalnızca antipsikotik kullanan gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0.05$). Yalnızca duygudurum dengeleyici kullananlar ve yalnızca antipsikotik kullananların eğitim düzeyi duygudurum dengeleyici ile antipsikotik birlikte kullanan gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0.05$). Evli olmama durumu antipsikotik ve duygudurum dengeleyici kombine grupta, yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Tüm hastaların %51,3'ü sigara kullanmaktadır. Hastaların %29,2'sinin olumsuz yaşantı öyküsü vardır. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullananların hastalık süresi yalnızca antipsikotik kullanan gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0.05$). Yalnızca antipsikotik kullanan grubun tedavisiz ilk atak süresi yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan ve duygudurum dengeleyici ile antipsikotik kombine kullanan gruptan anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Duygudurum dengeleyici ile antipsikotik kombine kullanan grubun GAS puanı yalnızca antipsikotik ve yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan hastaların GAS puanlarından anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0.05$). Duygudurum dengeleyici ile antipsikotik kombine kullanan grup yalnızca antipsikotik kullanan gruba göre EKT öyküsü anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Regresyon analizinde; yaş, beden kitle indeksi, uykusuzluk şiddeti ölçeği ve global değerlendirme ölçeği parametrelerinin modelde etkisi değerlendirildi. Global değerlendirme ölçeği ve uykusuzluk şiddet ölçeği uyku kalitesini yordayıcı faktörler olarak saptandı ($p<0.05$).

SONUÇ: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan en önemlisi; bipolar bozukluğu olan hastalarda uyku kalitesinin pek çok durumla ilişkisi olsa da hastalık psikopatolojisini iyileştirici müdahalelerin öneminin büyük olduğunun anlaşılmasıdır. Bipolar bozukluklu hastalarda fonksiyonel iyileşmeyi sağlamak için duygudurum dengeleyici veya antipsikotiklerle müdahalenin yanında yeni tedavi yaklaşımları geliştirmeye gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antipsikotik, Bipolar Bozukluk, Uyku Kalitesi, Duygudurum Dengeleyici.

İletişim Adresi: hasan35258@gmail.com



ABSTRACT

Effects of mood stabilizers on sleep quality in patients with Bipolar Disorder in Remission

Dr. Hasan GÖKÇAY

OBJECTIVE: This study aims to examine the differences in sleep quality, disease severity, and functionality level in the use of mood stabilizers and antipsychotics as monotherapy or combination/additional therapy in bipolar patients in remission.

METHODS: The study included 44 patients using only mood stabilizers, 48 patients using only antipsychotics, and 21 patients using single mood stabilizers and single antipsychotics, followed in the outpatient unit of Bağcılar Training and Research Hospital, and diagnosed with bipolar disorder according to DSM-5 diagnostic criteria. He was considered "in complete remission" as defined by a Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D) score of <8 and a Young Mania Rating Scale (YMRS) score of <8 . Body mass indexes were measured after patients filled out the sociodemographic and clinical data form. Pittsburgh Sleep Quality Index, Global Assessment Scale, and Insomnia Severity Index scales were applied to the patients for the purposes of the study.

RESULTS: The age of those using only mood stabilizers was significantly higher than the group using only antipsychotics ($p<0.05$). The education level of those using only mood stabilizers and those using only antipsychotics were significantly higher than the group using mood stabilizers and antipsychotics together ($p<0.05$). The status of being unmarried was found to be significantly higher in the mood stabilizer and antipsychotic combined group compared to the group using only mood stabilizers ($p<0.05$). 51.3% of all patients smoke. 29.2% of the patients have an adverse life history. The duration of illness of those using only mood stabilizers was significantly higher than the group using only antipsychotics ($p<0.05$). The duration of the first attack without treatment in the group using only antipsychotics was significantly higher than in the group using only mood stabilizers and combined mood stabilizers and antipsychotics ($p<0.05$). The GAS score of the group using a combination of mood stabilizers and antipsychotics was significantly lower than the GAS scores of the patients using only antipsychotics and mood stabilizers alone ($p<0.05$). The group using mood stabilizers and antipsychotics combined had a significantly higher ECT history than the group using only antipsychotics ($p<0.05$). In regression analysis; The effects of age, body mass index, insomnia severity scale, and global rating scale parameters on the model were evaluated. Global rating scale and insomnia severity scale were found to be predictive factors for sleep quality ($p<0.05$).

CONCLUSION: The most important of the results we obtained in our study is; Although sleep quality in patients with bipolar disorder is associated with many conditions, it is understood that interventions to improve the psychopathology of the disease are important. In order to achieve functional recovery in patients with bipolar disorder, there is a need to develop new treatment approaches in addition to intervention with mood stabilizers or antipsychotics.

Keywords: Bipolar Disorder, Sleep Quality, Mood Stabilizer, Antipsychotic.

Correspondence: hasan35258@gmail.com

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB), hem en eski hem de en güncel psikiyatrik bozukluklarından biridir(1). Melankoli, kabarmış ve taşkın durum eski zamanlardan beri tanımlanmaktadır. Modern “manik-depresif hastalık” kavramı birkaç yüzyıldır ifade edilirken, 1890'larda Kraepelin tarafından net bir şekilde tanımlandı ve günümüze kadar bipolar bozukluk alt tipleri kavramı ve oluşumu tartışıla gelmiştir(2). Hatta BB'nin “majör depresif bozukluktan” biçimsel ayrımı 1980 yılında yapıldı. Bunu, depresyon ve hipomani ile birlikteliğinin olduğu ‘Bipolar II Bozukluğu’, bipolar bozuklukta ‘Karma özellikler gösteren ‘ ve hem majör depresyonda hem de manide zıt kutuplu "karma özellikler” in tanımlanması izledi(3).

Bipolar bozukluklar tip 1'in %0.5 ve 2'nin %1 prevalansı vardır(4). BB aile çalışmaları ve gen ilişkilendirme analizlerine dayalı olarak yüksek oranda kalıtsal olduğu gösterilmiştir(5,6). BB'nin klinik belirtileri karmaşık, sayıca fazla ve zamanla belirgin değişiklik gösterir. Bu durum tedaviyi zorlaştırmaktadır. Tedavi altındayken dahi hastaların yaklaşık %37'si 1 yıl ve %60'ı 2 yıl içinde depresif ya da manik atak geçirmektedir(7). STEP-BD kohortunda (n=1469), bipolar bozukluk tip 1 ve 2 olan hastaların %58'inde iyileşme sağlandığı, ancak %49'unda 2 yıl içinde nüks ettiği görüldü. Bu nükslerin iki katı, manik kutuptan ziyade depresif kutupta görülmektedir(8). Bipolar bozukluğun 2009'da doğrudan ve dolaylı maliyetlerinin 151 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmektedir(9).

Bipolar bozukluğun tedavisinde mani veya depresyonu olan bir hastanın akut stabilizasyonunun sağlanması ve ötimik (stabil) ruh halinin sürdürülmesine odaklanılır. Ancak hastalığın her iki evresinin tedavi karmaşık olabilir, çünkü depresyonu hafifleten tedaviler mani ya da hipomaniye veya maniyi azaltan tedaviler rebound depresif ataklara neden olabilir. Sonrasında tedavi amacı nüksetmeyi önleme, eşik altı semptomların azaltılması ve sosyal, mesleki işlevselliğin artırılmasına yöneliktir. Tedaviye rağmen hastalar psikotik belirtiler, işlevsellik ile yaşam kalitesinde bozulma, damgalanma ve uyku sorunlarını çok sık deneyimlerler(10,11). Özellikle uyku sorunları bipolar bozuklukta, hastalık epizodları içinde ve epizodlar arası dönemde yaygın ve kalıcıdır(12).

Uyku; duygulanım, duygudurum düzenlenmesi ve öğrenmede kritik bir öneme sahiptir. Uyku problemleri birincil olarak bipolar bozukluğun kendisine, tedavide kullanılan ilaçlara ve eşlik eden tıbbi hastalıklara bağlı olarak görülebilir. Hatta uyku kalitesindeki değişiklikler manik, depresif ve hipomanik ataklar için ana tanı kriterlerinden biri ve ortak semptomlarından biridir. Ayrıca uyku yoksunluğunun akut atakların başlangıcından önce geldiği bilinmektedir (12).

Uyku probleminin, maninin en yaygın prodromal semptomu ve bipolar depresyonun altıncı yaygın prodromal semptomu olduğu tespit edilmiştir. Uyku problemleri, bipolar bozukluğun ötimik dönemlerin de dahi meydana gelebilir. Bu nedenle uyku problemleri bipolar bozuklukla benzer bir etiyolojiyi veya örtüşen patofizyolojiyi paylaşabileceği düşünülmektedir(13,14). Bununla beraber uyku problemlerinin hastalığın prognozuna etkisi olduğu bilinmektedir. Bu sebeplerden dolayı uyku problemlerinin bipolar bozukluğun baskın ve düzeltilmesi gereken semptomlarından biri olabileceği düşünülmektedir(15).

Duygudurum dengeleyicilerin (DD) bipolar bozukluğun tüm dönemlerinde stabilizasyon ve koruyucu etkiye sahip olduğu bilgisinin kanıt düzeyi yüksek olsa da halen bu ilaçların uyku üzerine terapötik faydalarının mekanizmaları etki düzeneklerle netlik kazanmış değildir. Bu nedenle çalışmada, remisyon dönemindeki BB hastalarında DD ve antipsikotiklerin monoterapi şeklinde kullanımı veya birlikte/ekleme şeklinde kullanımlarının hastaların; uyku kaliteleri, hastalık şiddeti ve işlevsellik düzeyindeki farklılaşmasına bakılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı ve Klinik Özellikleri

Bipolar Bozukluk; hipomanik, manik ve depresif epizodlarla karakterize; duygudurum ve davranışlarda tekrarlayan değişikliklerle giden duygu, davranış ve düşünce bozukluklarını içeren 20'li yaşlarda başlayan kronik seyirli bir hastalıktır(16). Geleneksel olarak Bipolar bozukluk ya psikoz spektrumunun bir parçası olarak (spektrumun şiddetli tarafına karşılık gelen manik-depresif psikozla giden) ya da bir duygudurum bozukluğunun (bir duygulanım bozukluğu), potansiyel olarak tek kutuplu depresyondan iki kutuplu hastalığa kadar bir sürekliliğin, parçası olarak sınıflandırılmıştır(17). Ruhsal Bozukluklar Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskısında (DSM-5), 'Bipolar ve İlişkili Bozukluklar' için ayrı bir kategori oluşturuldu; bu nedenle psikotik bozukluk veya afektif bozukluk kategorileri altında sınıflandırılmıyor(18). DSM-5'te bipolar bozukluklar, bipolar bozukluk tip 1, bipolar bozukluk tip 2 ve siklotimik bozukluğu da kapsayan “bipolar ve ilişkili bozukluklar” alt kategorilerini içerir. Bu alt sınıflandırma, depresif ve manik (hipomanik) epizodların şiddetine ve süresine bağlıdır. Bipolar bozukluk tip 1, maniden depresyona kadar şiddetli duygudurum dönemlerini içerir. Bipolar bozukluk tip 2, şiddetli depresyon dönemleriyle değişen şiddette hipomani ataklarını içeren duygudurum bozukluğudur(18).

Bipolar bozuklukta, temel olarak manik ataklar sırasında hiperaktivite, artan benlik saygısı, büyülenmecilik, uyku ihtiyacında azalma, kabarmış duygudurum, artmış davranış aktivitesi ve psikotik belirtiler sık görülürken, depresif ataklar sırasında azalan enerji, sosyal geri çekilme, üzüntü, hipersomnia ve düşük benlik saygısı görülür. Psikotik belirtiler, depresif epizod sırasında da görülebilir ancak manik atak sırasında çok daha sık ortaya çıkar ve hastaneye yatmayı gerektirecek kadar psikososyal işlevselliği bozabilir. Hipomani, maninin daha kısa süreli ve hafif şeklidir ve hipomanili bireyler nispeten sağlam bir yargılama yeteneğine sahiptir. Bunların yanında bipolar bozuklukta, duygudurum değişiklikleri çoğunlukla her iki kutuptan semptom içerir(19).

Bipolar bozukluğu olan hastalar, uygun tedavi ile tam remisyona ulaşabilir. Bununla birlikte, çoğu durumda, eşik altı veya kalıntı semptomlar devam eder ve özellikle ileri dönemde yaşanan ataklardan sonra fonksiyonel iyileşmenin sağlanmasını zorlaştırır. Hastalığın yönetimi, manik (hipomanik) ve depresif atakların akut dönemlerini ve atak tekrarını önlemek için farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavileri içerir(19).

2.1.2. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluk dünya nüfusunun %1'inden fazlasını etkileyen(20) ve tüm hastalıklar arasında global hastalık yükünün 17. önde gelen nedenidir(21). Tahmini yaşam boyu yaygınlık bipolar bozukluk tip 1 için %0,6, bipolar bozukluk tip 2 için %0,4, bipolar bozuklukların tanı kriterlerini karşılamayan eşik altı semptomları için %1,4 ve bipolar spektrumu için %2,4'tür. Dünya Ruh Sağlığı Araştırması Girişimi, bipolar bozukluğun 1 yıllık prevalans tahminini %1,5 olarak bildirmiştir(20). Bipolar bozukluk tip 1 prevalansı erkek ve kadınlarda benzerdir, ancak bipolar bozukluk tip 2 kadınlarda daha sıktır(22). Bipolar bozukluk etnik köken, sosyoekonomik durum ve milliyetten bağımsız olarak insanları etkiler. Bununla birlikte, hastaların ruh sağlığı sistemlerine erişimi ülkeler arasında büyük farklılık göstermekte ve bu bozukluğun yönetimini özellikle düşük gelirli ülkelerde zorlaştırmaktadır(20).

Bipolar bozukluk esas olarak genç erişkinlikte ve ortalama 20'li yaşlarda teşhis edildiğinden, ekonomik olarak aktif nüfusu etkilediği için topluma yüksek maliyetler getirir(23). Erken başlangıç yaşı, komorbid durum fazlalığı ve hastalarda depresif başlangıçlı polarite görülmesiyle ilişkilendirilmiştir. Tanı alma süreci ve tedavi genellikle genç erişkinlik döneminde başlar(24). Bununla birlikte, değişken veriler bildirilmiş olmasına rağmen, bazı çalışmalarda semptomların başlangıcından itibaren tanıda 5 yıllık bir gecikme olduğu gösterilmiştir(24). Ayrıca komorbid psikiyatrik bozukluğu olan ve depresif başlangıçlı polariteli hastalar daha geç tanı almaktadır(24). Daha da önemlisi, tedavisiz kalma süresi uzaması olumsuz prognoz (artan intihar girişimi-sayısı ve daha uzun hastalık süresi) ile ilişkilendirilmiştir(25).

2.1.3. Komorbidite

Bipolar bozukluk çocuklar ve ergenlerde ortaya çıktığından; gelişimsel, eğitimsel ve mesleki dönüm noktalarında ki başarıyı genellikle olumsuz yönde etkiler. Ayrıca atak veya remisyon döneminde ki bilişsel ve psikososyal işlev bozukluğu sorunu daha da artırır(26).

Bipolar bozukluklar diğer psikiyatrik bozukluklara çok sık eşlik eder ve bu durum bipolar bozukluğun tanı ve tedavisini zorlaştırabilir; aynı zamanda bu komorbidite daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Bipolar bozukluğu olan kişilerde anksiyete (%71), madde kullanımı (%56), kişilik bozuklukları (%36) ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (%10-20) birlikte bulunmaktadır(27). Bipolar bozukluğu olan kişilerin yaklaşık %6-7'si intihar eder; bipolar bozukluğu olan kişilerde intihar oranlarının genel popülasyondaki oranlardan 20 ila 30 kat daha yüksek olduğuna dair kanıtlar vardır(28).

Psikiyatri dışı komorbiditeler bipolar bozukluk tanılı hastalarda psikiyatrik bozukluklara benzer şekilde oldukça yaygındır. Genel popülasyona göre daha yaygın olarak metabolik sendrom (bipolar bozukluğu olan hastaların %37'sini etkiler)(29), migren (%35)(30), obezite (%21)(31) ve tip 2 diabetes mellitus (%14)(32) bipolar bozukluğa eşlik eder. Eşlik eden metabolik sendroma, hastalığın kendisinin dışında sağlıklı bir yaşam tarzı ve antipsikotik kullanımı başlıca sebeptir. Ayrıca ileri yaşta manik atak, altta yatan tıbbi bir komorbiditeyi düşündürebilir(33). Genel popülasyona kıyasla, bipolar bozukluğu olanlar da ölüm riski yaklaşık olarak iki kat daha fazladır(34). Bu durum bipolar bozukluk popülasyonundaki hem intihar hem de daha yüksek fiziksel hastalık oranlarıyla ilişkilendirilebilir(35).

2.1.4. Etyopatogenez

2.1.4.1.Genetik

Bipolar bozukluk hem genetik faktörler hem de çevresel faktörlerin katkıda bulunduğu, çok faktörlü genetik olarak karmaşık bir bozukluktur(36,37). Bipolar bozukluk için kalıtsallığının %70 ila %90 arasında değiştiği tahmin edilmektedir ve bu psikiyatrik bozukluklar için en yüksek tahminlerden biridir. Etki büyüklüğü küçük birçok genin hastalık grubuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir(38). Bipolar bozuklukların altında yatan genetiğe ilişkin bulgular, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından türetilmiştir. Erken ilişkilendirme çalışmaları aday genlere odaklanmış olsa da genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), hastalıkla ilişkiler için tüm genom boyunca çok sayıda ortak varyantı (tek nükleotid polimorfizmleri) değerlendirmiştir. Şimdiye kadar, genomun tamamında, çoğu kopyalanmış olan 18 bölgede önemli genetik ilişkiler tespit edilmiştir ve ilişkili alellerin küçük etkileri olduğundan (ORs <1.3), bu bulguları teyit etmek için daha büyük vaka kontrol örneklerine ihtiyaç olduğu ifade edilmektedir(39). GWAS'ta saptanan yaygın varyantlara ek olarak, yüksek penetrasyona sahip olmaları ve hastalık riskini artırmaları durumunda, nadir varyantlar da hastalık gelişimi ile ilişkili olabilir. Nadir varyantlar genomik boyutlarına göre tek nükleotid varyantları, daha küçük insersiyon, delesyon ve daha büyük kopya sayısı varyantları (CNV'ler; genellikle birkaç geni etkileyen 1 kb ila 3 Mb arası büyük DNA dizilerinin silinmeleri veya kopyaları) şeklinde sınıflandırılır. Bir meta-analiz, daha önce tümü şizofreni ile ilişkili olan üç CNV ile bipolar bozukluk (1q21.1 ve 16p11.2'deki duplikasyonlar ve 3q29'daki (REF. 33) delesyonlar) arasında bir ilişki olduğunu bildirdi. Bipolar bozukluğun poligenik riskine, şizofreni ile de kısmen örtüşen birçok küçük etki risk aleli (örn., CACNA1C, TENM4, vb.) ve NCAN) ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları katkıda

bulunur(40). Ancak bipolar bozuklukta bu ve benzeri çalışmalarda ya anlamlı sonuçlar çıkmamış ya da aynı sonuçlar çalışmalar da yeniden elde edilememiştir(41,42).

Bipolar bozukluklarla ilgili genetik çalışmaların çoğu etiyolojiye odaklanmış olsa da başka bir araştırma alanı olan farmakogenetiktir ve giderek artan bir ilgi görmektedir. Farmakogenetik, prensipte hastaya özgü tıbbi tedaviye katkıda bulunabilir. Bipolar bozuklukta farmakogenetik çalışmalar, esas olarak aday gen çalışmalarını kapsıyor ve lityum yanıtına odaklanıyor. Bu çalışmalar da küçük örneklem büyüklüğü ve uygulanan farklı fenotipik tanımlar nedeniyle tekrarlanan bulgular üretilmemiştir(43).

Bipolar bozukluğa yönelik genom çapı ilişkilendirme ve gen kopya sayısı araştırmaları, yeni nesil dizileme yaklaşımlarıyla yeni nadir varyantların keşifleri ve farmakogenetik üzerine araştırmalarla mevcut literatüre katkılar sunulmalıdır.

2.1.4.2. Çevresel ve tıbbi risk faktörleri

Bipolar bozukluğun kalıtsallığı yüksek olmasına rağmen bozukluğun başlangıcı ve seyrini etkileyebilecek çevresel faktörlere de dikkate edilmelidir. Genel olarak, birkaç çevresel faktör tanımlanmıştır ve bipolar bozuklukta çevresel faktörlerin rolüne ilişkin literatür sınırlıdır. Sezaryen ile doğum(44), annenin hamilelik sırasında grip enfeksiyonu(45), annenin hamilelik sırasında sigara içmesi(46) ve yüksek baba yaşı(47) gibi durumlar, bipolar bozukluk riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yaşam olayları, özellikle çocukluk çağı olumsuz deneyimleri ve madde kötüye kullanımı bipolar bozuklukta hem risk faktörü hem de kötü gidişin öngörücülerindendir(44). Ayrıca, bipolar bozukluğu olan hastaların çoğunluk ilk başvurusu depresif bir dönemle olduğu için, hipomanik veya manik epizodları indükleyebilme ihtimali olan antidepresanlarla tedavi alırlar(48). Bu nedenle, antidepresanların kullanımı bipolar bozuklukların "maskesini kaldırabilir". Bipolar bozuklukla ilişkilenen diğer tedaviler elektrokonvülsif tedavi (EKT), androjenler, kortikosteroidler, izoniazid ve klorokindir(17). Bipolar bozukluk riski ile ilişkilendirilen tıbbi durumlar inme, multipl skleroz, endokrin bozukluklar ve sistemik lupus eritematozudur (Cushing sendromu ve Addison hastalığı vb.)(17). Ek olarak, özellikle mevsim değişikliği(49) ve artan ışığa maruz kalma(50) bipolar bozukluğun tetikleyicisi ve aynı zamanda prognostik faktörü olarak tanımlanmıştır.

Ayrıca çevresel koşullar, özellikle histon ve DNA metilasyonu başta olmak üzere, bipolar bozuklukta gen ifadesinin düzenlenmesini değiştirerek (epigenetik değişiklik) hem hastalığın başlangıcında hem de klinik gidişatı etkilemede önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir(51).

2.1.5. Fizyopatoloji

Bipolar bozukluğun patofizyolojisi ve patogenezi hakkındaki bilgiler moleküler teknolojideki gelişmelerle birlikte hızla ilerlemiştir. Tarihsel olarak, duygudurum bozukluklarının noradrenerjik, serotonerjik ve özellikle dopaminerjik yollar dâhil olmak üzere monoaminerjik nörotransmitter sistemlerindeki düzensizlikten kaynaklandığı düşünülüyordu. Ancak, nörotransmitter sistemlerinde tekil bir işlev bozukluğu günümüzde hala tanımlanmamıştır(17). İdrar ve kanda hormon seviyesi analizi ve nöroendokrin sistemlerin, özellikle hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini değerlendirmesi dâhil, duygudurum bozukluklarında değişen endokrin işlevler geniş çapta çalışılmıştır(17). Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde ve ilerlemesinde değişen endokrin işlevlerin önemli rol oynadıkları düşünülmektedir(52).

Güncel çalışmalarda, bipolar bozuklukta prefrontal korteks, amigdala, hipokampus ve diğer limbik sistem bölgeleri gibi beyin bölgelerindeki sinaptik plastisite ve nöral plastisitenin modülasyonu üzerine odaklanılmıştır(53). Sinaptik ve nöral plastisite modülasyonu, duygusal ve bilişsel işlevleri düzenleyen devrelerde önemli görünmektedir(54). Ayrıca, beyin kaynaklı nörotrofik faktör gibi nörotrofik moleküller, dendritik filizlenme ve nöral plastisite sinyal yollarında hayati bir role sahiptir ve nörotrofik faktör düzeylerindeki değişiklikler bipolar bozukluk patofizyolojisinde rol oynayabilir(53). Gerçekten de bipolar bozukluğu olan hastalardan alınan ölüm sonrası dokudaki prefrontal kortekste dendritik çıkıntı kaybı bildirilmiştir(40). Endoplazmik retikulum stresi ve mitokondriyal disfonksiyon nöroinflamasyon, oksidasyon, apoptoz ve epigenetik değişiklikler gibi nöronal ara bağlantıları etkileyebilen diğer yollar da bipolar bozukluğun etiyolojisiyi aydınlatmak için incelenmektedir(51). Bununla birlikte, bu çalışmalar erken aşama da olduğundan, bu yolların işlev bozukluğunun bipolar bozukluğun gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.

Bu konuda ki diğer araştırma alanları, bipolar bozukluğu olan hastalardan elde edilen indüklenmiş pluripotent kök hücre (İPSC) kaynaklı nöronlarda, hipereksitabiliteyi incelemek için kullanılan İPSC'ler(55) ve bağırsak-beyin ekseninin olası rolünü inceleyen çalışmalardır(51,56). Gerçekten de bağırsak mikrobiyota bileşimindeki veya konsantrasyonunun da ki değişiklikler; immüno-inflamatuvar süreçleri, nöronal membran geçirgenliğindeki değişiklikleri ve oksidatif stresi aktive edici etkileri nedeniyle bipolar bozukluk patofizyolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir(51).

Nörobiyolojik araştırmalar, ilk olarak Kraepelin(57) tarafından tanımlanan ve son dönemde nöroprogresyon kavramını da kapsayan, bipolar bozukluğun ilerleyici seyri kavramıyla uyumludur. Her epizod tekrarından sonra epizodlar arası aralığın kısalması ve tedaviye yanıt olasılığının azalması, beyinde birbiriyle ilişkili nörobiyolojik süreçlerden kaynaklanmaktadır(58).

Beyin yapısında ve hücresel işlevlerde ilerleyici değışiklikler olarak adlandırılan nöroprogresyonun, tekrarlayan duygudurum ataklarıyla ilişkisi bazı çalışmalarda gözlemlenmiştir(51). Nöroprogresyon, bipolar bozuklukların seyri sırasında klinik ve nörobilişsel bozulmaya eş zamanlı ortaya çıkan beynin patolojik “yeniden yapılanmasını” kapsar. Uzun süreli bir hastalık, prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinin kortikal kalınlığının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir(59). Nöroprogresyonda; artmış nöronal apoptoz, nörodejenerasyon, nörotoksik duyarlılık ve kortikosteroidler, inflamatuvar sitokinler, mitokondriyal enerji üretimi, oksidatif stres, nörotrofinler ve nörojenezdeki değışiklikler kaynaklı değışmiş nöroplastisite vardır(60). Ayrıca bipolar bozuklukta nörol yapılardeki değışiklikler ilerleyicidir ve sol pars opercularis, sol rostral orta frontal korteks, sol fusiform girus, hipokampusta gri madde kaybını içerir(59). Nüks sayısı ve fonksiyonel bozulmaya dayalı nöroprogresyon modeline göre evreleme sistemleri önerilmiştir, ancak bunlar şu anda klinik uygulamada kullanılmamaktadır(61).

