

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

PSİKOTİK ÖZELLİK GÖSTEREN VE GÖSTERMEYEN BİPOLAR
AFFEKTİF BOZUKLUK HASTALARININ POLİSOMNOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nur YALÇIN YETİŞİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet Fatih KARAASLAN

KAHRAMANMARAŞ - 2015

Annemin ve Babamın anısına...

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

PSİKOTİK ÖZELLİK GÖSTEREN VE GÖSTERMEYEN BİPOLAR
AFFEKTİF BOZUKLUK HASTALARININ POLİSOMNOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nur YALÇIN YETİŞİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet Fatih KARAASLAN

KAHRAMANMARAŞ-2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimine başladığım dönemde kendisi de rektör olarak görev yapmaya başlayan, bu yüzden tecrübe ve bilgilerinden daha fazla faydalanamadığıma üzüldüğüm, yoğun çalışma temposunda bana vakit ayıran ve tez danışmanlığını yapan *Prof. Dr. Mehmet Fatih KARAASLAN'a* teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir eğitim almamız için titizlikle uğraşan, tüm eğitim fırsatlarından faydalanmamız için elinden geleni yapan, eğitimime sağladığı katkının yanında hayatımızın zor ve güzel anlarında yanımızda olan, desteğini hissettiren, gülen yüzüyle hatırladığım *Doç Dr. F. Özlem ORHAN'a* teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, benimle beraber uğraşan, zorlandığımda pozitif tavırlarıyla beni rahatlatan ve bu yönüyle de örnek aldığım *Yrd. Doç. Dr. Ebru FINDIKLI'ya* teşekkür ederim.

Tezimle yakından ilgilenen, her aşamada yol gösteren *Doç. Dr. Deniz TUNCEL'e* teşekkür ederim.

Tıp ve uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen, ismini tek tek sayamayacağım değerli hocalarıma, arkadaşlarıma ve mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim. Araştırmam sırasında uyku labarotuarında çok kahrımı çeken, sabırla her zaman yardımcı olmaya çalışan *Gonca BOLAT'a* teşekkür ederim.

Sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim *Yaşar'a*, hayatıma anlam katan kızım *Fatma Hazal* ve oğlum *Hasan Mete'ye*, uzman olmam için beni teşvik eden, her zaman destek olan abim *Nusret YALÇIN'a*, hayatıma bir mucize gibi girip sorumluluklarımı hafifleten değerli ablam *Hatice YELOĞLU'na* teşekkür ederim.

Özel zamanlarda yokluklarını daha fazla hissettiğim, yanımda olamasalar da manen varlıklarını bildiğim, bu günlere gelmeme vesile olan, haklarını ödeyemeyeceğim değerli *Anneme* ve *Babama* sonsuz teşekkürler.

Mart-2015

Nur YALÇIN YETİŞİR

**PSİKOTİK ÖZELLİK GÖSTEREN VE GÖSTERMEYEN BİPOLAR
AFFEKTİF BOZUKLUK HASTALARININ POLİSOMNOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Nur YALÇIN YETİŞİR
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MART-2015

ÖZET

Psikotik Bipolar Bozukluk (PBB) ile Non-Psikotik Bipolar Bozukluk (NPBB) arasında hastalığın şiddeti, nüksetmesi, tedavisi, kronikleşmesi, morfometrik ölçümler ve bilişsel işlevsellik açısından önemli farklar bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda bu iki grubun hastalığın farklı biyolojik alt tipleri olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı, bu hipotez temelinde PBB ve NPBB gruplarının uyku profillerinin, uyku anketleri ve polisomnografi ile belirlenmesi, biyolojik bir belirteç olan uykunun, bu iki alt grubun ayırt edilmesinde kullanılabilirliğinin test edilmesidir. Bununla birlikte hasta grubumuzu; erken başlangıçlı olma, atak sıklığı, mevsimsel özellik gösterme, intihar girişiminde bulunma, aile öyküsü olma, Duygudurum Düzenleyici (DD) kullanma, Antipsikotik (AP) kullanma açısından da gruplaştırarak, bu grupların uyku özelliklerini de araştırma fırsatı oluşturduk.

Çalışmanın yönteminde; hasta kaydı ve hikayelerinde geçmiş ataklarında sanrı ve varsanı bulunan hastalar PBB grubuna alınmıştır. PBB grubuna giren 14 hasta cinsiyet olarak eşleştirilmiş NPBB grubuna giren 14 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. NPBB grubu kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Uyku kaydından önce hastaların sosyodemografik verilerini incelemek için Sosyodemografik Bilgi Formu, hastaların uyku özelliklerini değerlendirmek için Epworth Uykululuk Skalası ile Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) verilmiş ve daha sonra uyku laboratuvarında 1 gece yatırılarak Polisomnografi (PSG) yapılmıştır.

Çalışmamızda sonuç olarak PBB ve NPBB gruplar arasında sosyodemografik veriler, klinik özellikler ve uyku profile açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır

ancak anlamlı olmasa da bazı farklılıklar mevcuttu. PBB grubunda NPBB grubuna göre, anlamlı olmasa da hastalık başlangıç yaşı daha küçük, yüksek okul mezunu ve bir işte çalışan hasta oranı daha az idi. Uyku profillerine bakıldığında, her iki grupta da aralarında anlamlı fark olmaksızın PUKİ puanları 5'in üzerinde, PSG'de N1 oranı azalmış, N3 oranı artmış, REM latansı uzamış, REM yüzdesi azalmış, Apne/Hipoapne İndeksi (AHİ) 5'in üzerinde idi.

Alt grupların uyku profilleri değerlendirildiğinde hızlı döngülü hastalar uykuya daha meyilli ancak uyku kaliteleri iyi değildi. Çalışmamızda az sayıda hızlı döngülü hastanın olması ve grupların yaş, cinsiyet, ilaç kullanımını gibi çeşitli değişkenlerle eşleştirilmemiş olması nedeniyle, bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aile öyküsü olanların, N1 yüzdeleri ve AHİ puanları aile öyküsü olmayanlara göre anlamlı ölçüde daha düşük idi. Bu sonuç, genetik yüklülük, biyolojik bir belirteç olan uykuyu etkilemektedir şeklinde yorumlandı. AHİ'lerinin daha düşük olması bu grubun ilaç yan etkilerinden daha az etkilendiğini düşündürmektedir. Bu konunun aydınlatılması için ileride yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

DD kullananların kullanmayanlara göre gündüz uykululuğu artmış, gece uyku etkinliği daha iyi, REM latansı daha kısa, ancak aynı zamanda AHİ değerleri anlamlı oranda artmış idi. Bu sonuçlar, DD'ler muhtemelen kilo aldırıcı etkilerine bağlı olarak Obstruktif Uyku Apne Sendromuna (OUAS) yatkınlığı artırmakta, bu da gündüz uykululuğuna yol açmakta, aynı zamanda uyku yapısını düzenleyici etkilerine bağlı olarak REM latansını ve uyku etkinliğini düzeltmektedir şeklinde yorumlandı.

PBB ve NPBB gruplarının benzer uyku profilleri göstermesi, DD ilaçlarının uyku üzerinde düzenleyici etkileri uyku özelliklerinin tespit edilmesini zorlaştırmaktadır şeklinde yorumlandı.

Anahtar Kelimeler : (Psikotik Bipolar Bozukluk, Polisomnografi, Uyku)

Sayfa Adedi : 65

Danışman : Prof. Dr. Mehmet Fatih KARAASLAN

**COMPARISON OF POLYSOMNOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF
PSYCHOTIC AND NON PSYCHOTIC BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER
PATIENTS**

Specialization Thesis

**MD Nur YALÇIN YETİŞİR
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
MARCH-2015**

ABSTRACT

Significant differences such as severity of the disease, relapse, treatment, chronicity, morphometric measurements and cognitive functioning has been reported in studies between the Psychotic Bipolar Disorder (PBD) with Non-Psychotic Bipolar Disorder (NPBD). Some studies have suggested the hypothesis that these two groups may have different biological subtypes of the disease. The purpose of this study, determine the sleep profiles of PBD and NPBD groups by using sleep questionnaire and polysomnography on based this hypothesis and testing the usability of sleep is a biological indicator distinguishing these two subgroups. However, have created the opportunity to study sleep characteristics of sub-groups early onset, demonstrate a seasonal property, have family history, suicide attemp, use Mood Stabilizers (MS) and Antipsychotics (AP).

The study method; patients with delusions and hallucinations in patient records and the story of previous episodes were taken the PBD group. 14 patiens gender-matched with 14 patiens in the PBD group, were included the NPBD group. NPBD group were evaluated as control group. Sociodemographic Information Form for examine the demografic data of patients, Epworth Sleepiness Scale and Pittsburgh Sleep Quality (PSQI) to assess the characteristics of the patients sleep, were given and then hospitalized one night in the sleep laboratory and made Polysomnography (PSG).

Consequently there was no significant differences between PBD and NPBD groups in sociodemographic variables, clinical characteristics and sleep profile but there were some differences. The PBD group age at onset younger and college graduates and employees patients rates were less according to NPBD group, although not statistically

significant. Looking at the sleep profile, without a significant difference existed in both groups PSQI scores over 5, decreased N1 ratio, increased N3 rate, REM latency is prolonged, the percentage of REM decreased, Apnea/Hypopnea Index (AHI) was above 5 on PSG.

When sleep patterns are analyzed of the sub-groups, rapid cycling patients more prone to sleep, but sleep quality was not good. In our study few patients have rapid cycling and because it is not matched by the variety of the variables, such as age, gender, drug use further studies are needed to be done on this issue.

Those with a family history N1 percent and AHI scores was significantly lower than those without a family history. This result interpreted as genetic features affects the sleep that was a biological indicator.

Compared with those who use MS increased daytime sleepiness, better night sleep efficiency, shorter REM latency, but also AHI values were significantly increased. This results was interpreted as MS probably increases susceptibility to Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) due to the effects of weight gain, therefore leads to daytime sleepiness also depending on the structure of sleep regulating effect improves REM latency and sleep efficiency.

PBD and NPBD groups show similar profiles of sleep was interpreted as MS drugs regulatory effects on sleep makes it difficult to identify sleep structure.

Key Words : (Psychotic Bipolar Disorder, Polysomnography, Sleep)

Page Number : 65

Advisor : Prof. Dr. Mehmet Fatih KARAASLAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Bipolar Bozukluk Tarihçesi	4
2.2. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi	5
2.3. Bipolar Bozukluğun Etyolojisi	5
2.3.1. Genetik etkenler	5
2.3.2. Biyokimyasal etkenler	6
2.3.3 Nöroanatomik etkenler	6
2.3.3. Psikososyal etkenler.....	6
2.4. Bipolar Bozukluğun Klinik Özellikleri	7
2.4.1. Bipolar bozukluğun tanı kriterleri	7
2.4.2. Bipolar bozukluğun gidiş ve sonlanışı.....	12
2.4.3. Psikotik özellikli bipolar bozukluk.....	14
2.5. Uyku.....	16
2.5.1 Uyku çalışmalarının tarihçesi	16
2.5.2 Polisomnografide EEG’de ortaya çıkan belli başlı dalgaların özellikleri....	17
2.5.3. Uykunun evreleri	18
2.5.3.1. NREM uykusu	20
2.5.3.2. REM uykusu.....	21
2.5.4. Uyku ve uyanıklığın nörobiyolojisi.....	21
2.5.5 Psikiyatrik bozukluklarda uyku çalışmaları.....	24
2.5.5.1. Depresyonda uyku çalışmaları.....	25

2.5.5.2. Manide uyku alışmaları.....	26
2.5.5.3. Ötimik Bipolar hastalarda yapılan uyku alışmaları.....	26
2.5.5.4. Psikotik bozukluklarda uyku alışmaları.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Örneklem	28
3.2. Yöntem	28
3.3. Kullanılan Ölçekler ve Testler	29
3.3.1. Polisomnografi (PSG).....	29
3.3.2. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ).....	29
3.3.3. Young mani derecelendirme ölçeği	30
3.3.4. Epworth uykululuk skalasi	30
3.3.5. Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ)	30
3.3.6. İstatistiksel analiz.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	33
4.2. Klinik Özellikler.....	34
4.3. Psikotik Bipolar Bozukluk ve Non-Psikotik Bipolar Bozukluk Gruplarının Uyku Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	36
4.4. Diğer Alt Grupların Uyku Özellikleri	38
4.4.1. Erken başlangıçlı olanlar ile erken başlangıçlı olmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması	38
4.4.2. Hızlı döngülü olanlar ile hızlı döngülü olmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması.....	39
4.4.3. Mevsimsel özellik gösterenler ile mevsimsel özellik göstermeyenlerin uyku özelliklerinin karşılaştırılması.....	40
4.4.4. Aile öyküsü olanlar ile aile öyküsü olmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması.....	42
4.4.5. Daha önce intihar girişiminde bulunanlar ile bulunmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması	43
4.4.6. Duygudurum düzenleyici kullananlar ile kullanmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması	44
4.4.7. Antipsikotik kullananlar ile kullanmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması.....	45
5. TARTIşMA.....	46

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKLAR.....	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

AP	: Antipsikotik
ARAS	: Asendan Retikuler Aktivasyon Sistem
BB	: Bipolar Bozukluk
BT	: Beyin Tomografisi
BTA-BB	: Başka Türü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk
DD	: Duygudurum Düzenleyici
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromyografi
EOG	: Elektrookülografi
GABA	: Gama Aminobutirik Asit
MD	: Major Depresyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NPBB	: Non-Psikotik Bipolar Bozukluk
NREM	: Non-Rapid Eye Movement
N1	: NREM Evre 1
N2	: NREM Evre 2
N3	: NREM Evre 3
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PBB	: Psikotik Bipolar Bozukluk
REM	: Rapid Eye Movement
SEM	: Yavaş Göz Hareketleri
TMN	: Tuberomamiller Nükleus
VLOPN	: Ventrolateral Preoptik Nükleus

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. EEG’de ortaya çıkan belli başlı dalgaların temsili resimleri.....	18
Şekil 2. Eksik uyarılmışlık ve aşırı uyarılmışlık arası uykululuk spektrum.	22
Şekil 3. Uyku uyanıklık anahtarı	24

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Uyku evreleri ve özellikleri.....	19
Tablo 2. Grupların sosyodemografik özellikleri ve karşılaştırılması	33
Tablo 3. Grupların klinik özellikleri ve karşılaştırılması	35
Tablo 4. Grupların uyku özellikleri	37
Tablo 5. Erken başlangıçlı olan ve olmayan alt grupların uyku özellikleri.....	39
Tablo 6. Hızlı döngülü olan ve olmayan alt grupların uyku özellikleri	40
Tablo 7. Mevsimsel özellik gösteren ve göstermeyen alt grupların uyku özellikleri.....	41
Tablo 8. Aile öyküsü olan ve olmayan alt grupların uyku özellikleri	42
Tablo 9. İntihar girişiminde bulunan ve bulunmayan alt grupların uyku özellikleri.....	43
Tablo 10. DD kullanan ve kullanmayan alt grupların uyku özellikleri	44
Tablo 11. AP kullanan ve kullanmayan alt grupların uyku özellikleri	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Duygudurum Bozuklukları temelde duyguduyumda bozukluğun olduğu hastalıklar olarak guplandırılmaktadır. Duyguduyum (affekt) bir fikir ya da zihinsel bir sunuma eşlik eden duygu tonu olarak tanımlanır (1). Duygudurum Bozukluklarında affektif bozukluğa ek olarak bilişsel, psikomotor, psikofizyolojik ve kişilerarası ilişki alanlarında da bozukluklar bulunmaktadır. Duygudurum Bozuklukları içinde yer alan Bipolar Bozukluk (BB) yineleyici manik/hipomanik, depresif ya da karma dönemlerin bulunduğu kronik bir hastalıktır. BB duygudurum epizodlarının önemli bir kısmı sanrı (delüzyon) ve varsanıların (halüsinasyon) bulunmasıyla psikotik özellikler gösterir. Manik dönemlerin yaklaşık yarısı ve depresif dönemlerin % 12-66'sı psikotik özelliklidir (2,3). Duygudurum epizodlarının herhangi birinde psikotik özellikler bulunması hastalığın psikotik özellikli olarak adlandırılması için yeterlidir. Psikotik Bipolar Bozukluk (PBB) ile Non-Psikotik Bipolar Bozukluk (NPBB) arasında hastalığın şiddeti, nüksetmesi, tedavisi ve kronikleşmesi açısından önemli farklar bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4). PBB ve NPBB hastalarının karşılaştırıldığı birçok çalışmalarda sözel bellek ölçümleri arasında anlamlı farklılıklar bulunduğu (5), PBB erken başlangıçlı olduğu (6), dopamin D2 reseptör dansititelerinin farklı olduğu (7) gibi sonuçlar bulunmuştur. Bipolar bozukluk hastalarında yapılan bir Bilgisayar Tomografisi (BT) çalışmasında 3. ventrikülün ve sağ slyvian fissürün daha geniş olduğu, 3. ventrikül genişlemesinin psikotik özellik gösteren ve erken başlangıçlı olan alt gruplarla korele olduğu bulunmuştur (8). Bazı morfometrik çalışmalarda PBB ile NPBB ventriküler hacimleri arasında fark olduğu bulunmuş ve bu iki grubun hastalığın farklı biyolojik alt tipleri olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (9).

Uyku bozukluğu duygudurum bozukluklarının ana belirtilerinden biridir. Depresif dönemde uykuya dalmakta zorlanma, uykunun sık bölünmesi, erken uyanma gibi uyku süresinin kısaltan durumlar görülebileceği gibi özellikle atipik özellikli depresyonda aşırı uyku da görülebilmektedir. Mani döneminde ise uyku ihtiyacında azalma çok önemli bir belirteçtir. Psikiyatrik bozukluklarla uyku örüntüsündeki değişimlerin eşzamanlı oluşu, her iki durumun temelinde de nörobiyolojik patolojilerin yer aldığını düşündürmektedir (10). Bundan dolayı özellikle depresyon dönemiyle ilgili pek çok uyku çalışması yapılmıştır. Depresyonda REM latensinde kısalma, REM yoğunluğunda artma ve kısa NREM bildirilmişken, manide uyku süresi, REM süresi ve

uyku derinliğinde azalma bildirilmiştir (11,12). Melankolik depresyon ile atipik depresyonun karşılaştırıldığı son zamanlarda yapılan bir çalışmada uyku profillerinde farklılıklar bildirilmiştir. Sanrılı depresyonda REM latensi kısalığı daha belirgindir (13). Sanrı ve varsanılar bazı çalışmalarda REM latensindeki kısalma (14) ve REM yoğunluğundaki artışla ilişkilendirilmiştir (15). Yıllardır üzerinde durulan bir nokta da sanrı ve varsanıların rüya benzeri yaşantılar olduğu, gündüzleri rüya benzeri yaşantılar içindeki hastalarda gece-gündüz ritminin değiştiği ve bu nedenle gece REM'in azaldığı şeklinde yorumlardır.

