



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA  
SİRKADİYEN RİTİM NÖROPEPTİD DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emrah YILDIZ**

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yard.Doç.Dr. Gülçin Elboğa**

**Aralık 2017**



**T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA  
SİRKADİYEN RİTİM NÖROPEPTİD  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emrah YILDIZ**

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yard.Doç.Dr.Gülçin Elboğa**

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TF.UT.17.24 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA SİRKADİYEN RİTİM NÖROPEPTİD  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Emrah Yıldız  
19.12.2017

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....  
Prof.Dr. Yusuf Zeki Çelen  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....  
Yrd.Doç.Dr.Gülçin Elboğa  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....  
Yrd.Doç.Dr.Gülçin Elboğa  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Yrd.Doç.Dr.Gülçin Elboğa
2. Prof.Dr.Abdurrahman Altındağ
3. Doç.Dr.Ahmet Ünal

(imza)  
(imza)  
(imza)

(imza)  
(imza)  
(imza)

## I. ÖNSÖZ

Hekimlik hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve tüm aileme,

Asistanlık eğitimim ve hekimlik sürecimde bana yol gösteren, her zaman önümdeki engelleri kaldırarak, mesleki ve kişisel gelişimime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ, Doç. Dr. Ahmet ÜNAL, Yard. Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA'ya,

Tez döneminde yaptığı katkılarından dolayı danışman hocam Yard. Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA'ya ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Emrah Yıldız

Gaziantep, 2017

## II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER .....	I
III. ÖZET.....	III
IV. ABSTRACT .....	IV
V. KISALTMALAR .....	V
VI. TABLO LİSTESİ .....	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bipolar Bozukluk.....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyoloji .....	5
2.1.5. Tanısal ve klinik özellikler .....	12
2.1.6. Tedavi .....	17
2.1.7. Tedaviye uyum .....	23
2.2. Sirkadiyen Ritim.....	26
2.2.1.Tanım ve Genel Bilgiler .....	26
2.2.2 Sirkadik saatlerin moleküler özellikleri .....	27
2.2.3 Sirkadian saatlerin hiyerarşik organizasyon .....	30
2.2.4. Sirkadiyen ritmin genel fizyoloji üzerindeki etkisi .....	32
2.2.5.Sirkadiyen saatin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi .....	34
2.2.6.Bipolar bozukluk ile sirkadiyen ritim ile ilişkisi .....	34
2.3. Sirkadiyen Ritim İle İlişkili Nöropeptidler.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Araştırmanın Deseni .....	38
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri .....	38
3.3. Araştırmanın Evreni.....	38
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri.....	38
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi ve Yöntem.....	39
3.6. Veri Toplama Araçları.....	40
3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	40
3.6.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) .....	40

3.6.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği .....	40
3.6.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği.....	41
3.6.5. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi.....	41
3.7. İstatistiksel Yöntem .....	42
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>43</b>
4.1. SST, VIP, NPY, AVP ve Kortizol değerleri.....	46
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>53</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>56</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>57</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>81</b>



### III. ÖZET

#### BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA SİRKADİYEN RİTİM NÖROPEPTİD DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Emrah YILDIZ**

**Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı:Yard. Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA**

**Aralık-2017, 90 Sayfa**

**Amaç:** Daha önce yapılmış pek çok çalışma ile bipolar bozuklukta sirkadiyen ritmin bozulduğuna dikkat çekilmiştir. Bu durum BPB'nin etiyojisinde sirkadiyen ritim bozukluklarının da olabileceğini akla getirmiştir. Bizde çalışmamızda bipolar bozukluk ötimik dönem tanılı hastalarda sirkadiyen ritim ile ilgili nöropeptid markerları olarak bilinen somatostatin (SST), nöropeptid-Y (NPY), arginin vazopressin (AVP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve kortizol düzeylerini incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** DSM-5'e göre bipolar bozukluk ötimik dönem tanısı konmuş 39 hasta ve 38 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda serum somatostatin (SST), nöropeptid-Y (NPY), arginin vazopressin (AVP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve kortizol ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ile kontrol grubu arasında SST, NPY, VIP, AVP ve kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında; SST, NPY, VIP ve kortizol düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$ ). Korelasyon analizine göre ise SST düzeyleri VIP ve AVP ile pozitif yönde yüksek doğrusal korelasyona sahipti (VIP için  $r = 0.777$ ,  $p = 0.001$  ve AVP için  $r=0.574$ ,  $p = 0.001$ ).

**Sonuç:** Bipolar bozukluklu ötimik dönem hastalarında SST, NPY, VIP, AVP ve kortizol düzeyleri, daha önce yapılan çalışmaların birçoğuyla karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Önceki araştırmalarda, sirkadiyen ritim ile ilişkili nöropeptid belirteçlerinin davranış, uyku, anksiyete ve ilgili hipotezler üzerine etkileri hakkında veri elde edilmiştir. Literatürdeki bu çalışmaların ışığı altında, çalışmamız, bipolar bozukluk ötimik dönem tanılı hastaların klinik özelliklerinde görülen davranış ve uyku bozukluklarının nedenlerinden birinin sirkadiyen ritim ile ilişkili nöropeptid düzeylerinde azalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız bipolar bozukluğun ötimik evresinde SST, NPY, VIP, AVP ve kortizol düzeylerini birlikte inceleyen ilk araştırmadır ve bu nedenle literatüre önemli katkıda bulunabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar bozukluk, sirkadiyen ritim,nöropeptid



## IV. ABSTRACT

### CIRCADIAN RHYTHM NEUROPEPTIDE LEVELS AMONG BIPOLAR DISORDER PATIENTS

**Dr. Emrah Yildiz**

**Thesis, Department of Psychiatry**

**Thesis Supervisor: Asst. Prof. Dr. Gulcin Elboga**

**December 2017, 90 pages**

**Objective:** According to the previous studies, it has been noted many times that circadian rhythm is disrupted in bipolar disorder. This suggests that BPD may also have circadian rhythm disorders in the etiology. We aimed to investigate somatostatin (SST), neuropeptide-Y (NPY), arginine vasopressin (AVP), vasoactive intestinal peptide (VIP) and cortisol levels, which are known as neuropeptide markers related to circadian rhythm in patients with bipolar disorder euthymic period.

**Method:** Thirty nine patients diagnosed as bipolar disorder euthymic episode according to DSM-5 and 38 healthy controls enrolled into the study. Serum somatostatin (SST), neuropeptide-Y (NPY), arginine vasopressin (AVP), vasoactive intestinal peptide (VIP) and cortisol measurements were done in biochemistry laboratory of Gaziantep University.

**Results:** When SST, NPY, VIP, AVP and cortisol levels were compared between bipolar disorder euthymic episode patients and control group; SST, NPY, VIP and cortisol levels were significantly lower in the patient group than the control group ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ). According to the correlation analysis, SST levels were found to have a high linear correlation in the positive direction with VIP and AVP ( $r=0.777$ ,  $p=0.001$  for VIP; and  $r=0.574$ ,  $p=0.001$  for AVP).

**Conclusion:** SST, NPY, VIP, AVP and cortisol levels were lower in bipolar disorder euthymic episode patients when compared with controls in concordance with many of the previously conducted studies. In the earlier studies, data have been obtained about the effects of neuropeptide markers related to circadian rhythm on behavior, sleep, anxiety and relevant hypotheses have been established. In the light of these studies in the literature, our study suggests that bipolar disorder may be associated with a decrease in circadian rhythm-related neuropeptide levels in one of the causes of behavioral and sleep disturbances seen in the clinical features of patients with bipolar disorder euthymic episode. Our study is the first one to examine SST, NPY, VIP, AVP and cortisol levels in euthymic episode of bipolar disorder together, therefore it may significantly contribute to the literature.

**Keywords:** Bipolar disorder, circadian rhythm, neuropeptide

## V. KISALTMALAR

<b>AB</b>	:Anksiyete Bozukluğu
<b>ACTH</b>	:Adrenokortikotropik Hormon
<b>AVP</b>	:Arjinin Vasopressin
<b>BMAL1</b>	:Brain, Muscle ARNT-like Protein 1
<b>BOS</b>	:Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BPB</b>	:Bipolar Bozukluk
<b>CCG</b>	:Saat Kontrollü Genler
<b>cDNA</b>	:Komplementer DNA
<b>CLOCK</b>	:Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
<b>CRE</b>	:Ca <sup>2+</sup> / Camp Cevap Veren Elementler
<b>CRF</b>	:Kortikotropin Salıcı Faktör
<b>CRY</b>	:Cryptochrome
<b>DA</b>	:Dopamin
<b>dACC</b>	:Dorsal Anterior Singulat Korteks
<b>DAT1</b>	:Dopamin Transporter 1
<b>DM</b>	:Diabet
<b>DSM</b>	:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EKT</b>	:Elektrokonvülzif Terepi
<b>GRP</b>	:Gastrin Salıcı Peptid
<b>GWAS</b>	:Genom Çapı İlişkilendirme Çalışmaları
<b>HAMD</b>	:Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
<b>HPA</b>	:Hipotalamik Hipofiz Adrenal Eksen
<b>HSEs</b>	:Isı-Şok Elementleri
<b>HSF1</b>	:Isı Şok Faktörü
<b>HT</b>	:Hipertansiyon
<b>IPRGCs</b>	:Fotoreseptif Retinal Gangliyon Hücreleri
<b>KGI</b>	:Klinik Global İzlenim Ölçeği
<b>MDB</b>	:Major Depresif Bozukluğu
<b>mRNA</b>	:Mesajcı Ribonukleik Asit
<b>NA</b>	:Noradrenalin

<b>NPY</b>	:Nöropeptid-Y
<b>OFC</b>	:Olanzapin Artı Fluoksetin Kombinasyonu
<b>OKB</b>	:Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>PER</b>	:Period
<b>PUKI</b>	:Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
<b>RNA</b>	:Ribonukleik Asit
<b>SCN</b>	:Suprakiazmatik Nukleus
<b>SST</b>	:Somatostatin
<b>SSTR5</b>	:SST Reseptörü 5
<b>STEP-BD</b>	:Systematic Treatment Enhancement Program For Bipolar
<b>TTFL</b>	:Transkripsiyonel / Translasyonel Geri Bildirim Döngüleri
<b>VIP</b>	:Vasoaktif Intestinainal Peptid
<b>WHO</b>	:Dünya Sağlık Örgütü
<b>YMDÖ</b>	:Young Mani Derecelendirme Ölçeği

## VI. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> İki uçlu bozukluk ötimik dönem hastaları ile kontrol grubunun yaş, cinsiyet açısından karşılaştırılması.....	.43
<b>Tablo 2:</b> Hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri.....	44
<b>Tablo 3:</b> Hastaların klinik özellikleri.....	45
<b>Tablo 4:</b> SST, VIP, NPY, AVP ve Kortizol değerleri.....	46



## VII. ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Sirkadik saatlerin moleküler özellikleri.....29
- Şekil 2:** Sirkadiyen sistem ve fizyolojinin zamansal düzenlenmesi.....31
- Şekil 3:** Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ve kontrol grubunun AVP düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması. (ng/ml).....47
- Şekil 4:** Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ve kontrol grubunun kortizol düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması. (ng/ml).....48
- Şekil 5:** Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ve kontrol grubunun SST düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması. (ng/ml).....49
- Şekil 6:** Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ve kontrol grubunun NPY düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması. (ng/ml).....50
- Şekil 7:** Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ve kontrol grubunun VIP düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması. (ng/ml)..... 51

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BPB) belli bir düzen olmaksızın yineleyen mani, depresyon ya da karma görünümlü dönemlerle giden, bu dönemler arasında kişinin oldukça sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği, yaşam boyu yineleyebilen dönemlerle seyreden, yineleme ve özkıyım riski nedeniyle işlevsellikte bozulma ve yeti yetimine yol açan kronik seyirli bir hastalıktır (1). BPB için yaşam boyu yaygınlık oranı %1.2 olarak kabul edilmekle beraber, son yıllarda bipolar bozukluk tip I ve II'yi de kapsayan çalışmalar %5'e kadar yükselen sıklık oranları vermektedir (2). Genetik, biyokimyasal (nörotransmitterler, hormonlar ve diğerleri) farmakoloji, anatomik, immünolojik, hücre içi haberciler ve iyon sistemleri, sirkadiyen ritim, uyku, bilişsel işleme, psikosoyal etkenler ve ateşleme fenomeni BPB etiolojisinden sorumlu tutulmaktadır ancak bu etkenlerin hastalık oluşumundaki rollerini gösteren tek bir hipotez henüz oluşturulamamış, hastalığın oluş nedeni kesin olarak aydınlatılamamıştır. Psikiyatrik hastalıkların çoğunda altta yatan faktörün gen-çevre etkileşimi olduğu düşünülmektedir. Canlıların birçok biyolojik faaliyetlerinde belli bir ritmin gözlendiği çok eski zamanlarda fark edilmiştir. Sirkadiyen ritim olarak adlandırılan bu sistem fizyolojik, davranışsal ve psikolojik bir sürü parametreyi içeren ayrıca uyku/uyanıklık döngüsünde anahtar rol oynayan yaklaşık 24 saatlik bir ritimdir. Sirkadiyen ritim bozukluğu tıbbi birçok sorunla ilişkilidir. Bu sistemin anormalliği major depresyon, anksiyete bozukluğu ve şizofreni gibi birçok psikiyatrik bozuklukta anahtar rol oynar.

Artan kanıtlar bipolar bozuklukta sirkadiyen ritim bozukluklarının olduğunu desteklemektedir. Geniş genom ilişkili çalışmalar (GWAS)'da sirkadiyen ritime özel gen polimorfizminin olduğu bulunmuştur (3-9). Yapılan çalışmalarda anksiyete bozukluğu (AB) ve major depresif bozukluğun (MDB) sirkadiyen ritimle olan ilişkilerine bakıldığında özellikle sabah saatlerindeki sirkadiyen saatle daha anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (10-13). Bipolar bozuklukta ise sirkadiyen ritim bozukluklarında önemli ayırteci nöropatolojik bağlantılar tespit edilmiştir.

Somatostatin (SST) ve Nöropeptid-Y (NPY)'in ekspresyonlarının MDB ve AB'de sirkadiyen ritm bozukluğunun oluşumu ile ilgili bağlantısı vardır. NPY ve SST'nin potent anksiyolitik ve antidepresan etkisi bulunmuştur (14-19). Ek olarak, fare amigdaliasında hem SST hem de NPY, anksiyete benzeri davranışların sirkadiyen regülasyonu ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Ayrıca GWAS ilgili molekül bazlı çalışmalar nöropeptid ve sirkadiyen ritm ilişkisini desteklemektedir. Bipolar hastalarda dokularda sirkadiyen ritim ile ilişkili SST miktarının değiştiği, özellikle MDB ve AB ' de sabah vakti alınan örneklerde değişimin şiddetinin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca suprakiazmatik nükleusdaki SST ekspresyonunda sirkadiyen ritm ile ilişkiyi desteklemektedir (20, 21). Amigdala ve suprakiazmatik çekirdekteki anormal SST ekspresyonları duygudurum bozukluklarındaki anormal sirkadiyen ritm bozuklukları ile ilişkidir. Ayrıca arjinin vasopressin (AVP) ve vasoaktif intestininal peptid (VIP)'inde sirkadiyen ritim düzeni üzerine etkisi olduğu saptanmıştır (22-28).

Kortizol değişikliklerinde duygudurum bozuklukları üzerinde etkisi bilinmekle beraber duygudurum bozukluklarında diğer nöropeptid sinyal yollarındaki bozukluklarında predispozan etkisi olduğu düşünülmektedir. Psikiyatrik hastalıklarda sirkadiyen ritim nöropeptidlerinin rolünün araştırılması, bu hastalıkların biyolojisi ve tedavisi hakkında şimdiki kısıtlı bilgilerimizi geliştirmeye yardım edebileceği ayrıca sirkadiyen ritim nöropeptidlerinin yeni tedavi hedefleri olarak rol oynama potansiyeline sahip olabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda Bipolar Bozukluk tanılı hastalarımızda sirkadiyen ritim ile ilgili nöropeptid markerların ( SST, VIP, NPY, AVP ve Kortizol) düzeylerinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

Projenin gerçekleşmesi ile sirkadiyen ritim bozukluğu ile bipolar bozukluğun etiyolojisi arasındaki ilişki aydınlatılıp tedavisi hakkında daha geniş bir bilgi birikimine sahip olmamız sağlanacaktır. Hastalık patogenezinin aydınlatılmasının ulusal ve uluslararası bilimsel birikime katkı sağlayabileceği ve koruyucu ve tedavi edici hekimlik yaklaşımlarında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bipolar Bozukluk

#### 2.1.1. Tanım

Bipolar Bozukluk (iki uçlu mizaç bozukluğu) düzenli veya düzensiz tekrarlayan depresif, manik, hipomanik ya da karma dönemlerle giden ve bu dönemler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği kronik seyreden bir duygulanım bozukluğudur (1).

Hastaların yaşam süreleri boyunca yaşadıkları hastalık dönemlerinin büyük kısmı depresif dönem, daha küçük kısmı ise hipomanik ya da manik dönemlerden oluşmaktadır. Depresif dönemde isteksizlik, zevk alamama, keder ve elem şeklinde duygulanım gözükürken, manik dönemde aşırı neşeli durum veya kolay öfkelenme (irritabilite) şeklinde duygulanım gözlemlenir. Manik belirtilerin şiddeti ve süresinin daha hafif seyrettiği durum ise "hipomani" olarak isimlendirilir (29). Karma dönem, depresif ve hipomanik ya da manik belirtilerin bir arada görüldüğü döneme denir. Depresyon ve karma dönemler kadınlarda, mani erkeklerde daha sık görülür.

Bipolar bozukluğun işlev kaybına yol açan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tüm hastalıklar ele alındığında kalıcı yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında altıncı sırada yer aldığı bildirilmiştir (30).

#### 2.1.2. Tarihçe

Duygudurum bozuklukları çok eski tarihlerden beri bilinmekte ve yaklaşık olarak 2500 yıldan beri en sık gözlenen hastalıklar arasında yer almaktadır. Antik Yunan ve Latin eserlerinde ağır depresif ve mani geçiren hastalardan bahsedilmektedir. Mani ve melankoli terimleri ise tarihte ilk defa Hipokrat tarafından kullanılmıştır. Orta çağda ise İbni Sina depresyonu en iyi tanımlayanlardan biri olmuş ve bu hastalığa ilişkin ilginç vaka örnekleri vermiştir.



19. yüzyılda ise Fransız ve Alman ruh hekimleri, mani ve depresyonun değişik türlerini ve klinik belirtilerini psikoz manyak depresif adı altında toparlamışlardır. Hastalığın belirtilerinin, gidişatının ve sonlanmasının tanımlanmasını ise 1896 yılında Emil Kraepelin tarafından ortaya konulmuştur (30, 31).

Major depresif bozukluğun ve iki uçlu bozukluğun ayrı iki hastalık olduğu, ilk kez 1980 Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nın Üçüncü Baskısında (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition; DSM-III) resmi olarak sınıflandırılmıştır (2).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Bipolar bozukluk yakın zamanlara kadar yaşam boyu hastalanma riski %1 olarak kabul edilmekteydi. Bipolar bozuklukta sıklık oranı kadınlar için 100.000 kişide 7.4 ve 30 arasındayken erkekler için 9 ve 15 arasındadır. Son yıllarda bipolar bozukluk tip I ve II'yi de kapsayan çalışmalar %5'e kadar yükselen yaşam boyu sıklık oranları vermektedir. Bipolar bozukluk tip I'in ortalama başlangıç yaşı çocuklukla (5-6 yaş kadar erken) 50 yaşları arasında yer almakla birlikte ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşlardır (32).

Bipolar bozukluk tip I erkekler ve kadınlarda eşit oranlarda görülürken, bipolar bozukluk tip II kadınlarda erkeklere göre daha yaygın olabilir. Cinsiyet daha çok hastalığın mani ve depresif dönemlerinin görülme sırasıyla ilişkilidir. Kadın hastalarda ilk hastalık dönemi olarak daha çok bir depresif dönem gözlenirken erkeklerde ilk hastalık dönemi daha çok bir manik dönem gözlenmektedir. Kimi kadınlar ilk hastalık dönemlerini postpartum dönemde geçirirler. Sürmekte olan majör depresif, manik, mikst yada hipomanik epizod premenstruel dönemde kötüleşebildiği için kimi kadınlarda ilk hastalık dönemleri postpartum dönemde olabilir (32).

Sosyoekonomik duruma ilişkin veriler kesin olmamakla birlikte bipolar bozukluk sıklığının daha çok şehirlerde ve üst sosyoekonomik düzeyde izlendiğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (33).

## 2.1.4. Etiyoloji

### 2.1.4.1. Genetik Nedenler

Duygudurum bozuklukları özellikle bipolar bozukluk bazı ailelerde yığılım göstermektedir. Kalıtım özellikleri birden çok yatkınlık geninin ve çevresel etkenin birlikte rol oynadığı karmaşık genetik geçişe uymaktadır. Ayrıca aile öyküsü olan bipolar bozukluk hastalarında, ilk manik atak öncesinde bile bir veya daha fazla depresyon atakları geçirmesi, muhtemel bipolar bozukluk seyrinin önemli bir klinik öngördürücüsüdür (34).

Bipolar bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında hastalık görülme oranı %5-10 arasındadır (genel popülasyondaki riskle karşılaştırıldığında rölatif risk 8'dir). Normal popülasyonda bu oran çok daha düşüktür (% 0.5-1.5). Monozigot ikizlerde ise %40-70 civarında bulunmuştur ( rölatif risk kabaca 60) (34).

Bir özdeş ikizinin BPB'si varsa, diğerinin duygudurum bozukluğu ile hastalanma şansı yaklaşık %80'dir. BPB kalıtsallığı tahminleri genellikle %60 ila %90 civarındadır (35). Yüksek kalıtsallık tahminleri ve yüksek monozigot uyum oranı, bipolar duyarlılığı etkileyen genetik faktörlerin önemini ikna edici göstergeleridir. Bununla birlikte, monozigot uyumu %100'den az olduğu gerçeği, genlerin tek başına yeterli neden olmadığını göstermektedir (34).

