

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

**BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA AKTİGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLEN UYKU ÖZELLİKLERİ VE NÖROBİLİŞSEL
İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gamze KUTLU

Trabzon 2019

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA AKTİGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLEN UYKU ÖZELLİKLERİ VE NÖROBİLİŞSEL
İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gamze KUTLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Evrim ÖZKORUMAK KARAGÜZEL

Trabzon 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici, her zaman yardımcı ve destek olan tez danışmanım Doç. Dr. Evrim Özkorumak Karagüzel'e,

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Filiz Civil Arslan, Dr. Öğr. Gör. Demet Sağlam Aykut, Prof. Dr. Ahmet Tiryaki'ye,

Çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum, asistanlık eğitimim boyunca desteklerini her zaman hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Ali Baz ve Dr. Kübra Kocagöz'e, güler yüzü ve neşesini eksik etmeyen sekreterimiz Fatma Candaş Yılmaz'a, tezdeki katkılarından dolayı psikolog Oğuz Sarıoğlu'na,

Sevgi ve destekleri ile bana güç veren, her daim yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşim Gözde Kutlu'ya teşekkür ederim.

Dr. Gamze Kutlu
Trabzon-2019

ÖZET

Bipolar Bozukluğu Olan Hastalarda Aktigrafi İle Değerlendirilen Uyku Özellikleri ve Nörobilişsel İşlevlerle İlişkisi **Kutlu G, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2019**

Amaç: Bu çalışmada, bipolar bozukluğun ötimik dönemindeki uyku özelliklerinin objektif bir değerlendirme aracı olan aktigrafi ile değerlendirilmesi ve uyku özelliklerinin bipolar bozuklukta etkilendiği yönünde önemli kanıtlar olan bilişsel işlevlerle olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2018-Kasım 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine ayaktan başvuran, tedavisi devam etmekte olan, DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk tanısı alan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden ve dahil edilme ölçütlerini karşılayan 40 hasta ve hastalarla yaş, eğitim ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 35 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Ötimik dönemde olma ölçütü Young Mani Derecelendirme Ölçeğinden (YMDÖ) 5 puanın altında, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinden (HDDÖ) 7 puanın altında, Montgomery Asperg Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde (MADDÖ) 8 puanın altında olması olarak belirlenmiştir. Tüm hastalarda Bipolarite İndeksi hesaplanmıştır. Uyku kalitesi Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi ile, gündüz uykululuğu Epworth Uykululuk Ölçeği ile, uykusuzluk şiddeti Uykusuzluk Şiddeti İndeksi ile, işlevsellik Sheehan Yetiyitimi Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Kronitiplerin belirlenmesinde Sabahçılık-Akşamcılık Ölçeği kullanılmıştır. Çalışmaya katılan tüm katılımcılar aktigrafi kayıt süresince uyku günlüğü tuttular. Uyku ve aktivitenin objektif değerlendirmesi aktigrafi ile yapıldı. Ardışık 5 gün boyunca kayıt alındı. Sonuçlar bilgisayar programı ile değerlendirilmiştir. Nörobilişsel işlevler İz sürme testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda 5 günlük aktigrafi ile değerlendirilen uyku özelliklerinde; bipolar bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla toplam uyku sürelerinin ve yatakta geçirdikleri sürelerin daha fazla, uyku etkinliklerinin daha düşük olduğu, uyku latansı sürelerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda gece uyanma sayısı ve uyku başlangıcından sonra uyan süresi

(WASO) açısından hastalar ve kontroller arasında anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Aktigrafide belirlenen yatma ve kalma zamanları değerlendirildiğinde hasta grubunun sağlıklı kontrollere göre daha geç yattığı ve daha geç kalktığı saptanmıştır. Çalışmamızda saat 01:30-05:00 arası yatanlar ve saat 10:00'dan daha geç kalkanlarda faz gecikmesi olduğu kabul edildi ve hastaların %12,5'inde faz gecikmesi olduğu tespit edilmiştir. Sabahçıl akşamcıl ölçeğine göre hastaların %17,5'i sabahçıl tipte,%5'i akşam tipinde ve %77,5'i ara tipte olarak tespit edildi. Bipolar bozukluk hastalarında ara tipte olma ve akşam tipinde olan katılımcı sayısı anlamlı şekilde sağlıklı kontrollere göre daha fazla, sabah tipinde olan katılımcı sayısı anlamlı şekilde daha azdı. Epworth uykululuk ölçeği puanı, Pittsburg uyku kalitesi indeksinde hem toplam hem de alt ölçek puanları, uykusuzluk şiddeti puanları hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Hastaların uyku kalitesinin daha kötü olduğu, gündüz uykululuğun daha fazla olduğu ve daha şiddetli uykusuzluk belirtileri olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hastalar iz sürme testi, stroop testi ve işitsel sözel öğrenme testlerinde daha kötü performans göstermiştir. Wiskonsin kart eşleme testinde ise sadece kurulumu sürdürme alt parametresinde anlamlı sonuçlar tespit edilmiştir. Hastaların psikomotor hız, dikkat, yürütücü işlev, sözel öğrenme ve bellek alanlarının etkilendiği sonucuna ulaşılmıştır. Hastaların sağlıklı kontrollere göre bozulduğu gösterilen bilişsel işlevlerinin uyku ölçekleri ve aktigrafisi ile değerlendirilen uyku özellikleri ile ilişkisine bakılmıştır. Farklı bilişsel alanların farklı uyku özellikleri ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızda toplam uyku süresi, WASO süresi, gündüz uykululuğu ve uyku saatlerindeki bozulmaların sözel öğrenme bellek, psikomotor hız, dikkat, yürütücü işlevleri olumsuz yönde etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Sheean yeti yitimi ölçeği ile değerlendirilen işlevsel puanları hasta grubunda kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir. Hem uykudaki bozulmanın hem de bilişsel işlevsellikteki bozulmanın psikososyal işlevsellikteki bozulmayla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada, ötmik dönemde olan bipolar hastaların uyku ve sirkadiyen ritimlerinde ve bilişsel işlevlerinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bozulmalar gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamız uyku ve sirkadiyen ritimde bozulmanın bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkisi olduğunu göstermiştir. Hem

uykudaki bozulmanın hem de bilişsel işlevlerde bozulmanın hastaların psikososyal işlevselliğinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Gelecek çalışmalar daha geniş örneklerde daha uzun aktigrafi kayıt sürelerini içermelidir. Çalışmamızın sonuçları her iki alandaki bozulmanın ortak patofizyolojik mekanizmasını anlamaya yönelik yapılacak nörogörüntüleme, genetik araştırmalar, BOS ve serumda bakılacak spesifik moleküllerle desteklenmelidir. Her iki alanın da işlevsellikte kayıpla ilişkisi göz önüne alındığında her ikisini aynı anda hedefleyen tedavi müdahaleleri hastalığın seyri açısından kritik görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Aktigrafi, Uyku, Bilişsel İşlevler



SUMMARY

Sleep Characteristics Assessed With Actigraphy and Their Associations With Neurocognitive Functions In Patients With Bipolar Disorder Kutlu G, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, 2019

Aim: The purpose of this study is to assess the sleep characteristics in the euthymic period of bipolar disorder with actigraphy, which is an objective assessment tool, and to examine the association between sleep characteristics and cognitive functions, which are shown with significant evidence to be affected in bipolar disorder.

Method: 40 patients diagnosed with Bipolar Disorder according to DSM-5 who referred to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Psychiatry Polyclinic as outpatients between January 2018 and November 2018 and whose treatments were still continuing, who agreed to participate in the study and who met the inclusion criteria and 35 age, education level and gender matched healthy controls were included in the study. The criterion of being in euthymic period was determined as getting less than 5 points from Young Mania Rating Scale (YMRS), less than 7 points from Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and less than 12 points from Montgomery Asperg Depression Rating Scale (MADRS). Bipolarity index was calculated in all patients. Sleep quality was assessed with Pittsburg Sleep Quality Index, daytime sleepiness was assessed with Epworth Sleepiness Scale, insomnia severity was assessed with Insomnia Severity Index and functionality was assessed with Sheehan Disability Scale. Mornigness-Eveningness Scale was used to find out chronotypes. All of the participants in the study kept sleep diary during actigraphy record. Objective assessment of sleep and activity was made with actigraphy. Records were taken for 5 consecutive days. The results were assessed with computer program. Neurocognitive functions were assessed with Trail-making Test, Stroop Test, Wisconsin Card Matching Test and Rey Auditory Verbal Learning Test.

Results: In our study, it was found that in terms of the sleep characteristics assessed with 5-day long actigraphy, patients with bipolar disorder had longer total sleep time and longer time in bed, lower sleep activities and longer sleep latency

period when compared with healthy controls. In our study, no significant difference was found between the patients and the control group in terms of the number of waking up at night and wake time after sleep onset (WASO). When the times of going to bed and waking up found in the actigraphy were assessed, it was found that the patient group went to bed later than the healthy controls and woke up later. In our study, it was accepted that there was phase delay in those who went to bed between 01:30 and 05:00 and those who got up later than 10:00 and 12,5% of the patients were found to have phase delay. According to morningness-eveningness scale, 17,5% of the patients were morning type, 5% were evening type and 77,5% were intermediate type. In patients with bipolar disorder, the number of participants with intermediate type and evening type was found to be significantly higher than healthy controls, while the number of morning type participants was found to be significantly lower. Epworth Sleepiness Scale scores, Pittsburg Sleep Quality Index both total and sub-dimension scores and insomnia severity scale scores were found to be higher in the patient group when compared with the control group. It was found that the patients had worse sleep quality, more daytime sleepiness and more severe insomnia symptoms. In our study, the patients showed worse performance in trail-making test, stroop test and auditory verbal learning test. In Wisconsin card matching test, significant results were found only in maintaining the setup sub-parameter. It was concluded that the patients' psychomotor speed, attention, executive functions, verbal learning and memory areas were affected. The association between sleep scales of the cognitive functions which are shown to be disrupted in patients when compared with healthy controls and actigraphy were examined. It was concluded that different cognitive areas were associated with different sleep characteristics. In our study, it was concluded that total sleep time, WASO time, daytime sleepiness and disorders in sleep times negatively influenced verbal learning memory, psychomotor speed, attention and executive functions. Functional scores which were assessed with Sheehan disability scale were found to be significantly higher in the patient group when compared with the controls. It was found that the deterioration in both sleep and cognitive functionality was associated with the deterioration in psychosocial functionality.

Conclusion: In this study, it was found that there were significant deteriorations in the sleep and circadian rhythms and cognitive functions of bipolar patients in euthymic period when compared with the healthy controls. Our study showed that deteriorations in the sleep and circadian rhythms were associated with deteriorations in cognitive functions. It was found that both the deterioration in sleep and the deterioration in cognitive functions were associated with the decrease in psychosocial functionality.

Future studies should include larger samples and longer actigraphy record times. The results of our study should be supported with neuroimaging, genetic researches and specific molecules to be examined in BOS and serum to understand the common pathophysiological mechanism of the deterioration in both areas. When the association of both areas with functionality loss is considered, treatment interventions which aim both at the same time seem to be critical in terms of the course of the disease.

Key Words: Bipolar Disorder, Actigraphy, Sleep, Cognitive Functions

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ÖNSÖZ | i |
| ÖZET..... | ii |
| SUMMARY | v |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| KISALTMALAR DİZİNİ..... | xii |
| TABLolar DİZİNİ | xiv |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | xv |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Bipolar Bozukluk | 3 |
| 2.1.1. Tanım | 3 |
| 2.1.2. Tarihçe..... | 3 |
| 2.1.3. Epidemiyolojisi | 5 |
| 2.1.4. Etiyolojisi | 6 |
| 2.1.4.1. Genetik..... | 6 |
| 2.1.4.2. Nörokimyasal Faktörler | 8 |
| 2.1.4.3. Nöroendokrinolojik Faktörler | 9 |
| 2.1.4.4. Nöronflamasyon..... | 10 |
| 2.1.4.5. Oksidatif Stres..... | 10 |
| 2.1.4.6. Nörotrofik Faktörler..... | 11 |
| 2.1.4.7. Nöroanatomik Bulgular | 12 |
| 2.1.4.8. Psikososyal ve Çevresel Faktörler | 13 |
| 2.1.4.9. Kronobiyolojik Hipotez | 15 |
| 2.1.5. Tanı ve Klinik Görünüm | 19 |
| 2.1.6. Klinik Seyir ve Prognoz | 23 |
| 2.2. Bipolar Bozuklukta Uyku ve Sirkadiyen Ritim | 25 |
| 2.2.1. Bipolar Bozuklukta Uyku İle İlgili Klinik Özellikler | 25 |
| 2.2.2. Bipolar Bozukluk ve Sirkadiyen Ritim | 30 |
| 2.2.3. Bipolar Bozuklukta Kullanılan İlaçların Uyku Üzerine Etkisi | 32 |
| 2.2.4. Bipolar Bozuklukta Aktigrafi İle Yapılan Çalışmalar..... | 34 |

| | |
|--|----|
| 2.3. Bipolar bozukluk ve Bilişsel İşlevler | 38 |
| 2.3.1. Bipolar Bozukluktaki Bilişsel İşlevlerin Hastalığın Kliniği İle İlişkisi | 40 |
| 2.3.2. Bipolar Bozukluk Tedavisinde Kullanılan İlaçların Bilişsel İşlevlere Etkisi | 41 |
| 2.4. Bipolar Bozukluk, Uyku ve Bilişsel İşlev İlişkisi | 42 |
| 3. MATERYAL VE METOD | 46 |
| 3.1. Araştırmanın Şekli, Evreni ve Örneklemi | 46 |
| 3.1.1. Hasta Grubu | 46 |
| 3.1.2. Kontrol Grubu | 47 |
| 3.2. Gereçler | 48 |
| 3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu | 48 |
| 3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, SCID-I) | 48 |
| 3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) | 49 |
| 3.2.4. Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADDÖ) | 50 |
| 3.2.5. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) | 50 |
| 3.2.6. Sheehan Yetiyitimi Ölçeği (SYÖ) | 51 |
| 3.2.7. Bipolarite İndeksi | 51 |
| 3.2.8. Uyku Özelliklerinin Değerlendirilmesi | 52 |
| 3.2.8.1. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) | 52 |
| 3.2.8.2. Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) | 54 |
| 3.2.8.3. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ) | 55 |
| 3.2.8.4. Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği (SAÖ) | 56 |
| 3.2.8.5. Uyku Günlüğü | 57 |
| 3.2.8.6. Aktigrafi | 57 |
| 3.2.9. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi | 58 |
| 3.2.9.1. İz sürme Testi (İST) | 58 |
| 3.2.9.2. Stroop Testi TBAG Formu (Stroop TBAG) | 58 |
| 3.2.9.3. Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi (RİSÖT) | 60 |

| | |
|--|----|
| 3.2.9.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) | 61 |
| 3.3. İstatistik Analizler | 63 |
| 4. BULGULAR | 64 |
| 4.1. Sosyodemografik Özellikler | 64 |
| 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri | 66 |
| 4.3. HDDÖ, YMDÖ, MADDÖ puanı | 67 |
| 4.4. Uyku Özelliklerinin Değerlendirilmesi | 67 |
| 4.4.1. Uyku Özelliklerini Değerlendiren Ölçek (PUKİ, EUÖ, UŞİ, SAÖ) Puanları | 67 |
| 4.4.2. Uyku Günlüğü İle Değerlendirilen Uyku Özelliklerinin Karşılaştırılması | 69 |
| 4.4.3. Aktigrafi İle Değerlendirilen Uyku Özelliklerinin Karşılaştırılması | 70 |
| 4.4.4. Uyku Fazının Değerlendirilmesi | 72 |
| 4.5. Nörobilişsel Test Sonuçlarının Karşılaştırılması..... | 73 |
| 4.5.1. İz Sürme Testi (İST)..... | 73 |
| 4.5.2. Stroop TBAG Testi | 74 |
| 4.5.3. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RİSÖT)..... | 75 |
| 4.5.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)..... | 76 |
| 4.6. Uyku Özellikleri ve Bilişsel İşlev İlişkisi..... | 77 |
| 4.6.1. Aktigrafi ile Değerlendirilen Uyku Özelliklerin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi..... | 77 |
| 4.6.2. Uyku Ölçekleri ve Uyku Günlüğü İle Değerlendirilen Uyku Özelliklerin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi | 79 |
| 4.7. Aktigrafi ile Değerlendirilen Uyku Özelliklerinin Uyku Günlüğü Ve Uyku Ölçekleri İle İlişkisi | 83 |
| 4.8. Hastaların Klinik Özelliklerinin Bilişsel İşlevler ve Uyku Özellikleri İle İlişkisi | 85 |
| 4.8.1. Bipolarite İndeksi İle Uyku ve Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki | 85 |
| 4.8.2. Psikososyal İşlevsellik..... | 87 |
| 4.8.3. Hastalık Özelliklerinin Uyku ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi | 89 |
| 5. TARTIŞMA | 92 |

| | |
|--|-----|
| 5.1. Sosyodemografik Özellikler | 92 |
| 5.2. Klinik Özellikler | 96 |
| 5.3. Uyku Özellikleri | 102 |
| 5.4. Bilişsel İşlevler | 118 |
| 5.5. Uyku ve Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki..... | 128 |
| 5.6. Psikososyal İşlevselliğin Uyku ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi..... | 132 |
| 5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları | 134 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 136 |
| 7. KAYNAKLAR | 139 |
| 8. EKLER..... | 196 |
| 8.1. Ek 1. Sosyo Demografik ve Klinik Veri Formu..... | 196 |
| 8.2. Ek 2. Sabahçıl Akşamcıl Ölçeği..... | 198 |
| 8.3. Ek 3. Montgomery ve Åsberg Depresyon Ölçeği (MADDÖ)..... | 202 |
| 8.4. Ek 4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) | 206 |
| 8.5. Ek 5. Epworth Uykululuk Ölçeği | 209 |
| 8.6. Ek 6. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği..... | 210 |
| 8.7. Ek 7. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi..... | 213 |
| 8.8. Ek 8. Sheean Yeti Yitimi..... | 214 |
| 8.9. Ek 9. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi | 215 |
| 8.10. Ek 10. Uyku Günlüğü..... | 216 |
| 8.11. Ek 11. Bipolarite İndeksi..... | 217 |

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|----------------|--|
| BB | : Bipolar Bozukluk |
| BDNF | : Beyin-Türevli Nörotrofik Faktör |
| COMT | : Katekol-O-Metiltransferaz |
| DSM 5 | : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci baskısı |
| DSM | : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı |
| EUÖ | : Epworth Uykululuk Ölçeği |
| fMRG | : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| GSK | : Glikojen Sentaz Kinaz |
| HDDÖ | : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği |
| İST | : İz Sürme Testi |
| MADDÖ | : Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği |
| MAO | : Monoamin Oksidaz |
| MRG | : Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| OKB | : Obsesif Kompulsif Bozukluk |
| PET | : Pozitron Emisyon Tomografisi |
| PUKİ | : Pittsburg Uyku Kalite İndeksi |
| RİSÖT | : Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi |
| SAÖ | : Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği |
| SCID-I | : Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme |
| SSRI | : Serotonin Geri Alım İnhibitörleri |
| STEP-BD | : Bipolar Bozukluk İçin Ulusal Ruh Sağlığı Sistematik Tedavi İyileştirme Programı |
| STP/1 | : Stroop Testi Bölüm 1 Toplam Süre |
| STP/2 | : Stroop Testi Bölüm 2 Toplam Süre |
| STP/3 | : Stroop Testi Bölüm 3 Toplam Süre |
| STP/4 | : Stroop Testi Bölüm 4 Toplam Süre, |
| STP/5 | : Stroop Testi Bölüm 5 Toplam Süre |
| STP/İS | : Stroop Testi İnterferans Süresi |
| SYÖ | : Sheehan Yetiyitimi Ölçeği |
| TSA | : Trisiklik Antidepresan |

- UŞİ** : Uykusuzluk Şiddeti İndeksi
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
WASO : Uyku Başlangıcından Sonra Uyanma Süresi
WKET/KSB : Wisconsin Kart Eşleme Testi Kurulumu Sürdürmekte Başarısızlık
WKET : Wisconsin Kart Eşleme Testi
YMDÖ : Young Mani Derecelendirme Ölçeği



TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Stroop Testi Görevleri | 60 |
| Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri | 65 |
| Tablo 3. Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavileri | 66 |
| Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun HDDÖ, YMDÖ, MADDÖ Puanları | 67 |
| Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Uyku Ölçekleri Puanları..... | 68 |
| Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun Uyku Günlüğü İle Değerlendirilen Uyku Özellikleri | 70 |
| Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Aktigrafi İle Elde Edilen Uyku Özellikleri | 72 |
| Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun Uyku Fazlarının Değerlendirilmesi..... | 73 |
| Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubunun İST Puanları | 74 |
| Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunun Stroop Testi Puanları..... | 75 |
| Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun RİSÖT puanları | 76 |
| Tablo 12. Hasta ve Kontrol Gruplarının WKET Puanları | 76 |
| Tablo 13. Hasta Grubunda Aktigrafi İle Değerlendirilen Uyku Özelliklerinin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi | 78 |
| Tablo 14. Uyku Ölçekleri İle Değerlendirilen Uyku Özellikleri Ve Bilişsel İşlevlerin İlişkisi | 81 |
| Tablo 15. Uyku Günlüğü İle Değerlendirilen Uyku Özelliklerinin ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi | 82 |
| Tablo 16. Aktigrafi İle Değerlendirilen Uyku Özellikleri İle Uyku Günlüğü, Uyku Ölçekleri Arasındaki İlişki..... | 84 |
| Tablo 17. Bipolarite İndeksi ve Nörobilişsel İşlev İlişkisi | 85 |
| Tablo 18. Bipolarite İndeksi ve Uyku Özelliklerinin İlişkisi..... | 86 |
| Tablo 19. Hasta ve Kontrol Grubunun SYYÖ Puanı..... | 87 |
| Tablo 20. Bilişsel İşlev ve Psikososyal İşlevsellik İlişkisi | 88 |
| Tablo 21. Uyku ve Psikososyal İşlevsellik İlişkisi | 89 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1. Sağlıklı Kişilerde Sirkadiyen Ritim Düzenlenmesi.....17
- Şekil 2. Uyku ve Sirkadiyen Ritim Değişiklikleri Arasındaki Çok Yönlü İlişkilerin Sonuçları ve Nedenleri Olarak, Duygudurum Epizodlarının Bütünleştirici Modeli18



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB) klasik tanımıyla, depresyon, mani, karma ya da hipomani dönemlerinin olduğu, dönemler arasında herhangi bir belirtinin olmadığı ya da minimal belirti düzeyleriyle beraber olduğu düşünülen, yüksek mortalite, morbidite ve hemen her alanda işlev kaybına yol açtığı bilinen ciddi bir ruhsal bozukluktur (1).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci baskısında (DSM-5) major depresyon dönemi için “neredeysse her gün uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma”, mani ya da hipomani dönemleri için ise “uyku gereksiniminde azalma” temel tanı ölçütleri olarak belirtilmiştir (2). BB hastalarının mani, hipomani ve depresyon dönemlerinde olduğu gibi ötimik dönemlerinde de, uyku sorunlarının devam ettiğine dair klinik kanıtlar mevcuttur (3). BB olan ötimik hastalar arasında uyku bozukluğunun yüksek olması, klinik sonuçlarda önemli bir rol oynadığı ve daha ağır hastalıkla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4,5).