Bipolar bozukluğun temel fenotipi iki fazlı bir enerji kayması olduğundan, buna karşılık gelen ruh hali, uyku ve davranıştaki fazik düzensizliklerin nörobiyolojik temellerinin izlenmesi ilgi çekmektedir. Bipolar bozukluğun altında yatan moleküler temel, nörojik yapıların değışiklikleri, patogenezi ve patofizyolojisi hakkında ki farkındalığımız; yeni ilaç hedefleri keşfetmek ve risk, prognoz, terapötik yanıtın biyobelirteçlerini geliştirmek için gereklidir.

2.1.6. Sınıflandırma

2.1.6.1.Bipolar Bozukluk Tip 1

DSM-5'te, Bipolar bozukluk tip 1 tanısı, saha araştırmalarında değerdendiriciler arası en yüksek güvenilirliğe sahip bozukluklar arasında yer almıştır(62). Bipolar bozukluk tip 1 için yalnızca mani öyküsü veya manik atak varlığı gerekir; majör depresyon epizodları gerekli değildir. Aslında, bipolar bozukluk tip 1 olan hastaların ~%5'inin yalnızca manik ataklar yaşadığı tahmin edilmektedir, bu hastalardan bazıları yaşamın ilerleyen dönemlerinde majör depresyon geliştirebilir veya subklinik depresyona sahip olabilir. Psikotik bulgular, bipolar

bozukluk tip 1'i olan kişilerde ortaya çıkabilir ve akut manik epizodlu hastaların %75'inde meydana geldiği tahmin edilmektedir(17).

2.1.6.2.Bipolar Bozukluk Tip 2

Bipolar bozukluk tip 2, en az bir hipomanik dönem ve bir majör depresif dönem ile karakterize edilir(18). Semptomlar madde veya ilaç kullanımına veya diğer psikiyatrik veya tıbbi durumlara bağlı olmamalıdır. Hastalığın seyri genellikle uzun süreli depresyon dönemleri ve periyodik hipomanik semptomlarla karakterizedir. Belki de depresyonun bu yükünden dolayı, bipolar bozukluk tip 2 olan hastalardaki işlevsel bozulma ve intihar riskinin genel derecesi, bipolar bozukluk tip 1 olan hastalarla yaklaşık olarak aynıdır(20). Bipolar bozukluk tip 2'nin ayırıcı tanısı genellikle depresif özelliklerin baskın olması nedeniyle karmaşıktır. Psikotik belirtiler bipolar tip 2 depresif epizodlar sırasında ortaya çıkabilir ve hastaların %50'ye varan kısmında bildirilmiştir(17).

2.1.6.3.Siklotimik Bozukluk

Siklotimi, depresif veya hipomanik epizod kriterlerini karşılamayan hipomanik veya depresif bulgularla birlikte 2 yıldan uzun süren duygudurum dengesizliği olarak tanımlanır. Bazı araştırmalar, siklotimi teşhisi konan kişilerin $\geq$ %30'unun, ağırlıklı olarak bipolar bozukluk tip 2 geliştiği tahmin etmektedir(63).

2.1.6.4.Diğer Tanımlanmış Bipolar ve İlişkili Bozukluklar

Belirtilen diğer bipolar ve ilişkili bozukluklar, kısa süreli hipomanik ataklar (2-3 gün) ve tanı kriterleri karşılamayan hipomanik veya majör depresif ataklar, kısa süreli siklotimi(<2 yıl), önceden majör depresif atak olmayan hipomanik ataklar ve kısa süreli hipomanik ataklardır.

2.1.6.5.Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk

Yetersiz kanıt ve bilginin mevcut olduğu ancak bireyin davranış ve öyküsünün bipolar ve ilişkili bozukluklar kategorisine giren bir tanı önerdiği gibi geçici kullanım içindir(18).

2.1.6.6.Madde veya İlaça Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk

Bu kategori, herhangi bir ilaç, madde veya tıbbi durumun nedeniyle meydana gelen duygudurum dengesizliği ve mani(hipo) gibi bipolar bozukluk belirtilerini içerir. Örnekler arasında kokaine bağlı manik dönem veya manik semptomlara sebep olan hipertiroidizm gibi tıbbi durumlar sayılabilir. Bu tanı grubu ile diğer kategoriler arasındaki fark, nedensel unsur ortadan kaldırıldığında bipolar semptomların tekrarlamaması gerektirir.

2.1.7. Bipolar Bozuklukta Duygudurum Epizotları

2.1.7.1. Mani ve Hipomani

Manik veya hipomanik dönemler, zamanla sınırlı, şiddeti ve uzunluğu farklı olan eleve ruh hali ve artan motor hareket durumlarıdır. Manik dönem sosyal veya mesleki işlevselliği bozmasına ve psikotik semptomları kapsamasına ve hatta hastaneye yatışa yol açmasına rağmen, hipomanik bir dönemde işlevsellikte bir bozukluk başkaları tarafından görülebilir, ancak tipik olarak ciddi bozulmaya neden olmaz veya hastaneye yatmayı gerektirmez. Bazı hipomani vakalarında, artan üretkenlik ve iyi mizah nedeniyle mesleki işlevsellik geçici olarak iyileşebilir. Akut manik epizodlu hastaların yaklaşık %75'i psikotik semptomlarla başvurur(17). Sanrılar, manideki bireylerde büyülenme, megalomani veya mesih düşüncesi sergileyerek ruh hali ile uyumlu olabilir. Bununla birlikte tehlikede olma, kıskançlık ve düşmanları tarafından kötülüğe uğrama algılarının olduğu duygudurum uyumsuz psikotik bulgular nadir değildir(17). Bu nedenle, psikotik özellikler, duygudurum uyumsuz olsa bile, bipolar bozukluk tanısını dışlamaz.

DSM-5'te bir hipomanik epizod, en az 4 ardışık gün boyunca devam eden olarak tanımlanırken, bir manik epizod en az 1 hafta sürer. 4 günlük zamansal kesme değeri, rapor edilen verilerde net bir kesme noktası ile yansıtılmamaktadır ve bazı araştırmacılar, unipolar depresyon kategorisine giren hastalara bipolar bozukluk tanısı konabilmesi için bu sürenin 2 güne kısaltılması gerektiğini öne sürmüşlerdir(64). Özellikle, tanıyı çok yaygın ve spesifik olmayan sinirlilik durumlarına ve duygudurumdaki hızlı değişimlere dayandırmak, borderline kişilik bozukluğu ve uyum bozukluğu tanılarını göz ardı etme riski taşıyabilir(65).

DSM-5'e göre manik veya hipomanik atak tanı kriterleri:

- Mani, anormal ve sürekli olarak yükselmiş, taşkın veya irritabl ruh hali ile anormal ve amaca yönelik aktivite veya enerjinin sürekli olarak arttığı belirgin bir dönem olarak tanımlanır. Dönem ≥ 1 hafta sürer ve günün büyük bir bölümünde, hemen hemen her gün (hastaneye yatış olduysa süreye bakılmaz) mevcuttur. Duygudurum bozukluğu işlevsellikte belirgin bozulmaya ya da kendisi ya da başka insanlara zarar vermemek için yatarak tedavisini gerektirecek kadar şiddetli olmalı ya da psikotik özellikleri bulunmalıdır. Ek olarak, epizod, bir maddenin fizyolojik etkilerine veya başka bir tıbbi duruma bağlanamaz. Manik dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az 3'ü (irritabl duygudurum var ise en az 4 belirti) önemli derecede mevcuttur ve olağan davranışlarda gözle görülür bir değişikliği temsil eder:

- Kabarmış benlik saygısı veya büyülenmecilik

- Uyku ihtiyacında azalma
- Normalden daha fazla konuşmak veya konuşmayı sürdürmek için baskı hissetmek
- Fikir uçuşması veya düşüncelerin 'yarıştığı' öznel deneyim
- Bildirildiği veya gözlemlendiği gibi dikkat dağınıklığı (yani, dikkatin önemsiz veya alakasız dış uyaranlara çok kolay çekilmesi)
- Hedefe yönelik aktivitede veya psikomotor ajitasyonda (yani amaçsız, amaca yönelik olmayan aktivite) artış
- Acı verici sonuçlar doğurma potansiyeli yüksek faaliyetlere aşırı katılım (örneğin, sınırsız satın alma çılgınlığı, cinsel öngörüsüzlük veya uygunsuz iş yatırımları)

Hipomani, semptomlar daha düşük şiddettedir; yani semptomlar mesleki veya sosyal işlevsellikte bozulmaya neden olmaz.

Tanım olarak, semptomlar hastaneye yatmayı gerektirecek kadar şiddetli değildir ve doğası gereği psikotik değildir. Atak kriterlerini karşılamak için gereken süre, başkaları tarafından olağan işlevsellikten gözlemlenebilir bir değişiklik ile ≥ 4 gündür. Hipomani sırasında psikotik semptomların ortaya çıkması (depresyon olmasa da) durumunda epizod mani olarak sınıflandırılır.

2.1.7.2. Depresyon

Majör depresif epizod için DSM-5 ölçütleri bipolar ve unipolar depresyon için aynıdır. Unipolar ve bipolar depresyon arasındaki semptomatik farklılıklar ilk olarak 1950'lerde Leonhard(66) tarafından tanımlanmış ve on yıl sonra Angst(67), Perris(68) ve Winokur ve ark. tarafından doğrulanmıştır(69). Bipolar veya unipolar depresyonun patognomonik özellikleri olmamasına rağmen, bu araştırmacılar bipolar ve unipolar depresyonu ayırt etmek için yararlı olan bazı klinik özellikleri tanımladılar. Bipolar depresyon genellikle daha erken bir başlangıç yaşına sahiptir(70), daha sık ve daha kısa süreli ataklar ile gider(71), ani başlangıçlıdır(72), komorbid madde kötüye kullanımı ile bağlantılıdır(73), erken evrelerde stresörler tarafından tetiklenir ve doğum sonrası meydana gelme riski daha fazladır(74). Hipersomnia ve kilo dengesizliği gibi atipik semptomlar bipolar depresyonda yaygındır ve epizodların %90'ında rapor edilir, ancak bunlar unipolar depresif atakların sadece yarısında tanımlanır(75). Psikoz, psikomotor retardasyon ve katatoni bipolar depresyonun daha

karakteristik özelliğidir(76). Somatik şikayetler en sık unipolar depresyonda görülür(77). Ailede manik atak öyküsü de bipolar depresyonun ilgili bir göstergesidir(78).

DSM-5'e göre majör depresif atak tanı kriterleri

Tanımı gereği majör bir depresif dönem, insan davranışı ve düşüncesinin bir dizi farklı alanını etkiler. Belirtiler klinik olarak belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur ve bu dönem başka bir tıbbi durumun yada madde etkilesine bağlanamaz. Bir majör depresif dönem sırasında, belirtilerden biri depresif ruh hali yada anhedoni olmalıdır. Son 2 haftada aşağıdaki bulgulardan en az 5'i olmalıdır:

- Günün çoğunda ve çoğu günde , kendi bildirimi (örneğin, boş, üzgün veya umutsuz hissedir) veya başkaları tarafından yapılan gözlemlerle (örneğin, ağlamaklı görünür) gösterilen depresif duyudurumu; genç yaşta sinirlilik olabilir
- Günün çoğunda, hemen hemen her gün neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgi veya zevkte belirgin azalma (subjektif açıklama veya gözlemlerle belirtildiği gibi)
- Diyet yaptığı halde bile önemli kilo alımı, kilo kaybı veya neredeyse çoğu gün iştahta azalma veya artış; çocuklarda beklenen kilo alımının sağlanamaması düşünülebilir
- Çoğu gün uykusuzluk veya aşırı uyku
- Çoğu gün psikomotor retardasyon veya ajitasyon
- Çoğu gün yorgunluk veya enerji kaybı
- Çoğu gün değersizlik veya suçluluk (sanrısız olabilir)
- Çoğu gün konsantre olma yeteneğinde azalma veya kararsızlık (subjektif açıklama veya gözlemlerle belirtildiği gibi)
- Tekrarlayan ölüm düşünceleri

2.1.8. Klinik Gidiş

Bipolar bozukluk doğal seyrinde genellikle remisyon ve nüks dönemleriyle ilerler. İndeks epizodunun polaritesi, sonraki atakların polaritesini öngörebilir(79). Depresif baskın polariteye sahip hastaların intihar girişiminde bulunma, depresif başlangıçlı olma ve mevsimsel bir patern izleyen bipolar II bozukluk tanısı anısı alma olasılıkları daha yüksektir(80). Bunun aksine, manik baskın polarite de madde kötüye kullanımı yaygındır,

hastalık genellikle erken yaşta manik epizod ile başlar ve bipolar I bozukluk tanısı alır(81). 15 yıllık izlem çalışmasında, bipolar I ve bipolar II bozukluğu olan hastalar çalışma süresinin yaklaşık yarısında ötimikti ve sırasıyla %31 ve %52'sinde depresyon en yaygın duygudurum durumdu. Çalışma süresince %1,6 karma epizod ve %10 mani-hipomani kaydedilmiştir. Ayrıca subsendromal durumların, ataklardan üç kat daha yaygın olduğu gösterilmiştir(82,83).

Biliş, işlevsellik ve diğer tıbbi durumlarda ki sonuçlarıyla bipolar bozukluk ilerleyici seyir gösterir(60). Bipolar bozuklukta başlangıçta normal olan biliş, remisyon dönemi de dahil tüm duygudurum dönemlerinde ilk anda göze çarpmasa da önemli yeti yitimi ile ilişkilendirilmektedir(84). Yürütücü işlevler ve sözel hafızada ki düşük performans sadece hastalık şiddeti ile değil, psikotik semptomların varlığı, uzun hastalık süresi, sık manik atak ve subsendromal depresif semptomların varlığı ile ilişkilendirilmiştir(85). Fonksiyonel iyileşme, şaşırtıcı bir şekilde semptomatik veya sendromik iyileşmenin gerisinde kalmaktadır(86).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda biliş ve işlevselliğe ek olarak fiziksel sağlıkta etkilenir(87). Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite bipolar bozukluğa yüksek oranda eşlik eder ve genel popülasyona kıyasla daha erken yaşta ortaya çıkar (88). Tıbbi komorbiditeler, bipolar bozukluğu olan hastalar için daha kötü bir görünümün göstergeleridir. Bipolar bozuklukta kardiyovasküler hastalıklar ve intiharın başlıca ölüm nedenleridir(89). Bipolar bozukluk tedavi edilmediğinde intihar riski genel popülasyondan 20 kattan daha fazla olabilir(90). Bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık üçte biri ile yarısı yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunur ve girişimlerin kabaca %15-20'si tamamlanır(91). İntihar girişimleriyle anlamlı olarak ilişkili değişkenler arasında; kadın cinsiyet, erken başlangıç yaşı, ilk hastalık döneminin depresif polaritesi, mevcut veya en son dönemin depresif polaritesi, eşlik eden anksiyete bozukluğu, herhangi bir eşlik eden madde kötüye kullanımı bozukluğu, borderline kişilik bozukluğu ve birinci derece yakınlarında intihar öyküsü yer alır(91). Buna karşılık, intihar nedeniyle ölümle önemli ölçüde ilişkili değişkenler arasında erkek cinsiyet ve birinci derece akrabalarda intihar öyküsü vardır. Bu nedenle bipolar bozukluğu olan hastalarda intihar düşüncesinin hızlı ve kapsamlı değerlendirmesi ve yönetimi gereklidir.

Bipolar bozukluklar, diğer duygudurum veya anksiyete bozukluklarında ortaya çıkandan daha şiddetli düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Kötü yaşam kalitesi, manik veya hipomanik belirtilerden çok depresif belirtilerle ilişkilidir(92). Yaşam kalitesi sadece klinik remisyona bağlı değil, aynı zamanda fonksiyonel iyileşmeye de bağlıdır(93). Buna göre, düşük yaşam kalitesi, azalan akademik başarı; günlük yaşam aktiviteleri, işgücü kapasitesi, istihdam

durumu ve kişisel ilişkilerle ilgili zorluklar dahil olmak üzere sosyo-mesleki engellerle yakından ilişkilidir(94,95). Gerçekten de bipolar bozukluğu olan hastalarda işsizlik oranı genel nüfusa göre 4-10 kat(96) ve boşanma, ayrılma oranı 2-3 kat daha yüksektir(97). Bipolar bozukluğun 20'li yaşlarda başlaması zayıf akademik başarı ve mesleki entegrasyonun önemli bir nedenidir(98). Yaşam kalitesine etki eden bir başka faktör de hafıza ve yürütme işlevindeki bozulmalar da dahil olmak üzere kalıcı bilişsel bozukluklardır. Remisyon dönemi sırasında dahi hastaların %50-70'inde önemli bilişsel bozulma bildirilmiştir(99). Hastalarda bilişsel işlev bozukluğu için klinik olarak mevcut tedavi yoktur, ancak ön kanıtlar lityumun alternatiflere kıyasla potansiyel üstünlüğüne işaret etmektedir(100). Subsendromal duygudurum semptomları, bilişsel ve işlevsel bozuklukları hedefleyen tedaviler, bipolar bozukluğu olan hastalarda akademik başarıyı, iş kapasitesini ve sosyal ilişkileri geliştirerek yaşam kalitesini artırabilir.

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1.Genel İlkeler

Bipolar bozukluk, doğru teşhis ve tedavi edildiğinde bile tekrarlayıcı nitelikte bir ruhsal bozukluktur. Akut depresif, manik/hipomanik dönem semptomlarının etkili tedavisi ile nükslerin önlenmesi, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT), British Association for Psychopharmacology(BAP)vb. çeşitli uluslararası kuruluşların yönergelerine (tablo 1) göre gerekli olduğu bildirilmiştir(101,102). Bu yönergelere göre, bipolar bozukluğu olan hastaların yönetimi; manik, hipomanik veya depresif atakların akut tedavisiyle, relapsları önlemek için idame tedaviyi içerir.

Bipolar bozukluk yönetiminde ilk adım hastanın duygu durumunu tanımlamaktır, çünkü terapötik yaklaşım hipomani, mani, depresyon ve ötimi için önemli ölçüde farklılık gösterir. Ayrıca çeşitli faktörler farmakolojik ve psikolojik stratejileri etkileyebilir. Bunlar arasında tıbbi ve psikiyatrik komorbiditeler, önceki veya mevcut tedaviler, hasta ve yakınlarının hastaya olumsuz etkileri ve hastanın tedavi olma isteğidir. Örneğin, madde kullanım bozukluğu, psikotik bozukluk gibi epizodik komorbid psikiyatrik bozukluklar bipolar bozukluğun ayırıcı tanısının bir parçasıdır ve bu durumlar için uygun tedaviler acil olarak karşılanmamış bir ihtiyacı temsil ederler. Ek olarak, frontotemporal demansın erken evreleri, nörosifiliz, hipotiroidizm, anemiden kaynaklanan yorgunluk ve konjestif kalp yetmezliğinin yanı sıra spesifik anti nöronal antikor sendromu özellikle ilk başvuruda bipolar bozuklukların ayırıcı tanısında değerlendirilmelidir. Klinisyenler tedavi etkinliğini optimize etmek, yan etki

ve tedaviye uyumsuzluk riskini en aza indirmek, sık ilaç değişikliklerinden kaçınmak için özellikle akut dönem tedavisinde bu faktörleri göz önünde bulundurmalıdır(103). Akut dönem yönetimde birincil hedefler, hasta ve yakınındaki kişilerin güvenliğini sağlamak, minimum yan etkiyle klinik ve fonksiyonel stabilizasyonu sağlamaktır. Ayrıca, uzun süreli uyum gerektiren yaşam boyu süren bir bozukluk olduğunda terapötik bir ittifakın kurulması ve geliştirilmesi önemlidir(104). Uzun süreli tedavide ana amaç, atakların tekrarını önlemek ve tedaviyi optimize ederken işlevsellik sağlamaktır. Kanıta dayalı farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahalelerin hastalarla tartışılması ve mümkün olduğu kadarıyla uyumun izlenmesi tavsiye edilir.

2.1.9.2.Akut Mani Tedavisi

Akut mani ve hipomani de antipsikotik ajanlar ve duygudurum düzenleyici farmakolojik ajanlar öncelikli tedavilerdir (tablo 1). Tedaviye dirençli veya şiddetli mani hastalarında farmakolojik olmayan stratejiler de kullanılabilir. Hipomaninin tedavisi için ilaç seçimine ilişkin çok az kanıt vardır ve mani tedavisi farmakolojik yaklaşımı sıklıkla hipomanik ataklar için de kullanılır. Yetişkinlerde mani tedavisi için bazı çoklu tedavi ağı meta analizleri, bazı tedavilerin daha güçlü bir etkinliği olduğunu öne sürer(105,106). Örneğin bazı analizlerde risperidonun aripiprazol ve valproattan daha etkili olduğu bildirilmiştir(105,106). Hatta Cipriani ve arkadaşları; haloperidol, risperidon ve olanzapinin mani tedavisinde duygudurum dengeleyicilere göre önemli ölçüde daha etkili olduğunu bildirdiler(105). Ancak bu tedaviler arasında etkililik açısından anlamlı farklılıklar bire bir çalışmalarda gözlemlenmemiştir(105,106).

Akut mani hastalarında 1-2 hafta ilaca yanıtızsızlık durumunda farklı bir ilaca geçiş düşünülebilir. Özellikle şiddetli mani için bir antipsikotik ajan ve bir duygudurum dengeleyici kombinasyonu, her iki ilacın da tek başına verilmesinden daha etkili görünmektedir(107). Çocukların yer aldığı bir çalışmada, risperidon, lityum veya divalproeks sodyumdan daha etkili bulunmuştur. Ancak daha şiddetli metabolik yan etkiyle ilişkilendirilmiştir(108). Manik semptomları azaltmada haloperidol ve paliperidon monoterapisi plaseboya üstünlük gösterse de FDA tarafından bu endikasyon için onaylanmamışlardır(105). Özellikle haloperidol, ikinci kuşak antipsikotiklerle karşılaştırıldığında daha hızlı bir antimanik etkiye sahip gibi görünmektedir(109). Bununla birlikte, haloperidolün, depresyona geçiş ve ekstrapiramidal yan etkiler açısından daha büyük bir risk oluşturma gibi önemli bir dezavantajı vardır(110). Lamotrijin, eslikarbazepin ve topiramet monoterapisi veya gabapentin ve duygudurum

düzenleyici kombinasyonu plasebodan üstün değildir (105). NSAID'ler (selekoksib), dopamin agonistleri (bromokriptin), protein kinaz C inhibitörleri (tamoksifen) ve ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol) dahil olmak üzere diğer ilaç sınıfları da akut manide monoterapi veya ek tedavi olarak incelenmiş ve çalışmaların örneklem büyüklükleri küçük ya da sonuçlar genellikle yetersiz çıkmıştır(107). Ayrıca, monoterapi veya ek tedavi olarak bifrontal elektrokonvülsif tedavinin (EKT) dirençli mani, agresif davranış veya psikotik semptomları olan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir(111). Yetişkinlerde akut maninin tedavisi için sağ prefrontal korteksin tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyonunun etkinliğinin gösterildiği ve ergenlerde etkisiz olduğuna dair çalışmalar olsa da bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır(112,113). Mavi ışığı (sirkadiyen sistemin işlevleri ile ilişkili) bloke eden gözlüklerin manik semptomları azaltmada ekleme tedavisinde etkinliği gösterilmiştir(114). Bilişsel-davranışçı terapisinin (BDT) bir meta-analizde manik semptomların şiddetini azalttığı ifade edilmiştir(115).

2.1.9.3. Akut Depresyon Tedavisi

Duygudurum düzenleyiciler ve antipsikotikler, bipolar depresyonun akut yönetiminin de temel tedavidir(107). Bununla birlikte, depresyon tedavisinde antidepresan kullanımına ilişkin kanıtlar hala belirsizdir(116). Bipolar bozukluğu olan hastalar yaşamları boyunca depresyonda geçirdikleri süreler fazla olsa da bu popülasyonda depresyon tedavisine odaklanan az sayıda çalışma vardır ve akut depresif atakların tedavisi için FDA tarafından şu anda yalnızca dört ilaç onaylanmıştır (tablo 1). Depresyonu olan hastalar farmakolojik tedavilere, özellikle antipsikotiklere, mani sırasında olduğundan daha duyarlıdır ve daha az toleranslıdır(117). Buna nedenle, genellikle düşük bir başlangıç dozu ve daha yavaş titrasyon gereklidir.

Bipolar depresyon için onaylanmış sınırlı sayıda ilaç olmasına rağmen, ilaçların endikasyon dışı kullanımı veya kombinasyonu yaygındır. Genellikle antipsikotik ajanlar ve duygudurum düzenleyiciler başta olmak üzere bazı kombinasyon tedavileri, klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir. Örneğin, bir meta-analizde olanzapin ve fluoksetinin kombinasyonu tek başına olanzapine göre daha etkiliydi(118). Lamotrijin ile kombine edilen lityum, bipolar depresyon için plasebo artı lityumdan daha üstündü (yanıt oranı, %51,6'ya karşı %31,7)(119). Ayrıca, ketiapiin ve lamotrijin kombinasyonunun tek başına ketiapiine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir(120).

Bipolar depresyon tedavisinde bir başka meta-analizde olanzapin artı fluoksetin ve ketiapin en etkili farmakolojik tedavilerden ikisiyken, lamotrijin, lityum ve paroksetin gibi ajanlar için sonuçlar değişkendi(121). Lamotrijinin uzun süreli tedavideki etkinliğinin aksine, akut tedavideki etkinliğine ilişkin kanıtlar daha az ikna edicidir. Lamotrijinin endüstri tarafından desteklenen beş klinik çalışmasının bağımsız bir meta-analizinde, şiddetli depresyonu olan hastalarda depresif semptomlar üzerinde orta derecede faydalı olduğu rapor edilmiştir(122). Ancak 8 haftalık çalışmada tam doza çıkmak için 6 haftalık doz titrasyon fazına ihtiyaç duyulması gibi metodolojik faktörlerde göz önüne alındığında lamotrijinin etkinliği hala belirsizliğini koruyor. Ayrıca dokuz küçük randomize klinik araştırmadan sekizinin bulguları, lityumun akut depresyonda etkinliğini göstermiştir(123).

Bipolar depresyon için ek tedavi veya monoterapi olarak antikonvülzanların (levetirasetam, topiramat ve gabapentin gibi), tiroid hormonu, asetilkolinesteraz inhibitörleri, asetil-l-karnitin, pregnenolon, naltrekson veya lisdeksamfetaminin olası yararlarını destekleyen çok az kanıt vardır(124).

Akut bipolar depresyonda; antidepresanların etkinliği, monoterapi ile duygudurumun hipomanik, manik ataklara kayması veya bunlar arasındaki döngünün hızlanması riski hakkındaki tartışmalar netlik kazanmamıştır(48). Bu belirsizliklere rağmen bipolar depresyon tedavisinde antidepresanlardan bireyselleştirilmiş tedavilerde yararlanabileceği ifade edilmektedir.