BPB'nin aday gen çalışmaları tutarlı sonuçlar vermemiştir. Dahası, binlerce örnekle genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), bu kadar ılımlı etkinin var olduğuna dair bir kanıt sağlamamıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda ilişkili olabileceği gösterilmiştir (36). Bu çalışmalarda, BPB için umut verici aday genler olarak genlerin birçok tek nükleotid polimorfizmi (ANK3, CAGNA1C, SYNE1, ODZ4, TRANK1) ortaya çıkmıştır (34, 35).

Birden fazla GWAS'da ilişkili tutarlı kanıtlarla bu genler kullanılarak, bipolar bozukluk riskine katkıda bulunan biyolojik yollar belirlenmiştir. BPB'ye genetik yatkınlıkta rol oynayan yolların hormonal regülasyon, kalsiyum kanalları, ikinci haberci sistemleri ve glutamat sinyallemesini içerdiği keşfedilmiş, bu işlevlere ek olarak, gen ekspresyon çalışmaları, nöronal gelişim yollarını da beraberinde getirmiştir. BPB'nin

multifaktöriyel bir kalıtımla olduğunu ifade etmek daha tutarlıdır (36). BPB muhtemelen birçok geni birbirine bağlayan heterojen bir hastalıktır ve farklı genetik sapmalar fenotipik olarak aynı tür bir bozukluğa neden olabilir. Çoğu bipolar bozukluk vakası, çeşitli genlerin veya daha karmaşık genetik mekanizmaların etkileşimi ile birlikte, nongenetik (çevresel) risk faktörlerinin ve stokastik faktörlerin etkilerini de içerir (34).

#### **2.1.4.2. Nörobiyolojisi**

BPB'nin patofizyolojisini tam olarak anlaşılması için, nörobiyolojisi moleküler, hücresel, sistemler ve davranışsal olarak farklı fizyolojik seviyelerde ele alınmalıdır. BPB, çok duyarlı genlerinin etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Bu genler (ve kodladıkları proteinler) şüphesiz DSM tarafından tanımlanan BPB'ye göre spesifik semptomlar ve spesifik biyokimyasal süreçlerle çok yakından ilişkilidir (2). Birçok yeni yöntem, yeni etki alanı ve yeni sonuçlar bulunmasına rağmen önemleri hala kısmen belirsizdir. Birçok teori, farklı alanların sonuçlarını birleştirmek için geliştirilmiş ama bugüne kadar yeterince kanıtlanmamıştır. Nörobiyolojik açıdan bipolar bozukluk diye bir şey yoktur. Aksine, birbirine benzeyen ama biraz farklı olan patolojik koşullar, şu anda Bipolar bozukluk olarak teşhis ettiğimiz bir hastalık durumunu ortaya çıkarmaktadır (37).

Tarihsel olarak, major depresif bozukluk çalışmalarıyla belirlenen yolun ardından, BPB'nin monoaminerjik nörotransmitter sistemlerinde bir dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna göre, bu sistemler biyolojik ve farmakolojik araştırmalarda araştırılmış ve noradrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik ve kolinerjik sistemleri içeren hipotezler geliştirilmiştir (2, 38).

Bipolar bozukluğun etyolojisinde monoamin tutulumunun kanıtı, daha büyük ölçekli çalışmalarda çoğaltılmayı gerektirdiğinden dolayı, eksik ve tutarlı değildir (37) ve bu devrelerin bir rol oynamaya uygun olduğunu gösteren kanıtlara rağmen bu nörotransmitter sistemlerin tekil olarak disfonksiyonu tanımlanmamıştır (38). Bununla birlikte, monoaminerjik hipotez tamamen unutulmamıştır. Berk ve ark. (39), bipolar hastalıkta dopaminerjik işlev bozukluğu hipotezini ortaya çıkarmak için kümülatif farmakolojik ve görüntüleme bulguları kullanmıştır. Cousins ve ark. (40) ayrıca, çok sayıda kanıt göstererek BPB'de bu hipotezin merkezi bir rol oynayabileceğini düşündürdüğünü bildirmiştir. Ayrıca, van Enkhuizen ve ark. (41) son zamanlarda insan

ve hayvan çalışmalarından elde edilen yeni bulgularla katekolaminerjik-kolinerjik denge hipotezini güncelledi.

Nörogörüntüleme çalışmaları, nörofarmakolojik müdahaleler ve genetik çalışmalardan elde edilen kanıtların artan kolinerjik işlevin depresyonun altında yatan sebep olduğu ve katekolaminlerin (dopaminin ve norepinefrinin) aktivasyonun artmasının maninin altında yatan sebep olduğunu bildirdiler. Sırasıyla, büyük inhibitör ve eksitatör sistemler olan GABAerjik ve glutamaterjik sistemler de daha fazla dikkat ve ilgi kazanmışlardır (42). Genetik, postmortem, biyokimyasal ve görüntüleme çalışmalarından alınan çok sayıda, tutarlı ve güvenilir kanıtlar, bipolar bozukluğun etyopatogenezinde glutamaterjik disregülasyonun temel bir rolüne işaret etmektedir (37).

Geleneksel olarak sadece nörokimyasal bir bozukluk olarak görüldüğü halde, yeni kanıtlar BPB'nin patofizyolojisinin, özellikle nörokimyasal maddelerdeki spesifik değişikliklerden ziyade (42) sinyalleme kaskadlarındaki değişikliklerinde önemli olduğunu göstermektedir ve şu anki duygu durum dengeleyici ajanlar, nöronal membran yüzey reseptörlerine bağlanmanın ötesine geçen eylemlere sahiptir. Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan psikotropik ilaçların terapötik etkileri, muhtemelen, hücre içi sinyal yolları ve gen ekspresyonunda nihai kalıcı değişikliğe, buna da nörotransmisyon ve nöroplastide değişiklikleri etkilemesine (37) dayanıyor. Öte yandan, sinaptik ve nöral plastisite modülasyonu, duygusal ve bilişsel işlevleri düzenleyen devrede önemli görünmektedir (38).

Nörotrofinler, sinaptik bulaşma ve sinaptik plastisitenin modülasyonunun (42) yanı sıra nöronların farklılaşmasına ve hayatta kalmasına aracılık eden düzenleyici faktörlerin bir ailesidir. BPB'li hastaların post-mortem beyin dokusunda dendritik omurga kaybı kaydedilmiştir (38).

Ayrıca, bipolar bozuklukta hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) eksen fonksiyonundaki değişiklikler olduğu kanıtlanmıştır. BPB, manik fazda en belirgin olmakla birlikte, remisyonunda da devam eden önemli bir HPA eksen hiperaktivitesi ile ilişkilidir (43). Kortikotropin salıcı faktörün (CRF) abartılı salınması, daha büyük adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonuna ve daha sonra dolaşan glukokortikoidlerin (yani, kortizol) yükselmesine katkıda bulunur (37). Genel olarak

mevcut kanıtlar, HPA eksen anormalliklerinin BPB'nin etiyolojik faktörü veya endofenotipi olarak düşünülmemesi gerektiğini, bunun yerine klinik tekrarlamaların ve kognitif bozulma riskini artırırken BPB klinik sunumunun şekillendirilmesine katkıda bulunan patogenetik ve patofizyolojik bir mekanizmanın olduğunu göstermektedir (43).

Bipolar popülasyonda metabolik sendrom, diyabet, dislipidemi ve osteoporozun yüksek oranı, inflamatuvar sitokinler tarafından şiddetlendirilen, ödün verilmiş glukokortikoid ve insülin reseptör aktivitesi ile birlikte bozulmuş HPA düzenlemesinin kümülatif etkisi ile açıklanabilir (37, 44). Mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum stres, nöroinflamasyon, oksidasyon, apoptoz ve epigenetik değişiklikler, özellikle histone ve DNA metilasyonu da dahil olmak üzere, nöronal bağlanmayı etkileyebilecek diğer yollar da araştırılmaktadır (38). Görüntüleme, nörokimyasal ve genetik araştırmalardan elde edilen sonuç kanıtları, bipolar hastalık bağlamında biyoenerjetik ve mitokondriyal fonksiyon bozukluklarına işaret etmektedir (37). BPB ayrıca, glial hücrelerdeki anormalliklerle (45, 46) ilişkili iken, koşuldaki birincil nöronal patoloji için bir rolü destekleyen veriler için daha fazla kanıtı ihtiyacı duymaktadır.

Kanıtların artması, inflamasyonun duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde kritik bir arabulucu olduğunu (44, 46-48) ve BPB'nin çok sistemli bir inflamatuvar hastalık olarak kavramsallaştırılabileceği öne sürmüştür (49).

Bipolar depresif ve manik hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında artmış periferik inflamatuvar sitokin düzeyleri bildirilen birçok çalışma vardır (37, 44, 46). Bipolar bozuklukta immün disregülasyon, monoamin ve glutamat işaretlemesindeki değişiklikler, bozulmuş nöroplastisite ve nörotrofik destek ile ve bu duygudurum bozukluğunun semptomatik ifadesine ve tıbbi komorbiditelerine katkıda bulunan glial ve nöronal fonksiyon değişiklikleri ile ilişkilidir. Genel olarak veriler, ötimik bir duruma yol açan başarılı tedavinin inflamasyonu tersine döndürebileceğini ve periferik yangı mediatör düzeylerini normaleştirdiğini göstermektedir, ancak bu, tüm çalışmalarda görülmemiştir. Otonom bozukluk, artmış trombosit / endotelial agregasyon ve sağlıklı yaşam biçimiyle birleşince, artmış inflamasyon, bipolar popülasyonda respiratuvar ve gastrointestinal bozukluklar, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık ve migren riskini önemli ölçüde artırabilir (37, 44, 49). Bununla birlikte, duygudurum bozukluğu çeken tüm hastalarda inflamatuvar bir bileşen bulunmamaktadır (47).

### 2.4.4.3 Psikososyal faktörler

Çok yeni araştırmalar biyolojik faktörler üzerine yoğunlaşmış olsa da, bipolar bozukluğun veya belirli bir kişinin gelişimini ve ilerlemesini anlamaya yönelik birkaç psikososyal faktör de tanımlanmıştır (50). Bipolar bozukluk da dahil olmak üzere en kalıtsal psikiyatrik bozuklukların bile, çok faktörlü bir kökene sahip olduğu düşünülmektedir; genetik ve genetik olmayan faktörler etkileşime girmektedir. Gen ve çevre etkileşimleri, çevresel faktörlerin bozukluğun başlıca nedenleri olduğunu kabul ederken, genler bu faktörlere duyarlılık düzeyini etkiler (51).

Ayrıca, çocuklukta kötü muamele gibi öncül faktörler, bozukluğun gelişimi için predispozan faktörler olarak rol oynarken toplumsal sınıf, sosyal destek ve benlik saygısı veya benlik saygısının çeşitliliği gibi eşzamanlı faktörler, hastalığın ataklarını etkilemeye ya da hızlandırıcı şekilde davranabilir (50). Erken çocukluk travması, stresli yaşam olayları, virüs enfeksiyonları, esrar kullanımı, obstetrik komplikasyonlar ve güneş döngüleri gibi çok uzak çevresel faktörler dahil olmak üzere bu bozuklukta potansiyel olarak yer alan çeşitli çevresel faktörler belirlenmiştir.

Bipolar bozuklukta akut episodların hem etyolojisinde hem de etraftaki alevlenmelerinde psikososyal stres etkenleri için potansiyel bir rol tespit edilmiştir (52); stresli yaşam olayları BPB'de relapsın en güçlü yordayıcılarından biri ve stres bozukluğu yanıt BPB klinik ifadesinin çekirdek bir özelliği olarak kabul edilmiştir (53). Stresli yaşam olayları ile BPB gelişimi arasındaki ilişki yaş / veya gelişim aşamasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Çocuklukta kötüye kullanım ve ihmal, HPA aksının kalıcı olarak yeniden programlanması (54) ile endokrin sistemi etkilemektedir ve prefrontal korteks, amigdala, hipokampus, gonadal hormonlar ve bağışıklık sistemi bozuklukları gibi sistemik ve nörolojik sonuçlara yol açmaktadır. BPB riski artışıdaki stresin etkisi, kişi büyüdükçe giderek azalır (53). Ayrıca, nöroplastisite, inflamasyon ve sirkadiyum sistemi de dahil olmak üzere birçok başka biyolojik yolun çocukluk travmasının BPB gelişme riski üzerindeki etkisine aracılık etmede veya daha şiddetli bir bozukluk biçiminde rol oynamaları bu ilişkiyi desteklemektedir. Bu yollara ait aday genlerin, çocukluk çağı travmasının BPB'nin başlangıç yaşı ve intihar eğilimine etkilerini hafifletmeye yardımcı olduğunu göstermiştir (55). Çeşitli kanıtlar, çocukluk travmasının yalnızca bipolar

bozukluğa maruz kalmayı öğretmekle kalmayıp aynı zamanda hastalığın klinik görünümünü ve seyrini de modüle ettiğini göstermektedir.

Büyük bir çalışmada, Gilman ve ark. (56) çocukluk sıkıntılarının ve erişkin stresörlerin bipolar bozukluklardaki sorumluluklarındaki rolünü NESARC'dan (n= 33 375) veri kullanarak araştırmıştır. Başlangıçta başlayan ve tekrarlayan DSM-IV manik atak riski analiz edilmiş, kişisel kayıplar, finansal ve kişilerarası sorunlar ve ekonomik zorluklar olarak nitelendirilen stresörler, üç yıllık bir takip periyodu boyunca hem başlangıçlı hem de tekrarlayan manik atak riskinde 1.5 ila 3 kat artış ile ilişkilendirilmiştir. Dahası, çocuklukta kötüye kullanım ve cinsel kötü muamele öyküsü, yetişkinlik stresörlerinden bağımsız olarak hem erken başlayan hem de tekrarlayan manik atak riskiyle ilişkilendirilmiştir. Erişkinlik stresörlerinin çocuklukta fiziksel istismar ya da ihmal öyküsü olan bireylerde ilk ortaya çıkmış maniyi artırma olasılığı daha yüksektir.

Karşıt cinsel kötü muamele, bipolar bozukluğun bu kadar güçlü bir öngördürücüsüdür ki, yetişkinlikte stresli yaşam olayları, bu tür bir aksilik yaşayan yetişkinler arasında bile mani riskini artırmamaktadır. Çocuklukta fiziksel istismar ve cinsel istismar, bipolar bozukluklarda olumsuz klinik özelliklerin en güçlü yordayıcıları gibi gözükmemektedir (57).

BPB'de, çocukluğun travması; hastalığın daha erken yaşta başlaması, hızlı döngülü atak dönemine ve depresyona karşı daha fazla eğilim, daha fazla psikotik özellikler, yaşam boyu daha fazla duygudurum atak sıklığı, intihar düşüncesi ve girişimlerine neden olmaktadır (55, 57, 58). Etain ve diğ. (57), artmış travmayı daha şiddetli klinik ifade ile ilişkilendirmek yönünde, bu klinik değişkenlerin hepsinde suistimale ilişkin açık bir doz-yanıt etkisi bulmuştur. Bununla birlikte, çocukluk çağı travması ile bipolar bozukluk arasında şimdiye kadar hiç bir nedensellik gösterilememiştir (58).

Sosyal stresörlerin bipolar bozukluk riskine katkıda bulunduğu konusunda uzun zamandır devam eden bir şüphe olmasına ve ikiz araştırmalardan elde edilen bulgulara göre çevresel faktörlerin yaklaşık üçte birini oluşturduğuna işaret etmesine rağmen, var olan sınırlı kanıt, nedenselliğe destek verecek kadar güçlü değildir (56). Çözülmemiş tavuk ve yumurta tartışması vardır. Bipolar bozuklukta çocukluk çağı travmasının yüksek insidansı ve ciddiyeti başlangıçta nedensel olarak görülmüştür. Başka bir yorum da mümkündür, yani, bipolar bozukluğa yatkın olmanın çocukluk döneminde travmanın

yaşanma ihtimalini artırabilir. Bu hipoteze göre, yüksek travma skorları, erken başlangıç BPB'si ile bağlantılı çocukluk davranış bozukluklarının, yetişkinlikte başlangıçlı BPB'un prodromal özelliklerine veya erken komorbid bozukluklara bağlı olabileceği gibi ebeveynlerde işlevsiz tutumlara da neden olabilir. Alternatif olarak, anne ve babanın genetik özellikleri ve psikopatolojisi, hem çocuklarında hastalık yaratabilir hem de çocuklukta travma olasılığını artırabilir. Bu yorumda, ana babanın genetik alt tabakası, çocuklarda istismar ve hastalığa neden olur. Halen, BPB için en güvenilir öngörücü, BPB için pozitif bir aile geçmişi olarak kalmaktadır. Stresli yaşam olayları pozitif bir aile öyküsü dışında ilk başta ortaya çıkan ruh hali evreleri ile birlikte ortaya çıkmaktadır (52, 59, 60).

#### **2.1.4.4. Uyku ve sirkadyen ritimler**

Sirkadiyen ritmin bozulması BPB'nin temel bir özelliğidir ve sirkadiyen zamanlama sistemindeki bozulmaların bipolar bozukluğun bir bozukluk olarak kavramsallaştırılmasını destekleyen çok sayıda kanıtıyla BPB etyolojisinde (61) temel bir rol oynadığı varsayılmıştır (62). Uyku bozuklukları duygudurum bozukluklarının semptomlarının merkezi olup, aşırı uykusuzluk depresyon ve mani için tanısal kriterlerdir (63). Bipolar bozuklukta değişen endokrin ve nörotransmitter diüurnal ritimler de tanımlanmıştır. Birçok nörotransmitterin sekresyonu sirkadiyen düzenlemeye tabidir ve bipolar bozukluklarda değişikliğe uğramış gibi görünür. CLOCK genleri ve bipolar bozukluk arasında bir ilişki kurmayan büyük ölçekli GWAS'ların aksine, daha küçük replikasyon çalışmaları, yeterli replikasyon eksikliğine karşın, TIMELESS, ARNTL1, PER3, NR1D1, CLOCK ve GSK3 beta da dahil olmak üzere birkaç sirkadyen gen ile bipolar bozukluk arasında bir ilişki olduğunu saptanmıştır (37).

Birçok kanıt, mani ve depresyon sırasında, ötimik durumda ve bipolar hastaların sağlıklı akrabalarında buldukları göz önüne alındığında, sirkadiyen bozuklukların bipolar hastalıkların ikincil bir olumsuzluğu olma olasılığı olmadığını göstermektedir (37). Bununla birlikte, ritim bozukluklarının, zamanlama sisteminde birincil bir işlev bozukluğu olmaktan ziyade, ikinci derecede bir epifenomen olduğu ihtimali hala mevcuttur (61). Ayrıca, psikiyatrik ve tıbbi ek tanı oranlarının yüksek olduğu bipolar bozuklukta multisistemik tutulumun sirkadiyen patolojisinin bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür (62). Zorlayıcı kanıtlar BPB'de biyolojik ritim bozulmasına işaret ediyor olsa



da, bu bozuklukların tam niteliği konusunda fikir birliği sağlanamamıştır (61).

## **2.1.5. Tanısal ve klinik özellikler**

### **2.1.5.1. DSM-V Tanı Ölçütleri**

#### *Bipolar Bozukluk tip I*

A. Tanı ölçütleri en az bir mani dönemi için karşılanmıştır (yukarıda "Mani Dönemi" başlığı altında yer alan A-D tanı ölçütleri)

B. Mani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkması şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk ya da tanımlanmamış bir ya da tanımlanmamış diğer bir bipolar bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

#### *Mani Dönemi*

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

- 1- Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
- 2- Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
- 3- Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
- 4- Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbirini ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5- Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.

6- Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).

7- Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz yatırımlar yapma)

C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli aşırdır ya da psikoz özellikleri vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla bipolar bozukluk tip I tanısı için yeterli bir kanıttır.

Not: A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. Bipolar bozukluk tip I tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir mani dönemi geçirilmiş olması gerekir.

### *Hipomani Dönemi*

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

- 1- Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
- 2- Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
- 3- Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
- 4- Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
- 5- Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
- 6- Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
- 7- Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz yatırımlar yapma).

C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan daha çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarının gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli aşırı değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem, tanım olarak, mani dönemidir.

F. Bu dönem bir maddenin (örn. kötüye kullanılan bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom

düzeninde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra) ortaya çıkan çabuk kızmada artış, sinirlilik ya da kışkırama belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı , ne de bipolar bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

### *Major Depresyon Dönemi*

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1- Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya da kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir).

2- Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).

3- Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığın % 5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.

4- Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5- Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırama (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşlama duygusu tanım olarak değildir).

6- Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

7- Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duygular (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8- Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da ba kalarınca gözlenir).

9- Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: A-C tanı ölçütleri bir majör depresyon dönemini oluşturur. Bipolar bozuklukta majör depresyon dönemleri sık görülür ancak Bipolar bozukluk tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Not: Önemli bir kayıp (örn. yas, parasal çöküntü, doğal bir yitim sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yetiyitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan kayba göre uygun bulunabilirse de, önemli bir kayba olağan tepkinin yanı sıra majör depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçütlere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

#### *Kodlarken ve Yazarken İzlenecek Yol*

Tam olmayan yatışma gösteren: Bir önceki mani, hipomani ya da depresyon döneminin belirtileri vardır, ancak tanı ölçütleri tam karşılanmamaktadır ya da böyle bir dönemin bitmesinden sonra mani, hipomani ya da majör depresyon döneminin belirgin belirtilerinin olmadığı iki aydan daha kısa bir süre vardır.

Tam yatışma gösteren: Son iki ay içinde, bu bozukluğun belirgin belirti ve bulguları yoktur.