Bipolar bozukluklarda uyku ile ilgili çoğu araştırma, anket veya tek başına uyku günlükleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (6). Bipolar bozukluğu olan hastaların kesin zaman tahmininde eksiklikler olabileceğine dair kanıtlar vardır (7). Uyku süresi ve uyku gecikmesi gibi uyku özelliklerini objektif bir şekilde ölçen polisomnografi ve aktigrafinin kullanıldığı çalışmalarda objektif ve subjektif yöntemler arasında tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. Hastalar uyku sürelerini daha az, uyku gecikmesini daha fazla olarak bildirmiştir (8-10). Bu nedenle uykunun değerlendirilmesinde objektif ölçümler önem kazanmakta ve bu yöntemi kullanan çalışmaların sayısı artmaktadır. BB’de aktigrafinin uyku özelliklerini değerlendirmede objektif bir araç olduğu bildirilmiştir (11).

Bilişsel işlev bozuklukları BB’nin her evresinde görülebildiği ile ilgili klinik kanıtlar mevcuttur (12-14). Bilişsel işlevde bozuklukları depresyon ve mani dönemleri sırasında sık görülmekle birlikte, duygudurum döneminin remisyonundan sonra da devam ettiği gösterilmiştir (15). BB olan hastaların ötimik dönemlerinde yürütücü işlevler, sözel öğrenme, sözel bellek, soyutlama, sürdürülebilir dikkat, cevap inhibisyonu ve psikomotor hız alanlarında bozulmalar olduğu gösterilmiştir (16).

Uygunun, duygudurumun dzenlenmesinin yanı sıra öğrenmenin dzenlenmesinde de kritik öneme sahip olduğu bildirilmiştir (17,18). Uyku, beyin dokusunun gelişmesi ile bellek ve öğrenme işlevlerinin gelişmesi ve sürdürülmesinde önemlidir (19). Uyku yoksunluğunun çalışan bellek, psikomotor vijilans gibi bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (20). Dikkat işlevindeki bozulmaların uykusuzlukla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (21).

BB'de ötimik dönemde uyku ve bilişsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki olduğu düşünölmektedir (22). Daha ciddi bilişsel işlev bozukluğu olan BB'li hastalarda uykusuzluk oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15). BB'de uyku bozukluğu ve bilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalar bu iki alanın ortak bir nöropatolojik mekanizmayı paylaştığını düşündürmektedir (22).

Bu çalışmada BB'de uyku özelliklerinin objektif bir yöntem olan aktigrafı ile değerlendirilmesi ve ötimik dönemde etkilendiğı gösterilen uyku ve bilişsel işlevlerin ve bu iki alan arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu şekilde ortak nöropatolojik mekanizma daha iyi anlaşılabilir ve her iki alanı aynı anda hedefleyebilecek yeni farmakolojik ve psikoterapötik stratejiler geliştirilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanım

Bipolar bozukluk, duygudurum ve enerjide dalgalanmalar ile karakterize, genellikle fonksiyonel ve bilişsel bozukluk ve yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanabilen, sirkadiyen ritim düzensizliklerinin görüldüğü kronik, tekrarlayan bir hastalıktır (23-25).

BB mani, depresyon, hipomani dönemleri ile karakterizedir. Mani döneminde taşkın, öfkeli yada öforik duygudurum, konuşma miktarı ve hızında artma, uyku gereksiniminde azalma, amaca yönelik etkinlikte artma, dikkat dağınıklığı, benlik saygısında artma gibi duygudurum, davranış ve bilişsel belirtiler görülmekte bazen bu belirtilere psikotik belirtiler eşlik etmektedir. Hipomani dönemindeki belirtiler ise mani dönemindeki belirtilere benzer ancak şiddet olarak daha hafif seyreder ve süre olarak daha azdır. BB'si olan hastaların depresyon döneminde unipolar depresyonda görülen çökkünlük, ilgi kaybı, istek azlığı, değersizlik düşüncesi, kilo kaybı ve bedensel yakınmalar gibi belirtiler görülmektedir. Bazı çalışmalarda ise bipolar bozukluğu olan hastalarda aşırı uyku, aşırı yeme, çok düşük enerji gibi atipik belirtilerin daha yaygın olduğu bildirilmiştir (26).

2.1.2. Tarihçe

Duygudurum değişikliklerinin dışarıdan gözlenebiliyor olması çok eski çağlardan beri ilgi çeken konulardan olmuştur. Melankoli kelimesinin kökeni "melasl" yani "siyah", ve "kole" yani "safra" kelimelerinden gelmektedir ve Hipokrat zamanında (M.Ö. 5. yüzyıl) enerjisizlik, umutsuzluk, hüzün, çabuk sinirlenme gibi olumsuz duyguların bir arada görüldüğü klinik durumu ifade etmek için kullanılmıştır (27). Vücuttaki sarı safranın artmasıyla ortaya çıktığı düşünülen coşkulu durum için mani kelimesi kullanılmıştır. Kelime olarak melankolideki gibi üzerinde uzlaşmış olmasa da eski Yunanca'daki "Ania" ya da "Manos" kelimelerinden türemiş olabileceği düşünülmektedir (28,29).

BB klinik gidişi açısından, kabaca da olsa, günümüze en yakın şekilde tanımlayan ilk kişi Kapadokyalı Areatus'tur. Areatus M.S. 2. yüzyılın ortalarında mani ve melankoli durumlarının aynı kişide farklı zamanlarda gözlenebildiğini fark etmiştir (29). Klinik tarihçiler BB kavramının 19. yüzyılda geliştiğini belirtmişlerdir (30).

19. yüzyılda Baillarger ve Falret Fransız tıp akademik kuruluna aynı klinik tabloyu iki farklı isimle; sırasıyla “folie à la double forme (bifazik ruhsal hastalık)” ve “folie circulaire (döngüsel ruhsal hastalık)” şeklinde sunmuşlardır (31,32). Bourgeois ve Marneus, Falret'in tanımladığı döngüsel hastalık kavramının büyük ölçüde düzenli döngüsellik gösteren ve belirtilerin görülmediği dönemleri de içeren bir bozukluğu tanımladığını belirtmişlerdir (33).

Kraepelin bir çok psikiyatrik hastalık ilgili sınıflandırma çalışması yapmıştır. Psikozları erken bunama (demantia preacox ya da günümüzdeki ismiyle şizofreni) ve manik-depresif delilik olarak ayırmıştır. 1895'de günümüz bipolar spektrum hastalıklarını birçok farklı klinik görünümüyle “manik depresif hastalık” olarak ilk defa tanımlamıştır (34). 1930'larda Bleuler depresif ve manik sendromları ‘Affektif Bozukluklar’ başlığı altında bir araya getirmiştir (35). Leonhard 1959 yılında Kraepelin'in manik depresif hastalık tanısını, mani ve depresyon dönemleri ile giden ‘bipolar bozukluk’ ve sadece depresyon ya da sadece mani dönemleri ile giden ‘monopolar bozukluk’ olmak üzere iki alt gruba ayırarak yeni bir sınıflandırmayı gündeme getirmiştir (36). 1976'da Dunner hastalığın Bipolar I ve Bipolar II olarak iki alt tipe ayrılmasını önermiştir. Bipolar bozukluk tip II'yi mani dönemi yaşamayan, hastanede yatmayı gerektiren depresyon ve hastanede yatmayı gerektirmeyen hipomani dönemleri olan hastalar için kullanmıştır (37).

DSM- III'de major depresyon ve bipolar bozukluk affektif bozukluklar içinde yer alan iki ayrı hastalık olarak tanımlanmıştır. DSM III-R'de ise affektif bozukluklar tanımı, daha kapsayıcı ve genel bir durumu ifade etmesi nedeniyle duygudurum bozuklukları olarak yeniden adlandırılmıştır. Bipolar Bozukluk DSM-IV ve DSM-IV-R'de duygudurum bozuklukları içinde değerlendirilirken, 2013 yılında yayımlanan DSM-5'te bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak sınıflandırılmıştır (2).

2.1.3. Epidemiyolojisi

Tüm duygudurum bozukluklarının %10-20'sini BB oluşturmaktadır (36). Milliyet, etnik köken veya sosyoekonomik statüden bağımsız olarak dünya nüfusunun %1'inden fazlasını etkilemektedir (23). Bipolar spektrum bozukluklarının da dahil edilmesiyle, bipolar bozukluğunun yaşam boyu yaygınlık oranı %2.8 ile %6.5 değiştiği bildirilmektedir (38,39).

Cinsiyete göre görülme sıklığı BB tip I için erkeklerde %0.8 ve kadınlarda %1.1, BB tip II için erkeklerde %0.9 ve kadınlarda %1.3, eşikaltı bipolar bozukluk için sırasıyla %2.6 ve %2.1 olarak bildirilmiştir (40).

Cinsiyete bakıldığında, BB tip I erkek ve kadınları eşit olarak etkilerken, BB tip II kadınlarda daha sık görülmektedir (41). Depresyon dönemlerin sıklığı kadın, mani dönemlerin sıklığı ise erkek hastalarda daha fazla olmakla birlikte kadınlardaki başlangıç genellikle depresyon, erkeklerdeki başlangıç ise genellikle mani dönemi şeklindedir (42).

BB tip I'in başlangıç yaş aralığı, çocukluktan (5 veya 6 yaş gibi erken bir yaş) 50 yaşına kadar, hatta daha seyrek olgularda daha bile geç olabileceği bildirilmiştir ve ortalama başlangıç yaşı 30'dur (43). Başka bir çalışmada, hastaların yaklaşık %10'unda 50 yaşından sonra, %30'unda ise 21 yaşından önce, belirtilerin başladığı ifade edilmiştir (44). İlk belirtilerin ortaya çıkması en sık 15-19 yaşları arasında ve ikinci olarak da 20-24 yaşları arasında olur (45,46). Maninin ilk başlangıç yaşı erkeklerde ortalama 24.4 yıl, kadınlarda 24.8 yıl olarak belirtilmiştir (35). BB tip II'nin görece daha geç başlangıçlı olduğu düşünülmektedir (47). Amerika Birleşik Devleti'nde yapılan takip çalışmalarında hem BB tip I, hem tip II için başlangıç yaşının azaldığı bildirilmiştir (48).

Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın sıklığında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu farklılık daha çok çalışmaların farklı metodolojileri ile ilişkilendirilmektedir. Bu farklılıklara rağmen bipolar bozukluğun yaygınlığı açısından ırksal bir farklılık olmadığı düşünülür (49).

Bipolar Bozukluğun yüksek sosyoekonomik düzeyi olan bireylerde daha sık görüldüğü düşünülmektedir (43). Bazı çalışmalar daha düşük sosyoekonomik düzeyde daha sık görüldüğünü bildirmiştir (50). Sosyoekonomik düzeyle ilişkili olmadığına ilişkin kanıtlar da mevcuttur (51). Bipolar bozukluk; evli bireylere

oranla, boşanmış ya da yalnız yaşayan bireylerde daha sık gözlenmektedir (43,45,52).

2.1.4. Etiyolojisi

BB etyopatogeneze yönelik yapılan araştırmalar, hastalığın gelişim riskine katkıda bulunan çeşitli faktörleri tanımlamıştır. BB etiolojisinde genetik, nöroanatomi, nörokimyasal ve nörobiyolojik anormallikleri içeren biyopsikososyal etkilerden kaynaklanan kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır (53, 54).

2.1.4.1. Genetik

Yaygın görülen ailesel hastalıklarda kullanılan yatkınlık genlerinin araştırılma metodları ile bakıldığında, genetiğin bipolar bozukluk etiolojisinde önemli olduğu hakkında güçlü kanıtlar mevcuttur (55). Bipolar bozukluğu olan kişilerin ailelerinde duygudurum ve psikotik bozukluklar daha sık görülmektedir (56). Bipolar bozuklukta genetik etkenlerin BB gelişiminde yaklaşık %60-80 oranında ağırlığı olabileceği bildirilmiştir (57).

Ailede bipolar bozukluk indeks vakasına olan akrabalık bağı azaldıkça duygudurum bozukluğu gelişme riski azalmaktadır (58). Günümüzde birinci derece akrabalarında hastalık olan kişilerde görülme riski %3-8 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu durum aile öyküsünün hastalığın orta çıkma riskinin tek başına yaklaşık 4-8 kat artmasına neden olan bağımsız bir değişken olarak düşünülebileceğini açık bir şekilde göstermektedir (59). Ebeveynin her ikisinin de hasta olması durumunda ise hastalık riski %50- 75'e kadar çıkmaktadır (48).

BB olan kişilerin akrabalarında en sık görülen psikiyatrik hastalık tekrarlayan unipolar depresyondur. Bipolar bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk görülme riski %8.7, unipolar bozukluk görülme riski ise %14.1 olarak bulunmuştur (60). Bu sonuç unipolar depresyonun yaşamboyu görülme riski daha fazla olması ile ilişkilidir. Bu ailelerde, genel popülasyona göre bipolar bozukluk görülme göreceli riski, unipolar depresyona göre çok daha fazladır (56).

BB tip I ile ilgili yapılan ikiz çalışmalarında monozigot kardeşler arası gen konkordansının hastalık için tek yumurta ikizlerinde yaklaşık %40, çift yumurta ikizlerinde ise yaklaşık %5 olduğu bulunmuştur (61). Bazı çalışmalarda ise tek

yumurta ikizlerinde hastalığın konkordansı %70-%90, çift yumurta ikizlerinde oran %16-%35 düzeyinde olduğu bildirilmiştir (62).

Evlat edinme çalışmalarında evlat edinen aile üyelerindeki hastalık oranları ile evlat edinilen kişinin biyolojik akrabalarındaki hastalık oranları karşılaştırılır. Bipolar bozukluğu olan kişilerin biyolojik ebeveynlerinde duygudurum bozukluğu riski kendisini yetiştiren ebeveynlerindeki duygudurum bozukluğu riskinin yaklaşık olarak 3 katı bildirilmiştir (56).

Bipolar bozukluğun genetik etiolojisi konusundaki yaygın görüş, genetik geçişin çok sayıda genle polimorfik bir şekilde sağlandığı ve çevresel faktörlerden belli bir düzeyde etkilenecek şekilde gerçekleştiği şeklindedir (49).

Genom-geneli çalışmalarda insan genom haritalandırması ve genotipleme sayesinde tüm kromozomal varyasyonlar aynı anda analiz edilebilmektedir. Bu sayede diğer birçok psikiyatrik hastalık gibi bipolar bozukluğun da genetik etiolojisi ile ilgili önemli veriler elde edilmiştir (56).

Çalışmaların toparlanmasıyla bipolar bozuklukta, özellikle kromozomlar üzerinde önemli bölgeleri göstermeye çalışan meta-analiz sonuçlarında farklı bölgeler öne çıkmaktadır (63). En çok umut veren bağlantı bölgeleri arasında 16q12, 18q22, 21q21, 4p16, 12q24, 13q, 22q ve 16p bulunmaktadır (64). Bir meta-analiz çalışmasında 18 genden 4 tanesinin BB ile anlamlı ilişkisi gösterilmiş ve ilişkili bulunan genleri BDNF geni (Beyin-türevli nörotrofik faktör), DRD4 geni (Dopamin reseptör D4), DAOA geni (D-amino asit oksidaz aktivatör), TPH1 geni (Triptofan hidroksilaz) olarak bildirilmiştir (65).

Genetik olarak da düzenlendiği düşünülen sirkadyen ritim, uykunun miktarını ve düzenini belirlemektedir. Uyku düzensizliği bipolar bozuklukta sık olarak görülmektedir. Uyku düzeninin bozulması serotonerjik ve dopaminerjik yolları etkileyerek duygudurumun düzenlenmesinde bozulmaya yol açmaktadır. Sirkadyen ritim fenotipine göre bipolar bozuklukla ilişkisi olan gen bölgeleri arasında CLOCK, Bmal1, TIMELESS ve PERIOD1-3 bulunmaktadır. CLOCK geni üzerinde bulunan tek nükleotid polimorfizmi duygudurum dönemlerinin sık nüksetmesi ile ilişkili bulunmuştur (66). CLOCK geni mutasyona uğramış farelerde mani dönemindekine benzer şekilde hareket artışı tespit edilmiştir (67).

Yakın zamanda yapılan genom ilişkilendirme-bağlantı çalışmasında herhangi bir gen ya da gen bölgesinin hastalığın gelişiminde tek başına ya da yüksek ağırlıklı bir rol oynamadığını bildirmiştir (68). Şimdiye kadar elde edilen veriler BB tanısında kullanılabilecek genetik bir testin henüz bulunmadığını göstermektedir. Ailesel ve genetik risk tekrarlayan çalışmalarda artmış olarak değerlendirilmekle birlikte kalıtsal geçişin tam olarak nasıl gerçekleştiği konusunda fikir birliği yoktur (56).

2.1.4.2. Nörokimyasal Faktörler

Nörotransmitter hipotezi olarak da bilinen monoamin hipotezi başlangıçta beyinde katekolamin ve / veya indolamin eksiklikleri olarak formüle edilmiştir (69, 70). Daha sonra, monoamin hipotezi, nörotransmitter reseptörleri, taşıyıcılar, katabolize edici enzimler monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve diğer beyin nörobiyolojik sistemlerin rolünü kapsayacak şekilde revize edilmiştir (71-73).

Monoamin hipotezi, merkezi sinir sisteminde monoaminerjik nörotransmisyonadaki bir dengesizliğin, depresyon veya maninin klinik özellikleri ile nedensel olarak ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Bu hipotez, antidepressanların etki mekanizmaları tarafından desteklenmiştir (73-75).

İleri düzey monoamin hipotezi, beyindeki serotonin veya norepinefrin konsantrasyonlarının MAO-A aktivitesi ile düzenlendiğini ve depresyon belirtilerinin şiddeti ile belirli beyin bölgelerinde monoamin taşıyıcıların aktivitesindeki değişikliklerin bağlantılı olduğunu ileri sürmektedir (76). Hipotez depresyon dönemi sırasında artmış MAO-A yoğunluğu ve azalmış 5-HTT yoğunluğu gözlemlenmesi ile desteklenmiştir (77-79).

BB'de hiperdopaminerjik işlev bildirilmiştir. Bipolar bozuklukta, mani döneminde artmış dopaminerjik transmisyon, depresyon döneminde ise tam tersi olduğunu öne süren bir dopamin hipotezi öne sürülmüştür (80,81).

Muskarinik asetilkolin sistemindeki disfonksiyonun BB'nin patofizyolojisinde yer aldığı hipotezi BB'li bireylerde muskarinik asetilkolin M2 reseptör bağlamasının azaldığı bulgusuyla desteklenmiştir (82). Asetilkolinin sinaptik salınımının artmasının depresyon, bunun azalmasının ise mani ile ilgili olduğu bildirilmiştir (83).

Glutamat ve GABA sistemleri, majör depresyon ve BB'nin monoaminerjik disfonksiyonun ötesine uzanan patofizyolojisinde yer almaktadır (84). Glutamatın, nörotransmisyon, beyin enerjisi metabolizması, astrosit işlevleri, nörotoksisite, nöroplastisite ve öğrenme gibi birçok durumda rolü olduğu gösterilmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında BB hastalarında beyin glutamat ve glutamin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu da BB'nin patofizyolojisinde glutamatın bir rolü olduğunu desteklemektedir (85).

Monoamin tükenme çalışmaları, genetik ilişkilendirme çalışmaları, PET çalışmaları ve antidepresanların etki mekanizmaları, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde, monoamin nörotransmisyonunun önemli bir rolü olduğunu desteklemiş ancak bozukluğun gelişiminde monoaminerjik sistemin birincil rolünü kanıtlamamıştır (86).

2.1.4.3. Nöroendokrinolojik Faktörler

Nöroendokrin dizge, duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde üzerinde durulan bir alandır. En fazla ilgilenilen bölüm organizmanın stres karşısında verdiği yanıtı düzenleyen hipotalamus-hipofiz-adrenal bez eksenidir (56). BB olan hastalarda CRH'ya ACTH ve kortizol yanıtlarında düzensizlik bildirilmiştir. Ancak bu eksenindeki çoğunlukla çökkünlük ya da karma dönemlerdeki hastalarda saptanmaktadır. Mani dönemindeki hastalarda yapılan çalışmalar az sayıda olmakla birlikte ilginç bulgular vermektedir. Unipolar ve bipolar bozukluk hastalarında deksametazon ile kortizol baskılanmasının olmaması asıl sorunun glukokortikoid reseptörleri kaynaklı olabileceğine işaret etmektedir. Mani dönemindeki hastalarda CRH'ya ACTH yanıtı sağlıklı kontrollere göre artmış bulunmaktadır. Bu artış belirtiler ortaya çıkmadan görülebilmektedir (87). Deksametazon supresyon testi bipolar depresyonda, unipolar depresyona göre daha sık bozulmaktadır ancak hastalık dönemleriyle bağlantı göstermemektedir (88). CRH aşırı salgılanmasına bağlı kortizol düzeyinin yüksekliğinin glukokortikoid reseptör sayısının azalmasına ya da işlevinin değişmesine bağlı olarak geri bildirim düzeneklerindeki bozulma nedeni ile ortaya çıktığı görüşü postmortem çalışmalarla da desteklenmektedir. Glukokortikoidlere sürekli maruz kalmanın bellek ve öğrenme sorunlarına yol açtığı, ve hipokampustaki sinir hücrelerinde atrofiye neden olduğu bilinmektedir. Ağır

duygudurum bozukluğu olan hastalarda da kortizolün benzer biçimde sinir hücresinde yozlaştırıcı etkisi olabileceği düşünülmektedir (88).

2.1.4.4. Nöronflamasyon

İnflamasyonun BB patofizyolojisinde rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. BB'nin glial patoloji ve nöroinflamasyon ile karakterize olduğu gösterilmiştir(89,90). Post-mortem çalışmalar BB olan hastalarının frontal kortekslerinde proinflamatuvar belirteçlerin arttığını ve antiinflamatuvar belirteçlerin azaldığını göstermiştir (91,92). İnterlökinler (IL-6, IL-2R ve IL-1 beta), hücrel TNF- α reseptörleri (TNFR1) ve artmış prooksidatif CRP düzeyi bir nöroinflamasyonun periferal belirteçleri olabilir (93). Bu belirteçleri değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. BB hastalarında kemokinlerin plazma seviyeleri hem artmış hem de azalmış olarak bulunmuştur (93). Kan sitokinlerinin meta-analizleri, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , çözünür IL-2 reseptörü (sIL-2R), TNF-a, sTNFR1, sIL-6R, IL-4 ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) düzeylerinin bipolar mani grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış olduğunu göstermiştir (94-96). Akut hastalığın tedavisinin ardından BB manide IL-1RA düzeyleri azaldığı gösterilmiştir. Kronik hastalarda, ötimik dönemde kontrol grubuna kıyasla, IL-6, IL-1 β ve sIL-2R seviyeleri anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (96).