Bipolar depresyon için farmakolojik olmayan tedaviler arasında EKT, tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon, derin beyin stimülasyonu, vagus siniri stimülasyonu, yaşam tarzı müdahaleleri ve psikoterapiler yer alır. EKT yaygın olarak tedaviye dirençli depresyon için kullanılır ve hem bipolar depresyon hem de unipolar depresyonun tedavisinde etkilidir(125). Psikoeğitim, BDT, aile odaklı terapi, diyalektik davranış terapisi, mindfulness temelli BDT ve kişilerarası ilişkiler ve sosyal ritim terapisi gibi psikoterapiler, bipolar depresyonu yönetmek için öncelikle yardımcı tedaviler olarak yararlı olabilir(126). Bununla birlikte, her bir müdahalenin faydası sadece bipolar bozukluğun spesifik semptomları olan belirli hastalarda incelenmiştir(127) ve bu tedaviler için etki boyutları küçük olmuştur(128). Çocuklarda ve ergenlerde beceri geliştirme ve BDT'ye ek olarak aile psikoeğitimi bipolar depresyon için etkili olabilir(129). Son olarak, akut bipolar depresyonun tedavisinde egzersiz faydalı olabilir; ancak, tek yaklaşım olarak egzersiz için kanıtlar sınırlıdır(130).

2.1.9.4.Sürdürüm Tedavisi

Bipolar bozukluğun kronik ve tekrarlayan doğası, idame tedaviyi önemli kılmaktadır. Duygudurum epizodlarının ve afektif semptomların ortaya çıkmasını önlemeyi amaçlayan bu tür tedavi, sıklıkla farmakolojik (tablo 1), psikolojik ve yaşam tarzı müdahalelerinin bir kombinasyonunu içeren bir strateji gerektirir. İdeal olarak, idame tedavisine hastalığın başlangıcından kısa bir süre sonra başlamalıdır. Farmakoterapi (yaygın olarak tek başına duygudurum dengeleyici ya da bir antipsikotik veya bir antidepresan ile kombinasyon halinde(131) ve kişiye özel psikososyal müdahaleler, nüks riskini azaltabilir, tedaviye uyumu artırabilir ve hastaneye yatışların sayısını, süresini azaltabilir(132).

İdame farmakolojik tedavi, hastanın diğer kutba göre en az iki kat daha fazla atak geçirdiği kutup olarak tanımlanan baskın polaritesi ile uyumlu olmalıdır. Polarite indeksi, idame tedavilerini bu perspektiften sınıflandırmak için bir ölçüdür ve ilaçları antimanik ve antidepresan profilaktik profilleri arasında ayırır. Örneğin, depresif baskın polariteye sahip hastalar (çoğunlukla bipolar II bozukluğu olanlar) lamotrijine daha iyi yanıt verebilir ve ek antidepresanlara ihtiyaç duyma olasılıkları daha yüksektir. Aksine, çoğunlukla bipolar I bozukluklu olan, manik baskın kutuplu hastalar risperidon gibi atipik antipsikotiklere daha iyi yanıt verirler(81,133,134). Ketiapin ve lityum, l'e yakın bir polarite indeksine sahiptir. Bu, manik ve depresif atakların önlenmesinde neredeyse eşit etkinliği gösterir. Baskın polaritenin prognostik değeri, klinik ve terapötik etkileri vardır(80). Ancak tüm hastalarda polarite görülmez.

Farmakolojik olmayan tedaviler için de psikoeğitim, uzun süreli profilaktik etkiler göstermiştir(135). Hatta bir çalışmada, 5 yıllık takipte, psikoeğitim alan hastalarda nüks kadar geçen sürenin arttığı, nüks sayısının azaldığı, atakların daha kısa sürdüğü ve hastanede kalış sürelerinin azaldı görüldü(136). BDT136, kişilerarası ilişkiler ve sosyal ritim terapisi137 ve aile odaklı terapi138 de bipolar idame tedavisinde etkinliği bildirmiştir(19). Genel olarak BDT, aile odaklı terapi ve psikoeğitim, daha fazla antidepresan profilaktik etkiye sahipken, bakım veren grup psikoeğitiminin daha fazla antimanik profilaktik etkisi vardır(137,138). İnternet tabanlı yaklaşımlar, uygulamalar ilgi kazanmakta ve kliniklerde kullanımı giderek artmaktadır(139).

Bipolar bozukluğu tedavi etmek için kullanılan tüm ilaçlar potansiyel önemli yan etkilerle ilişkilidir ve tedavi boyunca hastaların izlenmesi tavsiye edilir. Örneğin, lityum tedavisi alan hastalarda tipik olarak serum tirotropin, kalsiyum ve lityum seviyeleri ile böbrek fonksiyonu

izlenir. Divalproex veya karbamazepin ile tedavi edilen hastalarda karaciğer toksisitesi riski nedeniyle karaciğer enzim seviyeleri düzenli olarak izlenir. Atipik bir antipsikotik ajan alan hastalar için kilo ve metabolik ölçümler izlenir. Ayrıca, divalproex ve karbamazepin teratojenlerdir ve bu nedenle doğurganlık çağındaki bipolar bozukluğu olan kadınlara, özellikle gebeliğin ilk üç ayında önerilmemektedir. Duygudurum düzenleyici ilaçların aniden kesilmesi, hamilelik sırasında ve doğum sonrası dönemde yüksek bir nüksetme riski taşır. Bu nedenle, ilaca devam etmeyle ilgili karar planlı bir hamilelikten çok önce alınmalıdır(140). Bunların yanında farmakoterapiye yanıt vermeyen bipolar bozukluğu olan hastalarda idame EKT düşünülebilir.

2.1.9.4.1. Duygudurum Dengeleyiciler

Duygudurum dengeleyiciler, bipolar bozukluğun yönetiminde ve tedavisinde kullanılan bir ilaç sınıfıdır. Antipsikotikler dahil çeşitli ajanların duygudurum dengeleyici olarak kullanımları olsa da şu anda duygudurum dengeleyiciler; karbamazepin, lityum, valproik asit ve lamotrijini içerir. Lityum, valproik asit/divalproex ve karbamazepinin özellikleri hakkında keşfedilecek daha çok şey olmasına rağmen, bunların ruh halini stabilize etme yetenekleri için önerilen ortak bir mekanizma, inositol alımının inhibisyonu ve bunun sonucunda inositol tükenmesidir. Önerilen bu mekanizmada, miyo-inositol monofosfat taşıyıcısı ve ilgili mRNA'sı, yukarıda bahsedilen üç ana duygudurum dengeleyici ajan tarafından aşağı regüle edilir(141).

Lityum hem manik hem de depresif epizodların önlenmesinde en etkili ilaçlardan biridir. Bir ağ meta-analizi, plaseboya kıyasla duygudurum nüksü veya yinleme için 0,62 (%95 CI 0,53-0,72) bir risk oranı bildirmiştir(142). Ayrıca, BALANCE çalışmasında, hastalığın ciddiyeti ne olursa olsun, lityum monoterapisi ve kombine lityum-valproat tedavisinin bipolar I bozukluğu olan hastalarda valproat monoterapisine göre nüksleri önleme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur(143). Bununla birlikte, optimize kişiselleştirilmiş tedaviye (OPT, büyük ölçüde Texas İlaç Algoritmasının Uygulamasına dayanan ampirik olarak desteklenen bir stratejidir.) ek lityum, tek başına OPT'ye kıyasla ek bir fayda sağlamamış olmasına rağmen lityum artı OPT grubu, ikinci nesil antipsikotiklere ve ikinci nesil antipsikotikler sonrasında meydana gelişebilecek olumsuz etkilere daha az maruz kalmıştır(144). Lityumun etkinliğine rağmen böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, polidipsi, poliüri, titreme, periferik kalsiyum ve paratiroid hormon düzeylerinde artış gibi yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir(145). Ayrıca meta-

analizlerden elde edilen verilere dayalı olarak idame tedavide; ketiapin, ketiapin-lityum ve ketiapin-divalproeks de önerilmiştir(142). Başka bir çalışmada, lityum tedavisiyle ketiapin, ketiapin ekleme tedavisi ve algoritmaya dayalı kişiselleştirilmiş tedavi karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır(146).

Karbamazepin, lamotrijin ve valproat BB'de mani veya depresyon nükslerinin önlenmesi için kullanılmaktadır(147). Bunlardan karbamazepin ve valproat, yalnızca akut mani veya karma özellikli manik epizodlarının kısa süreli tedavisi için onaya sahiptir ve sürdürüm tedavisinde endikasyon dışı kullanılmaktadır. Lamotrijin, sadece BB'de sürdürüm tedavisi için onaylanmış olmasına rağmen, BB'de depresyona karşı daha etkili görünmektedir. Bir çalışmada karbamazepin nükslere karşı önemli koruyucu etkileye sahip değildi (plaseboya göre 1.92 kat görünür üstünlüğe rağmen)(148) ve lityum ile karşılaştırıldığı iki çalışmada karbamazepin ile uzun süreli tedavi önemli ölçüde daha düşük etkinliğe sahip bulunmuştur(149,150). Karbamazepinin ana etkisi, seçici olarak mani nükslerini azaltmak gibi görünmektedir(147). Lamotrijin, orta derecede etkinliğe sahip görünse de BB'de nükslerin önlenmesi için FDA onaylıdır. Hem BB-I hem de BB-II'de depresyon nüksleri azaltsa da BB-II hastalarında depresif nüksleri azaltmada daha etkili olduğu düşünülmektedir(151). Lamotrijin, bir çalışmada plaseboya kıyasla BB'de nükslere karşı önemli ölçüde koruyucu ve nüks riskini plaseboya göre %22 daha fazla azalttığı ancak lityumdan ortalama %8 daha az etkili olduğu bulunmuştur(147). Valproat sınırlı araştırma desteğine ve endikasyonu olmamasına rağmen duygudurum dengeleyici olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Valproat iki uzunlamasına çalışmada BB'de nüks riskini önemli ölçüde azalttığı ancak beş uzunlamasına çalışmada lityumdan daha az etkili olduğu gösterilmiştir(147). Genel olarak antikonvülzanların üçünün de uzun vadede plasebodan daha iyi performans gösterdiğini; lityum ile karşılaştırıldığında, karbamazepin ve valproatın önemli ölçüde daha az etkili olduğu ve lamotrijinin de benzer şekilde etkili olduğu düşünülmektedir(147).

2.1.9.4.2. Antipsikotikler

Birinci kuşak antipsikotikler (nöroleptikler) akut maniyi tedavi etmek için hala kullanılmaktadır. Büyük ölçüde nörolojik yan etki riskleri nedeniyle nispeten düşük maliyetlerine rağmen nadiren uzun süreli tedavide tercih edilmektedir. Halihazırda ikinci kuşak antipsikotikler (İKA'lar), BB'de akut mani, miks epizod ve depresyon yanı sıra idame tedavi için de etkili birer ajan olarak ortaya çıkmaktadır(147). Ayrıca antipsikotiklerin dopamin reseptörleri üzerinden anti-manik etkileri ve serotonin reseptörleri aracılığıyla anti-

depresan etkileri sayesinde bipolar bozuklukta terapötik fayda sağladığı düşünülmektedir(152).

Baldessarini ve ark. tarafından altı İKA (aripirazol, olanzapin, asenapin, ketiapin paliperidon ve risperidon) ile BB'nin idame tedavisine ilişkin, ortalama 1.38 yıl boyunca takip edilen toplam 3555 deneği içeren 11 randomize, plasebo kontrollü, uzunlamasına çalışma tespit edilmiştir(147). Bu çalışmada altı İKA'dan sadece olanzapin ve uzun etkili enjekte edilmiş risperidon, BB nükslerini önlemede oldukça etkili azalma göstermiştir (sırasıyla %44 ve %26)(147). Bununla beraber aripirazol çok daha az denekle de olsa olanzapin ile benzer ve anlamlı düzeyde bir azalma sağladığı bildirildi(147). Aripirazol, olanzapin ve risperidon manik atakları önlemede depresif atakları önlemeden daha etkili bulunmuştur. Ketiapin nüksleri azaltmada depresyona karşı daha büyük bir etkiye sahip bir istisna olarak bilinirken genel anlamda diğer İKA'lardan daha az bir etki gücüne sahip olarak değerlendirilmiştir(147). Baldessarini ve ark. gözden geçirmesinde; aripirazol, asenapin, olanzapin, paliperidon, ketiapin ve risperidonun yeni atak riskinde ortalama %35 azalma ile klinik faydaları sınırlı olarak değerlendirilmiştir(147). İKA'ların uzun süreli kullanımının da görülen yan etkileri (bildirilen çalışmalarda tipik olarak 6-18 aya kadar); özellikle olanzapin, ketiapin ve risperidon gibi bazı İKA'larla ilişkili kilo almayı ve metabolik sendrom riskini içerir(153). Orta derecede akatizi riski (özellikle lurasidon ve olanzapin ile) ve potansiyel olarak olumsuz duygusal aşırı uyarılma (özellikle aripirazol, risperidon ve ziprasidon ile) dışında daha eski nöroleptik ilaçların geleneksel nörolojik yan etkilerinin çoğu, özellikle akut distoniler ve parkinsonian bradikinezi, İKA'larda çok daha az yaygındır(154). Ayrıca geç diskinezi ve distoni riski, çoğu İKA'da birinci kuşak antipsikotiklere göre çok daha düşük görünmektedir. Ancak bu risk özellikle İKA'ların uzun süreli kullanımlarının artmasıyla değişiklik gösterebilir(155). Klozapin, uzun süreli RKÇ'lerin desteği olmadan ve özellikle diğer tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda, büyük ölçüde ampirik temelde BB hastaları tedavi etmek için kullanılmıştır(156). Şizofrenideki intihar karşıtı etkilerinin BB için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Klozapinin güvenli kullanımı; agranülositoz, metabolik sendrom ve kardiyak toksisiteden kaçınmak için yeterli tıbbi izlemeyi gerektirir(157).

Tablo 1: Mani, depresyon ve idame evrelerinde bipolar bozukluğun farmakolojik yönetimi

FDA Tarafından Onaylanan İlaçlar					
Duygudurum Dengeleyiciler	Mani	Depresyon	İdame Tedavi	Yorumlar	Yan Etkiler
Lityum	Evet ^a	Hayır	Evet	İntihar davranışını engelleyici etki	Hipotiroidizm, Hiperkalsemi, azalmış böbrek fonksiyonu
Karbamazepin (yavaş salımlı)	Evet	Hayır	Hayır	Klasik olmayan özelliklere sahip bipolar bozuklukta etkilidir	CYP450 indüksiyonu, karaciğer toksisitesi, agranülozitoz, döküntü, teratojenik etkiler
Divalproex (uzatılmış salımlı)	Evet	Hayır	Hayır	Karma özelliklerin tedavisi için kullanışlıdır, doğurganlık çağındaki kadınlarda önerilmez	CYP450 inhibitörü, teratojenik etkiler, karaciğer toksisitesi, titreme, trombositopeni,
Divalproex (geciktirilmiş salımlı)	Evet	Hayır	Hayır		
Lamotrijin	Hayır	Hayır	Evet	Depresif baskın kutupluluk; yavaş titrasyon gerektirir	Döküntü, Stevens-Johnson sendromu
Antipsikotikler					
Aripiprazol	Evet ^a	Hayır	Evet ^b	Manik baskın polarite, iyi metabolik profil	Akatizi
Asenapin	Evet	Hayır	Hayır	Depresif belirtiler için etkili olabilir	Akatizi, uykuya meyilli olma, orta derecede metabolik sendrom riski
Kariprazin	Evet	Evet	Hayır	İyi metabolik profil	Akatizi
Klorpromazin	Evet	Hayır	Hayır	Hızlı etkinlik	Depresyona kayma riski, sedasyon, ekstrapiramidal semptomlar
Lurasidon	Hayır	Evet ^c	Hayır	Antikolinerjik etkinin olmaması, uygun metabolik profil, gıda ile alınmalı	Akatizi, sedasyon
Olanzapin	Evet ^{a,c}	Hayır	Evet	Hızlı etkinlik	Uykuya meyilli olma, şiddetli metabolik sendrom
Olanzapin-fluoksetin	Hayır	Evet	Hayır		Uykuya meyilli olma, şiddetli metabolik sendrom
Ketiapin (hızlı salımlı)	Evet ^{a,c}	Evet ^d	Evet ^d	Akut manik, depresif ataklar ve idame tedavi için endikasyonu olan antipsikotik	Sedasyon
Ketiapin (uzatılmış salımlı)	Evet	Evet ^d	Hayır		
Risperidon	Evet ^{a,c}	Hayır	Evet	Her 2 haftada bir kas içi uygulama	Ekstrapiramidal yan etkiler, kilo alımı, metabolik anormallikler, hiperprolaktinemi, depresyona kayma riski
Ziprasidon	Evet	Hayır	Hayır ^e	Manik baskın polarite, iyi metabolik profil, etkinlik beslenmeyle ilgilidir	EKG'de uzamış QTc aralığı, akatizi, hipotansiyon
FDA Tarafından Onay Almamış İlaçlar					
Paliperidon	Evet	Hayır	Evet ^b	Aylık ve üç aylık formlarda intramüsküler olarak uygulanabilir	Ekstrapiramidal semptomlar, taşikardi, somnolans
Haloperidol	Evet	Hayır	Hayır	Hızlı etkinlik	Depresyona kayma riski, ekstrapiramidal semptomlar
Antidepresanlar	Hayır	Hayır ^c	Hayır ^e	Duygudurum düzenleyicilerle birlikte dirençli bipolar depresyonda uygulanabilir	Maniye kayma riski
CYP450, sitokrom p450, EKG elektrokardiyografi ve QTc düzeltilmiş QT. ^a Çocuk ve ergenler için onaylanmıştır. ^b Oral veya aylık intramüsküler enjeksiyon için formülasyonu mevcuttur. ^c Lityum veya valproat alan hastalarda ekleme tedavi olarak onaylanmıştır. ^d Ayrıca bipolar II bozukluğu olan hastalarda endikedir. ^e Lityum veya valproat ile kombinasyon halinde idame tedavi için onaylanmıştır.					

2.2.Uyku ve Bozuklukları

2.2.1. Uykunun Tanımı

Bir kişinin fiziksel olarak hareketsiz hale geldiği, çevresinden habersiz olduğu ve birçok bedensel işlevin (örneğin nefes alma gibi) yavaşladığı doğal, geçici dinlenme durumudur. Canlı türlerinin evrimsel bir işlevi olan uyku, insan yaşamının üçte birini kapsar(158). Uyku, fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik süreçlerdeki değişikliklerin ritmik (sirkadiyen) bir kombinasyonundan oluşur. Uyku, tersine çevrilebilirliği ile komadan ayırt edilebilir. Ancak kötü veya yetersiz uyku; endokrin, metabolik, yüksek kortikal fonksiyon ve nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere vücut sisteminde çok çeşitli işlev bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir(158).

2.2.2. Normal Uykunun Yapısı, Nöral Kontrolü ve Fizyolojisi

Yetişkinler arasında farklılıklar olmasına rağmen, günlük 7 ila 8,5 saatlik uyku yeterli kabul edilir. Uyku genellikle yaşlılarda ve bazı kültürlerde, yaklaşık bir saatlik kısmı öğleden sonra şekerlemesi ve kalan süresi gece uykusu şeklinde bölünür(159). Uyku, hızlı göz hareketleri (REM) ve hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) olarak ikiye ayrılır(160). Uyku döngüsü, bir NREM uyku periyodu ile başlar. Hızlı göz hareketi uykusu, kısa bir NREM uyku periyodundan sonra gerçekleşir. NREM ve REM arasındaki bu değişim, normal bir gece uykusu sırasında yaklaşık 4-5 kez gerçekleşir. REM periyodu süresi uyku sırasında giderek artar ve 60 dakikayı geçebilir. Tam bir gece uykusundan sonra uyanma genellikle REM uykusunda olur(159).

Uyku beş aşamada gerçekleşir: uyanma, N1, N2, N3 ve REM. N1'den N3'e kadar olan evreler, NREM uykusu olarak kabul edilir ve N3, eski sınıflandırmadaki evre 3 ve 4'ü kapsar(160). Geleneksel olarak, uyku-uyanıklığın farklı aşamalarını değerlendirmek için üç temel ölçü kullanılır. Bu fizyolojik ölçümler elektroensefalografi (EEG), elektromiyelografi (EMG) ve elektrookülografidir (EOG). EEG uyku analizi için gerekli olan en önemli parametredir. Uyku ve uyanıklık sırasında bulunan farklı EEG dalgaları, frekans ve genliklerine göre delta (<4 Hz, 150-250 μ V), teta (4-8 Hz, 100-200 μ V), alfa (8-13 Hz, 50 -100 μ V) ve beta (>13 Hz, <50 μ V) olarak sınıflandırılabilir(159). Uykunun yaklaşık %75'i NREM evresinde; çoğunluğu N2 evresinde geçer. NREM uykusu sırasında, uyku evre N1'den N3'e ilerledikçe EEG'de artan amplitüd ve azalan frekans gösterir. Bu uykunun daha derin aşamalara doğru gidişini temsil eder. Uykunun daha derin evreleri, ağırlıklı olarak bir gece uykusunun ilk üçte birinde bulunur. Uykunun daha derin aşamalarında kaslar kademeli olarak gevşer ve bu aşamanın

dinlendiriciliği fazladır. Kas aktivitesi azalsa da uyuyan kişi yaklaşık her 20 dakikada bir postüral ayarlamalar yapar. NREM uykusu sırasında kalp hızı ve kan basıncı düşer, ancak gastrointestinal motilite ve parasempatik aktivite artar(159).

NREM uykusunu REM uykusu takip eder. Uyanıklık evresine benzer şekilde, REM evresinde EEG desenkronize olduğundan (yani düşük voltajlı hızlı aktivite) REM uykusuna “paradoksal uyku” da denir. Hızlı göz hareketleri görülür. 30 ila 90 dakikalık NREM uykusundan sonra ortaya çıkan REM uykusu, ciddi şekilde azalmış kas tonusu (göz, orta kulak ve solunum kasları hariç) ile karakterizedir. Kas seğirmeleri, solunum değişiklikleri, artan kalp hızı ve koroner kan akışı bu evrenin diğer özellikleridir. Kişi REM uykusundan uyandığında gördüğü rüyayı hatırlar. REM uykusu rüya görme ile ilişkili olsa da bazı zihinsel aktiviteler NREM uykusunda da görülebilir. Fakat, daha az canlıdır ve tam bir rüya anlatısına eşlik etmezler(160). REM uykusu ayrıca penil ereksiyon ve testosteron salınımı ile ilişkilidir. Tam bir gece uykusundan sonra kişi genellikle REM uykusundan uyanır. Uyanık evrede, EEG beta ve alfa aktivitesi arasında gidip gelir. Alfa aktivitesi, rahat ve gözler kapalıyken gözlenir. Beta etkinliği, gözler açık ve görsel ortamı tararken ortaya çıkar(159).

Yaşam boyu uyku-uyanıklık döngüsü sürekli değişim halindedir. Doğumdan 1 yaşına kadar uyku evreleri daha az netlikte tanımlanmıştır. Bebekler tipik olarak yetişkin REM uykusuna en çok benzeyen “aktif uyku” ile uyurlar. Uyku periyodu tipik olarak 50 ila 60 dakikadır. Bebekler küçük çocuk olduklarında, uyku periyodunun üçte biri ile yarısını oluşturabilen daha fazla yavaş dalga uykusu geliştirirler. Yavaş dalga uykusu ikinci dekatta dramatik olarak azalır ve bu azalma yaşam boyu devam eder(161). Sonrasında yaşlanmayla birlikte, gece uyanmalarında artış, uyku başlangıcından sonra uzamış uyanıklık süresi, azalmış uyku etkinliği(162,163) ve azalmış yavaş dalga uykusu ortaya çıkar(164). Yaşlanmayla birlikte uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde homeostatik süreçlerde bir zayıflama olur. Hatta gündüz uyanık kalmakta zorlanıldıkça gece uykusunun pekişmesi zora girer. Bu vücudun sirkadiyen uyarılma sinyalinin (C süreci) yaşla birlikte azaldığını göstermektedir(165). Ayrıca faz kaymasında yaşa bağlı bir bozulma ve gündüz uyku-uyanıklık ritim amplitüdünün de azalma vardır, bu da yaşlıların gündüz şekerlemelerinin artmasına katkı sağlar(160).

Uyku yaşam için gerekli olsa da işlevlerini saymak zordur. Uykunun restorasyon ve iyileşme için gerekli olduğu bildirilmektedir. Enerjinin korunması, uyku için önerilen bir işlevdir. Uyku, rüya görme yoluyla duygusal rahatlamaya yardımcı olabilir. Bellek konsolidasyonu; beyin büyüme, gelişimi ve onarımı uyku için önerilen diğer işlevlerdir(159).

2.2.3. Uyku Bozuklukları

100'den fazla tanımlanmış uyku/uyanıklık bozukluğu olmasına rağmen, çoğu uyku şikâyeti şu şekilde kategorize edilebilir: hipersomnia, insomnia, parasomniler, sirkadiyen ritim bozuklukları, uykuyla ilişkili hareket bozuklukları, uykuyla ilişkili solunum bozuklukları ve diğer bozukluklarla ilişkili uyku sorunları.

2.2.3.1.İnsomnia

İnsomnia, genel popülasyonun en yaygın uyku şikayetidir. İnsomnia, ertesi gün dinlenmiş veya yenilenmiş hissi verecek kadar uzun süre uyuyamama durumu olarak tanımlanabilir. Uykusuzluklar doğası gereği yapısal olsa da tedavi edilmeyen uykusuzluğun depresyon veya madde kötüye kullanımı gibi psikiyatrik sorunların gelişimi için bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar vardır(166). Ayrıca vakaların yaklaşık %40'ında uykusuzluk daha kronik ve kalıcı bir duruma dönüşebilir(167). Uykusuzluğun etyolojisi henüz tanımlanmamıştır. Uykusuzluğa bilişsel, davranışsal, duygusal ve genetik faktörler katkıda bulunur(168). Bunlar genellikle kavramsal olarak predispozan, presipite eden ve devam ettirici faktörler olarak sınıflandırılır(169).

2.2.3.2.Sirkadiyen Ritim Uyku Uyanıklık Bozuklukları

Tüm canlıların dinlenme-aktivite döngülerinin günlük ritmi, jeofizik aydınlık-karanlık döngüsüyle bağlantılıdır. Sirkadiyen ritim bozukluklarının birincil semptomu, toplum tarafından belirlenen programlanmış uyku zamanı boyunca uyuyamamaktır. Sirkadiyen ritim bozukluklarının da bireyin biyolojik saati, jeofizik ortamın taleplerine uyum sağlamakta zorlanır. Sirkadiyen ritim uyku uyanıklık bozuklukları, biyolojik saatin kendi arızasına bağlı birincil olabilir veya biyolojik saat üzerindeki altta yatan çevresel etkilerden kaynaklanmaya bağlı ikincil olabilir. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu ve ileri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu, yaygın birincil sirkadiyen ritim bozukluklarıdır. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğunda uyku sistematik olarak ihtiyaç duyulandan daha sonra meydana gelirken, ileri uyku-uyanıklık fazı bozukluğunda uyku sistematik olarak ihtiyaç duyulandan daha erken gerçekleşir. Ancak her iki durumda da uyku süresi normaldir ve hastanın uyku etkinliği tamdır(158,159).

