



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR DEPRESYONDA
PARLAK IŞIK TERAPİSİNİN TEDAVİ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Neşe YORGUNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kaan KORA

2015 – İstanbul



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR DEPRESYONDA
PARLAK IŞIK TERAPİSİNİN TEDAVİ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Neşe YORGUNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kaan KORA

2015 – İstanbul

ÖNSÖZ

Başta, yaptığım mesleğe anlam kazandıran ve sayelerinde çok şey öğrendiğim kıymetli hastalara,

Bu çalışmanın her aşamasında büyük emeği olmasının yanı sıra psikiyatriye adım attığım ilk günden itibaren hiç değişmeyen sonsuz hoşgörüsü ile desteğini hep yanımda hissettiğim, birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum, kişiliği ve hekimliği ile bende hayranlık uyandıran, kendime örnek aldığım saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Kaan Kora'ya,

Zengin bir eğitim almamız adına bölümümüze önemli bilimsel katkılar sağlayan ve samimiyeti ile her daim destek olan anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Kemal Sayar'a,

Düzenlediği ulusal ve uluslararası toplantılarla vizyonumuzu genişleten, uzun soluklu eğitimleriyle meslek hayatıma önemli katkılar sağlayan kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet Zihni Sungur'a,

Her zaman daha iyi bir eğitim almamız için çaba gösteren, bilimsel çalışmalara motive eden ve destek veren değerli hocam Prof. Dr. Yıldız Akvardar'a,

Bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, alçakgönüllülüğü ve samimiyeti ile hep yakınlığını hissettiğim sevgili hocam Prof. Dr. Volkan Topçuoğlu'na,

Merakı, enerjisi ve psikiyatrinin sosyal yönlerine ilişkin çalışmaları ve farklı perspektiflerden yorumları ile ilham veren sayın hocam Doç. Dr. Kemal Kuşçu'ya,

Eğitim disiplini ile bende hayranlık uyandıran, verdiği süpervizyonlarla mesleki bakışıma çok değerli katkılarda bulunan kıymetli hocam Dr. Axel Würz'e,

Çalışma azmi ve dinamizmine gıpta ettiğim, tez sürecime de samimiyeti ve çözüm önerileriyle önemli katkılar sağlayan sayın Doç. Dr. Yasin Bez'e,

Hoşgörülü ve paylaşımcı tutumlarıyla en az kendi hocalarım kadar benimsediğim başta Prof. Dr. Yankı Yazgan, Prof. Dr. Ayşe Arman ve Doç. Dr. Neşe Perdahlı Fiş olmak üzere çocuk ve ergen psikiyatrisinin tüm değerli öğretim üyeleri ve asistanlarına,

Nöroloji rotasyonum boyunca, zarafeti, bilgisi ve güleryüzü ile hastalarını her şeyin üstünde tutan, kendisinden çok şey öğrendiğim sevgili hocam Doç. Dr. Neşe Tuncer Elmacı'ya,

Son dönemde dertlerimi paylaşan, sevgili yol arkadaşım Uzm. Dr. Zeynep Şenkal'a ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Ömer Yanartaş'a,

Bu çalışma sırasında hastaları koordine etmemde yardımları için sekreterimiz Pınar başta olmak üzere tüm psikiyatri hemşireleri ve personeline,

Asistanlık günlerime çok güzel anılar sığdırmamı sağlayan, öncelikle sevgili dostlarım Uzm. Dr. Emel Kurt, Uzm. Dr. Gresa Çarkaxhiu Bulut ve asistanlığım boyunca beni kahkahalara boğan, eşkıdemim, kadim dostum Dr. Serkut Bulut olmak üzere her biri benim için tek tek çok kıymetli olan, giden ve kalan tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemi sağlayan sevgili aileme ve hayatımın en güzel renkleri olan minik yeğenlerim Güneş ve Toprak'a,

Bu çalışma süresince tüm eziyetlerime katlanan, hayatın bana armağanı olarak gördüğüm sevgili Devrim'e,

Ve son olarak, beni çok uzaklardan izlediğini umduğum canım babama...

Sonsuz teşekkürler...

Neşe

Mart 2015

İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER.....	III
III. ÖZET	VII
IV. ABSTRACT.....	IX
V. KISALTMALAR.....	XI
VI. TABLO LİSTESİ.....	XIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	XIV
VIII. RESİM LİSTESİ	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Bipolar Bozukluk	3
2.1.1 Bipolar Bozukluğun Tanımı	3
2.1.2. Bipolar Bozukluğun Tarihçesi	3
2.1.3. Bipolar Bozukluğun Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri	4
2.1.4. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi	6
2.1.5. Bipolar Bozuklukta Ek Tanı	6
2.1.6. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi	8
2.1.6.1. Genetik Etkenler	8
2.1.6.2. Biyolojik Aminler.....	9
2.1.6.2.1. Noradrenalin	9
2.1.6.2.2. Serotonin.....	10
2.1.6.2.3. Dopamin	10
2.1.6.3. Hücre İçi Haberci Sistemleri	11

2.1.6.4. Hormon Sistemi	12
2.1.6.4.1 Kortizol	12
2.1.6.4.2. Tiroid	13
2.1.6.4.3. Melatonin.....	13
2.1.6.5. Beyindeki Yapısal ve İşlevsel Değişiklikler	13
2.1.6.6. Ruhsal ve Toplumsal Etkenler.....	14
2.1.6.6.1. Yaşam Olayları ve Stres Faktörleri	14
2.1.6.6.2. Hastalık Öncesi Kişilik Özellikleri.....	14
2.1.6.6.3. Psikanalitik Görüş	15
2.1.6.6.4. Bilişsel Görüş	16
2.1.6.6.5. Davranışçı Görüş	16
2.1.7. Bipolar Bozuklukta Klinik Özellikler, Gidiş ve Sonlanım	17
2.1.8. Bipolar Depresyon	19
2.1.9. Bipolar Depresyonda Tedavi Seçenekleri.....	20
2.1.9.1. Biyolojik Tedavi Seçenekleri	21
2.1.9.1.1. Farmakolojik Tedavi Seçenekleri	21
2.1.9.1.2. Elektrokonvulsif terapi (EKT).....	23
2.1.9.2. Psikososyal ve Psikoterapötik Tedavi Seçenekleri	23
2.1.9.2.1. Psikoeğitim	24
2.1.9.2.2. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT).....	24
2.1.9.2.3. Kişilerarası İlişkiler ve Sosyal Ritim Terapisi (KİSRT).....	24
2.1.9.2.4. Aile Odaklı Terapi	25
2.2. Parlak Işık Terapisi	26
2.2.1. Parlak Işık Terapisinin Etki Mekanizması	28
2.2.1.1. Biyolojik Ritimler ve Duygudurum Bozuklukları	29
2.2.1.2. Sirkadiyen Ritim.....	30
2.2.1.2.1. Sirkadiyen Sistem ve Kronobiyolojik Hipotez	32
2.2.1.2.1.1 Melatonin ve Işık.....	32
2.2.1.2.1.2. Faz Kayması Hipotezi	35

2.2.1.2.1.3. Fotoperiyodik Hipotez.....	35
2.2.1.2.1.4. Sirkadiyen Sistem ve Uyku	36
2.2.1.2.2. Parlak Işık Terapisinde Monoamin Hipotezi	37
2.2.1.2.2.1. Serotonin ve Işık.....	37
2.2.1.2.2.2. Katekolaminler ve Işık	38
2.2.1.2.3. Parlak Işık Terapisi ve Otonom Sinir Sistemi Hipotezi.....	39
2.2.2. Bipolar Bozuklukta Sirkadiyen Ritim.....	41
2.2.2.1. Bipolar Bozukluk ve Kronotipler	43
2.2.2.2. Bipolar Bozukluk ve Sirkadiyen Genler	44
2.2.3. Parlak Işık Terapisinin Uygulama Protokolü.....	45
2.2.4. Parlak Işık Terapisinin Yan Etkileri	46
2.2.5. Parlak Işık Tedavisinin Kullanıldığı Diğer Ruhsal Hastalıklar	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Örneklem Seçimi	50
3.1.1. Çalışmaya alınma ölçütleri	50
3.1.2. Çalışmadan dışlama ölçütleri.....	50
3.2. Kullanılan Işık Cihazı ve Özellikleri	51
3.3. Araştırmanın Deseni	52
3.4. Değerlendirme Araçları.....	54
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu (Ek 4)	54
3.4.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)	54
3.4.3. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS)	54
3.4.4. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)	55
3.4.5. Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozukluğu Versiyonu (SIGH-SAD)	55
3.4.6. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)	56
3.4.7. Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi	56
3.4.8. UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU-Udvalg for Kålske Undersegelser). 57	
3.5. İstatistiksel Yöntem	57

4. BULGULAR.....	58
4.1. Sosyodemografik Veriler	58
4.2. Grupların Klinik Özellikleri ve Hastalık Öyküleri.....	59
4.3. Aile Öyküsü	60
4.4. Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	60
4.5. Uygulama Öncesi Depresyon Değerleri.....	61
4.6. Uygulama Sonrası Ölçek Puanlarındaki Değişim.....	62
4.7. Tedaviye Yanıt ve İyileşme Oranları	63
4.8. Tedavi Sonrası Uyku Kalitesindeki Değişim.....	64
4.9. Tedaviye Yanıtı Yordayan Klinik Özellikler	65
4.10. Yan Etkiler	66
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	74
7. KAYNAKLAR	75
8. EKLER.....	90
8.1. Etik Kurul Onay Yazısı.....	90
8.2 Hasta Bilgilendirme Formu.....	91
8.3 Hasta Onam Formu	92
8.4 Sosyodemografik Veri Formu.....	93
8.5 Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (M.A.D.R.S.).....	97
8.6 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği.....	102
8.7 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu (SIGH-SAD)	103
8.8 Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi	112
8.9 Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi	114
8.10 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği	116

III. ÖZET

Giriş

Parlak ışık terapisi, yaklaşık 30 yıldır etkinliği kanıtlanmış ve iyi tolere edilen bir yöntem olarak mevsimsel depresyon tedavisinde birinci sırada yer almaktadır. Mevsimsel olmayan depresyonda da bu tedavinin etkinliğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Mevsimsel depresyonla birçok ortak özellik gösteren ve mevcut tedavi yöntemlerine rağmen yanıt oranlarının yetersiz olduğu bipolar depresyonda yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Parlak ışık terapisi gibi umut vaat eden bir yöntemin bipolar depresyondaki etkinliğini saptamaya yönelik kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Amaç

Bu çalışmada bipolar depresyon hastalarında, almakta oldukları tedaviye ek olarak uygulanan parlak ışık terapisinin plasebo ışığa oranla depresif belirtiler üzerindeki etkinliğinin karşılaştırılması ve parlak ışık terapisine yanıtı yordayan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmaya, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik EAH psikiyatri polikliniğine başvuran ve bipolar depresyon tanısı konan 32 hasta dahil edilmiştir. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldıktan sonra 2 hafta boyunca, sabah saatlerinde, 30 dakikalık seanslarla, bir gruba parlak ışık (10.000 lüks), diğer gruba plasebo ışık (<500 lüks) uygulanmıştır. Tanı ve mevsimsellik örüntüsü açısından değerlendirme için SCID-I ve SIGH-SAD, tedaviye bağlı değişimleri değerlendirmek için haftalık MADRS ve HAM-D uygulanmıştır.

Bulgular

Başlangıç depresyon skorları (MADRS) arasında anlamlı fark bulunmayan ikigrubun (parlak ışık grubu: 31.8, plasebo grubu: 27.5) çalışma sonunda tedaviye yanıt

oranları parlak ışık grubu için %81.3, plasebo grubu için ise %18.8 olarak bulunmuş olup iki grup arasında farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<.000$). Tedaviye bağlı en sık yan etki olarak hafif baş ağrısı saptanmış olup her iki grupta da benzer oranda görülmüştür.

Sonuç

Bipolar depresyonda ekleme tedavisi olarak sabah uygulanan parlak ışık terapisinin plaseboya göre etkili ve yan etkiler açısından güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Bu verinin desteklenmesi için geniş ölçekli, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler

bipolar depresyon, parlak ışık terapisi

IV.ABSTRACT

Introduction

For 30 years, bright light therapy (BLT) is considered as an effective and well tolerated first-line treatment option for seasonal affective disorder (SAD). A growing body of literature supports its use in non-seasonal depression. New treatment strategies are needed for bipolar depression which has several clinical characteristics similar to SAD and which has low response rates to current options. There are limited number of studies focusing on the efficacy of BLT in bipolar depression.

Objective

To evaluate the efficacy and safety of bright light treatment versus dim light in bipolar depression as an add-on treatment and to identify the variables which may predict treatment response to BLT in bipolar depression.

Methods

Being diagnosed with bipolar disorder, thirty-two outpatients were included in the study and randomly assigned to bright light (10,000 lux) or dim light group (<500 lux). Light was administered daily for 30 min. for 2 weeks. SCID-I and SIGH-SAD tests were used to identify the diagnoses and seasonality patterns; clinical outcome was assessed weekly by HAM-D and MADRS.

Results

No significant difference was observed in baseline depression scores (MADRS-BLT: 31.8, placebo: 27.5). Response rates for BLT and placebo were 81% and 19%, respectively. Analyses showed statistically significant reduction in depression scores of bright light group compared to dim light group in all scales ($p < .000$). The most common side effect was headache and both groups experienced similar side effects.

Conclusion

The results of the study suggest that BLT, applied in the morning, be an effective and safe add-on treatment in bipolar depression. Further studies with larger groups are needed to support these findings.

Keywords

Bipolar depression, bright light therapy

V. KISALTMALAR

AAP: Atipik antipsikotik

AC: Adenilat siklaz

ACTH: Adrenokortikotropin hormon

AD: Antidepresan

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BLT: Bright Light Therapy

BPB: Bipolar bozukluk

BRDG: Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi

cAMP: Siklik adenosin monofosfat

DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

GTP: Guanozin trifosfat

HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği

HPA: Hipotalomopituiter aks

HPT: Hipotalamik-pituiter-tiroid

IMP: İnositol monofosfotaz

KİRST: Kişilerarası İlişkiler ve Sosyal Ritim Terapisi

MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği

MHPG: 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol

NAT: N-asetiltransferaz

OSS: Otonom Sinir Sistemi

PKC: Protein kinaz C

PLC: Fosfolipaz C

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

PVN: Paraventriküler nükleus

REM: Rapid eye movements-hızlı göz hareketleri

SAD : Seasonal Affective Disorder

SCN: Suprakiyazmatik nükleus

SIGH-SAD: Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme
Kılavuzu Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu

TRH: Tirotropin salıverici hormon

UKU: Udvalg for Kilske Undersegelser Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

WHO: World Health Organisation

VMA: Vanilmandelik asit

5-HTT: Serotonin taşıyıcısı

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Parlak Işık Terapisinin Farmakolojik Ajanlara Görece Potansiyel Özellikleri

Tablo 2 : Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 3 : Grupların Eşlik Eden Klinik Özellikleri ve Geçmiş Hastalık Öyküleri

Tablo 4 : Hastaların Aile Öyküsü

Tablo 5 : Hastaların Kullandığı Farmakolojik Ajanlar

Tablo 6 : Hastaların HAM-D ve MADRS'a göre başlangıç depresyon skorları

Tablo 7 : Grupların Tedavi Yanıtı ve İyileşme Oranları

Tablo 8 : PUKİ Değerlerinin Haftalık Değişimi

Tablo 9 : Tedaviye Yanıt ve İyileşme Oranları Açısından Cinsiyetlerin Karşılaştırılması

Tablo 10 : Mevsimsel Seyrin Tedavi Sonuçlarına Etkisi

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Suprakiazmatik Nükleus (SCN) ile İlişkili Alanlar ve İŞlevleri

Şekil 2 : Melatonin  retim Yolağı

Şekil 3 : Nörobiyolojik Anormalliklerden Bipolar Bozukluğa Giden Ortak Yol

Şekil 4 : HAM-D’ye göre Depresyon Skorlarındaki Haftalık Değişim

Şekil 5 : MADRS’a göre Depresyon Skorlarındaki Haftalık Değişim

Şekil 6 : Yan Etkilerin Gruplara Göre Haftalık Değişimi

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Parlak Işık Uygulaması

Resim 2. Plasebo Işık Uygulaması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BPB) yineleyen mani ve depresyon dönemleri ile seyreden, işlevselliği belirgin olarak etkileyen kronik bir ruhsal bozukluktur. Toplumdaki sıklığı %0.5-4.3 oranında olup kadınlarda ve erkeklerde benzer sıklıklarda görülmektedir (Angst, 2007).

BPB hastaları hastalık dönemlerinin büyük bir kısmını depresyon döneminde geçirmektedirler. BPB tip I hastalarında depresyon dönemleri mani dönemlerinden 3 kat, BPB tip II hastalarında ise 40 kat daha uzun sürmektedir (Kupka ve ark., 2007). Hastaların %25-50'sinin depresyon döneminde özkıyım girişiminde bulunduğu da göz önünde bulundurulursa depresyon dönemlerinin tedavisinin önemi daha iyi anlaşılacaktır (Dalton ve ark., 2003).

Bipolar depresyon tedavisinde, güncel klinik pratikte yer alan duygudurum dengeleyicilere, antidepresanlara ve son dönemde etkinliğine dair kanıtların arttığı atipik antipsikotiklere rağmen hastaların önemli bir bölümünde yeterli yanıt alınamamaktadır. Bu nedenle bu hasta grubunda yeni tedavi seçeneklerine gereksinim duyulmaktadır (Kohler ve ark., 2014; Musetti ve ark., 2013).

Parlak ışık terapisi bu anlamda mevsimsel depresyonda etkin ve iyi tolere edilen (Rosenthal ve ark., 1984), mevsimsel olmayan depresyonda da tartışmalı olmakla birlikte etkinliği birçok kez gösterilmiş bir tedavi yöntemi olarak bipolar depresyon hastaları için önemli bir seçenek olma özelliği taşımaktadır (Lemmer, 2009).

Duygudurum bozukluklarının biyolojik ritimlerle olan ilişkisi uzun zamandan beri araştırmacıların dikkatini çekmiş, diüurnal değişikliklerin duygudurum bozukluklarını güçlü bir şekilde etkilediği gözlemlenmiştir (Terman ve Terman, 1999). Mevsimsel depresyon ilk kez 1984 yılında Rosenthal ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve yapılan çalışmalarda hipersomni, iştah artışı, aşırı karbonhidrat tüketimi, psikomotor retardasyon gibi atipik belirtilerle seyreden depresyonun bu alt tipinin görüldüğü hastaların ışık terapisinden fayda gördüğü bildirilmiştir (Rosenthal ve ark., 1984).

O zamandan bugüne, parlak ışığın mevsimsel depresyona etkisini araştıran sayısız çalışma yapılmış olmasına rağmen atipik özelliklerin varlığı ile mevsimsel depresyonla oldukça benzerlik gösteren bipolar depresyona olan etkisinin araştırıldığı bir çalışma ülkemizde daha önce yapılmamıştır. Bu konuda uluslararası yayın da çok az sayıda bulunmaktadır. Bipolar hastaların çok sayıda ilaç kullandıkları göz önünde bulundurulursa ışık terapisi gibi hızlı etki gösteren ve psikotrop ilaçlara kıyasla çok daha az yan etkisi olan bir tedavinin bu alanda etkinliğinin gösterilebilmesi önemlidir (Terman ve Terman, 2005a).

Bu çalışmada bipolar depresyon hastalarında, parlak ışık terapisinin plasebo ışık uygulamasıyla karşılaştırılarak depresif belirtiler üzerindeki etkinliğinin araştırılması ve parlak ışık terapisine yanıtı yordayan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Bipolar Bozukluk

2.1.1 Bipolar Bozukluğun Tanımı

Bipolar bozukluk (BPB) yineleyen mani, hipomani ve depresyon dönemleri ile seyreden, bu dönemler arasında tamamen iyilik halinin ya da eşik altı belirtilerin bulunduğu, zaman zaman mevsimsel özelliğin eşlik ettiği, ömür boyu süren kronik bir duygudurum bozukluğudur (Kaplan ve Sadock, 2007).

2.1.2. Bipolar Bozukluğun Tarihçesi

Duygudurum bozuklukları çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Mani ve depresyonun varlığı hakkındaki kanıtlar antik çağlara kadar uzanmaktadır. Tarih öncesi yapıtlarda ağır çökkünlük ve taşkınlık nöbetleri geçiren kişiler tanımlanmaktadır. Homeros M.Ö 7. yüzyılda ünlü İlyada destanının giriş bölümünde Yunanca öfke ve gazap anlamına gelen “mani” sözcüğünü kullanmıştır. Melankoli terimini ise ilk kez sistematik olarak M.Ö. 450 yılında Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Hipokrat uykusuzluk, iştahsızlık, keder, irritabilite, umutsuzluk hali olarak tasvir ettiği bu tabloyu kara safra ile ilişkilendirmiştir (Ceylan ve Oral, 2001).

M.S. 1. yüzyılda Soranus taşkın duygudurumla giden nöbetlerin melankoli ile bağlantılı olabileceğine dikkat çekmiştir. Daha sonra M.S. 150’lerde Kapadokyalı Aretaeus mani ve melankoli arasındaki bağlantıyı dile getirmiş, melankolinin maninin başlangıcı ve bir parçası olduğunu, aynı hastaların farklı zamanlarda bu iki durumu yaşadıklarını belirtmiştir (Angst ve Marneros, 2001).

19. yüzyılda Fransız ve Alman ruh hekimleri mani ve melankolinin değişik türlerini ve klinik belirtilerini tarif etmiş ve hepsini “Psikoz manyak depresif” başlığı altında toplamışlardır. Duygudurum bozukluklarında “dönemsel hastalık” kavramını ilk kez 1951 yılında Avusturyalı bir nörolog olan Wilhelm Griesinger ortaya atmıştır. 1854 yılında benzer olarak Falret, bu hastalığın periyodik olarak tekrarladığını ve bazı psikotik hastaların diğerlerinden farklı olarak kendiliğinden iyileştiğini belirtmiş, bu

durumu “Folie circulaire” olarak adlandırmıştır. 1882 yılında Alman psikiyatr Karl Kahlbaum aynı hastalık içinde mani ve depresyon fazlarını “Siklotimi” olarak adlandırmıştır. Aynı dönemde yaşayan bir başka bilim adamı olan Baillarger bu hastaları “iki şekilli delilik” terimini kullanarak tanımlamıştır (Işık, 2003).

Duygudurum bozuklukları yelpazesinin temelleri ise 1896’da Kraepelin’in “Manik depresif hastalık” tanımlamasıyla atılmıştır. Kraepelin, hastalığın periyodik ve dönemsel bir gidiş gösterdiğini ve gidişin yıkımla giden “Dementia precox” dan (şimdiki şizofreniden) farklı olduğunu bildirmiştir (Öztürk ve Karakan, 1983). Kraepelin major affektif bozuklukların hemen hepsini, çekirdek semptomlarındaki benzerlikler, hastalığa dair aile öyküsünün bulunması ve özellikle de hayat boyunca tekrarlayan alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyretmelerine rağmen belirgin yıkıma sebep olmayan prognostik özellikleri nedeniyle, şizofreniden ayrı bir kategori altında değerlendirmiştir (Akiskal, 1996a). Böylece manik depresif hastalık kavramı ile hastalığa bütünleyici bir yaklaşım getirmiş ve hastalığın görünümünün mizaç özelliklerinden başlayarak depresif, karma, manik ve psikotik durumlara varan bir yelpazede yer aldığı fikri ile bugünkü “Bipolar bozukluk spektrumu” kavramının temelleri atılmıştır. 1930’larda Bleuler, depresif ve manik sendromları “Affektif bozukluklar” başlığı altında bir araya toplamıştır (Işık, 2003).

1959 yılında Avusturyalı bilim adamı Leonard K. bipolar ve unipolar hastalık ayrımını yaparak halen güncel olarak kullanımda olan bipolarite kavramını klinik kullanıma kazandırmıştır. Sadece depresif dönemlerle seyreden tabloyu unipolar, manik ve depresif dönemler ya da sadece manik dönemlerle seyreden tabloyu bipolar hastalık olarak adlandırmıştır. 1970’lerde psikopatolojilerin sınıflandırılması ile ilgili önemli çalışmalar yapılmış ve bu hastaların tümü için “Duygulanım bozukluğu” tanımı kabul görmüştür (Leonhard ve Beckmann, 1986).

2.1.3. Bipolar Bozukluğun Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri

1980’de DSM-III sınıflandırmasının kullanıma girmesi ile birlikte, o zamanlarda üzerinde fikir birliği olan “Affektif bozukluklar” tanımı kabul edilmiş ve affektif bozukluklar içinde temel ayırım, BPB ile major depresyon arasında yapılmıştır. 1987 yılında DSM-III-R sınıflandırmasında “Duygudurum bozuklukları” tanımı tercih

edilmiştir. Buradaki tercih sebebi ise, bu kavramın sadece şimdiki durum ile sınırlı kalmaması, sürekli bir emosyonel durumu tanımlamasıdır (Sadock ve ark., 2007).

DSM-5’te duygudurum bozuklukları üst başlığı kaldırılmış, “Depresif bozukluklar” ve “Bipolar ve ilişkili bozukluklar” için tanı ölçütleri birbirinden ayrı iki bölümde verilmiştir. DSM-IV-TR’deki “Diğer duygudurum bozuklukları” (Genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu ve madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu) kaldırılmış, genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablolar her iki tanı seti için alt grup olarak tanımlanmıştır (Köroğlu, 2013).

BPB tanısı yükselmiş duygudurum (manik ve hipomanik dönemler) geliştiğinde konulabilmektedir. BPB tip I, manik ve depresif dönemlerle, BPB tip II, hipomanik ve depresif dönemlerle seyreder. DSM-5’de bu dönemler için tanı ölçütleri ve BPB tanısının nasıl koyulacağı ayrıntılı olarak açıklanmıştır. DSM-5, BPB hastalık dönemlerine ait tanı ölçütlerinde bazı değişiklikler yapmıştır; bu değişikliklerden en önemlisi karma dönemin ayrı bir hastalık dönemi olarak tanımlanmaktan çıkarılmış, depresyon ve mani dönemlerinin belirleyicilerinden biri olarak tanımlanmış olmasıdır. Major depresif döneme ait tanı ölçütlerinde bir değişiklik yapılmazken, manik ve hipomanik dönemlerin A ve B tanı ölçütlerine kabarmış duygudurumun yanında amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte artış eklenmiştir. DSM-5’teki önemli bir farklılık, mani/hipomani belirtilerinin, antidepresan bir tedavi (örn: elektrokonvülsif tedavi, ilaç tedavisi) sırasında ortaya çıkması ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde sürmesi durumunda manik/hipomanik dönem tanısı için yeterli kabul edilmesidir (Köroğlu, 2013).

Bipolar bozukluğun DSM 5’e göre sınıflandırması (2013):

1. İkiuçlu (bipolar) I bozukluğu
2. İkiuçlu (bipolar) II bozukluğu
3. Siklotimi bozukluğu
4. Maddenin/ilacın yol açtığı ikiuçlu ve ilişkili bozukluk
5. Başka bir sağlık durumuna bağlı ikiuçlu ve ilişkili bozukluk
6. Tanımlanmamış diğer bir iki uçlu ve ilişkili bozukluk
7. Tanımlanmamış ikiuçlu ve ilişkili bozukluk

2.1.4. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi

Bipolar bozukluklar tüm duygudurum bozukluklarının yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır. Bipolar bozukluğun yaşam boyu prevalansı çeşitli çalışmalarda %0.6-1.7 arasında bulunmuştur. Ancak BPB tanı sürecindeki güçlükler bu oranların aslında daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (Kessler ve ark., 2006). BPB yelpazesinde bulunan bozukluklar ise toplumun yaklaşık %5'ini etkilemektedir (Sadock ve ark., 2007). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada BPB tip I için yaşam boyu prevalans %1,0; BPB tip II için %1,1; bir yıllık prevalans BPB tip I için %0,6; BPB tip II için %0,8 bulunmuştur. Eşik altı olguların yaşam boyu prevalansının %2,4; bir yıllık prevalansının %1,4 olduğu tespit edilmiştir (Akiskal ve ark., 2000; Merikangas ve ark., 2007).

Çalışmalar, BPB yaygınlığının kültürlerarası ve etnik gruplar arasında farklı olmadığını göstermektedir. BPB tip I'in prevalansının cinsiyetler arasında farklı olmadığı kabul edilmektedir. Kadınlarda depresif dönemler, erkeklerde ise manik dönemler daha sıktır. BPB tip II'nin ise kadınlarda hafifçe daha sık görüldüğü bilinmektedir (Sadock ve Sadock, 2005).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2011'de (WHO-World Report Disability-2011) yayınladığı rapora göre 60 yaş altında yeti yitimine sebep olan hastalıklar sıralamasında 6. sırada yer almaktadır (Organization, 2011). Ayrıca bipolar bozukluk hastalarının büyük çoğunluğunun toplumun iş gücünü oluşturan genç ve orta yaş nüfustan olması bipolar bozukluğun topluma getirdiği mali yükün artmasına neden olmaktadır (Akkaya ve ark., 2012).

2.1.5. Bipolar Bozuklukta Ek Tanı

Bipolar bozukluğa eşlik eden psikiyatrik hastalıkların bipolar bozukluğun seyri üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda ek tanısı olan BPB hastalarının, olmayanlara kıyasla hastanede yatış sürelerinin daha uzun, taburculuk sırasında iyileşme oranlarının ve somatik tedavilere yanıtlarının daha düşük olduğu

bulunmuştur (Black ve ark., 1989; Black ve ark., 1988; Strakowski ve ark., 1992). Ayrıca ek tanıli hastalarda duygudurum bozukluğunun daha erken yaşta başladığı, daha şiddetli ve psikotik özelliklerle seyrettiği ve hızlı döngülülüğün daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (Oswald ve ark., 2007).

Yapılan bir çalışmada hastaların %60,8'inde bir, %22'sinde birden fazla psikiyatrik ek tanının varlığı tespit edilmiştir (Pini ve ark., 1999). Kadınlarda ek tanı erkeklere kıyasla daha fazla görülmektedir (Karamustafalıoğlu ve ark., 2004). Hastalığa erkeklerde madde kullanım bozukluğu, kadınlarda anksiyete bozuklukları ve yeme bozukluğu daha sık eşlik etmektedir (Judd ve Akiskal, 2003; Sadock ve ark., 2007). Ek tanının fazla olması tanı konulmasını güçleştiren en önemli etkenlerden biridir (Begley ve ark., 2001).

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar BPB olgularında anksiyete bozukluğu eşlik etme sıklığının %24 ile %93 arasında değiştiğini göstermektedir (Henry ve ark., 2003; Kessler ve ark., 1997; McElroy ve ark., 2001; Tamam, 2007). BPB tip I tanısı almış hastalarla yapılan geniş tabanlı bir başka çalışmada, obsesif kompulsif bozukluk %39, özgül fobi %26, sosyal fobi %20 olmak üzere anksiyete bozukluğu ek tanısı % 61.4 olarak bildirilmiştir (Tamam ve Ozpoyraz, 2002). Anksiyete bozukluklarının bipolar bozukluğa eşlik etmesi, daha fazla özkıyım eğilimi, madde bağımlılığı ve farmakolojik tedaviye direnç ile ilişkilendirilmiştir (Boylan ve ark., 2004; Cassano ve ark., 1999; Rudd ve ark., 1993).

Herhangi bir duygudurum bozukluğu olan kişilerde alkol madde kötüye kullanımı ek tanısı konulma oranının 3 kat arttığı gösterilmiştir. BPB hastalarında alkol bağımlılığı riski 6 kat, madde bağımlılığı riski ise 8 kat artmıştır. Özellikle karma dönem gözlemlenen hastalarda madde kötüye kullanımının tabloya daha fazla eşlik ettiği saptanmıştır. (Ernst ve Goldberg, 2004).

Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun eşlik etme oranı ise %15,9 olarak bildirilmiştir (Tamam ve ark., 2006).

2.1.6. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi

Geçmişten bugüne bipolar bozukluğun etiyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan sayısız çalışmaya rağmen kesin bir neden gösterilememiştir (Sadock ve ark., 2007). Hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülen bazı etkenler şunlardır:

2.1.6.1. Genetik Etkenler

Aile çalışmalarından elde edilen veriler bipolar bozukluğun etiyolojisinde genetik etkenlerin önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Bipolar bozukluğu olan bireylerin birinci derece akrabalarında BPB görülme oranı %3-8, tek uçlu bozukluk görülme sıklığı ise %14.8'dir (Smoller ve Finn, 2003). BPB tip I olanların birinci derecede akrabalarında BPB tip I gelişme olasılığı kontrol grubuna göre 8-18 kat, major depresif bozukluk gelişme olasılığı ise 2-10 kat artmıştır (Köroğlu, 2004). Bipolar bozukluğu olan bireylerin yakınlarında genel topluma kıyasla BPB görülme riski unipolar hastalığa göre daha çok artsa da BPB hastalarının yakınlarında en sık rastlanılan duygudurum bozukluğu unipolar bozukluktur (Sullivan ve ark., 2000). Ayrıca unipolar bozukluk hastalarının yakınlarında da BPB görülme oranı normal popülasyondan daha yüksektir. Söz konusu ailesel örtüşme, duygudurum bozukluklarının bu iki biçiminin bir dereceye kadar ortak bir temele dayandıklarını akla getirmektedir. İkiz çalışmalarında, BPB olan monozigot ikizlerdeki konkordansın (%70), dizigot ikizlerden (%34.9) iki kat fazla olduğu saptanmıştır. Monozigotlarda konkordansın %100 olmaması ise çevresel etmenlerin, kalıtımın yanı sıra hastalığın ortaya çıkışında önemli rol oynadıklarını göstermektedir (Craddock ve Jones, 1999; Kieseppa ve ark, 2004; Sadock ve ark., 2007).

BPB'de ailesel aktarım kadın probandlarda (ailedeki ilk hasta) erkeklere göre iki kat fazla iken, hastalığın aktarıldığı çocuklar arasında cinsiyet farkı bulunmamıştır (Currier ve ark., 2006). BPB tanılı olguların kadın cinsiyetteki birinci derece yakınları arasında duygudurum bozuklukları, erkek cinsiyetteki birinci derece yakınları arasında alkol bağımlılığı daha sık bulunmuştur (Goldstein ve ark., 1993; Taylor ve Abrams, 1981).