2.1.4.5. Oksidatif Stres

Oksidatif ve antioksidatif mekanizmalar arasındaki dengesizlikten kaynaklanan hasarın duygudurum bozukluklarında, özellikle BB tip I'in patogenezinde yer aldığına dair veriler giderek artmaktadır (97). BB'de oksidatif stres belirteçlerinin meta-analizi, lipid peroksidasyonu, DNA / RNA hasarı ve nitrik oksitin, BB hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak arttığını doğrulamıştır (98). Periferal olarak serumda çalışılabilen oksidatif stresin lipid, protein ve DNA hasarına yol açtığı gösterilmiştir (99). Postmortem çalışmalarda artmış oksidatif hasara bağlı olarak gelişen apoptotik süreçlerin nöron ve glia hücre sayısını, yoğunluğunu ve büyüklüğünü azaltarak özellikle frontal ve subkortikal alanlarda hücre hasarına sebep oldukları tespit edilmiştir (100). Ayrıca antioksidan enzimlerden süperoksid dismutazın mani ve depresyon dönemlerinde arttığı, ötimik

dönemde ise artış göstermediği ve katalazın ötimik hastalarda azalmış olduğu saptanmıştır. İlginç olarak antioksidan etkili N-asetilsistein depresif belirtileri azaltmakta, işlevselliği ve hayat kalitesini artırabilmektedir (56).

2.1.4.6. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler, sağlıklı ve yenilenen beyin hücrelerinde nöroplastisite, nörojenez, hayatta kalma, farklılaşma ve onarım sağlayan büyüme faktörleridir (86). Bunlar arasında sinir büyüme faktörü (NGF), BDNF, nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin-4 (NT-4), glial hücre dizisi nörotrofik faktör (GDNF) ve siliyer nörotrofik faktör (CNTF), endotelyal büyüme faktörü (VEGF), gibi büyüme faktörleri yer almaktadır. BB'de nörotrofin düzeylerinde değişiklikler olduğu ve tedavi ile değişikliklerin düzenlenebileceği gösterilmiştir (56). Nörotrofin faktörler arasında en çok çalışma yapılan BDNF'dir. BB hastalarının post-mortem beyinleri, frontal kortekste protein ve BDNF mRNA düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığını göstermiştir; bu da azalan BDNF'nin BB'nin patofizyolojisinin bir parçası olduğunu göstermektedir (101). Sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz, BB'deki periferik BDNF düzeylerinin manik ve depresif dönemler sırasında tutarlı bir şekilde azaldığını ve BDNF'nin plazma düzeylerinin akut mani tedavi edildikten sonra geri kazanıldığını doğrulamıştır, yani BDNF plazma veya serum seviyeleri ötimide kontrollere kıyasla farklı değildir (102-104). Bu nedenle, serum BDNF düzeylerindeki azalma, akut dönemlerin potansiyel bir biyobelirteci olabilir ve mani ya da depresyon dönemindeki hastaları ötimik dönemden ayırt edebilir.

BB'nin patofizyolojisinde stres, büyüme faktörleri ve nörogenezin rolü antidepresanların ve duygudurum düzenleyicilerinin nörotrofik etkileri ile desteklenmektedir (56). Lityum, nöronlarda bcl-2 ekspresyonunu ve astrositlerde VEGF ekspresyonunu artırmaktadır. Glikojen sentaz kinaz-3b (GSK-3b) hücre yaşamının devamlılığını sağlayan sinyal yolağının önemli bir elemanıdır; metabolizma, sinaptogenez ve aksonogenez gibi önemli işlevleri vardır. Lityum direk olarak GSK-3a ve GSK-3b'yi inhibe ederek GSK-3 üzerine etki etmektedir (105). Antidepresanlar hipokampal nörogenezisi artırmaktadır. Valproatın GSK ve bcl-2 üzerine etkileri lityuma benzerdir. Valproat ayrıca ERK-MAP (mitojen aktive protein) kinaz yolağını etkinleştirmekte ve nöron büyümesini desteklemektedir (87).

2.1.4.7. Nöroanatomik Bulgular

Kortiko-striato-limbik devrelerde olan bozukluklar, affektif bozuklukların patofizyolojisi ve semptomatolojisini tanımlamanın en açık yöntemidir (71,106,107). Duyguların düzenlenmesinde örtük olarak rol alan ventromedial, dorsomedial prefrontal korteks ve anterior singulat korteks, diğer yandan duyguların istemli düzenlenmesi ve bilişsel işlevlerde rol alan ventrolateral ve dorsolateral prefrontal korteks, bipolar bozukluğun patogenezinde yer alabilecek uygun beyin bölgeleridir. Dorsolateral prefrontal korteks, temporal ve paryetal lobların yüksek asosiyasyon merkezleri ile bağlantılıdır; işlem belleği ve yürütücü işlevlerden sorumludur. Bipolar bozuklukta genel olarak duygularla ilgili bölgelerde etkinlik artışı, nörobilişle ilgili bölgelerde ise etkinlik azalması görülmektedir (56).

BB hastalarında yapılan morfometrik değerlendirmeler neticesinde birkaç mani dönemi sonrasında lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme olduğu gösterilmiştir (108). Tekrarlayan duygudurum dönemleri sonrası hipokampal, fusiform ve serabellar gri madde hacminde progresif azalma olduğu bildirilmiştir (109). Prefrontal kortekste alt bölgelerde spesifik gri cevher hacminde azalma (110) ve derin beyaz cevher hiperintensitelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (111).

BB'li hastalarda yapılan yapısal görüntüleme çalışmaları, nöroprogresyon ile ilişkili anatomik ve nöropatolojik anormallikleri tanımlamıştır (86). BB'de en sık rastlanan MRG bulgusu periventriküler beyaz cevherde ve subkortikal gri cevherde hiperintens lezyonlar ve lateral ventriküllerde genişlemedir. Bu lezyonların bipolar bozukluk için özgül olmadığı, daha çok yaş ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (112). Nörogörüntüleme çalışmaları, sol rostral anterior singulat kortekste azalmış gri cevher ve sağ fronto insular korteks kalınlığı arasındaki ilişkiyi sürekli olarak göstermiştir. Bu da BB'de gri cevher hacmindeki azalmalarının en yoğun olduğu anterior limbik bölgelerin yürütücü işlev ve duygusal işleme anormallikleri ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (113). Kronik inflamasyonun, apoptoz, hücre küçülmesi ve nöronogenezin sekteye uğraması gibi sebeplerle beyinde kortikal atrofi ile birlikte ventriküllerde genişleme, gri madde hacminde ve beyaz madde yoğunluğunda azalmayla karakterize yapısal anomalilerin bilişsel bozulmaya yol açabileceği gösterilmiştir (114).

1710 BB hastasının ve 2594 sağlıklı kontrolün geniş bir çalışmasında, nükleus akkumbens, amigdala, kaudat, hipokampus, globus pallidus, putamen, talamus ve lateral ventriküllerin hacimleri değerlendirilmiştir. BB'li hastaların ortalama hipokampus ve talamus hacimlerinde azalma olduğu ve lateral ventriküllerde genişleme olduğu bulunmuştur (115).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), duygusal regülasyonla ilişkili beyin bölgelerindeki aşırı aktivasyonun, BB'nin affektif semptomlarına katkıda bulunabileceğini doğrulamıştır. Değişen beyin aktivasyonu kortiko-limbik yollarda çeşitli bölgelerde tanımlanmıştır; en tutarlı bulgular, amigdala, striatum ve talamusun aşırı aktivasyonudur (116). BB'de fMRG kullanan tüm çalışmalarda kortiko-limbik hipotez desteklenmiş ve bağlantının daha karmaşık olabileceği ve bölgeler arası bozuklukların da araştırılması gerektiği ileri sürülmüştür (117).

2.1.4.8. Psikososyal ve Çevresel Faktörler

Erken klinik raporlar, bozukluğun psikososyal bağlamını vurgulamış olmasına rağmen (34), bipolar bozukluğun genetik temelli, biyolojik bir hastalık olarak algılanması geçtiğimiz yüzyılda egemen olmuştur (118). Ancak daha yakın zamanlarda, araştırmacılar hem genetik hem de biyolojik süreçlerin, bozukluğun ifadesindeki farklılıkları ya da semptomların zamanlamasını ve kutupluluğunu tam olarak açıklayamadığını ve lityumun profilaktik etkilerinin sınırlı olduğunu kabul etmiştir (119). Bu nedenle bipolarite araştırmalarında psikososyal faktörler yeniden ilgi çekmeye başlamıştır (118).

Mevcut çevresel şartların, BB'nin başlangıcı, seyri ve ifadesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu yönünde kanıtlar mevcuttur (120). Bipolar bozuklukta mevcut çevresel şartların rolü üzerine yapılan çalışmalar, son yaşam olayları ve sosyal destek olmak üzere iki tür çevresel etkene odaklanmıştır (118).

Yaşam olayları literatürü, bipolar bireylerin, hastalığın başlangıcından ya da takip eden dönemlerden önce stresli olayların arttığını düşündürmek için oldukça tutarlı sonuçlar sunmuştur (118). Post'un tekrarlayan duygudurum epizodlarında ortaya çıkabilecek nörobiyolojik değişikliklerin 'Kindling modeline' (duyalılaştırma modeli) göre, duygudurum dönemleri her bir tekrarla birlikte giderek daha fazla otonom hale gelmektedir. Bu model geçirilen ilk mani ya da depresyon dönemini

tetikleyen stresli yaşam olaylarının olduğunu ve sonraki hastalık dönemlerinde beyinde bazı hücrel ve biyokimyasal değişikliklere yol açtığını varsaymaktadır. Bu değişiklikler stresör etkenlere karşı duyarlılığın artmasına ve stresle başa çıkma becerisinin azalmasına yol açmakta, dolayısıyla bireyin atak geçirmesini kolaylaştırmaktadır. Bu süreç bir kısır döngü oluşturarak atakların sayısını arttırması ve süresinin uzatması ile sonuçlanmaktadır (121, 122). Johnson ve arkadaşları, 190 bipolar ve 92 unipolar depresyonu olan hastadaki duygudurum dönemleri ve yaşam olaylarının retrospektif bir medikal grafiğini gözden geçirmişlerdir. Duyarlılaşıma modeline tutarlı olarak duygudurum dönemi öncesinde en az bir stresli yaşam olayı olan hastaların oranı dönemler boyunca azalmıştır. Hastaların %63'ü birinci dönemden önce stresli bir yaşam olay yaşadığı ve bu oranın beşinci dönemde sadece %30 olduğu rapor edilmiştir (123).

Sosyal desteğin, BB'de daha olumlu sonuçlara yol açtığına dair makul kanıtlar bulunurken, aile ve arkadaşlardan gelen olumsuz desteğin kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (118). Sosyal desteği daha iyi olanların daha az nüks yaşadığı bildirilmiştir (124).

Bipolar bozukluğun etiolojisinde sirkadyen ritimlerdeki bozulmalar önemli bir rol oynamaktadır (125). Sirkadyen ritimde meydana gelen bozulmalar ile BB'si olan kişilerin gün içinde yaşadıkları duygudurum değişimler, döngüsel/mevsimsel tekrarlamalar ile ilişkili bulunmuştur (126). Zeitgeber Almanca kökenli bir sözcüktür. "Zeit" zaman, "geben" vermek anlamına gelmektedir. Sosyal zaman ayarlayıcıları olarak ifade edebilen zeitgeber'ler sirkadyen ritim, uyku - uyanıklık düzeni gibi, bir biyolojik ritmi etkileyen sosyal durumlar olarak kabul görmektedir (127). Sirkadiyen ritimler, zeitgeberlerle yakalanabilir (128,129).

Ehlers ve arkadaşlarının önerdiği sosyal zeitgeber teorisi stresli yaşam olaylarının, sosyal ritimlerde bozulmaya yol açtığını ve bunun da biyolojik ritimleri bozarak, somatik semptomlara ve sonuçta duygudurum dönemlerine yol açtığını varsaymaktadır (130). Prospektif bir çalışmada sosyal ritimlerdeki düzensizliğin takip eden birkaç yılda ilk depresyon dönemi, hipomani ya da mani dönemi gelişimini öngördüğünü bildirilmiştir (131). Sosyal ritimdeki düzensizliklerin azaltılmasının BB'de depresyon ve mani dönemlerinin tekrar etmesini önleyebileceği bildirilmiştir (132). Sosyal zeitgeber teorisi BB'de nükslerin geciktirilmesinde etkili

olduğu gösterilen kişilerarası ve sosyal ritim terapisinin ana yapısını oluşturmaktadır (133-135).

İklimsel değişikliklerin insan davranışlarını etkilediği iyi bilinir ve son on yıl içinde birçok araştırmacı, çevresel etkenlerin majör psikiyatrik bozuklukların başlangıcı ve seyrinin yanı sıra tedavi ve prognoz üzerindeki etkisini araştırmıştır (136). Bipolar bozukluğun, özellikle mevsim ve iklimin etkilerine, özellikle de ışığa karşı duyarlılığı içerdiği ve mevsimsellik ve güneş ışığına maruziyetin bipolar hastalarda duygudurum dönemlerinin başlamasında rol oynadığı ve bipolar bozukluğun çekirdek semptomları olduğu düşünülmektedir (137).

2.1.4.9. Kronobiyolojik Hipotez

Ritmiklik, canlı organizmaların temel özelliklerinden birisidir (138). Kronobiyoloji, canlılarda meydana gelen ritimleri ve periyodik fiziksel ve biyokimyasal olayları inceleyen bilimdir. Vücudumuzu yöneten birkaç çeşit ritim vardır. Bu ritimler yaklaşık yirmi dört saatlik süreye sahip olduklarında, sirkadiyen (yaklaşık bir gün), süre uzunsa infradiyen ve daha kısa uzunlukları varsa ultradiyen olarak adlandırılır (139). Sirkadiyen ritimler kendilerini fizyolojik, hücresel, nöral, biyokimyasal ve davranışsal süreçlerin zamansal organizasyonunda tezahür eder, vücudumuzun günün evresini tahmin etmesine izin verir, bu süreçleri proaktif olarak organize eder (140). Çok sayıda fonksiyonun erken hazırlanmasına yol açan çevresel değişikliklerin bu önizlemesi, bakterilerden insanlara kadar birçok organizmada bulunan oldukça fonksiyonel bir özelliktir. Sirkadyen döngüler endojen olarak üretilir, ancak eğer çevreye uyum sağlanmazsa, uzunluğu beklenen yirmi dört saat ile uyuşmaz. İçsel zamanın jeofiziksel zamanla bütünleşmesi gereken bir yer olan bedenimiz, zeitgebers veya ekzojen zaman sinyalleri olarak adlandırılan çevresel ipuçlarını yakalamalıdır. Sıcaklık, yiyecek alımı ve gündüz / gece döngüsü (veya aydınlık/ karanlık döngüsü) gibi birçok zeitgeber vardır, gündüz/gece döngüsü en önemlisidir (139).

Vücudun hemen hemen tüm hücreleri otonom sirkadyen osilatörlerdir (140). Işık bilgisinin tüm hücrelere ulaşması için, hipotalamusun anterior bölgesinde bir çift küçük çekirdekte (suprakizamatik nükleus) yer alan merkezi bir saat tarafından işlenmelidir (141). Suprakizamatik nükleus retinadan retinohipotalamik yolla bilgiyi

alır ve işler. Otonom sinir sistemi üzerinden epifiz bezinden melatonin hormonunun sekresyonunu düzenler. Suprakiazmatik nükleusun endokrin fonksiyonlar, temel vücut ısı, uyku-uyanıklık gibi sirkadiyen ritim gösteren fizyolojik fonksiyonda, öğrenme bellek işlevlerinde rolü bulunmaktadır (139). Sağlıklı kişilerde sirkadiyen ritmin düzenlenmesi Şekil 1’de özetlenmiştir.

Hemen hemen tüm BB’li hastalar uyku, aktivite, hormonal sekresyon ve iştah gibi sirkadiyen ritimlerde önemli bir bozulma sergilerler. Bu durum, sirkadyen ritimlerin anormalliklerin periyodik depresyon ve mani dönemlerini hızlandırmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ötimik hastalarda, depresyon ve hatta manide sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük melatonin düzeyleri bildirilmiştir (142).

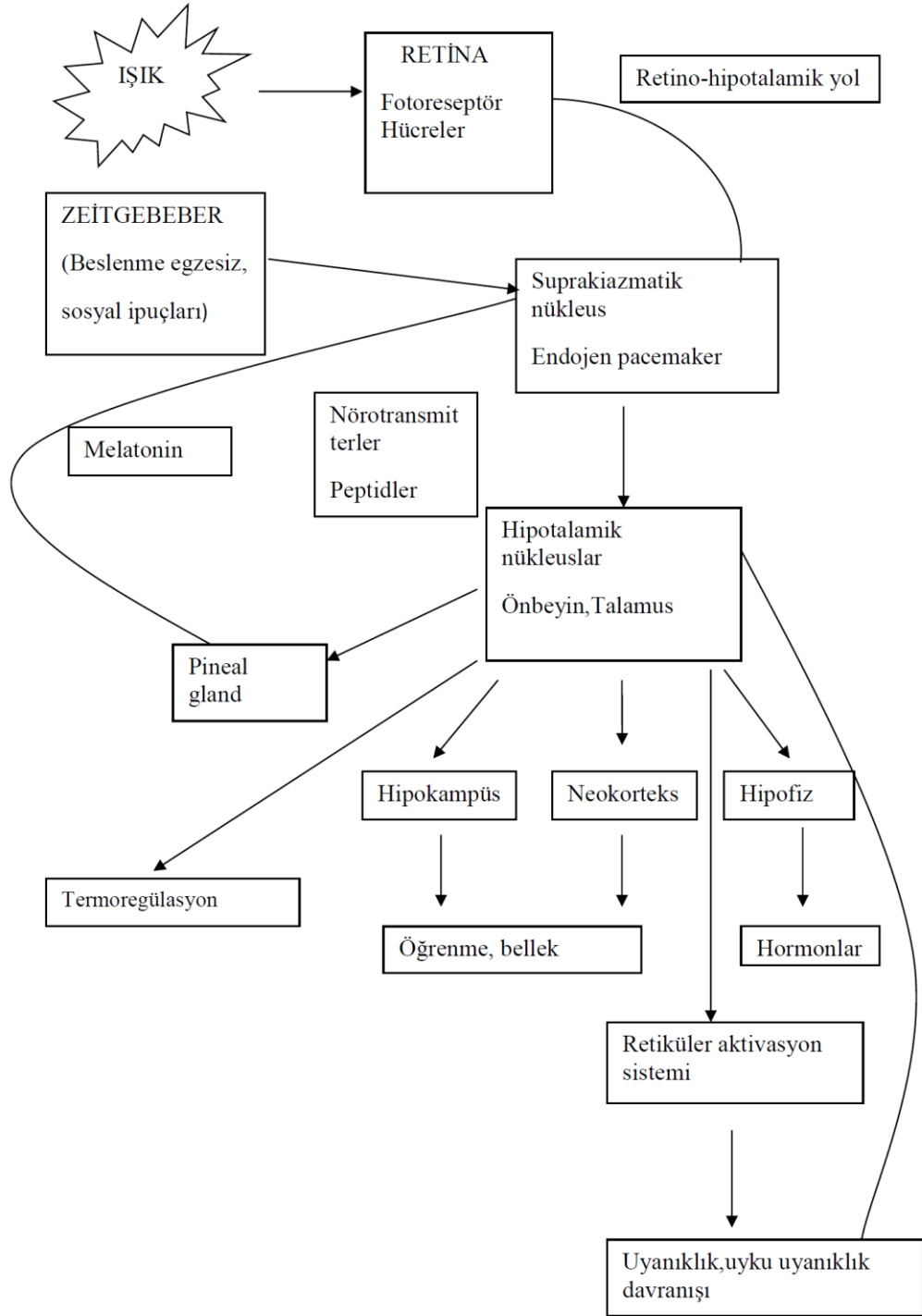
Melatonin (N-asetil-5-metoksi triptamin), sirkadiyen ve mevsimsel ritimleri etkileyen bir hormondur; bununla birlikte, melatonin güçlü bir antioksidan, metal şelatör ve anti-inflamatuar ajandır Melatonin sekresyonu tirotropin ve tuberalin hormonunun üretimini modüle eder ve triiyodotironin (T3) sentezini indükler. Aşırı hipotalamik T3 maniyeye aracılık edebilirken, yetersiz hipotalamik T3 depresyona neden olabilir (143).

İçsel desenkronizasyonun ve melatonin ritmindeki değişikliklerin BB’nin oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülür (144,145). Uyku zamanlamasındaki bozulmalar, duygudurum dönemleri sırasında daha kötüdür, ancak ötimik dönemlerde de belirgin şekilde devam etmektedir (146). Bu durumun suprakiazmatik nükleustaki sirkadiyen ritimlerin iç desenkronizasyonunda, fotoperiyod regülasyonunda bozulma ve aşırı hipotalamik T3 üretimine yol açmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (147).