2.2.3.3.Solunumla İlişkili Uyku Bozukluğu

Uyku apnesi, uyku sırasında solunum duraklamaları ile karakterize birincil uyku bozukluğudur. Obstrüktif apne, hava akışının en az 10 saniye süreyle kesilmesi olarak

tanımlanır ve uyku sırasında üst solunum yolunun kollapsı sonucu oluşur. Buna karşılık merkezi uyku apnesi, uyku sırasında beyinde solunumunu kontrol eden merkezlerden yeterli sinyal gelmemesine bağlı nefes alma dürtüsünün olmaması ile karakterizedir. Bazı hastalar, kompleks uyku apnesi olarak adlandırılan hem obstrüktif hem de santral apnenin bir kombinasyonu ile başvurur(158).

2.2.3.4.Hipersomnia (Santral Kaynaklı)

Santral kaynaklı hipersomnia, birincil şikâyetin gündüz uykululuğu olduğu ve rahatsız edici gece uykusu veya sirkadiyen ritim bozukluğunun baskın klinik tablo olmadığı durumdur. Gündüz uykululuğu, uyanıklık dönemleri sırasında uyanık kalamama ve bunun sonucunda istenmeyen uyku atakları olarak tanımlanır. Santral kaynaklı hipersomnialarla birlikte başka uyku bozuklukları da bulunabilir, ancak hipersomnia tanısı konmadan önce bunların etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerekir. Santral kaynaklı hipersomni sirkadiyen ritim uyku bozukluğuna, uykuya ilişkili solunum bozukluğuna veya gece uykusunun bozulmasının diğer nedenlerine bağlı değildir. Santral hipersomniye neden olan bozukluklar nadirdir. Bunlar narkolepsi tip 1 (katapleksi ile), narkolepsi tip 2 (katapleksi yok), idiyopatik hipersomni (uzun uyku süresi olan veya uzun uyku süresi olmayan) ve tekrarlayan hipersomniyi (Kleine-Levin sendromu gibi) içerir(158).

2.2.3.5.Parasomnialar

Parasomnialar uykuya eşlik eden istenmeyen fiziksel veya deneyimsel olaylardır. Bu uyku bozuklukları, uyku ve uyanıklık durumlarından sorumlu süreçlerin anormallikleriyle alakalı değildir, ancak uyku sırasında meydana gelen istenmeyen fenomenlerdir. Parasomniler; uyku ile ilgili hareketler, davranışlar, duygular, algılar, rüya görme ve otonom sinir sistemi işleyişindeki anomalilerden oluşur. Parasomniler, görülen davranış tipine veya oluştukları uyku evresine göre gruplandırılabilir(170).

2.2.3.6.Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları

Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları genellikle uykuyu bozan basit ve stereotipik hareketlerle karakterizedir. Periyodik uzuv hareket bozukluğu ve huzursuz bacak sendromu gibi rahatsızlıklar bu bölümde sınıflandırılır.Huzursuz bacak sendromu, genellikle rahatsız edici veya ağrının eşlik ettiği güçlü, neredeyse karşı konulamaz bacakları hareket ettirme dürtüsü ile karakterizedir(171). Huzursuz bacak sendromu teşhisi konan hastaların %80 ila %90'ında uykuda periyodik uzuv hareketleri mevcuttur. Uykuda periyodik uzuv hareketlerinin varlığı

da huzursuz bacak sendromu tanısı için destekleyicidir. Uykunun periyodik uzuv hareketi klinik öykü ile teşhis edilebilir, ancak özellikle açıklanamayan uykusuzluk veya hipersomni semptomları olan hastalarda tanıyı doğrulamak için bir polisomnografi yararlı olabilir(158).

2.3.Bipolar Bozukluk ve Uyku

Uyku bozuklukları bipolar hastalarda oldukça yaygındır. Hastalığın seyri, yaşam kalitesi, işlevsellik, semptom yükü ve genel tedavi sonuçları üzerinde zararlı etkileri vardır(172). Uyku bozuklukları, doğrudan bir duygudurum epizodu öncesi ve akut duygudurum dönemi (depresif, manik veya karma dönem) sırasında olduğu gibi, hastalığın tüm aşamalarında ortaya çıkar ve akut duygudurum dönemlerine özgü değildir. Remisyonda bipolar hastalarda uyku sorunlarının varlığına dikkat çekilmiştir(173,174). Bipolar hastalığın tüm aşamalarında uykunun tedavi hedefi olarak önemini vurgulanmaktadır.

Uyku bozuklukları, hastalığın çeşitli aşamalarında farklı şekillerde kendini gösterebilir. Uyku bozuklukları genellikle, bipolar bireylerin %69-99'unun bir manik/hipomanik dönem sırasında uyku ihtiyacının azalma, uykuya dalma veya uykuyu sürdürmede güçlük olarak kendini gösterir(175). Depresyon sırasında uyku bozuklukları genellikle hipersomnia şeklinde tezahür eder. Hipersomnia, bipolar hastalarda %38 ila %78 arasında değişen sıklıkta oldukça yaygın görülür(175,176). Bununla birlikte, bipolar depresyon sıklıkla şiddetli uykusuzluk ile karakterizedir(175). Uyku bozuklukları, hastalığın daha kötü seyri ile ilişkilidir. Ayrıca uyku bozuklukları, manik dönemin en yaygın ön belirtisidir(177,178). Çalışmalar, bipolar bozukluğu karakterize eden afektif semptomları deneyimlemeden önce hastalar da uyku bozukluklarının başladığını bildirmiştir(179).

Bipolar bozuklukta uyku bozuklukları için yaygın olarak kabul edilen açıklama, uyku sorunlarının düzensiz sirkadiyen ritimlerden kaynaklandığını yönündedir(180). Sirkadiyen ritimler, ~24 saatlik bir ritmi benimseyen biyolojik süreçlerdir(181). Bu tür biyolojik süreçler, vücut ısısının düzenlenmesini, beslenme aktivitesi, hormon salgılanmasını, uyku-uyanıklık ritmini ve genel ruh halini içerir(182). Sirkadiyen ritimler, optik kiazmanın üzerindeki ön hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek (SCN) aracılığıyla düzenlenir. Biyolojik ritim, 24 saatlik aydınlık/karanlık döngüsüne girmek için gerekli uyarıyı sağlayan çevresel ipuçları aracılığıyla dış dünyayla senkronize edilir(181). Biyolojik ritim ve çevresel ipuçları arasındaki başarısız senkronizasyonun, sirkadiyen sistemi bozarak bipolar hastalarda duygudurum epizodlarına(182) ve uyku bozukluğuna yol açan kilit faktör olabileceği düşünülmüştür (180,181). Sosyal zeitgeber teorisi de bipolar bozuklukta sirkadiyen işlev bozukluğunun

önemini vurgular. Bu teoriye göre, biyolojik ritimlerdeki bozulmalar, bireyin sosyal rutinindeki ve depresyona yol açan davranış kalıplarındaki problemlerden kaynaklanabilir. Bu şekilde olan sirkadiyen ritim bozulmalarının uyku problemi ve duygudurum dönemlerini tetikleyebileceğine dair kanıtlar vardır(181). Uyku, bozulmuş sirkadiyen ritim sisteminin ruh hali üzerindeki etkisinin en sağlam göstergelerinden biri olabilir.

Bunların yanında BB ve uyku mimarisi arasında ilişki de göze çarpmaktadır. REM uykusunun, duygudurum bozukluklarında duygudurum düzenleyici bir rolü olduğu öne sürülmüştür(183). BB'de REM, unipolar depresyondan daha az ilgi görmüştür ve kanıtlar karmaşıktır. Manik veya depresif olan BB hastalarının, sağlıklı kontrollere ve unipolar depresyon teşhisi konan hastalara göre azalmış, artmış veya eşdeğer REM gecikmeleri sergilediği bildirilmiştir(184). Ötimik dönemde BB hastaların REM aktivitesinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir(185). Duygudurum bozukluğu teşhisi konan bireylerin sağlıklı akrabaları üzerinde yapılan araştırmalar, REM uykusundaki bozuklukların afektif bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olabileceği ihtimaline işaret etmektedir. Bu tür çalışmalar, unipolar depresyon veya bipolar bozukluk tanısı konan bireylerin akrabalarının uykusunun, kontrollere kıyasla artmış REM aktivitesi göze çarpmaktadır(186).

NREM'de oluşan yavaş dalga uykusunun, sağlıklı bireylerde hafıza konsolidasyonu ve hücre yenilenmesini içeren onarıcı bir işlevi olduğu düşünülürken, unipolar depresyonda azaldığı tespit edilmiştir. Bipolar depresyonda ve BB hastalık seyrinde ergenlerde de yavaş dalga uykusunda azalma olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, çoğu çalışma, mani ve bipolar depresyonda yavaş dalga uykusunun sağlıklı kontrollerinkine eşdeğer olduğunu bildirmektedir(187). NREM evre 2 uykunun da önemli bir onarıcı ve uyku koruyucu işlevi olduğu düşünülmektedir(188). Duygudurum bozukluklarında yeterince çalışılmamış olmasına rağmen hem unipolar hem de bipolar depresyonda azalmış Evre 2 uykusu bulunmuştur(189). Ek olarak, klozapin çalışmalarında, BB'deki tedavi yanıtı, en çarpıcı biçimde Evre 2 uykunun artmasıyla ilişkilendirilmiştir(190).

2.4.Bipolar Bozuklukta Sık Kullanılan İlaçların Uyku Üzerine Etkisi

Uyku bozuklukları, bipolar bozuklukta duygudurum epizotları içinde ve arasında yaygındır. Her ne kadar uyku bozukluğu bipolar bozukluğun bir parçası olsa da bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçlar farklı etki mekanizmaları aracılığıyla uykuyu doğrudan etkilemektedir.

Lityum ötimik hastalarda daha iyi uyku etkinliğine ve daha uzun uyku süresi sağlayarak uyku iyileşmesine katkı sağlar ancak gün içinde uykululuğa sebep olabilir. Lityum REM latansını ve depresif duygudurum da NREM evre 3 uykusunu artırdığı, REM uyku süresinde azalmaya neden olduğu bunlara rağmen toplam uyku süresinde belirgin bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir. Ayrıca lityumun gecikmiş uyku uyanıklık siklusuna neden olabileceği gösterilmiştir(191). Bipolar bozuklukta endikasyon almış bir başka duygudurum düzenleyiciler antiepileptiklerdir. Her ne kadar sedasyon gibi sık görülen yan etkileri olsa da henüz uyku üzerine etkileri bilinmemektedir. Bir çalışmada valproik asitin NREM'i uzattığı ancak lamotrijinin ile karbamazepinin uyku yapısına etki etmediği bulunmuştur(192). Bir başka çalışmada karbamazepinin uyku yoğunluğunu NREM lehine değiştirdiği saptanmıştır(193). Vaproik asit, lamotrijin ve karbamazepin uyku başlangıcını kolaylaştırıp uyku süresinde artış yapmaktadırlar(15).

Klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin ve ziprasidon'un unipolar ve bipolar bozuklukta uyku değişkenleri üzerindeki etkileri, uyku laboratuvarında veya evde yapılan uyku kayıtları ile karakterize edilmiştir. İkinci kuşak antipsikotikler, uyku başlangıcından sonra uyanma süresinde azalma veya toplam uyku süresi ve uyku verimliliğinde artış üzerinden uyku devamlılığında iyileşmeyi indüklemektedir. Bu duruma esas olarak dopamin D2 reseptörü, nöradrenalin $\alpha 1$ reseptörü, histamin H1 reseptörü ve asetilkolin m1 reseptörlerinin orta ila güçlü blokajına bağlıdır(194–196). Ek olarak risperidon, olanzapin, ketiapin ve ziprasidon, S2 uykusu veya yavaş dalga uykusunda artış yaparak uyku mimarisini iyileştirebilir. Bu iyileştirici etki esas olarak 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerinin inhibisyonu ile ilgilidir(194). Kısacası unipolar ve bipolar bozukluk hastalarına güçlendirme tedavisi veya monoterapi olarak olanzapin, ketiapin ve ziprasidon uygulanmasının uyku sürekliliğini ve uyku yapısını iyileştirebileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir(197).

Bipolar tip 2 tedavisinde kullanılan antidepresanların da uyku üzerine etkileri vardır. Antidepresanların bazıları; REM uykusunu baskılama (TCA, SSRI, SNRI, MAOI, Trazodon ve Bupropion) huzursuz bacak sendromu (SSRI), uyku sürekliliğinde bozulma (SSRI) uyku bruksizmi (SSRI), REM uyku davranış bozukluğu (SSRI), kabuslar (SSRI) ve kilo alımı (SSRI, SNRI, TCA, MAOI, Mirtazapin) kaynaklı uyku apnesi gibi birincil uyku bozukluklarını kötüleştirebilir veya tetikleyebilir(198).

EKT sonrası; uyku etkinliği, REM uykusu ve toplam uyku süresinde artış gerçekleşmesinin yanında REM latansı ve REM yoğunluğunun ilerleyen günlerde normal sınırlara döndüğü bildirilmiştir(199).

2.5.Bipolar Bozukluk Hastalarında Uyku Kalitesi

Bipolar bozukluğu olan birçok insan için uyku sürekli olarak bozuktur ve kötü uyku kalitesi hem ilk hem de tekrarlayan duygudurum epizodlarının başlangıcından önce geldiği sonrasında da devam ettiği bilinmektedir(200). Genel popülasyonda, uyku bozukluğu, kötü işlevsellik ile ilişkilidir ve uykusuzluk; zayıf bilişsel işlev, kardiyovasküler ve metabolik hastalık riski ile ilişkilidir(201). Bu nedenle, BB ile ilişkili bazı morbidite ve mortaliteler uyku kalitesi ile ilişkili olabilir.

Uyku bozuklukları BH'nin hem nedeni hem de sonucu olabilir(202). Kanıta dayalı somatik tedaviler (örn. lityum, melatonin, parlak ışık tedavisi) ve yardımcı psikososyal tedaviler (örn. kişilerarası sosyal ritim tedavisi, davranışsal aktivasyon) terapötik etkilerini, kısmen uykunun yapısını kısmen de uyku-uyanıklık döngüsüyle ilişkili sistemleri doğrudan veya dolaylı olarak değiştirerek, yenileyerek veya stabilize ederek gösterdiği düşünülmektedir(203).

Uyku bozukluğu bipolar bozukluğun remisyon(ötimik) döneminde bile ortaya çıkar. Hatta bipolar bozukluğu olan hastaların önemli bir bölümünün (yaklaşık %40) subjektif uyku kalitesinin bozulduğunu bulunmuştur. Bu nedenle uyku bozukluğu ve bipolar bozukluğun benzer bir etiyolojiyi veya örtüşen patofizyolojiyi paylaşabileceği düşünülmüştür(204). Genellikle kötü uyku kalitesi, uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede güçlük, toplam uyku süresinde azalma veya artma, gündüz uykululuğu ve kabuslar şeklinde klinikte karşımıza çıkar ve bunlar bipolar hastalarda yaygın olarak bildirilen uyku şikayetleridir(205). Aslında bu bulgular, bipolar hastaların ötimik dönemlerde önemli uyku bozuklukları yaşayabileceğini gösteren önemli kanıtlardır(206). Kötü uyku kalitesi, genel popülasyonda ilerleyen yaş, yüksek vücut kitle indeksi, menopoiz durumu, anksiyete bozuklukları, tıbbi komorbiditeler, nikotin, stres ve madde kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Saunders ve ark. Bipolar bozukluğu olan hastalarda uyku kalitesi ile kardiyovasküler hastalık arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmiş ve kötü uyku kalitesini kardiyovasküler hastalıklar için obeziteden daha güçlü bir yordayıcı olarak bulmuşlardır(207). Uyku kalitesi kötü olan bipolar hastalar daha çok intihar girişiminde bulundukları gösterilmiştir(208). Aynı zamanda kötü uyku kalitesi işlevsellik kaybına yol açabilir. Kronik uyku sorunları olan bireyler daha fazla psikolojik strese maruz kalma ve daha az gündüz aktivitesine dahil olma eğilimdedirler(209).

Ötimik dönem sırasında uyku kalitesinin belirleyicileri nadiren araştırılmış. Çalışmalarda örneklem ve metodoloji farklılıkları nedeniyle farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kalıntı depresif belirtiler, psikotik özellikler, anksiyete, intihar girişimi öyküsü, dürtüsellik, hızlı döngü, karma dönemler, çocuklukta travmatik deneyimler, antiepileptik ilaçlar ve son 6 aydaki istenmeyen olaylar gibi klinik özellikler, bipolar hastalarda kötü uyku kalitesi ile ilişkilendirilmiştir(210). Remisyonda bipolar hastalarda uyku bozukluğunun yüksek prevalansı klinik sonuçlarda önemli bir rol oynayabilir ve daha şiddetli bir hastalık seyrine neden olabileceği düşünülmüştür(210). Bipolar hastalarda kötü uyku kalitesi nöksler, tedaviye direnç, kötü prognoz, azalmış işlevsellik ve bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir(210). Bipolar bozukluğa bağlı morbidite ve mortalitede önemli bir rol oynuyor gibi görünen uyku bozukluklarının erken tanınması, hasta eylem planı ile birlikte nökslerin önlenmesine yardımcı olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Evreni

Bu araştırma için 21/465 kayıt numaralı etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nda 02 Temmuz 2021 tarihinde 2021/23 toplantı ve 23/24 karar sayısı ile alınmıştır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ayaktan tedavi ünitesinden takibi ve tedavisi ayaktan sürdürülen, araştırma işleme kriterlerini karşılayan ve dışlama kriterlerini karşılamayan, araştırma hakkında hem sözlü hem de yazılı olarak bilgilendirildikten sonra araştırmaya dâhil olmayı kabul eden, aydınlatılmış onam formu kendisi ve vasisi, yasal temsilcisi veya birinci derece yakını tarafından imzalanan, DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk tanısı almış hastalar araştırmaya dâhil edilmiştir.

3.2.Örnekleme Seçimi, Prosedür ve Çalışılacak Veriler

Çalışmaya 140 gönüllü dahil olmayı kabul etti. Gönüllülerden 8'i birden fazla duygudurum dengeleyici kullanımı, 12'si birden fazla antipsikotik kullanımı, 4'ü son 3 ay içinde antipsikotik tedavisini değiştirdiği ve 3'ü vasküler demans tanısı aldığı için çalışma dışı bırakıldı. 113 hasta ile çalışma tamamlandı. Araştırmaya katılan, bipolar bozukluğu bulunan hastalar mevcut ilaç rejimine göre; sadece duygudurum dengeleyici kullananlar, sadece antipsikotik kullananlar ve tekli duygudurum dengeleyici ile tekli antipsikotik kullananlar şeklinde üç ayrı grupta değerlendirildi. Duygudurum dengeleyiciler olarak lityum, valproik asit, lamotrijin veya karbamazepin kullanan hastalar dahil edildi. Antipsikotik ise, duygudurum dengeleyiciyi tolere edememeye veya duygudurum dengeleyici kontrendikasyonuna bağlı olarak kullanılan endikasyon dahilinde antipsikotik grup içerisinde herhangi bir tanesiydi. 18 ila 65 yaş arası, okuma yazma bilen, son üç aydır bipolar bozukluğa yönelik tedavisinde herhangi bir ilaç veya doz değişikliği olmayan, tam remisyonundaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın amaçları doğrultusunda, hastalar (Ham-D <8 ve YMRS <8 skoru ile tanımlandığı şekilde "tam remisyonunda" olarak kabul edildi(13). Akut tıbbi ve nörolojik hastalıklardan veya herhangi bir DSM-5'e göre komorbid psikiyatrik bozukluktan mustarip hastalar hariç tutuldu.

Çalışma süresince hastaneye başvuru yapıp çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara yarı-yapılandırılmış ruhsal durum muayenesinin yanı sıra çalışmanın amacı doğrultusunda kullanılması planlanan ölçekler ve formlar görüşme sırasında uygulanmıştır. Hastalardan,

araştırmacılar tarafından çalışmaya özgü şekilde oluşturulan sosyodemografik ve klinik veri formu aracılığıyla bilgiler toplanarak, boy, kilo, ölçümleri başvuru anında yapıldı. Çalışmaya katılan hastaların uyku kalitesi ve klinik özellikleri Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Global Değerlendirme Ölçeği (GAS), Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, YMRS ve Ham-D uygulanarak değerlendirildi.

3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler

1) Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu:

Çalışmanın amacı doğrultusunda araştırmacıların hazırladığı; hastaların yaş, eğitim düzeyi, cinsiyet, medeni durum, vücut kitle indeksi, çalışma durumu vb. sosyodemografik özellikleri; hastalık başlangıcı yaşı, atak sayısı, atak türleri, hastalık süresi ve seyri, tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları vb. hastalığa ait verileri içeren ayrıntılı bir görüşme formudur.

2) Hamilton Depresyon ölçeği (HAM-D):

Ham-D, depresyon semptomlarını değerlendirmek için kullanılan 17 maddelik klinisyen tarafından derecelendirilen bir araçtır(211). Depresyon hastalarında remisyon da olup olmadığını belirlemek için 8'lik bir kesme puanı kullanılır. Bu ölçek, depresif belirtileri değerlendirmek için araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(212).

3) Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS):

YMRS, manik semptomları değerlendirmek için 11 maddelik klinisyen tarafından derecelendirilen bir araçtır(213). Bu ölçekteki toplam puanlar 0 ile 60 arasında değişebilir ve ≤ 7 puanlar remisyona işaret eder. Ölçek, değerlendiriciler arası güvenilirlik göstermiştir ve ölçekten alınan toplam puan hastalığın şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(214).

4) Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI):

PSQI, uyku kalitesi ve bozukluğunun güvenilir ve standart bir ölçüsüdür. 7 alanda uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendirir(215). Bu alanlar: öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve geçen ay boyunca gündüz işlev bozukluğudur. Kişinin kendi kendini değerlendirebildiği bir ölçektir. 0'dan 3'e kadar Likert ölçeğinde puanlanır. Yüksek puan düşük uyku kalitesini yansıtır. Alan puanlarının toplamı, genel uyku kalitesini yansıtan bir puan üretir. Toplam puanlar 0 ile 21

arasında değişmekte olup, >5 puan “kötü uykuyu” yansıtmaktadır. Yüksek iç tutarlılık ve yüksek güvenilirlik katsayısı (Cronbach $\alpha=0.83$) ile bu ölçek birçok çalışmada uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılmıştır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(216).

5) Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ):

Uykusuzluk Şiddet İndeksi (ISI), kişinin son 2 hafta içinde algılanan uykusuzluğun şiddetini ölçen öz bildirim anketidir. Uykuya başlama, uykuyu sürdürme, sabah erken uyanma, uyku memnuniyetsizliği, uykunun günlük aktivitelere müdahalesi, uyku problemlerinin başkaları tarafından fark edilebilirliği ve uyku problemlerinden kaynaklanan sıkıntıyı değerlendiren 7 sorudan oluşmaktadır. Her madde 0'dan 4'e kadar 5'li Likert skalası üzerinde puanlanır ve 0 ile 28 arasında bir toplam puan elde edilir. Yüksek puanlar, uykusuzluk şiddeti algısının daha yüksek olduğunu gösterir. Sağlıklı bireylerde (n=145 Cronbach's alpha=0.74) ve kronik hastalığı olanlarda (n=1634, Cronbach's alpha=0.90) güvenilirlik ve geçerlilik sağlanmıştır(217). Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Boysan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(218).

6) Global Değerlendirme Ölçeği (GAS):

GAS, bir klinisyen tarafından yapılan genel işlevselliğin (psikolojik, sosyal ve mesleki) bileşik bir derecelendirmesidir(219). DSM-IV'ün Eksen V'ini oluşturur ve 1 (“kendine veya başkalarına ciddi şekilde zarar vermenin sürekli tehlikesi”) ile 100 (“üstün işlevsellik”) arasında değişir. Ölçekte 10 işlevsellik aralığı olmasına rağmen ara değerler de verilebilir. Ölçekten alınan yüksek puanlar işlevselliğin yüksek olduğuna işaret eder.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiki analizi için IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Mac OS, Version 23.0 software (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, ortanca, en düşük ve en yüksek değerler, yüzdelik oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı analizler yapıldıktan sonra gruplar arası karşılaştırmalar için normal dağılıma uyan değişkenlerde Student t-testi ve tek yönlü varyans analizi (Oneway ANOVA), normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi uygulandı. Parametrik değişkenlerin korelasyonu için Pearson testi, parametrik olmayan değişkenlerin korelasyonu

için Spearman testi kullanıldı. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda uyku kalitesine etkileri ngren bağımsız değişkenleri saptamak için lineer regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1.Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması

Hastaların sosyodemografik verilerinin gruplar arası değerlendirilmesi Tablo 2’de yapılmıştır. Hastaların mevcut ilaç rejimine göre gruplandırıldığında, 44 yalnızca duygudurum dengeleyici, 21’i yalnızca antipsikotik ve 48 duygudurum dengeleyici ile antipsikotiği kombine kullanmaktaydı. Çalışmaya katılan toplam 113 hastanın yaş ortalaması 43.41 ± 11.39 (min-max: 17-68) olmak üzere, yalnızca duygudurum dengeleyici kullanımı olan hastaların yaş ortalaması 46.84 ± 10.88 , duygudurum dengeleyici ile birlikte antipsikotik kullanımı olanların yaş ortalaması 42.54 ± 10.72 , yalnızca antipsikotik kullanımı olanların yaş ortalaması 38.23 ± 12.09 olarak saptanmıştır ve yalnızca duygudurum dengeleyici kullananların yaşları yalnızca antipsikotik kullanan gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0.037$). Tüm hastaların eğitim düzeyi ortalaması 10.93 ± 4.31 yıl (min-max:0-18) olarak saptanmıştır. Eğitim düzeyi ortalaması yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan grupta 11.5 ± 4.31 yıl, duygudurum dengeleyici ve antipsikotik birlikte kullanan grupta 9.79 ± 4.28 yıl, yalnızca antipsikotik kullanan grupta 12.38 ± 3.89 yıldır. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullananlar($p=0.012$) ve yalnızca antipsikotik kullananların($p=0.006$) eğitim düzeyi duygudurum dengeleyici ile antipsikotik birlikte kullanan gruba göre anlamlı olarak yüksektir. Tüm hastaların beden kitle indeksi ortalaması 29.24 ± 5.10 (min-max 19.53-44.96) olup yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan grupta 28.67 ± 4.55 , duygudurum dengeleyici ve antipsikotik birlikte kullanan grupta 29.94 ± 5.79 , yalnızca antipsikotik kullanan grupta ise 28.80 ± 4.48 ’dir. Grupların beden kitle indeksleri arasında anlamlı fark yoktur ($df=2$, $p=0.454$).