- Bunaltılı sıkıntılı
- Karma özellikler gösteren
- Hızlı döngülü
- Melankoli özellikler gösteren
- Atipik özellikleri gösteren
- Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren
- Duygudurumla uyumsuz psikoz özellikler gösteren
- Katatoni ile giden
- Peripartum başlayan
- Mevsimsel özellik gösteren (64)

### **2.1.6. Tedavi**

BPB'nin tedavisi akut ve idame olarak ikiye ayrılır. Bu tedavilerin amacını nüksü önleme, eşik altı semptomların azaltılması, sosyal ve mesleki işlevselliğin artırılmasıdır (65). BPB için temel tedaviler, duygudurum dengeleyiciler (lityum, valproat, karbamazepin, lamotrijin) ve antipsikotikler (geleneksel ve atipik antipsikotikler) ve buna uygun psikososyal tedavi eşlik etmiştir. Son 10 ila 15 yıl içerisinde, büyük, metodolojik olarak güvenilir denemelerde her BPB evresi için tedavilerin sayısında belirgin bir artış olmuştur (66). Bununla birlikte, genel olarak, ilaç tedavisindeki ilerlemeler oldukça ılımlı kalmaktadır. Öte yandan, yardımcı psikososyal müdahalelerin geliştirilmesi ve değerlendirilmesi konusunda önemli ilerleme kaydedilmiştir (65).

Doğru tedaviyi seçme zorluğu nedeniyle kılavuz ilkeler geliştirilmiştir. Bunlar "Klinisyenlere ve hizmet kullanıcılarına belirli koşullar için uygun tedavi hakkında kararlar vermelerine yardımcı olan sistematik olarak geliştirilmiş ilkelerdir." (50). Söz konusu özel koşulla ilgili kanıtları belirlemek ve değerlendirmek için önceden belirlenmiş ve sistematik yöntemler kullanarak mevcut en iyi araştırma kanıtlarından elde edilirler.

### ***Manik dönemlerin farmakolojik tedavisi***

Manik ya da karma bir dönem geçiren hastalar için, tedavinin birincil hedefi, semptomların kontrol edilmesi, psikososyal işlevin normal seviyelerine dönmesine izin vermektir. Taşkınlık, saldırganlık ve dürtüselliğin hızlı kontrolü hastaların ve çevrelerindeki kişilerin güvenliğini sağlamak için özellikle önemlidir (67). Akut manik bipolar hasta, terapiye engel oluşturan, hekim-hasta ittifakına müdahale eden ve yıkıcı, hatta tehlikeli bir ortam yaratan taşkın bir durumda bulunabilir. Mümkün olduğunca oral tedavi, intramüsküler ajanlar kadar etkili olabileceğinden önce sunulmalıdır. İntramüsküler enjeksiyonlar oral terapiyi reddeden hastalar için kullanılabilir.

2013 CANMAT güncellemesine göre, intramüsküler olanzapin, ziprasidon ve aripiprazol veya intramüsküler haloperidol ile benzodiazepin kombinasyonu düşünülmelidir. Benzodiazepinler akut hareketli hastaların sedasyonunda yardımcı maddeler olarak kullanılabilir. Akut mani en iyi incelenen evredir. Onları destekleyecek sağlam kanıtlarla birlikte önemli miktarda tedavi seçeneği mevcuttur (68).

Lityum, karbamazepin, valproat, haloperidol ve atipik antipsikotikler (ketiapin, olanzapin, risperidon, aripiprazol, ziprasidon, asenapin ve paliperidon) maniyeye karşı etkili olduğu gösterilmiştir (69). İlacın seçimi sırasında, hastanın sahip olduğu manide semptomların tipleri (öforik, karışık, psikotik gibi) ve şiddetleri, önceki deneyimleri ve hasta tercihi, uzun vadeli tedavi, tıbbi faktörleri değiştirme ve güvenlik profili önemli rol oynar (70).

Lityum, birçok kılavuzda (APA 2002, WFSBP 2009, BAP 2009, CANMAT 2013, FBPG 2015) akut manide ilk seçenek olarak önerilir ancak NICE 2016, hastanın bunu zaten alması halinde ya da bir ilave ilaç olarak önerir; Birinci basamak antipsikotik tedaviye başlar. Lityumun akut manide kullanılabilirliği, toksisiteden kaçınmak için düzenli plazma seviyesinde kontrollerin yanı sıra yan etki profili ve kontraendikasyonları gereğiyle sınırlı olabilir. Düşük seviyedeki sedatif özelliklerle birlikte potansiyel olarak daha yavaş bir etki başlangıcı genellikle tedaviyi başlatmada sakinleştirici bir madde ile birleştirilmesini gerekli kılar (WFSBP 2009).

Valproat, birçok kılavuzda (APA 2002, WFSBP 2009, BAP 2009, CANMAT 2013, FBPG 2015) akut manide birinci basamak tedavisi olarak da önerilir, ancak lityumda olduğu gibi, NICE 2016 da valproat önerir; ancak hasta zaten alıyorsa veya birinci satır

antipsikotik ilâç olarak eklenebilir. Valproatın güven aralığı nispeten büyüktür ve hızlı titrasyona ("doz yüklemesi") ve bir sonraki erken başlama eylemine (WFSBP 2009) izin verir. Valproat kullanımı, rahim içi maruz kalan çocuklarda gelişimsel gecikme ve BPB'li kadınlarda planlanmamış gebelik riski de dahil olmak üzere, teratojenisite riski ile sınırlıdır (65). Bu nedenle, etkili kontrasepsiyonun tartışılmasına ek olarak (APA 2002, WFSBP 2009, BAP 2009, FCCG 2013, FCCG 2015) gelişmekte olan fetuslara potansiyel zararları, kadınlar ve aileleri ile tartışılması önemlidir (CANMAT 2013, FBPG 2015). NICE 2016 kılavuzunda, akut veya idame tedavisi için doğurganlık potansiyeline sahip kadınlara valproat önerilmemektedir.

Karbamazepinin, lityum ve valproat gibi etkinliğe sahip olduğunu gösteren önemli bir veri miktarı (WFSBP 2009, CANMAT 2005), ancak güvenlik nedeniyle, tolere edilebilirlik ve diğer ilaçlarla etkileşimler nedeniyle nadiren birinci basamak tedavide savunulmaktadır (genellikle ikinci basamak tedavi) (APA 2002, WFSBP 2009, BAP 2009, CANMAT 2013, FBPG 2015). Bipolar Bozukluk için FCCG, sadece ilaçları etkili bir şekilde listeleyen 2013'te, mani için etkin olanlar arasında listelenir. NICE 2016 kılavuzunda, mani için önerilen ilaçlar arasında karbamazepin listelenmemektedir.

Olanzapin, ketiapin, risperidon, aripiprazol, asenapin ve ziparidon (FCCG 2013) ve paliperidon (CANMAT 2013, FBPG 2015) de dahil olmak üzere birkaç ikinci nesil veya atipik antipsikotik tedavinin maniye karşı etkili olduğu bulunmuştur. Değişik ikinci jenerasyonun veya atipik antipsikotiklerin karşılaştırmalı etkinliğini doğrudan doğruya az sayıda araştırma yapmakla birlikte, 68 randomize kontrollü çalışmada (16.073 katılımcı) incelenen 13 ajanın karışık bir muamele meta-analizi vardır (71). Bu inceleme, ajanlar arasında hem etkinlik hem de tolere edilebilirlik bakımından önemli ve klinik olarak önemli farklılıklar bulmuştur. Bu derlemede, manik atakların tedavisinde antipsikotik ilaçların antikonvülzan ve lityumdan daha iyi olduğu ve olanzapin, risperidonun ve birinci jenerasyon antipsikotik haloperidolün en iyi ajanlar profiline sahip olduğu gösterilmiştir (65).

Çoğu kılavuz ilk terapi amaçlı atipik antipsikotikler önermektedir. (Atipik) antipsikotiklerden NICE 2016 kılavuzunda yalnızca olanzapin, risperidon ve ketiapin ile mani karşısında birinci nesil antipsikotik haloperidol önerilmektedir. Risperidonun bir metaboliti olan paliperidon, CANMAT 2013'te birinci basamak tedavisi olarak ve FBPG



2015'te ikinci basamak tedavisi olarak önerilmektedir. Özellikle olanzapin ile ilgili en büyük endişe, fakat daha az oranda ketiapin ve risperidon, kilo artışı ve metabolik problemlerdir.

Bu güvenlik endişeleri nedeniyle FBPG 2015 rehberi, olanzapini daha düşük bir seviyeye (1B) ve BAP 2009 kılavuzuna da hem olanzapini hem de ketiapini 2. seviyeye ayarlamaktadır. Birinci nesil antipsikotiklerin haloperidolün maniyeye karşı etkili olduğu gösterilmiştir (WFSBP 2009) ve NICE 2016'da birinci basamak tedavisi ve FBPG 2015'te 1B seviyesinde tedavi olarak önerilmektedir. Nörolojik yan etkiler nedeniyle (ekstrapiramidal motor semptomlar ve tardif diskinezi) diğer yönergelerde ikinci sıra olarak değerlendirilmiştir (WFSBP 2009, BAP 2009, CANMAT 2013).

### ***Karma epizotların farmakolojik tedavisi***

Manik ve depresif semptomların eş zamanlı sunumu önemli tedavi zorlukları ortaya koymaktadır. Veriler, karma dönemde olan hastaların remisyona girmesinin daha uzun sürdüğünü göstermektedir (CANMAT 2005). İntihar riski de yüksek görünmektedir (72). Karma dönem, DSM-IV'e dahil değildir; Bunun yerine, BPB I veya II veya MDB'de mevcut manik, hipomanik veya depresif bölüme uygulanabilen karışık özellik belirteçleri vardır. Karışık bölümler için, APA 2002, BAP 2009 ve NICE 2016 kılavuzları, manik evre için olanlarla aynı ilaçları önerir.

CANMAT 2005'e göre, lityum karma dönemde olan hastalarda klasik manada çok etkili değilken, valproat ve atipik antipsikotikler daha etkili gibi görünmektedir. FCCG 2013, karışık atakların tedavisinde aripiprazol, karbamazepin, olanzapin, risperidon ve valproat önermektedir. DSM-IV'ten DSM-V'e geçişi sırasında yazılmış olan FBPG 2015, daha yeni bir kılavuzdur ve bu aşamalardaki tedavilere dair bir kanıt bulunmadığından, manik veya hipomanik atakları karışık belirteç ile tedavi etmek için hiçbir öneri getirilmemiştir .

### ***Hipomanik epizotların farmakolojik tedavisi***

Tedavi edilmemiş hipomani, tıbbi müdahale talebinde bulunmaksızın, büyük finansal, yasal ve psikososyal sorunlarla ilişkili olabilir, ancak etkili tedavileri değerlendirmek için hiçbir çalışma yapılmamıştır. Akut hipomani için tedavi yaklaşımları tipik olarak manik

ataklar için olanları taklit etmiştir (CANMAT 2005). Hipomani, bireysel hastalarda tam büyüyen maninin başlangıcı olabilir, bu durumda tedavinin manide olduğu gibi yapılması gerekir. Aksi takdirde, hipomani yeni tedavinin başlatılması için ortak bir nokta değildir. Hastanın antimanik ajanla profilaktik tedavisi olması durumunda, en iyi öneri, ilacın plazma seviyesini kontrol etmek ve sonuca bağlı olarak dozajı artırmaktır. Daha fazla profilaksi planlanmazsa, valproat veya atipik antipsikotik ile kısa süreli tedaviler en iyi seçim olabilir, çünkü her ikisi de iyi tolere edilir ve iyi bir güvenlik profiline ve nispeten hızlı aksiyon başlangıcına sahip olurlar ve hipomaninin maniyeye girme tehlikesini asgariye indirirler. Bu açıdan, erken uyarıya karşı müdahale etmek de önemlidir, zira bu tam mani gelişiminde önemli bir faktör olabilir (WFSBP 2009). FCCG 2013, idame tedavisinin manide karşı dozajını artırmayı, hipomaniye yatkın antidepresan ilaçları bırakmayı ve kısa süreliğine atipik antipsikotik kullanmayı önermektedir.

### ***Depresif epizotların farmakolojik tedavisi***

BPB'li hastalar, özellikle BBP II hastaları, depresif fazlarda diğer akut fazlardan çok daha fazla zaman harcamaktadırlar; bu nedenle depresyon tedavisi büyük önem taşımaktadır. İki uçlu bozukluğun depresif evresi hastaların %20'sinde kroniktir ve hastalığın diğer herhangi bir evresine göre daha fazla özür lülüğe ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olur. Subliminal depresif belirtiler bile işlevsel bozulmayla ilişkilidir. Hızlı döngülü bipolar bozukluk hastalarda, depresif ataklar, hipomanik veya manik epizodlara göre tedavide daha dirençlidir. İntihar eylemleri, bipolar bozukluğu olan hastalarda büyük bir endişedir. Şiddetli depresif ve karma dönemdeki hastalarda, yüksek depresyon skorları ve daha şiddetli depresif atak sayısı ile ilişkilidir (CANMAT 2005).

Bununla birlikte, ne yazık ki, bipolar depresyon tedavisi, kanıtlanmış etkinliklerin az tedavisi ve özellikle de antidepresan ilaçların rolüyle ilgili önemli tartışmalarla (65) önemli bir sorundur. Bipolar depresyonun tedavisinde WFSBP 2010, BPB tedavisinde ilk adımdan hiçbir seçeneğin kesin yarar sağlamadığına karar vermiştir. Herhangi bir tek tedavi için ezici bir tercih yapmazlar, ancak 1. derecede önerilen tek ketiapindir. Daha önceki cevabı, tedavide başarının güçlü yordayıcılarından biri olarak görüyorlar. Lityum, serum seviyelerini kontrol ettikten sonra idamede kullanılabilir. CANMAT 2013 rehberi, lityum, lamotrijin ve ketiapin monoterapisinin yanı sıra, olanzapin artı seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ve lityum veya valproat artı SSRI / bupropionun birinci

seçenek olduğunu ileri sürmektedir. 2016 NICE kılavuzunda, olanzapin artı fluoksetin kombinasyonu (OFC) veya ketiapin monoterapisi önerilir ya da eğer kişi tercih ettiğinde, olanzapin veya lamotrijin monoterapisi önerilir. İkinci seviye, eğer OFC'ye veya ketiapine tepki yoksa, lamotrijin monoterapisi önerilmektedir. Hasta zaten lityum veya valproat üzerindeyse, tavsiye olarak plazma düzeylerini kontrol etmek, gerekirse dozu arttırmak ve birinci basamak tedavilerden birini eklemek önerilmektedir. FBPG 2015 kılavuzunda, ketiapin (BPB I veya II) veya lurasidon (BPB I) monoterapisi ve lityum veya valproata ek olarak ketiapin tavsiye edilir. Olanzapin'in metabolik etkileri ile ilgili güvenlik kaygısı nedeniyle OFC seviyesi 1B'de önerilir. Lityum, lamotrijin ve lityum artı lamotrijin kombinasyonu, 2. seviye tavsiye niteliğindedir, çünkü bunlar için elde edilen kanıt seviyesi 1. seviye için listelenen kadar güçlü değildir.

### ***Farmakolojik idame tedavisi***

Hiç şüphe yok ki, tüm hastaların akut semptomlar çözüldükten sonra, devam tedavisi ile birkaç ay boyunca idame tedavisine ihtiyaç vardır. Bu süre bir kaç aydan bir yıla kadar sürebilir. Bununla birlikte, kontrollü prospektif çalışmalar hiçbir zaman uzun süreli profilaksi (aftercare sonrası) zorunlu hale geldiğini göstermemektedir. (WFSBP 2012). En yeni kılavuz ilkeler (BAP 2009, CANMAT 2013, NICE 2016, FBPG 2015) uzun süreli profilaktik tedavinin ne zaman gerekli olacağını belirtmemektedir. WFSBP 2012, açık bir öneri getirmedi, çünkü güvenmek için çalışmaların eksikliği var, ancak episodların sayısını ve pozitif aile öyküsü gibi değişkenleri dikkate alan Hollanda kılavuzuna (73) atıfta bulunuyor BPB'un artmış genetik riski düşündürmektedir.

Birinci derece aile öyküsü olmayan, daha önce mani dönemi olmayan hastalar için rehber, idame tedavisini önermez. Bununla birlikte, birinci bölüm (mani) ve birinci derece aile hikayesi pozitif olan hastalar için idame tedavisini düşünmeyi önerirler veya mani epizodu şiddetli ise; birinci derece aile geçmişi pozitif olmayan ikinci bir bölüm (en az bir manik dönem) olan hastalar için de idame yapılmasını önerirler. En az bir tanesi (hipo) mani olan üçüncü bir (veya daha fazla) ve ikinci bir bölüm (en az bir manik dönem) olan ve birinci derece aile öyküsü ve / veya ağır pozitif olan hastalar için idame tedavisini önerirler. FCCG 2013, BPB teşhisi yapıldığında daima idame tedavisine başlamayı önerir. BPB I'li hastalar için kalıcı bakım tedavisi önerir; aynı öneri, BPB II hastaları için, eğer suiistimal, psikotik depresif atak ya da önemli işlevsel yetersizlik varsa ya da birçok

atıf yapılmışsa da yapılır. BPB II'de görülen diğer vakalarda ve hasta uzun yıllar remisyona girmişse, yavaş yavaş idame tedavisini bırakabilir. Bununla birlikte, doktorların önerileri ne olursa olsun, bu aşamadaki sınırlayıcı husus genellikle psiko eğitim zorunluluğunun altını çizen hasta ve ailenin tutumudur (WFSBP 2013). CANMAT 2013, BPB'nin idame tedavisinde birinci basamak monoterapi tedavisi olarak lityum, valproat, olanzapin ve ketiapinin yanı sıra lamotrijin (öncelikle depresyonun önlenmesi için), aripiprazol ve uzun etkili risperidon önermektedir. Ketiapin, uzun etkili risperidon, aripiprazol ve ziprasidon da lityum veya valproatın birincil tedavileri olarak önerilir. WFSBP 2012, lityum, ketiapin, aripiprazol ve lamotrijin'i birinci basamak tedavisi olarak öneriyor. Olanzapin ve risperidon güvenlik sorunları (her ikisi ile kilo artışı ve aynı zamanda risperidon ile olanzapin ve hiperprolaktinemi ile ilgili metabolik sorunlar nedeniyle ikinci basamak tedavilere indirgenmiştir).

### ***Elektrokonvülsif terapi***

Elektrokonvülsif tedavi (EKT) özellikle psikotik veya katatonik özellikli hastalarda tedaviye dirençli akut duygudurum atakları için oldukça etkilidir (38, 74). BAP 2009 kılavuzu, intihar riski yüksek, psikoz, gebelik sırasında şiddetli depresyon veya yaşamı tehdit eden retarde depresif BPB hastaları ve ağır hasta olan ve / veya mani tedaviye dirençli manik hastalar için EKT düşünmeyi önermektedir. CANMAT 2013 kılavuzu EKT'yi BPB depresyonu için üçüncü basamak tedavisi olarak, ancak psikotik bipolar depresyonu olanlarda, intihar riski yüksek olanlarda ve içki içmekten ve yememekten dolayı önemli tıbbi komplikasyonları olanlarda daha önce düşünmek için önerir. Manik hastalar için CANMAT 2013 rehberi EKT'yi ikinci basamak tedavisi olarak önerir.

### **2.1.7. Tedaviye uyum**

Farmakoterapi BPB için tedavinin temelini oluşturur, ancak uygulama kılavuzlarının tavsiyeleri klinik realitede her zaman gerçekleşmez. Yeterli tedaviler önerilebilir, ancak alınan muamelenin etkisi vardır ve farmakolojik tedavinin etkinliği uyum sorunundan dolayı düşüktür. BPB'de uzun süreli uyumsuzluk oranları %20 ila %66 arasında değişmekte olup ortalama %41'dir (75). Bu oranlar, yeni farmakolojik ajanların piyasaya sürülmesinden bu yana belirgin bir şekilde değişmemiştir (39, 75). Şizofrenide uyumsuzluk oranları diğer uzun vadeli hastalıklarda olduğu gibi aynı aralıktadır (76).

Uyumluluk oranları, akut durumlarda genellikle kronik koşullara göre daha yüksektir. Kötü uyum, BPB'li hastalar arasındaki kötü tedaviye yanıtta tek önemli faktördür (2). BPB için etkili tedaviler mevcut olmasına rağmen bunların gerçekleştirilmesi sorunludur. Etkililik ve etkinlik arasındaki fark büyük oranda tedavinin uyumsuzluğundan kaynaklanmaktadır (77).

Farmakoterapiye uyumsuzluğun sonuçları derindir ve tedavi edilmemiş veya yetersiz şekilde tedavi edilen manik depresif hastalığa eşdeğer olarak hayati tehlike oluşturabilir (2). Dolayısıyla, iyileşme üzerine farmakolojik tedavinin potansiyel faydaları, nüksetmeyi önleme ve mortaliteyi azaltma, tedaviye kötü uyum nedeniyle önemli derecede etkiyi azaltmaktadır. Araştırmalar tedavide uyumsuzluğun; remisyon ve iyileşme olasılığının azalması, relaps oranları ve hastaneye yatış oranlarının artması, intihar davranışı riskinin artması ve sağlık masrafları artması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (78, 79).

Tedaviye uyum ile ilgili potansiyel problemler, reçete yazan klinisyen, yanıt eksikliğinin ilaç rejiminin kendisiyle mi yoksa tedavi uyumsuzluğu ile mi olduğunu değerlendirmesini imkansız kılmaya bile çok zorlaştırıyor. Dolayısıyla, tedaviye yanıt eksikliği için asıl sebep hastaların reçete edilen ilaçları almamasına rağmen, doktor arzu edilen düzelmeyi göstermeyen hastalar için ek ilaçlar vermeyi sürdürmesi olabilir (79). Maalesef, klinisyenler hastaların tedaviye uyumsuzluk oranlarını rutin olarak yeteri kadar değerlendirememektedir (80, 81). Bununla birlikte, son değerlendirmelerde bildirildiği gibi (82); tedaviye yanıt vermeyen hastalara psikoeğitim ve psikoterapi yoluyla tedaviye uyumu sağlanabilir (83).