Aile çalışmaları, bağlantı (kromozom 4p üzerinde dopamin reseptörü D5 geni ile alfa 2 reseptör geni arasında bağlantı olduğu) çalışmaları, kromozom çalışmaları

(Mendlewicz, 1985), serotonin taşıyıcısı ile ilgili çalışmalar, triptofan hidroksilaz gen çalışmaları ve antipasyon fenomeni ile genetik etkenler ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Bütün bu araştırmalar, bipolar bozukluğun klasik Mendel genetik yasalarıyla kalıtsal geçiş göstermediğini ve tek bir genetik alanla belirlenen dominant geçişe de uymadığını göstermektedir. BPB, birden fazla geni ilgilendiren (polimorfik-poligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktöryel) bir kalıtım ile genetik geçiş göstermektedir (Işık, 2003).

2.1.6.2. Biyolojik Aminler

Biyokimyasal çalışmalar sonucu bipolar bozukluğun etiolojisinde, kullanılan farmakolojik tedavilerin etkilerinin de incelenmesi ile birlikte, biyolojik aminlerin önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Patofizyolojik açıklamalarda daha çok norepinefrin, serotonin ve dopamin üzerinde durulmaktadır (Akdemir 2002; Sadock ve ark., 2007).

2.1.6.2.1. Noradrenalin

Mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve "Noradrenerjik-kolinerjik" sistemler arasındaki denge bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir (Sobczak ve ark., 2002). Beta adrenerjik reseptörlerin down regülasyonu ile klinik antidepresan yanıt arasındaki korelasyonun olasılıkla depresyonda noradrenerjik sistemin doğrudan rolüne işaret ettiği öne sürülmektedir (Sadock ve ark., 2007).

Manik hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) ve idrarda noradrenalin ve vanilmandelik asit (VMA) düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu durum noradrenerjik etkinliğin arttığını düşündürmektedir. Bu da bulguların daha çok manik dönemle ilişkili olduğunu göstermektedir. Sentezlenen toplam katekolamin miktarına kıyasla fraksiyonel noradrenalin salınımında artışın BPB için karakteristik olduğu ileri sürülmektedir. Lityum tedavisi ile BOS'ta MHPG ve idrarda noradrenalin düzeyleri anlamlı ölçüde düşmekte ve lityuma yanıt verenlerde bu düşüş vermeyenlere oranla daha belirgin olmaktadır. Postmortem beyin incelemelerinden de elde edilen noradrenerjik sistemdeki değişikliklere ait bulguların

G-protein değişiklikleriyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Goodwin ve Jamison, 2007; Ceylan ve Oral, 2001).

Santral noradrenalin depolarını tüketen a-metilparatirozin ile yapılan çalışmalarda, a-metilparatirozinin trisiklik antidepresanlarla başarılı biçimde tedavi edilmiş hastalara verildiğinde, depresif belirtilerin geri geldiği, depresyondaki hastalara verilmesi durumunda ise özellikle nrovejetatif belirtileri şiddetlendiği grlmştr (Miller ve ark., 1996).

2.1.6.2.2. Serotonin

Serotonin uyku-uyanıklık, yeme işteği, libido, beden ısısı, gibi işlevlerde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca serotonin, adrenalın ve dopamin ile birlikte amaçlı devinin işlevlerin ve saldırgan davranışların kısıtlanmasını sağlamaktadır (ztrk ve Karakan, 1983). Serotonin öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır (Sobczak ve ark., 2002). Serotonin merkezi sinir sistemini düzenleyen bir nörotransmitterdir. Hem depresyon hem de mani sırasında düzeyi azalmaktadır. Lityum merkezi sinir sisteminde serotonin düzeyini stabilize etmektedir (Ceylan ve Oral, 2001).

2.1.6.2.3. Dopamin

Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma vardır. Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü, manide yükseldiği düşünülmektedir (Işık, 2003). Dopamini arttıran ve dopamin için uyarıcı olan ilaçlar (L-Dopa, bromokriptin, amfetamin, vs) mani benzeri tablolar ortaya çıkarmaktadır. Dopamin reseptör blokeri olan antipsikotik ilaçlar ise antimanik etki göstermektedir (Ceylan ve Oral, 2001).

Uzun süreli trisiklik antidepresan tedavisinin mezolimbik bölgede D3 ve D1 reseptör mRNA ekspresyonunda artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Lammers ve ark., 2000).

TCA'ın dopamin geri alımını inhibe edici etkisinin manik ve hipomanik döneme geçişten sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Tedaviye dirençli depresyon hastalarında, dopamin ve noradrenalin salınımını arttıran amfetamin ve metilfenidat gibi

ilaçların belirtileri düzeltmesi, bu hastalarda dopaminerjik sistem bozukluğu olduğunu düşündürmektedir (Akdemir, 2002).

Birçok çalışmada depresyondaki hastalarda dopamin metaboliti olan HVA'nın BOS'da azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca Parkinson ve Alzheimer gibi bradikinetik hastalarda da benzer bulgular mevcuttur (Wolfe ve ark., 1990). Ajite ve manik hastalarda BOS'da HVA düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (Willner, 1983). Dolayısıyla dopaminerjik işlevin psikomotor aktivite için bir belirleyici olabileceği düşünülmektedir. Parkinson hastalarında da depresif belirtiler oldukça sık görülebilmektedir ve L-dopa tedavisi ile bu belirtiler büyük oranda azalabilmektedir. Dopamin reseptör antagonistleri olan tipik antipsikotiklerle tedavi sonucunda anhedoni, anergi, disfori gibi depresyon belirtileri ortaya çıkabilmektedir (Belmaker ve Wald, 1977).

2.1.6.3. Hücre İçi Haberci Sistemleri

BPB'nin patofizyolojisinde biyojenik amin varsayımından çok ikincil habercilerin rolü önem kazanmaya başlamıştır. Hücre içi ikincil haberciler siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve fosfoinositol sinyal kaskadı sistemiyle biyolojik amin düzeylerinin yükselmesini sağlamaktadırlar. Noradrenalin, serotonin, dopamin, asetilkolin etkilerini G-proteini (Guanin nükleotid bağlayan protein) ile eşleşen post-sinaptik reseptörler aracılığı ile gösterirler. G-proteini a, b, g alt ünitelerinden oluşan heterotrimerik bir yapıdadır. Ga-alt ünitesi guanozin trifosfat (GTP)'ye bağlanmakta ve onu hidrolize etmektedir. Ga-alt ünitesinin GTP'ye bağlı olması durumunda G-proteini aktifleşmektedir. Adenilat siklaz (AC), fosfolipaz C (PLC) ve iyon kanalları gibi ikincil mesaj sistemleri, G-proteini ile eşleşen reseptörler tarafından uyarılır ya da inhibe edilirler. Bu sistemlerin ürünleri, nöron aktivitesini düzenleyen enzimlerin, reseptörlerin ve taşıyıcı proteinlerin gen ekspresyonlarını düzenlemektedir. BPB patofizyolojisi ile ilgili hipotezler, duygudurum dengeleyici ilaçların ikincil mesaj sistemleri üzerindeki etkilerine dayandırılmaktadır. Her üç ikincil mesaj sisteminin BPB patofizyolojinde etkili olduğu görülmektedir. Lityum G proteininin aktivasyonu için gerekli olan Ga-GTP bağlanmasını azaltarak siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimini inhibe etmektedir (Avissar, Schreiber, Danon ve Belmaker, 1988).

BPB’de cAMP sinyal mekanizmasında artış olduğu hipotezini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bipolar hastaların plateletlerinde cAMP bağımlı protein fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir (Risby ve ark., 1991). Lityum, fosfoinositol (PI) sisteminde hız belirleyici enzim olan inositol monofosfat (IMP) enzimini inhibe etmektedir. BPB’de lityumun IMP’yi inhibe ederek inositol düzeyini azalttığı ve bunun protein kinaz C (PKC) aktivitesinde azalmaya neden olarak gen ekspresyonunu değiştirdiğı öne sürölmektedir (Manji, Potter ve Lenox, 1995). Lityum, karbamazepin ve valproik asit gibi duygudurum dengeleyici ilaçların etki mekanizmaları hücre içi kalsiyum düzeyleri ile de ilişkilidir. BPB hastalarının, eritrositlerinde hücre içi kalsiyum düzeyini kontrol eden Na-K-ATPaz aktivitesinin azalmış olduğu, platelet ve lenfositlerinde ise hücre içi kalsiyum düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (Dubovsky ve ark., 1989). Lityum ve karbamazepin gibi ilaçlar Na-K-ATPaz aktivitesini artırarak hücre içi kalsiyum düzeyini azaltmaktadırlar. Buna göre hafif düzeyde artmış hücre içi kalsiyum düzeyleri hücre metabolizmasını artırırken (bipolar bozukluğun manik dönemi), kalsiyum düzeyinin daha fazla artması hücrelerin metabolizmasını yavaşlatmaktadır (bipolar bozukluğun depresyon dönemi) (Dubovsky ve Franks, 1983).

2.1.6.4. Hormon Sistemi

Nöroendokrin sistemdeki anormalliklerin bu hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünölmektedir. Bu sistem içindeki hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) ve hipotalamik-pitüiter-tiroid (HPT) eksen hormonları en fazla araştırılmış olanlarıdır. Bu hastalıkta tespit edilmiş olan HPA eksenindeki aktivite artışı hastalığın biyolojik belirleyicisi olarak değerlendirilmektedir (Turan ve Lushi, 2014). Hormonal sistemle duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki daha çok depresyon çalışmalarına dayanmaktadır. Mani ile ilişkili veriler kısıtlıdır.

2.1.6.4.1 Kortizol

Strese cevap olarak HPA’da aktivite artışı, kanda adrenokortikotropin hormon (ACTH) ve kortizol seviyesinde düzeyinde görölmektedir. Depresyonda hiperkortizoleminin olması, 5-HT’nin baskılayıcı özelliğinde azalma, NE, Ach ya da CRH artışı, hipokampustan gelen baskılayıcı geri bildirimde azalma gibi birçok santral

bozukluğun bulunduğunu düşündürmektedir. HPA aktivitesinin artışına ilişkin bulgular, ayaktan tedavi gören depresif hastaların %20-40'ında, yatanların ise %40-60'ında görülür. HPA aktivite artışı yaşlı hastalarda, özellikle sık tekrarlayan ya da psikotik belirtileri olanlarda daha sık görülür (Steen ve ark., 2014).

2.1.6.4.2. Tiroid

Hipotiroidili hastalarda sıklıkla depresif duygulanım, bilişsel bozulma ve nörovegetatif belirtilerde yavaşlama görülmesi araştırmacıları HPT aksının depresyondaki yerini araştırmaya sevk etmiştir. Depresyondaki hastaların %20-30'unda belirgin tiroid işlev bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada depresyon hastalarında BOS tirotropin salıverici hormon (TRH) düzeylerinde artış bulunmuştur (Banki ve ark., 1988). Tiroid hormonunun aniden yerine konulmasının ise maniye tetiklediği bildirilmiştir (Akdeniz ve Denizoğlu 1997).

2.1.6.4.3. Melatonin

Uyku düzensizlikleri ve sirkadiyen ritimde bozulmanın bipolar bozukluğun patogenezinde temel etmenlerden biri olabileceği düşünülmektedir (Etain ve ark., 2014). İkinci bölümde bu konuda daha ayrıntılı bilgi verilmiştir.

2.1.6.5. Beyindeki Yapısal ve İşlevsel Değişiklikler

Bipolar bozuklukta beyin görüntüleme çalışmalarının çoğunun ortak bulguları olarak üçüncü ve lateral ventriküllerde genişleme, orbital ve mediyal prefrontal korteks, ventral striatum ve mezotemporal korteks hacimlerinde azalma, amigdala hacminde artış gösterilmiştir (Hallahan ve ark., 2011; Konarski ve ark., 2008). Ventriküler genişlemenin ilk atak hastalarında saptanmamış olması, kronik gidişle gri madde kalınlığında giderek bir azalma olması ve atak sayısı arttıkça serebellar vermal V3 azalması gibi kanıtlar bipolar bozuklukta nöroprogresyon kavramını öne çıkarmıştır (Berk ve ark., 2011; Lyoo ve ark., 2006; Strakowski ve ark., 2002).

Bipolar bozuklukta gri madde hacimlerini voksel tabanlı morfometrik ölçüm yöntemleri ile değerlendiren çalışmaları derleyen bir metaanaliz çalışmasının sonuçları, hastalıkta gri maddede rostral anterior singulat kortekste ve sağ frontoinsular kortekste incelmeye olduğunu ve uzun hastalık süresinin bazal gangliada, subgenual anterior singulat kortekste ve amigdalada gri madde artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Bechdolf ve ark., 2012). Öte yandan hastalığın başlangıç döneminde varlığı gösterilen amigdala hacminde ve insular hacimde azalma, dahası hastalık riski taşıyan ancak BPB tanısı olmayan bireylerde de benzer bulguların varlığı nöroanatomik değişikliklerin erken dönemden itibaren olduğunu göstermiştir (Bora ve ark., 2010).

2.1.6.6. Ruhsal ve Toplumsal Etkenler

2.1.6.6.1. Yaşam Olayları ve Stres Faktörleri

Duygudurum bozukluklarının patogenezi üzerine yapılan bazı çalışmalar, bozukluğun ortaya çıkışında çevresel olayların sorumlu olduğunu öne sürmektedir (Maj ve ark., 2003; Patel ve ark., 2006). Ancak yapılan farklı çalışmalar, psikososyal ya da fiziksel olayların hastalığa neden olmaktan öte dönemlerin zamanlaması üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Presipite eden olayların ilk hastalık döneminin yaşanmasında açıkça etkisi oldukları görülmekle birlikte, daha sonraki hastalık dönemleri için aynı şeyi söylemek mümkün değildir. Uzun süreli (25 yıldan uzun) seyirlerin analizinde hastalık dönemlerinin yaklaşık %13'ünün başlangıcından önceki altı aylık sürede stresli bir yaşam olayı bulunmuştur. Yaşam olayının türü de (örn: yas, iş değiştirme, taşınma gibi) istatistiksel olarak anlamlı değildir (Angst, 1986).

2.1.6.6.2. Hastalık Öncesi Kişilik Özellikleri

Akiskal duygudurum bozukluklarında görülen dört mizaç özelliği tanımlamıştır. Depresif, hipertimik, siklotimik ve öfkeli mizaç olarak adlandırdığı bu kişilik özelliklerinin farklı duygudurum bozukluklarında normal toplum ortalamasından daha sık görüldüğünü gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Akiskal ve Mallya, 1986). Mizaç özelliklerinin bipolar bozukluğun etiyolojisi, fenomenolojisi ve tedavisi ile ilişkili bulunduğu düşünülmektedir (Akiskal, 1996b). Bipolar bozuklukta mizaç ile

dönemler arasında bir bağlantının olduğu; örneğin, hipertimik mizacı olanlarda manik dönemlerin, depresif mizacı olanlarda depresif dönemlerin daha sık görüldüğü ve hipertimik özelliklerin iyi prognozla bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (Henry ve ark. 1999).

Kişilik boyutlarını değerlendiren ölçeklerle yapılan çalışmalarda ise bipolar bozuklukla ilişkili bulunan iki tip kişilik yapısı özellikle dikkat çekmektedir. Birincisi nörotiklik ya da olumsuz duygulanım olarak adlandırılabilen öfke, bunaltı, depresyon, suçluluk ve başka olumsuz duygu ve bilişlere yatkın kişilik özelliklerinden oluşmaktadır. İkinci olarak ise yenilik arayışı, dışadönüklük, inhibisjonsuzluk ve oynak duygulanım yer almaktadır (Savitz ve Ramesar, 2006).

2.1.6.6.3. Psikanalitik Görüş

Duygudurum bozukluklarına ilişkin psikanalitik kuramlar, genelde depresyonu açıklamaya yöneliktir. Manik dönemlerin daha çok depresyona karşı geliştirilen bir savunma olduğu düşünülmektedir (Koroğlu ve Güleç, 1997).

Depresyon, Freud ve Abraham tarafından geliştirilen klasik psikanalitik teoriye göre, hayali ya da gerçek bir sevgi nesnesinin kaybı ile kişinin benliğinde bir boşluk, terk edilmişlik duyguları ve özsaygıda belirgin azalma ile ortaya çıkmaktadır (Desmet, 2013). Bu görüşe göre depresyon kaybedilen nesneye karşı duyulan düşmanca duyguların, saldırgan dürtülerin kişinin kendisine dönmesidir. Kaybın travmasına ve ruhsal sonuçlarına karşı bir savunma olarak kişi içe alma (introjeksiyon) ile kaybedilen nesneyle özdeşim kurar. Bu kayba karşı temelde sevgi ve nefret gibi birbirine zıt duygular beslenmektedir. Bu dürtüleri dışa vuramayan ego, katı üstbenliğin diktası ile saldırgan dürtüleri kendisine yöneltmekte ve bu durum sonucunda özsaygıda azalma, değersizlik ve suçluluk duygusu gelişmektedir. Kişi için yaşam anlamını yitirmekte ve böylece depresyon oluşmaktadır (Öztürk ve Uluşahin, 2011).

Manik dönemde ise Abraham, depresyona yol açan aşırı katı ve baskıcı üstbenliğe karşı bir başkaldırı yaşandığını, bu nedenle manik hastanın yaşamının artık hiç bir yasak ya da kuralın geçerli olmadığı, her istediğini yapma hakkına sahip olduğu bir dünya haline geldiğini öne sürmüştür (Işık, 2003). Klein da Abraham'la benzer şekilde maninin depresyona karşı bir savunma olduğu görüşünde olsa da ondan farklı olarak

bunu üstbenliğin aşırı baskıcı oluşu ile değil, “depresif duruş” adını verdiği, iyi sevgi nesnesinin kaybı sonucu oluştuğunu savunmaktadır. Klein’a göre kişi, kötü nesnenin kontrolü ve iyi nesnenin yeniden inşası için manik savunma kullanmaktadır. Manik durumdaki omnipotans, yadsıma, idealizasyon, kurallara karşı gelme ve karşıdakini küçük görme ile kişinin kaybedilen iyi nesneye ihtiyaç duymadan da yaşayabileceğini kanıtlama çabasıdır (Işık, 2003).

2.1.6.6.4. Bilişsel Görüş

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bilişsel modele göre depresyon bir duygudurum bozukluğundan öte bir düşünce bozukluğudur. Duygudurumdaki bozulma düşünce bozukluğuna ikincil olarak gelişmektedir (Öztürk ve Uluşahin, 2011). Depresyona yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinden başlayarak yerleşmiş olan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz kavramlar bulunmaktadır. Şema olarak adlandırılan bu olumsuz kavramlar giderek olumsuz yargılara, düşüncelere ve davranışlara neden olarak depresyonu tetiklemektedirler. Kişi her olayda önce olumsuz yönleri algılar ve düşünür. Kişinin farkına varmadan, aniden aklına gelen, olumsuz ve gerçeği yansıtmayan bu düşünceler “olumsuz otomatik düşünceler” olarak adlandırılmaktadır. Bu düşünceler harekete geçmeyi engellerler ve depresyonun sürmesine neden olurlar. Böylece olumsuz düşünce ve kavramlardan gelişen bu süreç depresyona neden olmaktadır (Wright ve Beck, 1983).

2.1.6.6.5. Davranışçı Görüş

Davranışçı yaklaşımın öncülerinden olan Seligman’a göre depresyonun temelinde “öğrenilmiş çaresizlik” bulunmaktadır. Bu görüşe göre depresyon, çocukluğundan itibaren olumsuz uyaranlara maruz kalan kişilerin bunlardan kurtulmayı bilememe ve çaresizlik hissiyle bundan kurtulamayacaklarına dair umutsuzluk hislerinin gelişmesiyle ortaya çıkmaktadır (Öztürk ve Uluşahin, 2011).

2.1.7. Bipolar Bozuklukta Klinik Özellikler, Gidiş ve Sonlanım

Bipolar bozukluğun başlangıç yaşı, çocukluk döneminden 50 yaşa, ender olarak daha ileri yaşlara kadar değişen bir aralıktadır. Hastalık genellikle 20'li yaşlarda başlamakta olup tekrarlayıcı depresif bozukluktan ortalama 5-6 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır (Merikangas ve ark., 2007). İlk belirtiler olguların üçte birinde 18 yaş öncesi, %10'unda 50 yaş sonrası ortaya çıkmaktadır (Bellivier ve ark., 2003; Suominen ve ark., 2007).

BPB tip I için başlangıç yaşı ortalaması 18, BPB tip II için ise 22'dir (Merikangas ve ark., 2007). Manik dönemin başlangıç yaşı ile ilgili yapılan çalışmalarda erkeklerde ortalama 24,4 ve kadınlarda 24,8 olarak bulunmuştur (Leonhard ve Beckmann, 1986). Ailesel yükün fazla olduğu bireylerde hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (Ketter, 2010). Yapılan pek çok çalışmada hastalığın erken başlangıcı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Ernst ve Goldberg, 2004; Perlis ve ark., 2004). Ayrıca erken başlangıçlı olgularda karma dönemler, psikotik belirtiler, psikiyatrik ek tanı, özkiyım girişimleri, hızlı döngülülük, sağaltıma başlama süresinde gecikme, işlevselliğin tam sağlanamaması ve kalıntı belirtilerin varlığı da daha sık görülmektedir (Jairam ve ark., 2004; Perlis ve ark., 2004; Suominen ve ark., 2007). İlk belirtilerin 60 yaşından sonra gözlenmesi hastalığın nörolojik (travma, malignite, multipl skleroz, epilepsi), infeksiyöz ve inflamatuvar nedenler gibi diğer tıbbi durumlara bağlı ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır (Fujikawa ve ark., 1995; Shulman, 1997).

İlk atağı mani/hipomani/karma olan hastalar ortalama bir yıl içinde BPB tanısı alırken, hastalık depresif dönemle başladığı takdirde tanı alma süreci ortalama dokuz yıla dek uzayabilmektedir (Özerdem, 2013). BPB yineleme riski oldukça yüksek bir hastalıktır. İlk manik dönem sonrası hastaların %40-50'sinin takip eden iki yıl içinde ikinci manik dönemi yaşadığı bildirilmiştir. Birçok hasta hem depresif hem manik dönem yaşarken, % 10-20'si sadece manik dönem geçirmektedir (Sadock ve ark., 2007).

BPB sıklıkla depresyon dönemi ile başlamaktadır (kadınların %75'i, erkeklerin %67'si) (Begley ve ark., 2001). Manik dönemler depresyona kıyasla hızlı başlar (saatlerden günlere) fakat bazen 1-2 hafta içinde yavaş yavaş da gelişebilmektedir (Işık, 2003). Tedavi edilmemiş bir manik dönem yaklaşık 3-6 ay içinde kendiliğinden

gerilemektedir, nadiren atak kronisite kazabilmektedir (Coryell ve ark., 1989; Işık, 2003).

Depresif dönemlere bakıldığında, tedavi edilmiş bir dönem yaklaşık 3 ayda düzelirken, tedavi edilmeyenler 6-13 ay kadar sürmektedir. Üç aydan önce antidepresan tedavinin kesilmesi sıklıkla belirtilerin geri dönmesiyle sonuçlanmaktadır (Işık, 2003). Bipolar bozukluk hastalarının yaklaşık %35'i intihar girişiminde bulunmakta, bunların %15'i hayatlarını kaybetmektedirler (Dilsaver ve ark., 1997; Işık, 2003; Novick ve ark., 2010). Hastalar yaşam boyu ortalama 8-10 hastalık dönemi yaşamaktadır ancak hızlı döngülü olgularda bu sayı artmaktadır (Coryell ve ark., 1993).

BPB hastalarının %28'inde dönemlerin mevsimsel özellikler gösterdiği bildirilmektedir (Işık, 2003). Yakın zamanda 9619 BPB hastasının dahil edildiği, mevsimselliği yordayıcı faktörlerin araştırıldığı bir izlem çalışması yayınlanmıştır. Tanının kesinleştiği hastalık döneminin tipi, yaş, cinsiyet ve baskın atak tipinin mevsimselliğe olan etkisinin araştırıldığı çalışmanın sonunda, genç yaşta tanı konmanın (18-34 yaş arası), tanı konulan dönemin karma veya depresif dönem olmasının ve ağırlıklı olarak depresif dönemlerin varlığının mevsimselliği yordayan faktörler olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyetin mevsimsellik üzerindeki etkisine bakıldığında kadınlar için depresif dönemlerin, erkekler için manik dönemlerin anlamlı olarak mevsimsellikte daha güçlü bir bağlantı gösterdiği saptanmıştır. Ek olarak diğer çalışmalarla benzer şekilde manik ve karma dönemlerin ilkbahar ve yaz mevsimlerinde, depresyon dönemlerinin ise kış mevsiminde daha sık görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır (Yang ve ark., 2013).

Hastalığın seyrinde erkeklerde manik ve depresif dönemlerin çoğunlukla eşit devam ettiği gözlemlenirken, kadınlarda yıllar içerisinde bu oranın depresif dönem lehine değiştiği bildirilmiştir (Maj ve ark., 2003). Kadın hastalarda hızlı döngülülük, ilaçla manik kayma, özkıyım girişimleri ve geç başlangıç oranı erkeklere göre daha yüksektir (Azorin ve ark., 2013; Ketter, 2010; Nierenberg ve ark., 2007).

Bipolar bozuklukta hastalığın önemli bir kısmı depresyon dönemleri ile geçmektedir. Dahası unipolar depresyon tedavisinden elde edilen veri ve tecrübeler bipolar depresyon tedavisine doğrudan aktarıldığında sonuçlar yüz güldürücü olmamaktadır. Sık ve baskın dönem olmasına rağmen bipolar depresyon ve tedavisine dair veriler manik döneme kıyasla oldukça sınırlı ve elde edilen kanıtlar henüz yeterli

düzeyde değildir (Bez, 2013). Bu sebeple mortalite ve morbiditesi yüksek olan bipolar depresyonun kendine has özelliklerinin daha iyi tanınması ve tedavi seçeneklerinin güçlendirilmesi adına daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.8. Bipolar Depresyon

Bipolar depresyon klinik belirtiler, biyolojik özellikler, sağaltım seçenekleri, seyir ve sonlanım göz önüne alındığında, unipolar depresyondan birçok önemli farklılık göstermektedir (Hirschfeld, 2014). Bu iki hastalığı ayırmak için patognomonik özellikler bulunmasa da, çalışmalar, uyumlu ve yineleyici biçimde bazı bulguların bipolar depresyonda unipolar depresyona kıyasla daha sık görüldüğünü tespit etmiştir (Mitchell ve ark., 2008). Bu farkların bilinmesi, birçok değişik nedenle sıklıkla yanlış tanı alan bipolar hastaların (özellikle de mani veya hipomani dönemlerini hastalık dönemi olarak görmeyerek hekime bu konuda bilgi vermeme gibi) daha ayrıntılı değerlendirilerek yanlış tanı ve tedavi alma riskini azaltması açısından önem arz etmektedir (Hirschfeld, 2014).

Klinik seyir ve sonlanım özelliklerine bakıldığında, bipolar depresyonun unipolar depresyona göre daha erken yaşlarda başladığı ve hastalık dönemlerinin daha kısa sürede sonlandığı saptanmıştır (Goodwin ve Jamison, 2007). Daha ani başlangıçlı olan bipolar depresyonun, bir yaşam olayından bağımsız, spontan tetiklenme riski ve yineleme oranları unipolar depresyona göre daha yüksektir (Goodwin ve Jamison, 2007; Rihmer ve Kiss, 2002).

Epidemiyolojik verilere göre, unipolar depresyona kadınlarda daha sık rastlanırken, bipolar depresyon her iki cinsiyette de benzer oranlarda görülmektedir. Ayrıca bipolar depresyonda madde kullanımı ve özkıyım oranları da unipolar hastalığa göre daha yüksektir (Goodwin ve Jamison, 2007; Rihmer ve Kiss, 2002).

Biyolojik açıdan, bipolar depresyonun daha yüksek oranda kalıtsallık gösterdiği bilinmektedir. Bipolar depresyonda noradrenerjik, unipolar depresyonda ise serotonerjik disfonksiyonun daha fazla sürecin içinde bulunduğu dair tartışmalar mevcuttur (Goodwin ve Jamison, 2007). Beyin görüntüleme çalışmalarında bipolar depresyonla unipolar depresyon arasında patofizyolojik süreçlerde, özellikle emosyon regülasyonu, ödül sistemi ve dikkat kontrolüyle ilişkili önemli farklılıklar tespit edilmiştir (de

Almeida ve Phillips, 2013). Bir diğerk önemli biyolojik farklılık da bipolar depresyonun biyolojik ritim bozukluklarıyla daha sıkı bir bağlantı göstermesidir. Gerek uyku ritmi gibi sirkadiyen ritimlerle, gerekse mevsimsel seyir gibi sirkannüel ritimlerle ilişkili özelliklerin bipolar hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Mevsimsel depresyon geçiren hastaların yaklaşık yarısının bipolar bozukluk tanısı bulunduğub bilinmektedir (Goodwin ve Jamison, 2007). Bu bağlantı sadece klinik belirti düzeyinde değil bipolar hastalarda biyolojik ritimler ilgili genetik yapıların belirlenmesi ve ilgili çok sayıda genin bulunmasıyla da desteklenmiştir (Vahip, 2011).

Klinik belirtiler göz önünde bulundurulduğunda, bipolar depresyonda, anerji, psikomotor retardasyon, hipersomni, hiperfaji gibi nörovejetatif belirtiler daha belirgindir. Buna ek olarak bipolar depresyonda, psikotik ve karma belirtiler, duygudurumda labilite ve belirtilerin şiddetinde diüurnal değişimin varlığı unipolar depresyondan daha sık karşımıza çıkmaktadır (Hirschfeld, 2014).

Bipolar depresyon hastaları unipolar depresyona kıyasla antidepresan tedaviye daha az yanıt verdiği gibi hastaların antidepresanla manik kayma riski de önemli bir sorundur. Eşik altı belirtilerle seyreden bipolar bozukluğun, özellikle de yanlışlıkla unipolar depresyon olarak değerkendirilmesi sonucunda iyi tedavi edilmemesi ile tedavide direnç de ortaya çıkabilmektedir (Oral, 2014).

2.1.9. Bipolar Depresyonda Tedavi Seçenekleri

Bipolar bozukluğun en önemli 10 halk sağlığı sorunu arasında sayılmasının ilk nedeni bozukluğun en ciddi kısmını oluşturan depresif dönemlerin varlığıdır. Tanısal zorluklar ve depresif dönemlerin yükselme dönemlerine kıyasla çok daha uzun sürmesi klinik alanda zorluk yaratan etkenlerdir. BPB hastaları hastalık dönemlerinin büyük bir kısmını depresyon döneminde geçirmektedirler. BPB tip I hastalarında depresyon dönemleri mani dönemlerinden 3 kat, BPB tip II hastalarında ise 40 kat daha uzun sürmektedir (Kora, 2012). Hastaların %35-50'sinin depresyon döneminde özkıyım girişiminde bulunduğub da göz önünde bulundurulursa depresyon dönemlerinin tedavisinin önemi daha iyi anlaşılacaktır (Dalton ve ark., 2003; Novick ve ark., 2010). Bipolar depresyonda, biyolojik ve psikoterapötik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.

Tüm bu tedavi yöntemlerine rağmen bipolar depresyonda yanıt oranları oldukça düşük olduğundan yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır (Musetti ve ark., 2013).

2.1.9.1. Biyolojik Tedavi Seçenekleri

2.1.9.1.1. Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

Bipolar bozuklukta tedavinin temel direğini farmakolojik ajanlar oluşturmaktadır. İdeal bir duygudurum dengeleyiciden beklenen bir kutuba ait hastalık belirtilerini iyileştirirken karşı kutba kaymayı tetiklememesi, iyi tolere edilmesi ve yan etkiler konusunda güvenli olmasıdır. Kalıntı ve eşik altı depresif belirtilerin varlığı artmış yineleme riski ve olumsuz tedavi yanıtı ile ilişkili olduğundan, bipolar depresyonda ana hedef tam düzelmenin sağlanmasıdır (Bez, 2013). Tedavinin bir diğer hedefi ise intihar girişimlerini engellemektir. Psikotik belirtilerin veya intihar düşüncelerinin varlığı özellikle uzun dönem tedavide mutlaka göz önüne alınması gereken unsurlardır (Novick ve ark., 2010). Tedavi planında bir başka önemli nokta ise son yıllarda öne çıkan “baskın uca göre tedavi optimizasyonu” olarak nitelenebilecek yaklaşımdır. Bu yaklaşıma göre ağırlıklı olarak manik dönemleri olan bir hastanın öncelikle maniye önleyen bir ajandan, ağırlıklı olarak depresif dönemleri olan bir hastanın ise depresyonu önleyen ajanlardan daha çok fayda göreceği düşünülmektedir (Colom ve ark., 2006). Bipolar depresyonda ağırlıklı olarak duygudurum dengeleyiciler (DDD), atipik antipsikotikler (AAP) ve antidepresanlar kullanılmaktadır (Yatham ve ark., 2013).

DDD ilaçlar, manik kaymaya karşı güvenli olmaları ve antidepresif etkinlik göstermeleri dolayısıyla bipolar depresyonda köşetaşlarıdır (Altınbaş ve ark., 2007). Bu ilaçların başında lityum gelmektedir. Lityum, bipolar depresyonda, akut dönem tedavisinde, uzun dönemde atakların önlenmesinde ve özkıym riskinin azaltılmasında 60 yılı aşkın süredir kullanılmakta olup keşfedilen alternatif ilaç tedavilerine rağmen halen “altın standart” olma özelliğini sürdürmekte ve güncel tedavi kılavuzlarında birinci sıra seçenekler arasında önerilmektedir (Cipriani ve ark., 2005; Yatham ve ark., 2013).