Hastaların cinsiyet oranlarına bakıldığında 42(%37,2)’si erkek, 71(%62,8)’i kadındır. Hasta gruplarının cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2=0.306$, $p=0.858$). Hastaların medeni durumları evli değil/evli olarak incelenmiştir ve evli olmama durumu duygudurum dengeleyici ve antipsikotik kombine grupta, yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. ($\chi^2=8.079$, $p=0.018$). Hastalar çalışma durumları düzenli çalışma ve çalışmama-düzensiz çalışma şeklinde iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullananlar, duygudurum ile birlikte antipsikotik kullananlar ve yalnızca antipsikotik kullananlar arasında çalışma durumu kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2=3.590$, $p=0.166$). Sigara kullanımlarına göre hastalar; sigara kullanımı var/yok olarak değerlendirildi. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan grup, duygudurum dengeleyici ve antipsikotik birlikte kullanan grup ve yalnızca antipsikotik kullanan grup incelendiğinde sigara kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=0.524$,

p=0.770). Tüm hastaların 58 (%51.3)'i sigara kullanmaktadır. Tüm hastaların %94,7'si alkol ve %98,2'si madde kullanmamaktadır. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan, duygudurum dengeleyici ile antipsikotik birlikte kullanan ve yalnızca antipsikotik kullanan hasta grupları değerlendirildiğinde hayatlarının herhangi bir döneminde alkol ($\chi^2=0.336$, p=0.845) ve madde ($\chi^2=0.629$, p=0.791) kullanımı açısından aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm hastaların %28.3'ünün hayatların da en az bir kez intihar girişim öyküsü vardır. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan, duygudurum dengeleyici ile antipsikotik birlikte kullanan ve yalnızca antipsikotik kullanan hasta grupları incelendiğinde intihar girişimi öyküsü açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($\chi^2=2.319$, p=0.314). Tüm hastaların %29.2'sinin olumsuz yaşantı öyküsü vardır ve 3 hasta grubu eşleştirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=0.776$, p=0.678). Yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan, duygudurum dengeleyici ile antipsikotik birlikte kullanan ve yalnızca antipsikotik kullanan hasta grupları arasında kendine zarar verici davranış öyküsü açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=1.943$, p=0.379). Hastaların %37,2'sinin ailesinde bipolar hastalık öyküsü bulunmaktadır. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan, duygudurum dengeleyici ile antipsikotik birlikte kullanan ve yalnızca antipsikotik kullanan hasta grupları incelendiğinde ailede bipolar hastalık öyküsü açısından arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($\chi^2=0.950$, p=0.622).

Tablo 1: Sosyodemografik ve özgeçmiş verilerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

		Tüm Hastalar (N=113)			df	p ¹	p ²	p ³	p ⁴
		DD (n=44)	DD+AP (n=48)	AP (n=21)					
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS					
^a Yaş (Aralık 18-65)		46.84±10.88	42.54±10.72	38.23±12.09	2	.012	.154	.011	.300
^b Eğitim (Aralık 0-18 yıl)		11.5±4.31	9.79±4.28	12.38±3.89	2	.029	.012	.167	.006
^a Beden Kitle İndeksi		28.67±4.55	29.94±5.79	28.80±4.48	2	.454	.464	.995	.673
		n (%)	n (%)	n (%)	χ ²	df	p	Post-hoc	
Cinsiyet					.306	.2	.858		
	Erkek	15 (34.1)	19 (39.6)	8 (38.1)					
	Kadın	29 (65.9)	29 (60.4)	13 (61.9)					
Medeni durum					8.079	.2	.018	DD+AP>DD	
	Evli Değil	13 (29.5)	28 (58.3)	11 (52.4)					
	Evli	31 (70.5)	20 (41.7)	10 (47.6)					
Çalışma durumu					3.590	2	.166		
	Düzensiz/çalışmıyor	28 (63.6)	36 (75)	11 (52.4)					
	Düzenli	16 (36.4)	12 (25)	10 (47.6)					
Sigara Kullanımı					.524	2	.770		
	Yok	23 (52.3)	23 (47.9)	9 (42.9)					
	Var	21 (47.7)	25 (52.1)	12 (57.1)					
Alkol Kullanımı					.336	2	.845		
	Yok	41 (93.2)	46 (95.8)	20 (95.2)					
	Var	3 (6.8)	2 (4.7)	1 (4.8)					
Madde Kullanımı					.629	.469	.791		
	Yok	43 (97.7)	47 (97.9)	21 (100)					
	Var	1 (2.3)	1 (2.1)	0 (0)					
İntihar Öyküsü					2.319	2	.314		
	Yok	33 (75)	31 (64.6)	17 (81)					
	Var	11 (25)	17 (34.4)	4 (19)					
Self-mutilasyon					1.943	2	.379		
	Yok	43 (97.7)	44 (91.7)	19 (90.5)					
	Var	1 (2.3)	4 (8.3)	2 (9.5)					
Olumsuz Yaşantı Öyküsü					.776	2	.678		
	Yok	33 (75)	32 (66.7)	15 (71.4)					
	Var	11 (25)	16 (33.3)	6 (28.6)					
Ailede Bipolar Hastalık Öyküsü					.950	2	.622		
	Yok	30 (68.2)	29 (60.4)	12 (62.8)					
	Var	14 (31.8)	19 (39.6)	9 (37.2)					

Not: p¹: Duygudurum Dengeleyici, Duygudurum Dengeleyici+Antipsikotik ve Antipsikotik kullananlar, p²: Duygudurum Dengeleyici ve Duygudurum Dengeleyici+Antipsikotik, p³: Duygudurum Dengeleyici ve Antipsikotik, p⁴: Duygudurum Dengeleyici+Antipsikotik ve Antipsikotik, p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı (koyu değerler).

Kısaltmalar: χ²: Ki-kare, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, DD, Duygudurum dengeleyiciler; AP, Antipsikotikler.

^aANOVA ve post-hoc test olarak Tukey-HSD'ten yararlanıldı.

^bKruskal-Wallis ve post-hoc test olarak Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır.

4.2.Klinik Özelliklerin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

Hastaların klinik özelliklerinin gruplar arası değerlendirilmesi Tablo 3'te yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastaların hastalık süresi ortalaması 18.75 ± 9.31 yıl (min-max: 1-47) olmak üzere, yalnızca duygudurum dengeleyici kullanımı olan hastaların hastalık süresi ortalaması 20.43 ± 9.73 yıl, duygudurum dengeleyici ile birlikte antipsikotik kullanımı olanların hastalık süresi ortalaması 19.12 ± 8.79 , yalnızca antipsikotik kullanımı olanların hastalık süresi ortalaması 14.38 ± 8.57 olarak saptanmıştır. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullananların hastalık süresi yalnızca antipsikotik kullanan gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0.037$). Yalnızca duygudurum dengeleyici kullanımı olan hastaların toplam atak sayısı ortalaması 7 ± 5.33 , duygudurum dengeleyici ile birlikte antipsikotik kullanımı olanların toplam atak sayısı ortalaması 8.33 ± 5.49 , yalnızca antipsikotik kullanımı olanların toplam atak sayısı ortalaması 5.61 ± 3.47 olarak saptanmıştır. Gruplar arası kıyaslamada anlamlı farklılık bulunmamıştır ($df=2$, $p=0.172$). Tüm hastaların depresif atak sayısı ortalaması 3.47 ± 3.60 (min-max: 0-15)'tir ve üç hasta grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($df=2$, $p=0.741$). Tüm hastaların ilk atak sonrası tedavisiz geçen süreleri ortalaması 5.15 ± 12.55 aydır. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullanımı olan hastaların ilk atak sonrası tedavisiz geçen süreleri ortalaması 3.97 ± 9.12 ay, duygudurum dengeleyici ile birlikte antipsikotik kullanımı olanların ilk atak sonrası tedavisiz geçen süreleri ortalaması 4.33 ± 10.34 ay, yalnızca antipsikotik kullanımı olanların ilk atak sonrası tedavisiz geçen süreleri ortalaması 11.57 ± 19.91 aydır. Yalnızca antipsikotik kullanan grubun tedavisiz ilk atak süresi yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan ($p=0.000$) ve duygudurum dengeleyici ile antipsikotik kombine kullanan ($p=0.011$) gruptan anlamlı yüksek saptanmıştır. Tüm hastaların ilk atak yaşları ortalama 25.90 ± 17.60 yıldır ve üç grubun ilk atak yaşları kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($df=22$, $p=0.254$). Kullanılan tedavi klorpromazin eşdeğer dozu (mg/gün) tüm hastalarda ortalama 316.18 ± 193.98 (min-max: 100-1000) olarak saptanmıştır. Duygudurum dengeleyici ile antipsikotik kombine kullananların günlük tedavilerinde klorpromazin eşdeğer doz kullanımı ortalama 324 ± 204 mg/gün, yalnızca antipsikotik kullananların 297 ± 171 mg/gündür ve günlük tedavi dozu iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($df=2$, $p=0.621$). Uykusuzluk şiddet ölçeği toplam puanı; yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan, duygudurum dengeleyici ile birlikte antipsikotik kullanan, yalnızca antipsikotik kullanan gruplar arasında karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır ($df=2$, $p=.510$). Tüm hastaların global değerlendirme ölçeği puanları ortalaması 75.62 ± 13.21 'dir. Duygudurum dengeleyici ile antipsikotik kombine kullanan grubun GAS

puanı yalnızca antipsikotik($p=0.022$) ve yalnız duygudurum dengeleyici($p=0.000$) kullanan hastaların GAS puanlarından anlamlı olarak daha düşüktür.

Tüm hastaların %28.3'ünün EKT öyküsü vardır. Duygudurum dengeleyici ile antipsikotik kombine kullanan grup yalnızca antipsikotik kullanan gruptan anlamlı derecede fazla EKT öyküsü bulunmuştur ($\chi^2=8.545$, $p=0.014$). Hastalar ilk atak türü mani ve depresyon şeklinde iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullananlar, duygudurum ile antipsikotik birlikte kullananlar ve yalnızca antipsikotik kullananlar ilk atak türü açısından kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2=0.023$, $p=0.989$). Tüm hastaların %77'sinde ataklarında psikotik özellik vardır ve üç hasta grubu eşleştirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=0.776$, $p=0.678$). Hastalar ilk atak türü mani ve depresyon şeklinde iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullananlar, duygudurum ile antipsikotik birlikte kullananlar ve yalnızca antipsikotik kullananlar ilk atak türü açısından kıyaslandığında anlamlı fark yoktur ($\chi^2=3.203$, $p=0.072$). DSM 5'e göre 82(%72.6) hastada bipolar bozukluk tip 1 tanısı ve 31(%27.4) hastada bipolar bozukluk tip 2 tanısı vardır. Yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan, duygudurum dengeleyici antipsikotik kombine kullanan ve yalnızca antipsikotik kullanan grup eşleştirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=2.348$, $p=0.309$).

Tablo 3: Klinik özelliklerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	Tüm Hastalar (N=113)			df	p ¹	p ²	p ³	p ⁴
	DD (n=45)	DD+AP (n=48)	AP (n=20)					
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS					
^a Toplam Hastalık Süresi (yıl)	20.43±9.73	19.12±8.79	14.38±8.57	2	.045	.773	.037	.121
^b Toplam Atak Sayısı	7±5.33	8.33±5.49	5.61±3.47	2	.172	.062	.162	.028
^b Depresif Atak Sayısı	3.70±3.98	3.64±3.70	2.61±2.31	2	.741	.298	.168	.154
^b Tedavisiz İlk Atak Sonrası Süre (Ay)	3.97±9.12	4.33±10.34	11.57±19.91	2	0.007	.085	.000	.011
^b İlk Atak Yaşı	26.54±8.97	26.68±25.04	22.76±8.69	2	.254	.055	.051	.298
^c Klorpromazin Eş Değer Doz	-----	324±204	297±171	66	-----	-----	-----	.621
^b UŞİ	4.65±4.89	5.22±4.54	4.33±4.85	2	.510	.111	.320	.108
^b GAS	80.45±12.65	70.66±11.81	76.85±13.92	2	.001	.000	.107	.022
^a PUKİ Toplam	7.02±4.25	7.87±3.15	6.61±3.87	2	.361	.523	.913	.410
	n (%)	n (%)	n (%)	χ ²	df	p	Post-hoc	
EKT Öyküsü				8.545	2	.014	DD+AP>AP	
	Yok	34 (77.3)	28 (58.3)					
	Var	10 (22.7)	20 (41.7)					
İlk Atak Türü				.023	.2	.989		
	Mani	25 (56.8)	28 (58.3)					
	Depresyon	19 (43.2)	20 (41.7)					
Ataklarda Psikotik Özellik				3.203	2	.202		
	Yok	30 (68.2)	40 (83.3)					
	Var	14 (31.8)	8 (16.7)					
Tanı				2.348	2	.309		
	Bipolar Tip 1	31 (70.5)	38 (79.2)					
	Bipolar Tip 2	143(29.5)	10 (20.8)					

Not: p¹: Duygudurum Dengeleyici, Duygudurum Dengeleyici+Antipsikotik ve Antipsikotik kullananlar, p²: Duygudurum Dengeleyici ve Duygudurum Dengeleyici+Antipsikotik, p³: Duygudurum Dengeleyici ve Antipsikotik, p⁴: Duygudurum Dengeleyici+Antipsikotik ve Antipsikotik, p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı (koyu değerler).

Kısaltmalar: χ²: Ki-kare, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, DD: Duygudurum dengeleyiciler, AP: Antipsikotikler, GAS: Global Değerlendirme Ölçeği, UŞİ: Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi.

^aANOVA ve post-hoc test olarak Tukey-HSD'ten yararlanıldı.

^bKruskal-Wallis ve post-hoc test olarak Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testinden yararlanıldı.

^cStudent's t-testten yararlanıldı.

4.3.Hastaların İlaç Kullanımlarına Ait Özellikler

Tüm hastaların 44'ü yalnızca duygudurum dengeleyici, 48'i duygudurum dengeleyici antipsikotik kombine ve 21 yalnızca antipsikotik kullanmaktadır. Tüm hastaların %43.4(49)'ünde lityum, %34.5(39)'inde valproat sürdürüm tedavisinde tercih edilmiştir. Duygudurum dengeleyici ile antipsikotik kombine grupta valproat kullanımı yalnızca duygudurum dengeleyici grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($\chi^2=8.686$, $p=0.034$). Lityum ve valproat kullanan gruplar karşılaştırıldığında da PUKİ toplam puanı ($p= 0.124$), UŞİ toplam puanı($p=0.051$) arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Lityum kullanan grupta GAS puanı valproat kullanan gruba göre anlamlı yüksektir($p=0.026$). 2 hastada karbamazepin ve 2 hastada lamotrijin sürdürüm tedavisinde tercih edilmiştir.

Tüm hastaların %17.7'si ketiapin, %9.7'si olanzapin, %22.1'i aripiprazol, %3.5'u paliperidon, %3.5'u risperidon, %1.8'i klozapin, %1.8'i haloperidol ve %0.9'u amisülpirid kullanmaktadır. Her ne kadar aripiprazolün sürdürüm tedavisinde yeri olmasa da yalnızca antipsikotik kullanan grubun yarısından fazlasında tercih edilmiştir. Yalnızca antipsikotik kullanan ve duygudurum dengeleyici antipsikotik kombine kullananlar antipsikotik türü açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=7.401$, $p=0.388$).

Tablo 4: Hastaların ilaç kullanımlarına ait özellikler

	Duygudurum Dengeleyici (n=44)	Duygudurum Dengeleyici + Antipsikotik (n=48)	χ^2	df	p
	n (yüzde)	n (yüzde)			
Duygudurum Dengeleyici Tipi			8.686	3	0,034
Lityum	27 _a (61.4)	22 _a (45.8)			
Valproat	13 _a (29.5)	26 _b (54.2)			
Karbamazepin	2 _a (4.5)	0 _a (0)			
Lamotrijin	2 _a (4.5)	0 _a (0)			
	Duygudurum Dengeleyici + Antipsikotik (n=48)	Antipsikotik (n=21)			
	n (yüzde)	n (yüzde)	χ^2	df	p
Antipsikotik Tipi			7.401	7	0,388
Ketiapin	14 (29.2)	6 (28.6)			
Olanzapin	8 (16.7)	3 (14.3)			
Aripiprazol	14 (29.2)	11 (52.4)			
Paliperidon	4(8.3)	0 (0)			
Risperdion	4 (8.3)	0 (0)			
Klozapin	1 (2.1)	1 (4.8)			
Amisülpirid	1 (2.1)	0 (0)			
Haloperidol	2 (4.2)	0 (0)			
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, χ^2 : Ki-kare.					

4.4.Tedavi Modalitesine Göre Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan tüm hastaların ilaç tercihinine göre uyku kalitelerinin karşılaştırılması Tablo 5’da gösterilmiştir. Öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu ve gündüz işlev bozukluğu açısından; yalnızca duygudurum dengeleyici kullanımı olan hastalar, duygudurum dengeleyici ile birlikte antipsikotik kullanımı olanların hastalar, yalnızca antipsikotik kullanımı olanların hastalar karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı fark belirlenmemiştir($p>0.05$). Uyku ilacı kullanımı her üç grup hasta karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ve duygudurum dengeleyici ile antipsikotik kombine kullananlarda uyku ilacı kullanımı yalnızca duygudurum dengeleyici kullananlardan anlamlı yüksektir ($F=1.029$, $p=0.033$). Çalışmaya katılan tüm hastaların pittsburgh uyku kalitesi indeksi toplam puan ortalaması 7.30 ± 3.75 (min-max: 1-47) olmak üzere, yalnızca duygudurum dengeleyici kullanımı olan hastaların PUKİ ortalaması 7.02 ± 4.25 , duygudurum dengeleyici ile birlikte antipsikotik kullanımı olanların PUKİ ortalaması 7.87 ± 3.15 , yalnızca antipsikotik kullanımı olanların PUKİ ortalaması 6.61 ± 3.87 olarak saptanmıştır. Üç grup arasında anlamlı fark yoktur ($F=1.029$, $p=0.361$). Ayrıca tüm hastaların 75(%66,4)’inin PUKİ toplam puanı >5 ’tür.

Tüm hastaların 92’sinin tedavisinde duygudurum dengeleyici kullanımı mevcuttur. Duygudurum dengeleyici kullanımı olan ve olmayan grubun uyku kalitesi kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır ($F=0.207$, $p=0.352$). Hastaların 69’unun tedavisinde antipsikotik kullanımı vardır. Tedavisinde antipsikotik ilaç kullanımı olan ve olmayan hasta grupları uyku kalitesi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($F=4.345$, $p=0.519$).

Tablo 5: Tedavi Modalitesine Göre Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi

	DD (n=44)	DD+AP (n=48)	AP (n=21)		
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	F	p
^aPUKİ Alt Ölçekleri					
Öznel Uyku Kalitesi	1.02±0.96	0.83±0.55	0.85±0.47	1.230	.296
Uyku Latansı	1.47±1.19	1.81±1.17	1.23±0.83	2.164	.120
Uyku Süresi	0.43±0.75	0.33±0.72	0.38±0.86	.190	.827
Alışılmış Uyku Etkinliği	0.59±0.75	0.66±0.75	0.38±0.66	1.092	.339
Uyku Bozukluğu	1.45±0.69	1.35±0.78	1.23±0.62	.659	.519
Uyku İlacı Kullanımı	1.22±1.46	2±1.42	1.85±1.42	1.029	.033(DD+AP>DD)
Gündüz İşlev Bozukluğu	0.81±0.97	0.87±1.23	0.66±0.91	.272	.762
PUKİ Toplam	7.02±4.25	7.87±3.15	6.61±3.87	1.029	.361
^bDuygudurum Dengeleyici Kullanımı					
	Yok (n=21)	Var (n=92)		F	p
	Ort.±SS	Ort.±SS			
PUKİ Toplam	6.61±3.87	7.46±3.72		.207	.352
^bAntipsikotik Kullanımı					
	Yok (n=44)	Var (n=69)		F	p
	Ort.±SS	Ort.±SS			
PUKİ Toplam	7.02±4.25	7.49±3.41		4.345	.519
PUKİ Toplam Kesme Puanı					
	>5 n (yüzde)	≤5 n (yüzde)			
	75 (%66.4)	38(%33.6)			

Not: p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı (koyu değerler).

Kısaltmalar: Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, DD: Duygudurum dengeleyiciler, AP: Antipsikotikler, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi.

^a ANOVA ve post-hoc test olarak Tukey-HSD'ten yararlanıldı.

^b Student's t-testten yararlanıldı.

4.5.Uyku Kalitesi ile Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özelliklerin İlişkisi

Tüm hastalar arasında yaş, eğitim düzeyi(yıl), BKİ, hastalık süresi(yıl), toplam atak sayısı, depresif atak sayısı, klorpromazin eşdeğer dozu; UŞİ, GAS VE PUKİ toplam puanları arasındaki ilişki Tablo 6'daki korelasyon çizelgesinde gösterilmiştir. Hastaların yaşı ile eğitim düzeyi ($r=-0.285$, $p<0.01$) arasında negatif korelasyon, hastalık süresi ($r= 0.692$, $p<0.01$) ve PUKİ toplam puanı ($r= 0.234$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Yaş ile BKİ, toplam atak sayısı, depresif atak sayısı, klorpromazin eşdeğer dozu, UŞİ ve GAS puanları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır($p>0.05$). Eğitim düzeyi BKİ ($r=-0.187$, $p<0.05$) ile negatif korelasyon ve hastalık süresi ($r= 0.282$, $p<0.01$) ile pozitif korelasyon gösterdi. BKİ ile hastalık süresi ($r= 0.222$, $p<0.05$), toplam atak sayısı ($r= 0.211$, $p<0.05$) ve PUKİ toplam puanı ($r= 0.190$, $p<0.05$) pozitif korelasyon göstermiştir. Hastalık süresi; toplam atak sayısı ($r= 0.443$, $p<0.01$), depresif atak sayısı ($r= 0.272$, $p<0.01$) ve UŞİ puanıyla ($r= 0.19$, $p<0.05$) pozitif koreledir. Hastalık süresi ile GAS ve PUKİ toplam puanları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Toplam atak sayısı ile depresif atak sayısı ($r= 0.767$, $p<0.01$), klorpromazin eşdeğer doz ($r= 0.233$, $p<0.01$), UŞİ puanı ($r= 0.292$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon vardır. Depresif atak sayısı ile UŞİ puanı koreledir ($r= 0.250$, $p<0.01$). Klorpromazin eşdeğer dozu GAS ile ters koreledir ($r=-0.215$, $p<0.05$). Klorpromazin eşdeğer dozu UŞİ ($r= 0.295$, $p<0.01$) ve PUKİ toplam ($r= 0.223$, $p<0.05$) puanlarıyla pozitif korelasyon göstermektedir. UŞİ, GAS ($r=-0.391$, $p<0.01$) ile negatif korele ve PUKİ toplam ($r= 0.743$, $p<0.01$) ile pozitif korele bulunmuştur. GAS ile PUKİ toplam negatif korelasyon göstermiştir ($r=-0.410$, $p<0.01$). Diğer korelasyon analizler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 6: Sosyodemografik veriler ve klinik özelliklerin korelasyon analizi

r	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Yaş	1									
2. Eğitim Düzeyi	-,285**	1								
3. BKİ	,147	-,187*	1							
4. Hastalık Süresi	,692**	-,282**	,222*	1						
5. Toplam Atak Sayısı	,178	-,069	,211*	,443**	1					
6. Depresif Atak Sayısı	,090	-,030	,105	,272**	,767**	1				
7. Klorpromazin Eşdeğer Doz	,026	-,061	-,054	,030	,233*	,019	1			
8. UŞİ	,181	-,104	,140	,191*	,292**	,250**	,295**	1		
9. GAS	-,070	,131	-,049	-,033	-,150	-,103	-,215*	-,391**	1	
10. PUKİ Toplam	,234*	-,128	,190*	,125	,111	,121	,223*	,743**	-,410**	1

r: Pearson korelasyon testi katsayısı (coefficient)

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı (two-tailed).

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı (two-tailed).

GAS: Global Değerlendirme Ölçeği, UŞİ: Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, BKİ: Beden Kitle İndeksi

4.6.Uyku Kalitesine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Bipolar bozukluklu hastalarda uyku kalitesi üzerine etkisi olduğu düşünülen faktörler multiple lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yaş, beden kitle indeksi, uykusuzluk şiddeti ölçeği, global değerlendirme ölçeği modelde uyku kalitesi üzerine etkisi değerlendirilen etmenler olarak belirlendi. Oluşturulan regresyon modeline göre ($\chi^2(38.050) = 230.779$, $p < 0.001$), uykusuzluk şiddet ölçeğinin ($B = 0.626$, $p < 0.001$) ve global değerlendirme ölçeğinin ($B = -0.156$, $p < 0.05$) uyku kalitesi üzerine anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır. Diğer bağımsız değişkenler ile, uyku kalitesi arasında, yordayıcılık açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p > 0.05$) saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Sosyodemografik ve klinik risk faktörlerinin uyku kalitesine etkisinin multiple lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi

		Unstandardized coefficients		Standardized coefficients		t	Sig.	[95% CI]
		B	S.E.	Beta				
PUKİ [†]	Constant	4.803	2,167			2.216	.029	[.507 - 9.099]
	Yaş	.031	.021	.093		1.458	.148	[-.011 - .072]
	BKİ	.057	.046	.077		1.220	.225	[-.035 - .072]
	UŞİ	.526	.055	.661		9.608	.000	[.418 - .635]
	GAS	-.040	.019	-.141		-2.089	.039	[-.078 - -.002]

[†]Doğrusal regresyondan elde edilen sonuçlar, model özeti; $\chi^2(38.050) = 230.779$, $df = 4$, $R^2 = 0.585$, $p < 0,001$
Modele giren değişkenler: Yaş, Beden Kitle İndeksi(BKİ), Global Değerlendirme Ölçeği(GAS), Uykusuzluk Şiddeti İndeksi(UŞİ),
Bağımlı değişken: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)
 $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya, DSM-5 tanı kriterlerine göre “Bipolar bozukluk” tanısı almış, son 3 aydır tedavi değişikliği olmayan ve remisyonda 44 tekli duygudurum dengeleyici kullanan, 48 tekli duygudurum dengeleyici ve tekli antipsikotik birlikte kullanan, 21 tekli antipsikotik kullanan 113 hasta dahil edilmiştir. Remisyon dönemindeki BB'li hastaların tedavisinde duygudurum dengeleyici ve/veya antipsikotik kullanımının hastaların; uyku kaliteleri, hastalık şiddeti ve işlevsellik düzeyindeki farklılaşmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Literatürü incelediğimiz uyku kalitesinin değerlendirildiği pek çok çalışma olmasına rağmen bizim çalışmamızda olduğu gibi remisyon dönemindeki BB hastalarında tedavi modalitesiyle uyku kalitesi ilişkisini doğrudan inceleyen çalışmaya rastlamadık.