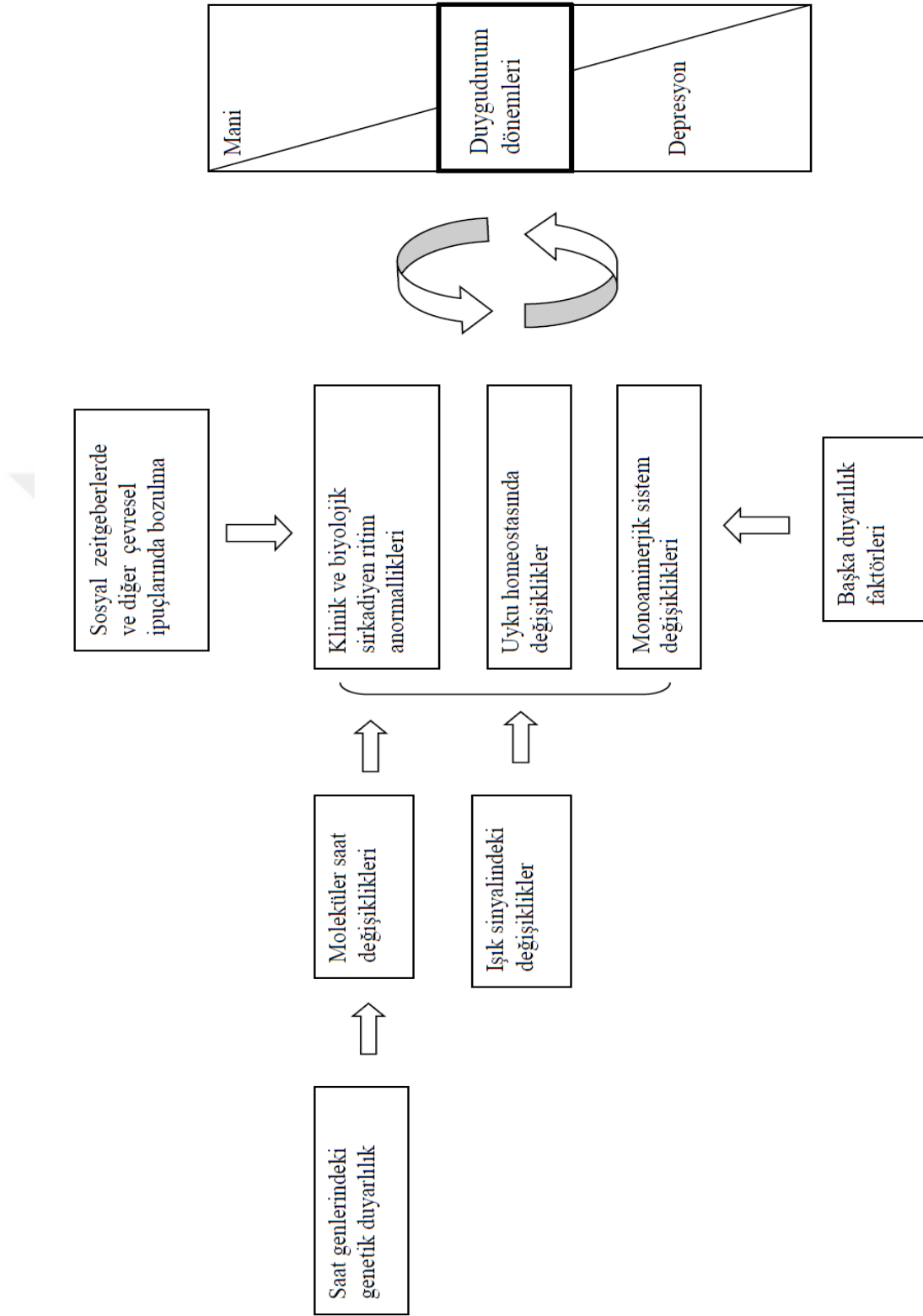
Sirkadyen ritimdeki düzensizlikler, hipotalamus-pitüiter-adrenal aksında ve monoamin sisteminde düzensizliklere neden olur. Kişinin depresyondan hipomani-maniye geçmesine yatkınlığını artırır (148).

Genomik çalışmalar, sirkadiyen saat genlerinin (*BMALI*, *CLOCK*, *NPAS2*, *PER3*, *CRY1*, *RORA*, ve *TIMELESS*) depresif bozukluk veya BB ile birlikteliğini göstermektedir (149). Bu genlerin mutasyonu izlenen farelerde hiperaktivite, azalmış uyku ihtiyacı gibi mani dönemindeki belirtilerle örtüşen davranışlar gözlemlendiği bildirilmiştir (150). Saat genleri, BB’nin etiolojisinde önemli bir faktör olan

sirkadiyen ritimler ile GSK-3 β aktivitesi arasında bir bağlantı sağlar (151). Sirkadiyen saat bileşenlerinin ekspresyonunun lityum tedavisinden etkilendiği bulunmuştur (152). Bipolar bozuklukta sirkadiyen ritimde meydana gelen değişiklikler ve duygudurum dönemleri arasındaki ilişki Şekil 2’de özetlenmiştir.



Şekil 1. Sağlıklı Kişilerde Sirkadiyen Ritim Düzenlenmesi



Şekil 2. Uyku ve Sirkadiyen Ritim Değişiklikleri Arasındaki Çok Yönlü İlişkilerin Sonuçları ve Nedenleri Olarak, Duygudurum Epizodlarının Bütünleştirici Modeli (154)

2.1.5. Tanı ve Klinik Görünüm

Bipolar bozukluk, duygudurum ve enerjide dalgalanmalar ile karakterize, tekrarlayan kronik bir hastalıktır. Bipolar bozukluk gençlerde engelliliğin temel nedenlerinden biridir, bilişsel ve fonksiyonel bozukluklara yol açar ve ölümleri, özellikle intihar ile ölümleri artıran en önemli hastalıklardan biridir. Etkilenen bireylerde yüksek oranda psikiyatrik ve tıbbi komorbidite görülmesi tipiktir. Bipolar bozukluğun doğru teşhisi klinik pratikte zorlayıcıdır çünkü başlangıç şekli en sık depresyon dönemi ile olmakta ve unipolar depresyona benzemektedir. Ayrıca, şu anda hastalık için geçerli bir biyolojik belirteç bulunmamaktadır. Bu nedenle klinik değerlendirmenin rolü hala önemlidir. Bipolar bozukluğu diğer durumlardan ayırt etmek için hipomanik dönemlerin saptanması ve uzunlamasına değerlendirme çok önemlidir (23).

BB hastaların %69'unun ilk poliklinik başvurusunda yanlış tanı aldığı bildirilmiştir (155). Araştırmalarda hastaların ilk yakınmaları ile ilk bipolar bozukluk tanısı almaları arasında yıllar olduğu görülmektedir. Yine benzer şekilde, hastalık başlangıç yaşı ile ilk psikiyatrik tedavi başlama yaşı arasında en az 6 yıl vardır. Hastaların yarısının ilk duygudurum döneminde hiçbir tedavi almadığı bildirilmiştir (155).

Dünya Sağlık Örgütü'nün Dünya Ruh Sağlığı araştırmalarında bipolar bozukluk hastalık dışı günlerde ikinci en büyük etkiye sahip hastalık olarak sıralanmıştır (156). Yine Dünya Sağlık Örgütü tarafından, erkeklerde işlevselliği önemli derecede etkileyen hastalıklar arasında yedinci sırada, kadınlarda ise sekizinci sırada bildirilmektedir (157). Bipolar bozukluk genellikle genç erişkinlerde teşhis edildiği için ekonomik olarak aktif popülasyonu etkiler ve bu nedenle topluma yüksek maliyetler bağlamaktadır (158).

En son yayınlanan sınıflandırma olan DSM-5'te "bipolar ve ilişkili bozukluklar" depresif bozukluklardan ayrı yerde şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar ile depresif bozukluklar arasında yer almıştır . Bu başlık altında bipolar bozukluk tip I, bipolar bozukluk tip II, siklotimik bozukluk, madde/ ilaçla indüklenmiş bipolar ve ilişkili bozukluklar, diğer tıbbi durumlara bağlı bipolar ve ilişkili bozukluklar, diğer bipolar ve ilişkili bozukluklar ve tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluklar yer alır (2).

Bipolar bozukluk tip I tanısı konulabilmesi için kişinin en az bir kez mani dönem geçirmesi gerekmektedir. Ardından hipomani veya depresyon dönemleri takip edebilir. Mani döneminin veya depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizofreni, şizoaffektif bozukluk, delüzyonel bozukluk, şizofreniform bozukluk veya diğer tanımlanmış veya tanımlanmamış psikotik bozukluklar ile daha iyi açıklanamamalıdır. Bipolar bozukluk tip II tanısı koyabilmek için en az bir majör depresyon dönemi ve hipomani dönemi olması ve mani dönemi olmaması gerekir (2).

Siklotimik bozukluk tanısı için geçmişte majör depresyon dönemi tanısı olmaksızın en az 2 yıl süreyle (çocukluk çağında en az bir yıl) tam depresyon ve hipomani dönemlerinin olmamasına rağmen depresyon ve hipomani/mani belirtilerinin olmasıdır. Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluklar ise yukarıda tanımlanan üç bipolar tanısına uymayan ancak bipolar semptom profili taşıyanlar için kullanılmaktadır (2).

DSM-5'te bipolar bozukluk tanımı DSM-IV'ten farklılıklar göstermektedir. Bipolar bozuklukta majör depresyon dönemi DSM-IV'e benzerdir. Karma belirtiler hem majör depresyon hem de bipolar depresyon için uygulanabilir. Mani ve hipomani dönemlerinin tanımında küçük bir değişiklik yer almaktadır. DSM- IV'te iki ana (duygudurum) tanı ölçütü vardır: öfori/kabarmış duygudurum ve/veya iritabl duygudurumdur. DSM-5'te duygudurum değişikliklerine ısrarlı enerji artışı da eklenmiştir. DSM-5'te dışlama tanı ölçütlerinde bir değişiklik vardır. DSM- IV'te antidepresan kullanımı sırasında hipomani görülmesi dışlama ölçütüdür. DSM-5 madde/ilaç ile tetiklenen bipolar ve ilişkili bozukluklara yeni bir yaklaşım getirmiştir (56).

DSM-5'in bipolar bozukluklarla ilgili getirdiği en büyük yenilik karma durumlarla ilgili olmaktadır. DSM-IV-TR (159) karma dönem mani de depresyon belirtilerin bir arada görüldüğü bir hastalık dönemi olarak tanımlanmıştır. DSM-5 ile birlikte majör depresyon dönemi ve mani/hipomani dönemleri için bir gidiş belirleyicisi olarak yer almıştır (2).

Bipolar bozuklukta hastalığın seyrini, süresi ve tedaviye yanıtını etkileyen bazı klinik özellikler tanımlanmıştır. Bu klinik belirtileri bilmek klinisyene tedavi seçimi konusunda yardımcı olmakla birlikte hastalığın prognozu hakkında önemli bilgiler vermektedir.

1. Bunaltılı stresle Beraber Olan
2. Karma Özellikler ile Beraber Olan
3. Hızlı Döngü ile Beraber Olan
4. Melankolik özellikler ile Beraber Olan
5. Atipik Özellikler Gösteren
6. Katatoni ile Beraber Olan
7. Peripartum Başlangıçlı

8. Psikotik özellikler Gösteren;

Dönemin herhangi bir zamanında sanrılar ya da varsanılar vardır. Psikotik özellikler varsa bunların duygudurumla uyumlu olup olmadığının da belirtilmesi gereklidir.

i) Duygudurumla uyumlu psikotik özellikler gösteren: Mani dönemleri sırasında bütün sanrılarının ve varsanıların içeriği, büyüklük, incinemezlik gibi özgül mani konuları ile tutarlılık gösterir, ancak özellikle kişinin yetenekleri, becerileri gibi konularda başkalarının kuşkusu olduğu zaman, kuşkuculuk ve ya paronaya gibi konuları da kapsayabilir.

ii) Duygudurumla uyumlu olmayan psikotik özellikler gösteren: Sanrı ve varsanıların içeriği, duygudurum dönemi konularıyla tutarlılık göstermez ya da duygudurumla uyumlu ve duygudurumla uyumlu olmayan konuların bir karışımıdır (2).

9. Mevsimsel özellik Gösteren;

Bu belirleyici, duygudurum dönemlerinin yaşam boyu örüntüsü için kullanılır. Başlıca özelliği en az bir tür dönemin (mani, hipomani ya da depresyon) düzenli olarak mevsimsel örüntü göstermesidir. Diğer tür dönemler böyle bir örüntü göstermeyebilir. Kişinin mevsimsel manileri olabilir ancak depresyon dönemleri düzenli olarak yılın belirli bir zamanında ortaya çıkmaz.

A. Bipolar bozukluk tip I ya da B ipolar bozukluk tip II'de mani, hipomani ya da major depresyon dönemlerinin başlaması ile yılın belirli bir zamanı arasında düzenli olarak, zamansal bir ilişki olmuştur.

Not: Mevsimsel ilişkisi olan ruhsal-toplumsal tetikleyici etkenlerin etkilerinin olduğu (örn. düzenli olarak her kış işsiz kalma) olgular katılmaz

B. Yılın belirli bir zamanında tam yatışma(ya da major depresyon döneminden maniye ya da hipomaniye geçiş ya da tam tersi) olur (örn: ilkbaharda depresyon ortadan kalkar).

C. Son iki yıl içinde, kişinin mani, hipomani ya da major depresyon dönemleri yukarıda tanımlandığı gibi, zamansal olarak mevsimsel bir ilişki göstermiştir ve bu iki yıl içinde, o uçtan mevsimsel olmayan dönemler ortaya çıkmamıştır.

D. Mevsimsel maniler, hipomaniler ya da depresyonlar kişinin yaşam boyu ortaya çıkmış olan mevsimsel olmayan mani, hipomani ya da depresyonlarından sayıca çok olmuştur.

Not: Bu belirleyici bipolar bozukluk tip I, B ipolar bozukluk tip II, major depresyon bozukluğu, yineleyen major depresyon dönemleri için kullanılabilir. Başlıca özelliği major depresyon dönemlerinin yılın belirli bir zamanlarında başlıyor ve bitiyor olmasıdır. Çoğu olguda bu dönemler sonbahar ya da kış aylarında başlar ve ilkbaharda yatışır. Daha az sıklıkta yaz aylarında yineleyen depresyon dönemleri olabilir. Dönemlerin böyle başlıyor ve bitiyor olma örüntüsü en az 2 yıl sürmüş olmalıdır ve bu süre içinde mevsimsel olmayan dönemler olmamış olmalıdır. Ayrıca mevsimsel dönemler, kişinin yaşam boyu ortaya çıkan mevsimsel olmayan dönemlerinden sayıca çok olmalıdır.

Bu örüntünün ruhsal-toplumsal tetikleyici etkenlerle daha iyi açıklandığı durumlarda bu belirleyici kullanılmamalıdır. Mevsimsel örüntüde ortaya çıkan major depresyon dönemleri, çoğu zaman yüksek bir içsel güç, çok uyku uyuma, çok yemek yeme, kilo alma ve karbonhidratlara aşırı düşkünlük gösterme ile belirlidir. Mevsimsel örüntünün yineleyen major depresyonda mı yoksa bipolar bozukluklarda mı daha çok görüldüğü açık değildir. Ancak, bipolar bozukluklar kümesinde mevsimsel örüntü, bipolar bozukluk tip I'den daha çok tip II'de görülür. Kimilerinde mani ya da hipoamani dönemlerinin başlaması belirli bir mevsim arasında ilişki olabilir.

Kış türü mevsimsel örüntünü görülme sıklığı, kişinin içinde bulunduğu enleme, yaşa ve cinsiyete göre değişir. Görülme sıklığı yukarı enlemlerde artar. Kişinin yaşı da mevsimsellik için güçlü bir kestirim sağlar, gençlerde kış aylarında depresyon dönemi ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (2).

2.1.6. Klinik Seyir ve Prognoz

Bipolar bozukluk yineleyici depresyon, hipomani ve mani dönemleri ve çoğunlukla hastalık dönemleri arasında iyilik dönemleri ile karakterize bir ruhsal hastalıktır. Semptomatoloji ve hastalık seyri genellikle heterojendir. Heterojeniteye rağmen 120 yıldır değişmeyen bilgi hastalığın yineleyici doğası ve hastalık dönemi uzunluklarıdır (56).

Bipolar bozukluk unipolar bozukluğa oranla daha yineleyicidir. Bipolar bozuklukta geçirilen duygudurum sayısının artması yineleme riskini yükseltir (87). Geniş örnekleme yapılan bir çalışmada bipolar bozuklukta yinelemenin en güçlü yordayıcılarından birisinin ara dönemlerdeki rezidüel belirtilerin varlığı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada bipolar bozuklukta yeni bir duygudurum dönemi geçirmenin önemli başka bir yordayıcısının eşlik eden başka bir ruhsal hastalığın bulunması olduğu gösterilmiştir (160).

Mani dönemi genellikle ani başlar. Bir çok hastada uyku bozukluğu, duygudurum oynamaları, iştah artışı, bunaltı gibi prodrom belirtileri görülebilir. Mani döneminin uzunluğu değişken olmakla birlikte ortalama 4-6 hafta sürer (87). Depresif dönemlerin ortalama 3-5 ay, mani dönemlerinin ortalama 2 ay ve karma dönemlerin ortalama 5-12 ay arasında yatıştığı bildirilmiştir (161-163). Zürih çalışmasında yaklaşık 30 yıl izlenen hastaların hastalıklarının ölünceye kadar devam ettiği gözlenmiştir (164).

BB tanısı alan hastaların yaklaşık %90'ında yinelemeler ve depreşmeler görülmektedir (165). BB olan hastaların %37'sinin bir,%60'ının iki yıl içinde yeni bir çökkünlük ya da mani dönemi geçirdikleri bildirilmiştir (40). Klinik seyire yönelik bilgi vereceği düşünülen hastalık öncesi işlevsellik düzeyi, hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet gibi değişkenlerin anlamlı bir etkileri olmamakla birlikte geçmiş dönemlerin sıklığı, şiddeti, tedaviye yanıtı gibi değişkenlerin etkili olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir (166).

İlk hastalık döneminin mani ya da depresyon olmasının da hastalık gidişi konusunda bilgi verebileceği ileri sürülmüştür. Örneğin ilk hastalık dönemi depresyon olanlarda depresif dönemlerin, anksiyete ve karma bulguların, intihar düşünceleri/girişiminin ve antidepresan tedavi olasılığının daha sık olduğu; ilk hastalık dönemi mani olanlarda ise manilerin daha sık olduğu gözlenmiştir (56).

Döngü, bir hastalık dönemin sonundan diğer bir dönemin başlangıcına kadar geçen süre olarak tanımlanır. Hastalığın seyri sırasında döngülerin giderek kısaldığı bildirilmiştir (56, 166).

Amerikan Ulusal Ruh sağlığı Enstitüsünün yaptığı bir çalışmada 13 yıla yakın izleme süresinin %47,3'ünde duygudurum belirtileri olduğu ve çökkünlük belirtilerinin bu sürenin %67'sinde bulunduğu bildirilmiştir. Bipolar bozuklukta tip II'deki belirtiler tip I'den daha uzun sürmektedir. Depresyon belirtileri mani belirtilerinden daha uzun süre baskın olmaktadır. Bipolar bozukluk tip I'de depresyon belirtilerinin olduğu süre mani belirtilerinin 3 katı iken, bipolar bozukluk tip II'de 37 katına kadar ulaşmaktadır. %1-6'sında karma dönem ve %10' unda hipomani veya mani dönemleri olduğu bildirilmiştir. Subsendromal durumlar, tam sendromlu bölümlerden üç kat daha yaygın olarak bulunmuştur (168-170).

Depresyon baskın polaritesi olan hastaların büyük olasılıkla intihar girişiminde bulunmaları, hastalık başlangıcının depresyon dönemi olması ve mevsimsel bir patern izleyen bipolar bozukluk tip II tanısını almaları beklenmektedir (171). Mani baskın polaritede ise madde kötüye kullanımı yaygındır ve hastalar daha genç bir yaşadıkları (172).

Bipolar bozukluk ötimik dönemde asemptomatik hastalarda bile işlevsellikte ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur (173). Fonksiyonel iyileşme, beklenmedik bir şekilde semptomatik veya sendromal iyileşmenin gerisinde kalmaktadır (174). Akut klinik belirtileri olan hastaların %97.5'inin ilaç başlandıktan sonra 24 ay içerisinde remisyona girebileceğini ama sadece %37.6'sının premorbid işlevselliğine geri dönebileceğini bildirmiştir (175). Yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %54'ünde işlevsellikte hafif bozulma, %8'inde belirgin bozulma ve %11 hastada ağır işlevsellik kaybı bildirmiştir (176).

Bipolar bozukluk hastalarında bilişsel fonksiyonlar ve işlevsellik yanında, fiziksel sağlık da etkilenir (177). Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite, yaşamın erken dönemlerinde genel popülasyona göre daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır (178). Tıbbi komorbiditeler, bipolar bozukluğu olan hastalar için daha kötü prognoz göstergesidir (179). Tıbbi komorbiditeler mortaliteyi artırmaktadır. 30 yıllık takip çalışmasında, dolaşım bozukluklarının ve intiharın ölümün ana nedenleri olduğu gösterilmiştir (180).

Bipolar bozukluğu olan hastaların dörtte biri ile yarısında intihar girişiminin olduğu görülmektedir. İntihar girişiminde bulunanların %17-19'u hayatını kaybetmektedir (155,181). Major depresif bozukluk ve bipolar bozukluğu karşılaştıran bir izlem çalışması, major depresif bozukluğu olanların 18 ay içinde %9,5 olan intihar oranını, bipolar bozukluk hastalarında %19,9 olarak bildirmiştir. Risklerin özellikle karma dönemlerde çok arttığı bilinmektedir (182).

Bipolar bozuklukta erken başlangıç yaşı, ara dönemde rezidüel belirtilerin olması, ruhsal bozukluk ek tanısı, karma dönemlerin olması, hızlı döngülülük uzun depresyon dönemleri hastalığın seyrinde olumsuz göstergeler olarak kabul edilirken mani baskın polaritenin olması, tedaviye iyi uyum, uzun remisyon dönemleri, olumlu aile, iş ve uğraşı koşulları, ailede düşük duygu dışavurumu olumlu göstergeler olarak kabul görmektedir (87).

2.2. Bipolar Bozuklukta Uyku ve Sirkadiyen Ritim

2.2.1. Bipolar Bozuklukta Uyku İle İlgili Klinik Özellikler

Bipolar bozuklukta; hastalığın kendisi, tedavide kullanılan ilaçlar ve eşlik eden tıbbi hastalıklar nedeniyle uyku bozuklukları görülebilir (18,183). Uyku bozukluğu, bipolar bozuklukta var olan bir duygudurum dönemi için belirti, gelecekteki bir duygudurum dönemi için tetikleyici ve gelmekte olan bir duygudurum dönemi için prodromal bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir (184). Uyku bozukluğu manide %77 görülme oranı ile en sık, depresyonda ise %24 ile altıncı sık prodromal belirti olarak bildirilmiştir (185). Ötimik dönemde en sık bildirilen prodromal belirti uyku bozukluklarıdır, toplam uyku süresi gelecek hastalık dönemleri açısından öngördürücüdür (186).

Kötü uyku kalitesi, uykuya dalma ve uykuyu sürdürme zorluğu, toplam uyku süresinde azalma veya artış, gündüz uykululuk ve kabuslar BB'si olan hastalar tarafından sık bildirilen uyku şikayetleridir (187).

Uzamış gece uykusu, sabah uyanma güçlüğü ve gündüz aşırı uykululuk ile kendini gösteren hipersomni psikiyatrik bozukluklardan en sık bipolar bozukluk ile birlikte görülmekte ve hastalığın ötimik döneminde de sürmektedir. Hipersomni depresyonun anerji, avölüsyon ve psikomotor retardasyon gibi belirtilerini

maskeleyebileceği bildirilmiştir (188). Hipersomni duygudurum bozukluklarında sıklıkla görülen ve kötü hastalık gidişi, artmış tedavi direnci ve yinelemelerle ilişkilendirilen bir uyku bozukluğudur (187). Major depresif bozuklukta %30, bipolar depresyonda %38-78, ötimik bipolarlarda ise %25 sıklıkta hipersomnia görüldüğü bildirilmiştir (188).