Antikonvülzanların çoğu bipolar bozukluk tedavisinde duygudurum dengeleyici olarak kullanılmalarına rağmen depresyon dönemindeki etkinlikleri tartışmalıdır (Reinares ve ark., 2013). Valproatın bipolar depresyondaki etkinliğini test etmeye

yönelik geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Son dönem yapılan meta-analizlerde etkin olduğuna dair sonuçlara ulaşılmış olsa da yapılan çalışmalarda yeterli örneklem büyüklüğü sağlanamadığından bu konu netlik kazanabilmiş değildir (Bond ve ark., 2010; Reinares ve ark., 2013). Lamotrijin bipolar depresyon tedavisinde en çok çalışılmış antikonvülzan ajandır. Yapılan geniş ölçekli randomize çift kör çalışmalarda çelişkili sonuçlar olsa da lamotrijinin bipolar depresyonda etkili olduğuna dair kanıtlar giderek artmakta ve güncel tedavi kılavuzlarında birinci sıra seçenekler arasında bulunmaktadır (Mitchell ve ark., 2013; Shon ve ark., 2014; Yatham ve ark., 2013). Ancak ciddi yan etkiler doğurma riski dolayısıyla yavaş doz artışı yapılması önerildiğinden akut dönemde kullanımının elverişli olmadığını savunanlar da bulunmaktadır (Akdeniz, 2012). Bir diğer antikonvülzan olan karbamazepinin bipolar depresyon tedavisinde etkinliğini gösterecek çalışmalar yok denecek düzeyde azdır. Kullanılmasını destekleyen veriler daha çok kontrolsüz, küçük ölçekli çalışmalara ve olgu serilerine dayanmaktadır (Reinares ve ark., 2013).

Atipik antipsikotiklerin bipolar depresyondaki etkinliğini araştıran çalışmalar, AAP ilaçların şizofreni hastalarında depresif belirtileri azalttığıнын gözlemlenmesi ile başlamıştır. Yapılan çalışmalarda bazı AAP ilaçların bipolar hastalarda antimanik etkinliklerinin yanı sıra depresif belirtiler üzerine de olumlu etkiler göstermesi ile bipolar depresyon tedavisinde kullanım onayı almışlardır (Kora, 2012). Özellikle ketiapin, ketiapin XR ve olanzapin/SSRI kombinasyonu bipolar depresyonda ilk sıra seçenekler arasında yer almaktadır. Ayrıca son dönemde yeni bir AAP olan lusiradon bipolar depresyon tedavisinde FDA onayı alarak tedavi seçenekleri arasına eklenmiştir (Yatham ve ark., 2013).

Antidepresanların bipolar depresyon tedavisinde kullanımı psikiyatrideki tartışmalı konular arasında en ön sıralarda yer almaktadır. Tartışmalar başlıca üç konu ekseninde yapılmaktadır. Bunlardan ilki bipolar depresyonda antidepresanların etkinliği, ikincisi antidepresanların bipolar depresyonda unipolar depresyondaki kadar etkili olup olmadığı, üçüncü ve en çok tartışılan konu ise antidepresanların manik kayma ve döngü hızlanmasındaki rolüdür (Vahip, 2012). Tüm bu tartışmalara rağmen hastaların %50'si AD tedavi almaktadırlar. Bu ilaçların monoterapidenden ziyade, hastaların geçmiş öyküleri dikkatlice değerlendirildikten sonra DDD veya AAP ilaçlar ile kombine olarak kullanılmaları önerilmektedir (McInerney ve Kennedy, 2014).

Bipolar depresyonda maniye kıyasla çok daha az kanıta dayalı tedavi seçeneği bulunmaktadır. Mortalite ve morbidite riskinin yüksek olduğu bu hastalık dönemlerinin elimizde bulunan pek çok ajana rağmen tam iyileşme oranları oldukça düşüktür. Bu durum da göz önünde bulundurulduğunda, yeni, iyi tolere edilebilen ve etkili tedavi seçeneklerine duyulan ihtiyaç daha iyi anlaşılacaktır (Ketter ve ark., 2014).

2.1.9.1.2. Elektrokonvulsif terapi (EKT)

Bipolar depresyonda oldukça etkili bir seçenektir. Tedavi algoritmalarında genelde son sıralarda yer alan bu tedavinin özkıyım riski yüksek, psikotik belirtilerin eşlik ettiği, oral alımda bozulmaya bağlı tıbbi komplikasyonların geliştiği ağır olgularda erken bir seçenek olabileceği unutulmamalıdır (Yatham ve ark., 2013). Ayrıca yakın dönemde dirençli bipolar depresyon hastalarıyla yapılan bir çalışmada EKT ve farmakolojik tedavinin nörokognitif işlevler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. EKT'nin retrograd amnezide artış dışında genel nörokognitif işlevlerde diğer gruptan farklı bir bozulmaya neden olmadığı tespit edilmiştir (Kessler ve ark., 2014).

2.1.9.2. Psikososyal ve Psikoterapötik Tedavi Seçenekleri

Bipolar bozukluğun yineleyici ve süreğen doğası, yaşam boyu tedaviyi ve tedavide biyopsikososyal yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. İnatçı eşikaltı depresif belirtiler bipolar bozukluğun en çok sorun yaratan özelliklerindendir (Vahip, 2012). Araştırmalar bipolar bozukluk tedavisinde farmakoterapinin etkinliğinin tek başına kısmi iyileşme oranları ile sonuçlandığını, eklenen psikoterapötik tedavilerin (bilişsel davranışçı terapiler, kişilerarası ilişkiler ve sosyal ritim terapisi (KİSRT), grup ve aile psikoeğitimleri) yineleme oranlarını azalttığını göstermiştir (Miklowitz, 2014).

Tedavi uyumunu ve işlevselliği olumlu etkilediği gösterilmiş olan bazı psikososyal ve psikoterapötik yaklaşımlar aşağıda kısaca özetlenmiştir.

2.1.9.2.1. Psikoeğitim

Bu eğitimle amaçlanan hasta ve hekimin karşılıklı olarak hastalığa dair gerekli bilgileri paylaşarak hastanın hastalığı yönetebilme becerisini kazanmasıdır (Callahan ve Bauer, 1999). Bunun için kullanılan teknikler ise; bilgilendirme ile bipolar bozukluğun ve sağaltımının, hasta ve aile tarafından anlaşılmasını sağlamak, belirtilerin ve prodrom dönemin erken saptanmasına yardımcı olmak, sosyal yaşamda düzenlemeler önermek (uyku-uyanıklık döngüleri, sosyal rutinler, vs.), hastalık hakkındaki farkındalığın artmasına ve stresle baş etme becerilerinin geliştirilmesine yardımcı olmaktır (Vahip, 2012). Çalışmalardan elde edilen veriler, psikoeğitimin relaps, hastaneye yatış sıklığı ve hasta olarak geçirilen süreyi azalttığını, hastaların serum lityum düzeylerinin koruyucu düzeyde kalma oranlarını ve sosyal işlevselliğini artırdığını göstermektedir (Acar ve Buldukoğlu, 2014).

2.1.9.2.2. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)

Bipolar bozuklukta, nüksleri önlemede, BDT ve ilaç tedavisi kombinasyonu, tek başına ilaç tedavisi kullanımından üstün bulunmuştur (Bowden, 2014). Bipolar bozuklukta BDT'nin hedefleri arasında, tanının kabullenilmesi, hastalıkla ilişkili bilişsel çarpıtmaların düzeltilmesi, hasta ve ailesinin psikoeğitimi, ilaç tedavisine uyumu bozan faktörlerin belirlenip, başa çıkma yöntemleri geliştirilmesi, belirtilerin izlenerek atağın şiddetlenmeden önüne geçilmesi, yinelemeyi önlemeye yönelik stratejilerin belirlenmesi ve hastalığa eşlik eden tanıların tedavisi bulunmaktadır (Sungur, 2013).

2.1.9.2.3. Kişilerarası İlişkiler ve Sosyal Ritim Terapisi (KİSRT)

Bipolar bozukluk hastalarında sosyal ritim dalgalanmalarının azaltılması, hastalık dönemleri arası geçen sürenin uzamasını sağlamaktadır (Miklowitz ve Johnson, 2009). Bu terapi biçiminde, sosyal ritim ve uyku-uyanıklık düzeninin korunabilmesi için psikoeğitim ve davranışsal teknikler kullanılmaktadır. KİSRT bipolar bozukluğu olan ya da risk taşıyan bireylerde, sosyal ritim düzeninin, sirkadiyen ritim senkronizasyonunda rol oynadığını vurgulayan "sosyal zeitgeber teorisi" ile yakından ilgilidir. KİSRT'in sosyal ritimleri koruduğu ve bipolar bozukluğun gidişatında olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Sayar ve ark., 2014).

2.1.9.2.4. Aile Odaklı Terapi

Aile odaklı terapinin farmakolojik tedaviye eklendiğinde, depresif belirtileri, hastalığın alevlenme oranlarını ve hastaneye yatışları azalttığı bildirilmiştir. Aile odaklı terapi, davranışçı aile terapisi tekniklerini kullanarak hastayı ve aileyi bilgilendirmeyi, sorun çözme ve iletişim becerilerini geliştirmeyi amaçlar (Miklowitz ve Johnson, 2009).

2.2. Parlak Işık Terapisi

Parlak ışık terapisi, bu tezin ana konusu olduğundan daha ayrıntılı açıklanabilmesi için ayrı bir bölümde yer verilmesi tercih edilmiş ve bir önceki kısımda yer alan tedavi seçenekleri başlığı altında değinilmemiştir. Ayrıca BPB'nin etiyojijisinde yer aldığı düşünülen ve bipolar depresyonda parlak ışık terapisinin kullanım rasyoneli açısından önem taşıyan kronobiyojijik faktörlere de, konunun bütünlüklü bir şekilde aktarılabilmesi için, ilk bölüm yerine bu başlık altında yer verilmiştir.

Parlak ışık terapisi, yaklaşık 30 yıl önce Rosenthal ve arkadaşları tarafından mevsimsel depresyonun tanımlanması ile psikiyatrinin kullanımına girmiştir. Çalışmacılar tekrarlayan biçimde sonbahar/kış mevsiminde depresyona giren ve ilkbahar/yaz mevsiminde kendiliğinden iyileşen bu hastaların hipersomni, psikomotor retardasyon, karbonhidrat tüketiminde artış ve kilo alımı gibi atipik belirtiler gösterdiğini ve parlak ışık terapisinden yarar gördüklerini bildirmişlerdir (Rosenthal ve ark., 1984). O dönemden itibaren yapılan pek çok çalışmada elde edilen olumlu sonuçlar, ışık terapisinin mevsimsel depresyonda altın standart olarak kabul edilmesini sağlamıştır (Musetti ve ark., 2013).

Birden fazla mekanizma ile sirkadiyen ritmi düzenleyerek antidepresan etkinlik gösterdiği varsayılan parlak ışık terapisinin etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Fisher ve ark., 2014). Mevsimsel depresyonda olduğu gibi mevsimsel olmayan duygudurum bozukluklarında da sirkadiyen ritimde bozulmaların sıklıkla görüldüğü uzun yıllardır bilinmektedir (Etain ve ark., 2014). Depresyon hastalarının %80'inde uyku bozuklukları ve duygudurumda diüurnal ritmin görülmesi, hastaların sabah çok erken saatlerde uyanması, hastalık dönemlerinin mevsimlerle olan ilişkisi ve ayrıca sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda basit uyku-uyanıklık değişikliklerinin bile duygudurumda büyük ölçüde fark yarattığının gözlemlenmesi bu veriyi desteklemektedir (Boudebesse ve ark., 2014; Srinivasan ve ark., 2009). Bu bağlamda yapılan çalışmalarda, parlak ışık terapisinin mevsimsel depresyonun ötesinde, mevsimsel olmayan depresyon (unipolar ve bipolar), sirkadiyen uyku faz bozuklukları (jet-lag, vardiya değişimine bağlı uyku bozuklukları), yeme bozuklukları, Parkinson Hastalığı, Alzheimer tipi demans, antepartum ve postpartum depresyon, erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi pek çok başka psikiyatrik hastalıkta da etkili

olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (Crowley ve Youngstedt, 2012; Golden ve ark., 2005; Naus ve ark., 2013; Oldham ve Ciraulo, 2014). Ayrıca ışık terapisinin kronik depresyon üzerinde de etkin olduğuna dair veriler saptanmıştır. Terman ve arkadaşları 32 kronik depresyon hastası ile yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmada iyileşme oranlarının ışık ve grubunda sırasıyla %50 ve %0 olarak bulmuşlardır (Goel ve ark., 2005).

Tüm bu çalışmalarla, parlak ışık terapisinin antidepresan etkinliğinin, plasebodan üstün ve diğer antidepresan tedavilerin çoğu ile de benzer olduğu tespit edilmiştir. Dahası parlak ışık terapisi; klinik etkinliğinin bir hafta gibi kısa bir sürede görölmeye başlanması, maliyetinin düşük olması ve yan etkilerinin farmakolojik ajanlarla kıyaslanamayacak derecede az olması itibari ile diğer antidepresan tedavilerden avantajlı bazı yönlerle de sahiptir (Naus ve ark., 2013). Bu özellikler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Parlak Işık Terapisinin Farmakolojik Ajanlara Görece Potansiyel Özellikleri (Oldham ve Ciraulo, 2014).

1. Parlak ışık terapisi mevsimsel depresyonda ilaçlara göre daha etkin, mevsimsel olmayan depresyonda ise karşılaştırılabilir bir etki gücüne sahiptir.
2. Mevsimsel ve mevsimsel olmayan depresyonda tedavi yanıtı antidepresan ilaçlara göre çok daha hızlı olup bir hafta gibi bir sürede görölmektedir.
3. Yan etkileri yok denecek düzeyde az olduğu gibi özellikle kilo alımı, cinsel işlev bozuklukları gibi yan etkileri bulunmamaktadır.
4. Gastrointestinal sistemin emilim kapasitesinden etkilenmez
5. Metabolik süreç veya eliminasyon sürecinden bağımsızdır, örneğin renal veya hepatik dozlamaya ihtiyaç yoktur.
6. İlaç etkileşimi bulunmamaktadır.
7. Doz aşımı riski yoktur.
8. Tedavi bitiminde ilaç kesilme sendromuna benzer bir durum yaşanmamaktadır.
9. Tekrarlayan aylık tedavi masrafı yoktur (Lambaların tüketeyeği elektrik dışında).
10. Teratojenik etkisi bulunmamaktadır.
11. Antidepresan ilaçlara ekleme tedavisi olarak başlandığında klinik tedavi yanıtının ivme kazanmasını sağlamaktadır.

Bir önceki bölümde de bahsedildiği üzere bipolar depresyon mevcut tedavi yöntemlerine rağmen düşük oranda iyileşmenin görüldüğü, tekrarlayıcı ve işlevselliğin önemli ölçüde etkilendiği bir bozukluktur (Kora, 2012). Hem mevsimlerle olan sıkı ilişkisi hem de belirti örüntüsü açısından mevsimsel depresyonla benzer özellikler gösteren bipolar depresyon hastalarının akut depresyon döneminde parlak ışık terapisinden fayda görebileceği düşünülmektedir. Parlak ışık terapisi gibi umut vaat eden bir yöntemin mevsimsel depresyon dışındaki kullanım alanlarının genişletilebilmesi ve etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Genel olarak kullanmakta olduğumuz antidepresan tedavilerin etkilerinin 2-4 hafta içerisinde ortaya çıkması, bu süre içerisinde depresif belirtilerde düşük düzeyde rahatlama olsa da daha çok erken dönemde ortaya çıkan yan etkilerin yaşanması, hastalarda umutsuzluk hissini doğurmakta ve tedavi işbirliğini güçleştirmektedir (Martiny, 2004). Bu bağlamda, ışık terapisinin mevsimsel olmayan unipolar ve bipolar depresyonda, antidepresan ya da duyudurum düzenleyici tedavilere ek olarak uygulanmasının iyileşme sürecini hızlandırdığı ve tedavi işbirliğini güçlendirdiği gösterilmiştir (Terman ve Terman, 2011).

Araştırmacılar, artılarına rağmen ışık terapisi ile ilgili çalışmaların ve kullanım yaygınlığının diğer antidepresan tedavilere oranla oldukça düşük kalmasını, bu tedavinin finansal açıdan daha az desteklenmesi ve daha az pazarlanmasına bağlamaktadırlar (Naus ve ark., 2013). Bunun yanı sıra kronobiyolojik yöntemlerin etki mekanizması ve biyolojik rasyonellerine dair yeterli veriye ulaşılamamış olması “yeterince biyolojik bir tedavi olmadığı” kanısını doğurmaktadır. Ancak parlak ışık terapisine dair çalışmalar her geçen gün arttıkça bu düşüncenin asılsız olduğu ortaya konulmaktadır. Bu denli hızlı etki gösteren, güvenilir ve etkili tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (Oldham ve Ciraulo, 2014). Tedavinin öneminin anlaşılabilmesi için etki mekanizmasının daha iyi bilinmesi önem taşımaktadır.

2.2.1. Parlak Işık Terapisinin Etki Mekanizması

Parlak ışık terapisinin etki mekanizması, yukarıda da söz edildiği gibi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak sirkadiyen sistemde değişiklikler yaparak etki

gösterdiği en çok öne çıkan varsayımlar arasındadır (Botanov ve Ilardi, 2013). Literatürde parlak ışık terapisinin sirkadiyen sistemi hangi mekanizma ile etkilediğine yönelik üç ana hipotez öne çıkmaktadır. Bunlardan birincisi melatonin ve uyku düzensizliklerine odaklanan kronobiyojik hipotez, ikincisi monoaminerjik sistemdeki serotonin düzeylerindeki değişimlere odaklanan monoamin hipotezi, üçüncüsü ise otonom sinir sisteminde yarattığı değişikliğe odaklanan otonom sinir sistemi hipotezidir (Oldham ve Ciraulo, 2014). Bu hipotezlerden söz etmeden, konunun daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle biyolojik ritim ve biyolojik ritim bozuklukları hakkında bazı kavramların daha iyi bilinmesine ihtiyaç vardır.

2.2.1.1. Biyolojik Ritimler ve Duygudurum Bozuklukları

Tüm canlı organizmalarda pek çok biyolojik, fizyolojik, hormonal, davranışsal ve psikolojik olay belirli bir ritim içerisinde gerçekleşmektedir. Bu ritimler “kronobiyoloji” adı verilen bilim dalı tarafından, moleküler, biyokimyasal ve klinik görünümleri açısından incelenmektedir (Schulz ve Steimer, 2009).

İnsanlarda döngü sürelerine göre temelde 4 ana biyolojik ritmin varlığından söz edilebilir. Bu ritimler:

1. Sirkadiyen ritim; yaklaşık olarak 24 saatlik ritmi ifade etmekte olup pineal bezden melatonin salgılanması, vücut sıcaklığının ayarlanması ve plazma kortizol seviyelerindeki değişimler en önemli örneklerindendir.

2. Diüurnal ritim; bazen sirkadiyen ritim gibi günlük tekrarlayan olayları ifade etmek için bazen de gün boyunca (gündüz-gece, sabah akşam) farklılaşan olayları tanımlamak için kullanılır.

3. Ultradiyen ritim; 90 dakikalık döngülerde yer alan REM (Rapid eye movements-hızlı göz hareketleri) uykusu veya 3 saatlik döngüde yer alan büyüme hormonu salınımı gibi 24 saatten daha kısa döngüleri ifade etmek için kullanılmaktadır.

4. İnfradiyen ritim; Menstrüel dönem gibi 24 saatten daha uzun döngüleri ifade eder (Miller, 2014; Selvi ve ark., 2011).

Biyolojik ritim bozukluklarının duygudurum bozuklukları ile ilişkisi çok eski dönemlerden bu yana dikkat çekmektedir. 17. yüzyılda Geiger melankolideki uyku bozukluklarına ve belirtilerin uyku-uyanıklık döngüsü ile ilişkilerine vurgu yaparken, Medicus kış aylarında ortaya çıkan depresyon belirtilerini tanımlayarak mevsimsel özellikli depresyona dikkat çekmiştir. Bu gözlemlerin ardından kronobiyojoloji alanındaki ilk önemli gelişmeler, 1900’lü yılların ortalarında Jürgen Aschoff’un, ritim belirleyiciler üzerinde yaptığı çalışmalar ile “zeitgeber” terimini literatüre kazandırması ve Franz Halberg’in 1919’da kronobiyojoloji laboratuvarı kurarak günlük ritim anlamına gelen “circadian” terimini kullanması ile olmuştur (Lemmer, 2009). Günümüzde ise psikiyatri alanındaki kronobiyojolojiye dair gelişmeler, hız kazanmış olup suprakıyazmatik nükleusun (SCN) duygudurumu etkileyen nörotransmitterler üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalar ve duygudurum bozukluklarından sorumlu sirkadiyen genlerin tespitine yönelik araştırmalar ile hem moleküler düzeyde hem de klinik yansımaları ile devam etmektedir (Selvi ve ark., 2011).

Ruhsal hastalıkların, özellikle de duygudurum bozukluklarının bu ritimlerden, sirkadiyen ritim bozuklukları ile sıkı bir ilişki içinde olduğu ve parlak ışık terapisinin sirkadiyen sistem üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir (Etain ve ark., 2014; Konno, 2013).

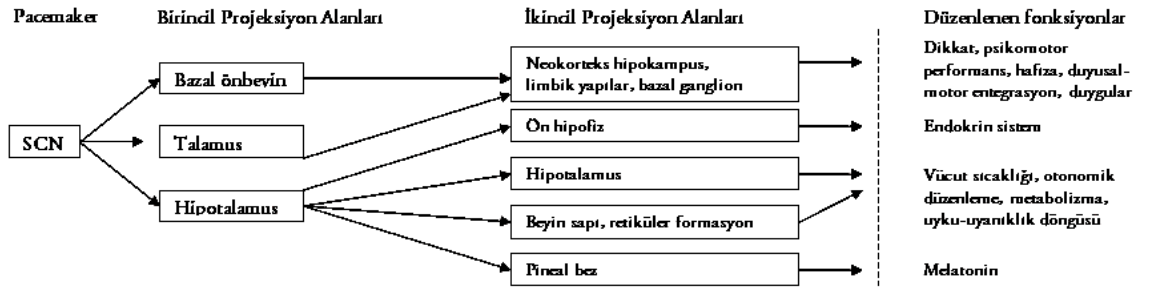
2.2.1.2. Sirkadiyen Ritim

Latince, “yaklaşık bir gün” anlamına gelen sirkadiyen terimi (circa=yaklaşık, dies=gün), insanlarda 24 saatlik periyotlarda gerçekleşen, biyolojik ve davranışsal tüm fizyolojik süreçleri kapsamaktadır (Milhiet ve ark., 2011).

Sirkadiyen ritim temel olarak anterior hipotalamusta yer alan SCN (master clock) tarafından düzenlenmekte ve “zeitgeber” adı verilen çevresel ritim verici uyarılar tarafından senkronize edilmektedir. SCN’nin 24 saatlik gündüz-gece ritmini (diüurnal) ayarlamasına yardımcı olan bu çevresel ritim vericilerin başında ışık gelmektedir. Işık, retinada bulunan fotoreseptörler aracılığıyla alınmaktadır. Görme ile ilişkili olmayan “melanopsin” içeren gangliyon hücreleri ışık etkisi ile uyarılmakta ve oluşan uyarı “retinohipotalamik yolla” SCN’ye ulaşarak kortizol, tiroid hormonları ve vücut sıcaklığı gibi sirkadiyen ritim değişkenlerinin düzenlenmesini sağlamaktadır (Mistlberger ve Rusak, 2005). SCN’den çıkan uyarı önce paraventriküler nükleusa (PVN), sonra

PVN'deki sinirler aracılığı ile medulla spinalisin intermediolateral kolonundan geçerek sempatik bir gangliyon olan süperior servikal gangliyona ve daha sonra da postgangliyonik sinirler aracılığıyla koronariyan sinirler ile pineal beze ulaşmaktadır. Pineal bezin uyarılması ile sirkadiyen ritmin ikinci önemli düzenleyicisi olan melatonin hormonunun salgısı düzenlenmektedir. Süperior servikal gangliyondan çıkan bu sinyallerin pinealositleri uyarıcı etkisi karanlıkta artarken, aydınlık ile azalmaktadır (Cardinali ve Pévet, 1998; Milhiet ve ark., 2011).

Sirkadiyen ritmin senkronizasyonunda en güçlü ritim verici ışıktır ancak yemek, egzersiz, yatış-kalkış zamanları veya sosyal ilişkilerin planlandığı saatler gibi çeşitli sosyal uyaranlar da sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde etki göstermekte ve ışık dışındaki bu ritim düzenleyicilere genel olarak “sosyal ritim vericiler” (social zeitgeber) adı verilmektedir (Sayar ve ark., 2014; Selvi ve ark., 2011).



Şekil 1. Suprakiazmatik Nükleus (SCN) ile İlişkili Alanlar ve İşlevleri

Sirkadiyen ritimler çevresel değişimlerden bu denli etkilense de esas olarak endojen olarak üretilmekte ve çevresel uyaranlar ile senkronize edilmektedir. Bir başka deyişle, SCN'deki saat mekanizması, saat genlerinin ritmik ekspresyon paterni göstermesini sağlayan transkripsiyonel/translasyonel geribildirim döngülerini içeren bir ağdan oluşmaktadır (Milhiet ve ark., 2011). Bu ritimler, insanlar farklı ya da zıt özellikli çevresel koşullarda bırakıldıklarında devam etmekle birlikte, ritimlerin süresi 24 saatten sapma göstermektedir. Çevresel ipuçları olmaksızın sirkadiyen ritim (free-running ritim) 24 saatten hafifçe daha uzun (yaklaşık 24.5 saat) sürmekte, çevre şartlarının normal olduğu dönemlerde ise çevredeki zaman ipuçları ve aydınlık-karanlık değişimi ile faz öne alınarak bu salınım her gün 24 saate ayarlanmaktadır (Milhiet ve ark., 2011).

Çevresel ipuçları olmadığı takdirde faz öne alınamayacağından her gün biraz daha geç yatılıp daha geç kalkılacaktır (Hastings, 1998).

Çevresel şartlardan izole edilenler ile yapılan çalışmalarda, deneklerin sirkadiyen ritim gösteren faaliyetlerinin birden çok ritmi takip ettiği gözlemlenmiştir. Beden sıcaklığı ve kan kortizol düzeyleri gibi parametrelerin 24-26 saatlik aralıkta nadiren değişim göstermesi, bu durumu kontrol eden güçlü bir içsel osilatörün varlığını ortaya koyarken, uyku-uyanıklık döngüsü ve bununla ilişkili beslenme davranışı, üriner sıvı atımı gibi ritimlerin 28-36 saatten, 48-50 saate kadar döngüler oluşturması, zayıf ve değişken bir içsel osilatörü işaret etmekte ve bu olayların çevresel faktörlerden kolayca etkilendiğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, ışık gibi çevresel ritim vericilerin yokluğunda sirkadiyen ritmin senkronizasyonu bozulduğundan, sıcaklık döngüsü ile uyku-uyanıklık döngüsü farklı salınımlar ortaya çıkmakta ve ritimlerde eş zamanlılığın kaybı görülmektedir (Çalıyurt, 2001).

2.2.1.2.1. Sirkadiyen Sistem ve Kronobiyolojik Hipotez

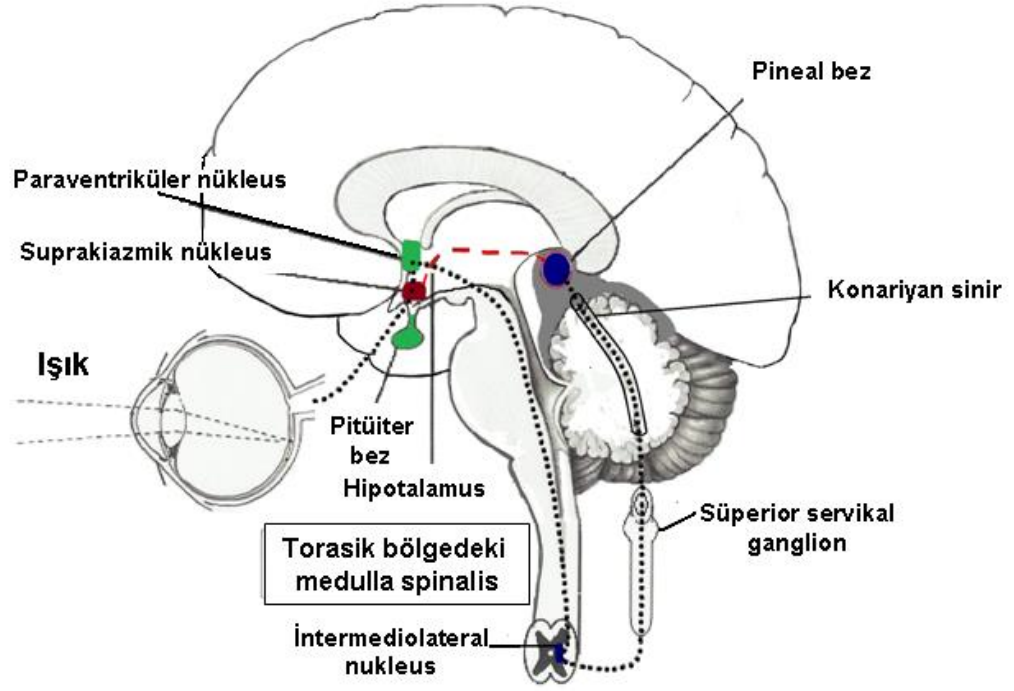
Duygudurum bozukluklarında hem depresif hem manik dönemlerin döngüsel oluşumu yüzyıldan daha fazla zamandır biliniyor olsa da biyolojik mekanizmalara ait kanıtlar son 50 yıldır yapılan çalışmalarla artış göstermiştir. Duygudurum bozukluklarında mevsimsel veya 48 saatlik hızlı döngüler gibi periyodik döngülerin bulunması, duygudurumda diurnal ritmin gözlenmesi, depresyonda hastaların sabahları erken saatlerde uyanması, sirkadiyen ritim fonksiyonları ile depresyon ilişkisini gösteren uyku bozukluklarının olması bu alandaki temel kanıtlar olarak öne çıkmaktadır (Selvi ve ark., 2011). Sirkadiyen ritmin sürdürülmesinde melatonin kilit bir öneme sahiptir.

2.2.1.2.1.1 Melatonin ve Işık

Melatonin, vücudun biyolojik saatinin korunmasında ve sirkadiyen ritmin sürdürülmesinde merkezi bir öneme sahip olup bu etkisi ilk kez 1958 yılında Lerner tarafından tanımlanmıştır (Lerner ve ark., 1958). Sirkadiyen sistem üzerindeki

etkilerinin yanı sıra hücrelerin yenilenmesine ve bağışıklık sisteminin güçlenmesine olan katkısı bilinen diğer önemli görevlerindendir (Mohamed ve ark., Oter, 2014).

Melatonin sentezi yukarıda söz edildiği gibi fotonöroendokrin bir mekanizmayla kontrol edilmektedir (Claustrat ve ark., 2005; Macchi ve Bruce, 2004). (Şekil 2)



Şekil 2. Melatonin Üretim Yolağı

Işık melatonin hormonu üzerinde baskılayıcı bir etki gösterirken, karanlıkla birlikte SCN tarafından oluşturulan melatonin salımını baskılayıcı sinyaller ortadan kalkmakta ve pineal bez uyarılarak melatonin üretimi gerçekleşmektedir. Melatonin düzeyleri arttıkça çevresel uyaranlar daha az algılanmaya ve uyku hissi artmaya başlamaktadır. Akşam 21.00-22.00 saatlerinde artmaya başlayan melatonin salgısı özellikle gece saat 23:00–05:00 sıralarında zirve yapmakta ve melatoninin kandaki konsantrasyonu 3-10 kat kadar artmaktadır (Rosenthal ve ark., 1984). Gece boyunca yaklaşık olarak 10-12 saat kadar devam eden bu artış gün ışığıyla birlikte (05.00-07.00'de) azalmaya başladığından melatonin düzeyi sabah 07.00'den sonra bazal seviyelere düşmektedir (Arendt, 2000; Özçelik ve ark., 2013). Melatoninin kan konsantrasyonu gündüz saatlerinde yaklaşık 0-20 pg/dl düzeylerinde iken gece

saatlerinde 50-200 pg/dl düzeylerine yükselmekte ve gece boyunca ortalama 30 mg melatonin sentezlenmektedir (Özçelik ve ark., 2013).

Melatonin sentezinin öncül maddesi esansiyel bir aminoasit olan L-triptofandır. L-triptofan, triptofan hidroksilazla önce serotonine, sonra arilalkilamin-N-asetiltransferaz (NAT) ile N-asetil-5-hidroksitriptamine ve hidroksi-indol-O-metiltransferaz ile de melatonine dönüşmektedir. Bu nedenle gece melatonin salgısının arttığı saatlerde serotonin düzeyinde düşüş gerçekleşmektedir (Boutin ve ark., 2005; Cardinali ve Pévet, 1998; Maksimovich, 2002).

Melatoninin, ML1 ve ML2 adında, yüksek ve düşük afiniteli olmak üzere iki ayrı sınıf reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörlerden SCN'de yer alan ve ML1'in alt tipleri olan MT1 ve MT2 biyolojik saatin düzenlenmesinde görev almaktadır. SCN, melatonin salınımını düzenlemesinin yanı sıra içerdiği bu melatonin reseptörleri sayesinde geribildirim mekanizması ile sirkadiyen ritimleri değiştirmekte ve senkronize etmektedir. Yukarıda da bahsedildiği gibi sirkadiyen döngünün iki ayrı göstergesi olan vücut sıcaklığı ve melatonin düzeyi birbirine zıt korelasyon gösterdiğinden, melatoninin en yüksek olduğu saatlerde vücut sıcaklığı en düşük düzeylerine inmektedir. Bu ısı kaybı melatoninin periferik damarlarda vazodilatasyon yapması ile açıklanmaktadır. Çevresel ritim vericilerin yokluğunda bireylerin normalin aksine beden sıcaklığının pik yaptığı dönemin hemen arkasından uyuyabildiği ve uyku sürelerinin normalden uzun sürerek, 12-18 saate kadar çıkabildiği gözlenmiştir (Çalıyurt ve ark., 2014).

Pineal bezdeki en önemli nörotransmitter norepinefrindir. Norepinefrin, pinealosit membranındaki postgangliyonik reseptörlere ($\beta 1$ ve $\alpha 1$ adrenerjik reseptörler) bağlanarak işlev göstermektedir. Melatonin sentezinin yaklaşık %85'i $\beta 1$ reseptörlerinin uyarılması ve %15'i de $\alpha 1$ reseptörlerinin uyarılması ile gerçekleşmektedir (Macchi ve Bruce, 2004). Karanlık uyarısı pineal beze ulaştınca, norepinefrin hormonu pinealosit membranında bulunan adrenerjik reseptörlere bağlanmakta, böylece bir reaksiyonlar serisi başlamaktadır. Pinealosit hücre membranında adenilat siklaz aktivasyonu gerçekleşir. Bu da hücre içindeki c-AMP ve NAT enziminin artışına neden olmakta ve sonuçta melatonin sentez ve salınımı artmaktadır (Claustrat ve ark., 2005; Touitou, 2001). Hem lipofilik hem de hidrofilik özellik gösteren amfoterik bir bileşik olan melatonin, üretim sonrası depolanmadığından, BOS dahil olmak üzere kana ve tüm vücut sıvılarına hızlı bir şekilde dağılmaktadır. Bu özelliğinden dolayı pineal bezde

oluşan melatonin miktarı ile plazma melatonin düzeyleri arasında güçlü bir korelasyondan söz edilmektedir (Macchi ve Bruce, 2004).