Uyku bozukluğu bipolar bozukluk spektrumunda karakteristiktir. Hatta STEP-BD çalışmasında en iyi uygulama olarak değerlendirilen duygudurum dengeleyici ile tedavi edilen bireylerin %66'sının önemli uyku bozukluğu yaşadığı gösterilmiştir(220). Uyku bozukluğunun hastalığın seyri, semptom yükü ve işlevselliği dahil pek çok durum üzerine zararlı etkileri vardır (172). Uyku bozukluğu; uyku kalitesini, zamanlamasını veya süresini etkileyen koşulları ifade eder. Çalışmamızda bipolar bozukluğu olan hastaların uyku kalitesini PUKİ'ye göre değerlendirdik. Tüm hastaların %66.4'ünün uyku kalitesini kötü olarak saptadık. Keskin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uyku kalitesi PUKİ ile değerlendirildiğinde %56.5'inin kötü olduğu bildirilmiştir(14). Ayrıca ilaç kullanım özelliklerine bağlı yaptığımız üçlü gruplama da uyku kaliteleri arasında anlamlı fark saptamadık. Aslında uyku kalitesi; uyku süresi, uyku etkinliği, uyanma sayısı vb. pek çok uyku özelliğini içerir. PUKİ alt ölçekleri bunları değerlendirmek için tasarlanmıştır. Çalışmamızda ilaç kullanım özelliklerine göre ayarlanmış üç grup arasında PUKİ alt ölçeklerinden yalnızca uyku ilacı kullanım açısından istatistiksel anlamlı fark saptadık. Duygudurum dengeleyici ile antipsikotik kombine kullanan grup tekli duygudurum dengeleyici kullanan gruptan istatistiksel anlamlı yüksekti. Bu durum antipsikotiklerin hipnotik özelliklerinden yararlanılmasıyla açıklanabilir. Tüm bunların yanında duygudurum dengeleyici ve antipsikotik kullanılıp kullanmama açısından ikili gruplara ayırarak hastaların uyku kalitelerini değerlendirdik. Hem antipsikotik hem de duygudurum dengeleyici kullanıp kullanmamanın uyku kalitesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği gördük. Keskin ve arkadaşları tek başına duygudurum dengeleyici kullanan hastaların, duygudurum dengeleyici artı antipsikotik kullananlara benzer düzeyde uyku bozukluğu olduğunu göstermişlerdir(14). Bulgularımız literatür ile uyumluydu.

Uyku kalitesi ileri yaş, yüksek BKİ, ilaç, tıbbi ve psikiyatrik komorbidite, stres vb. çok çeşitli durumla ilişkilendirilmiştir(221). Çalışmamızda yaş ve BKİ artışı literatürle uyumlu olarak kötü uyku kalitesiyle ilişkiliydi. Ayrıca hastalığın tedavisinde kullanılan duygudurum dengeleyici, antipsikotikler ve antidepresanlar da uyku kalitesini değiştirebilirler(222). Hatta Yetkin ve arkadaşları antipsikotiklerin uyku kalitesini bozabileceğini bildirmişlerdir(223). Bizde mevcut verilerle uyumlu bir şekilde antipsikotik kullanım dozu ile uyku kalitesinde kötüleşme arasında pozitif korelasyon bulduk.

Çalışmamızda PUKİ toplam puanı ile UŞİ puanı arasında pozitif korelasyon vardı. Uyku kalitesinde kötüleşmenin bir göstergesi olan uykusuzlukla kurulan bu ilişki beklenen bir durumdur. Ayrıca çalışmamızda uykusuzluğun hastalık süresiyle zayıf düzeyde; toplam atak sayısı, depresif atak sayısı, antipsikotik dozu ile yüksek düzeyde anlamlı ilişkisi vardı. Bir çalışmada uykusuzluğu olan bipolar hastaların daha erken başlangıç yaşı, daha fazla atak ve daha uzun hastalık süresi gösterdiği bildirildi(224). Uyku bozuklukları ataklar sonrasında en son düzelen ya da düzelmeyip kalıcı olan bir semptomdur(225). Bipolar bozukluk ilerleyici doğası göz önüne alındığında atak sayısı ve hastalık süresi ile uykusuzluk arasındaki ilişki hastalık ilerledikçe etkilenen klinik durum ve nöronal yapılarla bağlantılı olabilir(60). Bunların yanında uykusuzluk şiddeti ile antipsikotik dozu arasında pozitif ilişkinin ilaçların tam bir iyilik hali sağlamak adına yüksek dozlarda(226) kullanılmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

GAS ölçeği, bir akıl hastalığının ne kadar ciddi olabileceğini değerlendirmek ve bir kişinin semptomlarının günlük yaşamını ne kadar etkilediğini ölçmek için kullanılır(219). Psikopatolojinin şiddetiyle bağlantılı olarak semptomların görülme sıklığı ve şiddeti artar(19). Bipolar bozukluğun temel semptomlarından birisi olan uyku bozukluğu da hastalık şiddetinden etkilenir(227). Kısa uyku süresi daha şiddetli semptomatoloji ile ilişkilendirilirken hem kısa hem de uzun uyku süresi BB'de daha kötü fonksiyon ve yaşam kalitesi ile ilişkilidir(227,228). Bu durumların sonucu olarak hastalık şiddetiyle bağlantılı olarak kullanılan antipsikotik dozu artacaktır(229). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak GAS puanı ne kadar yüksekle uyku kalitesinin o kadar iyi olduğunu gördük. Ayrıca klorpromazin eş değer dozu, uykusuzluk şiddet ölçeği ve pittsburgh uyku kalitesi indeksi ile global değerlendirme ölçeği arasında negatif bir korelasyon saptadık.

Hastaların klinik özelliklerinin uyku kalitesine etkisi multiple lineer regresyon analizi ile araştırıldığında uykusuzluk ve hastaların işlevselliğinde kötüleşmenin uyku kalitesinin bozuk

olma ihtimalini yordadığını saptadık. Ayrıca hastalar hangi ilaç gurubuyla remisyona girerse girsün uyku kaliteleri ilaç türünden bağımsız olarak birbirine benzerdi. Bizim amacımız uyku kalitesini artırmak için duygudurum dengeleyici ya da antipsikotik kullanmak yerine hastanın fonksiyonel iyileşmesine odaklanmak olmalıdır.

Araştırmamızı oluşturan hasta gruplarından; yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan hastalar, duygudurum dengeleyici antipsikotik kombine kullanan hastalar ve yalnızca antipsikotik kullanan hastaların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde cinsiyet açısından istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

Eğitim seviyeleri gruplar arasında değerlendirildiğinde duygudurum dengeleyici antipsikotik kombine kullanan grubun eğitim seviyeleri yalnızca antipsikotik kullanan ve yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan gruptan istatistiksel anlamlı düşüktür. Bipolar bozukluk hafıza ve yürütme işlevindeki bozulmalar da dahil olmak üzere kalıcı bilişsel bozukluklarla gider(99). Ayrıca bipolar bozuklukta iyileşme sağlanması bilişsel performanslar ve beyin morfolojisi üzerinde daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Bilişsel iyileşmeyi sağlamak, hastalığın ilerlemesini en aza indirmek, kalan semptomları azaltmak, işlevselliği ve yaşam kalitesini yeniden sağlamak için etkili bir idame tedavisine ihtiyaç vardır. Bu nedenle genellikle çoklu ilaç kullanımı monoterapiye yeteri kadar yanıt veremeyen hastalarda sık tercih edilmektedir(230). Ayrıca polifarmasinin bizzat kendisi bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Çoklu ilaç kullanımı sonrası ve/veya hastalığa yeterli yanıt alınamamasıyla ilişkili bilişsel bozulmalar göz önüne alındığında bu hasta gurubunda eğitim düzeyi düşüklüğü ve çoklu tedavi rejimi tercihi ilişkili olabilir.

Çalışmamızda yalnızca duygudurum dengeleyici kullananların yaşları yalnızca antipsikotik kullananlardan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Bipolar bozukluk idame tedavisinde duygudurum dengeleyici kullanımı 20. yüzyılın son çeyreğinde yaygınlaşmaya başlarken antipsikotiklerin kullanımı 21. yüzyılın başlarına denk gelmektedir(231). Ayrıca antipsikotikler hızlı titrasyonu ve akut dönemde ajitasyon sırasında sedasyon yapıcı yan etkilerinden faydalanılması rağmen uzun dönem özellikle metabolik yan etkileri de göz önüne alındığında bipolar bozukluk tedavisinde merkezi rolü olan lityum gibi duygudurum dengeleyicilerin uzun dönemde kullanımı rağbet görmeye devam etmektedir(102,232). Çalışmamızda ileri yaşta duygudurum dengeleyicilerin tercihinde hem hekimlerin alışkanlıklarının hem de hastalığın ilerleyen dönemlerinde yan etki riskinin görece düşük ve literatür desteğinin fazla olmasının katkısı olabilir.

Beden kitle indeksinin üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük. Ayrıca hastaların beden kitle indeksi ortalamaları obezite sınırına çok yakın ve üst sınırdaki şişmanlardı. Bulgularımız literatür ile uyumluydu(233). Lamotrijin dışındaki duygudurum dengeleyiciler ve antipsikotikler, özellikle de İKA'ların kilo alma riskini arttırdığı bilinmektedir(153). Ayrıca bipolar bozukluğun belirtileri de kilo alımına neden olabilir(98). Tüm bu durumlar göz önüne alındığında bipolar bozuklukta gerek hastalığın doğası gerekse farmakoterapi nedeniyle hastalar obezite açısından yüksek risk grubunu temsil etmektedir.

Bipolar bozuklukta hızlı bir sendromal iyileşme sağlanabilse de fonksiyonel iyileşmenin sağlanması daha zordur(234). Bu nedenle birçok hasta evlilikte başarısızlıklarda dâhil pek çok psikososyal, mesleki zorluk yaşar ve bu durumları düzeltebileceğine inanılarak polifarmasi çok sık tercih edilir(235). Ayrıca psikotropik ilaçlar yüksek oranda cinsel işlev bozukluğu ilişkilidir (236). Çalışmamızda kombine ilaç kullanan hastalar yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha fazla evli değildi. Bu durum gerek fonksiyonel iyileşme sağlamak için çoklu tedavi rejiminin tercih edilmesi gerekse hastalığın doğası ve ilaçların olası yan etkileriyle ilintili olabilir. Tüm bunların yanında şizofreni hastalarıyla karşılaştırıldığında, BB'li hastalar yüksek evlilik oranlarına sahiptir(237). Bir çalışmada bipolar bozukluklu hastaların %50'sinin evli olduğu bildirilmiştir(15). Bizim çalışma grubumuzdaki tüm hastaların yüzde 54'ü evliydi ve bu literatürle uyumluydu. Çalışmamızda gruplar arasında çalışma durumu açısından anlamlı farklılık yoktu ve tüm hastaların %54'si düzenli çalışıyordu. Bipolar bozukluğu olan kişilerde istihdam oranının %40-60 değişmektedir(238) ve verilerimiz literatürle uyumluydu.

Bipolar bozukluk, majör depresyon ve şizofreni arasında sigara içme prevalansını karşılaştıran bir çalışmada sigara içme oranı bipolar bozuklukta (%41,2) en yüksek tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda da tüm hastaların %51.3'ü mevcut bilgilerle uyumlu bir şekilde yüksek sigara kullanım oranlarını sahiplerdi(239). Psikiyatrik hastalıklar içinde komorbid alkol-madde kullanım bozukluklarının en fazla bulunduğu durum bipolar bozukluktur(240). Ayrıca alkol-madde kötüye kullanımının 10 kata kadar uyku bozukluğu görülme sıklığını artırdığı bilinmektedir(241). Bizim çalışmamızda %5.3 alkol ve %1.8 madde kullanım sıklığı literatür verileriyle uyuşmamaktaydı. Ancak uyku bozukluğunu direk etkileme ihtimali olan bu durumların sıklığının çalışmamızda az olması çalışmamızda verileri daha güvenilir kılabilir. Bu durumlara ek olarak alkol-madde kullanım sıklığı açısından üç hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Mevcut araştırmalar BB deneklerinin %20'ye kadarının yaşamlarını intiharla sonlandırdığını ve bunların %20-60'ının yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunduğunu bildirmektedir(242). Çalışmamızda tüm hastaların %28,3'ünün hayatların da en az bir kez intihar girişim öyküsü vardı ve bu bulgu literatürle uyumluydu. Ancak üç grup arasında intihar girişim öyküsü açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Self-mutilasyonun bipolar bozuklukla güçlü bir ilişkisi bildirilmesine rağmen çalışmamızda ki hastaların yalnızca %6'sının self-mutilasyon öyküsü vardı(243). Ayrıca gruplar arasında self-mutilasyon açısından anlamlı fark yoktu. Bipolar bozukta olumsuz yaşantıya maruz kalma prevalansı genellikle yeterince bildirilmemiş olmasına rağmen %25-50 arasında olması muhtemeldir(244). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda tüm hastaların %29,2'sinin olumsuz yaşantı öyküsü vardı. Bipolar bozukluk, psikiyatrik hastalıklar arasında en yüksek kalıtım oranına sahip olanlardandır(245). Bipolar bozukluğu olan hastaların birinci derece akrabalarında prevalans riski normal topluma göre yaklaşık 10 kat artmış olup, prevalans oranı kardeşlerde %5-10, çift yumurta ikizlerinde %10 ve monozigotik ikizlerde %50'nin üzerindedir(246). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %37,2'sinin ailesinde bipolar hastalık öyküsü bulunmaktaydı.

Bipolar bozukluk idame tedavisinde yaygın olarak duygudurum dengeleyici tek başına ya da bir antipsikotik ile kombinasyon halinde kullanılır(131). Duygudurum dengeleyiciler ötimik dönemde öncelikli tedavi olarak değerlendirilmesine rağmen antipsikotikler monoterapi olarak son dönemde onay almaya başlamışlardır. Ayrıca duygudurum dengeleyici ve antipsikotikler, yüksek oranda yan etki ile ilişkili olmasına rağmen uzun dönem kullanımda antipsikotikler spesifik olarak psikişik yan etkilerle ilişkilendirilirken, duygudurum dengeleyiciler spesifik olarak nörolojik yan etkilerle ilişkilendirilmiştir(247). Uzman psikiyatristlerin psikişik yan etkileri daha hızlı tanıyıp ilaç değişikliğine gitmeleri daha olasıdır. Bizim çalışmamızda yalnızca duygudurum dengeleyici kullananların hastalık süresi yalnızca antipsikotik kullananlara göre anlamlı daha yüksekti. Hastalık süresi ilerledikçe tercihin duygudurum dengeleyiciden yana olmasında gerek uzun dönemde duygudurum dengeleyicinin birinci basamak tedavi olarak değerlendirilmesi gerekse uzun dönem kullanımda ilaçların yan etki profili etkili olmuş olabilir.

Bipolar bozuklukta hastalığın seyrini sıklıkla psikotik özellikler, depresif semptomlar varlığı, atak sayısı fazlalığı, erken hastalık yaşı, erkek olmak ve komorbid durumların varlığı olumsuz etkiler(248,249). Ayrıca bipolar bozukluk tip 2, bipolar bozukluk tip 1'in hafif bir formu değil, ayrı bir tanıdır. Bipolar bozukluk tip 1'de hastaların manik dönemleri şiddetli ve

tehlikeli olabilirken, bipolar bozukluk tip 2'si olan kişiler daha uzun süre depresyonda kalabilirler ve bu da önemli sonuçlarla birlikte önemli bozulmalara neden olabilir(248). Sonuçta bipolar bozukluğun prognozu, hastalığın bireysel seyrine bağlıdır(249). Bizim çalışmamızda tüm gruplara bakıldığında cinsiyet, toplam atak sayısı, depresif atak sayısı, ilk atak yaşı, ilk atakların türü, ataklara psikotik özelliklerin eşlik etme durumu ve bipolar hastalık tipi istatistiksel anlamlı saptanmadı. Bu durum çalışma gruplarımızın hastalık şiddeti, klinik özellikleri ve prognozlarının birbiriyle benzer özellikler gösterdiğini düşündürmektedir.

Bipolar bozukluk tanısından önce genellikle depresyonun ilk tanısı konur ve bu da BB'nin doğru tanı ve tedavisinde gecikmeye neden olur(250). Bir çalışmada bipolar bozukluk tanısı almak için geçen süreyi 8,74 yıl olarak bildirildi(250). Bizim çalışmamızda hastaların ilk atak sonrası tedavisiz geçen süreleri ortalaması 5.15 ± 12.55 aydı ve yalnızca antipsikotik kullanan grubun ilk atak sonrası tedavisiz geçen süresi diğer iki gruptan istatistiksel anlamlı daha yüksekti. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin literatürle uyumlu değildi. Bu durum çalışmamızda bipolar bozukluk tanısı konması için geçen sürenin değil de ilk atak sonrası tedavi alımına kadar ki sürenin değerlendirilmesiyle bağlantılı olabilir. Ayrıca duygudurum dengeleyici kullanan grupların yalnızca antipsikotik kullanan gruptan daha kısa sürede tedavi almış olması hastaların ilk atak şiddetiyle ilişkili olabilir.

Bipolar bozuklukta tedaviye yanıtızsızlık oranının yüksek olması nedeniyle polifarmasinin kullanımı yıllar içinde çarpıcı biçimde artmıştır(251). Ancak farmakoterapinin sınırlamaları, BB'de EKT'nin rolünün daha iyi tanımlanmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Çünkü EKT, BB için terapötik silahlar arasında benzersiz bir yere sahiptir; şiddetli depresif, manik ve karma ataklarda, intihar eğilimi yüksek hastalarda, katatoni ile başvuran hastalarda ve ilaca dirençli hastalığı olanlarda akut bir tedavi olarak yararlı olduğu gösterilmiştir(252,253). Çalışmamızda kombine ilaç kullanımı olan hastaların EKT öyküsü varlığı yalnızca antipsikotik kullananlardan istatistiksel olarak ve yalnızca duygudurum dengeleyici kullanan hastalardan sayıca fazlaydı. Kombine ilaç kullanan grupta tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle hem polifarmasi hem de EKT bir tedavi aracı olarak tercih edilmiş olabilir.

Onlarca yıldan beri, lityum ve valproat bipolar bozukluğu tedavi etmek için farmakolojik temel taşı olmaya devam ediyor. BB tedavisinde lityum kullanımının etkinliğini destekleyen geniş kanıtlara rağmen, çalışmalar bu farmakolojik aracın kullanımının lityuma en yaygın alternatif olan valproat lehine giderek azaldığını göstermektedir(254). Çalışmamızda tüm hastaların %43,4(49)'ünde lityum, %34,5(39)'inde valproat sürdürüm tedavisinde tercih

edilmiştir ve bu literatürle uyumluydu. Ayrıca bir çalışmada valproat ile monoterapiye göre kombinasyon tedavisinin nüksü önleme olasılığının daha yüksek olduğu bildirildi(255). Çalışmamızda valproat kombine kullanımı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Tüm bunların yanında antipsikotik tercihi ve klorpromazin eş değer dozu açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Klorpromazin eşdeğer dozu toplam atak sayısı ile koreleydi. Ayrıca beden kitle indeksiyle eğitim düzeyi arasında negatif; toplam atak sayısı ve hastalık süresiyle pozitif korelasyon saptadık.

Özetle çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan en önemlisi; bipolar bozukluğu olan hastalarda uyku kalitesinin pek çok durumla ilişkisi olsa da hastalık psikopatolojisini iyileştirici müdahalelerin öneminin büyük olduğunun anlaşılmasıdır. Psikopatolojiyi iyileştirirsen uyku kalitesinin de iyileşeceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla çalışmayla bulgularımızın sınanmaya ihtiyacı vardır. Ayrıca bipolar bozukluklu hastalarda fonksiyonel iyileşmeyi sağlamak için duygudurum dengeleyici veya antipsikotiklerle müdahalenin yanında yeni tedavi yaklaşımları geliştirmeye ihtiyaç vardır.

5.1.Kısıtlılıklar

Çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar bulunmaktadır. Remisyonda bipolar hastaları farklı sınıftan ilaçlar kullanım özelliklerine göre sınıflandırma yapıldı. Hem grup içi hem gruplar arası ilaçlarının doz ve kimyasal yapı farklılıklarının etkileri dışlanamadı. Çalışma grupları yaş açısından eşit dağılmıyordu. Yaşa bağlı uyku kalitesinden değişiklikler göz önüne alındığında bu durum bir kısıtlılık sebebi olabilir. Uykuyu ölçekler aracılığıyla değerlendirmiş olsak da polisomnografi gibi daha objektif tetiklerden faydalanmamış olmamak bir kısıtlılık sebebi olabilir. Özellikle antipsikotik grubu başta olmak üzere grupların hasta sayılarının görece az olması verilerin genele atfedilmesini sınırlandırabileceği düşünülebilir. Çalışmaya hasta dahil edilirken son 3 aydır aynı tedaviyi alması şartı getirilse de çalışmamızın kesitsel olması bulgularımız arasında sebep sonuç ilişkisi kurmamızı kısıtlamış olabilir. Hastaların her ne kadar uyku kalitesini direk etkileme ihtimali olan olası tüm durumlar dışlanmış olsa da ek hastalıklar ve ilaç kullanım öyküsünün ayrıntılı olarak değerlendirilmemiş olması bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Alkol madde kullanımı var yok olarak değerlendirildi. Daha objektif olması adına DSM-5'e göre alkol-madde kullanım bozukluğunun halen ya da geçmişte varlığı sorgulanabilirdi. Her üç hasta grubunda demografik özellikler, hastalık şiddeti, yaşam kalitesi gibi durumların uyku kalitesine etkilerinin dışlanmamış olması

kısıtlılık sebebi olarak değerdendirildi. Çalışmamızda uyku parametrelerini kronotip olmaksızın değerdendirdik. Bu faktör gelecekte yapılacak çalışmalara dahil edilebilir.



6. SONUÇLAR

Bipolar bozukluğun kronik ve ilerleyici bir doğası vardır (60). Hastalığın ilerlemesiyle birlikte sosyal yaşam, iş ve aile hayatı, eğitim düzeyi, uyku ve hastalık şiddeti de dahil pek çok durum etkilenebilir (60). Bununla beraber bu durumlarda ki kötüleşme de hastalığın klinik gidişini etkileyebilmektedir. Bu etkileşimin en belirgin olduğu durumlardan birisi uykudur (221). Uyku bozuklukları; bipolar bozukluk sürecinden önce, hastalık sırasında ve remisyon döneminde görülmektedir. Uyku bozuklukları da pek çok durumla bağlantılıdır. Çalışmamızda olduğu gibi uyku parametrelerini etkileyen bu durumlardan bazıları şunlardır; hastalık süresi ve şiddeti, işlevsellik, atak sayısı ve kullanılan ilaç ve dozlarıdır (202).

Her ne kadar bipolar bozukluğu olan hastalarda farmakoterapi ile tam bir remisyon hali sağlanmaya çalışılsa da hastalık ilerledikçe fonksiyonel bir iyileşme ne yazık ki sağlanamamaktadır (86). Mevcut tedavi rejimleri ve farklı modalite ilaçların tekli ya da kombinasyon halinde ve farklı dozlarda kullanılması uyku bozukluğu dahil pek çok durumun düzelmesinde yeterli olmamaktadır. Bipolar bozukluk psikopatolojisini düzeltecek yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Uyku bozuklukları dahil subsendromal semptomların tedavisi için yeni çalışmalar yapılmalı ve literatüre dahil edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Baldessarini RJ, Pérez J, Salvatore P, Trede K, Maggini C. History of Bipolar Manic-Depressive Disorder. *The Bipolar Book* 2015;3–20.
2. Trede K, Salvatore P, Baethge C, Gerhard A, Maggini C, Baldessarini RJ. Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's Textbook, 1883-1926. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13(3):155–78.
3. (APA) APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd (DSM-III), 4th (DSM-IV, DSM-IV-TR), 5h eds (DSM-5). American Psychiatric Press,
4. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(5):543–52.
5. Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönngqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry* 2004;161(10):1814–21.
6. Zhao H, Nyholt DR. Gene-based analyses reveal novel genetic overlap and allelic heterogeneity across five major psychiatric disorders. *Hum Genet* 2017;136(2):263–74.
7. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152(11):1635–40.
8. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006;163(2):217–24.
9. 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.
10. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial Disability in the Course of Bipolar I and II Disorders: A Prospective, Comparative, Longitudinal Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(12):1322–30.
11. Michalak E, Livingston JD, Hole R, Suto M, Hale S, Haddock C. “It's something that I manage but it is not who I am”: reflections on internalized stigma in individuals with bipolar disorder. *Chronic Illn* 2011;7(3):209–24.
12. Kaplan KA. Sleep and sleep treatments in bipolar disorder. *Curr Opin Psychol* 2020;34:117–22.
13. Karthick S, Kattimani S, Sarkar S, Bharadwaj B, Rajkumar RP. Quality of Sleep in Patients With Bipolar I Disorder During Remission. *J Psychiatr Pract* 2015;21(6):419–26.
14. Keskin N, Tamam L, Ozpoyraz N. Assessment of sleep quality in bipolar euthymic patients. *Compr Psychiatry* 2018;80:116–25.
15. Keskin N, Tamam L. Bipolar Bozuklukta Uyku. *Current Approaches in Psychiatry* 2016;8(3):255–65.
16. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 2016;205:165–81.
17. Goodwin F, Jamison K. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2007.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5. American Psychiatric Publishing, 2013.
19. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers* 2018 4:1 2018;4(1):1–16.

20. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(3):241–51.
21. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry* 2016;3(2):171–8.
22. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord* 2011;133(3):443–9.
23. Gardner HH, Kleinman NL, Brook RA, Rajagopalan K, Brizee TJ, Smeeding JE. The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):1209–18.
24. Dagani J, Signorini G, Nielssen O, Bani M, Pastore A, Girolamo G de, Large M. Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. *Can J Psychiatry* 2017;62(4):247–58.
25. 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.
26. Miskowiak KW, Burdick KE, Martinez-Aran A, Bonnin CM, Bowie CR, Carvalho AF, et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord* 2018;20(3):184–94.
27. Brus MJ, Solanto M v., Goldberg JF. Adult ADHD vs. bipolar disorder in the DSM-5 era: a challenging differentiation for clinicians. *J Psychiatr Pract* 2014;20(6):428–37.
28. Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord* 2019;242:111–22.
29. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, de Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 2013;170(3):265–74.
30. Fornaro M, Stubbs B. A meta-analysis investigating the prevalence and moderators of migraines among people with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015;178:88–97.
31. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005;67(1):1–8.
32. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, de Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016;15(2):166–74.
33. Dols A, Kupka RW, van Lammeren A, Beekman AT, Sajatovic M, Stek ML. The prevalence of late-life mania: a review. *Bipolar Disord* 2014;16(2):113–8.
34. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72(4):334–41.
35. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131(6):417–25.
36. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373(9659):234–9.
37. Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG, Strohmaier J, Degenhardt F, Treutlein J, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun* 2014;5

38. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019;51(5):793–803.
39. Forstner AJ, Hofmann A, Maaser A, Sumer S, Khudayberdiev S, Mühleisen TW, et al. Genome-wide analysis implicates microRNAs and their target genes in the development of bipolar disorder. *Translational Psychiatry* 2015 5:11 2015;5(11):e678–e678.
40. Konopaske GT, Lange N, Coyle JT, Benes FM. Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2014;71(12):1323–31.
41. Priebe L, Degenhardt FA, Herms S, Haenisch B, Mattheisen M, Nieratschker V, et al. Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2012;17(4):421–32.
42. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron* 2011;72(6):951–63.
43. Budde M, Degner D, Brockmüller J, Schulze TG. Pharmacogenomic aspects of bipolar disorder: An update. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27(6):599–609.
44. Chudal R, Sourander A, Polo-Kantola P, Hinkka-Yli-Salomäki S, Lehti V, Sucksdorff D, et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord* 2014;155(1):75–80.
45. Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry* 2013;70(7):677–85.
46. Talati A, Bao Y, Kaufman J, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring. *Am J Psychiatry* 2013;170(10):1178–85.
47. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Lichtenstein P, Långström N, et al. Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(9):1034–40.
48. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. *Am J Psychiatry* 2013;170(11):1249.
49. D’Mello DA, McNeil JA, Msibi B. Seasons and bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7(1):11–8.
50. Bauer M, Glenn T, Alda M, Aleksandrovich MA, Andreassen OA, Angelopoulos E, et al. Solar insolation in springtime influences age of onset of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136(6):571–82.
51. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35(3):804–17.
52. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016;63:327–42.
53. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig* 2010;7(4):243–50.
54. Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. *J Clin Invest* 2009;119(4):726–36.
55. Mertens J, Wang QW, Kim Y, Yu DX, Pham S, Yang B, et al. Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. *Nature* 2015;527(7576):95–9.
56. Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Köhler CA, Barichello T, McIntyre RS, et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychother Psychosom* 2017;86(1):31–46.