Tüm bu bilgiler ışığında uyku laboratuvar çalışmalarının psikiyatrik bozukluklarda elimizde bulunan nadir bir tetkik olduğu söylenebilir. Hastalığın biyolojik kökenini, genetik yatkınlığı olan bireyleri ve hastalıkların alt tiplerini belirlemek için kullanılabilir görünmektedir. Psikiyatrik hastalıklarda tanı ve tedavi takibi için özgül bir laboratuvar testi yoktur. Tanı da kullanılan DSM ve ICD gibi kategorik ölçekler hastalıkların biyolojik yönünü ele almamaktadır. BB alt tipleri duygudurum dönemlerinin şiddetine göre belirlenmiştir. Tanı kriterlerinde BB tip 1'de en az bir manik dönem bulunması gerekirken, BB tip 2'de hipomanik (manik dönem kriterlerini tam karşılamayan manik belirtiler bulunması) ve depresif epizotlar olması gerekmektedir. PBB, BB I ya da BB II'nin klinik görünümlerinden biri olarak ele alınmaktadır. Psikotik özellikler hastalığın klinik tablosunu ağırlaştırmakta ancak hastalığın şiddetiyle ilişkilendirilmemektedir. Hastalığın şiddetinden bağımsız olarak psikotik özellikler bulunabilmesi bu durumu ayrı olarak ele alma gereksinimi ortaya koymaktadır. Yukarıda sözü edildiği gibi PBB ve NPBB'nin hastalığın farklı biyolojik alt tipleri olabileceğini öne süren görüş (9) bu iki grup arasındaki morfometrik farklılıklara atıfta bulunmaktadır. Bu iki grup arasında birçok farklı alanda karşılaştırmalı çalışmalar yapılmış ve önemli farklılıklar bulunmuştur, ancak bildiğimiz kadarıyla bir biyolojik belirteç olan uyku profilleri üzerinde yapılmış karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada PBB ve NPBB'nin uyku profilleri açısından karşılaştırılmasını amaçladık. Duygudurum dönemlerine özgün uyku farklılıklarını ekarte edebilmek için remisyonda bulunan PBB ve NPBB hastalarını çalışmamıza dâhil ettik. Hastaları 1 gece uyku laboratuvarında yatırıp polisomnografik değerlendirme yaparak ve Epworth Uykululuk Skalası ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi gibi ölçekler uygulayarak uyku profillerini ortaya çıkarmaya çalıştık.

Amacımız PBB ve NPBB gruplarını karşılaştırmak olmakla beraber hasta grubumuzu, hastalık başlangıç yaşı, atak sıklığı, mevsimsel özellik gösterme, aile öyküsü olma, intihar girişiminde bulunma, DD kullanma, AP kullanma gibi klinik özellikler açısından da gruplaştırarak, bu alt grupların uyku özelliklerini de araştırma fırsatı oluşturduk.

Çalışmamızın hipotezi PBB ile NPBB'nin hastalığın biyolojik alt tipleri olabileceği ve uyku profillerinde farklılıklar olabileceği, polisomnografinin bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilmesi, bu ve benzeri çalışmalarla PBB ile NPBB'nin takip ve tedavisinde farklı uygulamalara gidilebileceğidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk Tarihçesi

Mani ve depresyon kavramlarının tarihçesi Antik Yunan ve Roma dönemlerine kadar uzanmaktadır. Romalı Aurelianus, melankolide saldırganlığın önemli bir rolü olduğunu ve bunun özellikle intihar ile ilişkisi olduğunu ifade etmiştir. Eski Yunanlılar ise taşkın duygudurumla seyreden bir “delilik” durumunu fark etmişlerdir. Bu iki durumun birbiri ile bağlantılı olduğu fikri ilk kez M.S. I. yüzyılda Soranus tarafından ortaya atılmıştır. Soranus’un mani tanımı daha çok günümüzdeki karma dönemle uyusmaktadır (16). Daha sonra Kapadokyalı Areatus M.S. 150 yılında melankoli ve mani arasında bir bağlantı olduğunu gözlemleyerek ve aynı hastaların farklı zamanlarda bu iki durumu yaşadıklarını söylemiştir (17). Jules Falret, hastalığın periyodik olarak tekrarladığını gözlemlemiş ve bazı psikotik hastaların diğerlerinden farklı olarak kendiliğinden iyileşmeler gösterdiğini belirleyerek 1854 yılında bu hastalıklara “Folie Circulaire” adını vermiştir.

Kraepelin 1895 yılında “manik depresif hastalık” tanımlamasını ilk kez ortaya koyarak hastalığın klinik görünümünü tanımlamış ve bir anlamda duygudurum bozuklukları spektrumunun gelişiminin temellerini atmıştır (18). E. Bleuler 1930’larda depresif ve manik atakları “Affektif Bozukluklar” başlığı altında bir araya toplamıştır. 1970’lerde duygulanım bozukluğu (Affective Disorder) tanımı kabul görmüştür. İlk kez 1980 yılında DSM-III’de Major Depresyon (MD) ve Bipolar Bozukluk (BB) iki ayrı hastalık olarak resmi sınıflandırma kapsamına alınmıştır. 1987 yılında yayınlanan DSM-III-R’de BB kendi içinde BB-1 ve BB-2 diye iki alt tipe ayrılmıştır. 1994 yılında DSM-IV sınıflandırılmasında 4 tip BB yer almıştır. Bipolar I (BB-I), Bipolar II (BB-II), Siklotimik Bozukluk ve Başka Türü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk (BTA BB). DSM-IV-TR’de bunlara genel tıbbi duruma bağlı ve madde kullanımının yol açtığı BB’ler de eklenmiştir.

2013 yılında yayınlanan DSM-5’de DSM-IV’den farklı olarak Bipolar ve İlişkili Durumlar terimi kullanılmış, “Karma Epizod” kavramı değiştirilerek “Karma Özellikli Mani/Hipomani ya da Depresif Epizod” kavramları kullanılmaya başlanmıştır.

2.2. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi

Psikiyatrik hastalıklar sık görülmeleri ve kronik gidişleri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüm hastalık ve yaralanmalar değerlendirildiğinde psikiyatrik bozuklukların % 9,7'lik bir oranla toplam hastalık yükünün önemli bir kısmını oluşturduğu “Küresel Hastalık Yüğü” çalışmasında ortaya konmuştur. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre BB yetiyitimi yapan hastalıklar arasında 6. sırada bulunmaktadır (19).

Bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı % 0,4-1,6 (ortalama % 1,2) arasında değişmektedir. Bipolar spektrum bozukluğu olarak ele alındığında ise bu oran % 5-7'leri bulmaktadır. Bipolar bozukluk kadın ve erkeklerde yaygınlık ve sıklık açısından farklılık göstermez ancak dönemsel özellikler ve hastalık seyri farklılık gösterebilmektedir. Kadınlarda depresif, erkeklerde manik dönemler daha sık olup, karma nöbet ve yılda 4'den fazla atağın görüldüğü hızlı döngülülük de kadınlarda daha sık görülmektedir (20). Manik atakların görülmediği hipomanik ataklar ve depresyon ile seyreden BB-II'de kadınlarda daha sık görülmektedir. Irk ve kültürlere göre yaşam boyu yaygınlığı değişmemektedir. Hastalığın başlangıç yaşı çocukluktan (5-6 yaş) ileri yaşa kadar (nadiren 50 yaş üstü) olabilmekte ancak ortalama 20 yaş civarında başlamaktadır.

2.3. Bipolar Bozukluğun Etyolojisi

2.3.1. Genetik etkenler

Bipolar bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk riski % 3-8 olup, bunun % 1'lik genel popülasyona göre ortalama 6 kat artmış olması hastalığın familial olduğunu düşündürmektedir (1). Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalarda hastalığın görülme ihtimalinin % 100 olmaması genetik etkenler yanında çevresel faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Bipolar bozukluk birden çok geni ilgilendiren (*polimorfik-poligenik*) ve birçok işlevsel etkenin (*multifaktöriyel*) rol oynadığı bir kalıtsal geçiş göstermektedir (21). Bipolar bozukluk için majör genlerin otozomal dominant ya da bipolar hastaların kadın akrabalarındaki riskin erkeklere göre 2 kat fazla olması gözlemlerine dayanarak belki X-bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (1).

2.3.2. Biyokimyasal etkenler

Bipolar bozuklukta uzun yıllardır biyolojik aminlerdeki değişiklikler üzerinde durulmaktadır. Serotonin (5HT), noradrenalin (NE), dopamin (DA) ve melatonin üzerinde çalışılan moleküllerdir. Yıllardır bu moleküllerde görülen hipoaktivite veya hiperaktivitenin bozukluğa yol açabileceği üzerinde durulmuştur. Ancak bu açıklamalar yeterince doyurucu olmadığı ve fazla basite indirgeme gibi görülebileceği için, birçok araştırmacı “beyin kimyasal ileticileri arasındaki dengenin bozulmasının duygudurum bozukluklarının temelini oluşturduğu” görüşünü daha genel ama daha inandırıcı bir açıklama saymaktadır (1).

Bunun yanında melatoninin gece salınımının düşük olması, triptofana yetersiz prolaktin yanıtı, FSH ve testosteron seviyelerinin düşüklüğü, kortizol salınımının sirkadyen ritmindeki bozukluklar da bildirilen nöroendokrin düzensizlikler arasındadır. Yine çok sayıda çalışmada hızlı döngülü bipolar hastalığı ile klinik ve subklinik hipotiroidi arasında ilişki olduğunun ve bu hastalarda tiroid peroksidaz otoantikolarlarının yüksek olduğunun saptanmış olması da biyokimyasal etkenlerin hastalık gelişimindeki önemine dikkat çekmektedir.

Bazı araştırmacılar bipolaritenin sirkadiyen ritmi düzenleyen sistemlerdeki genetik bir defektle ilişkili olması gerektiğini ileri sürmektedir (1).

2.3.3 Nöroanatomik etkenler

Duygudurum bozukluklarında limbik sistem, bazal ganglionlar ve hipotalamus patolojisi olduğu düşünölmektedir. Bazal ganglionlar ve limbik sistemi tutan nörolojik bozukluklar (özellikle dominan olmayan hemisferi tutan uyarıcı lezyonlar) muhtemelen depresif belirtilerle ortaya çıkarlar. Hipotalamus işlev bozukluğunun uyku, iştah ve cinsel davranımda, ayrıca endokrin, immunolojik ve kronobiyolojik ölçümlerde biyolojik değişimlere yol açtığı bilinmektedir (16).

2.3.3. Psikososyal etkenler

Duygudurum bozuklukları için önerilen “duyarlılaşma” modeli; ilk atağın genellikle stresli bir yaşam olayı ardından ortaya çıkması ancak daha sonraki atakların strese duyarlılaşmış olan beyinde çeşitli nörokimyasal değişikler ve hatta nöronal kayıplar sonucu kendiliğinden ortaya çıkması şeklinde açıklanır. Bu modele göre psikososyal stresörün ilk atağın ortaya çıkmasında önemli bir rol oynadığı ancak daha

sonra bunun yerine, geçirilmiş dönemin yarattığı bir duyarlılığın geçtiği ve gidişin otonomik bir özellik kazandığı ileri sürülür (1).

2.4. Bipolar Bozukluğun Klinik Özellikleri

2.4.1. Bipolar bozukluğun tanı kriterleri

Bipolar Bozukluk belirli bir düzen olmaksızın tekrarlayan manik, depresif veya her ikisini de kapsayan karma epizodlarla giden ve bu epizodlar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurumuna dönebildiği, sıklıkla mevsimsel özellik gösteren, bazen de eşik altı belirtilerin bulunduğu, genellikle hayat boyu süren, kronik seyirli bir hastalıktır (16). Günümüzde Bipolar Bozukluk tanısı DSM ya da ICD sistemine göre konulmakta ve kategorilendirilmektedir. En son 2013 yılında gözden geçirilerek yenilenen DSM-5'te bir kaç ufak değişiklik dışında ciddi bir farklılık yoktur. DSM-5'de DSM-IV'den farklı olarak Bipolar ve İlişkili Durumlar terimi kullanılmış, "Karma Epizod" kavramı değiştirilerek "Karma Özellikli Mani/Hipomani ya da Depresif Epizod" kavramları kullanılmaya başlanmıştır.

DSM-5'te İkiüçlü (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar

İkiüçlü (Bipolar) I Bozukluk

İkiüçlü (Bipolar) II Bozukluk

Siklotimi Bozukluğu

Maddenin/İlacın Yol Açtığı İkiüçlü ve İlişkili Bozukluk

Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı İkiüçlü ve İlişkili Bozukluk

Tanımlanmamış İkiüçlü ve İlişkili Bozukluk

Bipolar I Bozukluğu

Bipolar I bozukluğu tanısı koyabilmek için, bir mani dönemi için aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. Mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da yeğin (majör) depresyon dönemleri bulunabilir.

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), neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde sürmesi.

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 derecede 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 düşüncelerinin 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 iş yatırımları 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 ağırdır 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 ikiüçlü I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

Bipolar II Bozukluk

Bipolar II bozukluğu tanısı koyabilmek için, o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi için ve o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan yeğin (major) depresyon dönemi için aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir:

Hipomani Dönemi

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün 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 derecede 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 düşüncelerinin 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 iş yatırımları yapma).

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

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

F. 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 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 ikiüçlü bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

Yeğın (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 (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

Not: Açıkca başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamaz.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülü, boşlukta ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınınca 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 ağırlığının % 5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (**Not:** Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

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

5. Neredeyse her gün psikomotor kışkırama (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

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

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (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 başkalarınınca 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.

Karma özellikler gösteren (karma dönem değil): Karma özellikler gösteren belirleyicisi, ikiüçlü I ya da ikiüçlü II bozukluğunda, o sıradaki mani, hipomani ya da depresyon dönemine uygulanabilir.

Mani ya da hipomani dönemi, karma özellikler gösteren:

A. Mani dönemi ya da hipomani dönemi için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır ve o sıradaki ya da en son mani ya da hipomani döneminin çoğu gününde aşağıdaki belirtilerden **en az üçü** vardır:

1. Belirgin disfori ya da çökkün duygudurum, bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür ya da kendini boşlukta hisseder) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür).

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide azalma ya da bunlardan zevk almama (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).

3. Neredeyse her gün, psikodevinsel yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

4. Bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

5. Değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

6. 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. Karma belirtiler başkalarınca da gözlenebilir ve kişinin olağan davranışlarında bir değişiklik vardır.

C. Belirtileri, hem mani, hem de depresyon için dönem tanı ölçütlerini eşzamanlı olarak tam karşılayan kişilerde tanı, tam maniye bağlı işlevsellikte bozulma ve klinik ağırlığı nedeniyle, mani dönemi, karma özellikler gösteren olmalıdır.

D. Karma belirtiler, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç ya da başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Depresyon dönemi, karma özellikler gösteren:

A. Yeğın (majör) depresyon dönemi için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır ve o sıradaki ya da en son depresyon döneminin çoğu gününde aşağıdaki mani/hipomani belirtilerinden **en az üçü** vardır:

1. Kabarmış, taşkın duygudurum.
2. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5. İçsel güçte ya da amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda)

6. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere daha çok ya da aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).

7. Uyku gereksiniminde azalma (örn. her zamankinden daha az bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar; uykusuzluk çekmenin tersine).

B. Karma belirtiler başkalarının da gözlenebilir ve kişinin olağan davranışlarında bir değişiklik vardır.

C. Belirtileri, hem mani, hem de depresyon için dönem tanı ölçütlerini eşzamanlı olarak tam karşılayan kişilerde tanı, mani dönemi, karma özellikler gösteren olmalıdır.

E. Karma belirtiler, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç ya da başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

2.4.2. Bipolar bozukluğun gidiş ve sonlanması

Bipolar bozukluk döngüsel ve yineleyici gidiş gösteren bir hastalıktır. Genellikle ergenlik ve genç erişkinlik döneminde başlar ve önemli ölçüde ailesel geçiş gösterir. Her iki cinste de genellikle depresif dönemle başlar. Erkeklerde manik ve depresif atakların yıllar içinde eşit kalma özelliğine karşılık, kadınlarda yıllar geçtikçe depresif atak sayısının baskın olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (1). Tanı için manik, karma ya da hipomanik dönem varlığı gerekli olduğundan ve hipomanik dönemler hasta ve ailesi tarafından yeterince fark edilemediğinden tanı ve doğru tedavinin gecikmesi nadir değildir. Hastaların üçte birinden fazlasının, belirtilerin başlamasından yaklaşık 10

yıl sonra doğru tanı aldığı bilinmektedir (22). Hastaların yaklaşık % 40'ının tedavi görmediği ve % 15-25'inin intihar girişiminde bulunduğu bilinmektedir. Bipolar hastaların intihar girişimlerinin ölümle sonuçlanma ihtimali normal popülasyona göre on beş kat fazladır (23).

Akiskal ve Benazzi, geçmişteki duygudurum değişikliğinden çok aktivite artışına odaklanmanın (hastanın bu dönemlerdeki öfori ve/veya irritabilitesini hatırlatabilir) bipolariteyi saptama oranlarını arttırdığını belirtmişlerdir (24).

Bipolar depresyonu olan hastalar, bipolar bozukluğu olmayan depresyonlu hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla psikomotor retardasyon ve toplam uyku süresi, intihar girişimleri, sanrı ve varsanılar, birden kapanma türü depresyonlar, postpartum başlangıç, bölünmüş REM uykusu, hastalık dönemleri arası değişkenlik ve dönem içi duygudurum oynaklığı gösterirler. Öte yandan anksiyete, aşırı öfke dışavurumları, bedensel yakınmalar, psikomotor ajitasyon, ağrıya duyarlılık ve kilo kaybının da bipolar olmayan depresyonlarda daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (25).

Klasik olarak manik dönemler ortalama iki ay olmak üzere en kısa, karma dönemler ise beş aydan bir yıla kadar uzayan süreleri ile en uzun süren dönemlerdir. Depresif dönemlerin uzunluğunun iki ile beş ay arasında olduğu söylenebilir (26). Geç başlangıçlı olgularda atak uzunluğunun kısaldığı gözlenmektedir. Hastalar yaşam boyu ortalama 8-10 epizod geçirirler.

Manik atakların % 26'sı ve depresif atakların % 7'sinde hastanede yatarak tedavinin gerektiği belirtilmiştir (18). Kişinin psikotik özellikleri olan manik atakları varsa, daha sonraki manik ataklarında da büyük bir olasılıkla psikotik özellikler olacaktır. O sıradaki atağa duyguduruma uygun olmayan psikotik özellikler eşlik ediyorsa ataklar arasında tam bir düzelme olmama olasılığı daha yüksek olmaktadır (19).

İleriye dönük bir takip çalışmasında, zamanla hastaların döngü sayılarında artma ve döngü uzunluklarında kısalma olduğu ve klinik gidiş ve sonlanımla ilgili en sağlam göstergenin, geçmişte yaşanan dönem sayısı olduğu belirlenmiştir (9).

Bipolar Bozuklukta Gidiş Göstergeleri

Olumlu Göstergeler:

- Mani dönemlerinin baskın olması
- Hasta ve ailesinin tedaviye uyum göstermesi
- İyilik dönemlerinin uzun sürmesi
- Aile, iş ve uğraşı koşullarının olumlu olması

- Ailede düşük duygu dışavurumu

Olumsuz Göstergeler:

- Erken başlangıç
- İleri yaş
- Ara dönemde kalıntı mani ve depresyon belirtilerinin varlığı
- Eşlik eden başka psikiyatrik bozukluk bulunması
- Geçirilmiş mani dönemlerinin sayısının 10'dan fazla olması
- İlk hastalık döneminin mani ya da karma dönem olması
- Karma dönemler
- Alkol ve ilaç/madde alışkanlıklarının bulunması
- Depresif dönemlerinin uzun sürmesi
- Hızlı döngülülük
- Kişilik bozukluğu ek tanısı
- Ailede madde kullanım bozukluğu öyküsü
- Ailede duygu dışa vurumunun yüksek olması (27)

2.4.3. Psikotik özellikli bipolar bozukluk

BB tanıli hastaların yaklaşık % 50- 75'i psikotik semptom yaşarlar (3).