Mevsimsel depresyon hastalarında melatonin seviyesi, kış depresyonları boyunca sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu hastaların melatonin düzeyleri yazları iyileştiklerinde veya kışları ışık tedavisi ile ötimik olduklarında normale inmektedir. Çoğu çalışmada parlak ışık terapisine yanıt ile melatonin baskılanması arasında korelasyon saptanmıştır (Oldham ve Ciraulo, 2014). Ayrıca melatoninin SCN’de bulunan MT2 reseptörünün gen polimorfizmi ile tekrarlayan major depresif bozukluk ilişkili bulunmuştur (Gałecka ve ark., 2011). Postmortem bir çalışmada da depresif hastaların SCN’lerinde sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek oranda MT1 reseptörüne rastlanmış, MT1 reseptör prevalansının depresyon başlama yaşı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (Oldham ve Ciraulo, 2014).

2.2.1.2.1.2. Faz Kayması Hipotezi

Faz kayması hipotezine göre, kış aylarında güneş ışığına maruziyetin azalması sonucu sirkadiyen ritimde gecikme ortaya çıkmakta ve SCN tarafından düzenlenen moleküler ritim ile uyku-uyanıklık döngüsü arasındaki senkronizasyon bozulmaktadır. Sabah uygulanan ışık tedavisinin faz ilerlemesine yol açarak etkinlik göstermesi, bununla birlikte akşam uygulanan ışık tedavisinin yeterince etkin olmaması faz kayması hipotezini desteklemektedir (McClung, 2007).

2.2.1.2.1.3. Fotoperiyodik Hipotez

Fotoperiyodik hipoteze göre, kış aylarında gecelerin uzaması ve gündüzlerin kısılması sonucunda ışığa maruziyet azalmaktadır. Melatoninin kandaki konsantrasyonunun artmasına yol açan bu durum tekrarlayıcı mevsimsel depresyona neden olmaktadır (Pail ve ark., 2011). Melatonin bilindiği üzere uykuya geçişi sağlamakta ve arttığı durumlarda kişinin uykuya eğilimi, besin depolaması ve kilo alımı ortaya çıkmaktadır (Golden ve ark., 2005). Bu tablonun yaz aylarında kendiliğinden remisyona girmesi ve mevsimsel depresyonun parlak ışıkla tedavi edilebilmesi bu hipotezi desteklemektedir (Lewy ve ark., 2009).

2.2.1.2.1.4. Sirkadiyen Sistem ve Uyku

Depresyon hastalarında uyku bozuklukları %80-%90 gibi çok yüksek bir oranda görülmekte olup zaman zaman diğer depresif belirtiler görülmeden ilk sırada ortaya çıkabilmektedir (Tsuno, Besset ve Ritchie, 2005). Diüurnal değişim ile ilgili olarak sabahları erken uyanma, REM (rapid eye movements-hızlı göz hareketleri) latensinin kısalması ve yoğunluğunun gecenin ilk üçte birlik dönemine kayması, vücut sıcaklığının ritminde, kortizol salgılanmasında, monoaminlerle beraber metabolitlerinin de salınım ritminde faz ilerlemesinin görülmesi (gecenin erken saatlerine doğru kayma; phase advance), depresyon hastalarında sirkadiyen ritmin bozulduğunu veya sirkadiyen ritimde bozulmanın depresyon oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (Selvi ve ark., 2011).

Sirkadiyen ritim gösteren uyku-uyanıklık döngüsü başlıca SCN tarafından düzenlenmektedir. Uyku, gece saatlerinde melatonin artışının GABAerjik mekanizmaları aktive etmesi sonucu, SCN'deki nöronların ateşlenmesinin inhibe olması ile tetiklenmektedir (Srinivasan ve ark., 2009).

Uyku ve uyanıklığın düzenlenmesini sağlayan süreçler ise, Borbely'nin iki süreçli modeli (two-process model) ile açıklanmaktadır. Bu modele göre, uykunun zamanlaması ve yapısının belirlenmesinde, sirkadiyen süreç (process C) ve homeostatik süreç (process S) adı verilen süreçler karşılıklı olarak etkileşim içinde çalışmaktadırlar (Borbely ve Achermann, 1999). Sirkadiyen süreç, uyku-uyanıklık döneminden bağımsız, 24 saatlik döngü içerisinde biyolojik olarak uykunun daha kolay ve daha zor ortaya çıkabileceği dönemleri belirlemektedir. Diğer süreç olan homeostatik süreç ise uyku-uyanıklık döngüsü ile birebir ilişki içinde olup uyanıklık döneminde artan, uyku ile hızlı bir şekilde azalan seyir izlemektedir (Achermann, 2004). Bu iki süreç uyum içerisinde olduğu takdirde ritmik bir uyku-uyanıklık döngüsü ortaya çıkmakta ve uyku kalitesi artmaktadır (Selvi ve ark., 2011).

Depresyon tedavisindeki kronobiyojik müdahaleler bu süreçlere yönelik etkiler göstermektedir. Bu yöntemlerden biri olan ışık terapisi ile sirkadiyen süreçte faz ilerlemesi sağlanmakta, doğru ve uyumlu bir faz etkileşimine doğru kademeli bir geçiş sonucunda antidepresan etki meydana gelmektedir. Diğer bir yöntem olan uyku

yoksunluğunda ise, uyanıklık süresi arttırılarak homeostatik süreçte kısa süreli artışa neden olup bu sürecin normal düzeylere gelmesi sağlanmaktadır (Selvi ve ark., 2011).

2.2.1.2.2. Parlak Işık Terapisinde Monoamin Hipotezi

2.2.1.2.2.1. Serotonin ve Işık

Merkezi sinir sisteminde Raphe nükleusundan köken alan serotoninin birçok duygudurum bozukluğunda anormal nörotransmisyon gösterdiği defalarca kanıtlanmıştır (Etain ve ark., 2014). Monoaminerjik sistem ile sirkadiyen sistem karşılıklı olarak birbirini etkilemektedir. Örneğin, serotonin SCN'nin, ışığa bağlı olan ya da olmayan uyaranlarla düzenlenmesinde ve sirkadiyen yolağın genel stabilitesinin sağlamasında görev alırken diğer taraftan kendi nörotransmisyonu da karanlık/aydınlık döngüsünden ve mevsimsel farklılıklardan etkilenmektedir. Serotonin ile düzenlenen davranışların, beyin serotonin konsantrasyonunun ve turnover hızının hem hastalarda hem de sağlıklı bireylerde mevsimlere göre değişiklik gösterdiği defalarca kanıtlanmıştır. Sinaptik serotonin düzeyini kontrol eden en önemli fizyolojik mekanizma, serotonin taşıyıcıları (5-HTT) yoluyla serotoninin postsinaptik nörona geri alınmasıdır. 5-HTT'nin yüksek konsantrasyonunda hücre dışı serotonin düzeyi düşmektedir (Pail ve ark., 2011).

Sağlıklı bireylerin dahil edildiği bir çalışmada 5-HTT'nin serotoninini bağlama potansiyelinin mevsimlere göre %40 oranında değiştiği gösterilmiştir (Oldham ve Ciraulo, 2014). 5-HTT'nin serotonin bağlama potansiyelinin en yüksek olduğu ve dolayısıyla hücre dışı düzeyinin en düşük olduğu dönemin kış ayları olduğu bulunurken, yaz aylarında bu durumun tersi görülmektedir. Bu mekanizmanın, tekrarlayan biçimde kış aylarında ortaya çıkan mevsimsel depresyonun patofizyolojisinde önemli olabileceği düşünülmektedir (Praschak-Rieder ve ark., 2008).

Birçok çalışmacı parlak ışık terapisinin etkinliğinde serotoninin aracılık ettiğine dair görüş bildirmişlerdir. Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 2010'da hazırlanan depresyon tedavi rehberinde, parlak ışık terapisinin etki mekanizmasına dair varsayımda serotonerjik sisteme atıfta bulunulmuştur (Oldham ve Ciraulo, 2014).

Işığa maruziyet sonrasında artan serotonin fonksiyonu ve serotoninin en yüksek konsantrasyonlarının SCN'de ve SCN ile bağlantılı olan raphe nükleusunda bulunması,

serotonin düzeyinin mevsimlerle ilişkisi ve uyku yoksunluğu sonrasında serotonerjik nöronal ateşlenmesinin artışı serotonerjik sistemi işaret etmektedir (Yavuz Selvi ve ark., 2011).

Son dönem genetik kanıtlar, serotonin taşıyıcısı ile parlak ışık terapisinin etkinliği arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada, uyku deprivasyonu yapılan hastalarda antidepresan etkinin devamı için başlanan ışık terapisine yanıtın sürdüğü hastaların çoğunda 5-HTT geninin homozigot uzun varyantı saptanırken, yanıtın sürmediği hastalarda bu genin homozigot kısa alleli olduğu bulunmuştur (Oldham ve Ciraulo, 2014).

Serotoninin sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde bir diğer önemli işlevi ise bu sistemde anahtar görevi olduğu düşünülen melatoninin prekürsörü olmasıdır. Serotonin-melatonin dönüşümü SCN tarafından düzenlenir. Ayrıca serotonerjik sinyaller ile 24 saatlik ritmin ayarlanmasından sorumlu olduğu düşünülen sirkadiyen genlerden TIMELESS geni arasında moleküler bağlantılar olduğu saptanmıştır (Etain ve ark., 2014).

2.2.1.2.2.2. Katekolaminler ve Işık

Katekolaminlerden dopamin, uyku-uyanıklık döngüsünde ve özellikle paradoksal uykuda rol oynamaktadır. Sirkadiyen sistem üzerinde oldukça önemli olan CLOCK/BMAL1 genlerinin kompleks aktiviteleri D2 reseptörleri aracılığı ile dopaminerjik sistem tarafından düzenlenmektedir (Yujnovsky ve ark., 2006). Ayrıca retinada bulunan major kimyasal bir ajan olan dopamin ışığa adaptasyon sağlamasında da görev almaktadır (Witkovsky, 2004). Noradrenalin pineal bezin metabolik aktivitesinde ve melatonin sentezinin düzenlenmesinde görev almasına rağmen sirkadiyen sistem üzerindeki etkinliği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (Pail ve ark., 2011). Katekolaminlerin depresyondaki etkilerine dair çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen parlak ışık terapisinin etkinliğindeki rolleri konusunda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Üriner norepinefrin ekskresyonunda azalma ile parlak ışık terapisine yanıt arasında paralellik olduğu düşünülmektedir (Oldham ve Ciraulo, 2014).

2.2.1.2.3. Parlak Işık Terapisi ve Otonom Sinir Sistemi Hipotezi

Parlak ışık terapisinin etki mekanizmasına dair önemli hipotezlerden biri de, ışığın antidepresan etkilerinin otonom sinir sistemi (OSS) üzerinden gösterdiği kronobiyolojik değişiklikler aracılığı ile gerçekleştirdiği yönündedir (Oldham ve Ciraulo, 2014).

Çok sayıda kaynaktan, OSS ile depresyon ve diğer ruhsal bozukluklar arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Licht ve ark., 2009). OSS, parasempatik ve sempatik sistem olmak üzere birbirini tamamlayan iki sistemden oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda depresyon hastalarında bu iki sistemin uyum içinde çalışmasının bozulmuş olduğu ve sağlıklı kontrollere kıyasla ağırlıklı olarak sempatik sistem aktivasyonu görüldüğü bildirilmiştir. Dahası depresyon hastalarında aktif stresörlere karşı zayıf fizyolojik reaktivite görülmektedir (Bunney ve Bunney, 2012).

Ayrıca tüm uyku periyodları (REM/non-REM) artmış parasempatik sistem ile ilişkilendirilmişse de REM döneminde, REM dışı döneme göre sempatik aktivitenin daha arttığı gösterilmiştir. Depresyon hastalarında REM latansının kısaldığı ve yoğunluğunun arttığının gösterilmesi de, depresyonda sempatik aktivitenin artmış olduğuna işaret etmektedir (Tsunoda ve ark., 2001).

OSS ve onunla ilişki sempatoadrenal sistemin sirkadiyen ritim gösterdiği daha önceki çalışmalarda defalarca kanıtlanmıştır. OSS'nin göstergeleri arasında; vücut sıcaklığı, dinlenme halindeki kalp hızı, kalp atım hızı değişkenliği, ortalama arter basıncı, kan basıncı değişkenliği, pre-ejeksiyon periyodu, pupiller ışık refleksi, kas sempatik sinir aktivitesi ve deri iletkenliği bulunmaktadır. Tüm bu değerler gün içinde değişim göstermektedir. Örneğin, kardiyak aktiviteye ilişkin ölçümler (kalp hızı, kan basıncı ve kalp atım hızı değişkenliği), aritmilere ve miyokard infarktüsüne duyarlılık, dolaşımdaki katekolamin düzeyleri ve birçok otonomik parametre 24 saatlik bir döngüyü takip etmektedir. Depresyon hastalarında ise OSS'nin sirkadiyen ritmi kesintiye uğramaktadır (Oldham ve Ciraulo, 2014). Depresyonda görülen belirtilerin diüurnal varyasyon göstermesi bunun bir kanıtıdır. Akşam saatlerine doğru depresif belirtileri belirgin şekilde düzelen, amitriptilin monoterapisi alan depresif hastaların dahil edildiği bir çalışmada, hastaların akşam saatlerinde tekrarlayan ölçümlerinde, parasempatik sistem hakimiyetine işaret eden; kalp hızında azalma, sinüs aritmisinde

iyileşme ve daha yüksek frekanslı kalp hızı değişkenliğini saptanmıştır (Rechlin ve ark., 1995).

Geniş ölçekli bir çalışmaya, 1075 depresyon hastası, 774 düzelme gösteren depresyon hastası ve 524 sağlıklı kontrol dahil edilmiş ve tüm katılımcılar kalp atım hızı değişkenliği açısından test edilmiştir. Çok değişkenli analizler ile depresyonu olan hastalarda, iyileşmiş hastalara ve kontrollere oranla parasempatik sistem aktivasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (Licht ve ark., 2009). İlaç naif hastalarla yapılan bir kontrollü çalışma da bu kez sempatovagal tonusun depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Özkıyım düşüncesi olan kişilerde bu otonomik farklılık belirgin şekilde görülmektedir (Oldham ve Ciraulo, 2014).

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, parlak ışığın OSS üzerinde önemli etkilere sahip olduğu gösterilmiş. Daha önceki bölümlerde de bahsedildiği gibi, ışık retinadan alındıktan sonra retinohipotalamik yolla SCN'ye ulaşarak kortizol, tiroid hormonları ve vücut sıcaklığı gibi sirkadiyen ritim değişkenlerinin düzenlenmesini sağlamakta, SCN'den çıkan uyarı hipotalamusun paraventrüler çekirdeğine, hipotalamusun dorsomedial çekirdeğine ve talamusun paraventriküler çekirdeğine ulaşmaktadır (Mistlberger ve Rusak, 2005). Bu yolağın elemanlarından PVN'nin OSS'yi aktive etmekte merkezi bir rolü bulunmaktadır. Antidepresan ve antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilen vagal sinir uyarımının bu yolağın modülasyonu aracılığı ile ortaya çıktığı ve yolağın uyarıcılarından olan parlak ışığın bu mekanizma ile etki gösterdiği varsayılmaktadır (Oldham ve Ciraulo, 2014).

Farelerde yapılan bir çalışmada, ışığın, SCN'den PVN'ye giden sinir lifleri aracılığı ile kardiyovasküler sistemin ve kortizol salınımının otonom sempatik aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir (Hatanaka ve ark., 2008). Parlak ışık uygulaması kalp üzerinde sempatomimetik bir etki gösterse de ilginç bir şekilde, adrenal bezlerden sempatik sistemin etkisi ile salgılanan kortizolü inhibe etmekte (ACTH sinyallerinden bağımsız) ve pineal bezdeki melatonin salınımını arttıran beta-adrenerjik aktiviteyi baskılamaktadır (Scheer ve ark., 2003).

İlk kez 1996'da Saito ve arkadaşları parlak ışık uygulamasıyla (6000 lüks-20dk) postgangliyonik sempatik sistem aktivitesini gösteren, kas sempatik sinir aktivitesinde düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca parlak ışığın SCN aracılığı ile kalp hızını

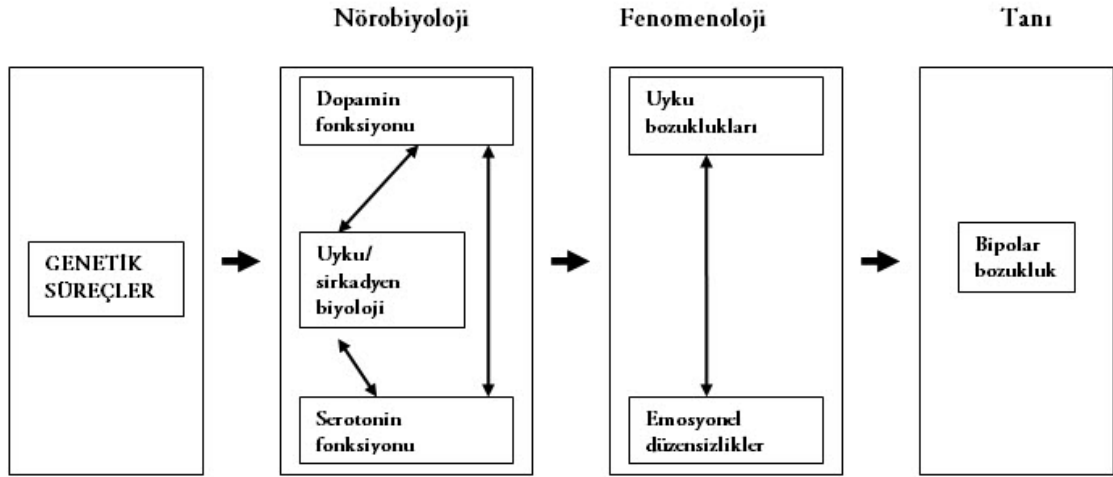
düzenleyerek otonom modülasyon sağladığı ve iki kontrollü çalışmada da parlak ışığın plasebo ışığa oranla otonom sistemin göstergelerinden olan kalp atım hızı değişkenliğinde artış sağladığı gösterilmiştir (Rechlin ve ark., 1995).

Depresyon hastalarının dahil edildiği kontrollü bir çalışmada, tüm hastalara trisiklik antidepresan başlanmış, bir gruba ekleme tedavisi olarak parlak ışık terapisi, diğer gruba ise plasebo ışık uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, iyileşme gösteren hastaların kalp atım hızı değişkenliğinde anlamlı olarak artış saptanırken, bu oranın parlak ışık alan grupta plaseboya kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (Rechlin ve ark., 1995).

Bu hipoteze ilişkin verilerin desteklenmesi için özellikle mevsimsel olmayan depresyonda parlak ışığın OSS'nin sirkadiyen ritmine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Oldham ve Ciraulo, 2014).

2.2.2. Bipolar Bozuklukta Sirkadiyen Ritim

Bipolar bozukluk, fizyolojik, psikolojik, genetik ve çevresel faktörlerin ortak sonucu gelişen, kompleks, multifaktöriyel bir hastalıktır (Milhiet ve ark., 2011). Bipolar bozukluğun en belirgin klinik özelliklerinden biri, sıklıkla mevsimsel bir ritim takip eden yineleyen hastalık dönemleri ile seyretmesidir (Bjorvatn ve Pallesen, 2009). BPB tanısı olan hastalarda duygudurum atakları esnasında sirkadiyen ritimde ve uyku-uyanıklık döngülerinde belirgin bozulmalar izlenmektedir. Tekrarlayan çalışmalar ile patofizyolojisinde sirkadiyen ritim bozukluğunun önemli rol oynadığı düşünülen mevsimsel depresyon hastalarının %11-%50'sinin BPB olduğu tespit edilmiştir (Sohn ve Lam, 2004). BPB hastalarının büyük bir kısmında sirkadiyen ritimde düzensizlik görülmesi patofizyolojik araştırmalarda yeni bir kapının açılmasına neden olmuş ve çalışmalarla bu sistemde görülen düzensizliklerin hastalık açısından bir belirteç olarak kullanılabileceğine dair görüşler doğurmuştur (Etain ve ark., 2014).



Şekil.3. Nörobiyolojik Anormalliklerden Bipolar Bozukluğa Giden Ortak Yol

Hastaların birçoğunda sirkadiyen ritim bozukluğunun akut dönemlerle sınırlı kalmadığı ötimik dönemlerde de devam ettiği gözlenmiştir. Örneğin, bipolar hastalarda melatonin salınımı ile ilişkili düzensizlikler, hem ötimi hem de hastalık döneminde görülmekte olduğu gibi, bu kişiler aynı zamanda melatonin düzeylerinin değişimi açısından da ışığa daha duyarlı bulunmuşlardır. Bu hastalarda, hastalık döneminden bağımsız, ışık maruziyeti ile birlikte melatonin düzeylerinde kontrol grubuna göre iki kat daha fazla düşüş olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca melatonin düzeylerindeki bu farklılığın kalıtsal olduğu, BPB açısından risk altında olan bireylerin de sağlıklı kontrollere kıyasla ışığın melatonin baskılayıcı etkisine duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlar ışığında, gece ölçülen melatonin seviyesinin bipolar hastalar için bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu salınımdaki düzensizliklere rağmen total melatonin düzeyinde farklılık olmadığı gösterilmiştir (Milhiet ve ark., 2011; Singh ve Rose, 2009).

Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde önemli yeri olduğu düşünülen monoamin sistemi de sirkadiyen ritim göstermektedir. Nörotransmisyon yollarının sirkadiyen ritminin bozulmasının HPA aksında ve monoamin sisteminde düzensizliklere neden olduğu ve kişinin depresyondan hipomani/maniye geçmesine yatkınlığını artırdığı öne sürülmektedir. Sirkadiyen ritimden sorumlu olduğu düşünülen saat geni (clock gene) mutasyonu izlenen farelerde hiperaktivite, azalmış uyku ihtiyacı, kaygılı davranışlarda

azalma gibi manik atakta izlenen belirtilere benzer davranışlar gözlemlendiği bildirilmiştir (Landgraf ve ark., 2014).

Bipolar bozukluk hastalarında yapılan çalışmalarda da saat geni ile bipolar spektrum bozuklukların gelişimi ve lityum tedavisine yanıt arasında ilişki olduğu, ayrıca lityumun sirkadiyen ritimdeki hızlı döngüyü yavaşlattığı gösterilmiştir (Wirz-Justice, 2003).

Bipolar depresyonda, parlak ışık terapisi, uyku deprivasyonu, kişiler arası ilişkiler ve sosyal ritim terapisi gibi sirkadiyen ritimde düzelmelere neden olan tedavi yöntemlerinin depresif belirtiler üzerinde iyileştirici etki göstermesi, sirkadiyen ritim bozukluklarının duygudurum bozuklukları ile ilişkisini desteklemektedir (Sayar ve ark., 2014).

2.2.2.1. Bipolar Bozukluk ve Kronotipler

Diüurnal ritimlerdeki çeşitliliğin yansıması sonucu insanlar farklı kronotipler sergilemektedirler. Sirkadiyen ritim gösteren uyku-uyanıklık döngüsü hem SCN gibi iç hem de iş-okul saatleri veya sosyal olaylar gibi dış faktörlerden etkilenmektedir. İnsanlar, uyku-uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı, kortizol ve melatonin salgılanma zamanını da içeren biyolojik ve davranışsal ritimlerdeki farklılıklar açısından “sabahçıl” (morningness) ve “akşamcıl” (eveningness) şeklinde farklı kronotiplere sahiptirler. Sabahçıl bireyler güne erken başlar, akşam erken yatarlar. Akşamcılar ise geç yatıp geç uyanırlar, akşam daha enerjik hissederler, aktiviteler için akşam saatlerini tercih ederler (Adan ve ark., 2010).

Her iki kronotip arasında yaklaşık iki saatlik bir faz farkı mevcuttur (Oldham ve Ciraulo, 2014). Biyolojik ritme daha uygun bir davranışsal ritme sahip olan sabahçıl tiplerin aksine, akşamcıl tipler gecikmiş bir faza, uyumsuz iç ve dış ritim belirleyicilerine ve böylece bozulmuş bir sirkadiyen ritim-homeostatik süreç ilişkisine sahiptirler (Hasler ve ark., 2010). Daha düşük uyku kalitesine sahip olan akşamcıların sabahçılara göre depresyona daha yatkın oldukları, depresyon döneminin daha şiddetli geçtiği ve intihar düşüncesinin daha sık eşlik tespit edilmiştir (Milhiet ve ark., 2011; Selvi ve ark., 2010).

Farklı kültürlerde yapılan üç farklı çalışmada, BPB hastalarının kontrollere kıyasla anlamlı oranda akşamcıl oldukları saptanmıştır (Ahn ve ark., 2008; Mansour ve ark., 2005; Wood ve ark., 2009). Akşamcıl bipolar hastaların, sabahçıl bipolarlara göre; hastalıkları daha erken tetiklenmekte ve unipolar hastalarda olduğu gibi depresyon dönemleri daha şiddetli seyretmektedir. Ayrıca akşamcıl bipolar hastalarda hızlı döngülülük, madde kullanımı, anksiyete bozukluğu ve çocukluk çağında yıkıcı davranış bozukluğu görülme sıklığı da daha yüksek bulunmuştur (Ahn ve ark., 2008; Chung ve ark., 2012; Giglio ve ark., 2010; Mansour ve ark., 2005). Öte yandan, akşamcıl kronotipe sahip bireylerin kronobiyolojik tedavi yöntemlerine daha iyi yanıt verdiği bilinmektedir (Bunney ve Bunney, 2012).

Kronotiplerin genel popülasyonda genetik olarak dağıldığı düşünülmektedir. Genotipler ve kronotipler arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik yapılmış çalışmalarda CLOCK, PER3 ve CSNK1 genlerinin varyantlarıyla anormal diüurnal tercihler arasında bir bağlantı saptanmıştır (Etain ve ark., 2014). Bipolar hastaların kronotiplerinin sağlıklı ikizleriyle büyük ölçüde benzerlik göstermesi de bu veriyi desteklemektedir (Hakkarainen ve ark., 2003; Milhiet ve ark., 2011). Ayrıca sirkadiyen ritmin bir diğer önemli parametresi olan vücut sıcaklığı sağlıklı bireylerde gün içerisinde artmakta gece saatlerinde azalırken, BPB hastalarında vücut sıcaklığı hem depresyon hem de ötimik dönemlerde düzensizlik göstermektedir (Milhiet ve ark., 2011).

2.2.2.2. Bipolar Bozukluk ve Sirkadiyen Genler

Bipolar hastalarda görülen kronobiyolojik düzensizliklerin atak dönemleri dışında da devam etmesi, bu düzensizliklerin sadece hastalığın aktif dönemindeki değişiklikler ile açıklanamayacağını ve altta yatan mekanizmanın esasen ritim verici yapılardaki bozukluktan kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir (Etain ve ark., 2014). Yapılan genetik çalışmalar sonucu, bipolar hastalarda, sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde rol oynayan proteinleri kodlayan genlerde bozukluklar tespit edilmiştir. Bazı çalışmacılar bu bozuklukların BPB patofizyolojisinden sorumlu olabileceğini düşünmektedir. Sirkadiyen genlerden ARNTL1, PER3, TIMELESS, NR1D1, RORB, RORA, CLOCK, BHLHB2-CSNK1e-CLOCK genlerinin çoklu lokus etkileşimi ve GSK-3b geninin birçok farklı varyasyonu BPB ile ilişkili bulunmuştur (Kripke ve ark., 2009; Lee ve ark., 2010; Soria ve ark., 2010). Yakın zamanda yapılan

bir çalışmada bu genlerden TIMELESS ve RORA genlerinin bipolarite ile daha sıkı bir ilişki içinde olduğu tespit edilmiştir. TIMELESS geni taşıyan bireylerin sirkadiyen ritimlerinde anlamlı ölçüde faz gecikmesi görülürken, RORA geni taşıyan bireyler sirkadiyen ritmi senkronize etmeye yarayan çevresel ipuçlarına karşı daha duyarsız bulunmuşlardır (Etain ve ark., 2014).

2.2.3. Parlak Işık Terapisinin Uygulama Protokolü

Parlak ışık terapisi daha önceki bölümlerde de anlatıldığı gibi 1984 yılında mevsimsel depresyonun tanımlanmasıyla kullanılmaya başlanmıştır (Rosenthal ve ark., 1984). Yapılan ilk çalışmada düşük şiddette ışık (2500 lüks), uzun süreli seanslar (üç saatlik) ile gün içinde sabah akşam olmak üzere birden fazla kez uygulanmıştır. Bu kullanım şeklinin pratikte uygulanması güç olduğundan, en uygun doz, süre ve zamanlamayı belirlemek adına birçok araştırma yapılmıştır (Terman ve Terman, 2005a).

Işık terapisi için kullanılan standart bir cihaz; ışık kutusu, içinde bulunan floresan ampuller, reflektör ve difüzyon ekrandan oluşmaktadır. Bu standart cihazın yanı sıra ışık vizörleri ve şafak stimülatörleri gibi cihazın farklı formları da bulunmakta ancak bu formlar yaygın olarak kullanılmamaktadırlar. Işık vizörleri genellikle kask ya da gözlük şeklinde olup başa takılan, şafak stimülatörleri ise parlak ışıktan farklı olarak şafak vaktini taklit eden daha düşük şiddette ışık yayan cihazlardır. Cihazın tüm formlarında tedavi esnasında hastanın direk ışığa bakmaması, ışığın göze 30°-60°'lik açılarla gelecek şekilde ayarlanması önerilmektedir. Ayrıca parlak ışık terapisi uygulaması sırasında cihazın göz hizasından yaklaşık 60-80 cm uzaklıkta bulunması gerekmektedir (Pail ve ark., 2011).

Seansların zamanlaması sirkadiyen ritimde meydana gelen faz kaymasının düzenlenmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Eldeki veriler, sabah saatlerinde uygulanan tedavinin, öğlen ve akşam saatlerinde uygulanan tedavilere oranla daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir. Ayrıca sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez tedavi alan hastaların iyileşme oranları sabah bir kez tedavi alanlardan farklı bulunamamıştır (Terman ve Terman, 2005a). Hastaların çoğu sabah uygulanan tedaviden fayda görse de, bazı çalışmalar küçük bir grubun bu durumun aksine akşam uygulanan tedaviden daha fazla yarar gördüğünü bildirmişlerdir (Eastman ve ark., 1998;

Lewy ve ark., 1998; Terman ve ark., 1998). Bu durum, depresyon hastalarında faz gecikmesinin, faz ilerlemesine oranla daha fazla görülmesi ile açıklanmaktadır (Robillard ve ark., 2013). Işığın sabah uygulanması halinde faz öne alınarak, akşam uygulanması halinde ise faz geciktirilerek sirkadiyen sistem düzene sokulmaktadır. Bu da bazı hastaların neden akşam aldıkları tedaviden daha çok fayda gördüklerini açıklamaktadır (Lewy ve ark., 2006).

Işığın şiddeti tedavideki bir diğer önemli parametredir. Yukarıda da sözü edildiği gibi tedavinin ilk kullanıldığı çalışmada, sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez, üçer saatlik seanslar halinde, 2500 lüks şiddetinde ışık kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (Rosenthal ve ark., 1984). Ancak sonrasında ışık şiddetinin tedavi üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı çok sayıda çalışmada, sabah 5000-10.000 lüks şiddetinde, 30 dakika uygulanan ışık, 2500 lüks şiddetinde, iki saat uygulanan ışıktan anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur (Golden ve ark., 2005).

Genel olarak antidepresan etkinliğin 3-7. günlerde başladığı gözlemlenmiştir. Hatta bu etkinin daha hızlı başladığını iddia eden bir grup araştırmacı, yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışma ile ışık terapisinin, bir saatlik, tek seans uygulanmasının bile depresyon puanlarında plaseboya oranla anlamlı düzeyde düşüş sağladığını göstermişlerdir (Reeves ve ark., 2012). Güncel olarak, tedaviye sabah 10.000 lüks şiddetinde ışık ve 30 dakikalık seanslar ile başlanması, ilk günlerde yeterli yanıtın alınamaması halinde seans sürelerinin uzatılması önerilmektedir (Pail ve ark., 2011).

Tedavide en önemli faktör hastanın uyumunun sağlanmasıdır. Bu da ancak hastanın öncesinde açık bir biçimde bilgilendirilmesi ve talimatların net olarak anlatılması ile sağlanabilmektedir. Hastanın, uygulanan tedavinin diğer biyolojik tedavilere benzer etkinlikte biyolojik bir tedavi olduğunu bilmesi önem arz etmektedir (Pail ve ark., 2011).

2.2.4. Parlak Işık Terapisinin Yan Etkileri

Işık terapisine bağlı en sık baş ağrısı, göz yorgunluğu, iritabilite ve mide bulantısı gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (Botanov ve Ilardi, 2013). Bu yan etkilerin, ışığın şiddeti, uygulama süresi, uygulama şekli (dağınık, odaklı, direk, indirek uygulama ya da ışığın göze geliş açısı, vb.) ve zamanlaması ile farklılık gösterdiği düşünülmektedir.

Örneğin, akşam saatlerinde uygulanan ışık, uykuya dalmakta güçlük ve hiperaktivite gibi belirtilere yol açarken, sabah çok erken saatlerde uygulanması ise sık sık erken uyanıp tekrar uykuya dalamamaya neden olabilmektedir (Terman ve Terman, 2005b).

Erken dönemde 2500 lüks şiddetinde ışık kullanılarak yapılan çalışmalarda, tedavinin ilk günlerinde nadiren hipomani, baş ağrısı, irritabilite ve mide bulantısı gibi yan etkilerin görüldüğü ancak çoğunlukla birkaç gün sonra kendiliğinden gerilediği bildirilmiştir (Botanov ve Ilardi, 2013). Sonraki yıllarda ışık şiddetinin arttığı (10.000 lüks) çalışmalarda da, yan etkilerin benzer şekilde tedavinin ilk günlerinde ortaya çıktığı, ilerleyen günlerde ise giderek azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. (Kogan ve Guilford, 2014). Örneğin, bir çalışmada (10.000 lüks-30 dk), tedavinin ilk gününde hastaların %34'ünde, baş ağrısı, göz yorgunluğu, noktalar görme, parlama ve bulanık görme gibi yan etkilerin tespit edildiği ancak beşinci gün yapılan değerlendirmede bu oranın %10'a gerilediği gösterilmiştir (Terman ve Terman, 2005a).