MacDonald ve ark. (84), BPB'de son 30 yıl boyunca yapılan çalışmalardaki verileri incelemiş ve randomize kontrollü çalışmaları sistematik olarak gözden geçirilmişlerdir. Psikoeğitim ve psikoterapi gibi tedaviye yapılan müdahalelerin ilaçlara uyumu artırabileceğine dair güçlü kanıt bulmuşlardır. Yapılan müdahalelerin iki yıllık takibe alındığı çalışmalarda tedaviye uyuma olumlu etkiler bildirildi. Müdahalelerin çoğunda etkili olduğu ortaya çıkmış psikoeğitim teknikleri var olduğu ifade edilmiştir.

Uyumsuzluğun dört şekilde ortaya çıkabildiği ortaya konulmuştur:

- 1) Eksiklik ( hasta ilacı hiç başlamaz)

- 2) Dozaj (hasta ilacı çok fazla veya çok az alır)
  - 3) Zamanlama (hasta ilacı ne zaman alınacağını veya ne zamana kadar, nasıl kullanacağını takip edemez)
  - 4) Yanlış talimatlar (hasta ilaçlarını yanlış inançlardan dolayı kullanmak istemez)
- (2).

Tedavi rejimlerini tamamen kabul veya terk etmek yerine hastalara göre tedavinin değişebileceği belirtilmiştir (39). Uyumsuzluk kalıpları zaman içinde ve hastadan hastaya değişiklik göstermektedir.

Davranışlar farklı biçimlerde olabilir:

- Tam uyumsuzluk, hastaların herhangi bir ilacın kendi kendine idare edilmesinde doktorun yönergelerine uymamakta olduğu anlamına gelir.
- Seçici uyumsuzluk, sadece bir çeşit ilaca uymamak anlamına gelir.
- Muhtemelen en yaygın kalıp olan aralıklı uyum sağlamadır, örneğin, önemli bir toplantıda, hafta sonu gibi belirli periyotlarda tedaviden vazgeçilmesini içerir.

Geç uyumsuzluk hallerindeki hastalar, BPB'ye sahip olduklarını kabul etmeye karşı ilk direnç gösterirler ve tedavi ihtiyaçlarını reddederler; ancak tekrarlanan nüksler sonrasında ilacı kesmekte ve hastalığın tekrarlanması arasındaki ilişkiyi tanımaya başlarlar.

Geçici olmayan bir şekilde, iki veya üç yıllık tam uyumun ardından, bazı hastalar idame tedavisini durdurmaya başlarlar. Kötüye kullanımı, öngörülen süreden daha fazla ilaç almaktır (2, 82). Bu faktörler tedaviye uyumun çeşitli şekillerde değişen dinamiklerle olduğunu ve dolayısıyla tedavi boyunca tekrarlanan tartışmalar gerektirdiğini göstermektedir (39). BPB'li hastalar arasında farmakoterapiye bağlılık onlarca yıldır araştırılrsa da, çalışmaların sayısı sınırlı kalırken, çoğu lityuma uyumu araştırmış; daha yeni çalışmalar sadece diğer ilaçları incelemiştir. BPB'li hastalarda psikososyal tedaviye uyumu ve çoğunlukla tedaviyi terk etmeyi inceleyen çok az sayıda çalışma vardır (85, 86). Örneğin Çakır ve diğ. (85) altı haftalık bir psikoeğitim programına katılan hastaların motivasyonu incelenmiş ve hastaların %72'sinin tedaviye uyumlu olduğunu bulmuştur (yani planlanan randevuların en az %75'ine katılmıştır). BPB'li hastalarda psikososyal tedavilere uyumsuzluk için risk faktörleri bilinmemektedir. Çalışmalar BPB'li hastalarda

uyumsuzlukla ilgili bir çok risk faktörü bildirmiştir, ancak sadece birkaçı farmakoterapi uyumsuzluğuyla sürekli ilişkilendirilmiştir.

En az bir kere muayeneyi tamamlayan 3.640 BPB hastası ile yapılan büyük çalışmalardan biri olan STEP-BD çalışmasında (87), yazarlar zayıf uyum ile ilişkili klinik özelliklerin (toplam dozların en az %25'inde eksiklik) genç yaş, yalnız yaşama, erken başlangıç, intihar girişim öyküsü, hızlı döngülü dönem ve mevcut kaygı ya da alkol kullanım bozukluğu olduğu gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada, Sajatovic ve ark. (88), toplum ruh sağlığı merkezinde 140 BPB hastasını araştırmış ve uyumsuzluğun reçeteli ilaçların % 30 veya daha fazlasında olduğunu tanımlamıştır. Bu çalışmada, uyumsuzluk için tek klinik öngördürücü madde kullanımı komorbiditesidir. Dahası, uyumsuzluk duygudurum düzenleyici farmakoterapiye yönelik olumsuz tutumlar ve kişinin günlük program bağlamında ilacı almayı yönetmede zorluk ile ilişkilendirilmiştir.

BPB'li hastalar arasında uyum üzerine yapılan yeni çalışmalar, rezidüel depresif belirtilerin (89), planlamasız dürtüsellik (kişinin kendi eyleminin ani sonuçlarının aksine uzun vadede tartılması yetersizliği) ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (89), hastalığı anlama ve BPB'li hastalar arasında uyumsuzluk olarak algılanan terapötik ittifak ve tedavi ortamı (90) da diğer uyumsuzluk yaratan durumlardır.

Bununla birlikte, Jonsdottir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, bilişsel işlevin BPB'de uyum üzerindeki etkisini araştıran nadiren çalışma olmakla beraber nörobilişsel bozukluk BPB'de uyumsuzluk için bir risk faktörü değildir (91).

## **2.2. Sirkadiyen Ritim**

### **2.2.1.Tanım ve Genel Bilgiler**

Dünyanın kendi eksenini etrafında ve güneş etrafında dönmesi dünyayı günlük ve mevsimsel bir dönem sağlamaktadır. Bu durum; ışık, sıcaklık ve nem döngüsünü anlamamızı kolaylaştırmaktadır. Dış ortamdaki öngörülebilir periyodik değişiklikleri

(örn. ışık, sıcaklık, besin durumu ve avcılarının varlığı) tahmin etme yeteneği, gelecekteki sorunlara karşı fizyolojik ve davranışsal tepkilerini optimize etmelerini sağladığı için organizmalar için evrimsel avantajlar sağlar. Örneğin, göç eden kuşların geçiş güzargahını takip edebilmesi, günün saatini kesin olarak uymasına bağlıdır (92, 93).

Nokta kemirgenlerin şafaktan önce yuvalarına saklanmaları ve siyanobakterler gibi prokaryotik organizmaların, geceleri fotofobik işlemleri ve gün içinde de fotofilik süreçleri gerçekleştirmek için doğru bir periyodik zaman duygusunun olması gerekmektedir (94). Dolayısıyla, bir etkinliğin optimal zamanlaması, sürekli olarak değişen bir ortamda bir hayvanın hayatta kalması için hayati öneme sahip olabilir (95).

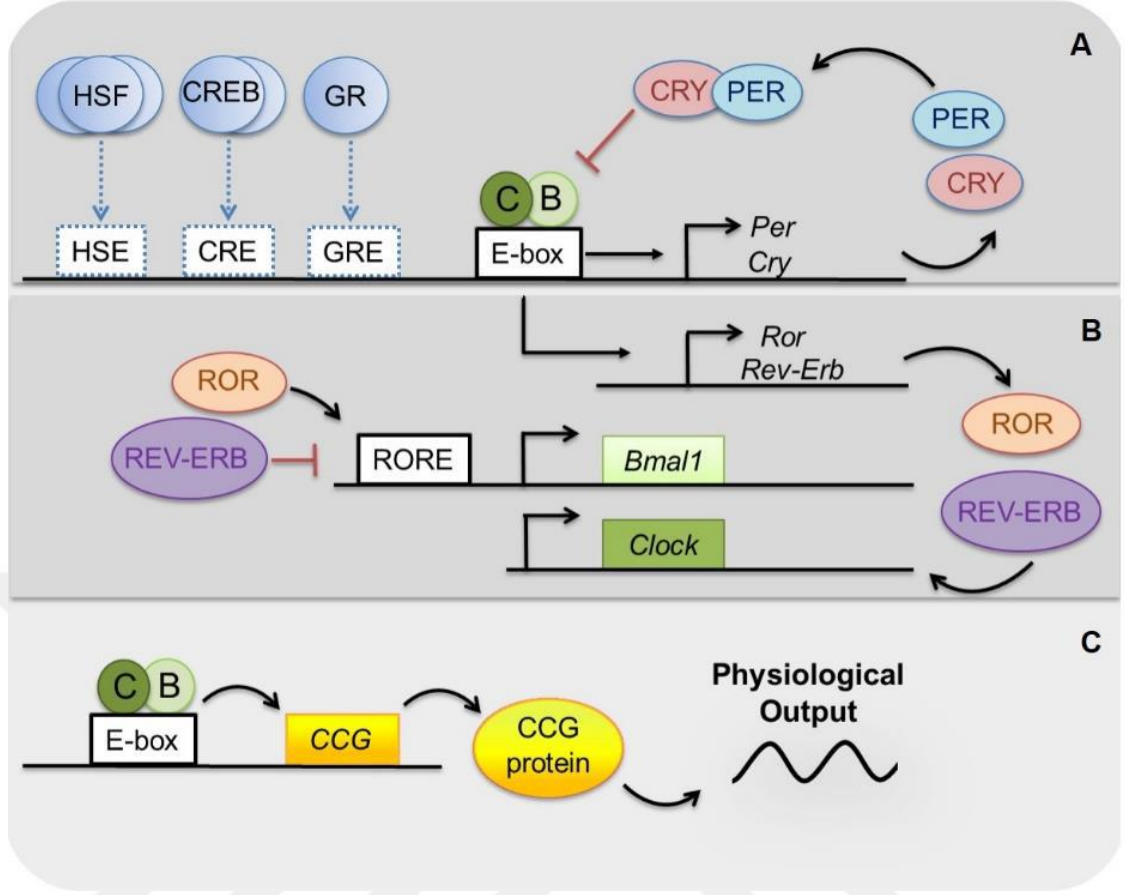
Biyolojik saatler, zamanın dahili bir temsilini sağlamak ve organizmaların zamansal öğelerini (açık / koyu, soğuk / sıcak, yaş / kuru vb.) kullanmalarına izin vermek için öngörülebilir sonuçlarla ritmik çevresel ipuçlarının etkisi altında gelişmiştir. Biyolojik ritimlerin düzenlenmesinde yer alan çevresel faktörlere 'Zeitgeber' denir (Almanca zeit=zaman geber=verici). Işık-karanlık döngüsü, sıcaklık, beslenme ve sosyal etkileşimler bunlara örnektir (96, 97). Işık-karanlık döngüsü büyük bir Zeitgeber ve muhtemelen evrimin en önemli maddesi olarak düşünülür, çünkü günlük döngünün yanı sıra mevsimsel döngüde (gün dalgalanmalarının uzunluğu) açık bir öngördürücüdür. Bununla birlikte, saat, endojen bir zamanlama sistemi olmakla birlikte, çevresel ipuçlarının yokluğunda bile biyolojik ritimler üretebilir. Bu yetenek, bir organizmanın fizyolojik işlevlerinin "geçici izolasyonda" bile olsa devam etmesini sağlar. Zeitgebers yoksa, saat, sirkadiyen ritim (yaklaşık bir gün anlamına gelen "circa" ve "diem" kelimeleri), karşılık gelen bir sirkadiyen zamanı (CT), yaklaşık 24 saatlik bir ritmi sürdürür. Doğru bir 24 saatlik periyot üretmek için saat, ritmini günlük olarak ayarlar. Bu ayarlama, esasen günlük ışık-karanlık döngüye karışmaktan, yani sirkadiyen zamanın harici zamana senkronize edilmesi anlamına gelir. Sonuç olarak, saat zamanı Zeitgeber'e uygundur ve Zeitgeber zamanı (ZT) olarak adlandırılır.

### **2.2.2 Sirkadik saatlerin moleküler özellikleri**

Sirkadik ritimler doğuştan vardır ve genetik olarak programlanmış mekanizmalar tarafından yönetilmektedir. *Drosophila melanogaster* (98) içindeki sirkadiyen davranışsal ritimleri kodlayan genlerin keşfi, bilinen CLOCK mekanizmasını düzenleyen genleri



belirlemek için yoğun bir bilimsel çaba başlatmış ve ritimlerin moleküler düzeyde üretildiği hipotezine yol açmıştır. 1990'da Hardin, Hall ve Rosbash, moleküler saatin temel ilkesini temsil eden bir otheregölasyon mekanizmasını önerdiler (99). Kısaca, CLOCK geni mRNA çekirdeğe translokasyon yapan ve kendi transkripsiyonunu bastıran clock proteinine çevrilir. Daha sonra, mRNA düzeylerinin ve dolayısıyla clock proteininin azalması, transkripsiyonu başlatır, böylece döngüyü yeniden başlatır. Memelilerde sirkadyen ritimlerin üretilmesi, birbirine kilitlenmiş otomatik regölasyon transkripsiyonel / translasyonel geri bildirim döngüleri (TTFL) içeren bir hücresel süreçtir (100-102). Çekirdek halkada, CLOCK ve BMAL1 pozitif elementleri heterodimerler oluşturur ve promoter ile arttırıcı bölgedeki E-box elementlerine bağlanarak negatif geri besleme elementleri Periyodu (Per1 ve Per2) ve Kriptokromun (Cry1 ve Cry2) transkripsiyonunu indükler. Onların protein ürünleri CRY ve PER, Cry ve Per'in E-box motiflerinden bu kompleksi çıkarıp CLOCK / BMAL1 etkisini inhibe eden çekirdeğe translokasyon yapan heterodimerler oluşturur ve böylece kendi transkripsiyonunu bastırır (Şekil 1A).



Şekil 1: Sirkadik saatlerin moleküler özellikleri. A) Core loop, B) Interlocking loop:C) Regulation of clock-controlled genes (CCGs)(103)

Bir kilitleme döngüsünde CLOCK / BMAL1 kompleksi ROR (ROR $\alpha$ , ROR $\beta$  ve ROR $\gamma$ ) ve REV-ERB (REV-ERB $\alpha$  ve REV-ERB $\beta$ ) proteinlerini aktive eder. Bu proteinler, BMAL1 VE CLOCK genleri içindeki ROR yanıt elementlerine (RRE) bağlanır ve sırasıyla ekspresyonunu aktive eder veya bastırır (Şekil 1B).

Transkripsiyonun pozitif ve negatif unsurlarının sıkı koordinasyonunun yanı sıra post-transkripsiyonel ve post-translasyonel modifikasyonlar, 24 saatlik bir periyodla doğru ve güçlü bir zaman geciktirici hücre osilatör üretir (104). Dahası, *Per* genlerinin transkripsiyonları, hormonlar, sıcaklık, nörotransmitterler ve ikinci haberciler tarafından aktive edilen çeşitli transkripsiyonel faktörler tarafından modifiye edilebilir (104). Örneğin, glukokortikoidler *Per* genlerinde glukokortikoid cevap veren elementleri (GRE'ler) bağlar (Şekil 1A). Benzer şekilde, Ca<sup>2+</sup> / cAMP cevap veren elementler (CRE)

ve ısı-şok elementleri (HSEs) sırasıyla CRE bağlayıcı proteinlere (CREB) ve ısı şok faktörü HSF1'e bağlanır (Şekil 1A).

Bu mekanizmalar per ritimlerin ayarlanmasına ve moleküler saatin sistematik ipuçlarıyla sıfırlanmasına izin verir. Sirkadiyen saatler vücudun her yerinde bulunur (105). Hücresel düzeyde gen ifadesi ritimleri, doku seviyesinde tutarlı bir ritmik uyarı verir, daha sonra ritmik bir davranış veya organ fonksiyonu ile sonuçlanır (Şekil 2).

Bu perspektifte, zamanlama bilgisinin moleküler saat içerisindeki doğru entegrasyonu, önemli fizyolojik süreçlerin geçici olarak düzenlenmesini emreden önemli bir işleve yardımcı olur. Bu, ritmik ifade şekilleri metabolizma ve hücre döngüsü gibi fonksiyonların düzenlenmesinde yer alan saat kontrollü genler (CCG'ler) olarak adlandırılan belirli saat uyarı genleri tarafından gerçekleştirilir. mRNA transkriptlerinin % 10-20'sinin çeşitli dokularda sirkadiyen saati düzenlediği şaşırtıcı değildir (106-110).

CCG'ler, BMAL1 gibi çekirdek saat bileşenlerini ve kendiliğinden saat kontrollü olan DPB, TEF, HLF ve E4BP4 gibi transkripsiyon faktörleri içerir (111-113). Bu transkripsiyonel faktörlerin CCG'lerin promoter alanlarında mevcut olan cis düzenleyici elementlere bağlanması, ekspresyonunu aktive eder veya baskı altına alır (Şekil 1C). Örneğin, karaciğerde DPB, TEF ve HLF, kurucu aldosteron reseptör geninin promotör alanında D-kutularına bağlanır ve daha sonra detoksifikasyonun diüurnal ritimlerini kontrol eden enzimlerin sirkadiyen ekspresyonunu düzenler (111). Vücuttaki binlerce CCG'nin zamana özel düzenlenmesini sağlamak için ek düzenleyici mekanizmalara ihtiyaç duyulmaktadır. HSF1 (114) ve nükleer hormon reseptörlerini (glukokortikoid reseptör, tiroid reseptörü veya östrojen reseptörü) (115) içerirler. Son olarak, sirkadiyan proteomik çalışmalar, CCGS kontrolü için translasyonel ve post-translasyonel değişikliklerin önemini vurgulayan ritmik karaciğer proteinlerinin %50'sinin ritmik olmayan mRNA transkriptleriyle kodlandığını (116) gösterilmiştir.

### **2.2.3 Sirkadian saatlerin hiyerarşik organizasyon**

Sirkadiyen ritimlerin üretilmesi hücresel bir özelliktir, ancak ritmik uyarı fonksiyonu, sirkadiyum sistemi denilen iyi koordine edilmiş bir saat ağı sonucudur. Sistemin hiyerarşisinin tepesinde, vücudun diğer tüm saatlerini koordine eden bir ana saat bulunur. Hipotalamik suprakrikazmatik çekirdekte (SCN) bulunur. SCN, lezyon ve aşılama

çalışmalarından sonra davranışsal ritmikliğin oluşturulması için gerekli ve yeterli olduğunu ortaya koyduktan sonra ana saat olarak adlandırılmıştır (117-119). SCN, 3. ventrikülden sağ ve solda bulunan ve yaklaşık 10-20000 nöron içeren iki çekirdekten oluşur. Her nükleusta arginin vasopresin (AVP), vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) ve gastrin salıcı peptid (GRP) gibi farklı neuropeptidlerin ekspresyonu ile karakterize edilen heterojen bir nöronal popülasyon vardır. Nörokimyasal kimlik temelinde SCN, AVP nöronlarını içeren dorsal kısma ve VIP ve GPR nöronlarını içeren ventral kısımlara ayrılabilir (120).

Her SCN nöron özerk bir sirkadiyen osilatörüne sahiptir. Bu osilatörler birbirleriyle etkileşime girdiğinde, sirkadiyen ritim hücrel senkronizasyonun bir sonucu olarak sağlam ve senkron hale gelir (121). SCN içinde, elektriksel kuplaj, kimyasal bağlanma ve boşluk kavşakları yoluyla güçlü hücrelerarası iletişim, sirkadiyen ritme hassasiyet sağlar ve SCN'nin tüm vücut ritimlerinin kalbi gibi hareket etmesini sağlar (122, 123).

SCN, retinadan yakalanan ışık ile dış ortamla senkronize edilir, bu işlem bir görüntü ekstraksiyonu olarak adlandırılır (Şekil 2)(103). Melanopsin içeren fotoreseptörler, yani esas olarak fotoreseptif retinal gangliyon hücreleri (ipRGCs) retinohipotalamik lifler yoluyla direkt olarak SCN'ye fotik sinyaller aktarmaktan sorumludurlar (124). Ventral SCN'deki VIP ihtiva eden nöronlar, bu sinyalleri, Per genleri içindeki CREB'leri aktive eden ve böylece transkripsiyonunu başlatan ve TTFL'nin başlatma döngülerini başlatan bir Ca<sup>2+</sup> bağımlı kinaz kaskadı vasıtasıyla kodlarlar (125). Bu zamanla ilgili bilgi daha sonra dorsal SCN'ye iletilir. Son olarak, SCN boyunca güçlü koordinasyon, daha sonra beyindeki (ör. Koku alma ampulleri ve hipokampus) diğer çevrelere (örneğin karaciğer, kas ve adrenal bezler dahil) saatlere iletilen çok sağlam bir çıkış sinyali ile sonuçlanır. SCN ve periferik saatler arasındaki iletişim otonom innervasyon yoluyla ve vücut sıcaklığı, hormonal sinyalizasyon ve beslenme gibi sistemik ipuçlarıyla sağlanır (105) (Şekil 2)(103). Buna karşılık periferik saatler muhtemelen hormonlar veya metabolitler şeklinde vücudun iç durumu hakkında SCN'ye geribildirim bilgisi sağlar.