Hastaların kendi doldurdıkları bir ankete dayalı olarak bir grup BB' li hastada yaşam boyu psikotik semptom prevalansı % 90 olarak saptanmıştır (28). Psikotik belirtiler sanrılar, halüsinasyonlar hatta dezorganize davranış ve uygunsuz duygulanım şeklinde olabilir. Duygudurumla uyumlu sanrılar görülebileceği gibi şizofrenide görülenlere benzer şekilde acayip (bizar) sanrılar ve Schineider'in birinci sıra belirtileri de (örneğin; düşünce okunması ya da yayılması, etkilenme sanrıları vb. gibi) görülebilir. Maniye daha çok işitsel tipte olmak üzere % 15 oranında halüsinasyonlar eşlik eder (26). Katatonik belirtiler de (örn; stupor, mutizm, negativizm, postür alma vb.) görülebilir. Manik dönemde yönelim ve bilinç bozukluğu izlenebilir. Bu tablolara "delirius mani" ya da ilk tarif edenin ismiyle "Bell mani" isimleri de verilir (29).

Duyguduruma uyumsuz psikotik özellikler gösteren hastalarda sanrı ve varsanıların özellikleri, son dönem tipine uygun olarak beklenen depresif ya da manik temalar dışındadır. Manik dönemde görülen psikotik belirtilerin % 67'sinde bu belirtiler duygudurum ile uyumlu iken, kalan 1/3'ünde duygudurumla uyumlu değildir. Manide görülen duygudurumla uyumlu olmayan sanrılara özellikle paranoid türden kuşkulanma,

izlenme, kötülük görme düşünceleri ve sanrılarının varlığına ilk olarak 1959'da Aksel dikkat çekmiş ve BB sanrılı belirtilerin baskın olduğu bir alt türünün tanımlanması gerektiğini ileri sürmüştür (21).

Psikoz öyküsü bulunan bipolar bozukluk hastalarında psikoz öyküsü bulunmayanlara göre daha fazla hastane yatış, daha erken başlangıç ve daha fazla antipsikotik kullanımının yanısıra bilişsel alanda planlama, sözel bellek, işleyen bellek ve bilgi işlem hızında daha fazla bozulma saptanmıştır (30).

DSM sistemi "psikotiklik"i, duygudurum bozukluğu belirtilerinin giderek şiddetlenmesiyle gelenen, "daha uç ve ağır bir aşama" gibi sunmaktadır. Oysa, psikotik belirti eşliğinin tablonun ciddiyetini tablodan bağımsız olarak artırdığı gerçekse de, psikotik belirtiler hafif şiddetteki duygudurum bozukluklarına da eşlik edebilir (1). Duygudurumu ile uyumsuz psikotik özellikler bazı yazarlarca daha kötü bir prognozun göstergesi olarak kabul edilir (29).

Psikotik belirtili bipolar I bozukluğun 'şizofrenik spektrum' ile 'bipolar spektrum' arasında yer aldığı ve bu iki prototip hastalık arasında psikozun devamlılığının 'şizo-affektif' bir alan oluşturduğu bildirilmiştir (31). Akiskal ve ark. hastalığın klasik mani ve depresyon dışında klinik görünümünden bahsetmişler ve DSM'den farklı bir sınıflandırma önermişlerdir. Bipolar spektrum olarak adlandırılan bu sınıflamada DSM'de BTA kategorisine giren diğer klinik görünüm de yer almaktadır. Bu sınıflandırma sisteminde de BB ile şizofreni arasında kalan bir grup görülmekte psikotik özelliklerin baskın olduğu bu gruba şizo-bipolar ya da şizo-affektif denmektedir. Burada psikozun pozitif belirtileri ile manik, hipomanik ve depresif dönemler kombine olmaktadır.

Akiskal'ın Bipolar Spektrum Sınıflandırması (32).

- BPB 1/4 : Antidepresanlara yanıtın hızla tükendiği depresif dönem
- BPB 1/2 : Şizobipolar bozukluk
- BPB I : Manik- Depresif hastalık.
- BPB I 1/2 : Uzamış hipomani ve depresyon.
- BPB II : Spontan hipomanik dönemler ve depresyon.
- BPB II 1/2 : Siklotimiye eklenmiş depresyon.
- BPB III : Depresyon ve antidepresan ya da somatik sağaltımla ilişkili hipomani.
- BPB III 1/2 : Madde ve/ veya alkol kullanımıyla ilişkili duygudurum dalgalanmaları.
- BPB IV : Hipertimiye eklenen depresyon.
- BPB V. : Karma hipomani ile birlikte depresyon
- BPB VI. : Demans durumunda bipolarite

2.5. Uyku

İnsan ömrünün yaklaşık 1/3'ü uykuda geçmektedir. Ortalama olarak 75 yıl yaşayan bir insan 18-25 yıl uyumaktadır. Uyku bir bilinçsizlik durumu değil farklı bir bilinç düzeyine geçiştir. Öğrenme, bellek ve emosyonel düzenlemeler ile uyku arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Yeterince uyuyamadığımızda daha agresif, çökkün olmamız ya da tüm gece uykusuzluktan sonra kendimizi öforik hissetmemiz, konsantrasyon bozukluğu yaşamamız bunu kanıtlar niteliktedir. Uyku pek çok nörofizyoloji ve biyokimyasal düzenlemeyle ilişkilidir. Psikiyatrik bozukluklarda uyku bozukluklarının yaygın bir şekilde görülmesi ve bu konuda yapılan çalışmalar ortak etyolojik nedenlerin göstergesidir.

2.5.1 Uyku çalışmalarının tarihçesi

Uyku eski çağlardan beri ilgi çeken bir konudur. Eski Mısır papirüslerinde, Antik Yunan'da uyku ile ilgili yazılar yazılmıştır (33). M.Ö. 4. yüzyılda yaşamış olan Aristoteles ismi “Uyku ve Uykusuzluk” olarak tercüme edilebilecek kitabında sadece uyku ve uyanma konularından bahsetmiştir. Aristoteles uykunun, uyanmanın tam tersi olduğunu şu ifadesi ile belirtmişti (34);

“Uyku ve uyanma, bir hayvanın aynı bölgesine aittir; eğer ki uyku ve uyanma birbirinin zıttı ise bile, uyku açıkça uyanmanın yokluğunda ortaya çıkmaktadır.”

M.Ö. 3. yüzyılda yaşamış olan Hipokrat da, uyku ve sağlıklı olma durumu arasındaki bağı şu şekilde belirtmiştir (35);

“Sağlıklı olmak için hastanın gündüz uyanık kalması, gece ise uyuması gerekmektedir. Eğer bu kural ihlal edilirse, hasta için iyi olmaz. Ancak, en kötüsü hastanın ne gece ne de gündüz uyumasıdır. Bu uyuyamama durumu, hastanın çektiği acı ya da kederindedir; ya da hastanın hezeyanından kaynaklanmaktadır.”

Uyku ile ilgili ilk nörofizyolojik çalışmalar 17. yüzyılda Thoas Willis öncülüğünde yapılmaya başlamış, 18. yüzyılda biyolojik ritimlerin incelenmesi anlamına gelen kronobiyoloji alanı doğmuştur. 19. yüzyılda, 4 temel uyku teorisi benimsenmiştir (vasküler, kimyasal, nöral ve davranışsal uyku teorileri). Yine 19. yüzyılda narkolepsi ve uyku apne sendromu tanımlanmıştır. 20. yüzyılda REM (Rapid Eye Movement) bulunana kadar uykunun pasif bir durum olduğuna inanç devam etmiştir. 20. yüzyılda yeni tanı cihazları, yeni cerrahi teknikler ve yeni klinik prosedürler uyku araştırmalarının gelişmesine katkıda bulunmuştur. 1929 yılında

Alman bir psikiyatrist olan Hans Berger elektroensefalogramı (EEG) keşfetmiştir ve uyku ve uyanıklıkta beyin dalgalarının farklı olduğunu söylemiştir (36). 1935 yılında Harvard Üniversitesindeki bir grup araştırmacının uyku esnasında beyin aktivitelerinin değiştiğini göstermesi ile uykunun farklı devreleri olduğu fikri de benimsenmiştir (37).

1937 yılında, Alfred Lee Loomis isimli araştırmacı, EEG’de uykunun 5 farklı aşaması olduğunu görüp bunları “A-B-C-D-E” harfleriyle tanımlamıştır (38). O yılda Loomis tarafından kaydedilen EEG dökümü, bugün bizim NREM (non-rapid eye movement) uyku olarak tanımladığımız uykuydu (39). 1953 yılında ise Nathaniel Kleitman ve öğrencisi Eugene Aserinsky, Chicago Üniversitesi’nde REM uykusunu tanımlamışlar ve REM uykusunun, uykunun farklı bir evresi olduğu ve rüya görme olgusu ile ilgisi olduğunu keşfetmişlerdir. 1957 yılına gelindiğinde, Kleitman ve Dement, insan uyku döngüsünün tekrarlayan evrelerden oluştuğunu gösterebilmişlerdir (39). 1963 yılında Richard Wurtman ve ekibi, sirkadiyen ritmi belirleyen ve normal bir insanda yaklaşık olarak saat 23:00 ile 05:00 arası salgılanan bir hormon olan melatoninin epifiz bezinde ışığa duyarlı bir şekilde sentezlendiğini göstermiştir. Wurtman’ın elde ettiği bu sonuç, uyku döngüsü için önemli olan sirkadiyen ritm ile gün ışığı arasındaki ilişkiyi de kanıtlamıştır (39). 1973 yılında narkoleptik bir köpeğin kaydı ilk kez yapılmış, 1974 yılında da Jerome Holland tarafından ilk kez tüm bir gece süren uyku çalışmalarını “polisomnografi” olarak isimlendirilmiştir (40).

Sonraki yıllarda ve günümüzde halen uyku ile ilgili nöropeptid hormonlar üzerinde gen çalışmaları, uyku bozukluklarının sebebi ve sonucu ile ilişkili olduğu hastalıklar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Dolayısıyla; insan sağlığının sürekliliğinin sağlanması adına da son derece önemli olan bu keşifler, artık uykunun gizemli tarafı üzerine çeşitli mitler üretmenin değil, uyku fizyolojisinin aydınlatılmasının çok daha yararlı olacağını somut bir şekilde göstermiş bulunmaktadır (33).

2.5.2 Polisomnografide EEG’de ortaya çıkan belli başlı dalgaların özellikleri

Alfa dalgaları: Frekansı 8-13 cps olan ve oksipital bölgeden yayılan dalga şeklidir. Yaşla birlikte frekansı azalır.

Beta dalgaları: Frekansı 14-30 cps’dir. Daha çok frontal ve santral bölgelerden kaynaklanan dalga şeklidir. Trankilizan ve barbütrat kullananlarda daha fazla görülür.

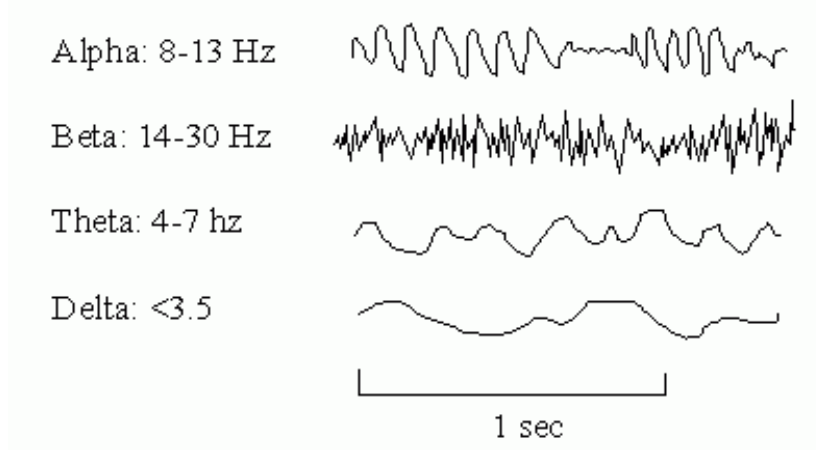
Teta dalgaları: En çok görülen uyku EEG dalgasıdır. Frekansı 3-7 cps'dir. Amplitüdü için belirli sınırlar yoktur. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır.

Delta dalgaları: Frekansı 0.5-3,5 cps'dir. Amplitüdü 75 mV'dan büyüktür. Daha çok frontal bölgeden kaynaklanır.

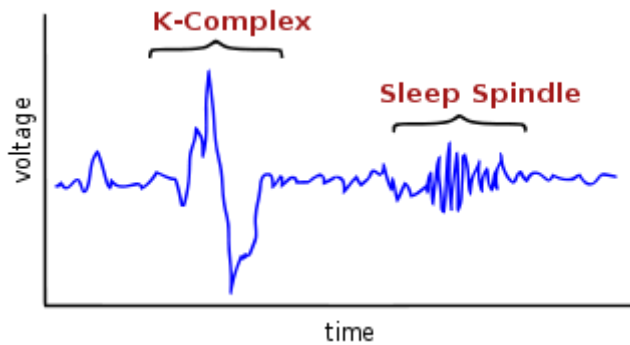
Uyku içiği: En az 0.5 saniye süren, 12-14 cps frekansında dalgalarıdır. K-komplekslerle birlikte görüldüğü gibi ayrı olarak da ortaya çıkabilirler.

K-kompleks: Yaklaşık yarım saniye süren, arkasından bir pozitif komponent gelen, iyi belirlenmiş negatif keskin, yüksek amplitüdü EEG dalgalarıdır.

Şekil 1'de EEG'de ortaya çıkan belli başlı dalgaların temsili resimleri gösterilmiştir.



A. Alfa, beta, teta ve delta dalgaları



B. K Kompleksi ve uyku içikleri

Şekil 1: EEG'de ortaya çıkan belli başlı dalgaların temsili resimleri

2.5.3. Uykunun evreleri

Memelilerde REM ve NREM olmak üzere 2 ana uyku bölümü vardır. NREM 3 uyku döneminden oluşur. 1. ve 2. dönem yüzeysel uyku, 3. dönem derin uyku (yavaş dalga uykusu) olarak adlandırılır. Uyku 1,2. ve 3. dönemle başlamakta, yaklaşık 90 dk

sonra ilk REM dönemi ortaya çıkmaktadır. Bu döngüler gece boyu sürmekte, gece boyunca 3-5 REM dönemi yaşanmaktadır. REM uyku süresi ilk döngüden son döngüye doğru giderek artar ve gecenin sonuna doğru son döngüde en uzun REM süresi bir saate dek uzayabilir. Böylece gecenin ilk kısmında derin uyku (3. dönem), son kısmında ise REM dönemi daha yoğun yaşanmaktadır. Sonuçta uykunun, uyanıklıkla dört uyku dönemi arasında periyodik geçişler olarak tanımlanması mümkündür.

Tablo 1. Uyku evreleri ve özellikleri.

Evre	EEG	EOG	EMG
Uyanıklık	Göz kapalı: Ritmik alfa dalgaları (oksipitalde belirgin). Göz açık: Görece düşük voltaj karışık frekans.	İstemli göz hareketleri olabilir. Göz kırpıştırma, yavaş göz hareketleri (SEM)	Görece yüksek tonik aktivite ve istemli hareketler
NREM Evre 1	Görece düşük voltaj, karışık frekans, bazen teta aktivitesi. Verteks keskin dalgaları.	SEM	Uyanıklıktakinden daha düşük tonik aktivite
NREM Evre 2	Zemin; görece düşük voltaj, karışık frekans. Uyku içiği ve K Kompleksler.	Ara sıra SEM	Düşük tonik aktivite
NREM Evre 3	% 20-50 oranında delta dalgaları	Yok	Düşük tonik Aktivite
REM	Görece düşük voltaj, karışık frekans, teta aktivitesi, yavaş alfa, testere dişli dalgalar	Fazik REM	Tonik supresyon, fazik dönemler.

EEG: Elektroensefalogram, EOG: Elektrokülogram, EMG: Elektromyogram, SEM: Yavaş göz hareketleri

Uyanıklık: Gözler kapalıyken Alfa aktivitesi ve/veya düşük voltaj, karışık frekanslı EEG görülür. Alfa ritmi oksipital bölgeden yapılan EEG kayıtlarında belirgin olarak göze çarpmaktadır. Gözler açık olduğunda görece düşük voltaj, karışık frekanslı EEG görülür. Yavaş göz hareketleri (Slow Eye Movement) (SEM) ve göz kırpmaları görülebilir.

2.5.3.1. NREM uykusu

Evre 1 uykusu : Uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir, kolaylıkla bölünebilir. Örneğin kişinin adının yumuşak bir şekilde söylenmesi bile uyanmasına neden olabilir. Evre 1 uykusu, geçiş uykusu özelliği gösterdiği için uyku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda tipik olarak evre 1 uykusu oranında artma görülür. EEG'de Alfa dalgaları azalmış, düşük amplitüdü, karışık frekanslı dalgalar ön plana çıkmıştır. EOG'de yavaş göz hareketleri (SEM) görülebilir. 1. dönemin sonuna doğru 2. dönemde de görülen verteks keskin dalgaları gözlenebilir.

Evre 2 uykusu: Tipik özellikleri EEG'de uyku içciklerinin ve K komplekslerinin görülmesidir (41). Uyku içcikleri talamik çekirdeğin talamokortikal blokajı sonucu ortaya çıkan uykunun derinleşmesini sağlayan hızlı EEG aktiviteleridir. Dönem 2 uykusunda EEG biraz daha yavaşlamış, EMG tonusu da düşmüştür. EEG zemini düşük voltaj, karışık frekanstır. Göz hareketleri kaybolmuştur. Yaklaşık 10-25 dakika sürer. Evre 2 uykuda uyarmak için daha şiddetli bir uyarana gereklidir. Evre 1 uykuda uyanıklığa neden olan bir uyarana evre 2 uykuda sıklıkla uyarılmış bir K-kompleksine neden olur ancak uyanıklığa neden olmaz. Evre 2 uykusu ilerledikçe EEG'de yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesi artar (41).

Evre 3 uykusu: Bu dönemde uyandırılmak için daha şiddetli bir uyarana ihtiyaç vardır. Bu dönemde Growth Hormone (GH) salınımında ve protein sentezinde artış olmakta, metabolizma, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemindeki fizyolojik aktiviteler yavaşlamaktadır. Bu nedenle bu döneme anabolik dönem adı verilir. Evre 3 uykusu, ilk döngüde genellikle 20-40 dakika civarı sürer. Dönem 3 uykusu yüksek amplitüdü, yavaş (0.5-4.0 Hz), senkronize EEG aktivitesi ile karakterizedir. Bu EEG aktivitesi "delta" ya da "yavaş dalga uykusu" aktivitesi olarak bilinir. Delta dalgaları 30 saniyelik (ya da 60 saniyelik) bir epogun % 50'sini kaplar. EOG kanallarında da EEG aktivitesi izlenebilir. EMG biraz daha azalmıştır. Evre 3 uykusu, çoğu zaman "yavaş dalga uykusu", "delta uykusu" ya da "derin uyku" olarak adlandırılır (41). Evre 3

uykusunun yeterince uyunmadığı durumlarda yeterince dinlenememe, sabah yorgun uyanma durumları oluşur.

Sağlıklı bir popülasyonda ortalama olarak Evre 1 tüm gece uykusunun % 2-5'ini, Evre 2 tüm gece uykusunun % 45-55'ini, Evre 3 ise tüm gece uykusunun % 20-25'ini oluşturur. NREM uyku döneminde; çocuklarda büyüme hormonu salınımı artar, erişkinlerde ise hücre yenilenmesi ve organizmanın onarımı hızlanır. NREM uyku, fiziksel dinlendirici uykudur (42).