Yan etkiler gerilemediği takdirde, özellikle de baş ağrısı için, ışık dozunun azaltılmasından fayda sağlanabileceği bildirilmiştir. Görülen yan etkilerden mide bulantısı dışındakilerin çoğunun gerilediği gösterilirken ilginç bir bilgi olarak mide bulantısının daha çok ışığa yanıt veren hastalarda görüldüğü tespit edilmiştir (Terman ve Terman, 2005b).

Şimdiye dek dirençli unipolar depresyon tanısı ile ışık terapisine alınan iki hastanın tedavinin yaklaşık 4-5. gününde manik döneme girdiği ve bir hastanın yine tedavinin ilk günlerinde hipomanik belirtiler gösterdiği bildirilmiştir. Hızlı döngülü bipolar hastalarda sabah uygulanan ışığın manik kayma açısından daha riskli olduğu ve bu hastalarda gün ortasında uygulanan tedavilerin ise hem etkin hem de daha iyi tolere edildiği düşünülmektedir (Terman ve Terman, 2005a).

Etkinlikle ilgili çalışmalar giderek artsa da yan etkilere dair bilgilerimiz halen kısıtlı düzeydedir (Botanov ve Ilardi, 2013). Özellikle yan etkilere ilişkin yapılan nadir çalışmalardan birinde ışık grubu ile plasebo grubu arasında yan etkiler açısından fark bulunamamıştır (Volz ve ark., 1991). Önemli noktalardan bir diğeri de ışık terapisinin yan etkilerine dair bilgilerimizin sadece hasta grupları ile yapılan çalışmalara dayanmasıdır. Bazı araştırmacılar, bildirilen yan etkilerin bir kısmının, depresif hastalarda artış gösterdiği bilinen olumsuz bilgiye odaklanma, psikolojik ve fizyolojik değişikliklere karşı tetikte olma ve artmış ağrı hissi beklentisi ile ilişkili olabileceğini

öne sürmüşlerdir. Bu hipotezi test etmek üzere yapılan sağlıklı bireylerin dahil edildiği bir çalışmada, 30 dakika boyunca, bir gruba 10.000 lüks, diğer gruba aynı sürede 450 lüks şiddetinde ışık uygulanarak, iki grup yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda yan etkiler açısından plasebo grubu ile parlak ışık grubu arasında anlamlı fark bulunamamış olup her iki grupta da göz yorgunluğu ve bulanık görmenin diğer yan etkilere kıyasla daha sık ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Görme ile ilişkili yan etkiler diğer yan etkilere kıyasla daha sık görülse de beş yıllık bir takip çalışmasında retinal toksisite veya oküler etkiye dair bir bulguya rastlanamamıştır (Botanov ve Ilardi, 2013). Bazı çalışmalarda fotosensitivite yapan ilaçlar ile parlak ışık terapisinin birlikte uygulanmasının görme ile ilişkili yan etkileri şiddetlendirdiği düşünülse de ilaçların ışıkla etkileşimi, birbirleri ile olan etkileşimlerinden daha güvenli bulunmuştur (Lam ve ark., 2013). Yan etkilere bağlı olarak tedaviyi bırakma oranları ise son derece düşük bulunmuştur (Terman ve Terman, 2005a).

2.2.5. Parlak Işık Tedavisinin Kullanıldığı Diğer Ruhsal Hastalıklar

Işık tedavisinden elde edilen olumlu sonuçlar araştırmacıları, sirkadiyen ritmin etkilendiği diğer ruhsal hastalıklarda ışığın etkinliğini aramaya sevk etmiştir. Bunların başında uyku faz bozuklukları gelmektedir. Jet-lag ve vardiya değişimine bağlı görülen uyku bozuklukları ışık tedavisinden en çok yarar gören durumlardır (Botanov ve Ilardi, 2013).

Bunun dışında özellikle antepartum ve postpartum dönem gibi hem biyolojik hem de sosyal değişikliklerin yoğun yaşandığı dönemlerde sirkadiyen ritimde ciddi bozulmalar görülmektedir. Gebe kadınların %5'ini etkileyen major depresyon döneminde, fetus açısından riskli olması itibarı ile tedavi açısından güçlük yaşanmaktadır. Antepartum depresyon hastalarıyla yapılan iki çalışmada, üç haftalık ışık tedavisi sonrası depresif belirtilerde %49 iyileşme saptanırken, bu düşüşün tedavinin beşinci haftasına kadar devam ettiği gözlemlenmiştir (Oren ve ark., 2014; Wirz-Justice ve ark., 2011). Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu bir başka alan da özellikle laktasyon sebebiyle postpartum dönemdir. Sosyal ritim vericilerin değişikliğe uğradığı ve sirkadiyen ritmin bozulduğu bu dönemde depresyon %10-15 oranında görülürken, ışık terapisinin bu hastalarda olumlu sonuçlar gösterdiğine dair yayınlar ve olgu örnekleri bulunmaktadır (Corral ve ark., 2000; Crowley ve Youngstedt, 2012).

Parkinson hastalığı olan 30 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü bir çalışmada, hastalara iki hafta boyunca, günde iki seans ışık terapisi (5000 lüks-60 dk) uygulanmıştır. Araştırmanın sonunda tedavi grubunda, gündüz aşırı uykululuk halinde azalma ve gece uyku kalitesinde artış olduğu tespit edilmiştir (Videnovic ve ark., 2014).

Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (DEHB) ışık terapisinin etkisini anlamaya yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sabah erken saatlerde (10.000 lüks-30 dk) uygulanan ışık terapisi seanslarının, 3 haftanın sonunda, erişkin DEHB olan bireylerin dikkat eksikliği belirtilerinde anlamlı oranda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca DEHB-sirkadiyen ritim ilişkisini anlamaya yönelik çalışmalarda, bu kişilerde mevsimsel depresyon oranlarının yüksek olduğu, çoğunlukla akşamcıl kronotipe sahip oldukları ve özellikle sonbahar kış aylarında duygudurum değişikliğinden bağımsız uyku faz bozukları görüldüğü bildirilmiştir (Rybak ve ark., 2007).

Davranış ve uyku bozuklukları olan Alzheimer hastalarının dahil edildiği kontrollü bir çalışmada ise dört hafta boyunca sabah uygulanan ışık terapisinin belirgin düzeyde olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (Mishima ve ark., 1994). Parlak ışık terapisi alan hastaların, gece uykusunda artış, davranış bozukluğunda ve gündüz uykululuk halinde azalma olduğu gösterilmiştir. Yine dört haftalık kontrollü başka bir çalışmada Alzheimer hastalarının ışık terapisi ile minimal testlerinde ve sirkadiyen ritimlerinde düzelme görülmüştür (Yamadera ve ark., 2000).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem Seçimi

Bu çalışmanın örneklemini Ekim 2013-Ekim 2014 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği Ayaktan Tedavi Birimi ve Bipolar Bozukluklar Özel Dal Polikliniği'ne başvuran hastalardan oluşmaktadır.

3.1.1. Çalışmaya alınma ölçütleri

- a) 18-65 yaş arasında olması
- b) Bipolar bozukluk tanısı almış olması (Bipolar I ve II bozukluğu)
- c) Major depresif dönem ölçütlerini karşılıyor olması ve Hamilton depresyon ölçeğine göre depresyon skorunun 16 puan ve üstünde olması
- d) Çalışmaya katılmayı ve seanslara düzenli gelmeyi kabul etmesi
- e) Son 1 ay içinde kullanmakta olduğu ilaç tedavisine yeni bir ilaç eklenmemiş olması

3.1.2. Çalışmadan dışlama ölçütleri

- a) Hastanın depresyon skorunun Hamilton depresyon ölçeğine göre 16 puanın altında olması
- b) Oftalmolojik bir hastalığın varlığı
- c) Kronik ve ciddi tıbbi bir hastalığın varlığı
- d) Epilepsi veya migren benzeri ışıkla tetiklenebilecek nörolojik bir hastalığın varlığı
- e) Psikotik belirti varlığı
- f) Özkıyım riskinin varlığı
- g) Daha önce parlak ışık tedavisi uygulanmış olup yetersiz yanıt alınmış olması
- h) Son bir ay içinde tedaviye duygudurum dengeleyici, antidepresan veya antipsikotik bir ilaç eklenmiş olması
- i) Hastanın çalışmaya katılmayı reddetmesi.

3.2. Kullanılan Işık Cihazı ve Özellikleri

Parlak ışık tedavisi alan gruptaki hastaların tamamına 10.000 lüks şiddetinde ışıma özelliğine sahip, toplam 72 watt gücünde iki floresan lambası bulunan, 50x35 cm boyutlarında tek tip cihazla (MELISSA, New Territories, Hong Kong) 40-70 cm mesafeden tedavi uygulandı (Resim 1).



Resim 1. Parlak Işık Uygulaması

Plasebo ışık grubuna ise araştırmacılar tarafından oluşturulan orijinal cihaza benzer görünümde <500 lüks ışıma özelliğine sahip tek tip bir cihazla 100-150 cm mesafeden ışık maruziyeti gerçekleştirildi (Resim 2). Seansların uygulandığı odaların aydınlatması 50 lüksün altındaydı. Hastaların bulundukları mesafeden maruz kaldıkları ışığın şiddetini ölçmek için lüksmetre kullanıldı.



Resim 2. Plasebo Işık Uygulaması

3.3. Araştırmanın Deseni

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği Ayaktan Tedavi Birimi ve Bipolar Bozukluklar Özel Dal Polikliniği'ne başvuran, daha önce ışık tedavisi almamış ve çalışma hakkında görüşmeyi kabul eden hastalarla yüz yüze görüşme yapılarak, araştırma hakkında sözel ve yazılı olarak bilgi verilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul edenlere hasta onam formu verilerek yazılı olarak onamları alınmıştır.

Görüşmelerin tümü aynı araştırmacı tarafından poliklinik ve klinik şartlarında yapılmıştır. İlk görüşme ortalama 90-120 dakika, kontrol görüşmeleri ise ortalama 45-60 dakika arasında sürmüştür. İlk görüşmede hastaya çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onamı alınmıştır. Bipolar depresyon tanısını kesinleştirmek ve eşlik eden psikiyatrik bozuklukları belirlemek amacıyla DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) yapılmıştır. Aynı görüşme içinde araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan sosyodemografik veri formu doldurulmuş ve depresyon dönemlerinin mevsimsel özelliğini belirlemek amacı ile Hamilton

Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzunun Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu (SIGH-SAD) uygulanmıştır. Seanslara başlamadan önceki depresyon skorlarını belirlemek amacıyla hastalara Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) uygulanmıştır. Parlak ışık terapisinin biyolojik ritme olan etkisini değerlendirmek amacıyla hastalarla Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG) yapılmış ve hastalardan Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ni (PUKİ) doldurmaları istenmiştir.

Katılımcılar ilk görüşmenin ardından randomize olarak parlak ışık ve plasebo ışık grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Hastaların varolan farmakolojik tedavilerinde hiçbir değişiklik yapılmamış, çalışma boyunca da lorazepam eklenmesi dışında herhangi bir değişikliğe izin verilmemiştir. Hangi grupta olduklarını bilmeyen hastalar 14 gün boyunca her gün sabah saatlerinde (08:00-10:00) hastaneye çağırılmış ve parlak ışık tedavisi (PIT) grubunda olanlara 30 dakika boyunca 10.000 lüks şiddetinde parlak ışık, diğer gruba ise 30 dakika boyunca 500 lüks şiddetinde plasebo ışık uygulanmıştır.

7. ve 14. seansın sonunda olmak üzere hastalarla iki kez depresyon skorlarında değişiklik olup olmadığını belirlemek amacıyla yüz yüze kontrol görüşmeleri yapılmış, bu görüşmelerde HAM-D, MADRS ve BRDG ölçekleri uygulanmıştır. Ayrıca ışık terapisine bağlı olarak hastaların uyku kalitelerindeki farkı gözlemlemeye yönelik hastalardan PUKİ'yi son bir haftalarını baz alarak doldurmaları istenmiştir.

Bu kontrol görüşmelerinde tedavi yanıtının yanı sıra parlak ışık terapisine bağlı olarak herhangi bir yan etkinin ortaya çıkıp çıkmadığını tespit etmek amacıyla araştırmacı tarafından hastalara UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. Ayrıca hastalara bu yöntemle ilgili sık bildirilen görme ile ilgili yan etkileri belirlemek adına ek soru (görme bulanıklığı, göz yorgunluğu, vs) yöneltilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların iki hafta boyunca hergün hastaneye gelmelerinin istenmesi ve bu süre içinde hastalar ile üç kez klinik görüşme yapılması plasebo yanıtının yüksek çıkabilme ihtimalini doğurduğundan, tedavinin en başından hafif derecede depresyonu olan hastalar (HAM-D : 7-15) çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca başlangıçta ve tedavi sonunda, değişimleri daha hassas olarak ölçebilmek amacı ile depresyon skorlarının iki ayrı ölçekle değerlendirilmesi tercih edilmiştir. Başlangıç skorlarında ön planda HAM-D baz alınırken (örneğin dışlama kriteri HAM-D'ye göre

belirlenmiştir), tedaviye yanıt ve iyileşmede bedensel belirtilere daha az odaklanan ve depresif belirtilere daha duyarlı olduğu düşünülen MADRS baz alınmıştır.

3.4. Değerlendirme Araçları

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu (Ek 4)

Çalışmada kullanılan sosyodemografik veri formu araştırmacılar tarafından hazırlanmış olup toplam 57 sorudan oluşmaktadır. Bu form hastaların sosyodemografik verilerini edinmenin yanı sıra, hastalık dönemlerinin atipik, melankolik veya katatonik özellikler içerip içermediğini, geçmiş dönemlere ait tedavi öykülerini, özkıyım girişimlerini, alkol ve madde kullanım bozukluklarını, psikiyatri dışı hastalıkların varlığını ve aile bireylerinin ruhsal bozukluklarını belirlemeye yönelik sorular içermektedir.

3.4.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

SCID-I, majör DSM-IV Eksen I tanılarının konması için geliştirilmiş, yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir (First ve ark., 2012). Yapılandırılmış görüşme, tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanması için geliştirilmiştir. Ayrıca tanının güvenilirliğinin ve DSM-IV tanı ölçütlerinin taranmasını kolaylaştırarak tanıların geçerliliğinin artırılmasına ve belirtilerin sistematik olarak araştırılmasına olanak sağlamaktadır.

SCID-I'in Türkiye için geçerlilik ve güvenirlik çalışmaları Çorapçioğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Çorapçioğlu ve ark., 1999).

3.4.3. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS)

Depresyon tanısı alan hastalarda depresyonun çekirdek belirtilerinin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacı ile geliştirilmiş bir ölçektir (Montgomery ve Asberg,

1979). Toplam 10 maddeden oluşmaktadır. Her maddeden alınan puan 0-6 arasında belirlenir. Değerlendirilen belirtinin şiddeti arttıkça, maddeden alınan puan da artar. Ölçekten alınan en düşük puan 0, en yüksek puan ise 60'tır (Davidson ve ark., 1986; Hawley ve ark., 2002).

Türkçe formunun duyarlılık ve özgüllük çalışmasında hafif, orta ve belirgin şiddetteki depresyon için kesme noktaları sırası ile $9\pm$, $29\pm$ ve $36\pm$ olarak bulunmuştur. Tedavi çalışmalarında düzelme (remisyon) tanımı için MADRS'tan alınan puanın 10'un altına düşmesinin hedeflenmesi önerilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirliği 2001 yılında Özer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Özer ve ark., 2001).

3.4.4. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)

Hamilton Depresyon Ölçeği, hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, son bir hafta içerisinde yaşanan depresyon semptomlarını sorgulayan, 17 soruluk bir testtir. Max Hamilton tarafından 1960'ta yayımlanmıştır ve hala depresyonun derecesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir (Williams, 1988).

HAM-D ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel semptomları üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Ölçeğin geçerlilik ve güvenirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından da test edilmiştir (Akdemir ve ark., 2001).

3.4.5. Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozukluğu Versiyonu (SIGH-SAD)

Standart depresyon belirtilerinin yanı sıra atipik depresyon belirtilerini ve gün içi değişkenliği de ölçer. Görüşmecinin değerlendirdiği likert tipi bir ölçektir. Toplam 29 soru içerir; bunların 17'si klasik HAM-D, 4'ü ek depresyon belirtilerini ve 8'i atipik

depresyon belirtilerini sorgulamaya yöneliktir. Maddeler 0-4 ile 0-2 puan arasında puanlanır. Ölçeğin toplam puanı tüm maddelerin toplamından oluşur. Ölçeğin Türkçe versiyonunun çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle elde edilen puan karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılmalıdır. Ölçek 17 maddeli klasik HDDÖ içerdiğinden bu ölçeğin toplam puanının yorumlanması alışlageldiği gibi yapılabilir (Williams, 2001). Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirliği 2003 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Aydemir ve ark., 2006).

3.4.6. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

PUKİ son bir ay içerisindeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun tipi ve şiddeti konusunda bilgi sağlayan bir ölçektir. Toplam 24 sorudan oluşan ölçekte, 19 soru kişi tarafından cevaplanırken, 5 soru kişinin yatak arkadaşı tarafından doldurulmaktadır. Kişi tarafından cevaplanan sorular değerlendirmeye alınırken yatak arkadaşı tarafından cevaplanan sorular değerlendirmeye alınmamaktadır. Kişi tarafından cevaplanan 19 soru ile öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu olmak üzere 7 alt boyut değerlendirilmektedir. Ölçekteki her bir madde 0 (hiç sıkıntı olmaması) ile 3 (ciddi sıkıntı) puan arasında bir değer almaktadır. Yedi alt boyuta ilişkin puanların toplamı ise toplam PUKİ puanını vermektedir. Toplam PUKİ puanı ise 0-21 arasında değişmektedir. Toplam puanı 5 ve altında olanların uyku kalitesi “iyi” olarak değerlendirilir (Buysse ve ark., 1991; Buysse ve ark., 1989).

Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmış olup iç tutarlılık katsayısı 0.80 olarak bildirilmiştir (Ağargün ve ark., 1996).

3.4.7. Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi

Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG), Giglio ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir değerlendirme aracıdır. Görüşmecisi tarafından değerlendirilen BRDG, dörtlü likert tipi değerlendirme sağlayan 21 maddeden oluşmaktadır (Giglio ve ark., 2009). İçeriğinde uyku boyutu, etkinlikler boyutu, sosyal boyut, yeme alışkanlıkları boyutu ve baskın ritim örüntüsü (kronotip) boyutu bulunmaktadır.

Özellikle iki uçlu bozuklukta biyolojik ritmin değerlendirilmesi açısından güvenilirliği ve geçerliliği gösterilmiştir (Giglio ve ark., 2010).

Ölçeğin Türkçe güvenilirliği ve geçerliliği 2012 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Aydemir ve ark., 2012).

3.4.8. UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU-Udvalg for Kilske Undersegelser)

Psikotrop ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yan etkileri nedensel ilişki kurarak değerlendirir. Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Yan etkileri dört grup altında toplar: psikolojik, nörolojik, otonomik ve diğer. Toplam 52 maddeden oluşmuştur, 10 psikolojik, 10 nörolojik, 13 otonomik ve 29 diğer belirti bulunur. Psikolojik yan etkiler başlığı altında anksiyete, uyku değişiklikleri, huzursuzluk gibi belirtiler; nörolojik yan etkiler başlığı altında pareteziler, nöbetler, hiperkinezi ve diskinezi; otonomik yan etkiler başlığı altında tükürük ve dışkılama değişiklikleri, antikolinerjik yan etkilerle, aşırı su içme idrara çıkma ve diğer yan etkiler başlığı altında dermatolojik, cinsel yan etkiler, baş ağrısı ve bağımlılık bulunmaktadır (Lingjaerde ve ark., 1987). Puanların yorumlanmasından çok ilaçların hangi alanlarda ne gibi ve ne şiddette yan etkiler yaptıkları karşılaştırılabilir. Çevirisi kullanılmaktadır, geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır (Ağargün ve ark., 1996).

3.5. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi, “Statistical Program for Social Sciences” (SPSS) 20.0 sürümü kullanılarak yapılmıştır (SPSS Inc, Chicago, IL). Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanırken, gruplar arası sürekli değişkenlerin incelenmesinde ise Man Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon analizleri Spearman’s rho testi ile yapılmıştır. İstatistiki anlamlılık derecesi $p < .05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Ekim 2013-Ekim 2014 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği Ayaktan Tedavi Birimi ve Bipolar Bozukluklar Özel Dal Polikliniği'ne başvuran ve bipolar bozukluk depresif dönem tanısı konan, çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmış olup birinci gruba (n=16) parlak ışık terapisi (10.000 lüks), diğer gruba ise plasebo ışık (<500 lüks) uygulanmıştır.

4.1. Sosyodemografik Veriler

Hastaların yaş ortalaması 39.5 ± 9 olup yaş aralığı 22 ile 65'tir. Işık grubu ile (42 ± 9) plasebo grubu (37 ± 8) arasında anlamlı yaş farkı bulunmamaktadır ($p=.421$). Hastaların 26'sı (%81.3) kadın, 6'sı (%18.8) erkektir. 6 hasta (%18.8) ilkokul, 2 hasta (%6.3) ortaokul, 10 hasta (%31.3) lise, 1 hasta (%3.1) yüksekokul, 10 hasta (%31.3) üniversite, 3 hasta (%9.4) ise doktora mezunudur. 13 hasta (%40) düzenli çalışmakta iken, 19'unun (%60) işi bulunmamaktadır. Eğitim düzeyi ve çalışma durumu açısından gruplar arasında fark bulunmamaktadır (sırası ile $p=.849$ ve $p=.280$). Grupların sosyodemografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Sosyodemografik Özellikler

	Parlak Işık (n=16)	Kontrol (n=16)	P
Yaş (ort. (SS))	42,1 (9,1)	37,1 (8,2)	AD*
Cinsiyet			
Kadın	10 (%62.5)	16 (%100)	0,02
Medeni Durumu			
Bekar	4 (%25)	6 (%37.5)	AD
Evli	10 (%62.5)	8 (%50)	
Dul	1 (%6)	1 (%6)	
Boşanmış	-	1 (%6)	
Ayrı yaşıyor	1 (%6)	-	
Eğitim Düzeyi			
İlkokul	2 (%12.5)	4 (%25)	AD
Ortaokul	1 (%6)	1 (%6)	
Lise	5 (%31)	5 (%31)	
Yüksekokul	1 (%6)	-	
Üniversite	5 (%31)	5 (%31)	
Doktora	2 (%12.5)	1 (%6)	
İşsizlik oranı	8 (%50)	5 (%31)	AD

*: istatistiksel olarak anlamlı değil

4.2. Grupların Klinik Özellikleri ve Hastalık Öyküleri

Katılımcıların 17'si (%53) BPB tip I, 15'i (%47) BPB tip II'dir. Hastalık başlangıç yaşı ortalama 24 ± 5 , başlangıç yaşı aralığı 15 ila 35'dir. Hastaların çoğunun ilk atağının depresyon ($n=24$, %75) olduğu görülmektedir. Tüm grupta geçirilen depresif dönem sayısı 2-30, manik dönem sayısı 1-30 arasındadır. 7 hasta (%22) mevsimsel, 25 hasta (%78) mevsimsel olmayan depresif dönemler geçirmektedir. Gruplar arasında klinik özellikler ve geçmiş hastalık öyküleri açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Tablo 3'te hastalık öyküsü ve klinik gidiş ile ilgili değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımı verilmektedir.

Tablo 3. Hastalık Öyküsü ve Eşlik Eden Klinik Özellikler

	Parlak Işık (n=16)	Kontrol (n=16)	p
Polarite			
I	10 (%62.5)	7 (%44)	AD*
II	6 (%37.5)	9 (%56)	
Başlangıç yaşı (ort. (SS))	25,81 (5,84)	22,62 (5,36)	AD
İlk dönem tipi			
Mani	3 (%19)	3 (%19)	AD
Hipomani	2 (%12.5)	-	
Depresyon	11 (%69)	13 (%81)	
Depresif dönem sayısı (ort. (SS))	10,81 (10,22)	8,31 (6,32)	AD
Manik/hipomanik dönem sayısı (ort.SS))	6,56 (7,85)	8,13 (8,11)	AD
Mevsimsellik	4 (%25)	3 (%19)	AD
Hızlı döngülülük	-	1 (%6)	AD
Karma belirti	4 (%25)	4 (%25)	AD
Atipik depresif belirtiler	6 (%37.5)	5 (%31)	AD
Melankolik belirtiler	7 (%44)	6 (%37.5)	AD
Özkıym			
Yok	9 (%56)	5 (%31)	AD
Bir kez	3 (%19)	6 (%37.5)	
Çoğul	4 (%25)	5 (%31)	
Hastane yatışı	9 (%56)	10 (%62.5)	AD

Postpartum depresyon	1 (%6)	3 (%19)	AD
Geçmiş dönemlerde EKT öyküsü	3 (%19)	4 (%25)	AD
Alkol kullanım bozukluğu	1 (%6)	4 (%25)	AD
Eşlik eden psikiyatrik hastalık	8 (%50)	10 (%62.5)	AD
Eşlik eden psikiyatri dışı hastalık	7 (%44)	6 (%37.5)	AD

*: istatistiksel olarak anlamlı değil

4.3. Aile Öyküsü

Gruplar, aile öykülerinde bipolar bozukluk, BPB dışı psikiyatrik hastalıklar, alkol kullanım bozukluğu ve intihar girişimi varlığı açısından karşılaştırılmış, aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grupların aile öyküleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Aile Öyküsü

	Parlak Işık (n=16)	Kontrol (n=16)	p
Bipolar bozukluk öyküsü	8 (%50)	10 (%62.5)	AD*
Psikiyatrik hastalık öyküsü	11 (%69)	12 (%75)	AD
Özkıyım girişimi	3 (%19)	5 (%31)	AD
Alkol kullanım bozukluğu	9 (%56)	6 (%37.5)	AD

*: istatistiksel olarak anlamlı değil

4.4. Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Parlak ışık ve plasebo ışık iki hafta boyunca var olan farmakolojik tedavilere ek olarak uygulanmıştır. Her iki grubun almakta olduğu ajanlar lityum, lamotrijin, valproat, karbamazepin, antipsikotik ve antidepresan başlıkları altında toplanarak birbiri ile karşılaştırıldığında benzer oldukları tespit edilmiştir. Hastaların en çok lityum kullandığı ve her iki grupta da antidepresan kullanımının eşit olduğu bulunmuştur. Bu oranlar Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların Kullandığı Farmakolojik Ajanlar

	Parlak Işık (n=16)	Kontrol (n=16)	p
Lityum	9 (% 56)	8 (%50)	AD*
Lamotrijin	2 (%12.5)	5 (%31)	AD
Valproat	3 (%19)	3 (%19)	AD
Karbamazepin	-	2 (%12.5)	AD
Antipsikotik	6 (%37.5)	9 (% 56)	AD
Antidepresan	6 (%37.5)	6 (%37.5)	AD

*: istatistiksel olarak anlamlı değil

4.5. Uygulama Öncesi Depresyon Değerleri

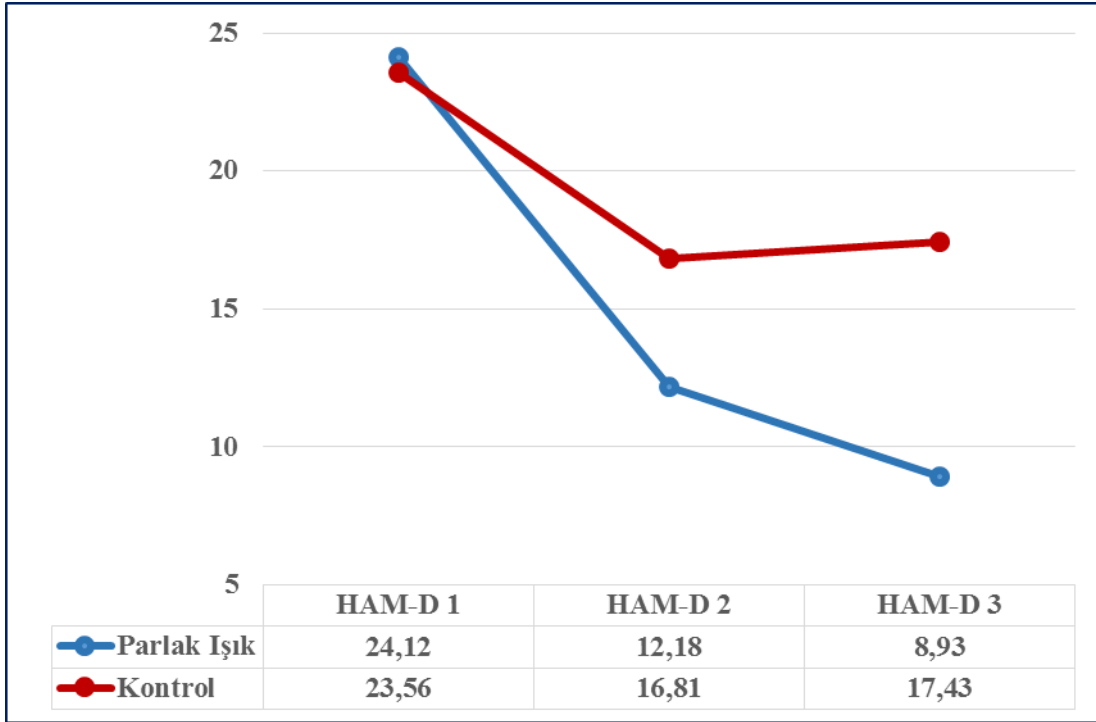
Uygulama öncesindeki depresyon şiddeti hem HAM-D hem de MADRS ölçekleri ile değerlendirilmiş ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6). Parlak ışık grubundaki hastaların HAM-D puanlarının ortalama 24 ± 5 , en az 17 en fazla 36 olduğu; MADRS puanlarının ortalama 32 ± 8 , en az 22 en fazla 50 olduğu saptanmıştır. Tedaviye yanıt HAM-D ve MADRS puanlarında başlangıca göre %50 azalma; iyileşme ise çalışma sonunda HAM-D için 7, MADRS için 9 puanın altına inmesi olarak kabul edilmiştir.

Tablo 6. Uygulama öncesi HAM-D ve MADRS'a göre depresyon puanları

	Parlak Işık	Kontrol	p
HAM-D (ort. (SS))	24.1 (5)	23.5 (6)	0.62
MADRS (ort. (SS))	31.8 (8)	27.5 (6)	0.10

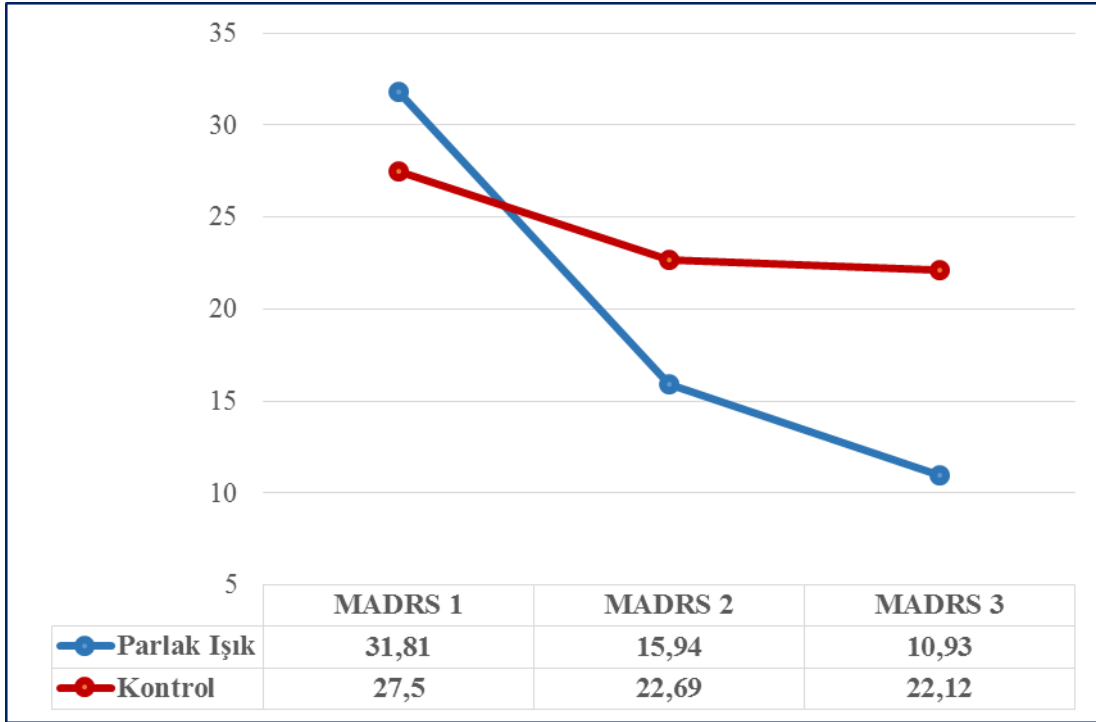
4.6. Uygulama Sonrası Ölçek Puanlarındaki Değişim

HAM-D ölçeğine göre iki haftanın sonunda her iki grubun da depresyon puanlarında başlangıca göre azaldığı gözlenmiştir. Parlak ışık grubundaki hastaların HAM-D puanlarındaki gerilemenin ilk hafta ortalama 12 puan, ikinci hafta 4 puan olduğu, ilk haftadaki değişimin ikinci haftaya oranla anlamlı oranda daha belirgin olduğu görülmüştür. Hastaların HAM-D ölçeğine göre depresyon puanlarındaki haftalık değişim Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. HAM-D’ye göre depresyon puanlarındaki haftalık değişim

MADRS puanlarının da her iki grupta iki haftanın sonunda azaldığı saptanmıştır. Parlak ışık grubundaki hastaların ilk haftanın sonunda MADRS puanlarında ortalama 16 puan, ikinci haftanın sonunda ise 5 puan gerileme olduğu, ilk hafta görülen depresyon puanlarındaki gerilemenin ikinci haftaya göre anlamlı ölçüde belirgin olduğu görülmüştür. Hastaların MADRS’a göre depresyon puanlarındaki haftalık değişim Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. MADRS'a göre depresyon puanlarındaki haftalık değişim

4.7. Tedaviye Yanıt ve İyileşme Oranları

HAM-D ölçeğine göre tedaviye yanıt oranı parlak ışık grubunda %69 (11 hastada), plasebo ışık grubunda ise %12.5 (2 hastada); iyileşme oranı ise parlak ışık grubunda %44 (7 hastada), plasebo grubunda %6 (1 hastada) olarak saptanmıştır. HAM-D ölçeğine göre parlak ışık terapisi hem tedavi yanıtı hem de iyileşme oranları açısından plasebodan üstün bulunmuştur.