57. Kraepelin E. Manic-Depressive Insanity and Paranoia (Classics in Psychiatry). 1921;280.
58. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134(2):91–103.
59. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* 2018;23(4):932–42.
60. Berk M. Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12(4):441–5.
61. Berk M, Post R, Ratheesh A, Gliddon E, Singh A, Vieta E, et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry* 2017;16(3):236–44.
62. Freedman R, Lewis DA, Michels R, Pine DS, Schultz SK, Tamminga CA, et al. The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. *Am J Psychiatry* 2013;170(1):1–5.
63. Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorin JM, et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998;50(2–3):163–73.
64. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A, Young AH. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(8):791–9.
65. Tobia A, Mikkilineni D, Bisen V, Zimmerman A, Trenton A. General indicators confounding Kraepelin: predictive indicators of misdiagnosing borderline as bipolar. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(3):238–238.
66. Leonhard K. Aufteilung der endogenen psychosen. Aufteilung der endogenen psychosen. 1957.
67. Angst J, Perris C. Zur Nosologie endogener Depressionen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1968 210:4 1968;210(4):373–86.
68. Perris C, d’Elia G. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. IX. therapy and prognosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1966;194:153–71.
69. Winokur G, Clayton P RT. Manic-depressive illness. St Louis: Mosby Company, 1969.
70. Tondo L, Lepri B, Cruz N, Baldessarini RJ. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121(6):446–52.
71. Forty L, Smith D, Jones L, Jones I, Caesar S, Cooper C, et al. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry* 2008;192(5):388–9.
72. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller HJ, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59(SUPPL. 1):
73. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Kurdyak P, Cheung A, Levitt A. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010;125(1–3):103–10.
74. Munk-Olsen T, Jones I, Laursen TM. Birth order and postpartum psychiatric disorders. *Bipolar Disord* 2014;16(3):300–7.
75. Hantouche EG, Akiskal HS. Bipolar II vs. unipolar depression: Psychopathologic differentiation by dimensional measures. *J Affect Disord* 2005;84(2–3):127–32.
76. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001;158(8):1265–70.

77. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):225–31.
78. Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152(3):385–90.
79. Calabrese JR, Vieta E, El-Mallakh R, Findling RL, Youngstrom EA, et al. Mood state at study entry as predictor of the polarity of relapse in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56(12):957–63.
80. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;93(1–3):13–7.
81. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125(4):293–302.
82. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(3):261–9.
83. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(6):530–7.
84. Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(2):151–7.
85. Bourne C, Aydemir O, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, Clark L, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128(3):149–62.
86. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. 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.
87. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6(5):368–73.
88. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160(1):112–7.
89. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: Follow-up over 34–38 years. *J Affect Disord* 2002;68(2–3):167–81.
90. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord* 2013;15(5):457–90.
91. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. 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.
92. Michalak EE, Murray G, Young AH, Lam RW. Burden of bipolar depression: impact of disorder and medications on quality of life. *CNS Drugs* 2008;22(5):389–406.
93. Vieta E, Torrent C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry* 2016;15(3):288.
94. Träger C, Decker L, Wæhrens EE, Knorr U, Miskowiak K, Vinberg M. Influences of patient informed cognitive complaints on activities of daily living in patients with bipolar disorder. An exploratory cross-sectional study. *Psychiatry Res* 2017;249:268–74.
95. Marwaha S, Durrani A, Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128(3):179–93.

96. Grande I, Goikolea JM, de Dios C, González-Pinto A, Montes JM, Saiz-Ruiz J, et al. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatr Scand* 2013;127(5):403–11.
97. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. 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.
98. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* 2016;387(10027):1561–72.
99. Jensen JH, Knorr U, Vinberg M, Kessing L v., Miskowiak KW. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: Associations with functional abilities. *J Affect Disord* 2016;205:378–86.
100. Daglas R, Cotton SM, Allott K, Yücel M, Macneil CA, Hasty MK, et al. A single-blind, randomised controlled trial on the effects of lithium and quetiapine monotherapy on the trajectory of cognitive functioning in first episode mania: A 12-month follow-up study. *Eur Psychiatry* 2016;312:0–8.
101. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016;30(6):495–553.
102. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S v., Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. 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.
103. Grande I, Bernardo M, Bobes J, Saiz-Ruiz J, Álamo C, Vieta E. Antipsychotic switching in bipolar disorders: a systematic review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17(3):497–507.
104. Berk L, Hallam KT, Colom F, Vieta E, Hasty M, Macneil C, Berk M. Enhancing medication adherence in patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol* 2010;25(1):1–16.
105. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011;378(9799):1306–15.
106. Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll CU, Baldessarini RJ. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychol Med* 2015;45(2):299–317.
107. Grande I, Vieta E. Pharmacotherapy of acute mania: monotherapy or combination therapy with mood stabilizers and antipsychotics? *CNS Drugs* 2015;29(3):221–7.
108. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(5):515–28.
109. Goikolea JM, Colom F, Capapey J, Torres I, Valenti M, Grande I, et al. Faster onset of antimanic action with haloperidol compared to second-generation antipsychotics. A meta-analysis of randomized clinical trials in acute mania. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(4):305–16.
110. Goikolea JM, Colom F, Torres I, Capapey J, Valentí M, Undurraga J, et al. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. *J Affect Disord* 2013;144(3):191–8.
111. Fountoulakis KN, Yatham LN, Grunze H, Vieta E, Young AH, Blier P, et al. The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2020;23(4):230.

112. Pathak V, Sinha VK, Praharaj SK. Efficacy of Adjunctive High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Right Prefrontal Cortex in Adolescent Mania: A Randomized Sham-Controlled Study. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2015;13(3):245.
113. Praharaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord* 2009;117(3):146–50.
114. Henriksen TE, Skrede S, Fasmer OB, Schoeyen H, Leskauskaitė I, Bjørke-Bertheussen J, et al. Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: a randomized placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 2016;18(3):221–32.
115. Ye BY, Jiang ZY, Li X, Cao B, Cao LP, Lin Y, et al. Effectiveness of cognitive behavioral therapy in treating bipolar disorder: An updated meta-analysis with randomized controlled trials. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016;70(8):351–61.
116. Vieta E. Antidepressants in bipolar I disorder: never as monotherapy. *Am J Psychiatry* 2014;171(10):1023–6.
117. Wang Z, Kemp DE, Chan PK, Fang Y, Ganocy SJ, Calabrese JR, et al. Comparisons of the tolerability and sensitivity of quetiapine-XR in the acute treatment of schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 2011;14(1):131.
118. Silva MT, Zimmermann IR, Galvao TF, Pereira MG. Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2013;146(3):310–8.
119. van der Loos MLM, Mulder PGH, Hartong EGTM, Blom MJB, Vergouwen AC, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70(2):223–31.
120. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, Voysey M, Tunbridge E, Hinds C, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry* 2016;3(1):31–9.
121. Vieta E, Locklear J, Günther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton M lou, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(5):579–90.
122. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009;194(1):4–9.
123. Zornberg GL, Pope HG. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6):397–408.
124. Rosenblatt JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg M, Baune BT, et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2016;18(2):89–101.
125. Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord* 2012;14(2):146–50.
126. Salcedo S, Gold AK, Sheikh S, Marcus PH, Nierenberg AA, Deckersbach T, Sylvia LG. Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. *J Affect Disord* 2016;201:203–14.
127. Mizziou S, Tsitsipa E, Moysidou S, Karavelas V, Dimelis D, Polyzoidou V, et al. Psychosocial treatment and interventions for bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2015;14(1):

128. Chatterton M lou, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210(5):333–41.
129. Fristad MA, MacPherson HA. Evidence-based psychosocial treatments for child and adolescent bipolar spectrum disorders. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2014;43(3):339–55.
130. Melo MCA, Daher EDF, Albuquerque SGC, de Bruin VMS. Exercise in bipolar patients: A systematic review. *J Affect Disord* 2016;19832–8.
131. Vieta E, Langosch JM, Figueira ML, Souery D, Blasco-Colmenares E, Medina E, et al. Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd). *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(8):1719–32.
132. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20(2):180–95.
133. Grande I, Balanzá-Martínez V, Jiménez-Arriero M, Iglesias Lorenzo FG, Franch Valverde JI, de Arce R, et al. Clinical factors leading to lamotrigine prescription in bipolar outpatients: subanalysis of the SIN-DEPRES study. *J Affect Disord* 2012;143(1–3):102–8.
134. Grande I, de Arce R, Jiménez-Arriero MÁ, Lorenzo FGI, Valverde JIF, Balanzá-Martínez V, et al. Patterns of pharmacological maintenance treatment in a community mental health services bipolar disorder cohort study (SIN-DEPRES). *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(3):513–23.
135. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(4):402–7.
136. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2009;194(3):260–5.
137. Popovic D, Reinares M, Scott J, Nivoli A, Murru A, Pacchiarotti I, et al. Polarity index of psychological interventions in maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychother Psychosom* 2013;82(5):292–8.
138. Bonnin CM, Torrent C, Arango C, Amann BL, Solé B, González-Pinto A, et al. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry* 2016;208(1):87–93.
139. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, Matic A, Vieta E, Colom F. Internet-based psychological interventions for bipolar disorder: Review of the present and insights into the future. *J Affect Disord* 2015;1881–13.
140. Anmella G, Pacchiarotti I, Cudał WJ, Dudek D, Maina G, Thomas P, et al. Expert advice on the management of valproate in women with bipolar disorder at childbearing age. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29(11):1199–212.
141. Lubrich B, van Calker D. Inhibition of the high affinity myo-inositol transport system: a common mechanism of action of antibipolar drugs? *Neuropsychopharmacology* 1999;21(4):519–29.
142. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1(5):351–9.
143. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;375(9712):385–95.

144. Nierenberg AA, Friedman ES, Bowden CL, Sylvia LG, Thase ME, Ketter T, et al. Lithium treatment moderate-dose use study (LiTMUS) for bipolar disorder: a randomized comparative effectiveness trial of optimized personalized treatment with and without lithium. *Am J Psychiatry* 2013;170(1):102–10.
145. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9817):721–8.
146. Nierenberg AA, McElroy SL, Friedman ES, Ketter TA, Shelton RC, Deckersbach T, et al. Bipolar CHOICE (Clinical Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness): a pragmatic 6-month trial of lithium versus quetiapine for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2016;77(1):90–9.
147. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2019;24(2):198–217.
148. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, et al. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology (Berl)* 1981;73(1):95–6.
149. Hartong EGTM, Moleman P, Hoogduin CAL, Broekman TG, Nolen WA, Beck-Lie JR, et al. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(2):144–51.
150. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schöchlin C, Schmidt S, Engel RR, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders--a randomised study. *J Affect Disord* 1997;43(2):151–61.
151. Terao T, Ishida A, Kimura T, Yarita M, Hara T. Preventive Effects of Lamotrigine in Bipolar II Versus Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78(8):e1000–5.
152. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, Peretti CS, Kanahara N, Takase M, Iyo M. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother Psychosom* 2017;86(4):189–219.
153. Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells* 2019;8(11):
154. Juncal-Ruiz M, Ramirez-Bonilla M, Gomez-Arnau J, Ortiz-Garcia de la Foz V, Suarez-Pinilla P, Martinez-Garcia O, et al. Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234(17):2563–70.
155. Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord* 2006;21(5):589–98.
156. Atagün Mİ, Oral T. Acute and Long Term Treatment of Manic Episodes in Bipolar Disorder. *Noro Psikiyatr Ars* 2021;58(Suppl 1):S24–30.
157. Curto M, Girardi N, Lionetto L, Ciavarella GM, Ferracuti S, Baldessarini RJ. Systematic Review of Clozapine Cardiotoxicity. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18(7):
158. K. Pavlova M, Latreille V. Sleep Disorders. *Am J Med* 2019;132(3):292–9.
159. Kumar VM. Sleep and sleep disorders. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2008;50(1):129–35.
160. Collop NA, Salas RE, Delayo M, Gamaldo C. Normal sleep and circadian processes. *Crit Care Clin* 2008;24(3):449–60.
161. Carskadon MA, Dement WC. Normal Human Sleep: An Overview. *Principles and Practice of Sleep Medicine* 2005;13–23.
162. Gerard P, Collins KJ, Dore C, Exton-Smith AN. Subjective Characteristics of Sleep in the Elderly. *Age Ageing* 1978;7(suppl):55–63.

163. Bliwise DL, King AC, Harris RB, Haskell WL. Prevalence of self-reported poor sleep in a healthy population aged 50-65. *Soc Sci Med* 1992;34(1):49–55.
164. Bliwise DL, King AC, Harris RB. Habitual sleep durations and health in a 50-65 year old population. *J Clin Epidemiol* 1994;47(1):35–41.
165. Münch M, Knoblauch V, Blatter K, Schröder C, Schnitzler C, Kräuchi K, et al. Age-related attenuation of the evening circadian arousal signal in humans. *Neurobiol Aging* 2005;26(9):1307–19.
166. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3787–94.
167. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014;146(5):1387–94.
168. Morin CM, Jarrin DC, Ivers H, Mérette C, Leblanc M, Savard J. Incidence, Persistence, and Remission Rates of Insomnia Over 5 Years. *JAMA Netw Open* 2020;3(11):e2018782–e2018782.
169. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A Behavioral Perspective on Insomnia Treatment. *Psychiatric Clinics of North America* 1987;10(4):541–53.
170. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics* 2012;9(4):687–701.
171. Earley CJ. Restless Legs Syndrome. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp021288> 2003;348(21):2103–9.
172. Gold AK, Sylvia LG. The role of sleep in bipolar disorder. *Nat Sci Sleep* 2016;8:207–14.
173. Steinan MK, Scott J, Lagerberg T v., Melle I, Andreassen OA, Vaaler AE, et al. Sleep problems in bipolar disorders: more than just insomnia. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133(5):368–77.
174. Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher MJ, Cowperthwait CM, Hay AC, Sachs GS, et al. Sleep Disturbance in Euthymic Bipolar Patients. *J Psychopharmacol* 2012;26(8):1108.
175. Robillard R, Naismith SL, Hickie IB. Recent advances in sleep-wake cycle and biological rhythms in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15(10):
176. Kaplan KA, Mcglinchey EL, Soehner A, Gershon A, Talbot LS, Eidelman P, et al. Hypersomnia subtypes, sleep and relapse in bipolar disorder. *Psychol Med* 2015;45(8):1751–63.
177. Sierra P, Livianos L, Arques S, Castelló J, Rojo L. Prodromal symptoms to relapse in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41(5):385–91.
178. Jackson A, Cavanagh J, Scott J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord* 2003;74(3):209–17.
179. Baldessarini RJ, Pérez J, Salvatore P, Trede K, Maggini C. History of Bipolar Manic-Depressive Disorder. *The Bipolar Book* 2015;3–20.
180. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008;165(7):820–9.
181. 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.
182. Mansour HA, Monk TH, Nimgaonkar VL. Circadian genes and bipolar disorder. *Ann Med* 2005;37(3):196–205.
183. Cartwright R, Young MA, Mercer P, Bears M. Role of REM sleep and dream variables in the prediction of remission from depression. *Psychiatry Res* 1998;80(3):249–55.

184. Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE, Aizley HG, Lukas SE, Rothschild AJ, et al. Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(5):378–83.
185. Knowles JB, Cairns J, MacLean AW, Delva N, Prowse A, Waldron J, Letemendia FJ. The sleep of remitted bipolar depressives: comparison with sex and age-matched controls. *Can J Psychiatry* 1986;31(4):295–8.
186. Modell S, Huber J, Holsboer F, Lauer CJ. The Munich Vulnerability Study on Affective Disorders: Risk factors for unipolarity versus bipolarity. *J Affect Disord* 2003;74(2):173–84.
187. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(8):651–68.
188. Hayashi M, Chikazawa Y, Hori T. Short nap versus short rest: Recuperative effects during VDT work. *Ergonomics* 2004;47(14):1549–60.
189. de Maertelaer V, Hoffman G, Lemaire M, Mendlewicz J. Sleep spindle activity changes in patients with affective disorders. *Sleep* 1987;10(5):443–51.
190. Eidelman P, Talbot LS, Gruber J, Hairston I, Harvey AG. Sleep Architecture as Correlate and Predictor of Symptoms and Impairment in Inter-episode Bipolar Disorder: Taking on the Challenge of Medication Effects. *J Sleep Res* 2010;19(4):516.
191. Geoffroy PA, Samalin L, Llorca PM, Curis E, Bellivier F. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016;204:32–9.
192. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: A pilot study. *Sleep Med* 2003;4(1):51–5.
193. Riemann D, Gann H, Hohagen F, Bahro M, Müller WE, Berger M. The effect of carbamazepine on endocrine and sleep EEG variables in a patient with 48-hour rapid cycling, and healthy controls. *Neuropsychobiology* 1993;27(3):163–70.
194. Monti JM. Serotonin 5-HT(2A) receptor antagonists in the treatment of insomnia: present status and future prospects. *Drugs Today (Barc)* 2010;46(3):183–93.
195. Dopamine and Sleep. *Dopamine and Sleep* 2016;
196. Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev* 2012;16(2):187–97.
197. Monti JM. The effect of second-generation antipsychotic drugs on sleep parameters in patients with unipolar or bipolar disorder. *Sleep Med* 2016;23:89–96.
198. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19(9):
199. Hoffmann G, Linkowski P, Kerkhofs M, Desmedt D, Mendlewicz J. Effects of ECT on sleep and CSF biogenic amines in affective illness. *Psychiatry Res* 1985;16(3):199–206.
200. Gruber J, Miklowitz DJ, Harvey AG, Frank E, Kupfer D, Thase ME, et al. Sleep matters: sleep functioning and course of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011;134(1–3):416–20.
201. Fernandez-Mendoza J, Calhoun S, Bixler EO, Pejovic S, Karatazaki M, Liao D, et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: a general population study. *Sleep* 2010;33(4):459–65.
202. Talbot LS, Stone S, Gruber J, Hairston IS, Eidelman P, Harvey AG. A test of the bidirectional association between sleep and mood in bipolar disorder and insomnia. *J Abnorm Psychol* 2012;121(1):39–50.

203. Lamont EW, Legault-Coutu D, Cermakian N, Boivin DB. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(3):333–42.
204. Hilty DM, Leamon MH, Lim RF, Kelly RH, Hales RE. A Review of Bipolar Disorder in Adults. *Psychiatry (Edgmont)* 2006;3(9):43.
205. Giglio LMF, Andreazza AC, Andersen M, Ceresér KM, Walz JC, Sterz L, et al. Sleep in bipolar patients. *Sleep Breath* 2009;13(2):169–73.
206. Rocha PMB, Neves FS, Corrêa H. Significant sleep disturbances in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry* 2013;54(7):1003–8.
207. Ritter PS, Höfler M, Wittchen HU, Lieb R, Bauer M, Pfennig A, et al. Disturbed sleep as risk factor for the subsequent onset of bipolar disorder--Data from a 10-year prospective-longitudinal study among adolescents and young adults. *J Psychiatr Res* 2015;6876–82.
208. Sher L, Mann JJ, Oquendo MA. Sleep, psychiatric disorders and suicide. *J Psychiatr Res* 2013;47(1):135.
209. Harvey AG, Talbot LS, Gershon A. Sleep Disturbance in Bipolar Disorder Across the Lifespan. *Clin Psychol (New York)* 2009;16(2):256–77.
210. Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher MJ, Cowperthwait CM, Hay AC, Sachs GS, et al. Sleep Disturbance in Euthymic Bipolar Patients. *J Psychopharmacol* 2012;26(8):1108.
211. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23(1):56–62.
212. Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demirergi N, Dag I, Özbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 2001;42(2):161–5.
213. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133(11):429–35.
214. Karadag F, Oral T, Yalçın FA. Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale. *Turkish journal of psychiatry* 2002;13(2):107–14.
215. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193–213.
216. Mehmet Y Ağargün, H Kara OA. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7(2):107–15.
217. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2(4):297–307.
218. Boysan M, Güleç M, Beşiroğlu L. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi'nin Türk örneklemindeki psikometrik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2010;11(1):248–52.
219. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : 4th ed. Washington (DC). American Psychiatric Association, 1994: 1994;
220. Gruber J, Harvey AG, Wang PW, Brooks JO, Thase ME, Sachs GS, et al. Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Affect Disord* 2009;114(1–3):41–9.
221. Bixler E. Sleep and society: an epidemiological perspective. *Sleep Med* 2009;10 Suppl 1(SUPPL. 1):S3.
222. Hacımusalar Y, Karaaslan O, Misir E, Amuk OC, Hacımusalar G. Sleep quality impairments in schizophrenia and bipolar affective disorder patients continue during periods of remission: a case-controlled study. *Sleep Sci* 2022;15(1):47–54.
223. Yetkin S, Aydın H, Özgen F, Sütcigil L, Bozkurt A. [Sleep architecture in schizophrenia patients]. *Türk Psikiyatri Derg* 2011;22(1):1–9.

224. Gruber J, Harvey AG, Wang PW, Brooks JO, Thase ME, Sachs GS, et al. Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Affect Disord* 2009;114(1–3):41–9.
225. Geoffroy PA, Scott J, Boudebessé C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131(2):89–99.
226. Schwartz TL, Stahl SM. Treatment Strategies for Dosing the Second Generation Antipsychotics. *CNS Neurosci Ther* 2011;17(2):110.
227. Harvey AG, Talbot LS, Gershon A. Sleep Disturbance in Bipolar Disorder Across the Lifespan. *Clin Psychol (New York)* 2009;16(2):256–77.
228. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. Why sleep rhythm is important for bipolar disorder? 1st ed. Istanbul: AVES, 2013: 2013;23
229. Shah N, Grover S, Rao G. Clinical Practice Guidelines for Management of Bipolar Disorder. *Indian J Psychiatry* 2017;59(Suppl 1):S51.
230. Peselow ED, Naghdechi L, Pizano D, IsHak WW. Polypharmacy in Maintenance of Bipolar Disorder. *Clin Neuropharmacol* 2016;39(3):132–4.
231. López-Muñoz F, Shen WW, D’ocon P, Romero A, Álamo C. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci* 2018;19(7):
232. Keck PE, McElroy SL. Redefining mood stabilization. *J Affect Disord* 2003;73(1–2):163–9.
233. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, de Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 2013;170(3):265–74.
234. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. 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.
235. Brodie HK, Leff MJ. Bipolar depression--a comparative study of patient characteristics. *Am J Psychiatry* 1971;127(8):1086–90.
236. Grover S, Nehra R, Thakur A. Bipolar affective disorder and its impact on various aspects of marital relationship. *Ind Psychiatry J* 2017;26(2):114.
237. Grover S, Nehra R, Thakur A. Bipolar affective disorder and its impact on various aspects of marital relationship. *Ind Psychiatry J* 2017;26(2):114.
238. Marwaha S, Durrani A, Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128(3):179–93.
239. Li XH, An FR, Ungvari GS, Ng CH, Chiu HFK, Wu PP, et al. Prevalence of smoking in patients with bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia and their relationships with quality of life. *Sci Rep* 2017;7(1):
240. di Florio A, Craddock N, van den Bree M. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. *Eur Psychiatry* 2014;29(3):117–24.
241. Hafizi S. Sleep and borderline personality disorder: a review. *Asian J Psychiatr* 2013;6(6):452–9.
242. Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(8):

243. Joyce PR, Light KJ, Rowe SL, Cloninger CR, Kennedy MA. Self-mutilation and suicide attempts: relationships to bipolar disorder, borderline personality disorder, temperament and character. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44(3):250–7.
244. May-Chahal C, Cawson P. Measuring child maltreatment in the United Kingdom: a study of the prevalence of child abuse and neglect. *Child Abuse Negl* 2005;29(9):969–84.
245. Antypa N, Serretti A. Family history of a mood disorder indicates a more severe bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;156:178–86.
246. Maier W, Höfgen B, Zobel A, Rietschel M. Genetic models of schizophrenia and bipolar disorder: overlapping inheritance or discrete genotypes? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(3):159–66.
247. Serretti A, Chiesa A, Calati R, Fabbri C, Sentissi O, de Ronchi D, et al. Side effects associated with psychotropic medications in patients with bipolar disorder: evidence from two independent samples. *J Psychopharmacol* 2013;27(7):616–28.
248. Lin JC, Chan A, Zaman H, Sundram F. Bipolar Affective Disorder. *Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy* 2022;655–71.
249. Müller JK, Leweke FM. Bipolar disorder: clinical overview. *Med Monatsschr Pharm* 2016;39(9):363–9.
250. Fritz K, Russell AMT, Allwang C, Kuiper S, Lampe L, Malhi GS. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar Disord* 2017;19(5):396–400.
251. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008;22(4):343–96.
252. Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord* 2012;14(2):146–50.
253. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol* 2017;15(3):359.
254. Ng VWS, Man KKC, Gao L, Chan EW, Lee EHM, Hayes JF, et al. Bipolar disorder prevalence and psychotropic medication utilisation in Hong Kong and the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021;30(11):1588–600.
255. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(10):

8. ÖZGEÇMİŞ

1. Kişisel Bilgiler

Adı soyadı: Hasan GÖKÇAY

Doğum tarihi:

Yabancı dil: İngilizce

Görev yeri: Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği / İstanbul

E-posta adresi:

Telefon:

2. Eğitim Bilgileri

2007-2011: Sivas Fen Lisesi

2011-2017: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

3. İş Tecrübesine Ait Bilgiler

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Acil Tıp/Pratisyen Doktor (2017- 2018)

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları/Asistan Doktor (2018- 2018)

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi –Psikiyatri/ Asistan Doktor (2018- halen)

AKADEMİK ÇALIŞMALAR İLE İLGİLİ BİLGİLER

1-Gokcay, H., Solmaz, M., & Balcioglu, Y. H. (2020). Paliperidone-Associated Acute Oculogyric Crisis. American journal of therapeutics, 29(1), e109–e111. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001183>

2-Gokcay, H., Kirlioglu, S. S., & Balcioglu, Y. H. (2020). Valproate-Associated Isolated Serum Creatine Kinase Elevation. American journal of therapeutics, 10.1097/MJT.0000000000001176. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001176>

3-Gokcay, H., Solmaz, M., & Balcioglu, Y. H. (2020). Akathisia Related to Multivitamin Complex Supplemented With Ginseng Extract. American journal of therapeutics, 28(6), e808–e809. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001130>

4-Karabulut, İ. Y., Gokcay, H., & Belli, H. (2021). Hair Loss Associated with Escitalopram: Do SSRIs Affect Melatonin at the Hair Follicle?. Psychiatria Danubina, 33(2), 187–188. <https://doi.org/10.24869/psyd.2021.187>

5-Gokcay, H., Yazıcı Karabulut, İ., & Belli, H. (2022). The Neuropsychiatric Face of COVID-19: A Brief Psychotic Attack Case Report. Psychiatria Danubina, 34(1), 174–176. <https://doi.org/10.24869/psyd.2022.174>

9. EKLER

EK 1 - Tez Konusu Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 05.03.2021-16481



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı

Sayı : E-48865165-302.14.01--16481
Konu : Dr. Hasan GÖKÇAY'ın Tez Konu
Belirleme, Değiştirme ve Onama

DAĞITIM YERLERİNE

Aşağıda kimlik bilgileri belirtilen tıpta uzmanlık öğrencisinin tez konusu 16.02.2021 tarih ve 178 sayılı akademik kurul kararına istinaden onaylanmış olup hakem raporları Ek'te yer almaktadır. Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Adı Soyadı: Hasan GÖKÇAY
Uzmanlık Dalı (Anadal): Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Uzmanlık Eğitim Kurumu: Bağcılar SUAM

Doç.Dr. Ömer Akil ÖZER
Anabilim Dalı Başkanı

Dağıtım:
Gereği:
İstanbul Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne

Bilgi:
Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BE6P40PSE* Pin Kodu : 37312

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Mektebi Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon: 216 346 36 38 Faks: 216 346 36 40
Web: <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Ömer Akil ÖZER
Unvanı: Öğretim Üyesi



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 2 - Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 12.07.2021-47583



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-46418926-050.01.04--47583
Konu : Araştırma Projesi Değerlendirme Raporu
(21/465)

12.07.2021

Sayın Prof.Dr. Mustafa SOLMAZ

Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunulan, 21/465 kayıt numaralı *"Remisyonda Bipolar Bozukluğu Tanılı Hastalarda Duygudurum Dengeleyicilerinin Uyku Kalitesi Üzerine Etkileri"* başlıklı proje önerisi kurulumuzun 02.07.2021 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur.İlgili kurul kararı Ek'te sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN
Başkan

Ek:Kurul Kararı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BS54TKHBNC* Pin Kodu : 71082
Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon: 0216 346 36 38 Faks: 0216 346 36 40
Web: <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Ronay COŞKUN
Unvanı: Araştırma Görevlisi



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Tarihi : 02.07.2021
Toplantı Sayısı : 2021/23
Karar Sayısı : 23/24

Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunulan, Prof. Dr. Mustafa SOLMAZ'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Ass. Dr., Hasan GÖKÇAY'ın yardımcı araştırmacı olduğu 21/465 kayıt numaralı "*Remisyonunda Bipolar Bozukluğu Tanılı Hastalarda Duygudurum Dengeleyicilerinin Uyku Kalitesi Üzerine Etkileri*" başlıklı proje önerisi kurulumuzun 02.07.2021 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur.