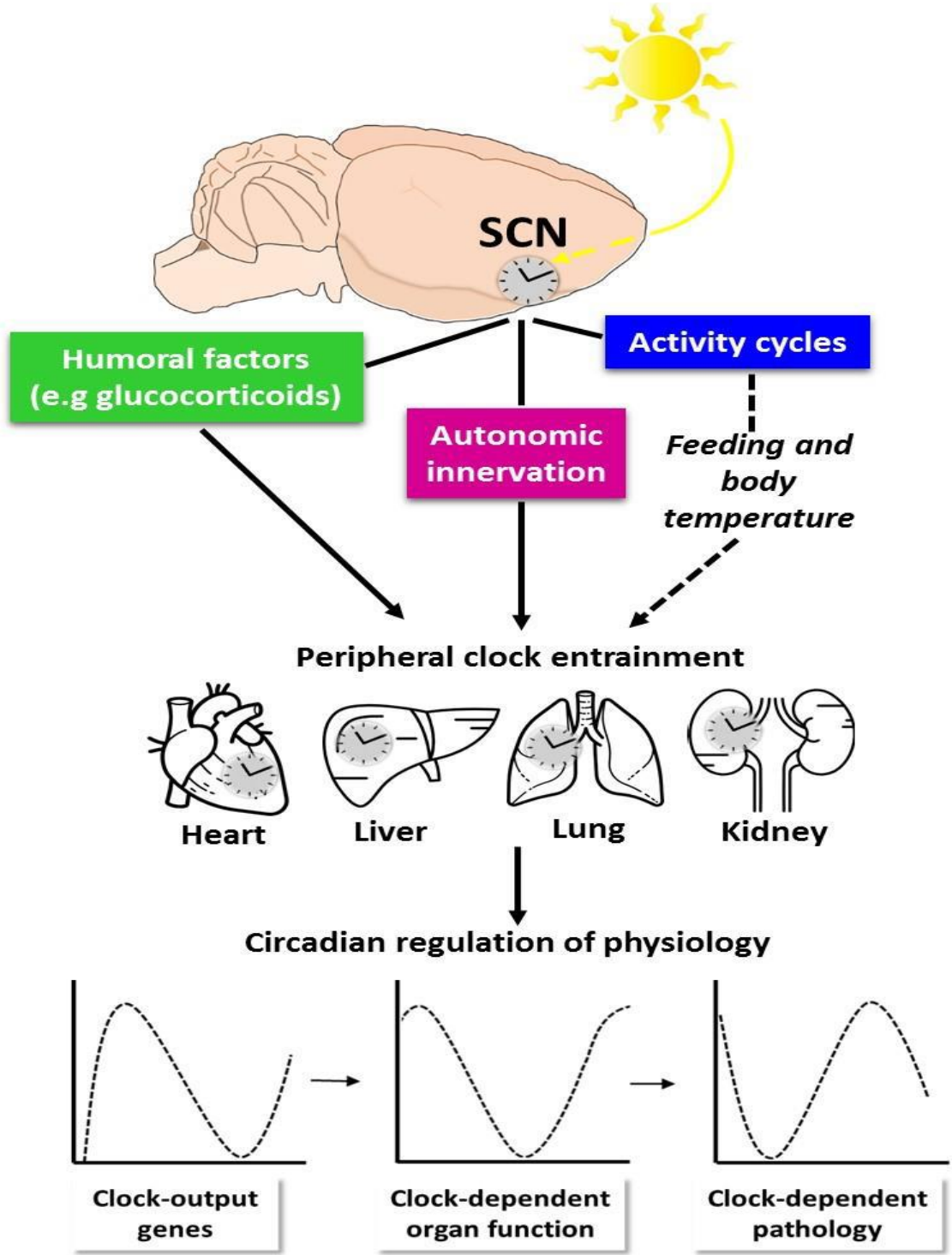
Periferik ritimleri senkronize etmede SCN'nin önemi, SCN-lezyonlu farelerdeki periferik dokular in vitro kalıcı sirkadiyen salınımlar gösterdiğinde ancak zamanla eşzamanlı hale geldiğinde ortaya çıkmıştır (126). SCN ve periferik saatler arasındaki

hierarchy bir ilişki, bu nedenle bir orkestra gibi, iyi organize edilmiş ritmik bir ilişki içindedir.

#### **2.2.4. Sirkadiyen ritmin genel fizyoloji üzerindeki etkisi**

Uyku ve uyanıklık döngüsü, metabolizma, beslenme, bağışıklık tepkileri, kan basıncı, idrar üretimi, detoksifikasyon ve hormon salınımı gibi çoğu fizyolojik fonksiyonların zamansal regülasyona tabi tutulduğu iyi bilinmektedir (127, 128). Dinlenme fazına hazırlanırken anabolik süreçler artar, çekirdek vücut sıcaklığı düşer ve uykuya dalma için melatonin salgılanır. Aksine, glikokortikoid hormon salgısı ve katabolizma, günün aktivitelerine hazırlamak için aktif fazı önceden tahmin ederek artmaktadır. SCN ve karaciğerde bulunan siklik transkriptlerin sadece% 4'ünün her iki dokuda da eşleşme gösterdiği bir araştırma tarafından desteklenmektedir (108). Çevrim transkriptlerinin çoğu, dokuya spesifiktir ve temel organ fonksiyonlarıyla ilişkili; periferik saatlerin doku ihtiyaçlarına uyan belirli bir sirkadiyen programdan büyük ölçüde sorumlu olduğunu gösterir.

Dokulara özgü fonksiyonları sıkı bir şekilde koordine etmek için periferik saatler CCG'lerin ekspresyonunu düzenleyerek doku içerisinde siklik aktivitenin geniş bir dağılımı oluşturmaktadır. Bu, belirli zaman pencerelerinde farklı biyolojik yolların çalışmasını sağlar. Örneğin, karaciğerde enzimlerin antifazik ekspresyonu glikojen sentaz ve glikojen fosforilaz, glikoneogenez ve glikoliz olmak üzere iki kimyasal olarak antagonistik sürecin ayrılmasına izin verir. Buna ek olarak, karaciğer saatinin günlük glikoz alımının beslemeye dayalı ritimlerini dengeleyecek şekilde ritmik glikoz ihracatını düzenlediği bulunmuştur (129). Bu durum, periyodik fizyolojinin düzenlenmesinde periferik saatlerin önemini vurgulayan, homeostazı korumak için periferik karaciğer saati ve SCN arasındaki rastlantıyı (periyodik beslenme ritimleri aracılığıyla) göstermektedir. Bu noktada bir başka örnek, Marche ve ark.'nın çalışmasıdır; pankreatik adacıklardaki saat hedefleyen bir silinmenin insülin sekresyonunu azalttığı ve diyabete yol açtığını göstermiştir (130).



Şekil 2: Sirkadiyen sistem ve fiziolojinin zamansal düzenlenmesi(103).

Genel olarak, sirkadiyum sistemi doku homeostazı sağlar ve bu nedenle zamanla yanlış hizalama optimum organ işlevini tehlikeye atabilir. Bu durum, immün işlev

bozukluğu, metabolik sendrom ve jet lag gibi durumlara da yansiyabilir (131). Sonuçta, periferik saat bağımlı sirkadyen fizyoloji, hastalık duyarlılığında sirkadiyen bir değişikliğe neden olacaktır (Şekil 2). Örneğin, insanlardaki kardiyovasküler olaylar, sabah saatlerinde zirveye çıkmaktadır ve kan basıncındaki, kalp hızındaki ve vazodilatasyonda sirkadiyen dalgalanmalarla bağlantılıdır (132).

### **2.2.5.Sirkadiyen saatin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi**

Depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi birçok psikiyatrik koşullarda ortaya çıkan, en yaygın ve oldukça yıkıcı olan sorunlardan biri, uyku-uyanma döngüsünde bozulma olmasıdır. Bununla birlikte, bu etkilerin sadece bu bozuklukların semptomları olması ya da sebeplere katkıda bulunmalarıyla ilgili geniş tartışmalar var. Depresif bozukluklar çoklu fizyolojik ve psikolojik belirtilerle karakterizedir ve sirkadiyen bozulma, her iki durumla ilgili değişikliklerle kendini gösterir. Sirkadiyen saatin bozulması, uyku-uyanma döngüsünde değişiklikler olarak ortaya çıkabilir (133, 134). Fakat giderek artan kanıtlar, moleküler sirkadiyen saat seviyesinde sirkadiyen bozulmayı göstermektedir (135).

Son bulgular, şiddetli depresif durumların sirkadiyen pacemaker'ın uyku başlangıç zamanlamasını daha geciktirdiğini gösterilmiştir (136). Bunun nedensel bir değişim olup olmadığı halen belirsizdir, ancak vardiyalı çalışanlar genellikle duygudurum bozukluklarına ve depresyon riskine sahiptir (137, 138). Sirkadiyen işlev ile depresyon arasındaki bağlantıların pek çok düzeyde gerçekleşebileceğini düşünmek önemlidir (139).

### **2.2.6.Bipolar bozukluk ile sirkadiyen ritim ile ilişkisi**

Artan kanıt, duygudurum bozukluklarında sirkadyen ritim anormalliklerinin rolünü desteklemektedir (7, 140-150). Etkinlik ritimlerinde azaltılan sirkadiyen genlik BPB'li insanlarda sirkadyen ritimlerin senkronluğunun azaldığını göstermiştir (61, 151, 152). Şu andaki kanıtlar da BD'deki sirkadiyen evrenin değişimini desteklemektedir (153-158). Örneğin, parlak ışık tedavisi major depresyonun tedavisinde sabah uygulamada daha etkili iken, bipolar depresif dönemli kişilere sabahları uygulandığında karma-manik durumları tetikler ancak bu tedavi bipolar depresyon hastalarına gün ortasında uygulandığında etkilidir (158). En etkili tedaviler olarak lityum ve valproik asit (159-162)

çekirdek saat moleküllerinin ekspresyonunu ve sirkadiyen dönemi modüle eder. Ayrıca, GWAS çalışmalarından elde edilen bulgular da dahil olmak üzere, saat molekülleri için genetik polimorfizm BPB ve lityum yanıtılığı ile ilişkilendirilmiştir (3-8). En şiddetli kaygı ve depresyon belirtileri tutarlı bir şekilde sabahları meydana gelir (10-12, 14), sirkadiyen bir bileşen şiddetine işaret eder. CLOCK, sirkadyen ritimlerin düzenlenmesinde yer alan çekirdek bir saat molekülüdür (104, 163). CLOCK için genetik bir polimorfizm, GWAS çalışmaları ile ilişkilendirilmiştir (5-8). CLOCK mutasyonu, kemirgenlerde manik ve depresif benzeri davranışlara neden olur (164, 165). Sirkadiyen ritimler, tek tek hücrelerde bir çekirdek saat genleri kümesi tarafından kontrol edilir ve SCN'den çıkış sinyalleri ile senkronize edilir. Beyin bölgelerindeki saat genlerinin ritmi, gıda kullanılabilirliği (166, 167) veya amigdala, yırtıcı koku (168) gibi çevresel ipuçlarına yanıt olarak, SCN'den bağımsız olarak fazı değiştirebilir.

BPB'li hastaların amigdalasında SST'nin değişen sirkadiyen ritmiyle ilgili kanıt olarak, BOS SST ölçümlerinin sabahları azaldığı ama akşam saatlerinde değişiklik saptanmamıştır. SST'yi de içeren nöropeptidlerin sirkadiyen ruh halinin düzensizleşmesine karıştığını gösteriyor (169, 170). Bu kanıtlara rağmen, duygudurum bozukluğu olanların sirkadyen ritimleri hakkında çok az çalışma mevcuttur ve bu çalışmalar, bireylerde sirkadyen ritimleri karakterize etmek için yeterli zaman çerçevesi üzerinde detaylı sirkadiyen ritim ölçümlerinin eksikliği ve örnek büyüklüğü bakımından sınırlıdır. Duygudurum bozukluğu olanlarda sirkadyen ritimlerin nasıl bozulduğunun ve nöropeptidlerin ve kortizolün ritimlerinin nasıl bir rol oynadığının anlaşılması, önerilen çalışmaların üzerinde duracağı kritik bir bilgi boşluğudur.

### **2.3. Sirkadiyen Ritim İle İlişkili Nöropeptidler**

Sabahları alınan BOS örneklerinde; azalan SST, duygulanım bozukluğu olanlarda rapor edilmiştir ancak aynı kişilerden akşam alınan örneklerde bu durum saptanmamıştır (171). Bu çalışma, duygudurum bozukluklarında SST'nin sirkadiyen regülasyonla ilişki olduğunu göstermiştir. Şiddetli kaygı, BPB'li hastalarda sıklıkla görülebilen belirtilerden biridir (172-174) ve bu durum ise daha şiddetli semptomlar ve/veya daha kötü tedavi yanıtlarıyla ilişkilidir (175, 176). Amigdala ait SST ve NPY nöronları kaygı modülasyonunda elzemdir (14-16).



SST eksikliği olan fareler, kaygı benzeri davranışların yanı sıra davranışsal, nöroendokrin ve moleküler anormalliklerin anksiyete ve depresyonlu bireylerde görülen özelliklere benzer şekilde arttığını ortaya koymaktadır (19). SST ve NPY'deki değişiklik, fare amigdalasında artmış anksiyete dönemleri ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (16). Amigdala ait SST, bundan dolayı, sabah daha şiddetli semptomlara neden olan sirkadiyen anormalliklerle ilişkilendirilebilir (10-13, 16).

Artan kanıtlar, SCN'de ritimlerin düzenlenmesinde SST'nin rolünü de desteklemektedir. SST, kemirgen SCN'de sabit karanlıkta ritmik olarak eksprese edildi ve bu ifadenin moleküler saat tarafından kontrol edildiğini ve ışık ile kontrol edilmediğini gösterdi (177, 178).

SST, bu bölgedeki VIP ve AVP nöronlarına sinapslanan SCN nöronlarının bir alt popülasyonu ile ifade edilir (141). Bu iki nöron, sirkadiyen senkron ve SCN çıktı sinyallerinin düzenlenmesinde kritik olarak yer alan iki nöronal popülasyondur (22-26, 122). SST'nin SCN'de VIP ritimlerini inhibe ettiği gösterilmiş ve SCN'de in vivo SST tükenmesi, lokomotor aktivitede 51 dakikalık ilerlemelere yol açmıştır. SCN dilimlerindeki benzer şekilde tükenme, nöronal atış ritimlerinin faz ilerlemelerine neden olur (21). Dahası, SST'nin in vitro olarak SCN'ye uygulanması, ışık pulseslerinin faz ilerlemesi ve faz gecikme etkilerini yansıtarak sirkadiyen zamanlı verilen uygulama süresine bağlı olarak nöronal atış ritimlerinin faz ilerlemelerine veya faz gecikmelerine neden olur (179).

SCN'de bol miktarda ifade edilen SST reseptörü 5 (SSTR5) için bir genetik polimorfizm BPB ile ilişkilendirilmiştir (180). İki molekül için genetik polimorfizmler SST ekspresyonunu düzenlediğini önermiştir (181, 182). BPB'deki çoklu beyin bölgelerinde azalmış nöropeptidlerin kanıtlarına ve bunların anksiyete ve sirkadiyen ritimlere olan ilişkisine, nöropeptit ekspresyonuna ve bunların duygudurum bozukluğu olan bireylerde sirkadyen ritimlerle ilişkisine dair kanıtlara rağmen, incelenmemiştir. Buna ek olarak, parlak ışık tedavisinin, uygun sirkadiyen zamanlarda (158) uygulandığında duygudurum belirtilerini iyileştirdiği gösterilmiştir ve duygudurum belirtileri için kurulan bir terapi olan EKT, sirkadiyen sistemi da etkileyebilmektedir. Örneğin, kemirgenlerde EKT tedavisinin, lokomotor aktiviteyi ve vücut ısısı ritimlerini değiştirdiği ve ana saati (SCN) etkilemeden sirkadiyen genliğini arttırdığı gösterilmiştir

(183-185). Ayrıca, tedaviye dirençli depresyonlu hastalarda EKT tedavisinin, remisyona giren kişilerde sirkadyen ritmi etkilediği gösterilmiştir (186), EKT'nin terapötik etkilerinin kısmen sirkadyen sisteminin düzenlenmesi yoluyla olduğunu düşündürmektedir. İnsan klinik çalışmalarımızdan edindiğimiz veriler, duygudurum bozukluklarında sirkadyen ritim bozukluklarında nöropeptitlerin rolünün anlaşılmasını ve ayrıca bu sistemlerde EKT ve parlak ışık terapisinin etkilerine katkıda bulunması beklenmektedir.



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Deseni**

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran bipolar bozukluk ötimik dönem hastalarını, sağlıklı kontroller arasında sirkadiyen nöropeptidleri olarak bilinen kortizol, AVP, VIP, NPY, SST düzeylerini karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 08.05.2017/190 karar numarası ile onay alınmıştır.

#### **3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri**

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2014 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre Gaziantep'in toplam nüfusu 1 974 244'dür (182). Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve Bipolar bozukluk tanısı alan hastalar alınmıştır.

#### **3.3. Araştırmanın Evreni**

Şubat 2017 ile Haziran 2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, DSM-V' e göre Bipolar Bozukluk tanısı alan, araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 39 Bipolar bozukluk (ötimik dönem) hastası ve 38 sağlıklı gönüllü kontrol araştırmaya alınmıştır. 1 Bipolar bozukluk hastası eşlik eden madde kullanım bozukluğu olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### **3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri**

*Araştırmaya dahil etme kriterleri*

1. Bipolar Bozukluk ötimik dönem tanısı alma
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olma
3. 18-65 yaş aralığında olma
4. En az okuryazar olma

#### *Araştırmaya almama kriterleri*

1. Çalışmaya katılmak istememe
2. Hastada ek psikiyatrik hastalıkların olması (Şizofreni, Obesesif Kompusif bozukluk, zeka geriliği)
3. Ek kronik fiziksel bir hastalık olması ( DM, HT, kanser, hipotiroidi, epilepsi vb. )

### **3.5. Araştırmanın Yürütülmesi ve Yöntem**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na Şubat 2017 ile Haziran 2017 tarihleri arasında ayaktan başvuran bipolar bozukluk tanısı almış hastalar içerisinde araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 39 bipolar bozukluk ötimik dönem hasta grubu ve 38 sağlıklı gönüllü kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Hastaların tıbbi kayıtları incelendi; yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar gibi bilgileri not edildi. Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri; 12 saatlik açlık dönemini takiben sabah saatinde oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesi alkollü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyondan sonra alındı. SST, VIP, NPY, AVP ve Kortizol parametrelerini çalışmak üzere antikoagülsüz tüplere 6 mL olarak alınan kanlar, 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlarına ayrılıp -80 °C' de saklandı. Serum örneklerinde SST, VIP, NPY, AVP ve Kortizol düzeyleri immunokimyasal yöntemlerle (ELISA) ölçüldü. Spektrofotometrik ölçümler, ELISA okuyucu (Biotek Instruments, ABD) ile Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Hasta ve kontrollerin nöropeptid markerlerinin sonuçları standart grafik yardımıyla hesaplandı.

### **3.6. Veri Toplama Araçları**

#### **3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu**

Hastanın sosyodemografik verileri, ne kadar süredir hastalık öyküsünün olduğu, hikayesi, özgeçmişi, mental durum muayenesi, DSM-5 ölçütlerine göre tanılarını içermektedir. Yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, öğrenim durumu gibi sosyodemografik veriler ile daha önce hastanede yatış öyküsü, hastalık süresi, kullanılan tedavi ve ek ilaçlar, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalık varlığı gibi klinik veriler kaydedildi (Bkz Ek1).

#### **3.6.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)**

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI), her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (85). Hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmelerin genel olarak değerlendirildiği 3 itemli bir ölçektir. Yarı yapılandırılmış bir ölçek olup görüşme sırasında doldurulur. İlk iki item (hastalığın şiddeti ve genel düzelmeye) yedili, son item (etkinlik endeksi) ise dördümlü likert tipindedir. Görüşmeci, hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmelerin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir; 1- normal, hasta değil, 2- sınırdaki hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta. Genel düzelmeye; 1- çok düzeldi, 2- oldukça düzeldi, 3- biraz düzeldi, 4- hiç değişiklik yok, 5- biraz kötüleşti, 6- oldukça kötüleşti, 7- Çok kötüleşti. Yan etki şiddeti sadece ilaç etkisi göz önüne alınarak değerlendirilir. Yan etkiyi ifade eden seçenek işaretlenir: 1- Hiç yok, 2- Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor, 3- Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor, 4- Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor. (Bkz Ek 2).

#### **3.6.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği**

Bu ölçek 11 maddeden oluşmakta ve her biri 5 aşamalı belirti şiddeti içermektedir. Ölçekteki maddeler, BPB'un manik dönemindeki tanımlanmış çekirdek belirtileri (hafiften ağıra doğru derecelendirecek biçimde) kapsamaktadır. Ölçeğin doldurulması, hastayla son 48 saatlik süre dilimi içindeki durumu esas alınarak yapılan görüşmeye ve

görüşme sırasındaki gözlemlere dayanarak yapılır. İki bağımsız görüşmecinin toplam puanlar arasındaki doğrusal bağıntı katsayısı 0,93 ve her bir madde puanları arasındaki doğrusal bağıntı kat sayılarının 0,66–0,92 arasında değiştiği bulunmuştur. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında içtutarlık katsayısı %79 olarak, çalışmacıların ölçek maddeleri arasındaki fikir birliği % 63,3-% 95,5, kapa değerleri 0,114-0,849 arasında bulunmuştur (187, 188). (Bkz Ek 3).

#### **3.6.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği**

Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilen Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), hastada depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçer. Görüşmeci tarafından uygulanır. 17 maddeden oluşur. HAM-D ölçeğinde maddeler 0-4 ve 0-2 arasında işaretlenmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe formunun güvenilirliği, içtutarlılık çalışmasında Cronbach alfa değerleri 0,75, Sperman Brown güvenilirlik katsayısı 0,76'dır. Değerlendiriciler arası güvenilirlik katsayısı 0,86 ile 0,98 değerleri arasındadır (189, 190). (Bkz Ek 4).

#### **3.6.5. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi**

Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) son bir ay içerisindeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun tipi ve şiddeti konusunda bilgi sağlayan, uyku niteliğini belirlemeye yarayan bir ölçektir. Buysse ve ark. tarafından 1989 yılında geliştirilmiştir. Ölçekte bulunan 24 sorudan 19'u öz bildirim sorusudur. Kalan 5 soru ise kişinin varsa yatak partnerine veya oda arkadaşına tarafından doldurulmaktadır. Bu sorular klinik değerlendirme için kullanılır ve puanlamaya katılmaz. 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 bileşen değerlendirilmektedir. Her bir bileşen 0 (hiç sıkıntı olmaması)-3(ciddi sıkıntı) puan arasında değerlendirilir. Yedi bileşenin toplam puanı ise toplam PUKİ puanını vermektedir. Her bir alt boyutun puanı 0 ile 3 arasında, toplam PUKİ puanı ise 0-21 arasında değişmektedir. Ölçeğin Türkçe

geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, bileşen-toplam puan korelasyon katsayıları 0,22-0,77, test-yeniden test güvenilirliği ise 0,93-0,98 olarak bulunmuştur. (Bkz Ek 5).