2.5.3.2. REM uykusu

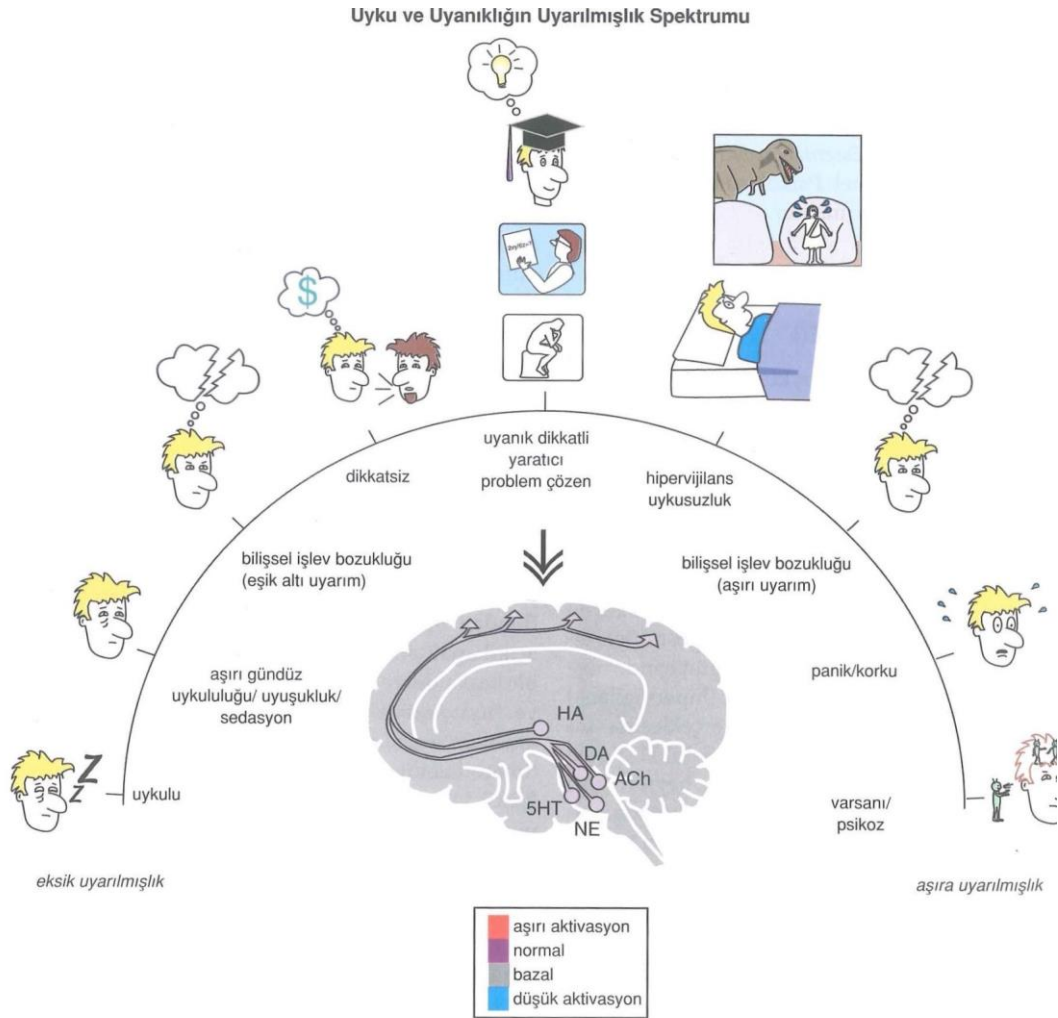
REM uykusu sağlıklı bireylerde tüm gece uykusunun % 20-25'ini oluşturur (41). REM uykusu, dönem 1 uykusundaki gibi düşük amplitüdü, karışık frekanslı, desenkronize EEG aktivitesi ile karakterizedir. Dönemin belirgin özelliği fazik göz hareketlerinin ortaya çıkmasıdır. REM döneminde solunum ve kalp hızı düzensizleşir, göz kaslarında aralıklı biçimde hızlı kasılmalar olur, özellikle boyun kasları olmak üzere çizgili kas tonusu azalır ve düzensiz kas hareketleri ortaya çıkabilir. REM uykusu, beynin aktif olduğu bir dönemdir ve hafıza ile öğrenme sürecinde rol oynadığı düşünülmektedir. Erkeklerde ereksiyon ortaya çıkmakta (Nocturnal Penile Tumescence), kalp atımında taşikardi, bradikardi dönemleri gözlenmekte, solunum sayısı ve derinliği değişmektedir. REM uykusunun, ruhsal dinlenmenin sağlandığı ve rüyaların görüldüğü bir dönem olduğu bilinmektedir. Bu dönemde görülen rüyalar uyanınca hatırlanır (42).

Yavaş dalga uykusu ya da REM ortadan kaldırıldığında, bir sonraki gecede insanların neredeyse bir önceki gecenin eksikliğini tamamlarcasına yoğun REM ya da yavaş dalga uykusu uyudukları gözlemlenmiştir. Buna “rebound fenomeni” adı verilmektedir. Sadece REM ve yavaş dalga uykusunda rebound fenomeninin olması, bu dönemlerin öneminin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

2.5.4. Uyku ve uyanıklığın nörobiyolojisi

Uyku ve uyanıklık çok sayıda farklı sistem ve bunların birbiriyle ilişkileriyle oluşturulur. Bu sistemler arasında beyin sapı, hipotalamus ve bazal ön beyin bulunmaktadır. Uyku ve uyanıklık aşırı uyarılma ile eksik uyarılma arasında bir spektrumda düzenlenir ve bu spektrum beş nörotransmitter (histamin, dopamin, norepinefrin, setotonin ve asetilkolin) aktiviteleri ile ilişkilidir. Bu nörotransmitter

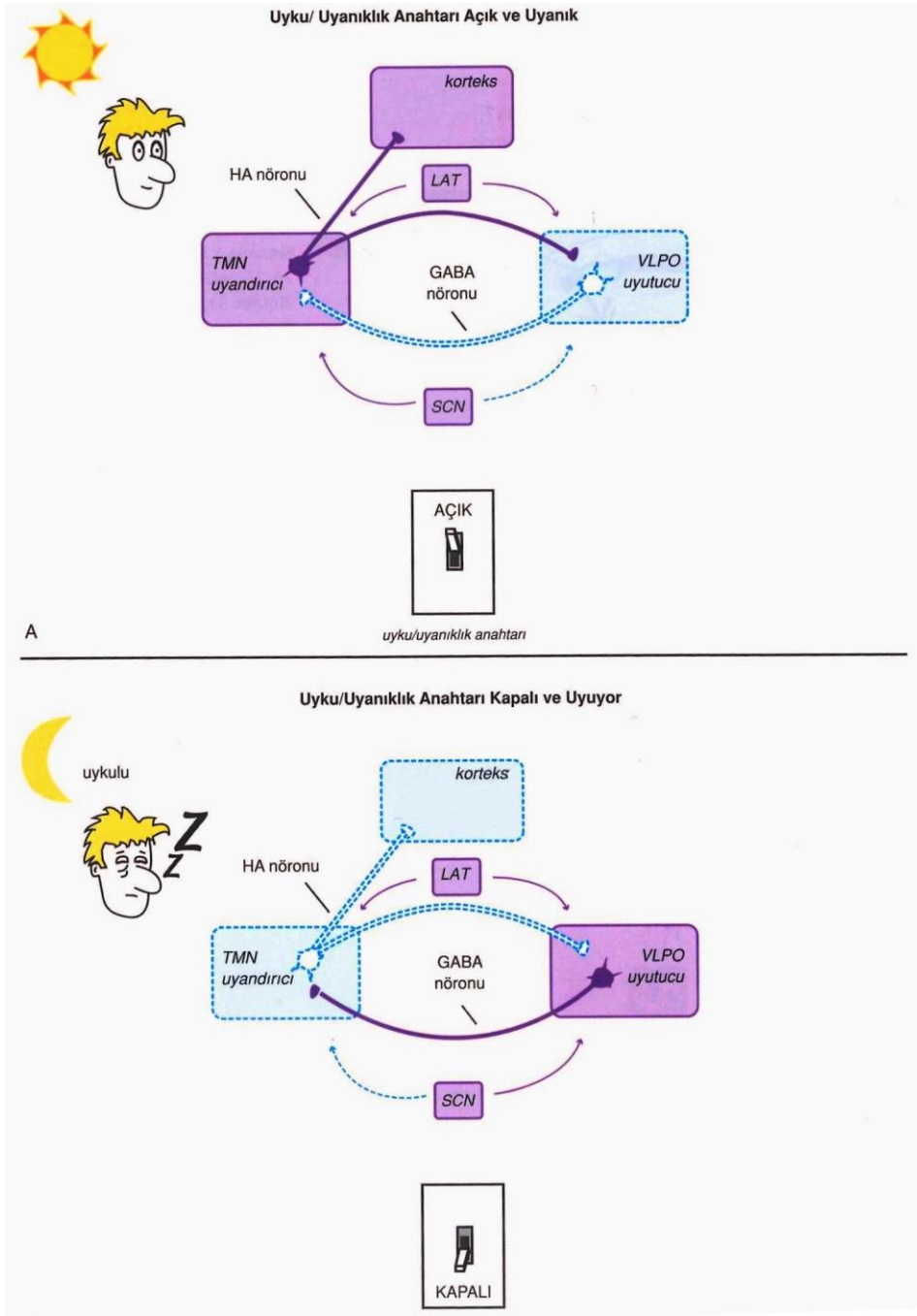
devreleri bazen uyarılmayı düzenlemek için beraber çalışıklarından grup olarak çıkıcı-asandan-retikükler ative edici sistem "ARAS" olarak isimlendirilirler. ARAS talamus aracılığı ile kortikal aktivasyonu sağlarken, ayrıca talamus dışı yolaklarla hipotalamus ve basal ön beyin bölgelerine uzantılar gösterir. Talamik filtre uykunun başlaması için gereken bazı girdileri süzerek ya da uyanıklık için gerekli girdilerin kortekse girişine izin vererek görev yapar. Talamik filtre aşırı ya da etkisiz çalıştığı zaman uyku problemleri ortaya çıkar. Aynı şekilde dopamin hiperaktivitesinden ya da glutamat hipoaktivitesinden kaynaklanan çok etkisiz çalışan bir talamik filtre psikoz durumundan da sorumludur (43). Şekil 2’de eksik uyarılmışlık ve aşırı uyarılmışlık arasında bir spektrumda ortaya çıkan belirtiler gösterilmiştir.



Şekil 2. Eksik uyarılmışlık ve aşırı uyarılmışlık arası uykululuk spektrum (43).

Bu sistemde görev alan norepinefrin uyanıklığın sağlanmasında rol almakla beraber, REM sırasındaki fazik fenomenlerin oluşumunda da rol alır. Histamin, uyanıklık sırasında yüksek aktivite gösterir iken, uyku ile aktivitesi azalır. Antihistaminerjik ajanlar verildiğinde de sedasyon görülür. Asetilkolin ise uyanıklıkta aldığı rolün yanında göreceli olarak en yüksek aktiviteye REM sırasında ulaşır. Dopaminerjik nöronlar da uyarılmışlığı sağlar. Serotoninin uykudaki rolü karışıktır zira, seronerjik aktiviteyi artıran serotonin geri alım inhibitörleri gibi ilaçlar (SSRI'lar) uykuda uyarılmışlıkları artırıp, toplam uyku süresini de azaltırlarken, aynı zamanda uykunun başlamasında indükleyici rolü olduğu da düşünülmektedir (44). Uyanıklıkta hakim olan sistemlerin aktivitesi azalırken, serotonerjik aktivitede artma ile uyku başlar.

ARAS dışında hipotalamusta uyku ve uyanıklığı düzenleyen bir devre daha vardır. Bu devre açık-kapalı anahtar sistemi gibi çalıştığından bu devreye uyku/uyanıklık kontağı denir. Kapalı kontak uyandırıcı olarak bilinir ve hipotalamusun tuberomamiller nükleusunda (TMN) yerleşiktir. Açık kontak uyutucu olarak bilinir ve hipotalamusun ventrolateral preoptik nükleusunda (VLPON) yerleşiktir. Ayrıca lateral hipotalamus oreksin ve hiporektin olarak bilinen nöropeptitlerle uyanıklığı düzenlerken, suprakiazmatik nükleus melatonin gibi hormonlar aracılığıyla aydınlık/karanlık döngüsünün proglamladığı şekle göre uyku/uyanıklık kontağının günlük ritmini ayarlar. Endojen sirkadiyen ritmin insanlarda 24 saatin üzerinde olduğu kabul edilmektedir ancak çevresel zaman göstergeleri özellikle güneş ışığı ile bu ritim 24 saat olarak ayarlanır. TMN'den salıverilen histamin hem kortekste uyarılmayı destekler hem de VLOPN'de uyutucu etkinliği inhibe ederek uyanıklığı sağlar. VLOPN'den salınan gama aminobutirik asit (GABA) ise uyanıklığı inhibe ederek uykuya geçişi sağlar. Gün ilerledikçe sirkadiyen döngü uykuya doğru bir gidiş gösterir ve VLOPN, TMN'de GABA salınmasını tetikler ve uyanıklık inhibe olur (43). Şekil 3'de uyku uyanıklık anahtarı temsili olarak gösterilmiştir.



Şekil 3. Uyku uyanıklık anahtarı (43).

2.5.5 Psikiyatrik bozukluklarda uyku çalışmaları

Uyku, çeşitli sistemlerin bir arada çalışmasıyla ortaya çıkmaktadır. Uykuyu oluşturan mekanizmalar ile psikiyatrik bozukluklarda etkili olan mekanizmaların birçok ortak alanı olduğu bilinmektedir. Birçok psikiyatrik bozuklukla birlikte uyku bozuklukları görülebilmektedir. Psikiyatrik bozukluklarda uyku bozuklukları bir semptom olabileceği gibi, uyku sorunları da psikiyatrik bozukluklara sebep olabilir.

Psikiyatrik bozukluklarda uyku çalışmaları, uykuda REM fenomenlerinin ve delta uykusunun değiştiğini göstermektedir. REM fenomenlerindeki değişimler daha çok nörokimyasal, delta uykusundaki değişiklikler ise metabolik değişkenler ile ilişkili gibi görünmektedir (10). Psikiyatrik bozukluklarda uyku çalışmaları biyolojik temelli bir yaklaşımdır. Hastalığın biyolojik kökeni araştırılırken nöroendokrin, nörokimyasal araştırmalarla birlikte uyku çalışmaları da önemli bir yer tutmaktadır.

2.5.5.1. Depresyonda uyku çalışmaları

Depresyonda yapılan uyku çalışmaları sonucunda genel olarak normal uyku örüntüsünün tam tersine döndüğü, uyku latensinin uzadığı, REM latensinin kısaldığı, ilk REM'in uzun ve yoğun, ilk NREM'in kısa olduğu gözlenmiştir. Psikotik depresyonda REM latensi kısalığı daha belirgindir (45). REM fenomenlerindeki bu değişimin depresyondaki aminerjik inhibisyonla ilişkili olarak ortaya çıkan kolinerjik dominansın sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Bir diğer açıklamaya göre de, depresyonda bozulan sirkadien ritmin yansıması olarak uykunun iç ritmi de bozulmakta ve REM erken başlamaktadır (10). Delta uykusu da azalmış ve uykunun ileri dönemlerine kaymıştır. Uykunun sürekliliği de bozulmuştur. Uykuya girişin geç olduğu, gece sık uyanıklıklar olduğu ve sabah erken uyanma saptanmıştır.

Çeşitli sınıflandırmalara göre yapılan depresyon alt tiplerinde PSG çalışmaları yapılmıştır. Son zamanlarda yapılan bir derlemede primer-sekonder depresyon, unipolar-bipolar depresyon ve psikotik-nonpsikotik depresyon gibi sınıflandırmalarda PSG'nin biyolojik bir belirteç olarak kullanılamayacağı ancak melankolik-atipik depresyon sınıflandırması için birçok biyolojik belirteç olduğu ve uyku profillerinin de farklı olduğu belirtilmiştir (46). Uyku bozukluğundaki ağırlık biyolojik bozukluğun fazla olduğu ile ilişkilendirilmiş, uyku patolojisi ağır olanların biyolojik tedaviye daha iyi yanıt verdiği sonucuna varılmıştır (47).

Depresif hastalarda remisyon döneminde ve 1. derece akrabalarında benzer uyku örüntüleri görülebilmektedir. Unipolar depresyon tanısı alanların akrabalarını, sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada REM latensi kısa olan depresiflerin akrabalarında REM latensi kısalığı, REM latensi normal olan depresiflere ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda görülmüştür. REM latensi kısa olanların akrabalarında yaşam boyu major depresyon riski normal olanlara göre 1.8 kat daha yüksek bulunmuştur (48). Bu bulgular klinik tablo oluşmadan önce minimal patolojilerin, biyolojik özelliklerin uyku

üzerinde etkili olduğunu, belki de gelecek hastalığın habercisi olabileceğini düşündürmektedir.

2.5.5.2. Manide uyku çalışmaları

Mani ve hipomanide uyku süresinin ortalama 2-3 saat kısalması ilk dikkat çeken özelliktir. Manik hastalarda yapılan uyku çalışmalarında birbirini destekleyen sonuçlar alınamamıştır. Bu hastalarda uyku çalışması yapılmasının güçlüğü ve hızlı tedavi gereksinimi nedeniyle yeterince çalışma yapılamamıştır. Sağlıklı kontrol grupları ile yapılan çalışmalar genelde manide temel uyku yapısının bozulmadığını, ancak uyku devamlılığının bozulduğunu ve toplam uyku süresinin azaldığını göstermiştir (49-52). Çalışmaların bir kısmında yavaş dalga uykusunun azaldığı bildirilmekle beraber (53-55), 4. dönem uykusunda artış olduğunu gösteren bir çalışma da vardır (56). REM uykusu değişkenleri açısından bakıldığında, çalışmaların bir kısmında REM latensinin kıaldığı ve REM yoğunluğunun arttığı (51,53,56), bazılarında ise normal olduğu bildirilmiştir (49,55). Manik hastaların hem sağlıklı gönüllülerle hem de depresif hastalarla karşılaştırıldığı çalışmalarda manik ve depresif hastaların sağlıklılardan farklı ama benzer uyku değişkenleri gösterdiği bulunmuştur (52,58).

2.5.5.3. Ötimik Bipolar hastalarda yapılan uyku çalışmaları

Ötimik bipolar hastalarda kısıtlı sayıda uyku çalışması yapılmıştır. 10 ötimik bipolar hastanın yaşları eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığı, PSG kullanılarak 5 gece takip edildikleri bir çalışmada 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (58). Başka bir çalışmada ötimik bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış REM yoğunluğu ve REM yüzdesi bulunmuştur (59). Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada 19 ötimik bipolar hasta ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 19 sağlıklı gönüllü uyku günlüğü ve aktigrafi kullanılarak karşılaştırılmış, ötimik bipolar hastalarda daha fazla uzamış uyku latensi, uyku süresinde artış ve geceden geceye değişen uyku paterni tespit etmişlerdir (60). Jones ve ark. aktigrafi kullanılarak yaptıkları bir çalışmada bipolar hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında gün için aktivitede büyük farklılıklar bulmuşlar ancak uyku profillerinde anlamlı farklılıklar görmemişlerdir (61). Harvey ve ark. son zamanlarda yaptıkları bir çalışmada insomnia tarifleyen ötimik bipolar hastalar ve iyi uyuyan gönüllüler aktigrafi kullanılarak karşılaştırılmış, ötimik bipolar hastaların % 70'inde anlamlı bir uyku bozukluğu tespit edilmiştir (61). Ötimik

bipolar hastalarda diğ er gruba göre azalmış uyku etkinliğ i, uyku ile ilgili artmış korku ve anksiyete, azalmış gün iç i aktivitesi ve uyku ile ilgili yanlı ş ve disfonksiyonel inanışlarda artma gözlenmiştir (62).