MADRS ölçeğine göre tedaviye yanıt oranı parlak ışık grubunda %81 (13 hastada), plasebo ışık grubunda ise %19 (3 hastada); iyileşme oranı ise parlak ışık grubunda %44 (7 hastada), plasebo grubunda ise %12.5 (2 hastada) olarak saptanmıştır. MADRS ölçeği ile değerlendirildiğinde parlak ışık terapisi hem yanıt hem de iyileşme oranları açısından plasebodan üstün bulunmuştur. Grupların tedaviye yanıt ve iyileşme oranları Tablo 7'de özetlenmiştir. Parlak ışık terapisi sonucu iyileşme gösteren hastaların (n=7) bir ay sonra yapılan izlemlerinde alınan olumlu sonuçların sürdüğü,

kontrol grubunda plasebo uygulaması sonrası iyileşen hastaların ise (n=2) birinde tedavi yanıtının bir hafta içinde eskisine döndüğü, diğer hastanının ise sürdüğü görüldü.

Tablo 7. Tedaviye Yanıt ve İyileşme Oranları

	Parlak Işık (n=16)	Kontrol (n=16)	p
HAM %50	11 (%69)	2 (%12.5)	0,001*
HAM <7	7 (%44)	1 (%6)	0,037*
MADRS %50 azalma	13 (%81)	3 (%19)	<0,0001*
MADRS <9 puan altı	7 (%44)	2 (%12.5)	0,05 **

*: Pearson value: 10.4, df: 1

**: Pearson value: 6.0, df: 1

***: Pearson value: 12.5, df: 1

****: Fischer's exact test

4.8. Tedavi Sonrası Uyku Kalitesindeki Değişim

Hastaların uyku kaliteleri tedavi öncesinde, birinci ve ikinci haftanın sonunda olmak üzere üç kez Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) kullanılarak ölçülmüştür. Parlak ışık ve plasebo grubunun çalışma öncesi PUKİ ortalaması sırasıyla 9 ± 4 ve 11 ± 4 olarak tespit edilmiş iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=.078$). Çalışmanın birinci haftasında da uyku kalitesi açısından gruplar arasında fark gözlenmezken, ikinci haftanın sonunda parlak ışık grubundaki hastaların uyku kalitelerindeki artış plaseboya göre anlamlı bulundu ($p=.028$). PUKİ puanlarındaki değişim Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. PUKİ Puanlarında Değişim

	Parlak Işık	Kontrol	p
Başlangıç	9 ± 4	11 ± 4	AD*
1. Hafta	9 ± 5	9 ± 3.5	AD
2. Hafta	6 ± 3	8.5 ± 3	0.028**

*: istatistiksel olarak anlamlı değil

**z: -2.2

4.9. Tedaviye Yanıtı Yordayan Klinik Özellikler

Tedaviye yanıtı yordayan faktörlerin istatistiksel analizi alt grupların yetersiz sayıda oluşu nedeniyle yapılamamıştır. Bu başlık altında dikkat çeken bazı bulgulara yer verilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durumu, geçmiş hastalık öyküsü, eşlik eden psikiyatrik veya psikiyatri dışı hastalıklar, biyolojik ritim özellikleri, polariteleri ve kullandıkları ajanlar ile tedaviye yanıt ya da iyileşme oranları arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Grupların cinsiyet oranları farklı olduğundan kadın ve erkeklerin tedavi sonuçları daha ayrıntılı olarak Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 9. Tedaviye Yanıt ve İyileşme Oranları Açısından Cinsiyetlerin Karşılaştırılması

	Kadın n=10	Erkek n=6	p
HAM %50	8 (%80)	5 (%83)	AD*
HAM <7	4 (%40)	3 (%50)	AD
MADRS %50 azalma	13 (%81)	5 (%83)	AD
MADRS <9 puan altı	4 (%40)	3 (%50)	AD

*: istatistiksel olarak anlamlı değil

Parlak ışık terapisi alan hastaların %25’inin ($n=4$) mevsimsel özellik gösterdiği, %75’nin ($n=12$) göstermediği bulundu. Mevsimsel seyir gösteren hastaların tamamının ($n=4$) her iki ölçeğe göre iyileşme kriterlerini karşıladığı, mevsimsel özellik göstermeyen 12 hastanın 9’unun tedaviye yanıt verdiği, 3’ünün ise iyileşme kriterlerini karşıladığı görüldü. Mevsimsellik ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki görülmezken ($p=0.52$), iyileşme oranlarına bakıldığında mevsimsel seyir gösteren hastaların göstermeyenlere oranla anlamlı ölçüde daha iyi sonuç verdiği görülmüştür ($p=0.01$). Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 10. Mevsimsel Seyrin Tedavi Sonuçlarına Etkisi

	Mevsimsellik (-) n=12	Mevsimsellik (+) n=4	p
HAM %50 azalma	9 (%75)	4 (%100)	0,24
HAM <7	3 (%25)	4 (%100)	0,02
MADRS %50 azalma	9 (%75)	4 (%100)	0,52
MADRS <9	3 (%25)	4 (%100)	0,02

Hastaların ağırlıklı olarak atipik (hipersomni, hiperfaji, karbonhidrat tüketiminde artış, vs.) veya melankolik özellikler (suçluluk, iştahsızlık, kilo kaybı, anhedoni, sabah sıkıntısı, vs.) göstermeleri ile tedaviye yanıt ya da iyileşme oranları arasında bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

4.10. Yan Etkiler

Hastalara tedavinin 1. ve 2. haftasında yan etkileri değerlendirmeye yönelik UKU yan etki değerlendirme ölçeği uygulandı. Ayrıca hastalara bu yöntemle bağlı sık bildirilen görme ile ilgili yan etkileri belirlemek adına üç ek soru (görme bulanıklığı, göz yorgunluğu, vs) yöneltilmiştir. Birinci haftanın sonunda parlak ışık grubundaki bir hastada uykusuzluk, iki hastada baş ağrısı gözlemlendi. Uykusuzluk gelişen hastada mani/hipomani lehine başka bir bulguya rastlanmazken hastanın uykusuzluğunun başlanan lorazepam 1 mg ile ek öneriye gerek kalmaksızın ortadan kalktığı öğrenildi. Baş ağrısı olan hastaların non-steroid antiinflamatuvar ajanlarla ağrılarının geçtiği öğrenildi. Bu hastalardan birinde birinci haftada ağrı ortadan kalkarken, diğer hastanın migren teşhisi olduğu ve baş ağrılarının devam ettiği gözlemlendi.

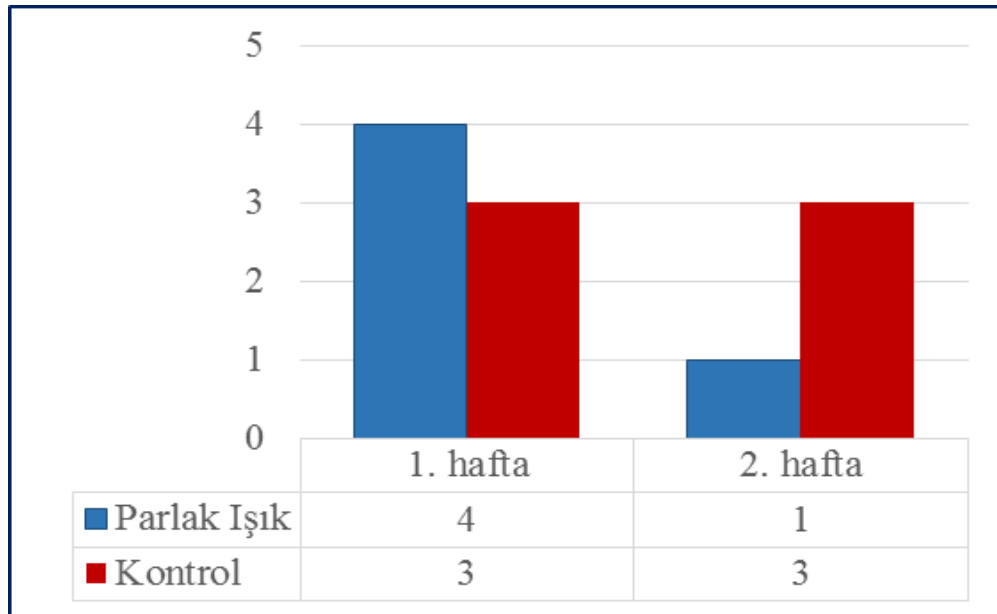
Bir hastada tedavinin ilk gününde ışığa bağlı olup olmadığına karar verilemeyen, hastadan alınan öyküde ışık terapisi seansından çıktıktan hemen sonra başlayan, bir iki saat sürüp geçen sedasyon ve konfüzyon hali olduğu, öncesinde uyarılmış olmasına rağmen o gün seans boyunca ışığa doğrudan baktığı öğrenildi. Bilinen nörolojik bir bozukluğu olmayan hastanın yapılan rutin tetkiklerinde ve EEG'sinde herhangi bir

patolojik bulguya rastlanmadı. Lityum kullanımı sebebiyle plazma lityum düzeyi yeniden değerlendirildi, terapötik sınırlarda olduğu görüldü. Hasta ile alınan ortak kararla beraber çalışmaya devam edilmesine karar verildi ve çalışmanın sonuna kadar buna benzer bir durum tekrarlamadı.

Plasebo grubunda ilk haftanın sonunda bir hastada seanslar sırasında mide bulantısı, bir hastada baş ağrısı ve bir hasta da çarpıntı ve baş ağrısı görüldü. İkinci haftada bu hastaların birinde baş ağrısı gerilerken diğer hastaların belirtilerinin devam ettiği tespit edildi. Bir hastada ikinci hafta başlayan irritabilite görüldü.

Tedavinin sonunda parlak ışık terapisine bağlı çıkan yan etkilerin 2. haftada azalma eğilimi gösterdiği, plasebo grubundaki hastalarda ortaya çıkan yan etkilerin ise sürdüğü gözlemlendi. İki grup arasında yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.1$). Yan etkiler dolayısıyla hipomanik/manik kayma gözlenen veya çalışmayı yarıda bırakmak durumunda kalan hasta olmadı. Hastaların yan etki oranlarının haftalık değişimleri Şekil 6’de gösterilmiştir.

Şekil 6. Yan Etkilerin Haftalık Değişimi



5.TARTIŞMA

Bu çalışmada iki hafta boyunca sabah uygulanan parlak ışık terapisinin bipolar depresyon hastalarında etkinliği araştırılmış ve hem tedaviye yanıt hem de iyileşme oranları açısından plasebodan üstün ve yan etkiler açısından plaseboya benzer sonuçlar gösterdiği bulunmuştur.

Parlak ışık terapisi, yaklaşık 30 yıldır etkinliği kanıtlanmış ve iyi tolere edilen bir yöntem olarak mevsimsel depresyon tedavisinde birinci sırada yer almaktadır (Oldham ve Ciraulo, 2014). Depresyonun bir alt tipi olarak tanımlanan mevsimsel depresyon, kış aylarında tekrarlayan ataklarla giden, atipik depresif belirtilerin eşlik ettiği ve etiyolojisinde ağırlıklı olarak biyolojik faktörleri barındıran döngüsel seyirli bir bozukluktur (Lewy ve ark., 2009). Unipolar depresyon ise başlangıç şekli, seyri, klinik özellikleri ve etyopatogenezinde birçok farklı etkenin yer alması (genetik, psikososyal faktörler, yas, maddi kayıp, iş kaybı, ayrılık gibi) bakımından son derece heterojen bir hastalıktır. Klinik görünüm ve seyir açısından bu denli farklılık gösteren bir hastalığın bütün alt tiplerinin aynı tedaviden yarar görmesini beklemek akılcı görünmemektedir. Bu bağlamda mevsimsel depresyonun ayrı bir sınıf içinde değerlendirilmesi tedavide parlak ışık terapisi gibi daha spesifik ve daha işe yarar bir yöntemin kullanılmasına da olanak sağlamıştır.

Yapılan çalışmalarla bipolar depresyonun da klinik belirtiler, biyolojik özellikler, seyir ve sonlanım açısından unipolar depresyondan önemli farklılıklara sahip olduğu gösterilmiştir. Unipolar depresyonda kullanılan sağaltım seçeneklerinin bipolar depresyonda aynı oranda işe yaramaması da bunun bir göstergesi sayılabilir. (Hirschfeld, 2014). Bipolar depresyon sıklıkla mevsimsel bir ritmi takip eden, yineleyici, atipik depresif belirtilerin görüldüğü, döngüsel seyreden ve etiyolojisinde biyolojik faktörlerin ön planda yer aldığı bir bozukluktur (Bjorvatn ve Pallesen, 2009). Bu açıdan bakıldığında mevsimsel depresyon ve bipolar depresyon birçok ortak noktaya sahiptir. Bu iki hastalığın klinik görünüm dışında etyopatogeneizde de ortak faktörlere sahip olabileceği düşünülmektedir. Nitekim BPB tanısı olan hastaların neredeyse tamamında duygudurum atakları esnasında sirkadiyen ritimde ve uyku-uyanıklık döngüsünde belirgin bozulmalar izlenmektedir. Tekrarlayan çalışmalar ile mevsimsel depresyonun patofizyolojisinde sirkadiyen ritim bozukluğunun önemli rol oynadığı, bu

hastaların %11-%50'sinin BPB olduğu tespit edilmiştir (Sohn ve Lam, 2004). Bu çalışmada bipolar depresyon hastalarının seçilmesinde, klinik görünümdeki bu benzerliğin tedaviye de yansiyabileceği, mevsimsel depresyonda son derece iyi sonuçlar sağlayan ışık terapisinin bipolar depresyon hastaları için de faydalı bir yöntem olabileceği hipotezi ile yola çıkılmıştır. Bu etkinin, özellikle bipolar depresyon gibi tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu ve dirençli kabul edilen bir grupta gösterilebilmesinin, süregiden tedavi yanıtının ve işlevselliğin artırılmasında klinisyenlere büyük yarar sağlayabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, parlak ışık grubundaki hastaların %81'inin tedaviye yanıt verdiği, %44'ünün ise iyileşme ölçütlerini karşıladığı görülmüştür. Kontrol grubunda ise tedaviye yanıt %19, iyileşme %6 oranında bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar bipolar depresyon hastalarında parlak ışık terapisinin hem tedaviye yanıt hem de iyileşme oranları açısından plaseboya üstün olduğunu göstermektedir. Bu etkinliğin zamanlamasına bakıldığında, birinci haftanın sonunda, MADRS skorlarında, ışık grubunda ortalama 16, kontrol grubunda ise 5 puanlık bir gerileme olduğu, ikinci haftanın sonunda ise önceki haftaya göre ışık grubunda ortalama 5, kontrol grubunda ise 0.5 puan gerileme olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre parlak ışık terapisinin antidepresan etkinliği bir hafta gibi kısa bir sürede başlamakta ve bu etki ilk günlerde daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar bu çalışmanın kapsamında yer almasa da çalışma sonunda iyileşme gösteren hastaların tamamının izlemi ayaktan tedavi kliniğimizde yapıldığından, bir ay sonrasındaki değerlendirmelerinde yanıt veya iyileşme düzeylerinin devam ettiği görülmüştür.

Parlak ışık terapisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar genelde mevsimsel ve mevsimsel olmayan depresyon ayırımı gözetilerek yapılmıştır. Çok sayıda çalışmanın yapıldığı mevsimsel depresyonda parlak ışık terapisinin plaseboya üstün olduğu tartışmasız bir şekilde kabul edilirken, daha az çalışmanın bulunduğu mevsimsel olmayan depresyonda yer yer birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmuştur (Golden ve ark., 2005). Ancak yakın zamanda yapılan 20 kadar plasebo kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir derlemede, mevsimsel olmayan depresyon hastalarında parlak ışık terapisinin plaseboya üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Bu derlemede yüksek kalitede yapılmış çalışmalarda parlak ışık ile plasebo arasındaki farkın daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (Tuunainen ve ark., 2009).

Parlak ışık terapisinin bipolar depresyondaki etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmada bulunmaktadır. Bu çalışmaların birinde, bipolar ve unipolar depresyon hastalarının, mevsimsellikten bağımsız olarak, parlak ışık terapisine yanıtı karşılaştırılmıştır. Bir haftalık uygulamanın sonunda, bipolar hastaların unipolarlara kıyasla ışık terapisine 3 kat (%90-%30) daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (Deltito, Moline, Pollak, Martin ve Maremmanni, 1991). Dirençli bipolar depresyon hastalarının dahil edildiği bir başka çalışmada ise uyku deprivasyonu ve ışık terapisi kombine olarak uygulanmış, hastaların %62'sinde tedavinin ilk altı gününde HAM-D'de %50'den fazla azalma olduğu görülmüştür (Wu ve ark., 2009). Bu çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer bir biçimde bipolar hastaların parlak ışık terapisine iyi yanıt verdikleri görülmüştür.

Yine bizim verilerimizle uyumlu olarak hemen hemen tüm çalışmalarda parlak ışık terapisinin antidepresan etkisinin, uygulamanın ilk günlerinden itibaren başladığı ve bu etkinin tedavinin ilk haftasında daha belirgin olarak ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (Golden ve ark., 2005; Terman ve Terman, 2011; Tuunainen ve ark., 2009). Hızlı etki başlangıcı sayesinde ışık terapisinin, genellikle geç etki gösteren güncel antidepresan tedavilerin ilk haftalarında klinisyene zaman kazandırabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, mevsimsellik dışında klinik özelliklerin parlak ışık terapisine yanıtta belirgin bir etki sağlamadıkları görülmüştür. Daha ayrıntılı olarak bakılacak olursa, parlak ışık terapisi grubunda yer alan ve mevsimsel seyir gösteren hastaların tamamının iyileşme kriterlerini karşıladığı, mevsimsel özellik göstermeyen hastaların ise %75'inin tedaviye yanıt verdiği, %25'inin de iyileşme kriterlerini karşıladığı görülmüştür. Literatürde parlak ışık terapisinin, mevsimsel özellik gösteren hastalarda %75'e varan iyileşme oranları ile mevsimsellik göstermeyenlere kıyasla daha iyi sonuç sağladığı bilinmektedir (Terman ve Terman, 2005a). Bizim çalışmamızda mevsimselliğin tedaviye yanıt açısından bir fark yaratmadığı ancak iyileşme oranları üzerinde anlamlı bir etki gösterdiği saptanmıştır.

Atipik belirtilerin sıklıkla eşlik ettiği mevsimsel depresyon hastalarının parlak ışık terapisine iyi yanıt verdiği göz önünde bulundurularak, çalışmanın başında atipik belirtilerin varlığı ile parlak ışık terapisine yanıt arasında bir bağlantı olabileceği varsayımında bulunulmuştur. Ancak atipik belirtilerin baskın olduğu hastalar ile

melankolik belirtilerin baskın olduğu hastalar arasında iyileşme oranları açısından anlamlı bir fark olmadığı görölmüştür. Bu durumu araştıran çok çeşitli yayınlar bulunmasa da yakın zamanda yapılan bir çalışmada bizim bulgumuza benzer olarak depresyonun klinik özellikleri ile parlak ışık terapisine yanıt arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Naus ve ark., 2013). Elde edilen bu veri, ışık terapisinin etkinliğinin atipik özellikler gösteren hastalarla sınırlı olmadığı, daha geniş hasta gruplarında da etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak bizim çalışmamızda bu karşılaştırmanın yapıldığı alt grupların çok az sayıda olduğu akılda tutulmalıdır.

Kadın ve erkek hastaların tedaviye yanıt ve iyileşme oranlarına bakıldığında iki cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığı görölmüştür. Diğer çalışmalarda bununla ilişkili bir veri belirtilmemiş olsa da bizim çalışmamızda iki grup arasında cinsiyetler açısından fark bulunduğundan, cinsiyetin sonuçlar üzerinde bir etki oluşturmadığı ayrıca belirtilmek istenmiştir.

Birinci ve ikinci ölçümlerde iki grup arasında uyku kaliteleri açısından fark görölmezken ikinci haftanın sonunda ışık grubundaki hastaların uyku kalitesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde artış görölmüştür. Işığın depresif yakınmalar üzerinde ilk haftada gösterdiği belirgin etki, uyku kalitesinde saptanmamıştır. Bu bulgu, ışığın uyku üzerinde diğer depresif yakınmalara kıyasla daha yavaş etki gösterdiğini düşündürmektedir. Önceki çalışmalarda ışık terapisinin uyku üzerinde faz değişikliği yaparak uyku kalitesi üzerinde artış sağladığı gösterilmiştir (Terman ve Terman, 2011).

Çalışmamızda ışık terapisinin yan etkiler açısından plaseboda farksız olduğu görölmüştür. Tedavinin ilk haftasında ışık grubundaki hastaların %25'inde, kontrol grubundaki hastaların ise %19'unda baş ağrısı, uykusuzluk, mide bulantısı gibi çeşitli yan etkiler ortaya çıkmıştır. Işık grubunda ikinci haftada bu yan etkilerin çoğunlukla gerilediği ve yeni yan etki gelişmediği görölmüştür. Geçmiş çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde parlak ışık alan hastalarda yan etki sıklığı %6-%16 oranında bulunmuş ve bunların çoğunlukla ilk haftanın sonunda ortadan kalktığı bildirilmiştir (Terman ve Terman, 2005b). Örneğin bir çalışmada parlak ışık terapisinin ilk gününde %34 oranında tespit edilen yan etkilerin, beşinci günde büyük oranda gerilediği, hastaların %10'unda devam ettiği bildirilmiştir (Kogan ve Guilford, 2014). Kontrol grubunda ışık grubundan farklı olarak yan etkiler daha az gerilemiş ve ikinci haftada

yeni yan etki gözlenmiştir. Bu durumun kontrol grubunun depresif yakınmalarının sürmesi ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ilginç şekilde kontrol grubunda, ışık grubundan farklı olarak yan etkilerin daha az gerilediği ve ikinci haftada yeni yan etki ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Bu durumun kontrol grubunda bulunan hastaların depresif yakınmalarının devam etmesi ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Parlak ışık terapisinin yan etkilerine dair bilgilerin sadece hasta bireylerden edinilmiş olmasına dikkati çeken bazı araştırmacılar, sağlıklı gönüller üzerinde yaptıkları plasebo kontrollü iki çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde gruplar arasında yan etkiler açısından fark görülmediğini bildirmişlerdir (Botanov ve Ilardi, 2013; Volz ve ark., 1991).

Baş ağrısı her iki grupta da en sık bildirilen yan etki olmuştur. Bipolar depresyon tedavisinde kısıtlayıcı durumlardan bir tanesi de karşı kutba kayma riskinin varlığıdır. Parlak ışık terapisi ile yapılan 20 çalışmanın analiz edildiği bir derlemede en sık bildirilen yan etkinin hipomanik kayma olduğu sonucuna ulaşılmış ancak bizim çalışmamızda bu yan etkiye rastlanmamıştır (Tuunainen ve ark., 2004). Çalışmamızda parlak ışığın ekleme tedavisi olarak uygulanmış olması ve katılımcıların neredeyse tamamının bir DDD veya AAP ajan kullanıyor olması hipomanik kaymanın görülmesine engel olmuş olabilir.

Diğer çalışmalarda sıklıkla bildirilen yan etkilerden olan görme ile ilgili yakınmalar da (bulanık görme, göz yorgunluğu vs.) bizim çalışmamızda görülmemiştir (Botanov ve Ilardi, 2013). Sık görülen bu iki yan etkinin çalışmamızda ortaya çıkmamış olması, hastaların doğru uygulama için gerekli yönergeleri uymaları konusunda çok titiz davranılmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Daha önceki çalışmalarda parlak ışık terapisinin farmakolojik ajanlara kıyasla daha rahat tolere edilebildiği ve yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranlarının oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (Terman ve Terman, 2005a). Bizim çalışmamızda da gelişen yan etkilerin ılımlı düzeyde olduğu ve yan etkiler dolayısıyla çalışmadan ayrılmak zorunda kalan hasta olmadığı görülmüştür.

Bipolar depresyon hastalarında parlak ışık tedavisinin etkinliğini değerlendiren bu çalışmanın benzerinin ülkemizde daha önce yapıldığına dair bir yayına rastlanmamıştır. Literatürde ise bu konuya ilişkin yapılan çalışmalarda yer yer BPB hastaları dahil edilmiş olsa da yalnızca bu grubu içeren çalışma sayısı oldukça azdır. Bipolar

depresyon gibi morbidite ve mortalite riski yüksek olan tekrarlayıcı ataklarla seyreden ve çok sayıda ilacın bir arada kullanılmasına rağmen yeterli yanıtın alınamadığı bir bozuklukta hızlı etki gösteren ve yan etkiler açısından güvenilir yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Parlak ışık terapisi, mevsimsel depresyonla ortak özellikler taşıyan bipolar depresyon hastaları için alternatif bir tedavi yöntemi olma özelliği göstermektedir. Çalışmamız ihtiyaç duyulan ve kısıtlı verinin bulunduğu bir alanda yapılmış olması itibarıyla önem taşımaktadır.

Katılımcıların özelliklerine bakıldığında, çalışmamızın örnekleminin sosyodemografik özellikler, polarite oranları, hastalık öyküsü, psikiyatrik komorbidite oranları, mevcut ataklarının klinik özellikleri ve tedavi öyküleri itibarıyla genel BPB popülasyonu ile benzer özelliklere sahip olduğu görülmektedir (Akkaya ve ark., 2012). Çalışmanın başında randomize olarak tedavi ve plasebo grubu olarak iki gruba ayrılan hastaların arasında cinsiyet dışında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların iki hafta boyunca her gün hastaneye gelmelerinin istenmesi ve bu süre içinde hastalar ile üç kez klinik görüşme yapılması plasebo yanıtının yüksek çıkabilme ihtimalini doğurduğundan, çalışmanın başında hafif derecede depresyonu olan hastalar (HAM-D: 7-15) çalışmaya alınmamıştır. Çalışma öncesi iki grubun ortalama depresyon puanları birbirlerine benzer bulunmuştur.

Ayrıca hastaların, daha hassas değerlendirme yapılabilmesi için iki ayrı ölçekle değerlendirilmiş olmaları, tedavi yöntemine kör olmaları, çalışmanın kontrol grubu varlığında yapılmış olması ve tüm değerlendirmelerin aynı görüşmeci tarafından yapılmış olması çalışmanın güçlü yönleri olarak sayılabilir.

Öte yandan çalışmamızda bazı önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır. İlki, bir tez çalışması olması itibarı ile tedavileri planlayan ve değerlendirmeleri yapan kişinin aynı araştırmacı olması, bu yüzden çift-kör bir desen yerine tek-kör bir desenin seçilmiş olmasıdır. İkinci olarak, sürenin sınırlı olmasına bağlı, planlanan örneklem büyüklüğüne istenilen sürede ulaşılamamıştır. Bu durum özellikle gruplar arasında cinsiyetler açısından eşitliğin sağlanamamasına yol açmıştır.

6.SONUÇLAR

Bipolar depresyonda mevcut yöntemlerle ulaşılan tedavi yanıtı ve iyileşme oranları beklenenin altındadır. Bu çalışmanın sonunda bipolar depresyon hastalarında ekleme tedavisi olarak sabah uygulanan parlak ışık terapisinin plaseboya üstün ve yan etkiler açısından güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Parlak ışık terapisi gibi hızlı etki gösteren bir yöntemin bipolar depresyon hastalarında akut dönemde iyileşme sürecini hızlandırarak tedavi işbirliğine ve iyileşme oranlarına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Gelecekte parlak ışık terapisinin bipolar depresyon hastalarında daha yaygın kullanılabilmesi için etkinliğinin ve güvenilirliğinin gösterildiği daha geniş ölçekli, çift kör randomize plasebo kontrollü araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

- Acar, G., & Buldukoğlu, K. (2014). Bipolar Bozuklukta Psikoeğitimin Relapslara Etkisi: Sistematik Bir Derleme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6(4).
- Achermann, P. (2004). The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviation, space, and environmental medicine*, 75(Supplement 1), A37-A43.
- Adan, A., Natale, V., Caci, H., & Prat, G. (2010). Relationship between circadian typology and functional and dysfunctional impulsivity. *Chronobiology international*, 27(3), 606-619.
- Ağargün, M., Kara, H., & Anlar, O. (1996). Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 7(2), 107-115.
- Ahn, Y. M., Chang, J., Joo, Y. H., Kim, S. C., Lee, K. Y., & Kim, Y. S. (2008). Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord*, 10(2), 271-275. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00573.x
- Akdemir, A., Türkçapar, M., Örsel, S., Demirel, N., Dag, I., & Özbay, M. (2001). Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry*, 42(2), 161-165.
- Akdemir, D. Bipolar Affektif Bozukluğun Nörobiyolojisi.
- Akiskal, H., & Mallya, G. (1986). Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacology Bulletin*, 23(1), 68-73.
- Akiskal, H. S. (1996a). The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *Journal of clinical psychopharmacology*, 16(2), 4S-14S.
- Akiskal, H. S. (1996b). The temperamental foundations of affective disorders. Interpersonal factors in the origin and course of affective disorders, 3-30.
- Akiskal, H. S., Bourgeois, M. L., Angst, J., Post, R., Moller, H., & Hirschfeld, R. (2000). Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*, 59 Suppl 1, S5-S30.
- Akkaya, C., Altın, M., Kora, K., Karamustafalıoğlu, N., Yaşan, A., Tomruk, N., & Kurt, E. (2012). Türkiye’de bipolar I bozukluğu hastalarının, sosyodemografik ve klinik özellikleri-HOME çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 22, 31-42.
- Altınbaş K, Oral ET, Vahip S. İki Uçlu Depresyon ve Tedavisi.
- Angst, J. (1986). The course of affective disorders. *Psychopathology*, 19 Suppl 2, 47-52.
- Angst, J. (2007). The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry*, 190, 189-191. doi: 10.1192/bjp.bp.106.030957
- Angst, J., & Marneros, A. (2001). Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth. *Journal of affective disorders*, 67(1), 3-19.
- Arendt, J. (2000). Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *N Engl J Med*, 343(15), 1114-1116. doi: 10.1056/nejm200010123431510

- Avissar, S., Schreiber, G., Danon, A., & Belmaker, R. H. (1988). Lithium inhibits adrenergic and cholinergic increases in GTP binding in rat cortex. *Nature*, 331(6155), 440-442. doi: 10.1038/331440a0
- Aydemir, Ö., Akkaya, C., Altınbaş, K., Kora, K., Dikici, D. S., Akdeniz, F., . . . Vahip, S. (2012). Reliability and validity of Turkish version of Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 13(4), 256-261.
- Aydemir, Ö., Deveci, A., & İçelli, İ. (2006). Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozukluğu Versiyonu'nun Güvenilirlik ve Geçerliliği. *Psychiatry in Türkiye*, 8(1).
- Azorin, J. M., Belzeaux, R., Kaladjian, A., Adida, M., Hantouche, E., Lancrenon, S., & Fakra, E. (2013). Risks associated with gender differences in bipolar I disorder. *J Affect Disord*, 151(3), 1033-1040. doi: 10.1016/j.jad.2013.08.031
- Banki, C. M., Bissette, G., Arato, M., & Nemeroff, C. B. (1988). Elevation of immunoreactive CSF TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 145(12), 1526-1531.
- Bechdolf, A., Wood, S. J., Nelson, B., Velakoulis, D., Yucel, M., Takahashi, T., . . . McGorry, P. D. (2012). Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*, 201(1), 34-39. doi: 10.1016/j.psychres.2011.06.010
- Begley, C. E., Annegers, J. F., Swann, A. C., Lewis, C., Coan, S., Schnapp, W. B., & Bryant-Comstock, L. (2001). The lifetime cost of bipolar disorder in the US. *Pharmacoeconomics*, 19(5), 483-495.
- Bellivier, F., Golmard, J.-L., Rietschel, M., Schulze, T. G., Malafosse, A., Preisig, M., . . . Leboyer, M. (2003). Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 999-1001.
- Belmaker, R. H., & Wald, D. (1977). Haloperidol in normals. *Br J Psychiatry*, 131, 222-223.
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., . . . Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(3), 804-817. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.001
- Bez, Y. (2013). İki Uçlu Depresyonun Farmakolojik Tedavisinde Yenilikler. *Journal of Mood Disorders*, 3(1), S59-S62.
- Bjorvatn, B., & Pallesen, S. (2009). A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 13(1), 47-60.
- Black, D. W., Hulbert, J., & Nasrallah, A. (1989). The effect of somatic treatment and comorbidity on immediate outcome in manic patients. *Comprehensive psychiatry*, 30(1), 74-79.
- Black, D. W., Winokur, G., Bell, S., Nasrallah, A., & Hulbert, J. (1988). Complicated mania: comorbidity and immediate outcome in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry*, 45(3), 232-236.