### **3.7. İstatistiksel Yöntem**

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Student T testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki kare testi ile test edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon katsayısı ile test edildi. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 39 bipolar bozukluk ötimik dönem hastası ve 38 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubunun 20'si (%51,3) erkek, 19'i (%48,7) kadın iken kontrol grubunun 18'i (%47,4) erkek, 20'si (%52,6) kadındı. Hasta grubunda yaş ortalaması  $33,85 \pm 9,56$  iken, kontrol grubunda  $32,24 \pm 7,96$ ' idi. Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları kontrol grubu ile yaş, cinsiyet açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. ( $p > 0,05$ ), ( Tablo 1 ).

**Tablo 1:** İki uçlu bozukluk ötimik dönem hastaları ile kontrol grubunun yaş, cinsiyet açısından karşılaştırılması.

Değişken adı	Remisyonda bipolar(n=39)	Kontrol(n=38)	P
Yaş*	$33,85 \pm 9,56$	$32,24 \pm 7,96$	0,425
cinsiyet† erkek	20(51,3)	18(47,4)	0,731
kadın	19(48,7)	20(52,6)	

\*ort± st.sapma †n(%) \*\* $p < 0,05$

Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ile kontrol grubu medeni durum açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).



Hasta grubu ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 2’ da gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

		Kontrol Grubu (N=38)		Bipolar Bozukluk Ötimik Dönem (N=39)		P değeri
		sayı	%	sayı	%	
Medeni	Bekar	16	42,1%	13	33,3%	0,054
	Evli	22	57,9%	22	56,4%	
	Bosanmis+Dul	0	0,0%	4	10,3%	
Eğitim	Okur Yazar	1	2,6%	1	2,6%	<b>0,006*</b>
	İlkokul Mezunu	1	2,6%	9	23,1%	
	Ortaokul Mezunu	1	2,6%	5	12,8%	
	Lise Mezunu	7	18,4%	9	23,1%	
	Üniversite Mezunu	28	73,7%	15	38,5%	

Hastaların klinik özellikleri Tablo 3 de gösterilmiştir. BPB'li hastalarda PUKİ skorları kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.001)

**Tablo 3:** Hastaların klinik özellikleri

<b>Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları (n:39)</b>	
<b>Hastalık başlangıç yaşı</b> (ortalama±ss)	25.26±6.07
<b>Hastalık Süresi (yıl)</b> (ortalama±ss)	7.84±6.67
<b>Geçirilmiş manik dönem sayısı</b> (ortalama±ss)	2.28±1.05
<b>Geçirilmiş depresif dönem sayısı</b> (ortalama±ss)	1.79±2.3
<b>KGI Skoru</b> (ortalama±ss)	1.57±1.21
<b>YMDÖ Skoru</b> (ortalama±ss)	1.46±1.33
<b>HAMD Skoru</b> (ortalama±ss)	3.82±2.23
<b>PUKİ Skoru</b> (ortalama±ss)	5.05±2.76

KGI: Klinik Global İzlenim, YMDÖ:Young Mani Değerlendirme Ölçeği, HAMD: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

#### 4.1. SST, VIP, NPY, AVP ve Kortizol değerleri

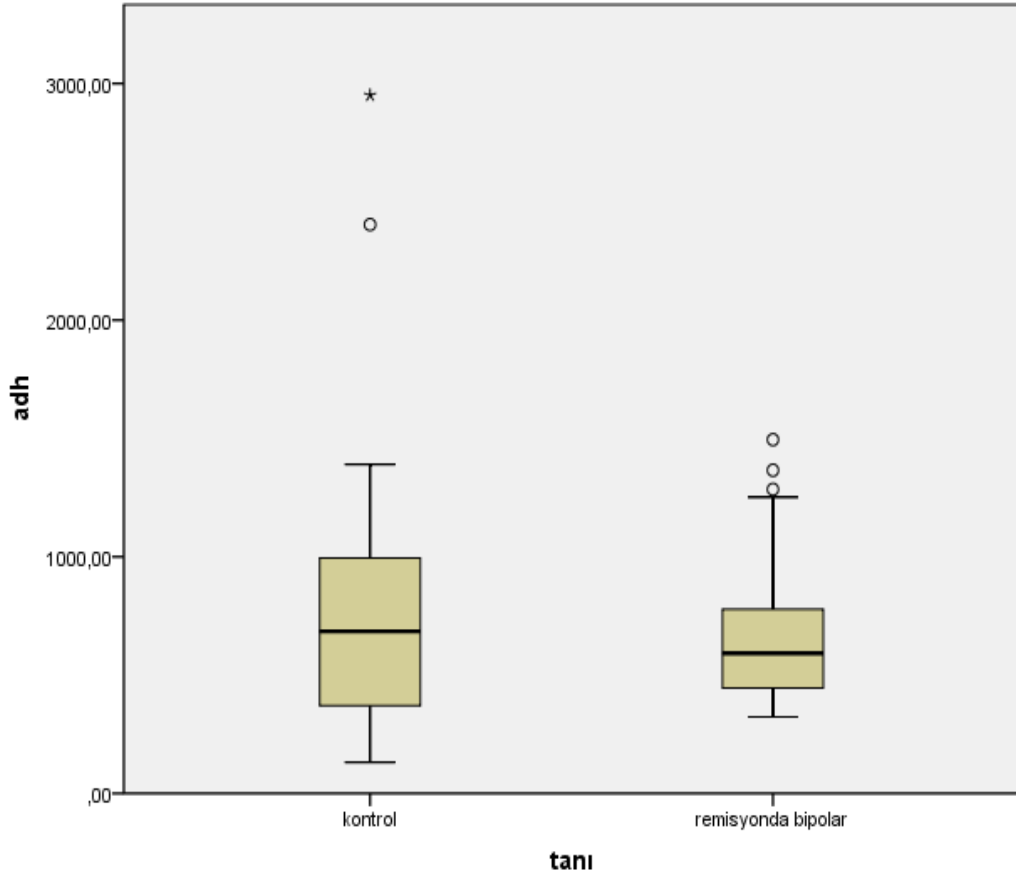
Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ve kontrol grubu SST, VIP, NPY, APV ve Kortizol değerleri açısından karşılaştırıldığında SST, VIP, NPY ve Kortizol değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.015$  ve  $p=0.001$ ), ADH değeri her iki grup içinde istatistiki anlamlılık saptanmamıştır. ( $p=0.772$ ) (Tablo 4)

**Tablo 4:** SST, VIP, NPY, APV ve Kortizol değerleri (ng/ml)

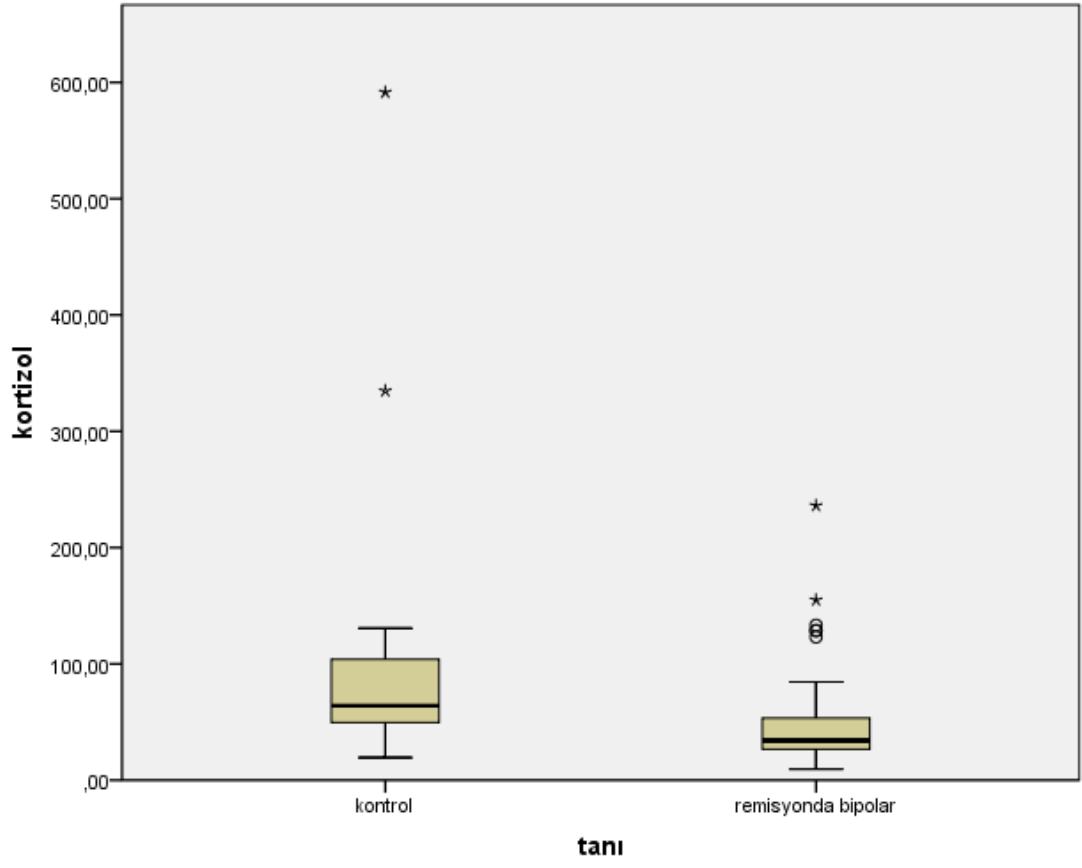
Değişkenler	Kontrol (N=38 )	Bipolar Ötimik Dönem (N=39)	Bozukluk P
APV	791,09 ± 581,84	670,16 ± 310,39	0,772
Kortizol	92,73 ± 97,95	52,92 ± 47,75	<b>0,001*</b>
NPY	824,31 ± 472,54	447,11 ± 331,4	<b>0,001*</b>
SST	93,32 ± 91,93	74,34 ± 62,22	<b>0,015*</b>
VIP	537,12 ± 437,58	328,46 ± 289,4	<b>0,001*</b>

Çalışmamızda hastalar mevcut tedavilerine devam etmekteydiler ve kullanılan ilaçlar tipik antipsikotikler, atipik antipsikotikler, duygudurum düzenleyiciler ve bunların kombinasyonu şeklinde sınıflandırıldığında sirkadiyen ritim nöropeptidleri açısından herhangi bir fark bulunmamıştır ( $p>0.005$ ).

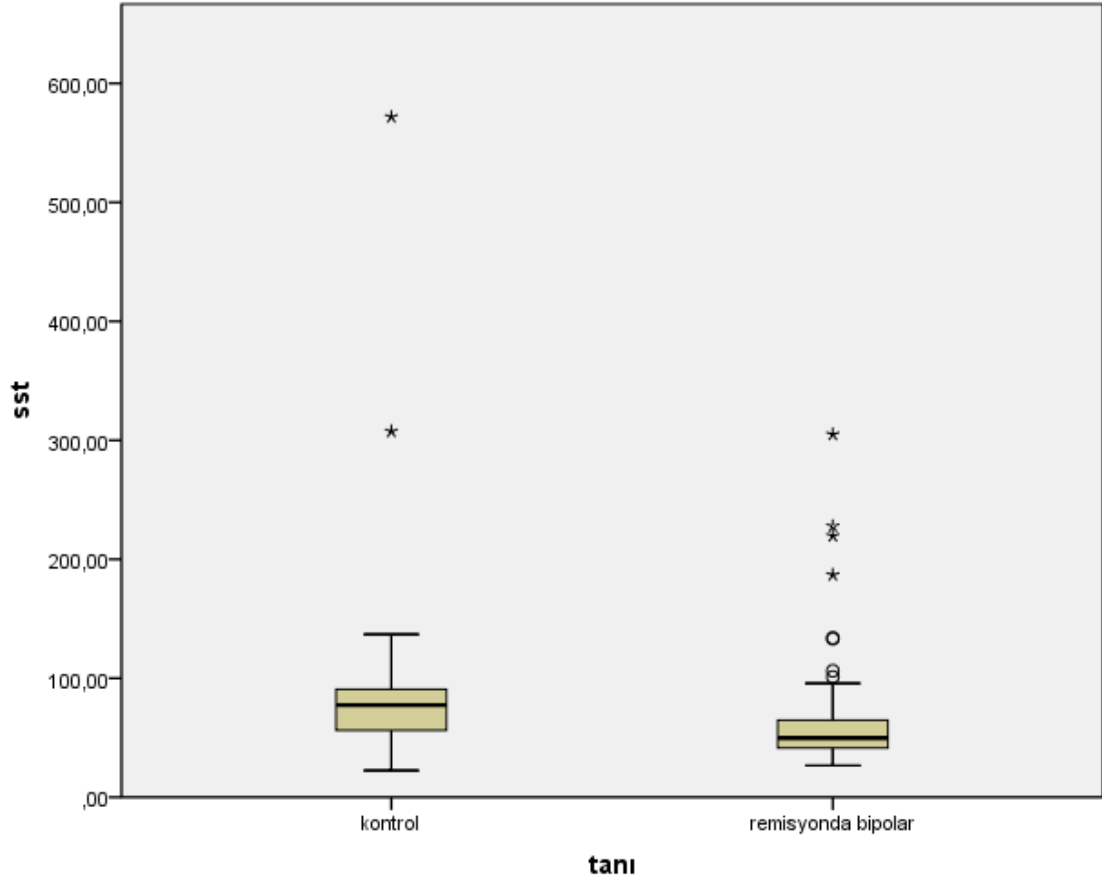
Yapılan korelasyon analizinde hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, hastalık süresi, yatış sayısı, kullandığı ilaçlar, ile SST, VIP, NPY, APV ve Kortizol değerleri değerleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Hastalara uygulanan KGI ve YMDÖ, HAMD skorları ile SST, VIP, NPY, APV ve Kortizol değerleri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.



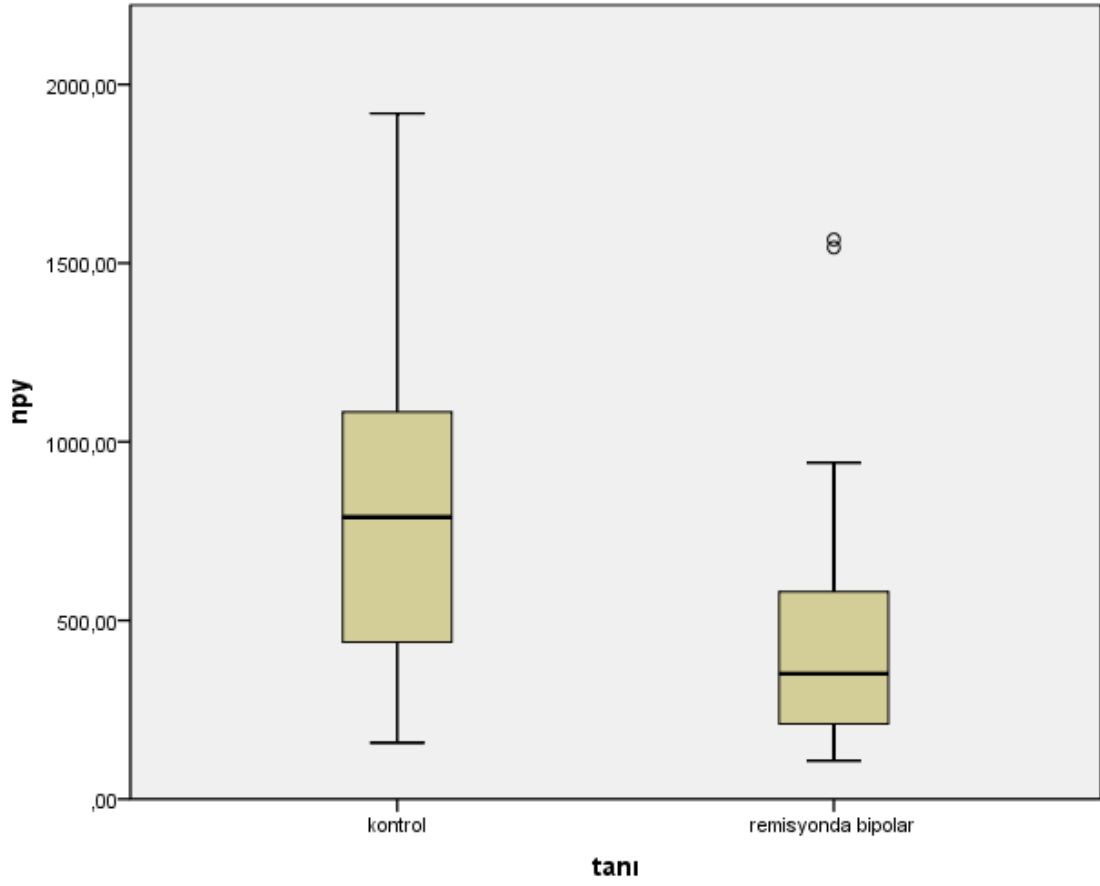
**Şekil 3:** Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ve kontrol grubunun APV düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması. (ng/ml)



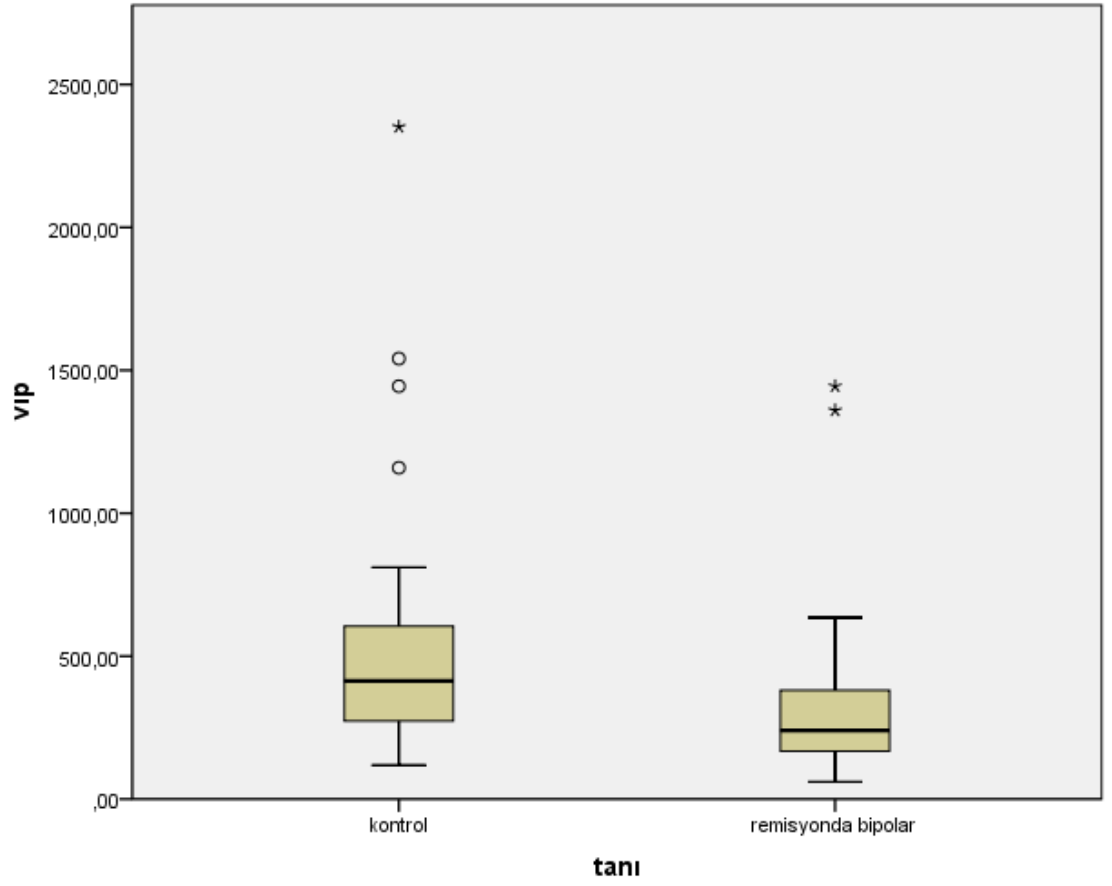
**Şekil 4:** Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ve kontrol grubunun kortizol düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması. (ng/ml)



**Şekil 5:** Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ve kontrol grubunun SST düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması. (ng/ml)



**Şekil 6:**Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ve kontrol grubunun NPY düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması. (ng/ml)



**Şekil 7:** Bipolar bozukluk ötimik dönem hastaları ve kontrol grubunun VIP düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması. (ng/ml)



Ayrıca hastalık öyküsü ile ilgili; geçirilmiş manik dönem sayısı ile geçirilmiş depresif dönem ile SST, VIP, NPY, APV ve Kortizol değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hastaların APV düzeyleri ile SST, VIP ve Kortizol arasında pozitif yönde güçlü şiddette doğrusal bir ilişki gözlemlendi (sırasıyla SST ile  $r=0.574$ ,  $p=0.001$ , VIP ile  $r=0.638$ ,  $p=0.001$ , kortizol ile  $r=0.470$ ,  $p=0.001$ ). Kortizol düzeyleri ile SST, VIP arasında pozitif yönde güçlü şiddette doğrusal bir ilişki gözlemlendi (sırasıyla SST ile  $r=0.851$ ,  $p=0.001$ , VIP ile  $r=0.708$ ,  $p=0.001$ ). SST ile VIP düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü şiddette doğrusal bir ilişki gözlemlendi ( $r=0.777$ ,  $p=0.001$ ). NPY ile diğer nöropeptidler (SST, VIP, APV ve Kortizol) değerleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi.