İnsomnia, sıklıkla yeni mani döneminin öncül belirtisi olarak ortaya çıkmaktadır. Mani döneminde olan hastaların %69-99'u azalmış uyku ihtiyacı ve uykuyu başlatma güçlüğünden yakınmaktadır (20). Mani döneminde olan ve ilaç tedavisi almayan 9 hastayı ve sağlıklı kontrolü uyku özellikleri bakımından karşılaştıran bir çalışmada, hastalarda uykuda geçirilen toplam sürenin belirgin olarak azaldığını, REM latansının kısa, REM aktivitesi ve REM yoğunluğunun artmış olduğu bildirilmiştir (189). Polisomnografik inceleme yapılan mani döneminde olan 19 hastada ise, depresyon dönemine benzer şekilde, uyku sürekliliğinde bozulma, evre 1 uykusunda artma, REM latansında kısalma ve REM yoğunluğunda artma saptanmıştır (190).

Maninin uyku yapısı üzerinde belirgin bozukluklara neden olduğu ileri sürülmüş, manide görülen uyku sürekliliğindeki bozulma ve REM uykusu anomalilerinin depresyon ve psikotik depresyonda görülenle benzer bulunması, duygudurum bozukluklarının farklı türlerinin ve psikotik bozuklukların ortak bir patofizyolojik mekanizma temelinde geliştiğini düşündürmüştür (189).

Manide uyku sürekliliği bozulmuştur. Derin uyku ve toplam uyku süresi azalmıştır (191). Mani döneminde hastaların toplam uyku süresi arttıkça tedavi yanıtının arttığı ve daha erken yanıt verdikleri bildirilmiştir (186,192).

Bipolar bozukluğu depresyon döneminde gece uykularının daha uzun olduğu bildirilmiştir (193). Bipolar bozukluğun depresyon döneminde hipersomninin insomniye göre daha sık olduğu düşünülmektedir (194).

Bipolar ve unipolar depresyonda genel olarak benzer uyku değişiklikleri saptanmış olmakla birlikte bipolar depresyonda REM uykusunda bölünme ve toplam REM uykusu yoğunluğu daha fazladır (195).

Sirkadiyen ritmi unipolar depresyon ve bipolar depresyonu olan bireyler sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada uyku faz gecikmesi bipolar depresyonu olan hastaların %62'sinde, unipolar depresyonu olanların %30'unda ve

sağlıklı kontrollerin %10'unda bulunmuştur. Duygudurum bozukluğu olan hastaların uyku bitiş zamanlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha geç olduğu ve bipolar depresyonu olanların da uyku bitiş zamanı unipolarlara göre anlamlı olarak daha geç olduğu bildirilmiştir (196). Bipolar depresyonda akşam tercihinin unipolar depresyona göre daha fazla olduğu başka çalışmalarda da bildirilmiştir (197,198).

BB'de mani, hipomani ve depresyon dönemlerinde olduğu gibi ötimik dönemlerde de, sağlıklı kontrollere göre uyku sorunlarının devam ettiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (3,18,184).

Remisyonadaki bipolar hastalarda yaşanan uyku-uyanıklık sorunları ile ilgili tahmini sıklık %15 ile %100 arasında değişmektedir (199). Ötimik bipolar hastaların %70 kadarı klinik olarak önemli uyku bozuklukları göstermiştir. Ötimik dönemde görülen uyku bozukluğunun da kronik uykusuzluk hastalarının yaşadığı deneyimle eşdeğer olduğu, uyku etkinliğinin daha az, uyku ile ilişkili anksiyete düzeylerinin daha fazla, gün içi etkinlik düzeyi daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu örnekte, BB'li kişilerin% 55'i bir uykusuzluk bozukluğu için tanı ölçütlerini karşılamıştır (8). Brill ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada ötimik bipolar bozukluk hastalarında genel nüfusa benzer oranda uyku sorunu (%23,6) saptamışlardır. Çalışmadaki bipolar bozukluk hastalarının %54,7' sinin sedatif etkili ilaçlar kullanıyor olmasına dikkat çekmişler ve bu tedavilerin etkisi ile insomnisi düzelmiş olan hastaların çalışmalarda belirlenemediğini, bu nedenle de aslında uyku bozukluğunun ötimik hastalarda genel nüfusa göre daha yüksek oranda olduğunu savunmuşlardır (3).

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, ötimik dönemde olan bipolar bozukluğu olan erişkinlerde daha uzun uyku başlangıcı gecikmesi, uykuda daha fazla uyanma, daha şiddetli uykusuzluk belirtileri, daha kötü uyku kalitesi, daha fazla gündüz uykululuğu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca toplam uyku süresinde, uyku başlangıcındaki gecikmede, uykudan sonra uyanma süresinde ve uyku etkinliğinde daha büyük düzensizlik olduğu bildirilmiştir. Uyku-uyanıklık düzensizliği, hem ötimik dönemdeki bipolar bozukluğu olan bireylerde hem de yüksek riskli bireylerde görülür ve bu fenomenin aday endofenotip olarak kabul edilebileceği ifade edilmiştir (200).

Eidelman ve arkadaşlarının ötimik dönemde olan 19 BB tip I, 2 BB tip II hastası ve 22 sağlıklı kontrolü dahil ederek yaptıkları çalışmalarında polisomnografi

ile bir gece değerlendirme sonucunda bipolar bozukluk grubunda REM yoğunluğunun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada bipolar bozukluk ve sağlıklı kontroller arasında REM latansı, REM oranı, evre 1, evre 2 ve yavaş dalga yüzdesi arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (201).

Uyku bozukluklarının işlevsellik kaybına yol açtığı kabul görmektedir. Kötü uyku kalitesi, genel popülasyonda ileri yaş, menopoz durumu, yüksek vücut kitle indeksi, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar gibi tıbbi komorbiditeler, anksiyete bozuklukları, stres, nikotin ve madde kullanımı ve bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili bulunmuştur (183,202). Kronik uyku problemleri olan bireyler daha fazla psikolojik strese ve daha az gündüz aktivitesine sahiptirler (20). Yapılan bir çalışmada, ötimik BB'li bireylerin, uyku kalitesinin öznel bir ölçüsünün çoklu bileşenlerine dayanarak, sağlıklı kontrollere kıyasla, daha kötü uyku kalitesi yaşadıkları gösterilmiştir (203). BB'nin her evresinde, hastalığın sebebi ya da sonucu olarak uyku kalitesinde bozulma görülebilmektedir. Kötü uyku kalitesi BB'de azalmış tedavi yanıtı, kötü prognoz, artmış morbiditeye yol açmakta, işlevsellik ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (183). Bipolar bozukluğu olan hastalarda hipertansiyon ve diyabet gibi eşlik eden tıbbi hastalık riski yüksek olduğu için (177) bu hastalıkların ortaya çıkmasında uyku ve sirkadiyen sistemdeki bozuklukların rolü olabileceği de düşünülmektedir (204).

BB'de uyku kalitesini etkileyen sosyodemografik ve klinik özellikler araştırılmış, çalışmalar arasında farklılıklar olmakla birlikte ötimik bipolar hastalarda uyku kalitesi, rezidüel depresyon belirtileri, anksiyete belirtileri, psikotik özellikler, dürtüsellik, özkıyım girişimi öyküsü, hızlı döngülülük, karma özellikli dönemler, son 6 ay içinde yaşanan stresler, çocukluk çağı travma maruziyeti ve antikonvülzan ilaç kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (4,183). Uyku ve sirkadiyen ritim bozulması, hastalığın şiddeti arttıkça kötüleşir ve bipolar bozuklukta hastalık ilerlemesinin evrelendirilmesi için biyolojik davranışçı belirteç olarak önerilir (205).

Ginglo ve arkadaşlar (2009) yaptıkları çalışmada uyku bozukluğu olan bipolar hastalar ötimik olmalarına rağmen daha kötü işlevsellik ve yaşam kalitesi gösterdiklerini bildirmiştir (187). Çalışmalar uyku bozukluklarının hem kalıntı

belirtilere hem de fonksiyonel bozukluğa katkıda bulunduğunu göstermiştir (206,207).

Uyku sorunlarının depresyon ya da mani dönemlerinin hangisi ile daha yakından ilişkili olduğu çalışmalar arasında farklılık gösterse de uyku sorunları ve duygudurum değişimleri arasındaki ilişki oldukça açıktır. Sağlıklı kişilerde uyku yoksunluğunun yol açtığı duygudurum değişimleri, bipolar bozukluğu olan yada olmayan kişilerde uykunun düzenlenmesinin, duygudurumda iyileşme sağlayacağını göstergesi olarak kabul edilmektedir (20).

Daha kısa uyku süresi, bipolar I bozukluğu olan 54 erişkin hastada 6 aylık bir takip periyodu boyunca, depresyon semptomların kötüleşmesini öngörmüştür. Mani semptomları için böyle bir ilişki bildirilmemiştir (208). Başka bir longitudinal çalışmada, BB'si olan 59 erişkinin günlük olarak, duygudurumları, uyku süreleri ve yatakta kalma süreleri 5 aydan daha fazla sürede takip edilmiştir. Bu çalışma, daha kısa uyku sürelerinin ya da yatakta geçirilen sürenin, bir sonraki gün bildirilen duygudurumda mani yönünde artışı ve daha uzun uyku süresi ya da yatakta geçen zaman, bir sonraki gün bildiren duygudurumda depresyon yönünde artışı öngördüğünü bildirmiştir (209).

Gruber ve arkadaşları çalışmalarında ; ötimik halde olan bipolar spektrum bozukluğu olan 196 erişkinde, çalışma başlangıcındaki azalmış uyku süresinin artmış mani belirtileri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bir önceki haftaya göre kendileri tarafından bildirilen maksimum ve minimum uyku saatleri arasındaki farkı değerlendirmişler ve daha değişken uyku süresinin 12 aylık bir değerlendirme süresi boyunca kesitsel ve ileriye dönük olarak mani ve depresyon belirtileri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (210).

Sylvia ve arkadaşları, Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADDÖ) 'nin uyku ögesini kullanılarak ölçülen azalmış uyku süresinin, BB tip I ve BB tip II tanı 483 ötimik bipolar erişkin arasında duygudurum dönemi nüksü ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Hastaların %15'i uyku ile ilgili bir sorundan yakınmıştır. Uyku bozukluklarının, psikoz öyküsü olanlarda daha az iken, özkıyım girişimi öyküsü olanlarda ve hipomanik semptomları olanlarda daha yüksek yaygınlıkta olduğu saptanmıştır (4).

Cretu ve arkadaşları, bipolar spektrum bozukluğun ötimik döneminde olan 89 hasta arasında, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) toplam puanına göre “kötü uyuyanlar” olarak sınıflandırılanların bir yıllık takip periyodunda daha erken duygudurum dönemi geçirdiğini bildirmiştir. Yazarlar, kötü uyku ve duygudurum nüksü arasındaki ilişkinin rezidüel duygudurum belirtilerinden bağımsız olduğunu ve bu durumun kötü uykunun BB’de bağımsız bir rekürrens risk faktörü olabileceği şeklinde yorumlanabileceğini ifade etmiştir (206).

Yapılan başka bir çalışmada toplam uyku süresindeki düzensizlik, son 5 yılda daha fazla depresyon dönemi geçirme ile ilişkili bulunmuştur. Uyku başlangıcından sonraki uyanıklık süresindeki düzensizliğin, sonraki 2 yıl boyunca depresyon dönemlerinin başlangıcını öngördüğü bildirilmiştir. Uyku düzensizliği; kötü uyku kalitesi, düzensiz sosyal ritimler, uyku ile ilişkili bilişler ve davranışlar vbipolar bozuklukta daha fazla sayıda depresyon dönemi ile ilişkili bulunmuştur (211).

2.2.2. Bipolar Bozukluk ve Sirkadiyen Ritim

Bipolar bozukluğun en belirgin klinik özelliklerinden birisi tekrarlayan dönemlerle seyretmesidir (212). Duygudurum atakları genel olarak mevsimsel bir ritim takip eder. Sirkadiyen ritim BB’nin hem akut alevlenme dönemlerinde hem de remisyon dönemlerinde sıklıkla bozulmuştur. BB’nin temel bileşenlerinden biri olan biyolojik ritimdeki bozulma hastalığın etiolojisinde rol oynamakta, yineleme ve depresyonlarla ilişkilendirilmektedir (213). Bipolar hastalarda gecikmiş uyku fazı bozukluğunun sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (196).

Sirkadiyen bozulma ve akşamcılık duygudurum epizodları, işlevsellikte bozulmalar, düşük yaşam kalitesi ve tedavi direnci ile ilgilidir (200,214,215).

En önemli sosyal/sirkadiyen ritimlerden biri, bipolar bozukluğun tüm evrelerinin patogenezinde rol oynadığı görülen uyku-uyanık ritimdir (216).

Uyku düzensizliğinin bir başka potansiyel olarak önemli bağlantısı, bir kişinin sabah veya akşam aktivitelerine katılma tercihi anlamına gelen sabahçılık-akşamcılıktır. Çalışmalar, sağlıklı bireylerde ve uykusuzluğu olan kişilerde akşam kronotipinin uyku-uyanık değişkenlerinde daha fazla düzensizlik ile ilişkili olduğunu göstermiştir (217,218). Yakın tarihli bir gözden geçirmede BB’si olan bireylerde akşamcılığın daha yaygın olduğu ve sirkadiyen ritimlerinde bozulmanın daha yaygın

olduğu bildirilmiştir (219). Ötimik BB olgularında biyolojik ritimlerini aktigrafik olarak değerlendirilen çalışmalarda, sirkadiyen aktivitelere kontrollere göre daha fazla değerışkenlik olduğunu göstermiştir (220).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yeni duygudurum bozukluğu tanısı alan genç erişkinler değerlendirildi. Bu çalışmanın sonuçları daha az sağlam sirkadiyen ritmin, daha uzun hastalık süresi ve artan semptom şiddeti ile ilişkili olduğunu ve bunun BB için risk altındaki genç insanlar için bir özellik göstergesi olduğunu önermektedir (221).

Pinho ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, BB'si olan hastalarda depresif belirti şiddeti ile biyolojik ritim bozukluğu arasında ilişki olduğu bulunmuştur (215). Toplum rnekleminde yapılan yeni bir alışma, BB'li bireylerde biyolojik ritimlerin kontrollere göre daha fazla bozulmuş olduğunu göstermiştir (222).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda ötimik dönemde melatoninin en yüksek düzeye ulaşması daha geç olmaktadır (142). Mani dönemindeki hastalarda ise hem sağlıklı kontrollere, hem de ötimik ve depresyon döneminde olan hastalara göre melatonin düzeylerinde ilerlemiş faz olduğu gözlenmiştir (204,223). Serum melatonin düzeyinin, sağlıklı kontrollere göre bipolar bozukluğu olan hastalarda, içinde buldukları hastalık döneminden bağımsız olarak düşük olduğu, melatonin düzeyinin dşklğu ve melatoninin ışıkla baskılanmasına karşı artmış duyarlılığın ötimik dnemdeyken de yakındıkları insomniye katkıda bulunuyor olabileceği bildirilmiştir (200). Bipolar bozukluğu olan hastalarda sirkadiyen sistem işleyişlerinde melatonin salınmamın daha geç olması gibi değerışiklikler vardır (196). Bu nedenle bipolar bozukluk hastaları sosyal ritim düzensizliklerine karşı daha duyarlı olabilirler (224).

Duygudurum bozukluklarındaki mevsimsellik başlangıçta mevsimsel duygudurum bozukluğu bağlamında incelenmiş, ancak daha sonra yapılan çalışmalar mevsimselliğin bir süreklilik olarak düşünülebileceğini ve mevsimsel duygudurum bozukluğu tanısı konmayan duygudurum bozukluğu olan hastaların da mevsimsel olarak kötüleşen belirtileri olduğunu göstermiştir (225-227). Duygudurum bozukluklarının yaklaşık %10'u mevsimsel bir yineleme paterni göstermektedir. Bunların yarısı tekrarlayan depresif bozukluklar; diğer yarısı bipolar bozukluklardır (228). Araştırmalar, kronotip ve duygudurum mevsimselliği arasında anlamlı bir

ilişki olabileceğini göstermiştir (229). BB ötimik dönemde olan 40 hasta ile yapılan başka bir çalışmada artan yaş ve hastalık yükünün (yani mani veya depresyon dönem sayısı) mevsimsellik ile ilişkili olduğu, sirkadiyen tipoloji ve kronotipin BB'de mevsimsellik ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (230). Goikolea ve arkadaşları, mevsimsel semptom paterni olan hastaların ağırlıklı olarak bipolar bozukluk tip II tanısının olduğu, hastalığın depresyon dönemi ile başladığı ve hastalıklarında depresyon baskın polarite gösterdiklerini bulmuşlardır (231).

Fotoperiyod, bir kişinin fizyolojisini ve metabolik döngülerini etkileyebilecek gün ışığı saat sayısı olarak tanımlanır. İdeal fotoperiyodlar yaz aylarında yaklaşık 14 saat, kışın ise 8 ila 9 saat arasındadır. Çalışmalar, mevsime ve enlemlere göre değişen güneş ışığına maruz kalmanın, (hipo)mani ve majör depresyon dönemleri için en yüksek kabul oranları ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu vurgulamıştır (232). Mevsimsellik ve güneş ışığına maruziyetin bipolar hastalarda affektif nökslerin başlamasında rol oynadığı ve bipolar bozukluğun çekirdek semptomları olduğu bildirilmiştir (137). Spesifik olarak, (hipo) mani dönemi geçiren hastaların, güneş ışığına maruz kalma süresinin (yani fotoperiyodun) daha uzun olduğu, ilkbahar ve yaz aylarında hastane yatışlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (233-236). Majör depresyon dönemi geçiren hastaların ise çoğunlukla kış aylarında hastaneye yatış oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir (233,237-239).

Mevsimsellik prognozu etkilediği ve daha şiddetli ya da karmaşık bir bozukluğu içerdiği için bu bozukluklara sahip hastalarda duygudurum ve davranış örüntüsünde mevsimsel değişikliklerin belirlenmesi önemlidir (240).

2.2.3. Bipolar Bozuklukta Kullanılan İlaçların Uyku Üzerine Etkisi

BB tedavisinde kullanılan ilaçlar çeşitli mekanizmalarla sedasyona yol açabilir, uykunun yapısını değiştirebilir ve uykuyu bozabilirler.

Bipolar hastalarda duygudurum düzenleyicisi olarak sıklıkla kullanılan ve özellikle mani dönemleri üzerindeki koruyucu etkisi ile bilinen lityum, gece uykusunda iyileşme sağlar ve gün içinde uykululuk halini artırır (191). Lityum akut dönemde REM uykusunu azaltır ve yavaş dalga uykusunu artırır (19). İki hafta süreyle lityum alan sağlıklı bireylerde toplam uyku süresinin değişmediği, REM uykusunun azaldığı ve REM latansının arttığı, depresyonu olan hastalarda ise lityum

kullanımının evre 3 ve 4 uykusunu arttırdığı, REM uykusunu azalttığı ve REM latansını arttırdığı saptanmıştır. Uyku yapısında meydana gelen değişimlerin plazma lityum düzeyi ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır. Bir çalışmada lityum tedavisinin uyku uyanıklık döngüsünde gecikmeye yol açtığı gösterilmiştir (241,242).

Antiepileptik ilaçlarda temel odak gabaerjik-glutamaterjik sistemdir ve bu ilaçlar uyku üzerindeki etkileri açısından kendi aralarında farklılıklar göstermektedir (243). Valproik asit NREM evre 1 uykusunu arttırarak uyku bölünmesine yol açabilir (19). Karbamazepin uyku etkinliğini arttırır, uyku latansını kısaltır, REM uyku yüzdesini azaltır ve REM yoğunluğunu düşürür (19). Lamotrijin REM uykusunu arttırır, faz kaymalarını ve yavaş dalga uykusunu azaltır (19).

BPB'de sık kullanılan ilaç gruplarından biri de antipsikotik ilaçlardır. H1 reseptörleri, alfa-adrenerjik reseptörler veya 5HT₂ reseptörleri üzerine olan antagonistik etkileri fazla olan antipsikotik ilaçlar daha fazla sedasyona yol açarlar (242). Sedasyon yapıcı etki tipik antipsikotik ilaçlarda daha sık gözlenmekle birlikte atipik antipsikotiklerin de çoğunun sedasyon yaptığı bilinmektedir. İnsomnia yaptığı bilinen antipsikotik ajanlar da mevcuttur (244).

Olanzapinin uyku yapısı üzerindeki etkileri ise uyku etkinliğini, NREM evre 2 uykusunu, yavaş dalga uykusunu, REM yoğunluğunu arttırmak, REM latansını uzatmak, uyku latansını kısaltmak, uyuduktan sonraki uyanıklıkları, NREM evre 1 uykusunu ve REM uyku yüzdesini azaltmak şeklinde olduğu bildirilmiştir (19).

Risperidon uyuduktan sonraki uyanıklıkları ve REM uyku yüzdesini azaltır, yavaş dalga uykusunu arttırır (19).

Ketiapin ise uyku latansını kısaltır, REM uyku yüzdesini ve uyuduktan sonraki uyanıklık sayısını azaltır; toplam uyku süresini, uyku etkinliğini ve NREM evre 2 uykusunu ise arttırır (19). Ketiapinin H1 reseptörlerine afinitesi düşüktür ve antipsikotik etkinlik için yüksek dozlarda kullanılmalıdır. Ketiapinin sedasyon yapıcı etkisinin doz ile doğru orantılı şekilde arttığı düşünülür (244).

Diğer atipik antipsikotiklerden farklı etki düzeneğine sahip olan aripiprazol D₂ ve 5-HT_{1A} parsiyel agonisti ve diğer atipik antipsikotikler gibi 5-HT_{2A} reseptör antagonistidir (19). Antipsikotik ilaçlar içinde aripiprazol en az sedasyon yapan ilaçtır (244).

Atipik antipsikotiklerden klozapin uyku sürekliliğini NREM evre 2 uykusunu arttırırken; uyku latansını kısaltır, uyuduktan sonraki uyanıklıkları ve yavaş dalga uykusunu azaltır (19). Klozapin antipsikotik ilaçlar içinde en fazla sedasyona yol açan ilaçtır (244).

Klorpromazin ve haloperidol toplam uyku süresini, uyku etkinliğini, NREM evre 3 uykusunu artırır. REM latansını uzatır ve REM uyku yüzdesini azaltır. Uyku latansını kısaltır ve uyuduktan sonraki uyanıklıkları azaltır (245,246).