2.5.5.4. Psikotik bozukluklarda uyku çalışmaları

Şizofrenide de uyku bozuklukları sık görölmektedir. Şizofrenide uyku yapısını inceleyen çok sayıda çalışma yapılmış ancak özğün bir uyku yapısı tanımlanmamıştır. En tutarlı PSG bulguları, azalmış toplam uyku süresi, uzamış uyku latensi ve düşük uyku etkinliğ i gibi uykuya dalma ve uykuyu sürdürme ile ilgili değ işimlerdir (63-72). REM uykusu ile halüsinasyonlar arasında bir ilişki olduğu varsayımından yola çıkarak şizofrenide REM'in incelendiğ i birçok çalışma yapılmış ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda REM latensinin kısa olduğu gösterilmiş (63,66,68,71) ancak birçok çalışma da bunu desteklememiştir (64,65,70,73-76). REM yoğunluğ unu inceleyen çalışmaların çoğ unda şizofreni ile normal kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır (64,65,70,74). Bazı çalışmalarda REM yoğunluğ u ile pozitif belirtiler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (68,70). Yavaş dalga uykusu ile ilgili de çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yavaş dalga uykusunun azaldığ ını gösteren çalışmaların (68,70,71,76) yanı sıra değ işiklik olmadığ ını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (63-65,74). Bir çalışmada ise yavaş dalga uykusunun arttığ ı bildirilmiştir (74). Çalışmalardaki farklılıklar çalışma grupları, yöntemleri nedeniyle olabileceğ i gibi hastaların kullandıkları psikotrop ilçaların uyku üzerindeki değ işik etkileri sonucuda olabilir. Sanrı ve varsanılar bazı çalışmalarda REM latensinde kısalma ve REM yoğunluğ unda artışla ilişkilendirilmiştir (63,64,71).

Hiç tedavi almamış ya da en az 2 aydır ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında son zamanlarda yapılan bir çalışmada hastalarda uyku devamlılığ ında bozulma, uykuya geçiş süresinde uzama, uyanıklık sayısında artma ve REM uykusunda azalmanın anlamlı olduğu saptanmış, yavaş dalga uykusunda normal kontrol grubuna göre fark olmadığ ı ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada klinik belirti şiddetleri ile uyku değ işkenleri arasındaki ilişki incelendiğ inde negatif belirti şiddeti ile REM latensi arasında negatif ilişki olduğu gözlenmiştir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın amacı ötimik Bipolar Bozukluk hastalarını yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş PBB ve NPBB şeklinde 2 paralel gruba ayırarak, bu 2 paralel grubun uyku yapılarının uyku anketi ve polisimnografi ile karşılaştırılmasıdır.

3.1. Örneklem

Araştırmanın örneklemini Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (K.S.Ü) Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalında, Bipolar Bozukluk tanısı ile takip edilen, 20-50 yaş aralığında araştırmaya alınma ölçütlerini karşılayan, çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayı alınan 28 gönüllü hastadan oluşmaktadır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri BB dışında bir psikiyatrik hastalığı bulunmaması, fiziksel bir hastalığı bulunmaması, madde ya da alkol kötüye kullanımı olmaması, çalışmadan en az 2 hafta öncesine kadar alkollü içecek alımının ve hipnotik ilaç kullanımının sona ermiş olması ve okuma yazma biliyor olması olarak belirlenmiştir.

K.S.Ü. Tıp Fakültesinde görevli psikiyatri uzmanları tarafından DSM-IV-TR için yarı yapılandırılmış klinik görüşme formu (SCID) kullanılarak hastaların tanıları doğrulanmış, remisyon ölçütü son 4-8 hafta içinde atak geçirmemiş olma, 17 maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği puanlarının 7'nin ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanlarının 5'in altında olması olarak belirlenmiştir.

Eşlik eden başka psikiyatrik bozukluğu olan hastalar, son iki hafta içinde hipnotik ilaç ya da alkol/madde almış olanlar, sistemik hastalık öyküsü bulunanlar ve Hamilton Depresyon Ölçeği puanları 7'nin ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanları 5'in üstünde olanlar araştırmaya alınmamıştır.

3.2. Yöntem

Araştırmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalar sırayla çalışmaya alınmıştır. Hastalar yaklaşık 1,5 yıl içerisinde prospektif olarak toplanmıştır. Hasta kaydı ve hikayelerinde geçmiş ataklarında sanrı ve/veya varsanı bulunan hastalar başvuru sırasına göre PBB grubuna alınmıştır. Bununla birlikte sanrı ve/veya varsanısı olmayan hastalar da cinsiyet eşleşmesi dikkate alınarak geliş sırasına göre çalışmaya alınmışlardır. Böylece PBB grubuna giren 14 hasta cinsiyet olarak eşleştirilmiş NPBB grubuna giren 14 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. NPBB grubu kontrol grubu olarak

değerlendirilmiştir. Bütün deneklere çalışma hakkında bilgi verilerek, deneklerden bilgilendirilmiş onam ve çalışma için de K.S.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Uyku kaydından önce hastaların sosyodemografik verilerini incelemek için Sosyodemografik Bilgi Formu, hastaların uyku özelliklerini değerlendirmek için Epworth Uykululuk Skalası ile Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi verilmiş ve daha sonra uyku laboratuvarında 1 gece yatırılarak polisomnografi yapılmıştır.

Hastalara uyku laboratuvarında Resipronics EMBLA S4500 Compumedics 44 kanallı E serisi marka polisomnografi cihazına 10-20 metodu ile bağlanarak uygulanan polisomnografi tetkikinde;

1. EEG (Elektroensefalografi)
2. EOG (Elektrookülografi)
3. Çene EMG (elektromiyografi)
4. EKG (Elektrokardiyografi)
5. Ağız ve burun hava akımı (nasal-oral termistor ve nasal kanül ile)
6. Horlama kayıtları
7. Arterial oksijen saturasyonu (pulse oksimetre ile)
8. Toraks hareketleri
9. Abdomen hareketleri incelenmiştir.

3.3. Kullanılan Ölçekler ve Testler

3.3.1. Polisomnografi (PSG)

Uyku apnesi de dahil olmak üzere uyku bozukluklarından şüphelenilen bütün hastalarda seçilecek ilk tanı yöntemi PSG'dir (78). Kesin tanı için PSG altın standarttır. PSG uyku apnesi şüphesi ile gelen hastalarda, uyku sırasında nörofizyolojik, kardiyovasküler, respiratuvar, fiziksel ve fizyolojik parametrelerin genellikle tüm gece boyunca, belli periyotlarla sürekli ve eş zamanlı kaydedilmesi yöntemidir (79). Temel protokol olarak elektroensefalografi, elektrokardiyografi ve elektromiyografi kayıtları alınmaktadır. Ayrıca solunum ve kardiyak fonksiyonlar da kaydedilmektedir.

3.3.2. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)

Depresyonun derecelendirmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçek Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğidir (80). Depresyon şiddetini ölçmek amacıyla

kullanılır. Tanı koydurucu değildir, depresyonun seyrini izlemek amacıyla kullanılır. Hamilton tarafından 1960 yılında hazırlanan orjinal ölçek 17 maddelidir. HDDÖ'nün en sık olarak kullanılan 17 maddeli formu dışında bulunan diğer formları da zaman zaman kullanılmaktadır. Somatik yakınmaları daha ön planda değerlendirmeye eğilimlidir. Her madde için 0-4 arası puanlar verilir. En yüksek puan 53'tür. Ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (80,81).

3.3.3. Young mani derecelendirme ölçeği

Manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik ölçekler 1970'li yıllarda geliştirilmeye başlanmış ve Young ve arkadaşları 1978 yılında mani derecelendirme ölçeğini geliştirmişlerdir. Oluşturulan birçok ölçeğe rağmen, günümüzdeki klinik araştırmalarda manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik en yaygın olarak kullanılan ölçek Young Mani Derecelendirme Ölçeği'dir. Young Mani Ölçeği 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi ölçen bir derecelendirme ölçeğidir. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (82).

3.3.4. Epworth uykululuk skalası

Epworth Uykululuk Skalası uyku bozuklukları çalışmalarında gün boyu uykululuğu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir. Hastanın farklı durumlarda nasıl kolaylıkla uykuya daldığını belirlemek için kendi kendine uygulanan 8 sorudan oluşan bir skaladır. Soruları 0-3 arasında skorlanır. Toplam skor 0-24 arasında değişir. Yüksek skorlar uykululuğu gösterir. Toplam 2-10 arasında ise normal kabul edilirken, 10'dan büyük değerler patolojik uykululuk belirticidir (83,84).

3.3.5. Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi bireyde son bir aylık uyku kalitesi, uyku miktarı, uyku bozukluğunun varlığı ve şiddetini değerlendirmemizi sağlayan 19 sorudan oluşan güvenli ve tutarlı bir uyku anketi olup Türk hastalara uyarlaması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (85). Tanısal duyarlılığı % 89,6 ve özgüllüğü % 86,5'tir (86,87).

PUKİ son bir ay içerisindeki uyku kalitesini değerlendirir. PUKİ'nin içerdiği toplam 24 sorunun 19 tanesi özbildirim sorusudur. 5 soru ise eş veya bir oda arkadaşı

tarafından yanıtlanır. Sözü edilen son 5 soru yalnızca klinik bilgi için kullanılır ve puanlamaya katılmaz. Özbildirim niteliğindeki sorulardan sonuncusu (19.soru) bir oda arkadaşının veya eşin bulunup bulunmadığı ile ilgilidir ve PUKİ toplam ve bileşen puanlarının saptanmasında dikkate alınmaz. Subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulmanın değerlendirildiği 7 öğeden oluşur. Her birinin yanıtı belirti sıklığına göre 0-3 arasında puanlanır. Ankette sorulan uyku kalitesi değerlendirilmesi; çok iyi 0, oldukça iyi 1, oldukça kötü 2, çok kötü 3 olarak puanlanır. Puanlamaya katılan 18 madde, 7 bileşen puanı şeklinde gruplandırılmıştır. Bileşenlerin bazıları tek bir madde ile belirtilmekte, diğer bazıları ise birkaç maddenin gruplandırılmasıyla elde edilmektedir. 7 bileşen puanının toplamı, toplam PUKİ puanını verir. Elde edilen skor 0-21 arasında değişir. Global skorun 5 ve üzerinde olması klinik olarak uyku kalitesinin anlamlı düzeyde kötü olduğunu gösterir.

PUKİ'nin 7 bileşeni; uykusuzluk ya da aşırı uyuma yakınmaları olan hastalarla yapılan klinik görüşme sırasında en çok üzerinde durulan noktaların standardize edilmiş uyarlamalarıdır. Bu bileşenler; öznel uyku kalitesi (bileşen 1), uyku latensi (bileşen 2), uyku süresi (bileşen 3), alışılmış uyku etkinliği (bileşen 4), uyku bozukluğu (bileşen 5), uyku ilacı kullanımı (bileşen 6), ve gündüz uyku işlev bozukluğu (bileşen 7) dur.

Bileşen 1 (soru 6),

Bileşen 3 (soru 4),

Bileşen 6 (soru 7) tek bir madde ile belirlenir.

Bileşen 2 puanı; soru 2 ve soru 5a,

Bileşen 4 puanı; soru 1, soru 3 ve soru 4,

Bileşen 5 puanı; soru 5b-j,

Bileşen 7 puanı; soru 8 ve soru 9 puanlarının toplamından elde edilmektedir.

Soru 4, hem bileşen 3'ün hem de bileşen 4'ün puanlamasında kullanılmaktadır.

Tüm indeksin doldurulması ortalama 5-10 dakika, puanlaması yaklaşık 5 dakika sürmektedir.

3.3.6. İstatistiksel analiz

Verilerinin analizi, “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) 16.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel yöntem olarak (frekans

tablolarında) NPar Test, iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney Test ve Chi-Square Test, üçlü grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Test kullanılmıştır. Yanılma düzeyi olarak (p) 0.05 seçilmiş ve bu değere eşit ya da küçük p değerleri için “istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu” yorumu yapılmıştır.

Bu tez K.S.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 01.08.2013 tarih ve 2013/12-07 karar no ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

PBB tanılı 14 ve NPBB tanılı 14 hasta çalışmaya katıldı. Gruplar cinsiyet olarak eşleştirilmiş olduklarından her 2 grupta 7 kadın 7 erkek hasta vardı. PBB grubunun yaş ortalaması 30,64 (min-max 20-50), NPBB grubunun yaş ortalaması 34,66 (min-max 23-50) idi. PBB grupta 8 hasta evli, 6 hasta bekar, NPBB grupta ise 6 hasta evli, 8 hasta bekar. PBB tanılı hastaların 8'i ilköğretim, 2'si lise, 4'ü yüksek okul mezunu iken, NPBB tanılı hastaların 5'i ilköğretim, 2'si lise, 7'si yüksek okul mezunu idi. PBB tanılı hastaların 4'ü bir işte çalışırken, 10 hasta çalışmıyordu. NPBB grubunda ise 7 hasta bir işte çalışıyor, 7 hasta çalışmıyordu. PBB grubunda 2 hasta düşük, 12 hasta orta düzeyde sosyoekonomik durumda olduğunu bildirmişti. NPBB grubunda ise 1 hasta düşük, 12 hasta orta, 1 hasta yüksek sosyoekonomik durumda olduğunu bildirmişti. Sosyodemografik veriler açısından iki grup arasında anlamlı farklılıklar yoktu. Sosyodemografik verilerin oranları ve her iki grubun karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Grupların sosyodemografik özellikleri ve karşılaştırılması

	PBB (n=14)	NPBB (n=14)	TOPLAM (n=28)	p
CİNSİYET				
Kadın	%50	%50	%50	1,00
Erkek	%50	%50	%50	
YAŞ ORTALAMASI	30,64	34,66		0,189
MEDENİ DURUM				
Evli	%57,1	%42,9	%50	
Bekar	%42,9	%57,1	%50	

Tablo 2. (Devamı) Grupların sosyodemografik özellikleri ve karşılaştırılması

EĞİTİM				
İlköğretim	%57,1	%35,7	%46,9	
Lise	%14,3	%14,3	%14,3	
Yüksekokul	%28,6	%50,0	%39,3	
ÇALIŞMA				
Çalışıyor	%28,6	%50	%39,3	0,439
Çalışmıyor	%71,4	%50	%60,7	
SOSYOEKONOMİK DURUM				
Düşük	%14,3	%7,1	%10,7	0,513
Orta	%85,7	%85,7	%85,7	
Yüksek		%7,1	%3,6	

4.2. Klinik Özellikler

Klinik özellikler olarak hastalığın başlangıç yaşı, mevsimsel özellik gösterip göstermediği, hızlı döngülü olup olmadığı, daha önce intihar girişimi olup olmadığı, ailevi özellik gösterip göstermediği ve kullanılan ilaçlar değerlendirildi.

Hastalığın başlangıç yaşı ortalaması PBB grubunda 21,86 iken, NPBB grubunda 24,71 idi. Atakların yılın aynı döneminde ortaya çıkıp çıkmadığı sorulduğunda PBB grubunda 9 hasta hastalığının mevsimsel özellik gösterdiğini belirtirken, 5 hasta mevsimsel özellik göstermediğini belirtti. NPBB grupta ise 7 hasta hastalığının mevsimsel özellik gösterdiğini belirtirken, 7 hasta mevsimsel özellik göstermediğini belirtti. Hastalık sıklığına bakıldığında PBB grubunda 3 hasta hızlı döngülü iken (yılda 4'den fazla atak), 11 hasta hızlı döngülü değildi, NPBB grubundaysa hızlı döngülü olan yoktu. İntihar oranlarına bakıldığında PBB grubunda 3 hasta daha önce intihar girişiminde bulunduğunu bildirirken, NPBB grupta 2 hasta daha önce intihar girişiminde bulunmuştu. PBB grubunda 4 hasta ailesinde psikiyatrik hastalığı bulunan

bir yakının olduğunu bildirirken, NPBB grubunda 9 hasta ailesinde psikiyatrik hastalığı olan bir yakının olduğunu bildirdi. Kullanılan ilaçlar değerlendirildiğinde PBB grubunda 12 hasta en az bir duygudurum düzenleyici kullanıyorken, (1 hasta lityum, 8 hasta valproik asit, 2 hasta lityum + valproik asit, 1 hasta karbamazepin) NPBB grubunun tamamı en az 1 duygudurum düzenleyici kullanıyordu (3 hasta lityum, 7 hasta valproik asit, 1 hasta lityum+valproik asit, 2 hasta karbamazepin, 1 hasta lamotrijin). PBB grubunda 9 hasta en az 1 antipsikotik kullanıyorken, NPBB grubunda 12 hasta en az 1 antipsikotik kullanıyordu. Klinik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Grupların klinik özellikleri ve karşılaştırılmaları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Grupların klinik özellikleri ve karşılaştırılması

	PBB (n=14)	NPBB (n=14)	TOPLAM (n=28)	p
HASTALIĞIN BAŞLANGIÇ YAŞI ORTALAMASI	21,86	24,64	23,24	0,189
MEVSİMSEL ÖZELLİK GÖSTERMESİ				
Var	% 64,3	% 50	% 57,1	0,703
Yok	% 35,7	% 50	% 42,9	
HIZLI DÖNGÜLÜLÜK				
Var	% 21,4		% 10,7	0,165
Yok	% 78,6	% 100	% 89,3	
İNTİHAR GİRİŞİMİ				
Var	% 21,4	% 14,3	% 17,9	0,500
Yok	% 78,6	% 85,7	% 82,1	

Tablo 3. (Devamı) Grupların klinik özellikleri ve karşılaştırılması

AİLE ÖYKÜSÜ				
Var	% 28,6	% 64,3	% 46,4	0,130
Yok	% 71,4	% 35,7	% 53,6	
DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİ KULLANIMI				
Lityum	% 7,1	% 21,4	% 14,3	
Valproik asit	% 57,1	% 50	% 53,6	
Lityum+valproik asit	% 14,3	% 7,1	% 10,7	
Karbamazepin	% 7,1	% 14,3	% 10,7	
Lamotrijin		% 7,1	% 3,6	
Toplam	% 85,7	% 100	% 92,9	
ANTİPSİKOTİK KULLANIMI				
Olanzapin	% 7,1	% 14,3	% 14,3	
Ketiapin	% 21,4	% 35,7	% 38,1	
Aripiprazol	% 14,3		% 9,5	
Risperidon		% 7,1	% 4,8	
Ziprasidon		% 7,1	% 4,8	
Klorpromazin	% 14,3	% 14,3	% 19,0	
Risperidon+ketiapin	% 7,1		% 4,8	
Olanzapine+ketiapin	% 64,3	% 85,7	% 75,0	
Toplam				

4.3. Psikotik Bipolar Bozukluk ve Non-Psikotik Bipolar Bozukluk Gruplarının Uyku Özelliklerinin Karşılaştırılması

İki grubun uyku özellikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılıklar yoktu. Her iki grupta da Epworth Uykululuk Skalası 10'un altındaydı (PBB 9,43 ve NPBB 6,21). Her iki grupta da PUKİ puanları 5'in üzerindeydi (PBB 6,93 ve NPBB 7,93). Bu sonuç her iki grupta da uyku kalitesinin bozulmuş olduğunu gösteriyordu. Uyku süreleri arasında anlamlı fark yoktu. NPBB grubunda uyku etkinliği yüzdesi % 82,49 idi. Bu değer beklenenin (% 85 ve üstü) altında olup PBB grubuna

göre (% 87,43) anlamlı olmasa da NPBB grubunda uyku etkinliğinin daha kötü olduğunu gösteriyordu. Yine NPBB grubunda uyku latansı 53,54 dk iken PBB grubunda 24,46 dk idi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. PBB grubunda REM latansı 136,39 dk iken NPBB grubunda 113,86 dk idi. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ancak normalde beklenen süreye (90-120 dk) göre PBB grubunda REM latansı biraz uzamıştı. Non-REM Evre 1 (N1) normalde beklenen orana (% 2-5) göre her iki grupta da biraz azalmıştı (PBB % 1,36, NPBB % 1,01) ancak iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Non-REM Evre 2 (N2) her iki grupta da normalde beklenen orana (% 45-55) uygundu ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Non-REM Evre 3 her iki grupta da beklenenden (% 20-25) biraz artmıştı (PBB % 28,21 ve NPBB % 30,89), iki grup arasında anlamlı fark yoktu. REM yoğunluğu iki grupta da beklenenin (% 20-25) biraz altındaydı (PBB % 16,86 ve NPBB % 16,54), iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Her iki grubun Apne-Hipoapne İndeksi (AHİ) 5'in üzerindeydi. AHİ'nin 5'in üzerinde olması Obstüriktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) için tanı kriterlerinden biridir. NPBB'de (65,986), PBB'ye (22,286) göre daha fazla artmıştı ancak iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Minimum O2 Saturasyonları (MİNO2) her iki grupta da % 85'in üzerindeydi (PBB % 88,7 ve NPBB % 88,86) ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu. İki grubun uyku özellikleri ortalama değerleri ve karşılaştırılması Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Grupların uyku özellikleri

	PBB (n=14)	NPBB (n=14)	p
EPWORTH	9,43	6,21	0,473
PİTTSBURGH	6,93	7,93	0,190
UYKU SÜRESİ (dakika)	445,86	413,63	0,060
UYKU ETKİNLİĞİ (%)	87,43	82,49	0,279
UYKU LATANSI (dakika)	24,46	53,45	0,081

Tablo 4. (Devamı) Grupların uyku özellikleri

REM LATANSI (dakika)	136,39	113,86	0,748
N1 (%)	1,36	1,01	0,186
N2 (%)	45,86	46,04	0,982
N3 (%)	28,21	30,89	0,581
REM (%)	16,86	16,54	0,982
AHI	22,286	65,986	0,880
MİNO2SAT (%)	88,93	88,86	0,502

4.4. Diğer Alt Grupların Uyku Özellikleri

PBB veya NPBB gruplarında bazı klinik özelliklerin daha fazla görülebileceği düşünüülerek, sözü edilen tüm klinik özellikler açısından alt gruplar oluşturulmuş ve bu alt grupların da uyku üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Her ne kadar PBB ve NPBB grupları arasında bu klinik özellikler açısından anlamlı farklılıklar olmasa da bazı farklılıklar mevcuttu bu nedenle elde edilen sonuçlar sunulmuştur. Bu sonuçlar bir ön çalışma gibi de değerlendirilebilir.