## 5. TARTIŞMA

Araştırmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran Bipolar Bozukluk (ötimik dönem) hastaları ile sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özellikleri, SST, VIP, NPY, AVP ve Kortizol düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu araştırma Bipolar bozukluk (ötimik dönem) hastalarının sirkadiyen ritim ve ilişkili nöropeptid düzeyleri ile ilgili bilgiler literatürde kısıtlı olması sebebiyle yapılmıştır. Elde edilen veriler güncel bilgiler ışığında tartışılmıştır.

Yapılan incelemede BPB'li grup ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, medeni durum ile ilgili sosyodemografik özellikleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Bu da araştırmada iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda karıştırıcı etkenleri olabildiğinde azaltmak açısından olumlu bir özellik olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda bipolar bozukluk ötimik dönem hastalarında SST, VIP, NPY ve Kortizol düzeylerini kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk. AVP değeri BPB'li gruplarda daha düşük olmakla beraber istatistiki bir anlamlılık saptamadık. Hastaların AVP düzeyleri ile SST, VIP ve Kortizol arasında pozitif yönde güçlü şiddette doğrusal bir ilişki gözledik. Kortizol düzeyleri ile SST, VIP arasında ve bununla birlikte SST ile VIP düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü şiddette doğrusal bir ilişki gözledik. NPY ile diğer nöropeptidler (SST, VIP, AVP ve Kortizol) değerleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi.

Artan kanıtlar, duygudurum bozukluklarında sirkadyen ritim anormalliklerinin rolünü desteklemektedir (7, 140-150). Çalışmalar, BPB'li hastalarda sirkadyen ritmin senkronluğunun azaldığını göstermiştir (61, 151, 152). Şu andaki kanıtlar da BD'deki sirkadiyen evrenin değişimini desteklemektedir (153-158). Örneğin, parlak ışık tedavisi major depresyonun tedavisinde sabah uygulamada daha etkili iken, bipolar depresif dönemli kişilere sabahları uygulandığında karma-manik durumları tetikler ancak bu tedavi bipolar depresyon hastalarına gün ortasında uygulandığında etkilidir (158). En etkili tedaviler olarak lityum ve valproik asit (159-162) çekirdek saat moleküllerinin ekspresyonunu ve sirkadiyen dönemi modüle eder. Ayrıca, GWAS çalışmalarından elde

edilen bulgular da dahil olmak üzere, saat molekülleri için genetik polimorfizm BPB ve lityum yanıtılılığı ile ilişkilendirilmiştir (3-8). En şiddetli kaygı ve depresyon belirtileri tutarlı bir şekilde sabahları meydana gelir (10-12, 14), sirkadiyen bir bileşen şiddetine işaret eder. CLOCK, sirkadyen ritimlerin düzenlenmesinde yer alan çekirdek bir saat molekülüdür (104, 163). CLOCK için genetik bir polimorfizm, GWAS çalışmaları ile ilişkilendirilmiştir (5-8). CLOCK mutasyonu, kemirgenlerde manik ve depresif benzeri davranışlara neden olur (164, 165). Sirkadiyen ritimler, tek tek hücrelerde bir çekirdek saat genleri kümesi tarafından kontrol edilir ve SCN'den çıkış sinyalleri ile senkronize edilir. Beyin bölgelerindeki saat genlerinin ritmi, gıda kullanılabilirliği (166, 167) veya amigdala, yırtıcı koku (168) gibi çevresel ipuçlarına yanıt olarak, SCN'den bağımsız olarak fazı değiştirebilir.

BPB'li hastaların amigdalasında SST'nin değişen sirkadiyen ritmiyle ilgili kanıt olarak, BOS SST ölçümlerinin sabahları azaldığı ama akşam saatlerinde değişiklik saptanmamıştır. SST'yi de içeren nöropeptidlerin sirkadiyen ruh halinin düzensizleşmesine karıştığını gösteriyor (169, 170). Bu kanıtlara rağmen, duygudurum bozukluğu olanların sirkadyen ritimleri hakkında çok az çalışma mevcuttur ve bu çalışmalar, bireylerde sirkadiyen ritimleri karakterize etmek için yeterli zaman çerçevesi üzerinde detaylı sirkadiyen ritim ölçümlerinin eksikliği ve örnek büyüklüğü bakımından sınırlıdır. Duygudurum bozukluğu olanlarda sirkadyen ritimlerin nasıl bozulduğunun ve nöropeptidlerin ve kortizolün ritimlerinin nasıl bir rol oynadığının anlaşılması, önerilen çalışmaların üzerinde duracağı kritik bir bilgi boşluğudur.

Harry ve arkadaşları, fareler üzerinde yapmış olduğu bir araştırmada amigdala ait SST ve NPY nöronlarının kaygı modülasyonunda elzem olduğunu göstermiştir (14-16, 170). SST eksikliği olan fareler kaygı benzeri davranışların yanı sıra davranışsal, nöroendokrin ve moleküler anormalliklerin anksiyete ve depresyonlu bireylerde görülen özelliklere benzer şekilde arttığını ortaya koymaktadır (19). Dahası, fare amigdalası üzerinde yapılan çalışmada, SST ve NPY'nin artmış anksiyete dönemleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (16). Bundan dolayı, amigdala ait SST'nin sabah vaktinde değişimi, daha kötü semptom şiddetine katkıda bulunan sirkadiyen anormalliklerle ilişkilendirilebilir (10-13, 16).

Artan kanıtlar, SST'nin SCN'de ritim düzenlenmesindeki rolünü de desteklemektedir. SST, kemirgen SCN'de sabit karanlıkta ritmik olarak eksprese edildiği ve bu ifadenin

moleküler saat tarafından kontrol edildiğini ve ışık uyarısı ile kontrol edilmediğini gösterdi (177, 178). Dahası SST, bu bölgedeki VIP ve AVP nöronlarına sinapslanan SCN nöronlarının bir alt popülasyonu ile ifade edilir (141), Bu iki nöropeptidin sirkadiyen senkron ve SCN çıktı sinyallerinin düzenlenmesinde kritik olarak yer alan iki nöronal popülasyon olduğu ifade edilir (22-26, 122).

SST'nin SCN'de VIP ritimlerini inhibe ettiği gösterilmiş ve SCN'de in vivo SST tükenmesi, lokomotor aktivitede 51 dakikalık ilerlemelere yol açmıştır. SCN dilimindeki benzer şekilde tükenme, nöronal atış ritimlerinin faz ilerlemelerine neden olur (21). Dahası, SST'nin in vitro olarak SCN'ye uygulanması, ışık pulseslerinin faz ilerlemesi ve faz gecikme etkilerini yansıtarak sirkadiyen zamanlı verilen uygulama süresine bağlı olarak nöronal atış ritimlerinin faz ilerlemelerine veya faz gecikmelerine neden olur (179). SCN'de bol miktarda ifade edilen SST reseptörü 5 (SSTR5) için bir genetik polimorfizm BD ile ilişkilendirilmiştir (180). İki molekül için genetik polimorfizmler SST ekspresyonunu düzenlediğini önermiştir (181, 182).

BD'deki çoklu beyin bölgelerinde azalmış nöropeptidlerin kanıtlarına ve bunların anksiyete ve sirkadyen ritimlere olan ilişkisine, nöropeptit ekspresyonuna ve bunların duygudurum bozukluğu olan bireylerde sirkadyen ritimlerle ilişkisine dair kanıtlara rağmen, incelenmemiştir. Çalışmamızın kısıtlı yanı sıra değerlendirilen hastaların hepsi önceden psikotrop ilaç kullanmaktaydı. Psikotrop kullanımı olmayan hasta grubu oluşturulamadı. Bu nedenle hormonlar üzerine ilaç etkisini önlemek mümkün olmadı. Serum vazopressin seviyeleri için alınan örnekler aynı zaman diliminde (sabah 08.00-09.00 arasında) olmasına, tüm örneklerin eşit şartlarda saklanmasına ve aynı zamanda aynı laboratuvarında çalışılmış olmasına rağmen periferik vazopressin seviyelerini etkileyen kan basıncı instabilitesi, hipovolemi, hiponatremi, hiperosmolalite ve diğer serum PEP aktivitesi (9) gibi değişkenlerin göz önüne alınmamış olması bu çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bipolar Bozukluk ötimik dönem hastalarında sabah kortizol, NPY, SST, VIP düzeylerinde kontrollere kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir.
2. Bipolar Bozukluk ötimik dönem hastalarında AVP düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunsa da aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
3. Bipolar Bozukluk ötimik dönem hastalarında, klinik olarak ortaya çıkan davranış ve uyku bozuklukları düşük kortizol, NPY, SST, VIP, AVP düzeyleri ile ilişkili olabilir.
4. Kortizol, NPY, SST, VIP, AVP'nin santral sinir sistemindeki etkisinin araştırılmasına yönelik prelinik ve tranlasyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. Bipolar Bozukluk hastalarında sirkadiyen ritme yönelik; kortizol, NPY, SST, VIP, AVP düzeylerinin araştırılmasına yönelik geniş hasta grupları ile yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Çalışmamız yeni tedavilere yol gösterici ve hastalığın etyolojisini daha iyi anlamaya olanak verme ve ufuk açma açısından önemli olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Angst J, Ernst C. Current concepts of the classification of affective disorders. *International clinical psychopharmacology*. 1993;8(4):211-216.
2. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*: Oxford University Press; 2007.
3. Rybakowski JK. Factors associated with lithium efficacy in bipolar disorder. *Harvard review of psychiatry*. 2014;22(6):353-357.
4. McCarthy MJ, Welsh DK. Cellular circadian clocks in mood disorders. *Journal of biological rhythms*. 2012;27(5):339-352.
5. Pandey A, Davis N, White B, Pajewski N, Savitz J, Drevets W, et al. Epistasis network centrality analysis yields pathway replication across two GWAS cohorts for bipolar disorder. *Translational psychiatry*. 2012;2(8):e154.
6. McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Welsh DK. A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. *PLoS One*. 2012;7(2):e32091.
7. Soria V, Martínez-Amorós È, Escaramís G, Valero J, Pérez-Egea R, García C, et al. 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*. 2010;35(6):1279-1289.

8. Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Chowdari KV, McClain L, Prasad K, et al. Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar disorders*. 2009;11(7):701-710.
9. De Winter RF, van Hemert AM, DeRijk RH, Zwinderman KH, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM, et al. Anxious-retarded depression: relation with plasma vasopressin and cortisol. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(1):140.
10. Wirz-Justice A. Diurnal variation of depressive symptoms. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2008;10(3):337.
11. Murray G. Diurnal mood variation in depression: A signal of disturbed circadian function? *J. Affect. Disord*. 2007;102(1):47-53.
12. Murray G. Major depressive disorder: afternoon and evening. 2008.
13. Murray G, Allen NB, Trinder J. Mood and the circadian system: Investigation of a circadian component in positive affect. *Chronobiology international*. 2002;19(6):1151-1169.
14. Yeung M, Treit D. The anxiolytic effects of somatostatin following intra-septal and intra-amygdalar microinfusions are reversed by the selective sst2 antagonist PRL2903. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;101(1):88-92.
15. Yeung M, Engin E, Treit D. Anxiolytic-like effects of somatostatin isoforms SST 14 and SST 28 in two animal models (*Rattus norvegicus*) after intra-amygdalar and intra-septal microinfusions. *Psychopharmacology*. 2011;216(4):557-567.
16. Albrecht A, Thiere M, Bergado-Acosta JR, Poranzke J, Müller B, Stork O. Circadian modulation of anxiety: a role for somatostatin in the amygdala. *PloS one*. 2013;8(12):e84668.

17. Engin E, Stellbrink J, Treit D, Dickson C. Anxiolytic and antidepressant effects of intracerebroventricularly administered somatostatin: behavioral and neurophysiological evidence. *Neuroscience*. 2008;157(3):666-676.
18. Engin E, Treit D. Anxiolytic and antidepressant actions of somatostatin: the role of sst2 and sst3 receptors. *Psychopharmacology*. 2009;206(2):281-289.
19. Lin L, Sibille E. Somatostatin, neuronal vulnerability and behavioral emotionality. *Molecular psychiatry*. 2015;20(3):377-387.
20. Daikoku S, Hisano S, Kagotani Y. Neuronal associations in the rat suprachiasmatic nucleus demonstrated by immunoelectron microscopy. *Journal of Comparative Neurology*. 1992;325(4):559-571.
21. Fukuhara C, Nishiwaki T, Cagampang FR, Inouye S-IT. Emergence of VIP rhythmicity following somatostatin depletion in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain research*. 1994;645(1):343-346.
22. Fan J, Zeng H, Olson DP, Huber KM, Gibson JR, Takahashi JS. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-expressing neurons in the suprachiasmatic nucleus provide sparse GABAergic outputs to local neurons with circadian regulation occurring distal to the opening of postsynaptic GABAA ionotropic receptors. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(5):1905-1920.
23. Pantazopoulos H, Dolatshad H, Davis FC. Chronic stimulation of the hypothalamic vasoactive intestinal peptide receptor lengthens circadian period in mice and hamsters. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010;299(1):R379-R385.
24. Scarbrough K, Turek FW. Quantitative differences in the circadian rhythm of locomotor activity and vasopressin and vasoactive intestinal peptide gene expression in



the suprachiasmatic nucleus of tau mutant compared to wildtype hamsters. *Brain research*. 1996;736(1):251-259.

25. Maywood ES, Reddy AB, Wong GK, O'Neill JS, O'Brien JA, McMahon DG, et al. Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling. *Current Biology*. 2006;16(6):599-605.

26. Maywood ES, Chesham JE, O'Brien JA, Hastings MH. A diversity of paracrine signals sustains molecular circadian cycling in suprachiasmatic nucleus circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(34):14306-14311.

27. Yan L. Structural and functional changes in the suprachiasmatic nucleus following chronic circadian rhythm perturbation. *Neuroscience*. 2011;183:99-107.

28. Li J-D, Burton KJ, Zhang C, Hu S-B, Zhou Q-Y. Vasopressin receptor V1a regulates circadian rhythms of locomotor activity and expression of clock-controlled genes in the suprachiasmatic nuclei. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2009;296(3):R824-R830.

29. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2000;48(6):445-457.

30. Demirel A, Demirel ÖF, Kadak MT, Duran A. Neurocognitive Deficits in Euthymic Bipolar Patients. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler-Current Approaches in Psychiatry*. 2012;4(3):381-395.

31. Skeppar P, Adolfsson R. Bipolar II and the bipolar spectrum. *Nordic journal of psychiatry*. 2006;60(1):7-26.

32. Kaplan H. Kaplan & Sadock klinik psikiyatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004:243-244.

33. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J. Affect. Disord.* 1998;50(2):143-151.
34. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet.* 2013;381(9878):1654-1662.
35. Kerner B. Genetics of bipolar disorder. The application of clinical genetics. 2014;7:33.
36. Nurnberger JI, Koller DL, Jung J, Edenberg HJ, Foroud T, Guella I, et al. Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. *JAMA psychiatry.* 2014;71(6):657-664.
37. Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Frontiers in psychiatry.* 2014;5.
38. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet.* 2016;387(10027):1561-1572.
39. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'Anna M, Malhi G, Bourin M, Kapczinski F, et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2007;116(s434):41-49.
40. Cousins DA, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar disorders.* 2009;11(8):787-806.
41. van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B, Minassian A, Perry W, Young JW, et al. The catecholaminergic–cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *European journal of pharmacology.* 2015;753:114-126.

42. Newberg AR, Catapano LA, Zarate CA, Manji HK. Neurobiology of bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics*. 2008;8(1):93-110. Epub 2007/12/20. doi: 10.1586/14737175.8.1.93. PubMed PMID: 18088203.
43. Murri MB, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:327-342.
44. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014;53:23-34.
45. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, Steiner J, Blasig IE, Mueller K. Mood disorders are glial disorders: evidence from in vivo studies. *Cardiovascular psychiatry and neurology*. 2010;2010.
46. Muneer A. Bipolar disorder: role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry investigation*. 2016;13(1):18-33.
47. Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology*. 2016;233(9):1623-1636.
48. Elboga G, Sahin SK, Sahin AZ, Altindag A. SERUM LEVELS OF INFLAMMATORY BIOMARKERS IN SCHIZOAFFECTIVE DISORDERS. *ACTA MEDICA MEDITERRANEA*. 2017;33(5):863-868.
49. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J. Affect. Disord*. 2012;141(1):1-10.

50. Health NCCfM. Bipolar disorder: The assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. Leicester and London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists. 2014.

51. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2008;10(8):867-876.

52. Hosang GM, Korszun A, Jones L, Jones I, McGuffin P, Farmer AE. Life-event specificity: bipolar disorder compared with unipolar depression. *The British Journal of Psychiatry*. 2012;bjp. bp. 112.111047.

53. Brietzke E, Mansur RB, Soczynska J, Powell AM, McIntyre RS. A theoretical framework informing research about the role of stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012;39(1):1-8.

54. Lai M-C, Huang L-T. Effects of early life stress on neuroendocrine and neurobehavior: mechanisms and implications. *Pediatrics & Neonatology*. 2011;52(3):122-129.

55. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *International journal of bipolar disorders*. 2016;4(1):2.

56. Gilman SE, Ni MY, Dunn EC, Breslau J, McLaughlin KA, Smoller JW, et al. Contributions of the social environment to first-onset and recurrent mania. *Molecular psychiatry*. 2015;20(3):329-336.

57. Etain B, Aas M, Andreassen OA, Lorentzen S, Dieset I, Gard S, et al. Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(10):991-998.
58. Larsson S, Aas M, Klungsøyr O, Agartz I, Mork E, Steen NE, et al. Patterns of childhood adverse events are associated with clinical characteristics of bipolar disorder. *BMC psychiatry*. 2013;13(1):97.
59. Kemner SM, Mesman E, Nolen WA, Eijckemans M, Hillegers MH. The role of life events and psychological factors in the onset of first and recurrent mood episodes in bipolar offspring: results from the Dutch Bipolar Offspring Study. *Psychological medicine*. 2015;45(12):2571-2581.
60. Koenders M, Giltay E, Spijker A, Hoencamp E, Spinhoven P, Elzinga B. Stressful life events in bipolar I and II disorder: cause or consequence of mood symptoms? *J. Affect. Disord*. 2014;161:55-64.
61. Gonzalez R. The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *J. Clin. Psychiatry*. 2014;75(4):e323-331. Epub 2014/02/07. doi: 10.4088/JCP.13r08507. PubMed PMID: 24500332.
62. Soreca I. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Current opinion in psychiatry*. 2014;27(6):467-471.
63. Frank E, Nimgaonkar VL, Phillips ML, Kupfer DJ. All the world's a (clinical) stage: rethinking bipolar disorder from a longitudinal perspective. *Molecular psychiatry*. 2015;20(1):23-31.
64. Birliği AP. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5). Köroğlu E (Çeviri Ed.).5.

65. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *The Lancet*. 2013;381(9878):1672-1682.
66. Ostacher MJ, Tandon R, Suppes T. Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults With Bipolar Disorder: A Novel, Practical, Patient-Centered Guide for Clinicians. *The Journal of clinical psychiatry*. 2016;77(7):920-926.
67. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *The American journal of psychiatry*. 2002;159(4 Suppl):1-50. Epub 2002/04/18. PubMed PMID: 11958165.
68. Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, Blier P, Okasha A, Severus E, et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2012;262(1):1-48.
69. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar disorders*. 2007;9(4):394-412.
70. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2009;10(2):85-116.
71. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative effectiveness and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378:1306-1315.

72. Valtonen HM, Suominen K, Haukka J, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, et al. Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. *Bipolar disorders*. 2008;10(5):588-596.
73. Rosa A, Picchioni MM, Kalidindi S, Loat CS, Knight J, Toulopoulou T, et al. Differential methylation of the X-chromosome is a possible source of discordance for bipolar disorder female monozygotic twins. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147(4):459-462.
74. Schoeyen H, Kessler U, Andreassen O, Austad B, Bergsholm P, Malt U. & Vaaler, A.(2015). Treatmentresistant bipolar depression: A randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithmbased pharmacological treatment. *American Journal of Psychiatry*.172:41-51.
75. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2002;105(3):164-172.
76. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(5):487-497.
77. Guscott R, Taylor L. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. Efficacy, effectiveness and efficiency. *The British Journal of Psychiatry*. 1994;164(6):741-746.
78. Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Aguado J. Clinical and economic consequences of medication non-adherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) study. *Psychiatry research*. 2011;190(1):110-114.

79. Velligan DI, Alphas L, Lancaster S, Morlock R, Mintz J. Association between changes on the Negative Symptom Assessment scale (NSA-16) and measures of functional outcome in schizophrenia. *Psychiatry research*. 2009;169(2):97-100.
80. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008;23(2):95-105.
81. Stephenson J, Tuncelli O, Gu T, Eisenberg D, Panish J, Crivera C, et al. Adherence to oral second-generation antipsychotic medications in patients with schizophrenia and bipolar disorder: physicians' perceptions of adherence vs. pharmacy claims. *International journal of clinical practice*. 2012;66(6):565-573.
82. Colom F, Vieta E, Tacchi M, Sánchez-Moreno J, Scott J. Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar disorders*. 2005;7(s5):24-31.
83. Crowe M, Porter R, Inder M, Lacey C, Carlyle D, Wilson L. Effectiveness of interventions to improve medication adherence in bipolar disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2012;46(4):317-326.
84. MacDonald L, Chapman S, Syrett M, Bowskill R, Horne R. Improving medication adherence in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of 30 years of intervention trials. *J. Affect. Disord*. 2016;194:202-221.
85. Cakir S, Bensusan R, Akca ZK, Yazici O. Does a psychoeducational approach reach targeted patients with bipolar disorder? *J. Affect. Disord*. 2009;119(1):190-193.
86. Even C, Richard H, Thuile J, Friedman S, Rouillon F. Characteristics of voluntary participants versus nonparticipants in a psychoeducation program for euthymic patients with bipolar disorder. *The Journal of nervous and mental disease*. 2007;195(3):262-265.