Aslı Gibidir
e-imzalıdır
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN
Başkan

Prof. Dr. Günseli GÜVEN POLAT
Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. Papatya KELEŞ
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Yasemin AYDIN KARTAL
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Selda RIZALAR
Etik Kurul Üyesi

Doç. Dr. Erhan ALABAY
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer AKDOĞAN
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Gamze TEMİZ
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Merve KOLCU
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Şükran ÖZDATLI KURTULUŞ
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Banu BAYRAM
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Semra AÇIKSÖZ
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Eray Metin GÜLER
Etik Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Enes AKYÜZ
Etik Kurul Üyesi

05.07.2021 Araştırma Görevlisi

Arş. Gör. Ronay COŞKUN

Evrakı Doğrulamak İçin : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys?eD=BSU4UCL1SP>

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 3 - Bilgilendirilmiş Hasta Ve Hasta Yakını Onam Formu

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRME

Bir klinik çalışmaya katılmak için davet edilmiş bulunmaktasınızdır. Bu çalışma Başcılar eğitim ve araştırma hastanesinde görev yapan Dr. Hasan gökçay tarafından yürütülmektedir. Aşağıdaki bilgileri okuduktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız. Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Formu imzalamanız çalışmanın kapsamı hakkında bilgilendirildiğinizi ve kararı serbestçe verdiğinizi belirtmektedir.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmanın amacına ulaşması için sizden beklenen, bütün soruları eksiksiz, kimsenin baskısı veya telkini altında olmadan, size en uygun gelen cevapları içtenlikle verecek şekilde cevaplamanızdır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır, ancak verileriniz yayın amacı ile kullanılabilir.

Katılacağınız bu çalışmada Remisyonda Bipolar Bozukluğu tanılı hastalarda duygudurum dengeleyicilerinin uyku kalitesi üzerine etkilerinin incelenmesi planlanmaktadır. Çalışmada yalnızca basılı kağıt materyali olan, bir kısmını doğrudan sizin dolduracağınız, bir kısmı ise görüşmeci tarafından doldurulacak anket ve benzeri soru formları uygulanacaktır. Bu çalışma bedensel ya da ruhsal sağlığa zarar verebilecek girişimsel ya da girişimsel olmayan herhangi bir öge içermemektedir. Çalışmanın tedaviniz için öngörülen ek bir yararı olmamakla birlikte bu konudaki araştırmalar arttıkça gerek tıbbi, gerekse sosyal bazı sorunların ve rahatsızlıkların altında yatan nedenlerinin saptanmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Rutin olarak yapılanlar dışında herhangi bir girişimsel veya girişimsel olmayan işlem yapılmayacaktır.

Bu çalışma için sizden bir ücret alınmayacak, size de herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bağlı bulunduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumu'ndan (SGK) herhangi bir ücret alınmayacak ve bu kuruma da herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya 02124404000 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.

KATILIMCININ BEYANI

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkinolmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının:

Adı-Soyadı:

İmzası:

Telefon:

Rıza Ehliveti Olmayanlar veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin:

Yakınının veya Vasisinin Adı-Soyadı:

İmzası:

Telefon:

Araştırmacının:

Adı-Soyadı:

İmzası:

Telefon:

Sahidin:

Adı-Soyadı:

İmzası:

Telefon:

EK 4 – Sosyodemografik Ve Klinik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU:

No:

Adı Soyadı:

1. Yaşı:
2. Cinsiyet: 1) Erkek 2) Kadın
3. Eğitim düzeyi(yıl):
4. Vücut kitle indeksi:
5. Çalışma Durumu: 1) Çalışıyor 2) Çalışmıyor/düzenli çalışıyor
6. Medeni hali: 1) Bekar/dul 2) Evli
7. Sigara kullanımı: 1) Kullanmıyor 2) Kullanıyor
8. Alkol kullanımı: 1) Kullanmıyor 2) Kullanıyor
9. Uyuşturucu madde kullanımı: 1) Kullanmıyor 3) Kullanıyor
10. Hiç intihar girişiminiz oldu mu? 1) Evet (..... sayıda) 2) Hayır
11. Hiç intihar amacı olmayan kendinize zarar verici davranışınız oldu mu?
1) Evet (..... sayıda) 2) Hayır
12. Hatırladığınız kadarıyla çocukluğunuz dahil yaşamınız boyunca size ağır derecede zarar veren, ölümle yüz yüze getiren, çok sarsıcı, üzücü bir olay başınıza geldi mi?
1) Hayır 2) Evet
13. Ailenizde bipolar hastalık öyküsü var mı? 1) Evet 2) Hayır
14. Hiç EKT aldınız mı? 1) Evet 2) Hayır
15. Toplam hastalık süreniz(yıl):
16. Toplam atak sayısı:
17. Depresif atak sayısı:
18. Tedavisiz ilk atak sonrası geçen süre(ay):
19. İlk atak yaşı:
20. İlk atağın türü: 1) Manik 2) Depresif
21. Ataklarda psikotik özellik: 1) VAR 2) YOK
22. Tedavide Kullanılan ilaç isimler ve dozları: (tekli antipsikotik ve tekli duygudurum dengeleyiciler kullanımlar dahil edilecek)
1) Antipsikotik+Duygudurum dengeleyici (tekli dd+ tekli ap)=
2) Antipsikotik=.....
3) Duygudurum dengeleyici=.....
23. Tanı: 1) Bipolar tip 1 2) Bipolar tip 2

EK 5 – Hamilton Depresyon Ölçeği

HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ İÇİN YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME KILAVUZU¹

(Çeviren: Dr. T. Oral)

Bu görüşme kılavuzu Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği için yapılmıştır.

GÖRÜŞMECİ: Her madde için hazırlanmış ilk soru aynen yazıldığı gibi sorulmalıdır. Sıklıkla bu ilk soruyla her maddedeki semptomun sıklık ve ciddiyetinin derecelendirilmesi için güvenilir ve yeterli bilgi edinilebilir. Takip eden sorular semptomların daha fazla açığa çıkarılması ya da netleştirilmesi gerektiğinde kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Özgül sorular her maddeyi emin bir şekilde derecelendirmeye yetecek bilgi edinilene kadar sorulmalıdır. Bazı durumlarda gerekli bilgiyi elde edebilmek için kendi takip sorularınızı da ekleyebilirsiniz.

NOTLAR: Zaman dilimi. Görüşme soruları hastanın son bir hafta içindeki durumunu derecelendirmek gerektiğine işaret ediyorsa da, bazı araştırmacılar derecelendirmelerini son iki üç güne dayandırmak isteyebilirler. Böyle ise, sorulara "son bir kaç gün içinde" şeklinde başlanabilir.

Kilo kaybı maddesi. Bu maddenin hastanın şimdiki depresyona girmeden önceki bazal ağırlığına göre kilo kaybı olduğunda pozitif olarak değerlendirilmesi önerilir. Hasta kaybettiği kilolarını geri almaya başlamış olursa, madde pozitif olarak değerlendirilmemelidir. Bu, tekrar aldığı kilo ile birlikte hala bazal değerinin altında olsa bile, madde pozitif olarak derecelendirilmez.

"Genel" ya da "normal" şartların değerlendirilmesi. Görüşme sorularının birçoğu hastanın her zamanki ya da normal işlevlerine ilişkindir. Bazı vakalarda, örneğin; hastanın distimi veya mevsimsel duygulanım bozukluğu olduğunda, kendilerini en az bir kaç hafta boyunca iyi hissettikleri (depresif ya da yükselmiş değil) son zaman referans noktası olmalıdır.

¹ Bu metin aşağıda belirtilen ölçeğin Dr. T. Oral tarafından yapılmış çevirisidir
Williams-JB A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale Arch-Gen-Psychiatry. 1988 Aug; 45(8): 742-7

GENEL GÖRÜNÜM: Size geçen hafta hakkında bazı sorular sormak istiyorum. Geçen (gün/hafta)'dan beri kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

EĞER HASTA HASTANEDE YATMIYOR İSE: Çalışıyor musunuz?

YANIT HAYIR İSE: Neden hayır?

Geçen hafta boyunca duygusal açıdan durumunuz nasıldı? - Kendinizi sıkıntılı ve depresyonda hissettiniz mi? - Üzgün? Ümitsiz? - Geçen hafta içinde kendinizi ne kadar sıklıkta her zamanki gibi hissettiniz? Her gün? Bütün gün? - Hiç ağladığınız oluyor mu?	1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ (Üzüntü, ümitsizlik, çaresizlik, kendini değersiz hissetme): - Yok. - Sadece sorulduğunda belirtiliyor. - Kendiliğinden sözel olarak ifade ediliyor. - Davranışlarla ifade ediliyor. Örneğin; yüz ifadesi, duruş, ses, ağlama eğilimi. - HER HALİYLE; kendiliğinden, söz ve davranışlardan anlaşılıyor.
1 - 4 ARASINDA PUANLANMIŞ İSE, SORUN: Ne zamandan beri duygularınız böyle?	
Geçen hafta süresince zamanınızı nasıl geçirdiniz (İşte olmadığınız zamanlar)? - Hayatınızda normal olarak yaptığınız şeyleri yapmaya ilgi duyuyor musunuz, yoksa bunları yapmak için kendinizi zorladığınızı hissediyor musunuz? - Daha önce yapmakta olduğunuz herhangi bir şeyi yapmayı bıraktınız mı? EVET İSE: Neden? - Yapmayı istediğiniz ya da beklediğiniz bir şey var mı? TAKİP SİRASINDA: İlginiz normale döndü mü?	2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER - Zorluk yok. - Yetersizlik duygusu ve düşünceleri, yorgunluk ya da iş ve zevklere bağlı olarak etkinliklerde güçsüzlük. - Etkinlik, zevkler ya da işe karşı ilgi kaybı - hastanın doğrudan söylemesi ya da dolaylı olarak düzensizlik, kararsızlık ve kendini iş veya etkinliklere zorlama duygusu ile ifade edilmesi. - Etkinliklere harcanan zamanda belirgin azalma ve üreticiliğin düşmesi. Hastanın hastanede bölümde yapılması gereken günlük işler dışında hastane görevi ya da zevkler için günde üç saatten az zaman ayırması. - Şimdiki hastalığı nedeniyle çalışmayı durdurması. Hastanede bölümde yapılması gereken işler dışında hiçbir etkinlikte bulunmaması ya da yardım edilmeksizin bölüm işlerini yapmakta başarısız olması.
Sekse karşı olan ilginiz geçen hafta içinde nasıldı? (Başarınızı sormuyorum, sekse karşı olan ilginizi soruyorum. Seksi ne kadar düşünüyorsunuz?) - Depresyona girmeden önceki durumunuzdan beri sekse karşı olan ilginizde herhangi bir değişim oldu mu? - Seks üzerinde fazla düşündüğünüz bir şey mi? HAYIR İSE: Bu sizin alışmadığınız bir durum mu?	3. GENİTAL SEMPTOMLAR (libido kaybı, menstrual bozukluklar gibi) - Yok - Hafif - Şiddetli

İştahınız Geçen hafta içinde nasıldı? • (Her zamanki iştahınız ile karşılaştırıldığında nasıl?) • Yemek yemek için kendinizi zorlamak durumunda kaldınız mı? • Başka kimseler sizi yemeye zorlamak durumunda kaldılar mı?	4. SOMATİK SEMPTOMLAR – GASTROİNTESTİNAL 1. Hiç biri yok. 2. İştah kaybıyla birlikte başkalarının ısrarı olmaksızın yeme. 3. Zorlanmadan yemek yemede güçlük.
Bu depresyon başladığından beri hiç kilo kaybettiniz mi? • EVET İSE: Ne kadar? • EMİN DEĞİLSE : Elbiselerinizin üzerinizde daha bol durduğunu hiç düşündünüz mü? • TAKİP SIRASINDA : Kaybettiğiniz kilolardan hiç geri aldığınız oldu mu?	5. KİLO KAYBI (A ya da B'yi derecelendirin) A - Özgeçmişini değerlendirirken: 1. Kilo kaybı yok 2. Şimdiki rahatsızlık ile ilgili olası kilo kaybı 3. Kesin kilo kaybı (hastaya göre) 4. Ölçülmedi B - Gerçek kilo değişimi bölüm çalışanları tarafından haftalık olarak değerlendirildiğinde: 1. Haftada 500 gramdan az kilo kaybı 2. Haftada 500 gramdan çok kilo kaybı 3. Haftada 1 kg.'dan çok kilo kaybı 4. Ölçülmedi
Geçen haftadan beri uykunuz nasıl? • Geçenin başlangıcında uykuya dalmakta güçlük çektiğiniz oldu mu? (Yatağa girdikten hemen sonra uykuya dalmanız ne kadar zamanınızı alıyor?) • Bu hafta içinde kaç gece uykuya dalmakta güçlük çektiniz?	6. UYKUSUZLUK (Başlangıç) 1. Uykuya dalmakta güçlük çekmez 2. Sıklıkla uykuya dalma güçlüğü yakınmaları - yani ½ saatten fazla 3. Her gece uykuya dalma güçlüğü yakınmaları
Geçen hafta süresince, Geçenin ortasında uyandığınız oldu mu? EVET İSE : • Yataktan kalkar mısınız? Kalkarsanız ne yaparsınız? (Sadece tuvalete mi gidersiniz?) • Yatağa geri döndüğünüzde hemen uykuya dalabiliyor musunuz? • Bazı geceler uykunuzun huzursuz ve rahatsız olduğunu hissediyor musunuz?	7. UYKUSUZLUK (Orta) 1. Zorluk yok 2. Gece süresince huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınmalar 3. Gece boyunca uyanma (tuvalet haricinde yataktan kalkma)
Geçtiğimiz hafta içinde sabah uyandığınız son saat nedir? • EĞER ERKEN İSE: Bu bir çalar saat ile mi oldu yoksa kendiniz mi uyandınız? Depresyondan önce genellikle uyanış saatiniz neydi?	8. UYKUSUZLUK (Geç) 1. Zorluk yok 2. Sabahın erken saatlerinde uyanır fakat uykuya tekrar dönebilir 3. Yataktan kalkarsa tekrar uykuya dalmakta başarılı olamaz

Geçtiğimiz hafta içinde enerjiniz nasıldı? - Kendinizi sürekli yorgun hissettiğiniz oldu mu? - Bu hafta içinde hiç sırt ağrısı, baş ağrısı ya da kas ağrısı çektiniz mi? - Bu hafta kaslarınızda, başınızda ya da sırtınızda bir ağırlık hissettiniz mi?	9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL) - Hiç biri yok - Kaslarda, basta ya da sırtta ağırlık. Baş, sırt ve kas ağrıları. Enerji kaybı - Herhangi kesin bir belirti
Geçen hafta içinde kendinizi özellikle eleştirdiğiniz oldu mu, bazı şeyleri yanlış yaptığınızı veya başkalarını üzdüğünüzü hissettiniz mi? EVET İSE: - Düşünceleriniz nelerdi? - Yaptığınız ya da yapmadığınız herhangi bir şey hakkında suçluluk duygusuna kapıldığınız oldu mu? - Bu depresyona herhangi bir şekilde kendi kendinize sebep olduğunuzu düşündünüz mü? - Hasta olmakla cezalandırıldığınızı hissediyor musunuz?	10. SUÇLULUK DUYGULARI - Yok. - Kendini suçlama, başka insanları üzdüğü düşüncesi. - Geçmişteki hatalar ya da günahlar üzerinde sürekli düşünme veya suçluluk duyguları. - Hastalığın bir ceza olduğu düşüncesi. Suçluluk hezeyanları. - Suçlayıcı veya yeric sesler işitme ve/veya görsel varsanılar.
Geçen hafta "hayat yaşamaya değmez" ya da "ölsem de kurtulsam" diye düşündüğünüz oldu mu? Kendinize zarar vermeyi ya da yaşamınızı sonlandırmayı düşündünüz mü? EVET İSE: Ne hakkında düşündünüz? Kendinize gerçekten zarar verecek bir şey yaptınız mı?	11. İNTİHAR - Yok. - Hayatın yaşamaya değer olmadığını düşünmesi. - Olmuş olmayı istemesi ya da kendisi için olası bir olumu düşünmesi. - Suicidal düşünce ve davranışlar. - İntihar girişimi
Geçen hafta içinde kendinizi özellikle gergin ve huzursuz hissettiniz mi? Küçük, önemsiz şeyler; sıradan bir zamanda üzülmeyeceğiniz şeyler hakkında çok üzüldüğünüz oldu mu? EVET İSE: Örneğin nasıl?	12. PSİŞİK KAYGI - Güçlük çekmez - Nedensiz gerginlik ve aşırı sinirlilik - Çok küçük şeylere üzülmeye - Konuşmada veya yüzde belirgin endişeli tutum - Sorulmadan korkularını açıklama
Geçen hafta içinde sizde az sonra söyleyeceğim fiziksel şikayetlerden biri oldu mu? - LİSTEYİ OKUYUN: CEVAP İÇİN HER BİRİNDEN SONRA 6 SANİYE ARA VERİNİZ. - Bu belirtilerden sizi geçen hafta rahatsız etmiş olanın şiddeti neydi? (Ne kadar sürdüler ve hangi sıklıkta duyduunuz?) - NOT: BU BELİRTİLER AÇIKÇA BİR İLACIN YAN ETKİSİ İSE MADDEYİ DERECELENDİRMEYİN. (ÖRNEĞİN; AĞIZ KURULUĞU VE İMİPRAMİN)	13. SOMATİK KAYGI (Kaygının fizyolojik belirtileri) GI - Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal, kramplar, geğirme, CV - Kalp çarpıntısı, baş ağrısı, Solunum - Hipervantilyasyon, iç çekme, Sık sık tuvalete gitme, Terleme); - Yok - Hafif - Orta - Şiddetli - Hareketleri engelleyici derecede

Geçen hafta içinde düşüncelerinizi vücudunuzun çalışması ve fiziksel sağlığınız üzerine ne kadar yoğunlaştırdınız? • (Normal düşünüşünüzle karşılaştırıldığında) • Çok fazla fiziksel şikayetiniz olur mu? • Aslında kendi kendinize yapabileceğiniz bir şey için yardım istediğinizi fark ettiniz mi? EVET İSE: Ne gibi örneğin? Bu ne kadar sıklıkta oldu?	14. HİPOKONDRI 1. Mevcut değil 2. Bedenine yönelme 3. Sağlıkla ilgili olarak çok düşünme 4. Sık şikayetler, yardım isteme vs. 5. Hipokondrik sanrılar
GÖZLEME DAYANAN DEĞERLENDİRME	15. İÇGÖRÜ 1. Depresyonda ve hasta olduğunu ya da şu anda depresyonda olmadığını kabul ediyor. 2. Hastalığı kabullenmekle birlikte nedenlerini kötü yemeklere, iklime, çok çalışmaya, virüse, dinlenmeye olan gereksinime vs. ye atfediyor. 3. Hasta olduğunu kesinlikle inkar ediyor.
GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANAN DEĞERLENDİRME	16. YAVAŞLAMA (Düşünce ve konuşmanın yavaşlaması; konsantre olma yeteneğinde bozulma; motor aktivitenin azalması): 1. Normal düşünme ve konuşma 2. Görüşmede hafif yavaşlama 3. Görüşmede açıkça yavaşlama 4. Görüşmenin zorlukla yapılması 5. Tam stupor
GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANAN DEĞERLENDİRME	17. AJİTASYON 1. Yok 2. Yerinde duramama 3. El, saç vb. şeylerle oynama 4. Yerinde duramayacak kadar hareketlilik 5. Elleri ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak ısırma.
TOPLAM 17 MADDE HAMILTON DEPRESYON SKORU:	

EK 6 – Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Ek 1: 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 katılınan 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; uykulu 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) İçgörüsü

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 7 – Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

1	Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____																																																																		
2	Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika																																																																		
3	Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____																																																																		
4	Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat																																																																		
5	Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?																																																																		
	<table><thead><tr><th></th><th>Haftada</th><th>Hiç</th><th>1'den az</th><th>1 - 2 kez</th><th>3'ten Çok</th></tr></thead><tbody><tr><td>a</td><td>30 dakika içinde uykuya dalamadınız</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>b</td><td>Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>c</td><td>Tuvalete gittiniz</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>d</td><td>Rahat bir şekilde nefes alı veremediniz</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>e</td><td>Aşırı derecede üşüdünüz</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>f</td><td>Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>g</td><td>Kötü rüyalar gördünüz</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>h</td><td>Ağrı duyduunuz</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>i</td><td>Diğer nedenler</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>j</td><td>Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></tbody></table>		Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok	a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐	☐	☐	☐	b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	☐	☐	☐	☐	c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐	d	Rahat bir şekilde nefes alı veremediniz	☐	☐	☐	☐	e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐	f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐	g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐	h	Ağrı duyduunuz	☐	☐	☐	☐	i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐	j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐
	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok																																																														
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐	☐	☐	☐																																																														
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	☐	☐	☐	☐																																																														
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐																																																														
d	Rahat bir şekilde nefes alı veremediniz	☐	☐	☐	☐																																																														
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐																																																														
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐																																																														
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐																																																														
h	Ağrı duyduunuz	☐	☐	☐	☐																																																														
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐																																																														
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐																																																														
6	Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.																																																																		
	☐ Çok iyi ☐ Oldukça iyi ☐ Oldukça kötü ☐ Çok kötü																																																																		
7	Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?																																																																		
	☐ Hiç ☐ Haftada 1'den az ☐ Haftada 1 - 2 kez ☐ Haftada 3'ten çok																																																																		
8	Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?																																																																		
	☐ Hiç ☐ Haftada 1'den az ☐ Haftada 1 - 2 kez ☐ Haftada 3'ten çok																																																																		
9	Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?																																																																		
	☐ Hiç problem oluşturmadı ☐ Bir dereceye kadar problem oluşturdu																																																																		
	☐ Yalnızca çok az bir problem oluşturdu ☐ Çok büyük bir problem oluşturdu																																																																		
10	Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?																																																																		
	☐ Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok ☐ Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil																																																																		
	☐ Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var ☐ Partner aynı yatakta																																																																		
11	Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.																																																																		
	<table><thead><tr><th></th><th>Haftada →</th><th>Hiç</th><th>1'den az</th><th>1 - 2 kez</th><th>3'ten çok</th></tr></thead><tbody><tr><td>a</td><td>Gürültülü horlama</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>b</td><td>Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>c</td><td>Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>d</td><td>Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr><tr><td>e</td><td>Diğer huzursuzluklarınız:</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr></tbody></table>		Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok	a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐	b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐	c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐	d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐	e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐																														
	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok																																																														
a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐																																																														
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐																																																														
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐																																																														
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐																																																														
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐																																																														

Buyssse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213

EK 8 – Uykusuzluk Şiddeti İndeksi

Uykusuzluk Şiddeti İndeksi

1-Lütfen su andaki (örn., son 2 hafta içinde) uykusuzluk probleminizin / problemlerinizin şiddetini değerlendiriniz.

1a-Uykuya dalmakta güçlük

- 0- Hiç
- 1- Hafif
- 2- Orta
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

1b-Uykuyu sürdürmekte güçlük

- 0- Hiç
- 1- Hafif
- 2- Orta
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

1c-Çok erken uyanma problemi

- 0- Hiç
- 1- Hafif
- 2- Orta
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

2-Son zamanlardaki uyku düzeninizden ne kadar memnunsunuz/ memnuniyetsizsiniz?

- 0- Çok memnun
- 1- Memnun
- 2- Nötr
- 3- Memnun değil
- 4- Hiç memnun değil

3-Uyku probleminizin gün içindeki işlevselliğinizi (örn., gün içinde tükenmişlik, işte/günlük uğraşlarda çalışma potansiyeli, konsantrasyon, hafıza, duygu durum, vb.) ne ölçüde engellediğini düşünüyorsunuz?

- 0- Kesinlikle engelleyici değil
- 1- Biraz engelleyici
- 2- Oldukça engelleyici
- 3- Çok engelleyici
- 4- Çok fazla engelleyici

4-Yaşam kalitenizin bozulması anlamında uyku probleminizin başkaları tarafından ne kadar fark edilebildiğini düşünüyorsunuz?

- 0- Kesinlikle fark edilemez
- 1- Biraz fark edilebilir
- 2- Oldukça fark edilebilir
- 3- Çok fark edilebilir
- 4- Çok fazla fark edilebilir

5-Son zamanlardaki uyku probleminiz sizi ne kadar endişelendiriyor/strese sokuyor?

- 0- Kesinlikle endişelendirmiyor
- 1- Biraz endişelendiriyor
- 2- Oldukça endişelendiriyor
- 3- Çok endişelendiriyor
- 4- Çok fazla endişelendiriyor

EK 9 – Global Değerlendirme Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sıraydan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması , çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma).
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

PUAN