Antipsikotik ilaçlar, etki düzeneği tam bilinmemekle birlikte, insomniaya da yol açabilir. Olanzapin, risperidon, ketiapin ve klozapin gibi ilaçların 5-HT_{1A} reseptör antagonizması ve dopamin antagonizmasına ikincil huzursuz bacak sendromu belirtilerini ortaya çıkardığı ve bu yolla insomnia yapabileceği düşünülmektedir (19, 242).

BB’de kullanılan başka bir ilaç grubu olan benzodiazepinlerin uyku ve uyanıklık üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Benzodiyazepinler, GABA üzerinden etki gösterir ve sedasyona yol açarlar. Benzodiazepinler REM uykusu ve uykunun 3 ve 4. evrelerinin süresini kısaltır ve uyanma eşiğini yükseltirler (242).

Antidepresanların uyku üzerine etkisi kullanılan ilaç sınıfına ve doza göre değişmektedir. Monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI), amitriptilin dışındaki tüm trisiklik antidepresanlar (TSA), serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve venlafaksin insomniaya, desipramin dışındaki tüm TSA’lar, mirtazapin, nefazodon, maprotilin, mianserin, trazodon sedasyona yol açabilir. SSRI’lar farklı reseptörler üzerinden etki ederek hem uykusuzluğa hem de gün içinde uyku haline neden olabilir. Tüm MAOI, SSRI’lar, trimipramin dışındaki TSA’lar, venlafaksin, trazodon ve bupropion REM uykusunu baskırlar (246).

2.2.4. Bipolar Bozuklukta Aktigrafi İle Yapılan Çalışmalar

Aktigrafi, motor aktivite ve uyku parametrelerini uzun süreler boyunca kaydetmek için geliştirilen tarafsız, invaziv olmayan bir yöntemdir. El veya ayak bileklerine takılarak kullanılan, istirahat ve aktivite paternlerinin dijital ortamda kaydedilmesine ve depolanmasına olanak sağlayan; küçük, hafif, saat şeklinde taşınabilir cihazdır. Hareketin toplamı 1 dakikalık veya daha kısa dönemlerde hesaplanır. İçerdiği mikrosensörlerin kapasitelerine bağlı olarak değişen sürelerle

aktivite kaydı yapabilen ve non-dominant ele takılarak kullanılan bu cihazlar uyku günlükleri ile birlikte, uyku yakınması olan kişilerde uzun süreli uyku takibi amacı ile kullanılmaktadırlar. Hareketle ilgili ivmelenme, el bileği aktimetresinin piezoelektrik sensörü tarafından tespit edilir. Ham aktivite sayısını sağlamak için her epok boyunca üretilen voltajın ortalaması alınır (248-250).

Uyku dışında gündüz ‘nap’ (şekerleme) analizleri de yapılabilmektedir. Birçok farklı mekanik sistemlere dayalı çalışan aktigrafi cihazı mevcuttur. Ancak hepsinin ortak özelliği harekete duyarlı sistemi içermeleridir. Bilgisayar sistemleri ile aktigraf kayıtları otomatik olarak skorlanabilmekte hatta bazı programlar sayesinde sirkadyen ritim bile değerlendirilebilmektedir. Detaylı günlük tutulması, uyuma ve uyanma saatlerinin iyi bilinmesi skora açısından kritik önem arz etmektedir. 1995 yılında Amerikan Uyku Bozuklukları Örgütü aktigrafinin ‘Uyku Çalışmalarında’ uygulanmasına karar verdikten sonra hızla kullanımı yaygınlaşmıştır. Uyku-uyanma parametrelerinin objektif değerlendirilmesinde aktigrafinin vazgeçilmez bir araç olduğu kanıtlanmıştır (251).

Klinik popülasyonda, aktigrafinin sirkadiyen ritimleri tanımlamak için güvenilir olduğu kanıtlanmıştır; uyanıklık ve uyku üzerine veri toplamanın nesnel, ekonomik, sensitif ve invaziv olmayan bir yoludur. Güvenilir sonuçlar için en az 7 ardışık gün ve gece kaydı gerekli olduğu ifade edilmiştir (252). Uykunun aktigrafisi ile değerlendirilmesi duygudurum bozuklukları olan popülasyonlarda doğrulanmıştır. Geçerli kayıt gecesi sayısı 4 ile 22 gün arasında değişmiştir (ortalama±standart sapma=12.8 ±3.6) (9, 253).

Gözlemsel ölçümlere, uyku kayıtlarına ve günlüklere göre daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir (254). BB örnekleminde değerlendirildiğinde, aktigrafisi polisomnografi ile yüksek korelasyonlar ve subjektif uyku ölçümleriyle yüksek ile orta derecede korelasyon göstermiştir (255).

Aktigrafisi;

- Sağlıklı bireylerde normal uyku uyanıklık biçiminin belirlenmesinde,
- Sirkadiyen ritim ve uyku uyanıklık siklus bozukluklarında şüphede kalındığında,
- Polisomnografinin bulunmadığı durumlarda obstruktif uyku apnesi sendromu tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde,

- İnsomnide,
- Hipersomnisi olan hastalarda uyku biçiminin ve toplam uyku süresinin belirlenmesinde,
- Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları ve insomnide tedaviye cevabın belirlenmesinde,
- Polisomnografi uygulanmasının zor olduğu pediatrik popülasyonda tedavi cevabının değerlendirilmesinde faydalıdır (256).

Aktigrafi ile değerlendirilen uyku parametreleri ise şu şekildedir:

Yatma zamanı: Kişinin uyumak için yatağa gittiği zamandır.

Kalkma zamanı: Kişinin son kez yataktan kalkma zamanıdır.

Yatakta geçirilen zamanı: Yatma zamanı ve kalkma zamanı arasındaki süredir.

Toplam uyku süresi: Uyku olarak değerlendirilen dinlenme aralıkları içindeki toplam zaman

Uyku latansı: Yatma zamanı ve uyku başlangıcı arasındaki süredir.

Uyku etkinliği: Yatakta geçekten uyunarak geçirilen zamanın yüzdesidir.

Uyku başlangıcından sonra uyanma süresi (WASO): Uyku başlangıç ve bitiş süreleri arasında uyanık kalınan dakikaların sayısıdır. Aktivatörün motor aktivite algoritmasına göre uyanıklık olarak puanlanır. Bunun, WASO dönemlerinde katılımcının uyanık olduğu anlamına gelmeyeceği de unutulmamalıdır. Aslında, WASO, algoritmada belirlenen motor aktivite eşiği üzerinde harcanan süreye karşılık gelir.

Gece uyanmaların sayısı (Awakenings): Sürekli uyanma engellerinin sayısıdır. Kişinin uyku başlangıcı ile son uyanış arasında kaç kez uyandığını gösterir (8,11).

Polisomnografi gibi hastane ortamında değerlendirmeyi gerektirecek bir tetkik olmaması, kullanılan cihazın özelliklerine ve epok süresine göre değişmekle birlikte 30 güne kadar hastaların kendi ev ortamlarında kayıt alabilme imkanı sunması, hafif, taşınabilir olması, saat görünümünde olması nedeni ile hastaların cihazı taktıkları dönemde cihazın görüntüsü ile ilgi kaygılarını azaltması uyku ve sirkadiyen ritmin ve aktivitenin değerlendirilmesinde aktigrafi yöntemini ön plana çıkarmaktadır.

Bipolar bozuklukta uyku özelliklerinin objektif sonuçlar verebilen aktigrafi ile değerlendirilen çalışmalar mevcuttur.

Harvey ve arkadaşları, 2005 yılında yayınladıkları, ötimik dönemdeki 20 BB hastası, insomniası olan 20 kişi ve 20 sağlıklı kontrol dahil ettikleri çalışmalarında klinik görüşme ve uyku özelliklerini değerlendiren ölçekler, ardışık 8 gün tutulan uyku günlüğü ve aktigrafi ile uyku özelliklerini değerlendirmiştir. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ve aktigrafi ile ölçülen toplam uyku süresi, uyku günlüğünden elde edilen uyku başlangıcında gecikmenin bipolar bozuklukta sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. BB olan grupta, insomniası olan gruba göre aktigrafi ile elde edilen toplam uyku süresi daha fazla olarak bildirilmiştir (8).

Gershon ve arkadaşları 2012 yılında yayınladıkları, ötimik dönemde olan 32 BB hastası ve 36 sağlıklı kontrol dahil ettikleri çalışmalarında, 8 hafta aktigrafi kaydı ile uyku özelliklerini değerlendirmişlerdir. Ayrıca katılımcılardan uyku ve affekt günlüğü tutmalarını istemişlerdir. Aktigrafi ile ölçülen daha uzun uyku başlangıç gecikmesi, bipolar grupta kontrol grubuna göre daha kuvvetli negatif affekt ile ilişkilendirilmiştir. BB'si olan katılımcıların yatakta kontrollerden çok daha değişken zaman geçirdikleri bildirilmiştir. Aktigrafik değerlendirmede BB grubunda sağlıklı kontrollere göre daha uzun uyku latansı ve daha uzun WASO olduğu bildirilmiştir (257).

Geoffroy ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları, 26 ötimik BB hastası ve, yaş ve cinsiyete göre eşleştirdikleri 29 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri, subjektif (ölçek) ve objektif (aktigrafide ortalama skorlar ve değişkenlik) uyku ölçümleri kullanarak karşılaştırdıkları çalışmalarında, aktigrafi ile 21 günlük kayıt yapmışlardır. Uyku için objektif ve subjektif değerlendirmeler, kontrollerle karşılaştırıldığında BB hastalarının; aktigrafide değerlendirilen parametrelerden daha uzun uyku süresi, daha uzun uyku latansı, daha düşük uyku etkinliği, daha yüksek bölünme indeksi olduğu, PUKİ ile değerlendirilen uyku ölçümlerinden ise daha düşük uyku kalitesi, daha kötü uyku etkinliği, daha fazla gündüz işlev bozukluğu, daha fazla uyku bozukluğu olduğu bildirilmiştir (258).

Jones ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladıkları, 19 ötimik BB ve 19 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında, subsendromal semptomlar yaşayan

bipolar bozukluklu bir örneklem içinde aktigrafiyi kullanarak sirkadiyen aktiviteyi ve uyku düzenini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Bu tür katılımcıların semptomların düşük seviyelerine rağmen sirkadiyen aktivitenin bozulmasını göstereceği hipotezini öne sürmüşlerdir. 7 günlük aktigrafi kaydı sonucunda bipolar hastaların kontrollerden daha değişken sirkadyen aktivite paternleri olduğu sonucuna ulaşılmıştır (220).

Geoffroy ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları, 9 çalışma,202 bipolar bozukluğu olan hasta ve 212 sağlıklı kontrolü içeren metaanalizlerinde, ötimik dönemdeki BB hastalarının uyku latansı, uyku süresi ve WASO süresinin daha uzun olduğu ve uyku etkinliğinin daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır (184).

Yakın zamanda yapılan bipolar bozuklukta aktigrafik özellikleri değerlendiren meta-analizde toplamda 13 vaka-kontrol çalışması ve 821 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Uyku parametrelerinin meta-analizi, bipolar bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla uyku sürelerinin daha fazla olduğunu, uykuya dalmanın daha uzun sürdüğünü, uyku etkinliğinin daha az olduğunu ve uyku başlangıcından sonra uyanık olarak daha fazla vakit geçirdiklerini göstermektedir. Bu çalışma, BB'si olan hastaların sağlıklı kontrollere göre ortalama aktivitelerinin azaldığını, daha uzun uyku süresine ve daha fazla rahatsız edici bir uyku paternine sahip olduğunu göstermiştir. Bu meta-analizin sonuçları BB'si olan hastalarda, motor aktivite ve uyku düzenini etkili bir şekilde izlemek için aktigrafi kullanılabileceğini, aktigrafinin hastaların uyku ve sirkadiyen ritmini daha derinlemesine anlamak için duygudurumu izleyen diğer öznel enstrümanlarla birlikte kullanılabilen objektif bir araç olduğunu önermektedir (11).

2.3. Bipolar bozukluk ve Bilişsel İşlevler

Bilişsel işlevler terimi; düşünme, hatırlama, yargılama, problem çözme gibi bilginin kazanılması ve anlaşılması ile ilişkili üst düzey beyin işlevlerini ve bunlarla bağlantılı dil, bellek, dikkat, algılama, zihinde canlandırma, planlama ve emosyon gibi işlevlerin genel adıdır.

Bipolar bozuklukta bilişsel işlev bozulmaları hastalığın erken ya da ilerleyen dönemlerinde, her yaş grubunda, hastalığın her döneminde görülebilmektedir (259). Bilişsel işlevlerdeki bozulmalar BB'de depresyon ve mani dönemleri sırasında

sıklıkla görülmektedir (15). Akut hastalık dönemlerinde bilişsel işlevlerdeki bozulmaların daha belirgin hale geldiğini gösteren kanıtlar mevcuttur (13,260-262). Bipolar bozuklukta depresyon ve mani dönemi belirtileri bilişsel testlerde daha düşük performans ile ilişkilidir. Duygudurum dönemleri ile ötimik dönemdeki bilişsel işlevlerin karşılaştırıldığı bir meta-analizde mani ya da karma dönemdeki hastalarda sözel öğrenmede, depresif dönemde ise sözel öğrenme ve akıcılıkta ötimik dönemdeki hastalara göre daha geniş etki büyüklüğünde bozulmalar görüldüğü bildirilmiştir (263). Mani ve ötimi dönemindeki bilişsel işlevleri karşılaştıran bir çalışmada mani döneminde dikkat, bellek ve öğrenmenin ötimik dönemine göre daha çok bozulduğu gösterilmiştir (264). Başka bir çalışmada depresyon belirtilerinin sözel akıcılıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (265).

Bipolar bozukluğun duygudurum dönemlerinde görülen nörobilişsel bozulmaların bir kısmının belirtilerin düzelmesiyle gerilediği, bazılarının ise semptomatik iyileşme olsa da devam ettiği bildirilmiştir (266, 267). BB'de bilişsel işlev bozukluğunun belli alanlarda değil yaygın olarak bulunduğu düşünülmektedir (268). Bipolar bozukluğun ötimi döneminde olan hastalarda bilişsel işlevleri değerlendiren bir meta-analizde dikkat işlevinde %5.3-57.7, çalışma belleğinde %9.6-51.9, hız/tepki süresinde %23.3-44.2, sözel bellekte %8.2-42.1, görsel bellekte %11.5-32.9 oranında bozulma olduğu gösterilmiştir (259). 50 ötimik bipolar bozukluk hastasının bilişsel işlevlerinin dikkat, sözel bellek, dil, psikomotor hız, yürütücü işlevler, yüzde emosyonların tanınmasını içeren 6 kategoride değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %38'inin standardize normlarla karşılaştırıldığında bilişsel bozulma göstermediği, fakat kontrol grubuna göre sözel bellek işlev performanslarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (269).

Bipolar bozukluğun ötimik evresinde en belirgin bozuklukların yürütücü işlevler ve sözel öğrenme alanlarında olduğu tespit edilmiş, bununla birlikte sözel bellek, soyutlama, sürdürülebilir dikkat, cevap inhibisyonu ve psikomotor hız alanlarının da etkilendiği bildirilmiştir (16). 2 yıllık bir izlem çalışmasında, bipolar bozukluğu olan hastaların ötimik dönemde yürütücü işlevler ve işlem hızı gibi nörobilişsel test performanslarının sağlıklı kontrollere göre daha kötü olduğu göstermiştir (270). Çok sayıda çalışmayı içeren farklı meta-analizlerde sözel bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma olduğu gösterilmiştir (271-274). Bununla birlikte

yürütücü işlevlerin korunduğunu gösteren çalışmalar da vardır (275, 276). Ötimik dönemdeki BB hastalarında yapılan başka bir çalışmada görsel uzaysal tanıma belleğinde bozulmanın olduğu, yürütücü işlevlerin korunduğu gösterilmiştir (277).

Bipolar bozukluğu olan bireylerin duygudurum dönemlerinde ve ötimik döneminde bilişsel işlevlerinde bozulma olduğu ancak bilişsel işlev bozukluğu derecesinin ve bozulma olan alanların farklılıklar gösterdiği anlaşılmaktadır.

2.3.1. Bipolar Bozukluktaki Bilişsel İşlevlerin Hastalığın Kliniği İle İlişkisi

Bipolar bozuklukta bilişsel işlevler birçok faktörle ilişkilendirilmektedir. Ötimik dönemdeki bilişsel işlev bozulmalarının yineleyen duygudurum dönemleri, hastane yatış sayısı, hastalık süresi, hızlı döngülü seyir gösterme, karma dönem, psikotik içerik öyküsü bulunması ve eşik altı depresif belirti varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (272,278). Duygudurum dönemlerinin sayısı, hastaneye yatış sayısı ve hastalık süresi ile bilişsel işlevler arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur (16). Sözel öğrenme ve belleğin geçirilmiş mani dönemi sayısı ile negatif korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir (275). Erken başlangıç yaşının kelime belleğinde bozulma ve psikomotor yavaşlamayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (273). Psikotik hastalık dönemi öyküsünün bellek ve bilişsel esneklik bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (279). Bir izlem çalışmasında bilişsel işlev bozulmalarının tek belirleyicisinin subsendromal depresif belirtiler olduğu gösterilmiştir (267). Yineleyen duygudurum dönemleri ilerleyici bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir (280). Nörobilişsel bozulmaların ise bipolar bozukluğu olan hastalarda hastalığın seyri ve ciddiyeti yönünde belirleyici olduğu düşünülmektedir (281).

Bir izlem çalışmasında BB'deki bilişsel bozulmaların sözel bellekte kötüleşme haricinde beş yıl boyunca değişmediği bulunmuştur (282). BB'de hastalık öncesinde ve hastalığın ilk dönemiyle başlayan bilişsel bozulmanın hastalığın ilerleyen dönemlerinde şiddetlendiği bunun da bipolar bozukluğun nöroprogresif bir hastalık olduğu hipotez ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (283, 284).

Bipolar bozuklukta bilişsel işlevlerin hastalığın alt gruplarında karşılaştırıldığı çalışmalarda; bipolar bozukluk tip I hastalarının bilişsel işlevlerindeki bozulmalarının bipolar bozukluk tip II hastalarına göre daha yaygın ve

şiddetli olduğunu göstermektedir (285-287). Bir meta-analizde; bipolar bozukluk tip II hastalarının yürütücü işlevler, çalışma belleği, dikkat ve işlem hızı alanlarında bipolar bozukluk tip I hastalarına benzer şekilde bozukluklar gösterdikleri bildirilmiştir. Bununla birlikte sözel bellek ve öğrenme alanlarındaki bozukluğun daha çok bipolar bozukluk tip I ile ilişkilendirilmiştir. Bipolar bozukluk tip II hastalarının bipolar bozukluk tip I hastalarında olduğu gibi, işlem hızı, yürütücü işlevler, dikkat, işlem belleği ve sözel bellek ve öğrenme alanlarında kontrol grubuna göre bozulma yaşadıkları bildirilmiştir (285,288,289).

Bilişsel işlevlerdeki bozulmaların psikososyal işlevsellikteki kayıpla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu ilişki en fazla yürütücü işlevlerdeki bozulma ile gösterilmiştir (290).

Ötimik dönemdeki bilişsel işlev bozulmasının psikososyal işlevsellikte bozulmaya neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (291-295). Bazı çalışmalarda ise aksi yönde bulgular elde edilmiş, bilişsel bozulma ile psikososyal işlevsellik arasında bağlantı olmadığı bildirilmiştir. Psikososyal işlevselliğin esas olarak rezidüel duygudurum belirtilerinin varlığından etkilendiği ifade edilmiştir (296). Sonuçlardaki bu tutarsızlıkların işlevsellik için farklı değerlendirme araçlarının kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (24,297).

Sonuç olarak yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, hastalık öncesi dönemde ve hastalığın ötimik döneminde var olduğu bildirilen birtakım bilişsel bozuklukların hem bipolar bozukluk tip I hem de bipolar bozukluk tip II hastalarının seyirinde yordayıcı bir faktör olarak araştırılmasının gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

2.3.2. Bipolar Bozukluk Tedavisinde Kullanılan İlaçların Bilişsel İşlevlere Etkisi

Duygudurum düzenleyicilerin nörobilişsel işlevler üzerine olan etkisi konusundaki bilgiler çelişkilidir (298). Lityum kullanan ve kullanmayan hastaları karşılaştıran bir çalışmada, lityum kullanan grupta sözel bellek ve sözel öğrenmenin olumsuz yönde etkilendiği bildirilmiştir (293). Sağlıklı kontrol grubu eklenerek lityum kullanan ve kullanmayan grubu karşılaştıran çalışmada lityum kullanımından bağımsız bütün bipolar bozukluğu olan hastaların sözel bellek performanslarının

sağlıklı kontrollerden kötü olduğu, lityum kullanan ve kullanmayan grup arasında ise fark bulunmadığı bildirilmiştir (299). 6 yıllık bir izlem çalışmasında lityum tedavisi psikomotor hız ve sözel bellek alanlarında bozulmalarla ilişkilendirilmiştir (300). Lityum ve valproat kullananların bilişsel işlevlerini değerlendiren bir çalışmada bilişsel performansların benzer olduğu ancak her iki grubun da sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdiği yönünde kanıtlar sunulmuştur (301). Valproatın dikkat bozukluğu dışında bilişsel yan etkisi olmadığı bildirilmiştir (14). Lamotrijin tedavisinin bilişsel işlevlere olumsuz etkisinin olmadığı hatta iyileştirici etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (302,303). Bipolar bozuklukta antipsikotik kullanımı sözel bellek, dikkat, psikomotor hız ve çalışma belleği alanlarında bozulmalar ile ilişkilendirilmiştir (273,274,304). Bipolar bozuklukta antidepresan ilaçların genel olarak bilissel işlevler açısından önemli bir yan etki göstermediği kabul görmektedir (274,298,304). Antikolinergik etkileri olan trisiklik antidepresanların seçici serotonin geri alım inhibitörlerine göre bilişsel işlevlerde bozulma açısından daha riskli olduğu düşünülmektedir (304).

BB tedavisinde kullanılan ilaçların bilissel işlevler üzerindeki etkilerinin dışlanamadığı, hastaların sadece duygudurum düzenleyici tedavi almadıkları, antipsikotik, antidepresan anksiyolitik tedavilerinin farklı kombinasyonlarını içeren çoklu ilaç kullanımlarının olduğu ve bunun çalışmalarda kısıtlılığa neden olduğu belirtilmiştir (264,278).

2.4. Bipolar Bozukluk, Uyku ve Bilişsel İşlev İlişkisi

Uyanıklık bilişsel işlevler için ne kadar önemliyse, beynin uyku esnasındaki faaliyetleri de bir o kadar önemlidir. Normal uyanıklık durumu dışında insan beyninin diğer ana modu olan uykunun bu üst düzey beyin fonksiyonları ile ilişkisi nbu konu ile ilgilenen araştırmacıların dikkatini celbetmiştir.