- Bond, D. J., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2010). Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 124(3), 228-234. doi: 10.1016/j.jad.2009.11.008
- Bora, E., Fornito, A., Yucel, M., & Pantelis, C. (2010). Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 67(11), 1097-1105. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.01.020
- Borbely, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*, 14(6), 557-568.
- Botanov, Y., & Ilardi, S. S. (2013). The acute side effects of bright light therapy: a placebo-controlled investigation. *PLoS One*, 8(9), e75893.
- Boudebessé, C., Etain, B., Goldstein, T., Milhiet, V., Germain, A., Henry, C., . . . Leboyer, M. (2014). Sleep and Circadian Profiles of Bipolar Disorder: From Chronobiology to Novel Therapeutic Strategies. *Current Psychiatry Reviews*, 10(3), 235-247.
- Boutin, J. A., Audinot, V., Ferry, G., & Delagrèze, P. (2005). Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol Sci*, 26(8), 412-419. doi: 10.1016/j.tips.2005.06.006
- Bowden, C. L. (2014). Expand the applicability and acceptability of CBT approaches in mood disorders. *World Psychiatry*, 13(3), 261-262.
- Boylan, K. R., Bieling, P. J., Marriott, M., Begin, H., Young, L. T., & MacQueen, G. M. (2004). Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 65(8), 1106-1113.
- Bunney, B. G., & Bunney, W. E. (2012). Rapid-acting antidepressant strategies: mechanisms of action. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(5), 695-713.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., & Hoch, C. C. (1991). Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*.
- Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193-213.
- Callahan, A. M., & Bauer, M. S. (1999). Psychosocial interventions for bipolar disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(3), 675-688.
- Cardinali, D. P., & Pévet, P. (1998). Basic aspects of melatonin action. *Sleep medicine reviews*, 2(3), 175-190.
- Cassano, G. B., Pini, S., Sacttoni, M., & Dell'Osso, L. (1999). Multiple anxiety disorder comorbidity in patients with mood spectrum disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry*, 156(3), 474-476.
- Ceylan, M., & Oral, E. (2001). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum Bozuklukları. 1. Baskı, 4, 1-71.
- Ceylan ME, Oral T, Duygudurum Bozuklukları (Ed. Timuçin Oral) 1. Baskı 1-11, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.

- Chung, J. K., Lee, K. Y., Kim, S. H., Kim, E. J., Jeong, S. H., Jung, H. Y., . . . Joo, E. J. (2012). Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders: Comparison among Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder and Recurrent Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 10(2), 110-116. doi: 10.9758/cpn.2012.10.2.110
- Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., & Geddes, J. R. (2005). Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*, 162(10), 1805-1819. doi: 10.1176/appi.ajp.162.10.1805
- Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep medicine reviews*, 9(1), 11-24.
- Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*, 9(1), 11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2004.08.001
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., & Sanchez-Moreno, J. (2006). Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 93(1-3), 13-17. doi: 10.1016/j.jad.2006.01.032
- Corral, M., Kuan, A., & Kostaras, D. (2000). Bright light therapy's effect on postpartum depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 303-a-304.
- Coryell, W., Keller, M., Endicott, J., Andreasen, N., Clayton, P., & Hirschfeld, R. (1989). Bipolar II illness: course and outcome over a five-year period. *Psychological medicine*, 19(01), 129-141.
- Coryell, W., Scheftner, W., Keller, M., Endicott, J., Maser, J., & Klerman, G. L. (1993). The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *The American journal of psychiatry*.
- Craddock, N., & Jones, I. (1999). Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet*, 36(8), 585-594.
- Crowley, S. K., & Youngstedt, S. D. (2012). Efficacy of light therapy for perinatal depression: a review. *J Physiol Anthropol*, 31, 15.
- Currier, D., Mann, M. J., Oquendo, M. A., Galfalvy, H., & Mann, J. J. (2006). Sex differences in the familial transmission of mood disorders. *J Affect Disord*, 95(1-3), 51-60. doi: 10.1016/j.jad.2006.04.014
- Çalıyurt O, Karaca, E., & Sübay, B. (2014). Psikiyatride Melatonin. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*, 7(3), 23-29.
- Çorapçıoğlu, A., Aydemir, Ö., Yıldız, M., Esen, A., & Köroğlu, E. (1999). DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Dalton, E. J., Cate- Carter, T. D., Mundo, E., Parikh, S. V., & Kennedy, J. L. (2003). Suicide risk in bipolar patients: the role of co- morbid substance use disorders. *Bipolar disorders*, 5(1), 58-61.
- Davidson, J., Turnbull, C. D., Strickland, R., Miller, R., & Graves, K. (1986). The Montgomery- Åsberg Depression Scale: reliability and validity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73(5), 544-548.
- de Almeida, J. R. C., & Phillips, M. L. (2013). Distinguishing between Unipolar Depression and Bipolar Depression: Current and Future Clinical and

- Neuroimaging Perspectives. *Biological Psychiatry*, 73(2), 111-118. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.010>
- Desmet, M. (2013). Some preliminary notes on an empirical test of Freud's theory on depression. *Frontiers in psychology*, 4.
- Dilsaver, S. C., Chen, Y. W., Swann, A. C., Shoaib, A. M., Tsai-Dilsaver, Y., & Krajewski, K. J. (1997). Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure-mania. *Psychiatry Res*, 73(1-2), 47-56.
- Dubovsky, S. L., Christiano, J., Daniell, L. C., Franks, R. D., Murphy, J., Adler, L., . . . Harris, R. A. (1989). Increased platelet intracellular calcium concentration in patients with bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 46(7), 632-638.
- Dubovsky, S. L., & Franks, R. D. (1983). Intracellular calcium ions in affective disorders: a review and an hypothesis. *Biol Psychiatry*, 18(7), 781-797.
- Eastman, C. I., Young, M. A., Fogg, L. F., Liu, L., & Meaden, P. M. (1998). Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 55(10), 883-889.
- Ernst, C. L., & Goldberg, J. F. (2004). Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 82(1), 21-27.
- Etain, B., Jamain, S., Milhiet, V., Lajnef, M., Boudebessé, C., Dumaine, A., . . . Gard, S. (2014). Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiology international*(0), 1-8.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. (2012). Structured Clinical Interview for DSM-IV® Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version, Administration Booklet: American Psychiatric Pub.
- Fisher, P. M., Madsen, M. K., Mc Mahon, B., Holst, K. K., Andersen, S. B., Laursen, H. R., . . . Knudsen, G. M. (2014). Three-week bright-light intervention has dose-related effects on threat-related corticolimbic reactivity and functional coupling. *Biological Psychiatry*, 76(4), 332-339.
- Fujikawa, T., Yamawaki, S., & Touhouda, Y. (1995). Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke*, 26(6), 946-949.
- Gałecka, E., Szemraj, J., Florkowski, A., Gałecki, P., Bieńkiewicz, M., Karbownik-Lewińska, M., & Lewiński, A. (2011). Single nucleotide polymorphisms and mRNA expression for melatonin MT 2 receptor in depression. *Psychiatry Res*, 189(3), 472-474.
- Giglio, L. M., Magalhaes, P. V., Andersen, M. L., Walz, J. C., Jakobson, L., & Kapczinski, F. (2010). Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep Breath*, 14(2), 153-155. doi: 10.1007/s11325-009-0301-3
- Giglio, L. M., Magalhaes, P. V., Andreazza, A. C., Walz, J. C., Jakobson, L., Rucci, P., . . . Kapczinski, F. (2009). Development and use of a biological rhythm interview. *J Affect Disord*, 118(1-3), 161-165. doi: 10.1016/j.jad.2009.01.018
- Goel, N., Terman, M., Terman, J. S., Macchi, M. M., & Stewart, J. W. (2005). Controlled trial of bright light and negative air ions for chronic depression. *Psychol Med*, 35(7), 945-955.
- Golden, R. N., Gaynes, B. N., Ekstrom, R. D., Hamer, R. M., Jacobsen, F. M., Suppes, T., . . . Nemeroff, C. B. (2005). The efficacy of light therapy in the treatment of

- mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *American Journal of Psychiatry*, 162(4), 656-662.
- Goldstein, J. M., Faraone, S. V., Chen, W. J., & Tsuang, M. T. (1993). The role of gender in understanding the familial transmission of schizoaffective disorder. *Br J Psychiatry*, 163, 763-768.
- Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (2007). *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*: Oxford University Press.
- Hakkarainen, R., Johansson, C., Kieseppa, T., Partonen, T., Koskenvuo, M., Kaprio, J., & Lonnqvist, J. (2003). Seasonal changes, sleep length and circadian preference among twins with bipolar disorder. *BMC psychiatry*, 3, 6. doi: 10.1186/1471-244x-3-6
- Hallahan, B., Newell, J., Soares, J. C., Brambilla, P., Strakowski, S. M., Fleck, D. E., . . . McDonald, C. (2011). Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol Psychiatry*, 69(4), 326-335. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.029
- Hasler, B. P., Allen, J. J., Sbarra, D. A., Bootzin, R. R., & Bernert, R. A. (2010). Morningness-eveningness and depression: preliminary evidence for the role of the behavioral activation system and positive affect. *Psychiatry Res*, 176(2-3), 166-173. doi: 10.1016/j.psychres.2009.06.006
- Hastings, M. (1998). The brain, circadian rhythms, and clock genes. *BMJ: British Medical Journal*, 317(7174), 1704.
- Hatanaka, M., Tanida, M., Shintani, N., Isojima, Y., Kawaguchi, C., Hashimoto, H., . . . Baba, A. (2008). Lack of light-induced elevation of renal sympathetic nerve activity and plasma corticosterone levels in PACAP-deficient mice. *Neurosci Lett*, 444(2), 153-156. doi: 10.1016/j.neulet.2008.08.030
- Hawley, C., Gale, T., & Sivakumaran, T. (2002). Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *Journal of affective disorders*, 72(2), 177-184.
- Henry, C., Van den Bulke, D., Bellivier, F., Etain, B., Rouillon, F., & Leboyer, M. (2003). Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry*, 64(3), 331-335.
- Hirschfeld, R. (2014). Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 169, S12-S16.
- Işık, E. (2003). *Depresyon ve bipolar bozukluklar*. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 5-11.
- Jairam, R., Srinath, S., Girimaji, S. C., & Seshadri, S. P. (2004). A prospective 4-5 year follow-up of juvenile onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 6(5), 386-394. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00149.x
- Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of affective disorders*, 73(1), 123-131.
- Karamustafalıoğlu, N., Tomruk, N. B., & Alpay, N. (2004). İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. *Journal of Psychiatry*, 5, 28-36.

- Kessler, R. C., Akiskal, H. S., Angst, J., Guyer, M., Hirschfeld, R., Merikangas, K. R., & Stang, P. E. (2006). Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0. *Journal of affective disorders*, 96(3), 259-269.
- Kessler, R. C., Rubinow, D. R., Holmes, C., Abelson, J. M., & Zhao, S. (1997). The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*, 27(5), 1079-1089.
- Kessler, U., Schoeyen, H. K., Andreassen, O. A., Eide, G. E., Malt, U. F., Oedegaard, K. J., . . . Vaaler, A. E. (2014). The effect of electroconvulsive therapy on neurocognitive function in treatment-resistant bipolar disorder depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(11), e1306-1313.
- Ketter, T. A. (2010). Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 71(6), e14. doi: 10.4088/JCP.8125tx11c
- Ketter, T. A., Miller, S., Dell'Osso, B., Calabrese, J. R., Frye, M. A., & Citrome, L. (2014). Balancing benefits and harms of treatments for acute bipolar depression. *J Affect Disord*, 169s1, S24-s33. doi: 10.1016/s0165-0327(14)70006-0
- Kieseppa, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., & Lonnqvist, J. (2004). High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry*, 161(10), 1814-1821. doi: 10.1176/appi.ajp.161.10.1814
- Kogan, A. O., & Guilford, P. M. (2014). Side effects of short-term 10,000-lux light therapy.
- Kohler, S., Gaus, S., & Bschor, T. (2014). The challenge of treatment in bipolar depression: evidence from clinical guidelines, treatment recommendations and complex treatment situations. *Pharmacopsychiatry*, 47(2), 53-59. doi: 10.1055/s-0033-1364004
- Konarski, J. Z., McIntyre, R. S., Kennedy, S. H., Rafi-Tari, S., Soczynska, J. K., & Ketter, T. A. (2008). Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord*, 10(1), 1-37. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00435.x
- Konno, M. (2013). [Circadian rhythm and mood disorder]. *Nihon Rinsho*, 71(12), 2171-2178.
- Kora K, (2012). *Bipolar Depresyon Tedavi Kılavuzu: Güneş Yayınevi*
- Köroğlu, E. (2004). *PsikoNozoloji: Tanımlayıcı klinik psikiyatri: Hekimler yayın birliği.*
- Köroğlu, E., & Güleç, C. (1997). *Psikiyatri Temel Kitabı. Hekimler Yayın Birliği, Ankara*, 1, 138-139.
- Kripke, D. F., Nievergelt, C. M., Joo, E., Shekhtman, T., & Kelsoe, J. R. (2009). Circadian polymorphisms associated with affective disorders. *Journal of circadian rhythms*, 7(1), 2.
- Kupka, R. W., Altshuler, L. L., Nolen, W. A., Suppes, T., Luckenbaugh, D. A., Leverich, G. S., . . . Grunze, H. (2007). Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder1. *Bipolar disorders*, 9(5), 531-535.
- Lam, R. W., Chan, P., & Howard, A. (2013). Somatic treatments for bipolar disorder. *Bipolar Disorder: A Clinician's Guide to Treatment Management*, 241.

- Lammers, C. H., Diaz, J., Schwartz, J. C., & Sokoloff, P. (2000). Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol Psychiatry*, 5(4), 378-388.
- Landgraf, D., McCarthy, M. J., & Welsh, D. K. (2014). The Role of the Circadian Clock in Animal Models of Mood Disorders.
- Lee, K. Y., Song, J. Y., Kim, S. H., Kim, S. C., Joo, E.-J., Ahn, Y. M., & Kim, Y. S. (2010). Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(7), 1196-1201.
- Lemmer, B. (2009). Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiol Int*, 26(6), 1019-1068. doi: 10.3109/07420520903237984
- Lemmer, B. (2009). Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiology international*, 26(6), 1019-1068.
- Leonhard, K., & Beckmann, H. (1986). Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie.
- Lerner, A. B., Case, J. D., Takahashi, Y., Lee, T. H., & Mori, W. (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *Journal of the American Chemical Society*, 80(10), 2587-2587.
- Lewy, A. J., Bauer, V. K., Cutler, N. L., Sack, R. L., Ahmed, S., Thomas, K. H., . . . Jackson, J. M. L. (1998). Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Archives of General Psychiatry*, 55(10), 890-896.
- Lewy, A. J., Emens, J. S., Songer, J. B., Sims, N., Laurie, A. L., Fiala, S. C., & Buti, A. L. (2009). Winter Depression: Integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a bio-psycho-social-environmental model. *Sleep Med Clin*, 4(2), 285-299. doi: 10.1016/j.jsmc.2009.02.003
- Lewy, A. J., Lefler, B. J., Emens, J. S., & Bauer, V. K. (2006). The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(19), 7414-7419. doi: 10.1073/pnas.0602425103
- Licht, C. M., de Geus, E. J., van Dyck, R., & Penninx, B. W. (2009). Association between anxiety disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosomatic medicine*, 71(5), 508-518.
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U., Bech, P., Dencker, S., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76(s334), 1-100.
- Lyoo, I. K., Sung, Y. H., Dager, S. R., Friedman, S. D., Lee, J. Y., Kim, S. J., . . . Renshaw, P. F. (2006). Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 8(1), 65-74. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00284.x
- Macchi, M. M., & Bruce, J. N. (2004). Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in neuroendocrinology*, 25(3), 177-195.
- Maj, M., Akiskal, H. S., López-Ibor Jr, J. J., & Sartorius, N. (2003). *Bipolar disorder* (Vol. 15): John Wiley & Sons.
- Maksimovich, A. (2002). Structure and function of the pineal gland in the vertebrates. *Zhurnal evoliutsionnoï biokhimii i fiziologii*, 38(1), 3.

- Manji, H. K., Potter, W. Z., & Lenox, R. H. (1995). Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium's actions. *Arch Gen Psychiatry*, 52(7), 531-543.
- Mansour, H. A., Wood, J., Chowdari, K. V., Dayal, M., Thase, M. E., Kupfer, D. J., . . . Nimgaonkar, V. L. (2005). Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiology international*, 22(3), 571-584.
- Martiny, K. (2004). Adjunctive bright light in non- seasonal major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(s425), 7-28.
- McClung, C. A. (2007). Circadian rhythms, the mesolimbic dopaminergic circuit, and drug addiction. *The Scientific World Journal*, 7, 194-202.
- McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Suppes, T., Keck, P. E., Jr., Frye, M. A., Denicoff, K. D., . . . Post, R. M. (2001). Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 158(3), 420-426.
- McInerney SJ, Kennedy SH, Review of evidence used of antidepressant for bipolar depression, 2014.
- Mendlewicz, J. (1985). Genetic linkage in bipolar illness. *Am J Psychiatry*, 142(4), 520.
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 64(5), 543-552. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.543
- Miklowitz, D. J. (2014). Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: State of the Evidence. *Psychotherapy*, 12(3), 359-371.
- Miklowitz, D. J., & Johnson, B. S. L. (2009). Social and familial factors in the course of bipolar disorder: basic processes and relevant interventions. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 16(2), 281-296.
- Milhiet, V., Etain, B., Boudebasse, C., & Bellivier, F. (2011). Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *Journal of Physiology-Paris*, 105(4), 183-189.
- Miller, H. L., Delgado, P. L., Salomon, R. M., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1996). Effects of alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT) in drug-free depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 14(3), 151-157. doi: 10.1016/0893-133x(95)00072-l
- Miller, M. A. (2014). CLOCK GENES, CIRCADIAN RHYTHMS, AND MOOD DISORDERS: THE ROLE OF POSITIVE AFFECT. University of Pittsburgh.
- Mishima, K., Okawa, M., Hishikawa, Y., Hozumi, S., Hori, H., & Takahashi, K. (1994). Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(1), 1-7.
- Mistlberger, R. E., & Rusak, B. (2005). Circadian rhythms in mammals: formal properties and environmental influences. *Principles and practice of sleep medicine*, 3, 321-333.
- Mitchell, P. B., Goodwin, G. M., Johnson, G. F., & Hirschfeld, R. M. (2008). Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord*, 10(1 Pt 2), 144-152. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x

- Mitchell, P. B., Hadzi-Pavlovic, D., Evoniuk, G., Calabrese, J. R., & Bowden, C. L. (2013). A factor analytic study in bipolar depression, and response to lamotrigine. *CNS spectrums*, 18(04), 214-224.
- Mohamed, M., Srinivasan, V., Maestroni, G., Rosenstein, R. E., & Oter, S. (2014). Melatonin and immune function: clinical significance Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice (pp. 143-157): Springer.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry*, 134(4), 382-389.
- Musetti, L., Del Grande, C., Marazziti, D., & Dell'Osso, L. (2013). Treatment of bipolar depression. *CNS spectrums*, 18(04), 177-187.
- Naus, T., Burger, A., Malkoc, A., Molendijk, M., & Haffmans, J. (2013). Is there a difference in clinical efficacy of bright light therapy for different types of depression? A pilot study. *Journal of Affective Disorders*, 151(3), 1135-1137.
- Nierenberg, A. A., Trivedi, M. H., Fava, M., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Wisniewski, S. R., . . . Rush, A. J. (2007). Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res*, 41(3-4), 214-221. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.02.005
- Novick, D. M., Swartz, H. A., & Frank, E. (2010). Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*, 12(1), 1-9. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00786.x
- Oldham, M. A., & Ciraulo, D. A. (2014). Bright light therapy for depression: A review of its effects on chronobiology and the autonomic nervous system. *Chronobiology international*, 31(3), 305-319.
- Oral, E. T. (2014). Dirençli Bipolar Depresyon Tedavisine Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*, 7(1), 20-23.
- Oren, D. A., Wisner, K. L., Spinelli, M., Epperson, C. N., Peindl, K. S., Terman, J. S., & Terman, M. (2014). An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression.
- Organization, W. H. (2011). World report on disability 2011.
- Oswald, P., Souery, D., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S. A., Zohar, J., & Mendlewicz, J. Predictive factors of resistance to antidepressants in bipolar depression: results from a European multicentre study. *European Neuropsychopharmacology*, 16, S83. doi: 10.1016/S0924-977X(06)80098-2
- Özçelik, F., Erdem, M., Bolu, A., & Gülsün, M. (2013). Melatonin: General Features and its Role in Psychiatric Disorders. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar-Current Approaches in Psychiatry*, 5(2), 179-203.
- Özer, S. K., Demir, B., Tuğal, Ö., & KABAKÇI, E. (2001). Montgomery-Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler Aras› Güvenilirlik ve Geçerlik Çalışması.
- Öztürk, M. O., & Uluşahin, A. (2011). Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitapları.
- Öztürk, O., & Karakan, D. (1983). Ruh sağlığı ve hastalıkları: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği yayını.

- Pail, G., Huf, W., Pjrek, E., Winkler, D., Willeit, M., Praschak-Rieder, N., & Kasper, S. (2011). Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology*, 64(3), 152-162. doi: 10.1159/000328950
- Patel, N. C., DelBello, M. P., Keck, P. E., & Strakowski, S. M. (2006). Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization. *Bipolar disorders*, 8(1), 91-94.
- Perlis, R. H., Miyahara, S., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Ostacher, M., DelBello, M. P., . . . Nierenberg, A. A. (2004). Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological psychiatry*, 55(9), 875-881.
- Pini, S., Dell'Osso, L., Mastrocinque, C., Marcacci, G., Papasogli, A., Vignoli, S., . . . Cassano, G. (1999). Axis I comorbidity in bipolar disorder with psychotic features. *Br J Psychiatry*, 175, 467-471.
- Praschak-Rieder, N., Willeit, M., Wilson, A. A., Houle, S., & Meyer, J. H. (2008). Seasonal variation in human brain serotonin transporter binding. *Arch Gen Psychiatry*, 65(9), 1072-1078. doi: 10.1001/archpsyc.65.9.1072
- Rechlin, T., Weis, M., & Kaschka, W. P. (1995). Is diurnal variation of mood associated with parasympathetic activity? *J Affect Disord*, 34(3), 249-255.
- Rechlin, T., Weis, M., Schneider, K., Zimmermann, U., & Kaschka, W. P. (1995). Does bright-light therapy influence autonomic heart-rate parameters? *Journal of Affective Disorders*, 34(2), 131-137.
- Reeves, G. M., Nijjar, G. V., Langenberg, P., Johnson, M. A., Khabazghazvini, B., Sleemi, A., . . . Tariq, M. (2012). Improvement in depression scores after 1 hour of light therapy treatment in patients with seasonal affective disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 200(1), 51-55.
- Reinares, M., Rosa, A. R., Franco, C., Goikolea, J. M., Fountoulakis, K., Siamouli, M., . . . Vieta, E. (2013). A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(02), 485-496.
- Rihmer, Z., & Kiss, K. (2002). Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord*, 4(s1), 21-25.
- Risby, E. D., Hsiao, J. K., Manji, H. K., Bitran, J., Moses, F., Zhou, D. F., & Potter, W. Z. (1991). The mechanisms of action of lithium. II. Effects on adenylate cyclase activity and beta-adrenergic receptor binding in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 48(6), 513-524.
- Robillard, R., Naismith, S. L., Rogers, N. L., Ip, T. K., Hermens, D. F., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2013). Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 145(2), 260-263.
- Rosenthal, N. E., Sack, D. A., Gillin, J. C., Lewy, A. J., Goodwin, F. K., Davenport, Y., . . . Wehr, T. A. (1984). Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 41(1), 72-80.
- Rudd, M. D., Dahm, P. F., & Rajab, M. H. (1993). Diagnostic comorbidity in persons with suicidal ideation and behavior. *Am J Psychiatry*, 150(6), 928-934.

- Rybak, Y. E., McNeely, H. E., Mackenzie, B. E., Jain, U. R., & Levitan, R. D. (2007). Seasonality and circadian preference in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical and neuropsychological correlates. *Comprehensive psychiatry*, 48(6), 562-571.
- Sadock, B., & Sadock, V. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 2005. Chapter, 14, 1906-1914.
- Sadock, B. J., Kaplan, H. I., & Sadock, V. A. (2007). *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Savitz, J. B., & Ramesar, R. S. (2006). Personality: is it a viable endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder? *Bipolar Disord*, 8(4), 322-337. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00309.x
- Sayar, G. H., Özten, E., & Ünsalver, B. Ö. (2014). Bipolar Bozuklukta Kişilerarası İlişkiler ve Sosyal Ritim Terapisinin Temel İlkeleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6(4).
- Scheer, F. A., Kalsbeek, A., & Buijs, R. M. (2003). Cardiovascular control by the suprachiasmatic nucleus: neural and neuroendocrine mechanisms in human and rat. *Biol Chem*, 384(5), 697-709. doi: 10.1515/bc.2003.078
- Schulz, P., & Steimer, T. (2009). Neurobiology of circadian systems. *CNS drugs*, 23(2), 3-13.
- Selvi, Y., Aydin, A., Boysan, M., Atli, A., Agargun, M. Y., & Besiroglu, L. (2010). Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiol Int*, 27(9-10), 1813-1828. doi: 10.3109/07420528.2010.516380
- Selvi, Y., Beşiroğlu, L., & Aydın, A. (2011). Chronobiology and Mood Disorders. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler-Current Approaches in Psychiatry*, 3(3), 368-386.
- Shon, S.-H., Joo, Y., Lee, J.-S., & Kim, H.-W. (2014). Lamotrigine Treatment of Adolescents with Unipolar and Bipolar Depression: A Retrospective Chart Review. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*.
- Shulman, K. I. (1997). Disinhibition syndromes, secondary mania and bipolar disorder in old age. *Journal of affective disorders*, 46(3), 175-182.
- Singh, I., & Rose, N. (2009). Biomarkers in psychiatry. *Nature*, 460(7252), 202-207.
- Smoller, J. W., & Finn, C. T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. Paper presented at the American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.
- Sobczak, S., Honig, A., Nicolson, N., & Riedel, W. (2002). Effects of acute tryptophan depletion on mood and cortisol release in first-degree relatives of type I and type II bipolar patients and healthy matched controls. *Neuropsychopharmacology*, 27(5), 834-842.
- Sohn, C.-H., & Lam, R. W. (2004). Treatment of seasonal affective disorder: unipolar versus bipolar differences. *Current psychiatry reports*, 6(6), 478-485.
- Soria, V., Martínez-Amorós, È., Escaramís, G., Valero, J., Pérez-Egea, R., García, C., . . . Crespo, J. M. (2010). Differential association of circadian genes with mood disorders: CRY1 and NPAS2 are associated with unipolar major depression and

- CLOCK and VIP with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 35(6), 1279-1289.
- Srinivasan, V., Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., Spence, D. W., Hardeland, R., Poeggeler, B., & Cardinali, D. P. (2009). Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res*, 165(3), 201-214.
- Steen, N. E., Methlie, P., Lorentzen, S., Dieset, I., Aas, M., Nerhus, M., . . . Andreassen, O. A. (2014). Altered systemic cortisol metabolism in bipolar disorder and schizophrenia spectrum disorders. *J Psychiatr Res*, 52, 57-62. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.01.017
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Getz, G. E., Mills, N. P., Ret, J., . . . Adler, C. M. (2002). Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 159(11), 1841-1847.
- Strakowski, S. M., Tohen, M., Stoll, A. L., Faedda, G. L., & Goodwin, D. C. (1992). Comorbidity in mania at first hospitalization. *Am J Psychiatry*, 149(4), 554-556.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157(10), 1552-1562.
- Sungur, M. Z. (2013). İki Uçlu Bozuklukta Bilişsel Davranışçı Terapilerin Yeri ve Önemi. *Journal of Mood Disorders*, 3(1), S41-S44.
- Suominen, K., Mantere, O., Valtonen, H., Arvilommi, P., Leppämäki, S., Paunio, T., & Isometsä, E. (2007). Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar disorders*, 9(7), 698-705.
- Tamam, L. (2007). Bipolar bozukluk ile anksiyete bozukluğu birlikteliği: Bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 18(1), 59-71.
- Tamam, L., & Ozpoyraz, N. (2002). Comorbidity of anxiety disorder among patients with bipolar I disorder in remission. *Psychopathology*, 35(4), 203-209. doi: 63824
- Tamam, L., Tuglu, C., Karatas, G., & Ozcan, S. (2006). Adult attention-deficit hyperactivity disorder in patients with bipolar I disorder in remission: preliminary study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60(4), 480-485. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01535.x
- Taylor, M. A., & Abrams, R. (1981). Gender differences in bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, 3(3), 261-271.
- Terman, M., & Terman, J. S. (1999). Bright light therapy: side effects and benefits across the symptom spectrum. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(11), 799-808.
- Terman, M., & Terman, J. S. (2005a). Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety and side effects. *CNS spectrums*, 10(8), 647.
- Terman, M., & Terman, J. S. (2005b). Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS spectrums*, 10(08), 647-663.
- Terman, M., & Terman, J. S. (2011). Chapter 149 - Light Therapy. In M. H. K. R. C. Dement (Ed.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition)* (pp. 1682-1695). Philadelphia: W.B. Saunders.

- Terman, M., Terman, J. S., & Ross, D. C. (1998). A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Archives of General Psychiatry*, 55(10), 875-882.
- Touitou, Y. (2001). Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Experimental gerontology*, 36(7), 1083-1100.
- Tsuno, N., Besset, A., & Ritchie, K. (2005). Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*, 66(10), 1254-1269.
- Tsunoda, M., Endo, T., Hashimoto, S., Honma, S., & Honma, K. I. (2001). Effects of light and sleep stages on heart rate variability in humans. *Psychiatry and clinical Neurosciences*, 55(3), 285-286.
- Turan, M. T., & Lushi, Z. (2014). Bipolar Bozuklukta Hormonların Rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*, 7(3), 36-41.
- Tuunainen, A., Kripke, D. F., & Endo, T. (2004). Light therapy for non- seasonal depression. *The Cochrane Library*.
- Vahip S, (2012). *Bipolar Depresyon Tedavi Kılavuzu: Güneş Yayınevi*
- Vahip I, (2012). *Bipolar Depresyon Tedavi Kılavuzu.: Güneş Yayınevi.*
- Videnovic, A., Marconi, A., Kuhta, T., Miskevics, S., & Zee, P. (2014). Bright Light Therapy Improves Excessive Daytime Sleepiness Associated with Parkinson's Disease (I3-2.004). *Neurology*, 82(10 Supplement), I3-2.004.
- Volz, H. P., Mackert, A., & Stieglitz, R. D. (1991). Side-effects of phototherapy in nonseasonal depressive disorder. *Pharmacopsychiatry*, 24(4), 141-143. doi: 10.1055/s-2007-1014458
- Williams, J. B. (1988). A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 45(8), 742-747.
- Williams, J. B. (2001). Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251 Suppl 2, Ii6-12.
- Willner, P. (1983). Dopamine and depression: a review of recent evidence. I. Empirical studies. *Brain Res*, 287(3), 211-224.
- Wirz-Justice, A. (2003). Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 5(4), 315.
- Wirz-Justice, A., Bader, A., Frisch, U., Stieglitz, R.-D., Alder, J., Bitzer, J., . . . Terman, M. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(7), 986.
- Witkovsky, P. (2004). Dopamine and retinal function. *Documenta ophthalmologica*, 108(1), 17-39.
- Wolfe, N., Katz, D. I., Albert, M. L., Almozlino, A., Durso, R., Smith, M. C., & Volicer, L. (1990). Neuropsychological profile linked to low dopamine: in Alzheimer's disease, major depression, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53(10), 915-917.
- Wood, J., Birmaher, B., Axelson, D., Ehmann, M., Kalas, C., Monk, K., . . . Nimgainkar, V. L. (2009). Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res*, 166(2-3), 201-209. doi: 10.1016/j.psychres.2008.03.003

- Wright, J. H., & Beck, A. T. (1983). Cognitive therapy of depression: theory and practice. *Hosp Community Psychiatry*, 34(12), 1119-1127.
- Wu, J. C., Kelsoe, J. R., Schachar, C., Bunney, B. G., DeModena, A., Golshan, S., . . . Bunney, W. E. (2009). Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 66(3), 298-301.
- Yamadera, H., Ito, T., Suzuki, H., Asayama, K., Ito, R., & Endo, S. (2000). Effects of bright light on cognitive and sleep–wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer- type dementia. *Psychiatry and clinical Neurosciences*, 54(3), 352-353.
- Yang, A. C., Yang, C.-H., Hong, C.-J., Liou, Y.-J., Shia, B.-C., Peng, C.-K., . . . Tsai, S.-J. (2013). Effects of age, sex, index admission, and predominant polarity on the seasonality of acute admissions for bipolar disorder: a population-based study. *Chronobiology international*, 30(4), 478-485.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., . . . Berk, M. (2013). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*, 15(1), 1-44. doi: 10.1111/bdi.12025

8.EKLER

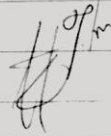
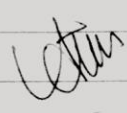
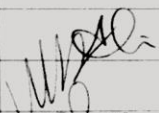
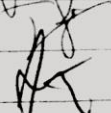
8.1. Etik Kurul Onay Yazısı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan Ağustos 2013 içinde onaylanmıştır.


Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2013.0338	70737436-050 06 04- 4360251308	
	PROJE ADI	Bipolar depresyonda parlak ışık terapisinin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi		
	SORUMLU ARASTIRICI UNVANI/ADI	Prof.Dr. Kaan KORA		

KARAR BİLGİLERİ	Tarih	20.12.2013
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER	Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya Katılım	İmza		
	Prof.Dr. Haner DİREKENEİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan Yrd.	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/ Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Prof.Dr. Semra SARDAS	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./ Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./ Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Doç.Dr. Faysal DANE	Tıbbi Onkoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/ Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./ Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/ Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Yrd.Doç.Dr. Egen DEMİR	Halk Sağlığı	Acibadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/ Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Öğr.Gör.Dr. Gürkan SERT	Avukat	M.Ü Tıp Fakültesi/ Üye	Var	Yok	Evet	Hayır	
	Av. Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	Evet	Hayır	

8.2 Hasta Bilgilendirme Formu

PROJE ADI: Bipolar depresyonda parlak ışık terapisinin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

Bipolar bozukluk tekrarlayan manik ve depresif ataklarla seyreden, işlevselliği belirgin olarak etkileyen kronik bir ruhsal bozukluktur. Kadınlarda ve erkeklerde sıklığı eşittir. Hastalık toplumda yaklaşık her yüz kişiden beşinde görülmektedir.

Hastalık süresince depresyon dönemleri mani ve hipomani dönemlerine kıyasla çok daha uzun sürelerde görülmekte olup hastaların işlevselliğini belirgin olarak etkilemektedir. Depresyon dönemlerinin tedavisinde mani ya da hipomani dönemine kayma yaşanmamasını sağlamak hekimin önemli görevlerinden birisidir.

Bu çalışmada depresyon döneminde olan bipolar bozukluk hastaları iki gruba ayrılıp bir gruba parlak ışık tedavisi, diğer gruba ise daha az etkili ışık uygulanacaktır. Seanslar 2 hafta boyunca, sabah saatleri içerisinde (08:00-10:00), yarım saat boyunca ışığa maruziyet şeklinde uygulanacaktır. Hastalara tedavinin başında, ortasında, sonunda ve tedavi bitiminden üç ay sonra depresyon şiddetindeki değişikliği ölçmeye yönelik araştırmacı tarafından ölçekler uygulanacaktır.