4.4.1. Erken başlangıçlı olanlar ile erken başlangıçlı olmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması

Hastalığı 18 yaşının altında başlayanlar erken başlangıçlı olarak değerlendirildiğinde erken başlangıçlı olmayanların uyku etkinliği (% 83,66) erken başlangıçlı olanlara göre (% 92,75) belirgin olarak daha kötüydü ve aralarında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Diğer uyku özellikleri açısından aralarında fark yoktu. Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Erken başlangıçlı olan ve olmayan alt grupların uyku özellikleri

	ERKEN BAŞLANGIÇLI OLANLAR (n=4)	ERKEN BAŞLANGIÇLI OLMAYANLAR (n=24)	p
EPWORTH	4,75	6,35	0,810
PİTTSBURGH	7	7,5	0,433
UYKU SÜRESİ (dakika)	444,25	426,45	0,203
UYKU ETKİNLİĞİ (%)	92,75	83,66	0,021
UYKU LATANSI (dakika)	17,75	42,48	0,117
REM LATANSI (dakika)	144,25	121,71	0,381
N1 (%)	1,25	1,16	0,359
N2 (%)	47,25	45,73	0,979
N3 (%)	29	30,22	0,671
REM (%)	19,5	16,23	0,228
AHI	92,85	36,01	0,633
MİNO2SAT (%)	89,5	88,78	0,364

4.4.2. Hızlı döngülü olanlar ile hızlı döngülü olmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması

Yılda 4'ten fazla atak geçirenler hızlı döngülü grubuna alınmıştı. Hızlı döngülü olanların Epworth Uykululuk Skalası 10'un üzerinde, uyku etkinliği diğerlerine göre

daha iyi (% 93,67), uyku latansı daha kısa (8 dk), REM latansı daha kısa (100,67), REM yüzdesi daha düşük (14,33) idi, ancak aralarında anlamlı fark yoktu. Atak sıklığına göre uyku özelliklerinin ortalama değerleri Tablo 6’te gösterilmiştir.

Tablo 6. Hızlı döngülü olan ve olmayan alt grupların uyku özellikleri

	HIZLI DÖNGÜLÜ OLAN (n=3)	HIZLI DÖNGÜLÜ OLMAYAN (n=25)	p
EPWORTH	12,00	7,32	0,537
PİTTSBURGH	7,00	7,48	0,840
UYKU SÜRESİ (dakika)	475,67	424,23	0,174
UYKU ETKİNLİĞİ (%)	93,67	83,916	0,253
UYKU LATANSI (dakika)	8,00	42,67	0,158
REM LATANSI (dakika)	100,67	128,50	0,692
N1 (%)	1,00	1,208	0,937
N2 (%)	54,00	44,98	0,273
N3 (%)	26,33	29,93	0,727
REM (%)	14,33	16,97	0,415
AHI	40,433	44,58	0,365
MİNO2SAT (%)	85,33	89,32	0,628

4.4.3. Mevsimsel özellik gösterenler ile mevsimsel özellik göstermeyenlerin uyku özelliklerinin karşılaştırılması

İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu. PUKİ her iki grupta da 5’in üzerindeydi. Bunun anlamı her iki grupta da uyku kalitesi bozulmuştu, aralarında anlamlı fark yoktu. Uyku süreleri benzerdi. Uyku etkinliği mevsimsel özellik gösteren grupta beklenenin altındaydı (% 82,75) ancak iki grup arasında anlamlı fark

yoktu. Uyku latansı her iki grupta benzerdi aralarında anlamlı fark yoktu. REM latansı her iki grupta da normale yakındı. N1 oranı her iki grupta biraz azalmıştı, aralarında anlamlı fark yoktu. N2 oranı beklenen aralıkta, N3 her iki grupta da biraz artmıştı. REM yüzdesi her iki grupta biraz azalmış idi. Atakları mevsimsel özellik gösterenler ile göstermeyenlerin uyku özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Mevsimsel özellik gösteren ve göstermeyen alt grupların uyku özellikleri

	MEVSİMSEL ÖZELLİK GÖSTERENLER (n=16)	MEVSİMSEL ÖZELLİK GÖSTERMEYENLER (n=12)	P
EPWORTH	6,44	9,67	0,147
PİTTSBURGH	7,25	7,67	0,539
UYKU SÜRESİ (dakika)	431,93	426,83	0,926
UYKU ETKİNLİĞİ (%)	86,62	82,75	0,642
UYKU LATANSI (dakika)	36,21	42,63	0,834
REM LATANSI (dakika)	123,19	127,71	0,676
N1 (%)	1,262	1,083	0,662
N2 (%)	46,85	44,75	0,429
N3 (%)	29,34	29,83	0,908
REM (%)	17,53	15,58	0,675
AHI	13,406	85,108	0,114
MİNO2SAT (%)	89,13	88,58	0,640

4.4.4. Aile öyküsü olanlar ile aile öyküsü olmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması

Ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanlar ile bulunmayanlar karşılaştırıldığında aile öyküsü olmayanların uyku etkinliği beklenenin altındaydı (% 82,20). N1 oranları aile öyküsü olanlarda oldukça düşüktü (% 0,708) ve iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Diğer uyku evreleri oranları benzer şekilde her iki grupta da N3 biraz artmış ve REM azalmıştı. Aile öyküsü olmayanların AHİ değerleri (73,947) aile öyküsü olanlara (9,738) göre anlamlı oranda artmıştı ($p<0,05$). Aile öyküsü olanlar ile olmayanların uyku özellikleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Aile öyküsü olan ve olmayan alt grupların uyku özellikleri

	AİLE ÖYKÜSÜ OLANLAR (n=13)	AİLE ÖYKÜSÜ OLMAYANLAR (n=15)	p
EPWORTH	6,69	8,80	0,746
PİTTSBURGH	8,08	6,87	0,127
UYKU SÜRESİ (dakika)	433,37	426,60	0,963
UYKU ETKİNLİĞİ (%)	88,15	82,20	0,122
UYKU LATANSI (dakika)	37,79	39,97	0,662
REM LATANSI (dakika)	122,77	127,17	0,534
N1 (%)	0,708	1,600	0,004
N2 (%)	46,05	45,87	0,963
N3 (%)	32,80	26,73	0,065
REM (%)	17,58	15,93	0,548
AHİ	9,738	73,947	0,018
MİNO2SAT (%)	90,38	87,60	0,115

4.4.5. Daha önce intihar girişiminde bulunanlar ile bulunmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması

Öyküsünde intihar girişiminde bulunan hastaların uyku etkinliği %85'in altında iken (% 79,18), intihar girişiminde bulunmayan hastaların uyku etkinliği normal sınırlardaydı (% 86,22). Hiç bir uyku parametresi açısından aralarında anlamlı fark yoktu. intihar girişiminde bulunanalar ile bulunmayanların uyku özellikleri Tablo 9'de gösterilmiştir.

Tablo 9. İntihar girişiminde bulunan ve bulunmayan alt grupların uyku özellikleri

	İntihar Girişimi Olanlar (n=5)	İntihar Girişimi Olmayanlar (n=23)	p
EPWORTH	6	8,22	0,450
PİTTSBURGH	8,40	7,22	0,258
UYKU SÜRESİ (dakika)	419,36	432,00	0,472
UYKU ETKİNLİĞİ (%)	79,18	86,22	0,207
UYKU LATANSI (dakika)	40,26	38,67	0,610
REM LATANSI (dakika)	154,40	118,76	0,384
N1 (%)	1,00	1,23	0,660
N2 (%)	46,52	45,83	0,787
N3 (%)	29,28	29,61	0,928
REM (%)	13,70	17,35	0,241
AHI	13,46	50,80	0,834
MİNO2SAT (%)	89,20	88,83	0,587

4.4.6. Duygudurum düzenleyici kullananlar ile kullanmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması

DD kullanmayanların Epworth Uykululuk Skalası değerleri (1,50) DD kullananların Epworth Uykululuk Skalası değerlerine (8,31) göre oldukça düşüktü ancak aralarında anlamlı fark yoktu. DD kullanmayanların uyku etkinliği oldukça düşük (% 74), DD kullananların uyku etkinliği normale yakındı (%85,80) ancak aralarında anlamlı fark yoktu. DD kullanmayanların REM latansı (173,50 dk) DD kullananlara göre (121,40 dk) oldukça uzamıştı ancak aralarında anlamlı fark yoktu. DD kullanmayanların REM oranı (% 11,50) DD kullananların REM oranına göre (% 17,10) daha fazla azalmıştı ancak aralarında anlamlı fark yoktu. DD kullananların AHİ değerleri (47,385) kullanmayanlara (1,9) göre anlamlı oranda artmıştı ($p<0,05$). Duygudurum düzenleyici kullananlar ile kullanmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir

Tablo 10. DD kullanan ve kullanmayan alt grupların uyku özellikleri

	DD KULLANMAYANLAR (n=2)	DD KULLANANLAR (n=26)	p
EPWORTH	1,50	8,31	0,097
PİTTSBURGH	7,50	7,42	0,785
UYKU SÜRESİ (dakika)	416,00	430,80	0,475
UYKU ETKİNLİĞİ (%)	74,00	85,80	0,140
UYKU LATANSI (dakika)	30,00	39,65	0,592
REM LATANSI (dakika)	173,50	121,40	0,153
N1 (%)	2,000	1,123	0,112
N2 (%)	45,50	45,98	0,929
N3 (%)	20,00	30,28	0,099
REM (%)	11,50	17,10	0,474
AHİ	1,900	47,385	0,040
MİNO2SAT (%)	91,00	88,73	0,500

4.4.7. Antipsikotik kullananlar ile kullanmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması

İki grup arasında anlamlı farklılıklar yoktu. Her iki grupta da PUKİ 5'in üzerinde, N1 azalmış, N3 hafif artmış ve REM yoğunluğu biraz azalmıştı. AP kullanmayanların uyku etkinliği % 85'in altındaydı (% 83,13) ancak aralarında anlamlı fark yoktu. Antipsikotik kullananlar ile kullanmayanların uyku özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. AP kullanan ve kullanmayan alt grupların uyku özellikleri

	ANTİPSİKOTİK KULLANMAYANLAR (n=7)	ANTİPSİKOTİK KULLANANLAR (n=21)	p
EPWORTH	9,88	7,00	0,591
PİTTSBURGH	6,75	7,70	0,288
UYKU SÜRESİ (dakika)	441,75	424,94	0,309
UYKU ETKİNLİĞİ (%)	83,13	85,70	0,610
UYKU LATANSI (dakika)	31,00	42,14	0,899
REM LATANSI (dakika)	139,98	119,23	0,286
N1 (%)	1,500	1,060	0,166
N2 (%)	45,87	45,98	0,939
N3 (%)	27,13	30,52	0,533
REM (%)	14,37	17,63	0,262
AHI	28,471	49,357	0,958
MİNO2SAT (%)	86,43	89,71	0,262

5. TARTIŞMA

Bipolar Bozukluk hastalarının genetik yapılarının, beyin morfometrik özelliklerinin, bilişsel işlevselliklerinin, hastalığın gidiş ve sonlanışının anlaşılması için birçok çalışma yapılmıştır.

BB beyin morfometrik yapılarının incelenmesi için Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile yapılan, BB hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında hipokampal hacim farklılıklarını değerlendiren beyin görüntüleme çalışmalarında tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçlar gruplar arasında fark olmaksızın hipokampal hacimde tek taraflı artma ya da azalmayı içermektedir (88-94). Bipolar bozukluk, şizofreni ve sağlıklı kontrollerle yapılan hipokampal hacimin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda da yine tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (93,95,96). Uzun yıllardır bilgisayar tomografi ile yapılan taramalarda da şizofreni ve BB hastalarında benzer şekilde lateral ve 3. ventriküllerde genişlemeler gözlenmiştir (8,97-101). BB'nin morfometrik özelliklerini inceleyen çalışmaların tutarsızlık göstermesi ve BB ile Şizofreni arasında değişen derecede benzerlik gösteren hipokampal ve ventriküler volüm çalışmaları BB'nin farklı alt tiplerinin mevcut olduğunu, PBB ve NPBB'nin hastalığın biyolojik alt tipleri olabileceğini düşündürmüştür (9). Bu hipotezi destekleyen bazı çalışmalarda BB'nin heterojen bir sendrom olduğu (93,102), manik atakların yarısından fazlasının psikotik özellik gösterdiği (2,3), hastalığın gerçek halinin PBB formu olduğu (7,103-106), BB'de görülen sanrılar ile şizofreni arasında ailesel kümelenme olduğu (108), PBB tip I'de (BB-I) hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu (6,108,109), PBB'de kesitsel belirtilerin daha şiddetli olduğu (2,110), farmakolojik tedaviye farklı cevaplar verdikleri ve dopamin D2 reseptör yoğunluklarının farklı olduğu belirtilmiştir (7,111). Bu çalışmalardan birinde PBB ile şizofreninin semptomatik örtüşmesinin yanı sıra 13q31-32 ve 22q12 arasında kromozomal bağlantılar da paylaştığı bildirilmiştir (106). Daha sonra yapılan genom çalışmalarında da 1q42 üzerinde DISC-1 (the disrupted in schizophrenia), 16p13 bölgesi, 9q31, 8p21, 5q26, 18q12-q21, 2q ve 12q gibi genomların hem PBB hem de şizofreni-şizoafektif bozukluk ile ilgili genom bölgeleri olduğu tespit edilmiştir (112).

BB hastalarının bilişsel işlevselliklerinin ölçüldüğü çalışmalarda, bellek bozukluğu ve özellikle bilişsel esneklik bozukluğu sadece psikotik dönemler yaşamış hastalarda saptanmış, yine sözel bellek bozukluğu ve işlem belleği ile psikoz öyküsü arasında ilişki bulunmuştur (4,113,114). Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir tez

çalışmasında da PBB hastalarının öğrenmede ve dikkatin sürüdürülmesinde anlamlı düzeyde kötü performans sergilediği bulunmuştur (115). PBB'nin nörobilişsel işlevler açısından Şizofreni ile NPBB arasında bir yerde olduğunu savunan araştırmacılar bulunmaktadır (116).

Bu nedenle PBB ile NPBB'yi karşılaştıran ve iki grup arasındaki biyolojik farklılıkları göstermeyi amaçlayan pek çok çalışma yapılmıştır.

PBB, NPBB, şizofreni ve sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı bir çalışmada PBB ve şizofrenide NPBB ve sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede fazla lateral ve 3. ventrikül genişlemesi olduğu bulunmuştur (101). BB alt gruplarında yapılan başka bir çalışmada 3. ventrikül genişlemesi ile psikotik özellik gösteren ve erken başlangıçlı olan alt gruplar arasında ilişki olduğu bulunmuştur (8).Median sinire elektriksel uyarın verilerek postsentral girus alan 3b'nin fonksiyonel beyin asimetrisinin ölçüldüğü bir çalışmada PBB hastalarının NPBB hastaları ve sağlıklı gönüllülere göre ters beyin asimetrisi gösterdiği bulunmuştur. Daha önceki bulgularla birleştirince ters beyin asimetrisinin psikozla ilgili olabileceği yorumu yapılmıştır (117). Psikotik manik hastalar ile Non-Psikotik manik hastaların işlevsellik ve genel iyilik hallerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada PBB grubunun epizod sırasında daha semptomatik olduğu ancak bunun iyileşme sonrası devam eden bir bozukluk olmadığı belirtilmiştir. Bu sonucun Coryell'in (118) BB'de görülen psikozun unipolar depresyonda görülen psikozla göre kötü sonuç yordayıcılığının daha düşük olduğu yorumu ile tutarlı olduğu belirtilmiştir (120). Psikoz öyküsü bulunan bipolar bozukluk hastalarında psikoz öyküsü bulunmayanlara göre daha fazla hastane yatış, daha erken balangıç ve daha fazla antipsikotik kullanımının yanısıra bilişsel alanda planlama, sözel bellek, işleyen bellek ve bilgi işlem hızında daha fazla bozulma saptanmıştır (30).

PBB ile NPBB arasındaki genetik, morfometrik, bilişsel işlevsellik, klinik gidiş ve prognoz açısından çokça farklılık bulunması, bu iki alt tipin oldukça net ayırt edilip uygun tedaviyi seçmek zorunluğunu ortaya koymaktadır. BB'nin erken dönemlerinde uygun tedavi seçeneklerini seçmek amacıyla bir biyolojik belirteç bulmak için yapılan, PBB ile NPBB'yi karşılaştıran çalışmalar arasında bizim bildiğimiz kadarıyla uyku profillerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Duygudurum bozukluklarında uyku bozukluğu ilk semptomlardandır. Uykuya dalmada zorlanma, uyku süresinde uzama ya da kısalma, uykuda bölünmeler, gündüz uykululuğu hastaların en çok belirttiği şikayetlerdendir. Uykunun oluşumunda görevli nörotransmitterler ve beyin bölgeleri aynı zamanda psikiyatrik hastalıklardan da

sorumludur. Uyku paterninin incelenmesinde kullanılan PSG uyku sırasında nörofizyolojik, kardiyovasküler, respiratuvar, fiziksel ve fizyolojik parametrelerin ölçümünü sağlarken, uyku anketleri de hasta bildirimlerinin daha ölçülebilir bir parametre haline gelmesine olanak sağlamaktadır. Böylece uyku özellikleri ölçülebilir biyolojik bir belirteç olarak kullanılabilir. Psikiyatrik hastalıklarda, uyku ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bazı hastalıklarda özel uyku paternleri tespit edilmiştir. Depresyonda REM latensinde kısalma, REM yoğunluğunda artma ve kısa NREM bildirilmişken, manide uyku süresi, REM süresi ve uyku derinliğinde azalma bildirilmiştir (11,12). Sanrılı depresyonda ise REM latensi kısalığı daha belirgindir. Sanrı ve varsanılar bazı çalışmalarda REM latensindeki kısalma ve REM yoğunluğundaki artışla ilişkilendirilmiştir (14,15). Bildiğimiz kadarıyla PBB ve NPBB'yi ayrı ayrı değerlendiren ve karşılaştıran bir uyku çalışması bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmamızda, uyku anketleri ve PSG kullanarak PBB ve NPBB gruplarının karşılaştırılmasını, uyku özelliklerinin bu iki grubun ayırt edilmesinde biyolojik bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin ölçülmesini amaçladık.