Uyku beyin dokusunun gelişmesinde, bellek ve öğrenme işlevlerinin gelişmesi ve sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (19). Korteksle ilişki içerisindeki talamus, bazal önbeyin, hipotalamus ve beyin sapındaki yıla ilişkili değişiklikler ya da bu bölgeleri etkileyen bilişsel bozukluklar uyku uyanıklık döngüsünü değiştirir (305). Bellek işlevlerinin konsolidasyonu için uyku önemlidir. Sinaptik plastisite için önemli işlevleri olan GABA ve cAMP yolları uyku bozukluğundan olumsuz et-

kilendiği gösterilmiştir (306). Uyku aynı zamanda belleğin kodlama süreci ile de ilişkilidir (307).

Deklaratif bellek, daha çok NREM dönemi, daha az oranda da REM dönemi ile ilişkili iken; non-deklaratif bellek ise NREM evre-2 uyku veya REM dönemi ile ilişkilendirilmiştir. Emosyonel bellek, NREM uykusuna kıyasla REM uykusu ile daha fazla ilişkili bulunmuştur (308).

Hipokampus bağımlı öğrenme modellerinin altında yatan mekanizmalarla ilgili öne sürülen görüş, gece bellek temsillerinin reaktive olmasına dayandırılır. Hayvanlarda yapılan birçok çalışmada, uyku-uyanıklık siklusunda aktif rol alan nöron gruplarının geniş ağlarının ateşlenme paternleri araştırılmıştır. Hipokampal ve kortikal ağların aktivasyonu gece yavaş dalga uykusunda ve bazı çalışmalarda REM uykusunda tekrarlandığı gösterilmiştir (309-311). Gündüz öğrenme öncelikle hipokampal aktivasyon ile ilişkili bulunmuştur. Gündüz öğrenme testleri sonrası gece uykusunda, özellikle de yavaş dalga uykusunda, hipokampal reaktivasyon söz konusudur. Daha ilgi çekici olanı ise, hipokampustaki yavaş dalga aktivasyonunda reaktivasyon miktarı ile ertesi günkü test başarısı doğru orantılı bulunmuştur (312).

Uyku kaybı vücuttaki tüm sistemlerde bozulmaya yol açabilir, öğrenme ve bellek bozuklukları da dahil olmak üzere, bilişsel eksiklikler en erken ortaya çıkanlar arasındadır (19,313-315). Uykunun bilişsel işlevler üzerindeki etkisi uyku deprivasyon çalışmaları ile de değerlendirilmiştir. Bilişsel işlevlere ilişkin pek çok alan uyku deprivasyonu (akut, total veya kronik, kısmi) çalışmalarında incelenmiştir. En çok çalışılan alanlar, farklı dikkat işlevleri, çalışma belleği ve uzun süreli bellektir. Bunların yanı sıra vizyomotor ve verbal işlevler ile karar verme süreçleri de incelenmiştir. Uyku deprivasyonunun özellikle dikkat ve çalışan bellek üzerine olumsuz etkileri ortaya konulmuştur (19). Yapılan çalışmalar uyku deprivasyonunun; dikkatin sürdürülmesi, belleğin yapılanması ve organizasyonunu bozduğunu ayrıca planlama yeteneğini olumsuz etkilediğini ve yine kompleks zihinsel işlevlerdeki performansını bozduğunu göstermektedir (316-319). Uyku deprivasyonunun kognitif etkileri üzerine yapılmış çalışmalarda üzerinde en fazla uzlaşılan sonuç; yetersiz uykunun, reaksiyon hızında genel bir yavaşlamaya, kognitif işlevlerde genel bir performans düşüklüğüne ve uyanıklık, basit dikkat gibi temel dikkat işlevlerine ait ölçümlerde özellikle bir bozulmaya yol açmasıdır (320).

Sağlıklı ve insomniası olan kişilerde yapılan çalışmalar uyku bozukluğu ve bilişsel işlev bozukluğu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Sağlıklı popülasyonlarda, öğrenmeden önceki uyku yoksunluğu, yeni materyal öğrenme becerisinde %40'lık bir azalma ile ilişkili bulunmuştur (321). Çalışma belleği ve sözel öğrenmenin de uyku ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (322-325). İnomnia kısa uyku süresiyle (<6 saat) birleştiğinde, normal uyku süresine sahip insomniası olan kişiler ve sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, bilişsel işlev bozukluğu üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğu görülmektedir (326). Daha uzun WASO süresi (327-330) ve daha uzun uyku latansı (331) yaşlı erişkinlerde daha fazla bilişsel bozulma ile ilişkili bulunmuştur.

Uyku ve bilişsel işlevlerin ilişkisini değerlendiren çalışmalardan elde edilen sonuçlardan uyku ve bilişsel işlevler arasındaki ilişki olduğu, uyku bozukluklarının bir çok bilişsel işlevi etkilediği anlaşılmaktadır.

Bipolar bozuklukta uyku bozukluğu ve bilişsel işlev bozukluğu, her biri işlevsel bozukluk ve yaşam kalitesinin düşmesine katkıda bulunan, ötimi dönemindeki iki önemli bozukluk alanıdır (8,16). Sağlıklı ve uyku bozukluğu olan örneklerde uyku ve kognisyon arasında bir bağlantı olduğunu gösteren önemli literatüre rağmen, bipolar bozuklukta ötimi dönemi uyku ve biliş arasındaki ilişki çalışmalarının sayısı nispeten yetersiz kalmaktadır (199).

Dikkat, yürütücü işlevler ve sözel bellek gibi bilişsel işlevlerdeki bozuklukların hem bipolar bozuklukta hem de uyku bozukluklarında görülmesi nedeniyle, bipolar bozuklukta görülen bilişsel işlev bozuklukları ile uykudaki değişiklikler arasında bir ilişki bulunabileceği öne sürülmüştür (332).

Duygudurum üzerindeki etkilerine ek olarak, uyku kaybı ve sirkadiyen ritim bozulmaları, sürekli dikkat, işlem hızı, çalışma belleği, sözel öğrenme ve bazı yürütücü işlevler gibi bir dizi bilişsel işlevi değiştirir (324,333,334).

Bipolar bozuklukta uyku ve sirkadiyen profillerdeki bireyler arası farklılıklar, hastalığın seyri sırasında bilişsel işlevlerdeki değişikliklere aracılık eden faktörlerin bir parçası olabileceği düşünülmektedir (335). Bir depresyon ölçeği kullanılarak yapılan bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan bireylerin, nöropsikolojik bir batarya üzerinde daha zayıf bilişsel performans gösterdiklerini, bilişsel bozukluğu gösteren bipolar bozukluğu olan bireylere kıyasla daha yüksek oranda uykusuzluk bildirmiştir

(15). Başka bir çalışmada Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi gündüz işlev bozukluğu alt ölçeği ve çalışma belleği görevi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (336). Çalışma belleği, görsel öğrenme ve sosyal biliş ile ilgili ölçümlerdeki kötü performansın, uyku kalitesinin kötü olması ve gündüz uykululuğunun artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

Sirkadyen ritim sadece vücut ısısı, hormon salınımı, uyku-uyanıklık döngülerini değil, psikomotor performansı, bilişsel işlevleri ve duygudurumu da etkiler (337). Bipolar bozuklukta insomnia eş tanısı olan ve olmayan kişilerin aktigrafi ile değerlendirilen uyku/sirkadiyen ritim özellikleri ile çalışma belleği ve sözel öğrenme arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada uykusuzluk tanısından bağımsız olarak, daha fazla toplam uyku süresi değişkenliğinin daha kötü çalışma belleği ve sözel öğrenme performansını öngördüğü ayrıca uyku tedavisini takiben, toplam uyanıklık süresinde bir azalmanın, çalışma belleği performansını iyileştirdiği ve toplam uyku süresi değişkenliğinde bir azalmanın sözel öğrenme performansındaki iyileşmeyi öngördüğü bildirilmiştir. Yazarlar çalışma bulgularının bipolar bozuklukta uyku bozukluğunun bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabileceğini gösterdiğini ve bipolar bozuklukta uyku bozukluğunun tedavi edilmesinin önemini vurguladığını bildirmiştir (338).

BB'de uyku bozukluğu ve bilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalar bu iki alanın ortak bir nöropatolojik mekanizmayı paylaştığını düşündürmektedir (22). Her iki alanı hedefleyen yeni tedavi stratejileri hastaların psikososyal işlevselliklerinde düzelmelere yol açarak daha iyi bir klinik gidişe olanak sağlayabilir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Şekli, Evreni ve Örneklemi

3.1.1. Hasta Grubu

Çalışmaya, Ocak 2018-Kasım 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine ayaktan başvuran tedavisi devam etmekte olan DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk tanısı alan 40 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri;

- DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk tip I ve ya II tanısı almak,
- 18-65 yaş arasında olmak,
- Okur yazar olmak, uygulanan testlerde sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olmak,
- En az 2 ay süreyle ötimik durumda olmak biçiminde sıralanmıştır.
- Ötimi ölçütleri;
 - a) Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) Skoru <7,
 - b) Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) Skoru <7,
 - c) Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADDÖ) Skoru <8 olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlama ölçütleri;

- Ruhsal muayenede görüşmeyi engelleyecek derecede işitme-görme kaybı olanlar,
- Testleri anlayacak düzeyde eğitimi olmayanlar,
- Çalışmayı kabul etmeyenler,
- Son 6 ay içinde devam eden alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu öyküsü olanlar,
- Son 1 yıl içinde EKT tedavisi alanlar,
- Herhangi bir dejeneratif nörolojik hastalık, mental retardasyon, epilepsi, serebral tümör ya da serebro-vasküler hastalığa sahip olanlar,
- Bilinç kaybına neden olan kafa travması öyküsü olanlar,
- İnfeksiyöz ya da otoimmün hastalığı olanlar, antibiyotik ya da antiinflamatuvar kullananlar olarak belirlenmiştir.

3.1.2. Kontrol Grubu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde görevli doktor, hemşire, öğrenci ve diğer çalışanlar arasından çalışmaya katılmayı kabul eden, hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bakımından eşleştirilmiş 35 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu oluşturmuştur. Sağlıklı kontroller seçilirken, kişilerin daha önce psikiyatrik başvurusu olmamasına, geçmişte veya şu an tanı almamış ve psikiyatrik tedavi görmemiş olmasına dikkat edilmiştir. Kontrol grubuna dahil edilen kişilerde hasta grubunda sıralanan dışlama ölçütlerine ek olarak birinci derece yakınlarında şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalık olmaması koşulu aranmıştır.

Tüm katılımcılar çalışmaya dahil edilmeden önce sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş, çalışmaya katılmayı reddetme veya kabul ettikten sonra herhangi bir aşamada geri çekilme haklarını olduğuna, kimlik bilgilerinin gizli tutulacağına, verilerin sadece bilimsel amaçlı olarak kullanılacağına dair güvence verilerek katılımları için yazılı onayları alınmıştır. Yazılı bilgilendirilmiş onamlarının alınmasından sonra tüm katılımcılarının sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir. Hastaların klinik durumu ile ilişkili bilgi edinebilmek amacıyla hasta ile ilgili hastanemizdeki tüm tıbbi kayıtlar incelenmiş, kayıtları yeterli olmayan hastalar için gerektiğinde hasta yakınları ile de görüşülmüştür. Özbildirim ölçekleri, hastalar tek başlarına bir odada kalacak şekilde görüşmenin sonunda uygulanmıştır.

Tüm katılımcılara sırasıyla SCID-I(Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme), belirti düzeyi araçları ve nörobilişsel testler uygulanmıştır. Katılımcıların bilişsel işlevlerini değerlendirmek için İz Sürme-A Testi, İz Sürme-B testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi uygulanmıştır. Klinik görüşme, SCID-I, HDDÖ, YMDÖ, MADDÖ, Bipolarite İndeksi araştırmayı yürüten doktor tarafından, nörobilişsel testler klinik psikolog tarafından uygulanmıştır. Nörobilişsel testlerin ortalama süresi 30-45 dk'dır . Aktigraf cihazı katılımcıların non-dominant el bileklerine ardışık 5 gün süre ile takılmıştır. Tüm katılımcılara aktigraf cihazı 1 haftayı en iyi yansıtabilmesi açısından 2 hafta sonu ve 3 hafta içi güne denk gelecek şekilde takılmıştır. Tüm katılımcılardan aktigraf ile kayıt alınan zaman diliminde uyku günlüğü tutmaları istenmiştir. Tüm katılımcılardan Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Epworth Uykululuk ölçeği, Sabahçıl Akşamcıl Ölçeği, Uykusuzluk Şiddeti İndeksi ölçekleri ile uyku özelliklerini

değerlendirmeleri istenmiştir. Katılımcıların psikososyal işlevselliği Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Araştırma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır.

3.2. Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu

Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini belirlemek amacıyla yarı yapılandırılmış bir soru formu uygulanmıştır. Bu formda yaş, cinsiyet, medeni durum, ailedeki çocuk sayısı, eğitim düzeyi, eğitim yılı, mesleki durum, gelir düzeyi, ailedeki psikiyatrik hastalık öyküsü, sigara/alkol kullanımı gibi verileri değerlendiren sorular yer almaktadır. Hastalığın klinik özellikleri ile ilgili olarak hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, ilk duygudurum nöbeti, geçirdiği duygudurum nöbetlerinin sayısı, nöbet alt tipleri, hastalığın süresi, yatış sayısı, duygudurum nöbetlerinde psikotik özellik olup olmadığı, mevsimsel özellik, özkıyım öyküsü, remisyon süresi, aldığı tedaviler ve yan etkileri ile ilgili sorulara yer verilmiştir. Hastalık özellikleri ile ilgili bilgiler hastalar ile yapılan klinik görüşmeden, ulaşılabiliirse aileden ve hastanemizdeki tıbbi kayıtlarından yararlanılarak değerlendirilmiştir.

3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, SCID-I)

SCID-I, yapılandırılmış bir klinik değerlendirme aracıyla DSM-III-R eksen I bozuklukların tanılarını koymak amacıyla geliştirilmiştir (339). First ve arkadaşları tarafından tarafından DSM-IV için güncellenmiştir (340). Bu çalışmada DSM-IV için güncellenmiş versiyonu kullanılmıştır. Görüşme, demografik bilgilerin ve klinik özgeçmişin alındığı yarı yapılandırılmış bir bölümle başlar. Daha sonra, yedi farklı tanı grubu için geliştirilmiş tanısal modüllere geçilir. Duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, madde kötüye kullanımı, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluklar, yeme bozuklukları ve uyum bozukluklarını içeren tanı grupları değerlendirilir. Bu ölçek tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanmasını, böylece tanının daha güvenilir olmasını ve belirtilerin sistematik

olarak araştırılmasını sağlar. Asıl amaç psikiyatrik hastalıkları değerlendirmek olsa da hasta olmayan gruplar için de kullanılabilir. SCID için yapılan güvenilirlik verileri, ağır bozukluklarda güvenilirliğin, hafif bozukluklara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir SCID-I'nin Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1999 yılında Çorapçioğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (341).

3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ), 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiş ve depresyonun şiddetini ölçmek amaçlanmıştır (342).

Depresyon semptomlarını ölçmek amacıyla klinisyen tarafından uygulanan ölçekler arasında en sık kullanılanlardan bir tanesidir. Orijinal ölçek 21 madde olmasına rağmen, Hamilton ilk 17 maddenin kullanılmasını önermiştir. Geriye kalan 4 madde ya seyrek (depersonalizasyon) olarak görülür ya da şiddet yerine hastalığın boyutunu tanımlar.

HDDÖ ölçeğinde maddeler 0-4 ve 0-2 arasında işaretlenmektedir. Ölçülebilir şiddette olanlar 0-4 arasında derecelendirilir ve 4, o semptomun şiddetli olduğunu gösterir. Hamilton bazı semptomları ölçmenin ise oldukça zor olduğunu düşünüp 0-2 arasında derecelendirmiştir. En yüksek 53 puan alınır.

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında HDDÖ adıyla Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Kesme noktaları 23 <; çok şiddetli, 19-22; şiddetli, 14-18; orta derecede, 8-13; hafif derecede ve 7 > normal olarak saptanmıştır. HDDÖ iç tutarlılık çalışmasında Cronbach alfa değeri 0.75, güvenilirlik katsayısı ise 0.76 olarak bulunmuştur (343).

HDDÖ, DSM-III'ten önce geliştirildiği için bu tanısal sınıflamalarda depresyonun kriterleri arasında bulunan anhedoni gibi bazı semptomları kapsamamaktadır. Ölçek somatik belirti ve bulgulara daha fazla ağırlık vermektedir ve iştah artışı, aşırı uyku gibi nörovejetatif semptomları içermemektedir. Ayrıca, kriterler arasında olmayan anksiyete ile ilgili bazı maddeleri içerdiği için depresif semptomları ölçme anlamında spesifitesi azalmaktadır (344).

3.2.4. Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADDÖ)

Montgomery-Asberg depresyon derecelendirme ölçeği (MADDÖ), 1979 yılında depresif semptomların şiddetini ölçmek amacıyla majör depresif bozukluğu olan hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir (345).

Ölçeği geliştirenlerin ilk amacı tedavi ile oluşan değişikliklere duyarlı bir ölçek geliştirmektir. İkinci amaç ise hem psikiyatrist hem de psikiyatrist olmayan profesyoneller tarafından uygulanabilecek bir ölçek geliştirmektir. MADDÖ psikofarmakolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçek; belirgin üzüntü, ifade edilen üzüntü, içsel gerginlik, uyku azalması, iştah azalması, konsantrasyon güçlüğü, yorgunluk, hissetme yetersizliği, karamsar düşünceler, intihar düşünceleri olmak üzere toplam 10 maddeden oluşmakta ve 0-6 arasında derecelenmektedir. Montgomery ve Asberg'in orijinal çalışmasında psikiyatrist ve pratisyenler arasında toplam skorda korelasyon 0.97 olarak bildirilmiştir (345).

Majör depresyonun bilişsel özelliklerini daha çok içermesi açısından genel tıbbi bir bozukluğu olan hastalarda daha az yanlış depresyon tanısı konulmasına neden olmaktadır. Ölçek kolaylıkla uygulanabilmekte ve özel bir eğitim gerektirmemektedir. Ölçekle ilgili yaşanan bir problem, hastanın semptomlarının ölçüleceği zaman aralığının belirtilmemiş olmasıdır (344).

Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2002 yılında Torun ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçeğin güvenilirlik çalışmasında Cronbach alfa katsayısı 0.73 olarak bulunmuştur (346).

3.2.5. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Mani ile ilgili yapılan araştırmalarda maninin şiddetini belirlemek için en çok kullanılan ölçeklerden biridir. YMDÖ her biri beş şiddet derecesi içeren 11 maddeden oluşan ölçeğin yedi maddesi beşli Likert tipinde, diğer dört maddesi ise dokuzlu Likert tipindedir. Dokuzlu Likert tipindeki dört madde iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilebilmesi için ağırlığı artırılarak hazırlanmıştır. Görüşmeciler her madde için "0" (yok), "1" (hafif), "2" (orta), "3" (şiddetli), "4" (çok şiddetli) arasında bir değerlendirme yaparak puan verir ve toplam puan hesaplanır. Her bir maddeden elde edilen puanların toplamı ölçek toplam puanını oluşturur (347).

Ölçeğin doldurulması hastayla son 48 saatlik süre dilimi içindeki durumu esas alınarak yapılan görüşmeye ve görüşme sırasındaki gözlemlere dayanarak yapılır. İki bağımsız görüşmecinin toplam puanlar arasındaki doğrusal bağıntı katsayısı 0.93 ve her bir madde puanları arasındaki doğrusal bağıntı katsayılarının 0.66-0.92 arasında değiştiği bulunmuştur. Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır (347).

Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2001 yılında Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında iç tutarlık katsayısı %79 olarak bulunmuş, çalışmacıların ölçek maddeleri arasındaki fikir birliği %63.3 - %95.5, kappa değerleri 0.114-0.849 arasında bulunmuştur. Türkçe sürümünde kesme puanı hesaplanmamıştır (348).

3.2.6. Sheehan Yetiyitimi Ölçeği (SYYÖ)

“İş”, “sosyal yaşam/boş zaman uğraşları” ve “aile yaşamı/evdeki sorumluluklar” alt ölçeklerini içeren ve bu alanlarda yetiyitimi belirlemek üzere kullanılan, Sheehan ve arkadaşları (1996) tarafından geliştirilmiş bir ölçektir. Puanlama 0 ile 10 arasında değişen bir derecelendirmeye göre, kişinin kendisi tarafından yapılmaktadır. Bu ölçekte hiç (0), hafif (1, 2, 3), orta (4, 5, 6), belirgin (7, 8, 9) ve çok (10) olmak üzere değişik düzeydeki bozulmalar derecelendirilmektedir. Toplam puan 0-30 arasındadır. Hastaların sorunlarının iş yaşamı, sosyal yaşam ve aile yaşamlarını ne kadar aksattığı veya kısıtladığını belirlemektedir. Puan yükseldikçe yetiyitimi artmaktadır (349). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması henüz yapılmamıştır.

3.2.7. Bipolarite İndeksi

Bipolar Bozuklukların boyutsal değerlendirilmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Kategorik yaklaşımı olan DSM tanı sisteminden farklı olarak, hastanın boyutsal değerlendirilmesine olanak vermektedir. Hastanın ne oranda ve nasıl bipolar olduğunu belirtmekle kalmamakta, aynı zamanda bipolaritenin nicel olarak da ölçülmesini sağlamaktadır (350,351).

ABD’de Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü desteğiyle planlanan, iyi tanımlanmış geniş bir bipolar örneklem üzerinden hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtını

incelemek, dolayısıyla karşı karşıya kalınabilecek riskleri öngörmek amaçlı yürütülen STEP-BD (Bipolar Bozukluk için Ulusal Ruh Sağlığı Sistemik Tedavi İyileştirme Programı) çalışmasında da kullanılmıştır (352).

Bipolarite indeksi ile dönem özelliği, başlangıç yaşı, hastalık seyri, tedavi yanıtı, aile öyküsü değerlendirilir. Her bir katagori klinik özelliklere göre en yüksek 20 puan alacak şekilde puanlanır (350).

3.2.8. Uyku Özelliklerinin Değerlendirilmesi

3.2.8.1. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Buysse ve arkadaşları tarafından 1989 yılında geliştirilmiş ve yeterli iç tutarlılığa, test-tekrar test güvenilirliğine ve geçerliliğe sahip olduğu gösterilmiştir (353). Uyku sorunlarına özgü ölçekler arasında en yaygın olarak kullanılan genel ölçek Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksidir. Ülkemizde PUKİ'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ölçeğin Cronbach alfa değeri 0.79 olarak bulunmuştur (354).