87. Perlis RH. Use of treatment guidelines in clinical decision making in bipolar disorder: a pilot survey of clinicians. *Current medical research and opinion*. 2007;23(3):467-475.
88. Sajatovic M, Bauer MS, Kilbourne AM, Vertrees JE, Williford W. Self-reported medication treatment adherence among veterans with bipolar disorder. *Psychiatric Services*. 2006;57(1):56-62.
89. Belzeaux R, Boyer L, Mazzola-Pomietto P, Michel P, Correard N, Aubin V, et al. Adherence to medication is associated with non-planning impulsivity in euthymic bipolar disorder patients. *J. Affect. Disord*. 2015;184:60-66.
90. Sylvia LG, Friedman ES, Kocsis JH, Bernstein EE, Brody BD, Kinrys G, et al. Association of exercise with quality of life and mood symptoms in a comparative effectiveness study of bipolar disorder. *J. Affect. Disord*. 2013;151(2):722-727.
91. Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes A, Simonsen C, Engh J, Ringen P, et al. Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013;127(1):23-33.
92. Kalsbeek A, Merrow M, Roenneberg T, Foster R. Avian migration: temporal multitasking and a case study of melatonin cycles in waders. *The Neurobiology of Circadian Timing*. 2012;199:457.
93. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R-i, Ueda M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*. 2000;288(5466):682-685.
94. Paranjpe DA, Sharma V. Evolution of temporal order in living organisms. *Journal of Circadian Rhythms*. 2005;3(1):7.

95. DeCoursey PJ, Krulas JR, Mele G, Holley DC. Circadian performance of suprachiasmatic nuclei (SCN)-lesioned antelope ground squirrels in a desert enclosure. *Physiology & Behavior*. 1997;62(5):1099-1108.
96. Davidson AJ, Menaker M. Birds of a feather clock together—sometimes: social synchronization of circadian rhythms. *Current opinion in neurobiology*. 2003;13(6):765-769.
97. Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2004;5:407-441.
98. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1971;68(9):2112-2116.
99. Hardin PE, Hall JC, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*. 1990;343(6258):536-540.
100. Albrecht U. Invited review: regulation of mammalian circadian clock genes. *Journal of Applied Physiology*. 2002;92(3):1348-1355.
101. Kolbe I, Dumbell R, Oster H. Circadian clocks and the interaction between stress axis and adipose function. *International journal of endocrinology*. 2015;2015.
102. Kondratov RV, Gorbacheva VY, Antoch MP. The role of mammalian circadian proteins in normal physiology and genotoxic stress responses. *Current topics in developmental biology*. 2007;78:173-216.
103. Basinou V. Circadian rhythms in the auditory system. 2016.

104. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418(6901):935-941.
105. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual review of neuroscience*. 2012;35:445-462.
106. Akhtar RA, Reddy AB, Maywood ES, Clayton JD, King VM, Smith AG, et al. Circadian cycling of the mouse liver transcriptome, as revealed by cDNA microarray, is driven by the suprachiasmatic nucleus. *Current Biology*. 2002;12(7):540-550.
107. Hughes ME, DiTacchio L, Hayes KR, Vollmers C, Pulivarthy S, Baggs JE, et al. Harmonics of circadian gene transcription in mammals. *PLoS genetics*. 2009;5(4):e1000442.
108. Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell*. 2002;109(3):307-320.
109. Storch K-F, Lipan O, Leykin I, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, et al. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature*. 2002;417(6884):78-83.
110. Ueda HR, Chen W, Adachi A, Wakamatsu H, Hayashi S, Takasugi T, et al. A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature*. 2002;418(6897):534-539.
111. Gachon F, Olela FF, Schaad O, Descombes P, Schibler U. The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. *Cell metabolism*. 2006;4(1):25-36.

112. Mitsui S, Yamaguchi S, Matsuo T, Ishida Y, Okamura H. Antagonistic role of E4BP4 and PAR proteins in the circadian oscillatory mechanism. *Genes & development*. 2001;15(8):995-1006.
113. Rey G, Cesbron F, Rougemont J, Reinke H, Brunner M, Naef F. Genome-wide and phase-specific DNA-binding rhythms of BMAL1 control circadian output functions in mouse liver. *PLoS biology*. 2011;9(2):e1000595.
114. Reinke H, Saini C, Fleury-Olela F, Dibner C, Benjamin IJ, Schibler U. Differential display of DNA-binding proteins reveals heat-shock factor 1 as a circadian transcription factor. *Genes & development*. 2008;22(3):331-345.
115. Teboul MI, Guillaumond F, Gréchez-Cassiau A, Delaunay F. Minireview: the nuclear hormone receptor family round the clock. *Molecular Endocrinology*. 2008;22(12):2573-2582.
116. Mauvoisin D, Dayon L, Gachon F, Kussmann M. Proteomics and circadian rhythms: it's all about signaling! *Proteomics*. 2015;15(2-3):310-317.
117. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain research*. 1972;42(1):201-206.
118. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*. 1990;247(4945):975.
119. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1972;69(6):1583-1586.
120. Antle MC, Silver R. Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends in neurosciences*. 2005;28(3):145-151.

121. Yamaguchi S, Isejima H, Matsuo T, Okura R, Yagita K, Kobayashi M, et al. Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science*. 2003;302(5649):1408-1412.
122. Aton SJ, Herzog ED. Come together, right... now: synchronization of rhythms in a mammalian circadian clock. *Neuron*. 2005;48(4):531-534.
123. Michel S, Colwell CS, Colwell CS. Cellular communication and coupling within the suprachiasmatic nucleus. *Chronobiology international*. 2001;18(4):579-600.
124. Hannibal J, Fahrenkrug J. Melanopsin: a novel photopigment involved in the photoentrainment of the brain's biological clock? *Annals of medicine*. 2002;34(5):401-407.
125. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual review of physiology*. 2010;72:517-549.
126. Yoo S-H, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, et al. PERIOD2:: LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(15):5339-5346.
127. Gachon F, Nagoshi E, Brown SA, Ripperger J, Schibler U. The mammalian circadian timing system: from gene expression to physiology. *Chromosoma*. 2004;113(3):103-112.
128. Richards J, Gumz ML. Mechanism of the circadian clock in physiology. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2013;304(12):R1053-R1064.

129. Lamia KA, Storch K-F, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(39):15172-15177.
130. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*. 2010;466(7306):627-631.
131. Brown SA, Azzi A. Peripheral circadian oscillators in mammals. *Circadian clocks*: Springer; 2013. p. 45-66.
132. Casetta I, Granieri E, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian variability in hemorrhagic stroke. *Jama*. 2002;287(10):1266-1267.
133. Van Cauter E, Turek FW. Depression: a disorder of timekeeping? *Perspectives in biology and medicine*. 1986;29(4):510-520.
134. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell metabolism*. 2007;6(5):414-421.
135. Mendlewicz J. Disruption of the Circadian Timing Systems. *CNS drugs*. 2009;23(2):15-26.
136. Emens J, Lewy A, Kinzie JM, Arntz D, Rough J. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry research*. 2009;168(3):259-261.
137. Scott AJ, Monk TH, Brink LL. Shiftwork as a Risk Factor for Depression: A Pilot Study. *International journal of occupational and environmental health*. 1997;3(Supplement 2):S2-s9. Epub 1997/07/01. PubMed PMID: 9891131.

138. Asaoka S, Aritake S, Komada Y, Ozaki A, Odagiri Y, Inoue S, et al. Factors associated with shift work disorder in nurses working with rapid-rotation schedules in Japan: the nurses' sleep health project. *Chronobiology international*. 2013;30(4):628-636.
139. Wirz-Justice A. From the basic neuroscience of circadian clock function to light therapy for depression: on the emergence of chronotherapeutics. *J. Affect. Disord.* 2009;116(3):159-160.
140. Aydin A, Selvi Y, Besiroglu L, Boysan M, Atli A, Ozdemir O, et al. Mood and metabolic consequences of sleep deprivation as a potential endophenotype'in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2013;150(2):284-294.
141. Jagannath A, Peirson SN, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in neuropsychiatric illness. *Current opinion in neurobiology*. 2013;23(5):888-894.
142. McClung CA. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models. *European Neuropsychopharmacology*. 2011;21:S683-S693.
143. Harvey AG. Sleep and circadian functioning: critical mechanisms in the mood disorders? *Annual Review of Clinical Psychology*. 2011;7:297-319.
144. Plante DT, Winkelman JW. Sleep disturbance in bipolar disorder: therapeutic implications. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(7):830-843.
145. Kripke DF, Nievergelt CM, Joo E, Shekhtman T, Kelsoe JR. Circadian polymorphisms associated with affective disorders. *Journal of circadian rhythms*. 2009;7(1):2.
146. Benedetti F, Dallaspezia S, Colombo C, Pirovano A, Marino E, Smeraldi E. A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* influences age at onset of bipolar disorder. *Neuroscience letters*. 2008;445(2):184-187.

147. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA, Sadovnick AD, et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2006;141(3):234-241.
148. Severino G, Manchia M, Contu P, Squassina A, Lampus S, Ardaù R, et al. Association study in a Sardinian sample between bipolar disorder and the nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  gene, a critical component of the circadian clock system. *Bipolar disorders*. 2009;11(2):215-220.
149. Bersani FS, Iannitelli A, Pacitti F, Bersani G. Sleep and biorythm disturbances in schizophrenia, mood and anxiety disorders: a review. *Rivista di psichiatria*. 2012;47(5):365-375.
150. Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *European Neuropsychopharmacology*. 2011;21:S676-S682.
151. Rock P, Goodwin G, Harmer C, Wulff K. Daily rest-activity patterns in the bipolar phenotype: A controlled actigraphy study. *Chronobiology international*. 2014;31(2):290-296.
152. McKenna BS, Drummond SP, Eyster LT. Associations between circadian activity rhythms and functional brain abnormalities among euthymic bipolar patients: a preliminary study. *J. Affect. Disord*. 2014;164:101-106.
153. Kripke DF, Klimecki WT, Nievergelt CM, Rex KM, Murray SS, Shekhtman T, et al. Circadian polymorphisms in night owls, in bipolars, and in non-24-hour sleep cycles. *Psychiatry investigation*. 2014;11(4):345-362.



154. Steinan MK, Krane-Gartiser K, Langsrud K, Sand T, Kallestad H, Morken G. Cognitive behavioral therapy for insomnia in euthymic bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:24-24.
155. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Ip TK, Hermens DF, Scott EM, et al. Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *J. Affect. Disord.* 2013;145(2):260-263.
156. Ravindran AV, da Silva TL. Complementary and alternative therapies as add-on to pharmacotherapy for mood and anxiety disorders: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 2013;150(3):707-719.
157. Salvatore P, Ghidini S, Zita G, Panfilis CD, Lambertino S, Maggini C, et al. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar disorders*. 2008;10(2):256-265.
158. Sit D, Wisner KL, Hanusa BH, Stull S, Terman M. Light therapy for bipolar disorder: a case series in women. *Bipolar disorders*. 2007;9(8):918-927.
159. Abe M, Herzog ED, Block GD. Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuroreport*. 2000;11(14):3261-3264.
160. Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erb $\alpha$  is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science*. 2006;311(5763):1002-1005.
161. Li J, Lu W-Q, Beesley S, Loudon AS, Meng Q-J. Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. *PloS one*. 2012;7(3):e33292.
162. Johansson A-S, Brask J, Owe-Larsson B, Hetta J, Lundkvist GB. Valproic acid phase shifts the rhythmic expression of Period2:: Luciferase. *Journal of biological rhythms*. 2011;26(6):541-551.

163. Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, Davis FC, Wilsbacher LD, King DP, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science*. 1998;280(5369):1564-1569.
164. Sidor MM, Spencer SM, Dzirasa K, Parekh PK, Tye KM, Warden MR, et al. Daytime spikes in dopaminergic activity drive rapid mood-cycling in mice. *Molecular psychiatry*. 2015;20(11):1406-1419.
165. Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(15):6406-6411.
166. Verwey M, Amir S. Food-entrainable circadian oscillators in the brain. *European Journal of Neuroscience*. 2009;30(9):1650-1657.
167. Verwey M, Lam GY, Amir S. Circadian rhythms of PERIOD1 expression in the dorsomedial hypothalamic nucleus in the absence of entrained food-anticipatory activity rhythms in rats. *European Journal of Neuroscience*. 2009;29(11):2217-2222.
168. Pantazopoulos H, Dolatshad H, Davis FC. A fear-inducing odor alters PER2 and c-Fos expression in brain regions involved in fear memory. *PloS one*. 2011;6(5):e20658.
169. Markota M, Pantazopoulos H, Ghosh D, Topp V, Bennett L, Berretta S, editors. *Extracellular Matrix-Glial Abnormalities in the Amygdala of Subjects with Schizophrenia: Expression of the Hyaluronan Receptor CD44*. *BIOLOGICAL PSYCHIATRY*; 2014: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
170. Pantazopoulos H, Wiseman JT, Markota M, Ehrenfeld L, Berretta S. Decreased numbers of somatostatin-expressing neurons in the amygdala of subjects with bipolar

disorder or schizophrenia: relationship to circadian rhythms. *Biological psychiatry*. 2017;81(6):536-547.

171. Rubinow DR. Cerebrospinal fluid somatostatin and psychiatric illness. *Biol. Psychiatry*. 1986;21(4):341-365. Epub 1986/04/01. PubMed PMID: 2869790.

172. Bosanac P, Mancuso SG, Castle DJ. Anxiety symptoms in psychotic disorders: results from the Second Australian National Mental Health Survey. *Clinical schizophrenia & related psychoses*. 2016;10(2):93-100.

173. Cosoff SJ, Julian Hafner R. The prevalence of comorbid anxiety in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 1998;32(1):67-72.

174. Cassano GB, Pini S, Sacttoni M, Rucci P, Dell'Osso L. Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998.

175. Braga RJ, Reynolds GP, Siris SG. Anxiety comorbidity in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2013;210(1):1-7.

176. Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. CO-OCCURRENCE OF ANXIETY AND BIPOLAR DISORDERS: CLINICAL AND THERAPEUTIC OVERVIEW. *Depress. Anxiety*. 2014;31(3):196-206.

177. Fukuhara C, Shinohara K, Tominaga K, Otori Y, Inouye S-IT. Endogenous circadian rhythmicity of somatostatin like-immunoreactivity in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain research*. 1993;606(1):28-35.

178. Shinohara K, Isobe Y, Takeuchi J, Inouye S-IT. Circadian rhythms of somatostatin-immunoreactivity in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Neuroscience letters*. 1991;129(1):59-62.

179. Hamada T, Shibata S, Tsuneyoshi A, Tominaga K, Watanabe S. Effect of somatostatin on circadian rhythms of firing and 2-deoxyglucose uptake in rat suprachiasmatic slices. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1993;265(5):R1199-R1204.

180. Nyegaard M, Børghlum A, Bruun T, Collier D, Russ C, Mors O, et al. Novel polymorphisms in the somatostatin receptor 5 (SSTR5) gene associated with bipolar affective disorder. *Molecular psychiatry*. 2002;7:745-754.

181. Frye MA, Pazzaglia PJ, George MS, Luckenbaugh DA, Vanderham E, Davis CL, et al. Low CSF somatostatin associated with response to nimodipine in patients with affective illness. *Biological psychiatry*. 2003;53(2):180-183.

182. De Vry J, Fritze J, Post RM. The management of coexisting depression in patients with dementia: potential of calcium channel antagonists. *Clinical neuropharmacology*. 1997;20(1):22-35.

183. Wang AY, Lohmann KM, Yang CK, Zimmerman EI, Pantazopoulos H, Herring N, et al. Bipolar disorder type 1 and schizophrenia are accompanied by decreased density of parvalbumin- and somatostatin-positive interneurons in the parahippocampal region. *Acta neuropathologica*. 2011;122(5):615.

184. Anglès-Pujolràs M, Díez-Noguera A, Soria V, Urretavizcaya M, Menchón JM, Cambras T. Electroconvulsive shock alters the rat overt rhythms of motor activity and temperature without altering the circadian pacemaker. *Behavioural brain research*. 2009;196(1):37-43.

185. Szuba MP, Guze BH, Baxter LR. Electroconvulsive therapy increases circadian amplitude and lowers core body temperature in depressed subjects. *Biological psychiatry*. 1997;42(12):1130-1137.

186. Winkler D, Pjrek E, Lanzenberger R, Baldinger P, Eitel D, Kasper S, et al. Actigraphy in patients with treatment-resistant depression undergoing electroconvulsive therapy. *Journal of psychiatric research*. 2014;57:96-100.

187. Young R, Biggs J, Ziegler V, Meyer D. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry*. 1978;133(5):429-435.

188. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;13(2):107-114.

189. Hamilton M. A rating scale for depression *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56–62. View Article PubMed/NCBI Google Scholar. 1960.

190. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-259.

## 8. EKLER

### EK 1: Demografik Bilgi Toplama Formu

No:.....

Başvuru Tarihi:.....

Tel: .....

#### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı:

Cinsiyet: Erkek ( ) Kadın ( )

Yaş:

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

Eğitim Durumu:

- Okuryazar ( )
- İlkokul ( )
- Ortaokul ( )
- Lise ( )
- Üniversite ( )

#### Sağlık Durumuna İlişkin Bilgiler

Hastalığın başlangıç yaşı:

Hastalığın devam Süresi: (0-2 yıl) ( ) (2-5 yıl) ( ) (5-8 yıl) ( ) (8+) ( )

Geçirilmiş atak (depresif/manik) sayısı:

Hastaneye yatış: Var ( ) Yok ( )

Halen kullanmakta olduğu ilaç: Var ( ) Yok ( )

Varsa ilacın/ilaçların adı:

Daha önce kullanıp bıraktığı ilaç: Var ( ) Yok ( )

Varsa ilacın/ilaçların adı:Varsa kullanım süresi:Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluk/Tibbi Hastalık: Var ( ) Yok()

## **EK-2: KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI)**

### **HASTALIK ŞİDDETİ**

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

### **DÜZELME**

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

### **YAN ETKİ ŞİDDETİ**

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor

### EK-3: YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ)

.....Puanlama	Puan
1. Yükselmiş duygudurum	(0-4)
2. Hareket ve enerji artışı	(0-4)
3. Cinsel ilgi	(0-4)
4. Uyku	(0-4)
5. İrritabilite	(0-8)
6. Konuşma hızı ve miktarı	(0-8)
7. Düşünce yapı bozukluğu	(0-4)
8. Düşünce içeriği	(0-8)
9. Yıkıcı-saldırgan davranış	(0-8)
10. Dış görünüm	(0-4)
11. İçgörü	(0-4)

Toplam Puan:



#### EK-4: HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)

	Puanlama	Puan
1. Depresif (çökkün) ruh hali	(1-5)	
2. Çalışma ve etkinlikler	(1-5)	
3. Genital semptomlar	(1-3)	
4. Somatik semptomlar-gastrointestinal	(1-3)	
5. Kilo kaybı		
a. Özgeçmişini değerlendirirken	(1-4)	
b. Gerçek kilo değişimi	(1-4)	
6. Uykusuzluk (başlarken)	(1-3)	
7. Uykusuzluk (orta)	(1-3)	
8. Uykusuzluk (geç)	(1-3)	
9. Somatik belirtiler (genel)	(1-3)	
10. Suçluluk duyguları	(1-5)	
11. İntihar	(1-5)	
12. Psikik kaygı	(1-5)	
13. Somatik kaygı	(1-5)	
14. Hipokondri	(1-5)	
15. İçgörü	(1-3)	
16. Yavaşlama	(1-5)	
17. Ajitasyon	(1-5)	

Toplam Puan:

## EK- 5: PITTSBURGH UYKU KALİTESİ ENVANTERİ

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 dalmanız genellikle ne kadar zaman(dakika olarak) aldı?.....

3.Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?.....

4.Geçen ay, geceleri gerçekten kaç saat uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir).....

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

**5a.** 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

**5b.** 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

**5c.** Banyo yapmak üzere yataktan kalkmak zorunda kaldınız.

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

**5d.** Rahat bir şekilde nefes alı veremediniz.

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

**5e.** 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

**5f.** Ağır derecede üşüdünüz.

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

**5g.** Ağır derecede sıcaklık hissettiniz.

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

**5h.** Kötü rüyalar gördünüz.

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

**5i.** Ağrı duydunuz.

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

Diğer neden(ler), lütfen belirtiniz.....

**5j.** Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

1.Geçen ay boyunca hiç 2.Haftada birden az 3.Haftada bir veya iki kez 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 57

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

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

**9.**Geçen ay, bu durum iğlerinizi 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 arkadaşı veya partneri var

3.Partner aynı odada fakat aynı yatakta değil 4.Partner aynı yatakta

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

**11.**Gürültülü horlama.

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

**12.**Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar.

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

**13.**Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama. 58

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

**14.**Uyku esnasında uyumsuzluk veya çalkılık.

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

**15.**Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz.

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

## **EK-6: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

**Araştırmanın adı:** Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Sirkadiyen Ritim Nöropeptid Düzeylerinin Değerlendirilmesi

### **LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!**

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel

### **ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?**

Bu çalışmanın amacı Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sirkadiyen Ritim Nöropeptid Düzeylerinin karşılaştırılmasıdır.

### **KATILMA KOŞULLARI NEDİR?**

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için size daha önce Bipolar Bozukluk tanısı konulmuş olmalıdır.

### **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Gülçin Elboğaya veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından sizden kan alınarak nöropeptid düzeylerinde herhangi bir kusur olup olmadığı araştırılacak ve Erişkin psikiyatrisinde kullanılan klinik ölçek sorularına yanıt vermeniz istenecektir.

### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80'dir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlamanız söz konusu değildir ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Bu araştırmada kolunuzdan 5-10 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

### **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?**

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu herhangi bir ilaç ve besin yoktur.

### **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeniyle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

### **YENİ BULGULAR**

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

### **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresi boyunca, Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da diğer rahatsızlıklarınız için 3606060 (76362) no.lu telefondan Dr. Gülçin Elboğa'ya başvurabilirsiniz.

### **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

### **ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde araştırmadan çıkarılabilirsiniz. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

### **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