PBB tanılı 14 hasta ile NPBB tanılı 14 hasta atak dönemlerinde meydana gelen uyku bozukluklarının ekarte edilmesi amacıyla ötimik dönemde çalışmaya alındı. Cinsiyet faktörünün uyku özellikleri üzerine etkilerini azaltmak amacıyla gruplar cinsiyet olarak eşleştirildi. İlerleyen yaşla uyku paterninin değişmesi nedeniyle 50 yaş üst sınırı konuldu. PBB grubun yaş ortalaması 30,64, en küçük hasta 20, en büyük hasta 50 yaşında idi. NPBB grubunun yaş ortalaması 34,66, en küçük hasta 23, en büyük hasta 50 yaşında idi. İki grup arasında yaş ortalaması yönünden anlamlı farklılık yoktu. PBB grubunda hastaların % 57,1'i evli, % 42,9'u bekarı. NPBB grubunda ise hastaların % 42,9'u evli, % 57,1'i bekarı. Medeni durumları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. İki grup birlikte değerlendirildiğinde hastaları % 50'si bekar, % 50'si evliydi, ki bu sonuç daha önce ülkemizde BB hastalarla yapılan bir çalışmada belirlenen % 44 evli, % 39 bekar oranı ile uyumluydu (120). PBB tanılı hastaların % 57,1'i ilköğretim, % 14,2'si lise, % 28,6'sı yüksekokul mezunu iken, NPBB tanılı hastaların % 35,7'si ilköğretim, % 14,3'ü lise, % 50'si yüksekokul mezunu idi. NPBB grubunda yüksekokul mezunu hasta sayısının daha fazla olması PBB'de nörokognitif işlevselliğin daha bozuk olduğunu gösteren çalışmalarla (4,113,114) uyumlu olsa da örneklemimiz küçük olduğu için bu farklılık anlamlı görünmüyordu. PBB tanılı hastaların % 28,6'sı bir işte çalışırken, % 71,4'ü çalışmıyordu. NPBB grubunda ise hastaların % 50'si bir işte çalışıyor, % 50'si çalışmıyordu. İki grup arasında anlamlı fark olmasa da PBB'de

çalışan hasta sayısının daha az olması nörokognitif işlevselliğin daha kötü olması yanı sıra PBB grubundakilerin epizod sırasında daha semptomatik olması ve uzun vadede yaşam kalitesinin daha düşük olması ile ilişkili olabilir (118). Sosyoekonomik durum açısından bakıldığında her iki grup da % 85 orta düzeyde sosyoekonomik seviyede olduğunu bildiriyordu. Genel olarak hastaların % 89,3'ü orta ve yüksek sosyoekonomik düzeydeydi.

Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2012 verilerine göre Türkiye genelinde ilköğretim ve altı öğrenim düzeyi olanların oranı % 74,2, lise mezunu olanların oranı % 17,6 ve yüksek öğrenim düzeyi olanların oranı ise % 6,9'dur (121). BB'nin sosyoekonomik ve sosyokültürel olarak kötüye gidişe yol açması beklenirken çalışmamıza katılan hastalar sosyoekonomik ve kültürel olarak Türkiye geneline göre daha yüksek seviyedeydi. Bu durum çalışmaya dahil edilen hastaların okur yazar olmasının gerekmesi, ötimik dönemde kontrollerine devam ederek üniversite hastanesinde takibe gelen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların belli bir sosyoekonomik ve sosyokültürel seviyenin üstünde olmasıyla açıklanabilir.

İki grubun klinik özelliklerine bakılınca PBB grubunda hastalık başlangıç yaş ortalaması 21,86 iken, NPBB grubunda hastalık başlangıç yaş ortalaması 24,71 idi. Bu fark anlamlı görünmese de PBB'nin daha erken başlangıçlı olduğunu belirten bazı çalışmalarla uyumluydu (30). Bir çalışmada ise PBB ile NPBB'nin başlangıç yaşları arasında fark olmadığı ancak erkek ve kadın hastalar ayrı ayrı incelendiğinde erkeklerde PBB'nin NPBB'den daha erken başlangıçlı olduğu belirtiliyordu (122). PBB grubundaki hastaların % 64,3'ü atakların mevsim özellik gösterdiğini belirtirken, NPBB grubunda hastaların % 50'si atakların mevsimsel özellik gösterdiğini belirtiyordu. Gruplar arasında mevsimsel özellik, intihar girişiminde bulunma, hızlı döngülülük ve aile öyküsü olması açısından anlamlı farklılıklar yoktu. Örneklem grubunun küçük olması iki grup arasında yeterli farklılık bulunmamasının nedeni olabilir.

İki grup ilaç kullanımları açısından karşılaştırıldığında PBB grubunun % 85'i herhangi bir DD kullanırken, NPBB grubunun tamamı herhangi bir DD kullanıyordu. Her iki grupta da en çok tercih edilen DD Valproik asit idi. Bunu Lityum'un tek başına ve Valproik asit ile birlikte kullanımı takip ediyordu. Valproik asitin Lityum'dan daha fazla tercih edilmesinin nedeni takibinin Lityum'dan daha kolay olması olabilir. AP kullanımına baktığımızda PBB grubunun % 64,3'ü herhangi bir AP kullanırken, NPBB grubunun % 85,7'si herhangi bir AP kullanıyordu. Her iki grupta da en çok tercih edilen AP Ketiapin idi. Ketiapinin daha çok tercih edilmesi bu antipsikotiğin bir DD gibi de

kullanılabilmesi ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilmesi ile açıklanabilir. PBB grubunun NPBB grubuna göre atak sırasında daha semptomatik olması, prognozlarının daha kötü olması ve bu nedenlerle DD ve AP kullanımının daha fazla olması beklenirken hem DD hem de AP kullanımlarının daha düşük olması PBB'nin bilişsel işlevsellik açısından daha kötü olması ve hastaların ilaç uyumlarının daha kötü olması ile açıklanabilir.

İki grubun uyku özellikleri karşılaştırıldığında her iki grupta da Epworth Uykululuk Skalası değerleri 10'nun altındaydı ve her iki grup da belirgin uykululuk bildirmiyordu. PUKİ puanları 5'in üzerindeydi. PUKİ puanlarının 5'in üzerinde olması BB ötimik dönemde de uyku kalitesinin bozulduğunu göstermektedir. Uyku bozukluğu BB manik ve depresif dönemlerinin tanı kriterlerinden biridir ancak epizodlar arasında subsendromal belirtiler devam ettiği için ötimik dönemde de uyku kalitesinin bozuk olması şaşırtıcı değildir. NPBB grubunda uyku etkinliği % 85'in altındaydı, uyku latansı da PBB grubuna göre daha fazla uzamıştı. NPBB grubunun uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede daha fazla zorlandıkları düşünülebilir ancak bu fark anlamlı değildi. Her iki grupta normalde beklenene göre aralarında anlamlı fark olmaksızın N1 azalmış, N3 artmış ve REM yüzdesi azalmıştı. REM latansı PBB'de biraz daha uzun ancak anlamlı bir farklılık göstermiyordu. Psikotik bozukluklarda sanrı ve varsanılar ile REM ilişkisinin incelendiği bir çok çalışma yapılmış ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda REM latansinin kısa olduğu gösterilmiş (63,66,68,71) ancak birçok çalışma da bunu desteklememiştir (64,65,70,73-76). Bizim çalışmamızdaki PBB hastalarının ötimik dönemde olması psikotiklik ile REM ilişkisini görmemize engel olabilir. Ancak çalışmamızın amaçlarından biri olan psikotikliğin öngörülmesinde REM ilişkisi de anlamlı bulunmamıştır. Ötimik bipolar hastalarla yapılan bir çalışmada REM yüzdesinin arttığı bulunmuş (59), bazı çalışmalarda ise ötimik bipolar hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında uyku özellikleri açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (58-61). Bizim çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için bu sonuç sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılamamıştır. Her iki grubun AHİ'leri 5'in üzerindeydi ki, bu sonuç OUAS tanı kriterlerinden biridir. AHİ NPBB'de PBB'ye göre daha fazla artmıştı ancak iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların kullandıkları DD ve AP'ler, kilo aldırıcı etkileri bilindiği için, OUAS'a yatkınlığı artırabilirler. NPBB grubunda ilaç kullanım oranlarının fazla olması AHİ'lerinin daha yüksek çıkmasını açıklayabilir.

Hastalığı 18 yaşın altında başlayanlar ile üstünde başlayanların uyku özelliklerine bakıldığında, erken başlangıçlı olmayanların uyku etkinliği, erken başlangıçlı olanlara göre anlamlı oranda kötüydü ($p<0,05$). Erken başlangıçlı olmayanların ilaç yan etkilerinden daha fazla etkilendiği düşünülebilir.

Hızlı döngülü olanların Epworth Uykululuk Skalasının 10'un üzerinde, uyku latansı ve REM latansının daha kısa (normale yakın) olması, hızlı döngülü olanların gün içinde daha uykulu ve gece uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede daha iyi olduklarını düşündürmektedir. Çalışmamızda ayrıca hızlı döngülü olanlarda REM yüzdesinde azalma görülmüştür. Hızlı döngülü hastalarda daha önce yapılmış polisomnografi çalışmasına rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda az sayıda hızlı döngülü hastanın olması ve grupların yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı gibi çeşitli değişkenlerce eşleştirilmemiş olması nedeniyle, bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mevsimsel özellik gösterenler ile göstermeyenlerin uyku özellikleri arasında anlamlı farklılıklar yoktu.

Ailesinde herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunanların N1 oranları oldukça düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,005$). Ailede hangi psikiyatrik hastalık olduğu objektif olarak değerlendirilmediği için bu sonuç çok net bilgi vermemekle birlikte, remisyonda depresif hastalar ve 1. derece akrabalarında yapılan bir uyku çalışmasında da belirtildiği gibi genetik yüklülüğün bir biyolojik belirteç olan uyku üzerinde etkili olduğunu göstermesi açısından anlamlıdır (48). Bu sonuç uyku çalışmalarının, psikiyatrik hastalıklar için genetik yüklülüğün belirlenmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir. Aile öyküsü olmayanların Apne/Hipoapne İndeksi (AHİ) değerleri (73,947) aile öyküsü olanlara (9,738) göre anlamlı oranda artmıştı ($p<0,05$). Aile öyküsü olmayanların AHİ'lerinin daha düşük olması bu grubun ilaç yan etkilerinden daha az etkilendiğini düşündürülebilir. Bu konunun aydınlatılması için ileride yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce intihar girişiminde bulunan hastaların uyku etkinliği % 85'in altında ancak daha önce intihar girişimi olmayanların uyku etkinliği normal sınırlardaydı. İstatistik açıdan aralarında anlamlı farklılıklar yoktu.

Antipsikotik kullananlar ile kullanmayanlar arasında anlamlı farklılıklar yoktu.

DD kullananların Epworth Uykululuk Skalası değerleri DD kullanmayanlara göre oldukça yüksekti ancak bu fark anlamlı değildi. DD ilaçların sedatif etkileri bilindiği için DD kullananların daha fazla uykululuk hali bildirmeleri şaşırtıcı değildir.

Aralarında anlamlı fark olmasa da DD kullanmayanların uyku etkinliği oldukça düşükken (% 74), DD kullananların uyku etkinliği normal sınırlaydaydı (% 85,80). DD kullanmayanların REM latansı DD kullananlara göre oldukça uzamıştı ve REM yüzdesi daha fazla azalmıştı ancak aralarında anlamlı fark yoktu. DD kullananların uyku özelliklerinin daha iyi olduğu görülüyordu. Valproik asitin uyku yapısını çok bozmadığı, uyku stabilizasyonu yaptığı bilinmektedir. Bazı çalışmalarda N1'i uzatarak uykuyu bozduğu bulunmuştur (123). Lityum ve karbamazepinin gece uykusunda iyileşme ve gün içinde uykululuk halinde artış yaptığı bildirilmektedir (126). Sağlıklı gönüllülerle yapılmış çalışmalarda lityumun ve karbamazepinin yavaş dalga uykusunu arttırdığı ve REM uykusunu azalttığı bildirilmiştir (125). Çalışmamızda, hastaların % 92'si herhangi bir DD kullanmaktaydı ve büyük çoğunluğu (% 64,3) Valproik asit kullanıyordu. Sonuçlar DD ilaçların gece uykusunu düzenleyici etkileri olduğunu bildiren çalışmalar ile tutarlılık göstermektedir. DD kullananların AHİ değerleri (47,385) kullanmayanlara (1,9) göre anlamlı oranda artmıştı ($p<0,05$). DD kullanımının kilo artırıcı etkisi bilinmektedir. Bu sonuç DD'lerin kilo alımı etkisiyle ilgili olabileceği gibi DD'ler farklı mekanizmalarla da OUAS'a yatkınlığı artırıyor olabilirler. DD kullananların gündüz daha uykulu, gece uyku etkinliğinin daha iyi, REM latansının daha kısa olması ancak aynı zamanda AHİ değerlerinin anlamlı oranda artmış olması bu ilaçların uyku profilini farklı mekanizmalarla etkilediğini göstermektedir. DD'ler muhtemelen kilo aldırıcı etkilerine bağlı olarak OUAS'a yatkınlığı artırmakta bu da gündüz uykululuğuna yol açmaktadır. Ancak REM latansının daha kısa ve uyku etkinliğinin daha iyi olması bu sonuçla çelişmekte, bunun sebebi uyku yapısını düzenleyici etkilerine bağlı olabilir. Hastaların kilo alımı engellenebilirse DD'lerin hastaların uyku kalitesini artırdığı söylenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. PBB tanılı hastaların % 57,1'i ilköğretim, % 14,2'si lise, % 28,6'sı yüksekokul mezunu iken, NPBB tanılı hastaların % 35,7'si ilköğretim, % 14,3'ü lise, % 50'si yüksekokul mezunu idi.

2. PBB tanılı hastaların % 28,6'sı bir işte çalışırken, %71,4'ü çalışmıyordu. NPBB grubunda ise hastaların % 50'si bir işte çalışıyor, % 50'si çalışmıyordu.

3. Sosyoekonomik durum açısından bakıldığında her iki grup da % 85 orta düzeyde sosyoekonomik seviyede olduğunu bildiriyordu. Genel olarak hastaların % 89,3'ü orta ve yüksek sosyoekonomik düzeydeydi.

4. PBB grubunda hastalık başlangıç yaş ortalaması 21,86 iken, NPBB grubunda hastalık başlangıç yaş ortalaması 24,71 idi.

5. PBB grubundaki hastaların % 64,3'ü atakların mevsimsel özellik gösterdiğini belirtirken, NPBB grubunda hastaların % 50'si atakların mevsimsel özellik gösterdiğini belirtiyordu. Gruplar arasında mevsimsel özellik, intihar girişiminde bulunma, hızlı döngülülük ve aile öyküsü olması açısından anlamlı farklılıklar yoktu.

6. PBB grubunun % 85'i herhangi bir DD kullanırken, NPBB grubunun tamamı herhangi bir DD kullanıyordu. Her iki grupta da en çok tercih edilen DD Valproik asit idi. Bunu Lityum'un tek başına ve Valproik asit ile birlikte kullanımı takip ediyordu.

7. PBB grubunun % 64,3'ü herhangi bir AP kullanırken, NPBB grubunun % 85,7'si herhangi bir AP kullanıyordu. Her iki grupta da en çok tercih edilen AP Ketiapin idi.

8. Her iki grubun da PUKİ puanları 5'in üzerineydi.

9. NPBB uyku etkinliği % 85'in altındaydı, uyku latansı da PBB grubuna göre daha fazla uzamıştı.

10. Her iki grupta normalde beklenene göre aralarında anlamlı fark olmaksızın N1 azalmış, N3 artmış ve REM yüzdesi azalmıştı. REM latansı PBB'da biraz daha uzun ancak anlamlı bir farklılık göstermiyordu.

11. Her iki grubun AHİ'leri 5'in üzerindeydi ki, bu sonuç OUAS tanı kriterlerinden biridir. AHİ NPBB'de PBB'ye göre daha fazla artmıştı ancak iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

12. Erken başlangıçlı olmayanların uyku etkinliği erken başlangıçlı olanlara göre anlamlı olarak daha kötüydü ($p<0,05$).

13. Hızlı döngülü olanların Epworth Uykululuk Skalası 10'un üzerinde, uyku latansı ve REM latansı hızlı döngülü olmayanlara göre daha kısaydı. Hızlı döngülü olanların REM yüzdesinde de azalma olduğu görüldü.

14. Mevsimsel özellik gösterenler ile göstermeyenlerin uyku özellikleri arasında anlamlı farklılıklar yoktu.

15. Ailesinde herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunanların N1 yüzdeleri oldukça düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,005$).

16. Aile öyküsü olmayanların AHİ değerleri, aile öyküsü olanlara göre anlamlı oranda artmıştı ($p<0,05$).

17. Daha önce intihar girişiminde bulunanlar ile bulunmayanlar arasında anlamlı farklılıklar yoktu.

18. Antipsikotik kullananlar ile kullanmayanların uyku özellikleri arasında anlamlı farklılıklar yoktu.

19. DD kullananların Epworth Uykululuk Skalası değerleri, DD kullanmayanlara göre oldukça artmıştı, uykululuk artmıştı, ancak fark anlamlı değildi.

20. Aralarında anlamlı fark olmasa da DD kullanmayanların uyku etkinliği oldukça düşükken, DD kullananların uyku etkinliği normal sınırlaydaydı.

21. DD kullanmayanların REM latansı, DD kullananlara göre oldukça uzamıştı ve REM yüzdesi daha fazla azalmıştı ancak aralarında anlamlı fark yoktu.

22. DD kullananların AHİ değerleri, kullanmayanlara göre anlamlı oranda artmıştı ($p<0,05$).

Çalışmamızda PBB ve NPBB gruplar arasında sosyodemografik veriler, klinik özellikler ve uyku profile açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ancak anlamlı olmasa da bazı farklılıklar mevcuttu.

NPBB grubunda yüksekokul mezunu hasta sayısının ve herhangi bir işte çalışan hasta sayısının daha fazla olması PBB'de nörokognitif işlevselliğin daha bozuk olduğunu, PBB grubun epizod sırasında daha semptomatik ve uzun vadede yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu olsa da örneklemimiz küçük olduğu için bu farklılık anlamlı görünmüyordu.

PBB grubunda hastalık başlangıç yaşının daha küçük olması anlamlı görünmese de PBB'nin daha erken başlangıçlı olduğunu belirten bazı çalışmalarla uyumluydu.

NPBB grubunun uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede daha fazla zorlandıkları düşünülebilir ancak bu fark anlamlı değildi.

Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde PUKİ puanlarının 5'in üzerinde olması BB ötimik dönemde de uyku kalitesinin bozulduğunu göstermektedir. PSG'de her iki grupta da N1'in azaldığı, N3'ün arttığı, REM latansının uzadığı, REM yüzdesinin azaldığı, AHİ'nin 5'in üzerinde olduğu görülmektedir. Bu sonuç DD'lerin uyku üzerindeki etkilerinin bir sonucu gibi görünmektedir.