Parlak ışık tedavisi daha önceki çalışmalarda olumlu sonuçlar vermesi, belirtilerde hızlı düzelmeler sağlaması ve bilinen yan etkilerinin ilaç tedavilerine kıyasla çok daha az olması sebebiyle bipolar depresyonda önemli bir tedavi seçeneği olarak göze çarpmaktadır.

Çalışma sonunda elde edilecek bulgular, sadece bilimsel amaçlı olarak ve katılımcıların isimleri belirtilmeden, araştırmanın sonuçlarının yayınlanması aşamasında kullanılacak, çalışmanın yürütücüleri dışında başka kişi, kurum ve projelerin kullanımına açık olmayacaktır. Çalışma ile ilgili olan her türlü değerlendirme formu, rapor vb. belgeler çalışmanın yürütücüleri tarafından saklanacaktır.

8.3 Hasta Onam Formu

PROJE ADI: Bipolar depresyonda parlak ışık terapisinin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

Marmara Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli Prof. Dr. Kaan Kora ve Dr. Neşe Yorguner tarafından yürütülen "Bipolar depresyonda parlak ışık terapisinin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi" isimli çalışmayla ilgili bilgilendirme formunu okudum. Sorularıma Dr. Neşe Yorguner tarafından beni tatmin eden cevaplar verildi. Ayrıca hakkımda öğrenilen bilgilerin onayım olmadan araştırma dışında kullanılmayacağı konusunda aydınlatıldım. Çalışma ile ilgili her türlü soru için araştırmacılara neseyorguner@yahoo.com elektronik posta adreslerinden veya çalışmakta oldukları T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'ndan ulaşabileceğim konusunda bilgilendirildim. Bu çalışmaya kendi rızam ile hiçbir baskı altında kalmadan katılmayı kabul ediyorum. İstedğim anda çalışmadan çıkabileceğim ve çalışmadan kendi isteğimle çıkmam tıbbi ve hukuki haklarımın korunmasını değiştirmeyecektir.

Gönüllünün

_____Adı-Soyadı :
 Tarih :
 Protokol No :
 Adres :
 Tel :
 İmza :

Açıklama Yapan Araştırmacının

Adı-Soyadı :
 İmza :

Tanık

Adı-Soyadı :
 İmza :

8.4 Sosyodemografik Veri Formu

Hastanın Adı Soyadı:

Cinsiyeti:

Yaşı:

Adresi:

Telefonu:

Doğum yeri:

Eğitim düzeyi: İlkokul () Ortaokul () Lise () Yüksekokul () Üniversite () Doktora ()

Mesleği:

İş durumu: Çalışmıyor () Çalışıyor ()

Medeni durumu: Bekar () Evli () Dul () Boşanmış ()

Birlikte yaşadığı kişiler:

Alkol kullanım bozukluğu öyküsü: Yok () Var ()

Hastalığın başlangıç yaşı:

Polaritesi : BP I () BP II ()

İlk atağın türü : Mani () Hipomani () Depresyon ()

İlk atak öncesi stres etmeni/yaşam olayı :

Postpartum başlangıç : Yok () Var ()

Suisid girişimi : Yok () Bir kez () Çoğul ()

Depresyon Dönemleri :

Toplam depresif atak sayısı:

Depresif atakların ortalama süresi :

Şimdiki depresyon dönemine eşlik eden psikotik belirti :Yok () DD uyumlu ()

DD uyumsuz ()

Geçmiş depresyon dönemlerine eşlik eden psikotik belirti :Yok () DD uyumlu ()

DD uyumsuz ()

Depresyon dönemine eşlik eden karma belirtilerin varlığı : Yok () Var ()

Melankolik özellikler:

Anhedoni : Yok () Var ()

Duygudurumda tepkiselliğin olmaması : Yok () Var ()

Depresif duygudurumun ayrı bir niteliğinin olması : Yok () Var ()

Sabahları daha sıkıntılı olma hali : Yok () Var ()

Sabah erken uyanma : Yok () Var ()

Belirgin psikomotor retardasyon veya ajitasyon : Yok () Var ()

İştahsızlık/ kilo kaybı : Yok () Var ()

Aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları: Yok () Var ()

Atipik özellikler:

Duygudurumda tepkiselliğin varlığı : Yok () Var ()

İştah artışı, hiperfaji : Yok () Var ()

Karbonhidrat tüketiminde artış : Yok () Var ()

Hipersomni : Yok () Var ()

Kişilerarası ilişkilerde reddedilmeye duyarlılık : Yok () Var ()

Katatonik özellikler: Yok () Var ()

Yükselme Dönemleri :

Toplam manik / hipomanik / karma atak sayısı :

Mani / hipomani / karma atakların ortalama süresi :

Yükselme dönemine eşlik eden psikotik belirti varlığı : Yok () Var ()

Yükselme dönemine eşlik eden karma belirtilerin varlığı : Yok () Var ()

Hızlı döngülülük : Yok () Var ()

Sürekli döngülülük : Yok () Var ()

Frekans (sayı/yıl) :

Antidepresanla alevlenme : Yok () Var ()

Antidepresanla alevlenme oranı :

Aile Öyküsü:

Ailede psikiyatrik hastalık: Yok () Var ()

Varsa tanısı :

Yakınlık derecesi:

Ailede bipolar bozukluk : Yok () Var ()

Ailede alkol kullanım bozukluğu öyküsü : Yok () Var ()

Ailede suisid girişimi öyküsü : Yok () Var ()

Ek not :

Eşlik eden hastalıklar :

Psikiyatrik hastalıklar: Yok () Var ()

Varsa tanısı :

Psikiyatri dışı hastalıklar (migren, epilepsi, vs.): Yok () Var ()

Varsa tanısı :

Varsa kullanılan ilaçlar :

Geçmiş tedavi öyküsü:

Lityum kullanımı : Yok () Var ()

Lamotrijin kullanımı : Yok () Var ()

Valproat kullanımı : Yok () Var ()

Antidepresan kullanımı: Yok () Var ()

Antipsikotik kullanımı :

Hastane yatışı : Yok () Var ()

Yatış sayısı:

Yatış sebebi : Mani () Depresyon ()

EKT öyüsü: Yok () Var ()

Uygulanmışsa sebebi :

Şimdi almakta olduğu tedavi :

8.5 Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (M.A.D.R.S.)

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüzün ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır). Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- ☐ 0 Kederli değil.
- ☐ 1
- ☐ 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansısın veya yansımasının, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- ☐ 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Yaygın keder ve hüzün. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
- ☐ 5
- ☐ 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İÇSEL GERGINLİK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

- ☐ 0
- ☐ 1
- ☐ 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.
- ☐ 3
- ☐ 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
- ☐ 5
- ☐ 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

- ☐ 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
- ☐ 3
- ☐ 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.
- ☐ 5
- ☐ 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- ☐ 0 Normal ya da artmış iştah.
- ☐ 1
- ☐ 2 İştah biraz azalmıştır.
- ☐ 3
- ☐ 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
- ☐ 5
- ☐ 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- ☐ 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- ☐ 3
- ☐ 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- ☐ 5
- ☐ 6 Büyük güçlüklerle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- ☐ 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- ☐ 3
- ☐ 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- ☐ 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
- ☐ 1
- ☐ 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
- ☐ 5
- ☐ 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

☐ 0 Kötümser düşünceler yoktur.

☐ 1

☐ 2.Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.

☐ 3

☐ 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.

☐ 5

☐ 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma. İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

☐ 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.

☐ 1

☐ 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.

☐ 3

☐ 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıkır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.

☐ 5

☐ 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.

Toplam puan:

8.6 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		*****

8.7 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu (SIGH-SAD)

GÖZDEN GEÇİRME: Geçen (hangi gün ise onu belirterek) beri, son bir hafta ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum. O zamandan bu yana kendinizi nasıl hissediyordunuz?

H1	(Kendinizi iyi hissettiğiniz zamana göre) geçtiğimiz hafta içinde ruh haliniz nasıldı? Kendinizi mutsuz ya da çökkün hissediyor muydunuz? Üzgün? Ümitsiz? Çaresiz? Değersiz? Geçtiğimiz haftada, hangi sıklıkta (hastanın ifadesiyle eşdeğer) hissettiniz? Her gün? Gün boyu? Hiç ağlıyor muydunuz? Eğer 1-4 üzerinde puan almışsa, sorun: Ne zamandır böyle hissediyorsunuz?	DEPRESİF RUH HALİ (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik) 0. Yok 1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor. 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor. 4. YALNIZCA ÜSTÜ ÖRTÜLÜ OLARAK: sözel ya da sözel olmayan iletişimde kendiliğinden izleniyor.
H2	Eğer ayaktan hasta ise: Bu hafta (evde ya da ev dışında) çalışabildiniz mi? Eğer hayır ise: Neden çalışmadınız? Eğer çalışmaktaysa: (İyi hissettiğiniz zamandaki gibi) her zaman yapabildiğiniz miktarda iş yapabiliyor muydunuz? (İş dışında) geçtiğimiz hafta içinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz? (Belirttiği şeyleri) yapmaktan zevk alıyor muydunuz, yoksa yapmak için kendinizi zorluyor muydunuz? Eskiden yapıp şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı? EĞER EVET İSE: Neden? Olmasını beklediğiniz herhangi bir şey var mı?	ÇALIŞMA VE AKTİVİTELER 0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak yetersizlik duyguları ya da düşünceleri 2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da kayıtsız, kararsız ya da müteredit olmasından anlaşılıyor (işine ya da aktivitelerine kendini vermesi gerektiğini düşünüyor). 3. Aktivitelerine harcadığı süre ya da üretkenlik azalmış. Hastanede yatarken klinik işlerinin dışında her gün 3 saatten daha az zaman harcıyor. 4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermiyor ya da servis işlerini bile yardımsız yapamıyor.

A1	Geçtiğimiz hafta, kendinizi iyi hissettiğiniz zamana göre insanlarla daha az zaman geçiriyor muydunuz ya da daha az sohbet ediyor muydunuz? EĞER EVET İSE: İnsanlarla birlikte olma konusu daha mı az ilginizi çekiyor ya da gerçekten bu konuya daha mı az zaman harcıyorsunuz? Ailenizle daha mı az ilişki içindeydiniz? Ya iş yerinizdeki arkadaşlarınızla? Bu sizin için ne derece büyük bir değişikliktir? EĞER HAYIR İSE: İnsanlarla ilişki içinde olsanız bile, insanlarla ilişki içinde olmak daha az ilginizi çekiyor mu?	KENDİNİ TOPLUMDAN SOYUTLAMA 0-Her zamanki gibi başka insanlarla ilişki içindedir 1-Başka insanlarla ilişki içinde olma konusuyla çok istekli değildir ama kurmayı sürdürür 2-Sosyal (isteğe bağlı) ortamlarda başka insanlarla daha az ilişki içindedir 3-İş ya da aile ortamlarında (gerekli olduğu zaman) başka insanlarla daha az ilişki içindedir 4-İş ya da aile ortamlarında başkalarından belirgin olarak kendini soyutlar
----	---	--

H3	Normal durumunuza göre, geçtiğimiz hafta cinsel isteğiniz nasıldı? (Yalnızca cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, aynı zamanda cinselliğe olan ilginizi de soruyorum – ne ölçüde aklınıza geliyordu.) Cinselliğe olan ilginizde herhangi bir değişiklik oldu mu? (çökkün olmadığınız döneme göre)? Cinsellik aklınıza sıkça takılan bir konu mudur? Eğer hayır ise: İyi hissettiğiniz zamana göre, bu sizin için farklı bir durum mu? (Biraz daha mı az, yoksa çok daha mı az?)	GENİTAL SEMPTOMLAR (libido kaybı, adet bozuklukları vb.) 0. Yok / Anlaşılamadı 1. Hafif 2. Şiddetli
H4	Geçtiğimiz hafta içinde iştahınız nasıldı? (Normal iştahınızla kıyasladığınız zaman?) Yemek için kendinizi zorluyor muydunuz? Çevrenizdeki insanlar yemeniz için sizi zorluyorlar mıydı? (Öğün atlıyor muydunuz?) Mide ya da barsak rahatsızlığınız oluyor muydu? (Bunlar için herhangi bir şey almak zorunda kaldınız mı?)	SOMATİK SEMPTOMLAR GASTROİNTESTİNAL: 0. Yok. 1. İştahsız, ancak ısrar olmaksızın yiyor. 2. Başka biri zorlamasa yemek yemiyor. Gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

H5	Çökkün ya da moralsiz hissettiğinizden beri, hiç kilo verdiniz mi? EĞER EVET İSE: Son bir hafta içinde hiç kilo verdiniz mi? (Çökkün hissettiğiniz için miydi?) Ne kadar verdiniz? Emin değilseniz: Giysilerinizin artık bol geldiğini düşünüyor musunuz?	ZAYIFLAMA (A ya da B'yi doldurunuz) A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları) 0. Kilo kaybı yok. 1. Varolan hastalığına bağlı olası zayıflama. 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı 3. Değerlendirilemedi B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde 0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama. 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama 2. Haftada 1 kg'dan daha fazla zayıflama 3. Değerlendirilemedi Kaydedin: Eğer olanaklıysa, 3 puan vermekten kaçının.
A2	Son bir hafta içinde kilo aldınız mı? EĞER EVET İSE: Çökkün ya da mutsuz hissetmeniz yüzünden miydi? Ne kadar aldınız?	KİLO ALIM 0-kilo alımı yok 1-varolan depresyona bağlı olası kilo alımı 2-(hastaya göre) depresyona bağlı kesin kilo alımı
A3	Geçtiğimiz hafta içinde, kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre iştahınız arttı mı? EĞER EVET İSE: Kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre, biraz fazla, oldukça fazla ya da çok daha fazla mı yemek yemek istiyordunuz?	İŞTAH ARTIŞI 0-iştahta artış yok 1-her zamankinden biraz daha fazla yemek istiyor 2-her zamankinden oldukça daha fazla yemek istiyor 3-her zamankinden çok daha fazla yemek istiyor
A4	Geçtiğimiz hafta içinde, kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre daha mı çok yemek yiyordunuz? EĞER EVET İSE: Kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre, biraz fazla, oldukça fazla ya da çok daha fazla mı?	YEMEDE ARTIŞ 0-her zamankinden fazla yemiyor 1-her zamankinden biraz fazla yiyor 2-her zamankinden oldukça fazla yiyor 3-her zamankinden çok daha fazla yiyor

	A5 ÖNCESİ SORULACAK SORULAR Geçtiğimiz hafta içinde, daha çok hamur işi ya da tatlı gıdaları canınız çekiyor muydu ya da yiyor muydunuz? EĞER EVET İSE: 1-Temel olarak hamur işi mi yoksa tatlı mı? Özellikle hangi gıdaları canınız çekiyordu? Liste: 2-Hamur işi ya da tatlı gıdaları daha çok yiyor muydunuz, yoksa yalnızca canınız mı çekiyordu? 3-Bu (can çekmesi ya da yeme) çoğu kez günün belli bir zamanında mı ortaya çıkıyordu? (saat) Değerlendirmeci: Eğer karbonhidrat aşermesi ya da yemesi yoksa, (aşağıdaki) A5 maddesine “0” puanı verin ve soruyu atlayın.	Birini ya da ikisini işaretleyin: temelde hamur işi () temelde tatlı () Birini ya da ikisini işaretleyin: aşerme () yeme () Alışılmış aşerme ya da yeme zamanı: 0-değişik zamanlarda ortaya çıkıyor 1-çoğu kez sabah 2-çoğu kez öğleden sonra ya da akşam 3-üstü örtülü olarak hemen her zaman Değerlendirmeci: Eğer hem aşerme hem de yeme var ise, yeme zamanını puanlayın. Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.
A5	İyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre daha fazla hamur işi ya da tatlı gıda (yiyor muydunuz / canınız çekiyor muydu), bu çok daha mı fazlaydı yoksa sizin için karşı konulamaz mıydı?	KARBONHİDRAT YEME YA DA AŞERME (yenilen ya da arzu edilen toplam gıda miktarıyla ilişkili olarak) 0-gıda seçiminde ya da tüketiminde değişiklik yok 1-eskiye göre daha fazla karbonhidrat (hamur işi ya da tatlı) aşerme ya da yeme 2-eskiye göre çok daha fazla karbonhidrat aşerme ya da yeme 3-tatlı ya da hamur işi gıdaları karşı koyulmaz biçimde aşerme ya da yeme
H6	Geçtiğimiz haftadaki uykunuz ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum. İlk yattığınızda uykuya dalmada güçlük çekiyor muydunuz? (Yatağa hemen yattıktan sonra uykuya dalmak ne kadar sürüyordu?) Bu hafta kaç gece uykuya dalmada güçlük çektiniz?	UYKUYA DALAMAMA 0. Uykuya dalmada zorluk çekmiyor. 1. Bazen gece yattığında uyuyamadığından yakınıyor-yarım saatten fazla süreli. 2. Her gece uykuya dalma güçlüğünden yakınıyor.
H7	Geçtiğimiz hafta boyunca, gece yarısı uykudan uyanıyor muydunuz? EĞER EVET İSE: Yataktan kalkıyor muydunuz? Kalkınca ne yapıyordunuz? (Yalnızca tualete mi gidiyordunuz?) Yeniden yattığınızda hemen uykuya dalabiliyor muydunuz? Bazı geceler uykunuzun rahatsız ya da huzursuz olduğunu hissettiniz mi?	GECE SIK UYANMA 0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor. 2. Gece yarısı uyanıyor- yataktan kalkma (tuvalet gereksinimi hariç).

H8	Geçtiğimiz hafta sabahları en geç saat kaçta uyanıyordunuz? (Uyanma saati:.....) Eğer erken ise: Çalar saat ile mi, yoksa kendiliğinden mi uyanıyordunuz? Normalde saat kaçta uyanırsınız (yani kendinizi iyi hissettiğiniz zaman)?	SABAH ERKEN UYANMA 0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor. 2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.
A6	Geçtiğimiz hafta her zamankinden daha mı fazla uyuyordunuz? Saat kaçta uykuya dalıyordunuz? (Uykuya dalma saati:.....) Gündüz şekerlemesi yapıyor muydunuz? (Günde kaç kez:.....) Hafta sonu uyku süreniz değişiklik gösteriyor muydu? Yani geçtiğimiz hafta boyunca günde toplam saat uyudunuz? (onaylatın.) Kendinizi iyi hissederken normalde kaç saat uyursunuz?	AŞIRI UYKU (Hipomanik uyku miktarıyla değil, ötimik zamandaki uyku miktarı ile karşılaştırın. Eğer bunu sağlayamazsanız, uykuyu 8 saat değerlendirin): 0-uyku miktarında artış yok 1-uyku miktarında en az 1 saatlik artış 2-2 saat üzeri artış 3- 3 saat üzeri artış 4- 4 saat üzeri artış Temel alınan uyku süresi (birini işaretleyin) Ötimik (.....)8 saat
	Değerlendirmeci: H8 ve A6 maddelerinin yanıtlarını da göz önünde bulundurun. Geçtiğimiz hafta, sabahları uyanmakta ne kadar güçlük çekiyordunuz? Çalar saatle mi uyanmak zorunda kalıyordunuz? Tamamen kendinize gelmek ne kadar zamanınızı alıyordu? (Uyandığınızda kendinizi zinde mi yoksa uykulu mu hissediyordunuz? Yataktan kalkmakta ne kadar güçlük çekiyordunuz? Çalar saati boş verip yeniden uyuyor muydunuz? Peki ya hafta sonları nasıldı?	UYANMADA GÜÇLÜK (hafta sonları dahil) 0-güçlük yok 1-istenen zamanda uyanmak için çalar saate gerek duyar. 30 dakika içinde tamamen uyanır 2-çalar saatten en az 30 dakika sonra hala kendini uykulu hisseder 3-yataktan kalkmak büyük çaba gerektirir, çalar saatten en az 3 saat sonra hala uykulu hisseder 4-çalar saatten sonra çoğunlukla uykuya dalar, en az 5 saat sonra hala uykulu hisseder. Çalar saat zamanı:..... (24 saatlik kadranda) Değerlendirmeci: Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.
H9	Geçtiğimiz hafta, gücünüz-kuvvetiniz nasıldı? EĞER ENERJİ EKSİKLİĞİ VARSA: Kendinizi yorgun hissediyor muydunuz? (Zamanın ne kadarında? Ne denli kötü bir durumdu?) Bu hafta herhangi bir ağrı ya da sızınız var mıydı? (Ya bel ağrısı, baş ağrısı ya da kas ağrıları?) Kol ve bacaklarınızda, belinizde ya da başınızda ağırlık hissediyor muydunuz?	SOMATİK SEMPTOMLAR GENEL: 0. Yok. 1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2. Herhangi bir kesin şikayet

A7	ÖNCEKİ MADDEDE EĞER YORGUN OLDUĞUNU İFADE EDİYORSA: Zamanın ne kadarında kendinizi yorgun hissediyordunuz? (Her gün mü? Her gün günün ne kadarında?) Çok yorgun mu, yoksa yalnızca biraz mı?	KOLAY YORULMA (ya da enerji eksikliği, ya da ağırlık hissi, külçe gibi olma): 0-her zamankinden daha yorgun hissetmez 1-her zamankinden daha yorgun hisseder ama işlevselliğini belirgin olarak bozmaz; madde 2'den daha seyrek 2-her zamankinden daha yorgun hisseder; günde en az bir saat; haftada en az üç gün 3-çoğu gün günün çoğu zamanı yorgun hisseder 4-hemen her zaman yorgun hisseder
----	--	---

H10	Geçtiğimiz hafta bazı şeyleri yanlış yaptığınızı ya da başka insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz? EĞER EVET İSE: Düşünceleriniz neydi? Yaptığınız ya da yapamadığınız herhangi bir şey konusunda suçluluk hissediyor musunuz? Ya çok uzun zaman önce olmuş şeyler konusunda? (BU DEPRESYONU) bir biçimde kendi başınıza kendinizin getirdiğinizi düşünüyor musunuz? Hastalanmanızın size cezalandırma olduğunu hissediyor musunuz?	SUÇLULUK DUYGULARI 0. Yok 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor. 2. Geçmişteki hatalarından ya da günahlarından dolayı suçluluk düşünceleri ya da düşünce uğraşları. 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk sanrıları. 4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel varsanılar görüyor.
H11	Geçtiğimiz hafta hayatın yaşamaya değer olmadığına dair düşünceleriniz oldu mu? EĞER EVET İSE: Peki ya keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler? Kendinize zarar verme ya da öldürme düşünceleri oldu mu? EĞER EVET İSE: Neler düşündünüz? Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?	İNTİHAR 0. Yok. 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor. 3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor. 4. İntihar girişiminde bulunmuş.
H12	Geçtiğimiz hafta kendinizi özellikle gergin ya da sinirli hissediyor muydunuz? EĞER EVET İSE: Peki bu, çökkün ya da üzgün olmadığınız zamankinden daha mı fazla? Alışık olmadık biçimde kavgacı ya da sabırsız mıydınız? Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandığınız oldu mu? EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi?	RUHSAL ANKSİYETE 0. Herhangi bir sorun yok. 1. Subjektif gerilim ve irritabilite. 2. Küçük şeylere üzüleniyor. 3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşıyor. 4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

H13	Geçtiğimiz hafta, bazen ruhsal endişeyle birlikte görülen okuyacağım bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? Ben size listeyi yavaş okuyacağım - eğer belirtilerden biri varsa, lütfen kesip belirtin. (VAROLAN BELİRTİLERİ SAĞ TARAFTA DAİRE İÇİNE ALIN.) ağız kuruluğu, hazımsızlık, gaz, ishal, mide krampı, geğirme, çarpıntı, baş ağrısı, soluk soluğa kalma, yüksek sesle iç çekme, sık idrara çıkma, terleme Bunlar yalnızca kendinizi çökkün ya da mutsuz hissetmekteyken mi ortaya çıkıyordu? EĞER EVET İSE: Geçtiğimiz hafta bunlar sizi ne ölçüde rahatsız etti? (Ne ölçüde rahatsızlık yarattı? Bunlar zamanın ne kadarında ya da ne sıklıkta vardı?) Herhangi bir bedensel hastalığınız var mı ya da bu belirtilere yol açabilecek herhangi bir ilaç alıyor musunuz? (EĞER EVET İSE: Bedensel hastalığı ya da ilacı kaydedin, ama her durumda belirtileri puanlayın: )	SOMATİK ANKSİYETE (anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal - Ağız kuruluğu, hazımsızlık, gaz, ishal, mide krampı, geğirme Kardiyovasküler - Çarpıntı, baş ağrısı Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme Sık idrara çıkma Terleme) 0. Yok. 1. Hafif 2. Ilımlı 3. Şiddetli 4. Aşırı şiddetli
H14	Geçtiğimiz hafta, düşünceleriniz ne ölçüde beden sağlığınıza ya da bedeninizin nasıl çalıştığına odaklanıyordu (normal düşüncelerinizle kıyaslayınca)? (Hasta olmaktan ya da hastalanmaktan çok evhamlanıyor muydunuz? Gerçekten bununla meşgul oluyor muydunuz?) Geçtiğimiz hafta, bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok yakınlı mıydınız? Gerçekten kendinizin yapabileceği şeyler konusunda başkalarından yardım ister misiniz? EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi? Ne sıklıkta oldu?	HİPOKONDRIYAZİS 0. Yok. 1. Kuruntulu (sağlığı konusunda) 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda. 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriyak sanrılar
H15	Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.	İÇGÖRÜ 0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde ya da depresyonda değil. 1. Hastalığını biliyor ama bunu kötü yiyeceklerle, aşırı çalışmaya, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2. Hasta olduğunu hiç kabul etmiyor.

H16	Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın. EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE: Konuşmanızın ya da bedensel hareketlerinizin ağırlaştığını hissediyor musunuz? Hiç sizde bu durumu fark edip belirten oldu mu?	RETARDASYON (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma) 0. Düşünceleri ve konuşması normal. 1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor. 3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor 4. Tam stuporda.
H17	Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın. EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE: Konuştuğumuz gibi, kıpır kıpır hareket halinde ya da oturduğunuz yerde oturamaz durumda mısınız? Örneğin ellerinizle oynamak, saçınızı çekiştirmek ya da ayağınızı vurmak gibi şeyler yapıyor musunuz? Huzursuz olduğunuzu başkaları da fark ediyor mu?	AJİTASYON 0. Yok. 1. Kıpır kıpır olma 2. Elleriyle oynama, saçını çekiştirme vb. 3. Hareket etme, sakın biçimde oturamama 4. Elini ovuşturma, tırnak yeme, saçını yolma, dudaklarını ısırma.
	17 Maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği Toplam Puanı (işaretleli maddeler dışında):	
	Geçtiğimiz hafta boyunca, uyandıktan sonraki ilk saatlerde, akşam yeniden yatmadan önceki zamana göre kendinizi daha iyi mi, daha kötü mü, yoksa aynı mı hissediyordunuz?	GÜN İÇİ DEĞİŞKENLİK TİP A: A. Belirtilerin uyandıktan sonra mı yoksa yatmadan önce mi daha kötü olduğunu kaydedin. Eğer gün içi değişkenlik yoksa, yok diye işaretleyin: 0-değişkenlik yok ya da şu anda depresyonda değil 1-uyandıktan sonra daha kötü 2-yatmadan önce daha kötü Değerlendirmeci: Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.
H18	EĞER DEĞİŞKENLİK VAR İSE: (SABAH YA DA AKŞAM) kendinizi ne kadar daha kötü hissediyorsunuz? EĞER EMİN DEĞİLSENİZ: Biraz daha kötü ya da çok daha kötü?	B. Var ise: değişkenliğin şiddetini kaydedin: 0-yok 1-hafif 2-şiddetli

A8	Bu hafta öğleden sonra ya da akşam saatlerinde düzenli biçimde, ruh halinizde ya da enerjinizde bir düşüş oluyor muydu? (Bu “düşüş” ile, bir zaman sonra enerjinizin yerine gelmesini ve gücünüzü yeniden toplamanızı kastediyorum.) EĞER EVET İSE: Çoğunlukla ruh halinizde mi yoksa enerjinizde mi oluyordu? Her gün oluyor muydu? Genellikle saat kaçta düşüş başlıyordu? (SAAT). Ne zaman bitiyordu? Yatmadan en az bir saat önce bitiyor muydu? Ne ölçüde bir düşüş yaşıyordunuz – bunun için genellikle hafif, orta ya da şiddetli mi diye belirtebilirsiniz?	GÜN İÇİ DEĞİŞİKLİK TİP B 0-hayır 1-evet, hafif düzeyde 2-evet, orta düzeyde 3-evet, şiddetli düzeyde Birini ya da ikisini işaretleyin Ruh hali düşüşü () Enerji düşüşü () Kaydedin: Yatmadan önce, en az bir saatlik ruh hali ya da enerjide düzelmenin izlediği düşüşler var ise puanlayın.
H19	Geçtiğimiz hafta, birdenbire sanki her şeyin gerçek dışı olduğu, ya da bir rüyada olduğunuz, ya da diğer insanların garip bir biçimde sizden koptuğu gibi bir hisse kapıldığınız oldu mu? Boşluk hissi oldu mu? EĞER EVET İSE: Biraz anlatır mısınız? Ne denli rahatsızlık verdi? Bu hafta bu durum ne sıklıkta ortaya çıktı?	DEPERSONALİZASYON VE DEREALİZASYON (gerçek dışı duygular ve nihilistik düşünceler gibi) 0-yok 1-hafif 2-orta 3-şiddetli 4-işlevini bozucu
H20	Geçtiğimiz hafta, birinin sizinle uğraştığını ya da size zarar vermek istediğini düşündüğünüz oldu mu? Ya sizin hakkınızda arkanızdan konuşan? EĞER EVET İSE: Biraz anlatır mısınız?	PARANOİD BELİRTİLER 0-yok 1-kuşkulu 2-alınma düşünceleri 3-alınma ve kötülük görme sanrıları
H21	Geçtiğimiz hafta, kapının kilidini defalarca kontrol etmek ya da elinizi yıkamak gibi tekrar tekrar yapmak zorunda kaldığınız şeyler oldu mu? EĞER EVET İSE: Bir örnek verebilir misiniz? Sizin için herhangi bir anlamı olmayan ama aklınızdan atamadığınız düşünceler oldu mu? EĞER EVET İSE: Bir örnek verebilir misiniz?	OBSESİF VE KOMPULSİF BELİRTİLER 0-yok 1-hafif 2-şiddetli

21 MADDELİ HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ TOPLAM PUANI (işaretli olmayan maddeler):.....

8 MADDELİ TOPLAM ATİPİ PUANI (yalnızca işaretli maddeler):.....

29 MADDELİ SIGH-SAD TOPLAM PUANI:.....

ATİPİ DENGİ PUANI (8 maddeli toplam atipi puanının

SIGH-SAD toplam puanına bölünüp 100 ile çarpılması):.....

Not: Eğer hasta depresif değil ise ve toplam puan birincil olarak hipomani ile uyumlu belirtilerden (örn. madde H4, H5, H6, H7, H8, H12, H17) elde edilmişse, hipomani için ölçek uygulayın ve her iki toplam puanı da bildirin.

8.8 Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

İsim: Yaş: Tarih:

Açıklamalar

Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki mutad uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?
4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

- a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
- b. Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
- c. Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
- d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
- e. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
- f. Aşırı derecede üşüdünüz.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
- g. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
- h. Kötü rüyalar gördünüz.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
- i. Ağrı duydunuz.
 1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla

j. Diğer neden(ler). Lütfen belirtiniz _____.

Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez |
| 2. Haftada birden az | 4. Haftada üç veya daha fazla |

6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

- | | | | |
|------------|----------------|-----------------|-------------|
| 1. Çok iyi | 2. Oldukça iyi | 3. Oldukça kötü | 4. Çok kötü |
|------------|----------------|-----------------|-------------|

7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez |
| 2. Haftada birden az | 4. Haftada üç veya daha fazla |

8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez |
| 2. Haftada birden az | 4. Haftada üç veya daha fazla |

9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

1. Hiç problem oluşturmadı
2. Yalnızca çok az problem oluşturdu
3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu
4. Çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

1. Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
2. Diğer odada bir yatak partneri veya oda arkadaşı var
3. Partner aynı odada fakat aynı yatakta değil
4. Partner aynı yatakta

11. Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun

a. Gürültülü horlama.

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez |
| 2. Haftada birden az | 4. Haftada üç veya daha fazla |

b. Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar.

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez |
| 2. Haftada birden az | 4. Haftada üç veya daha fazla |

c. Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama.

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez |
| 2. Haftada birden az | 4. Haftada üç veya daha fazla |

d. Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık.

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez |
| 2. Haftada birden az | 4. Haftada üç veya daha fazla |

e. Uyurken olan diğer huzursuzluklarımız, lütfen belirtiniz.

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Geçen ay boyunca hiç | 3. Haftada bir veya iki kez |
| 2. Haftada birden az | 4. Haftada üç veya daha fazla |

8.9 Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi

UYKU

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

AKTİVİTE

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

TOPLUMSAL

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

YEME ALIŞKANLIKLARI

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

BASKIN RİTİM ÖRÜNTÜSÜ (KRONOTİP)

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

20) Sabahları daha üretken hisseder.

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

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

1.Hiçbir zaman 2.Nadiren 3.Bazen 4.Çoğunlukla

8.10 UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

1. RUHSAL YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel İlişki*		
						1	2	3
1.1. Konsantrasyon sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.2. Kuvvetsizlik / Halsizlik / Kolay yorulma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.3. Uyku hali / Sedasyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.4. Unutkanlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.5. Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.6. Gerginlik / İç huzursuzluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.7. Uyku Süresinde Uzama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.8. Uyku Süresinde Azalma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.9. Rüya Görmede Artma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.10. Duygusal Kayıtsızlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. NÖROLOJİK YAN ETKİLER								
2.1. Distoni	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.2. Rijidite	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.3. Hipokinezi / Akinezi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.4. Hiperkinezi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.5. Tremor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.6. Akatizi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.7. Epileptik Nöbetler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.8. Paresteziler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. OTONOMİK YAN ETKİLER								
3.1. Akomodasyon Bozuklukları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.2. Artmış Salivasyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.3. Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.4. Bulantı / Kusma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.5. İshal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.6. Kabızlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.7. İğeme Sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.8. Poliüri / Polidipsi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.9. Ortostatik Baş Dönmesi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.10. Çarpıntı / Taşikardi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.11. Terlemede Artış	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

*Nedensel İlişki

1- Muhtemel değil

2- Mümkün

3- Muhtemel