Hızlı döngülü hastalarda görülen değişiklikler hızlı döngülü hastaların uykuya daha meyilli olduğunu ancak uyku kalitelerinin iyi olmadığını göstermektedir. Hızlı döngülü hastalarda daha önce yapılmış polisomnografi çalışmasına rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda az sayıda hızlı döngülü hastanın olması ve grupların yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı gibi çeşitli değişkenlerce eşleştirilmemiş olması nedeniyle, bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aile öyküsü olanların N1 yüzdelерinin aile öyküsü olmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük olması, PSG'nin psikiyatrik hastalıklarda genetik yüklülüğün belirlenmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir. Bu konuda ileride yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Aile öyküsü olanların AHİ'lerinin daha düşük olması bu grubun ilaç yan etkilerinden daha az etkilendiğini düşündürmektedir. Bu konunun aydınlatılması için ileride yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

DD kullananların gündüz daha uykulu, gece uyku etkinliğinin daha iyi, REM latansının daha kısa olması ancak aynı zamanda AHİ değerlerinin anlamlı oranda artmış olması bu ilaçların uyku profilini oldukça etkilediğini göstermektedir. DD'ler muhtemelen kilo aldırıcı etkilerine bağlı olarak OUAS'a yatkınlığı artırmakta, bu da gündüz uykululuğuna yol açmaktadır. Ancak REM latansının daha kısa ve uyku etkinliğinin daha iyi olması bu sonuçla çelişmekte olup, bu durum DD'lerin uyku yapısını düzenleyici etkilerine bağlı olabilir. Hastaların kilo alımı engellenebilirse DD'lerin hastaların uyku kalitesini artırdığı söylenebilir.

Hastaların kullandıkları DD'ler benzer olsa da, çok çeşitli ve farklı dozlarda antipsikotikler kullanılmaktaydı. DD ilaçların uyku üzerinde düzenleyici etkileri uyku özelliklerinin tespit edilmesini zorlaştırmaktadır. Ancak hastaların kullandıkları ilacı keserek çalışmaya alınmaları da etik açıdan uygun değildir. Genetik yüklülüğün uyku üzerinde etki ettiği bilinmektedir. Farklı klinik özellikler gösteren ötimik bipolar hastaların uyku özelliklerinin karşılaştırılması ilaç kullanımı nedeniyle etkilendiği için ileride bu konuda yapılacak çalışmaların hastaların 1. Derece akrabalarında yapılması önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Basım, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007; 265-278.
2. Coryell W, Leon Ac, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from NIMH collaborative study. *J Affect Disord*, Dec 2001; 67 (1 - 3): 79-88.
3. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive İllness. New York: Oxford University Press, 1990; 44, 56-73 .
4. Martınez Ara'n A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sa'nchez Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorder*, 2004; 6: 224–32.
5. Martınez Ara'n A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sa'nchez Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2004; 161: 262–70.
6. Bellivier F, Golmard JL, Henry C, Leboyer M, Schurhoff F. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58: 510–512.
7. Pearlson GD, Wong DF, Tune LE, Ross CA, Chase GA, Links JM, et al. In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1995; 52: 471–477.
8. Karaaslan MF, Oğuz A, Özcan N, Baştürk M, Eşel E, Gönül AS. Bipolar affective disorder: I. The CT findings in various subgroups. *The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 1998; Volume 8, Supplement 2: S294.
9. Strasser HC, Lilyestrom J, Ashby ER, Honeycutt NA, Schretlen DJ, Pulver AE et al. Hippocampal and Ventricular Volumes in Psychotic and Nonpsychotic Bipolar Patients Compared with Schizophrenia Patients and Community Control Subjects: A Pilot Study. *Biol Psychiatry*, 2005; 57: 633–639.
10. Aydın H, Özgen F. Psikiyatrik Bozukluklarda Uyku Çalışmaları. *Klinik Psikiyatri*, 1998; 2: 89-97.
11. Hartmann E. Longitudinal studies of sleep and dream patterns in manic-depressive patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1968: 312-329.
12. Hudson JI, Lipinski JF, Frankenburg FR ve ark. Electroencephalographic sleep

- in mania. *Arch Gen Psychiatry*, 1988; 45: 267-273.
13. Antonijevic I. HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression. *Stress*, 2008; 1: 15-24.
 14. Poulin J, Daoust AM, Forest G ve ark. Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 2003; 62: 147-153.
 15. Benson KI, Zarcone VP. Rapid eye movement sleep eye movements in schizophrenia and depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1993; 50: 474-482.
 16. Akiskal: Bipolar Bozukluk (ed: Maj M, Akiskal H, Sartorius N, Lopez-bor JJ), WPA Yayınları, 2003; 5-40.
 17. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Dissord*, 2001; 67: 3-19.
 18. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J. Clinic Psychopharmacology*, 1996; 16: 4-14.
 19. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2009; 1629-1645.
 20. Roy- Byrne P, Post RM, Uhde TW et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1985; 317: 1- 34.
 21. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Onuncu baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 2008, 296.
 22. Hirschfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV, Dowd ST, De Petrillo LA et al. Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: a controlled pilot study. *Psychiatry Res*, 2006 Dec; 145 (2-3): 155-67.
 23. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara, Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003, 469-470.
 24. Akiskal HS, Benazzi F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *J Affect Disord*, 2005; 92: 141-148.
 25. Vahip S. Araştırmalardan Klinik Uygulamaya Bipolar Depresyon Tedavisi, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1999; 9: 213-221.
 26. Marneros A, Brieger P. İki uçlu bozuklukların prognozu: Gözden geçirme. İki Uçlu Bozukluk içinde. (Eds: Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor J, Sartorius N) John Wiley& Sons Ltd, 2002; 97-148.

27. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları I, 11. Baskı Ankara: Nova Yayıncılık, 2008; 337-428.
28. Dunayevich E, Keck PE. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr Psychiatry Rep*, 2000; 2: 286- 290.
29. Işık E, Işık U. Çocuk Ergen Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar, Ekim 2013; 343-344
30. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord*, 2010; 127 (1-3): 1-9.
31. Marneros A, Röttig S, Röttig D, Tschardtke A, Brieger P. Bipolar I disorder with mood-incongruent psychotic symptoms: a comparative longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009; 259 (3): 131-136.
32. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Nörobilişsel ve Pratik Uygulamalar (Çev: Uzbay İ.T), İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2012; 461-466.
33. Gökçay B. Arda B, Tıp Tarihi Açısından Uyku ve Uyku Araştırmaları, Lokman Hekim Journal, 2013; 3 (1): 70-78.
34. On Sleep and Sleeplessness. [cited 2011 Nov 3]. Available from: <http://classics.mit.edu/Aristotle/sleep.html>
35. Alphorism. [cited 2011 Nov 3]. Available from: <http://classics.mit.edu/Hippocrates/aphorisms.2.ii.html>
36. Blake, H, Gerard RW. Brain Potentials During Sleep. *Am J Physiol*, 1937; 119: 692–703.
37. Dement WC. History of Sleep Medicine. *Neurologic Clinics*, 2005; 23: 945-965.
38. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. [cited 2011 Oct 29]. Available from: <http://tr.scribd.com/doc/78335824/uyku> fizyolojisi ve hastalıkları.
39. Sleep Research Time Line. [cited 2011 Nov 9]. Available from: <http://www.discoversleep.org/Timeline.aspx>
40. Karadağ M, Ursavaş A. Dünyada ve Türkiye'de Uyku Çalışmaları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Akciğer Arşivi*, 2007; 8: 62-64.
41. Walter G.Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, Ed: Ersin Tan, Sevim Erdem Özdemir, *Neurology in Clinical Practice*, 5. Baskı, Kalkan Matbaacılık, 2008; 1948-2005.
42. Allan H.Ropper Robert H.Brown, Ed: Murat Emre, Adams and Victor's principles of neurology, 8.Basım, Öncü Basımevi, 2006, 338-349.

43. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev: Alkın T, İllustrasyonlar: Muntner N) İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul, 2015; 446,448.
44. Akçay BD, Travma sonrası stress bozukluğu tanısı alan hastaların uyku yapısındaki değişiklikler. Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.
45. Reynolds CF III, Kupfer DJ. Sleep research in affective illness. *Sleep*, 1987; 10: 199-215.
46. Sculthorpe LD, Douglass AB, Sleep pathologies in depression and the clinical utility of polysomnography, *Can J Psychiatry*, 2010; 55 (7): 413-421.
47. Thase ME, Simons AD, Reynolds CF III. Abnormal electroencephalographic sleep profile in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1996; 53: 99-108.
48. Giles DE, Kupfer DJ, Rush AJ ve ark. Controlled comparison of electrophysiological sleep in families of probands with unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 1998; 155: 192-199.
49. Linkowski P, Kerkhofs M, Rielaert C, Mendlewicz J. Sleep during mania in manic depressive males. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 1986; 235: 339-341.
50. Reynolds CF, Kupfer DJ. Sleep research in affective illness: state of the art. *Circa. Sleep*, 1987; 10: 199-215.
51. Hudson JI, Lipinski JF, Frankenburg FR, Grochocinski VJ, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in mania. *Arch Gen Psychiatry*, 1988; 45: 267-273.
52. Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE Jr, et al. Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49: 378-383.
53. Kupfer DJ, Wyatt RJ, Greenspan K, Scott J, Snyder F. Lithium carbonate and sleep in affective illness. *Arch Gen Psychiatry*, 1970; 23: 35-40.
54. Mendels J, Hawkins DR. Longitudinal sleep study in hypomania. *Arch Gen Psychiatry*, 1971; 25: 274-277.
55. Wehr TA, Sack DA, Duncan WC, et al. Sleep and circadian rhythms in affective patients isolated from external time cues. *Psychiatry Res*, 1985; 15: 327-339.
56. Hartmann E. Longitudinal studies of sleep and dream patterns in manic-depressive patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1968; 19: 312-329.
57. Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE Jr, et al. Polysomnographic characteristics of schizophrenia in comparison with mania and depression. *Biol Psychiatry*, 1993;

- 34: 191-193.
58. Knowles JB, Cairns J, MacLean AW, Delva N, Prowse A, Waldron J, Letemendia FJ: The sleep of remitted bipolar depressives: comparison with sex and age-matched controls. *Can J Psychiatry*, 1986; 31:295–298.
 59. Sitaram N, Nurnberger JI Jr, Gershon ES, Gillin JC: Cholinergic regulation of mood and REM sleep: potential model and marker of vulnerability to affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1982; 139:571–576.
 60. Millar A, Espie CA, Scott J: The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy. *J Affect Disord*, 2004; 80:145–153.
 61. Jones SH, Hare DJ, Evershed K: Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2005; 7:176–186.
 62. Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, Semler CN, Goodwin GM: Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry*, 2005; 162:50–57.
 63. Tandon R, Shipley JE, Taylor S ve ark. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49: 185- 194.
 64. Lauer CJ, Schreiber W, Pollmächer T ve ark. Sleep in schizophrenia: A polysomnographic study on drug-naive patients. *Neuropsychopharmacology*, 1997; 16: 51-60.
 65. Keshavan MS, Reynolds CF, Mievald JM ve ark. Delta sleep deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 443-448.
 66. Jus K, Bouchard M, Jus AK ve ark. Sleep EEG studies in untreated, long-term schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1973; 29: 386-390.
 67. Kempnaers C, Kerkhofs M, Linkowski P ve ark. Sleep EEG variables in young schizophrenic and depressive patients. *Biol Psychiatry*, 1988; 24: 828-833.
 68. Benson KL, Faull KL, Zarcone VP. Evidence for the role of serotonin in the regulation of slow wave sleep in schizophrenia. *Sleep*, 1991; 14: 133-139.
 69. Van Cauter E, Linkowski P, Kerkhofs M ve ark. Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 348-356.
 70. Yang C, Winkelmann JV. Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 2006; 82: 251-260.
 71. Benson KL, Zarcone VP. Rapid eye movement sleep eye movements in

- schizophrenia and depression. Arch Gen Psychiatry, 1993; 50: 474-482.
72. Nishino S, Mignot E, Benson KL ve ark. Cerebrospinal fluid prostaglandins and corticotropin releasing factor in schizophrenics and controls: relationship to sleep architecture. Psychiatry Res, 1998; 78: 141-150.
 73. Gaillard JM, Iorio G, Campajola P ve ark. Temporal organization of sleep in schizophrenics and patients with obsessive compulsive disorder. Adv Biol Psychiat, 1984; 15: 76-83.
 74. Ganguli R, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics. A comparison with delusional and nondelusional depressives and with healthy controls. Arch Gen Psychiatry, 1987; 44: 36-44.
 75. Hoffmann R, Hendrickse W, Rush AJ ve ark. Slow-wave activity during non-REM sleep in men with schizophrenia and major depressive disorders. Psychiatry Res, 2000; 95: 215-225.
 76. Sekimoto M, Kato M, Watanabe T ve ark. Reduced frontal asymmetry of delta waves during all-night sleep in schizophrenia. Schizophr Bull, 2006; 16: 1-5.
 77. Yetkin S, Aydın H, Özgen F, Sütcigil L, Bozkurt A. Şizofreni hastalarında uyku yapısı. Türk Psikiyatri Dergisi, 2011; 22 (1): 1-9.
 78. Young T, Patla M, Dempsey J, Skatrud J, Webwe S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med, 1993; 328: 1230- 1235.
 79. Iber C, Ancoli- Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manuel for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1 st ed: Westchester, Ilions: American Academy of Sleep Medicine, 2007: 1- 51.
 80. Aydemir Ö, Deveci A, İçelli İ. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygurumu Bozukluğunun Versiyonu'nun Güvenlik ve Geçerliliği. Psychiatry in Turkey 2006; 8 (1).
 81. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikofarmakoloji Dergisi, 1996; 4: 251- 9.
 82. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi, 2001; 13(2): 107- 114.

83. Bilgay Izci, Ardiç S, Fırat H et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale Sleep Breath, 2007 Oct; 6.
84. Kjelsberg FN, Ruud EA, Stavem K, Predictors of Symptoms of Anxiety and Depression in Obstructive Sleep Apnea. Sleep Medicine, 2005; 6: 341-6.
85. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the pittsbutgh sleep quality index. Turkish Journal of Psychiatry, 1996; 7(2).
86. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburg Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res, 1989; 28: 193-213.
87. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healty elderly men and women using the pittsburgh sleep quality index. Journal of Sleep Research & Sleep Medicine, 1991; 14 (4): 331-338.
88. Ali SO, Denicoff KD, Altshuler LL, Hauser P, Li X, Conrad AJ, et al. Relationship between prior course of illness and neuroanatomic structures in bipolar disorder: A preliminary study. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol, 2001; 14: 227–232.
89. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. Biol Psychiatry, 2000; 48: 147–162.
90. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. J Psychiatr Res, 2003; 37: 287–295.
91. Hauser P, Matochik J, Altshuler LL, Denicoff KD, Conrad A, Li X, Post RM. MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. J Affect Disord, 2000; 60: 25–32.
92. Noga JT, Vldar K, Torrey EF. A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. Psychiatry Res, 2001; 106: 25–34.
93. Pearlson GD, Schlaepfer TE. Sex differences in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 1997; 54: 189.
94. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry, 1999; 56: 254 –260.

95. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: An MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 663–664.
96. Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WTC, Ehrardt JC. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 1992; 31: 221–240.
97. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar disorder: A critical review. *Bipolar Disord*, 2001; 3: 106–150.
98. Beyer JL, Krishnan KR. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord*, 2002; 4: 89–104.
99. Norris SD, Krishnan KR, Ahearn E. Structural changes in the brain of patients with bipolar affective disorder by MRI: A review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997; 21: 1323–1337.
100. Pearlson GD, Marsh L. Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biol Psychiatry*, 1999; 46: 627–649.
101. Pearlson GD, Veroff AE. Computerised tomographic scan changes in manic-depressive illness. *Lancet*, 1981; 2: 47019
102. Welham JL, Thomis R, McGrath JJ. Age-at-first-registration and heterogeneity in affective psychoses. *Aust N Z J Psychiatry*, 2003; 37: 66–69.
103. Potash JB, Chiu YF, MacKinnon DF, Miller EB, Simpson SG, McMahon FJ, et al. Familial aggregation of psychotic symptoms in a replication set of 69 bipolar disorder pedigrees. *Am J Med Genet*, 2003; 116B: 90–97.
104. Potash JB, DePaulo JR. Searching high and low: a review of the genetics of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2000; 2: 8–26.
105. Potash JB, Willour VL, Chiu YF, Simpson SG, MacKinnon DF, Pearlson GD, et al. The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 1258–1264.
106. Potash JB, Zandi PP, Willour VL, Lan TH, Avramopoulos D, Huo Y, et al. Families with psychotic bipolar disorder show suggestive evidence of linkage to 13q31 and 22q12. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 680–686.
107. Schurhoff F, Szoke A, Meary A, Bellivier F, Rouillon F, Pauls D, Leboyer M. Familial aggregation of delusional proneness in schizophrenia and bipolar

- pedigrees. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 1313–1319.
108. Black DW, Winokur G, Nasrallah A, Brewin A. Psychotic symptoms and age of onset in affective disorders. *Psychopathology*, 1992; 25: 19–22.
 109. Rosen LN, Rosenthal NE, Van Dusen PH, Dunner DL, Fieve RR. Age at onset and number of psychotic symptoms in bipolar I and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 1983; 140: 1523–1524.
 110. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 1978; 133: 429.
 111. Wong DF, Pearlson GD, Tune LE, Young LT, Meltzer CC, Dannals RF, et al. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997; 17: 331–342.
 112. Craddock N., Sklar P. Review: Genetics of bipolar disorder: Successful start to a long journey. *Trends in Genetics*, 2009; 25 (2).
 113. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, Alkan M. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord*, 2007; 9 (5): 468-477.
 114. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Serap Monkul E, Maples N, Velligan DI, Soares JC. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord*, 2006; 8 (2): 117-123.
 115. Uslu E. Genetik etyolojilerinde farklılık olduğu öne sürülen bipolar alt tiplerinin nörobilişsel işlevler ve mizaç özellikleri bakımından incelenmesi: kontrollü bir çalışma. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012.
 116. Ketter TA, Wang PW, Becker OV, Nowakowska C, Yang YS: Psychotic bipolar disorders: dimensionally similar to or categorically different from schizophrenia? *J Psychiatr Res*, 2004; 38: 47–61.
 117. Reite M, Teale P, Rojas DC, et al. Bipolar Disorder Anomalous Brain Asymmetry Associated With Psychosis. *Am J Psychiatry*, 1999; 156: 1159–1163.
 118. Coryell, W., Keller, M., Lavori, P., Endicott, J. Affective syndromes, psychotic features and prognosis. II. Mania. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1990; 47, 658–662.
 119. MacQueen GM et al. Levels of functioning and well-being in recovered psychotic versus nonpsychotic mania. *Journal of Affective Disorders*, 1997; 46:

69 –72.

120. Özerdem A, Tunca Z, Kaya N. The relatively good prognosis of bipolar disorders in a Turkish bipolar clinic, *J Affect Disord*, 2001; 64: 27-34.
121. Türkiye İstatistik Kurumu resmi web sitesi, <http://www.tuik.gov.tr>. Erişim tarihi: 24.12.2014.
122. Yıldız A, Sachs GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. This work was presented as a poster at the APA Meeting, Chicago, May 15, 2000.
123. Legros B, Bazil CW. Effect of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Medicine*, January 2003; 4: 51-55.
124. Obermeyer WH, Benca RM. Effects of drugs on sleep. *Neurol Clin*, 1996; 14 (4): 827-840.
125. Placidi F, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Diomedi M, et al. Effect of antiepileptic drugs on sleep. *Clin Neurophysiol*, 2000; 111 Suppl 2: 115-119.