Uyku bozukluğu olan kişileri sağlıklı kişilerden ayırt etmeye, uyku sorunlarını saptamaya, uyku niteliğini belirlemeye yarayan bir öz bildirim değerlendirme aracıdır. PUKİ, bir aylık bir zaman aralığındaki uyku kalitesi ve bozukluğunu değerlendirir. Ölçeğin içerdiği toplam 24 sorunun 19 tanesi öz bildirim sorusudur ve kalan 5 soru ise eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanmak üzere hazırlanmıştır. Sözü edilen son 5 soru yalnızca klinik bilgi için kullanılır ve puanlamaya katılmaz. Öz bildirim niteliğindeki sorulardan sonuncusu (19. soru) bir oda arkadaşının bulunup bulunmadığı ile ilgilidir; ancak ölçek toplam ve bileşen puanlarının saptanmasında dikkate alınmaz. Ancak uyku sorunu olan bireyin yakınının verdiği bilgileri de dikkate alır. Kişi tarafından cevaplanan 18 soru ile 7 alt boyut değerlendirilmektedir.

Bu 7 alt boyut: öznel uyku kalitesi (bileşen 1), uyku latansı (bileşen 2), uyku süresi (bileşen 3), alışılmış uyku etkinliği (bileşen 4), uyku bozukluğu (bileşen 5), uyku ilacı kullanımı (bileşen 6) ve gündüz işlev bozukluğu (bileşen 7)'dir. Yedi bileşen puanının toplamı toplam PUKİ puanını verir. Her birinin yanıtı belirti sıklığına göre 0-3 arasında puanlanır. Toplam puan 0-21 arasında bir değere sahiptir.

Yüksek değerler uyku kalitesinin kötü, uyku bozukluğu seviyesinin yüksek olduğunu gösterir.

Bileşen 1: Öznel uyku kalitesini gösterir. Soru 6'nın puanlaması ile elde edilir.

Bileşen 2: Uyku Latansını gösterir. Soru 2 ve 5a'nın puanlaması ile elde edilir.

Soru 2 için;

<15 dakika=0 puan 16-30 dakika=1 puan

31-60 dakika =2 puan >60 dakika=3 puan

Soru 2 ve 5a'nın toplamı Bileşen puanı

| | |
|-----|---|
| 0 | 0 |
| 1-2 | 1 |
| 3-4 | 2 |
| 5-6 | 3 |

Bileşen 3: Uyku Suresini gösterir. Soru 4'un puanlaması ile elde edilir.

>7 saat=0 puan 6-7 saat=1 puan 5-6 saat=2 puan <5 saat=3 puan

Bileşen 4: Alışılmış Uyku Etkinliğini gösterir. Soru 1, soru 3 ve soru 4 ile hesaplanır. Yatma saati (soru 1) ile kalkma saati (soru 3) arasındaki süre hesaplanarak yatakta geçirilen süre bulunur. Daha sonra soru 4 ile uyuma saatlerinin süresi saptanır ve aşağıdaki gibi alışılmış uyku etkinliği hesaplanır.

Alışılmış Uyku Etkinliği (%) = Uyuma saatlerinin yüzdesi X 100 /Yatakta geçen saatlerin yüzdesi

| Alışılmış Uyku Etkinliği | Bileşen 4 puanı |
|---------------------------------|-----------------|
| Uyku etkinliği \geq %85 | 0 |
| %75 \leq Uyku etkinliği < %84 | 1 |
| %65 \leq Uyku etkinliği < %74 | 2 |
| Uyku etkinliği < %65 | 3 |

Bu değerlendirme sonucunda bileşen 4 elde edilir.

Bileşen 5: Uyku Bozukluğunu gösterir. Soru 5b-j'nin hesaplanması ile elde edilir. Soru 5b, c, d, e, f, g, h, i, j sorulara ait skor toplamı aşağıdaki gibi hesaplanır.

| Soru 5b-5j toplamı | Bileşen 5 puanı |
|--------------------|-----------------|
| 0 | 0 |
| 1-9 | 1 |
| 10-18 | 2 |
| 19-21 | 3 |

Bu değerlendirme sonucu bileşen 5 puanı elde edilir.

Bileşen 6: Uyku İlacı Kullanımını gösterir. Soru 7'nin puanlaması ile elde edilir.

Bileşen 7: Gündüz İşlev Bozukluğunu gösterir. Soru 8 ve 9'un puanlaması ile elde edilir.

| Soru 8 ve 9 toplamı | Bileşen 7 puanı |
|---------------------|-----------------|
| 0 | 0 |
| 1-2 | 1 |
| 3-4 | 2 |
| 5-6 | 3 |

Bu değerlendirme sonucunda bileşen 7 puanı elde edilir.

Toplam puanın 5'in üzerinde olması klinik olarak uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir (354).

3.2.8.2. Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ)

Uyku sorunlarına özgü ölçekler arasında önemli bir yere sahip bir diğer ölçek ise Epworth Uykululuk Ölçeğidir. Murray W. Johns tarafından geliştirilmiş, gündüz uyku ve uykululuk durumlarını ortaya çıkarmaktadır (355).

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmış ve iç tutarlılık katsayısı 0.80 olarak bildirilmiştir EUÖ'nün genel uykululuk düzeyini değerlendirmede geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu ve Türkiye'de uyku ve uyku bozukluklarıyla ilgili çalışmalarda kullanılabilecek geçerli ve güvenilir bir test olduğu belirtilmiştir (356).

Bireyde uykululuğun niteliksel ve niceliksel olarak ölçülmesi amaçlanmıştır. Uykululuğun günlük özel durumlar ve özel zaman dilimleri için değerlendirilmesinden öte, gündüz uykululuğun genel düzeyinin ölçülmesini hedef alır. Sekiz farklı günlük yaşam durumunda uykuya dalma ya da uyuklama sorununu öz bildirim formuyla değerlendirir.

Dörtlü likert tipi bir ölçektir. 0, 1, 2, 3 (0 = hiçbir zaman uyuklamam - 1 = nadiren uyuklarım - 2 = zaman zaman uyuklarım - 3 = büyük olasılıkla uyuklarım) şeklinde puanlanmakta ve yüksek puan uykululuğu göstermektedir. Ölçekte yer alan her bir durum 0-3 arasında puanlanmakta ve 0-24 arasında toplam puan elde edilmektedir. Türkçe formunun çalışmasını yapan yazarlar toplam puan 10'dan büyükse aşırı gündüz uykululuğundan söz edilebileceğini ileri sürülmüştür.

3.2.8.3. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ)

Uykusuzluk Şiddeti İndeksi uykusuzluk belirtilerinin derecesini saptayabilmek amacıyla geliştirilen bu ölçek normal toplum taramalarında ve uykusuzluğun klinik değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Bastien ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (357).

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Boysan ve arkadaşları tarafından 2000'de yapılmıştır. Ölçek hem öz bildirim aracıdır hem de bakım veren (eş/ebeveyn) veya klinisyen tarafından değerlendirilmede kullanılabilecek bir araçtır. Ölçeğin iç tutarlılık katsayısı 0,79 olarak bulunmuştur (358).

İnsomni belirtilerinin şiddetini değerlendirebilmek amacıyla geliştirilmiştir ve DSM-IV'te yer alan insomni tanı grubunda tanımlanan belirtilerle uyumlu toplam yedi madde yer almaktadır. Ölçeğin maddelerinin ölçüm yaptığı özellikler sırasıyla, uykuya geçişte zorluklar, uykuyu sürdürme güçlükleri, çok erken uyanma, uyku paterninden alınan doyum, günlük işlevsellikte ortaya çıkan bozulmalar, uyku

kaynaklı bozulmaların fark edilebilirliği ve uyku sorununun neden olduğu stres düzeyidir

Beşli likert tipi bir ölçektir Bu ölçek her biri soru 0 ile 4 puan arasında cevaplanır. Ölçekten alınabilecek puan 0-28 arasında değişmektedir. Ölçeğin 0-7 arası puanı klinik olarak önemsiz düzeyde uykusuzluk, 8-14 uykusuzluk alt eşikini, 15-21 klinik uykusuzluk (orta şiddette), 22-28 klinik uykusuzluk (şiddetli) göstermektedir. 10 ve üzeri puan alanlarda klinik insomnia tanısının düşünülmesi gerektiği, 15 ve üzeri puanın ise insomnia tanısı koydurduğu belirtilmektedir (357,358).

3.2.8.4. Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği (SAÖ)

Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği, sirkadiyen tip sınıflamasına göre sabahçıl ve akşamcıl kronotiplerinin belirlenmesini sağlayan öz bildirim ölçeğidir (229).

Ölçekte her bir cevap seçeneği anlaşılır bir şekilde şematize edilmiştir. 1., 2. ve 10. soruların cevabında zaman cetveli kullanılmıştır. 7 saatlik zaman dilimine ayrılmış olan bu cetvel 15 dakikalık alt dilimlerle ifade edilmiştir. Diğer soruların cevap seçenekleri ise kutucuklar şeklinde hazırlanmıştır. Her soru için işaretledikleri cevaba göre farklı puan alan katılımcılar, 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 13., 14., 15. ve 16. sorular için 1 ile 4 arasında, 1., 2., 10., 17. ve 18. sorular için 1 ile 5 arasında, 11. ve 19. sorular için 0 ile 6 arasında, 12. soru için 0 ile 5 arasında puan almaktadırlar. 19 soru için elde edilen toplam puanlara göre,

- i) 70-86 puan aralığında “kesinlikle sabahçıl tip”,
- ii) 59-69 puan aralığında “sabahçıl tipe yakın”,
- iii) 42-58 puan aralığında “ara tip”,
- iv) 31-41 puan aralığında “akşamcıl tipe yakın”,
- v) 16-30 puan aralığında “kesinlikle akşamcıl tip” olmak üzere 5 farklı sirkadiyen tip sınıflaması yapılmaktadır.

Başka bir sınıflama ise toplam puan;

- i) 59-86 arasında ise “Sabah tipi”
- ii) 16-31 ise “Akşam tipi” ve
- iii) 32-58 arasında ise “Ara tip” olarak yapılmaktadır (229,359).

Türkçe uyarlaması Pündük ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Cronbach α iç tutarlılık katsayısı=0.84 olarak saptanmıştır (360).

3.2.8.5. Uyku Günlüğü

Uyku günlüğü ile katılımcıların yatma ve kalkma ve zamanları, uykuya dalma süreleri, ne kadar iyi uydukları (% olarak ifade etmeleri istendi), gece uyanmalarının olup olmadığı varsa saatleri, yatmadan önce varsa bir şeyler yemek ve içmek durumları, günün stres seviyesi ve yatmadan önce ilaç kullanımları değerlendirildi. Aktigrafi cihazının kayıt aldığı zaman diliminde uyku günlüğü tutmaları istendi. Gece uyanma saatleri ve süreleri uyku günlüklerinde tam olarak belirtilmediği için değerlendirme gece uyanma olup olmadığına göre yapıldı. Aynı sebeple toplam uyku süresi hesaplanamadı. Sadece yatakta geçirilen süre hesaplandı. Yatma zamanı, kalkma zamanı, yatakta geçirilen zaman, uyku etkinlikleri, gün içi stres seviyesinin 5 günlük ortalaması hesaplandı.3 ve daha fazla gecede uyanma olduğu belirtilmişse gece uyanmasının olduğu kabul edildi. Yatmadan önce yemek yeme ve kafein kullanımı 3 ve daha fazla gecede varsa yatmadan önce yemek yediği kabul edildi.

3.2.8.6. Aktigrafi

Uyku özelliklerinin objektif değerlendirmesi aktigrafi ile yapıldı. Aktigrafi cihazının epok süresi çalışmamızda önceki çalışmalarda daha sık kullanılan 1 dakika olarak belirlendi. Uyanma eşiğini algılamak için aktigrafi yazılımı içinde üç ayar mevcuttur.

Düşük (Act-Low): 20 aktivite sayısı

Orta (Act-Med): 40 Aktivite sayısı

Yüksek (Act-High): 80 aktivite sayısı

Daha düşük uyandırma eşiği daha fazla hassasiyet ile ilişkilidir. Kaplan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada orta eşik düzeyinin polisomnografi ile en çok uyum gösterdiği bulunmuştur (9). Bu nedenle çalışmamızda aktigrafi için orta uyanma eşiği kullanılmıştır.

Aktigrafi cihazı (Actiwatch 2®, Philips Respironics, Murrysville, PA USA) katılımcıların non-dominant el bileklerine 5 gün süre ile takıldı.5 geceyi içeren uyku kaydı alındı. Katılımcılara kullanımı ile ilgili bilgi verildi. Actiware 6.0.9 programı ile sonuçlar değerlendirildi. Bu program ile yatma zamanı, kalkma zamanı, yatakta geçirilen süre, toplam uyku süresi, uyku etkinliği, uyku latansı, WASO, gece uyanma sayısının ortalama verileri otomatik olarak hesaplandı ve çalışmada ortalama veriler kullanıldı.

3.2.9. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

3.2.9.1. İz sürme Testi (İST)

İz sürme testleri görsel tarama, sebatlılık, izleme, uygulama hızı, dikkat hızı, motor hızı, zihinsel esneklik ve cevap inhibisyonu gibi konularda bilgi verir (361). A bölümü 1'den 25'e kadar sayıları farklı düzlemlerde birbirine birleştirmeyi gerektirir. B bölümünde ise 1'den 13'e kadar olan sayıları A'dan L'ye kadar olan harflerle birleştirmek gereklidir. Tamamlama süreleri ve yapılan hata sayıları puan olarak kabul edilir. Testin değerlendirmesinde literatürde süre ve hata sayıları kullanılmış ancak hata yapılan son itemde hatasız gelinen son noktaya döndürmek suretiyle hatanın süre puanına etkisi ile sadece sürenin kullanılabileceği de bildirilmiştir. Ayrıca türetilmiş alt test puanlarının (A+B, B-A, B/A) kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (362). A bölümü psikomotor hız ve dikkat, B bölümüyse kurulumu değiştirme, görsel tarama hızı becerisini ölçer. B bölümü süresinden, A bölümünün süresinin çıkarılmasıyla (B-A) yürütücü işlevler hakkında bilgi edinilir. Testin Türkçe geçerlilik-güvenirlilik çalışması Türkeş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (362). Bu çalışmada her iki bölüm için ayrı ayrı sadece süre puanları ve her iki bölüm arasındaki süre farkı değerlendirmeye dahil edilmiştir.

3.2.9.2. Stroop Testi TBAG Formu (Stroop TBAG)

İlk kez Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş olan bu testin daha sonra pek çok modifikasyonu ortaya çıkmıştır (363). Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendirir. Ayrıca algıların birbiri üzerindeki bozucu etkilerini ortaya koyabilmektedir. Stroop

görevinin en fazla ilgi çeken etkisi, algı hedefinin veya algısal kurulumun değiştirilmesiyle ilgili olanıdır. Stroop görevi, kişinin algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda ve özellikle de bir “bozucu etki (interference effect)” altında değiştirebilme kolaylığını, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar. Bu ise zihinsel esneklik ve algısal kurulum, dikkat ve davranışı kaydırabilme yetenekleri ile ilgilidir. Bu yeteneğin zayıfladığı durumda perseveratif, stereotipik, uyumsuz olmayan davranışlar ortaya çıkar ve motor hareketleri düzenleme ve kontrol etme gücü söz konusu olur. Stroop testinde renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir. Görülen bir yazının okunması çok yerleşmiş, otomatikleşmiş bir eğilim olduğundan, bunun durdurulması daha da zordur (364).

Buna göre Stroop performansı, bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesini yansıtır. Tüm bu işlevler ise, temelde, beynin frontal lob faaliyetleri ile ilgilidir. Nitekim bu gibi işlevlerde ve genelde davranış programlama yetisinde aşırı bozulmalar beyinde özellikle frontal bölgelerindeki bir bozukluğa doğrudan işaret etmektedir (365). Testin Türkçe geçerlilik-güvenirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (365).

Testin pek çok modifikasyonu olup bu çalışmada Stroop Testi TBAG (Temel Bilimler Araştırma Grubu) formu kullanılmıştır. Stroop Testi TBAG Formu beş bölüm halinde uygulanmaktadır. Test, siyah olarak basılmış renk isimlerinin bulunduğu birinci kartın okunduğu birinci bölüm; farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu ikinci kartın okunduğu ikinci bölüm; farklı renklerde basılmış dairelerin bulunduğu ve renklerinin söylendiği üçüncü bölüm; renk ismi olmayan kelimelerin bulunduğu dördüncü karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği dördüncü bölüm ve farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu ikinci karttaki kelimelerin renginin söylendiği beşinci bölüm olmak üzere beş bölüm halinde uygulanmaktadır. Her bölüm için tamamlama süresi, tepkilerdeki hatalar ve kendiliğinden yaptığı düzeltmeler olmak üzere üçer puandan oluşan on beş puan hesaplanmaktadır (366). Stroop TBAG formu için hata ve düzeltilen tepki sayısı puanlarına ilişkin güvenilirlik katsayıları düşük bulunmuş ve değerlerin genelde

anlamli olmadigi belirlenmistir. Stroop Testinin olctugu en gezerli ozelligin bozucu etki (ikinci karttaki renklerin soylendiği beşinci bölüm) olduğu bulunmuştur (365).

Tablo 1. Stroop Testi Görevleri

| Bölmeler Görev | Uyarıcılar | Uyarıcı Kart Kapsamı |
|-----------------------------|------------|--------------------------------------|
| Bölüm 1 Renk isimleri okuma | 1. kart | Siyah basılmış renk isimleri |
| Bölüm 2 Renk isimleri okuma | 2. kart | Farklı renkte basılmış renk isimleri |
| Bölüm 3 Rengi söyleme | 3. kart | Renkli basılmış daireler |
| Bölüm 4 Rengi söyleme | 4. kart | Renkli basılmış nötr kelimeler |
| Bölüm 5 Rengi söyleme | 2. kart | Farklı renkte basılmış renk isimleri |

Stroop Testi TBAG Formunun bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi süreçleri ölçtüğü ve dikkat için “altın standart” niteliğinde olduğu belirtilmiştir (365).

3.2.9.3. Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi (RİSÖT)

Kelime listelerinden oluşan İşitsel-Sözel Öğrenme Testinin orijinal formu Rey tarafından geliştirilmiştir (367).

Bu testin amacı sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir. Yaşla azalan, zekayla artan ve kadınlarda daha yüksek bulunan test performansının düşük bulunması, sol hemisfer hasarları için güvenilir bir bulgu niteliğindedir. Testin Türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışması Açıkğöz tarafından yapılmıştır (368).

Testin birinci bölümünde kelime listesi her kelime ortalama 1 saniyede okunur ve her okuma sonunda deneğin tekrarlaması istenir ve uygulama 5 kez tekrar edilir. 6. ve 7. denemede deneğe liste okunmaz ve hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. 6. deneme, 5. denemeden sonra farklı kelimelerden oluşan B listesinin okunup tekrar edilmesini takiben yapılır. 7. deneme, test tamamlandıktan 20 dakika sonra deneğe listeden hatırladığı kelimeleri söylemesi istenerek gerçekleştirilir. Deneğin kelimeleri söylerken okunan sıraya uyması gerekli değildir. Her tekrardan sonra deneğin hatırlayabildiği kelime sayısı ve 5 okuma için toplam hatırlanan kelime sayısı hesaplanır. İlk 5 okumada hatırlanan toplam kelime sayısı anlık belleği ve öğrenmeyi değerlendirmekte, 6. ve 7. okumalarda hatırlanan kelime sayısı ise

öğrenmeyle birlikte yakın belleği değerlendirmektedir. Testin ikinci bölümünde ise; deneğe hedef listedeki 15 kelimeyi, karıştırıcı listedeki kelimeleri ve iki listede de olmayan kelimeleri içeren toplam 50 kelimedenden oluşan bir kelime listesi verilir ve bunların içinden 5 kez okunan ilk listedeki 15 kelimeyi işaretlemesi istenir (369).

3.2.9.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

1948 Berg tarafından yılında geliştirilmiştir (370). 1981 ve 1993 yıllarında Heaton ve arkadaşları tarafından değişiklikler yapılarak testin el kitabı hazırlanmıştır (371).

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) soyut düşünme ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Soyutlama ve kavramsallaştırma becerisini değerlendirdiği gibi, kişinin oluşturduğu kurulumu sürdürebilme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme gibi frontal karmaşık dikkat sisteminin değerlendirilmesinde de yararlı bir testtir. Gerek soyutlama, akıl yürütme ve kavramsallaştırma becerisi, gerekse karmaşık dikkat (dikkati sürdürme, devamlılık, amaca yönelik davranışı sürdürme, enterferans/çeldiricilere direnç, uygun olmayan tepki eğilimini ketleme), frontal hasarlar sonucu bozulur. WKET dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, yürütücü işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi özelliklerle ilişkilendirilmektedir. Bir frontal lob işlev testi olarak kullanılan WKET, sağ frontal lobda dorsolateral prefrontal korteksi de içeren bir yayılıma sahiptir (369). Testin Türkçe adaptasyon çalışmaları Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (372).

Test, dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. Wisconsin kart eşleme testinde denekten istenen, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Doğru eşleme kategorisi renk, şekil, sayı olarak sıralanır, denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Her tepkiden sonra deneğe tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilir, ancak doğru eşleme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Denek altı kategorinin

tümünü tamamladığında veya her iki destedeki kartların tümünü kullandığında teste son verilir (364).

Test değerlendirmesinde 13 farklı puan hesaplanır:

1. Toplam tepki sayısı: Testin tamamlanması sırasında kullanılan kart sayısıdır.

2. Toplam yanlış sayısı: Doğru eşlemenin yapılamadığı kartların toplam sayısıdır.

3. Toplam doğru sayısı: Doğru eşlemenin yapıldığı kartların toplam sayısıdır.

4. Tamamlanan kategori sayısı: Art arda on defa doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplam sayısıdır.

5. Perseveratif tepki sayısı: Ardışık on doğru tepkiden sonra da, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplam sayısıdır.

6. Perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda yanlış olanların sayısıdır.

7. Perseveratif olmayan hata sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısının çıkarılması ile elde edilir.

8. Perseveratif hata yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp yüzle çarpılması ile elde edilir.

9. İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamıdır.

10. Kavramsal düzey tepki sayısı: En az üç tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamıdır.

11. Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek, yüzle çarpılması ile elde edilir.

12. Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Deneğin art arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısıdır.

13. Öğrenmeyi öğrenme puanı: En az 3 kategoriye tamamlayan deneklerde hesaplanır. Her bir kategorideki hata sayısı o kategorideki toplam tepki sayısına bölünüp 100 ile çarpılmakta ve her kategorinin hata yüzdesi hesaplanmaktadır. Daha sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi

çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta ve fark puanlarının ortalaması öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır (364).

Bu çalışmada WKET'nin bilgisayarlı uygulaması (WCST-64 Computer Version 2 Research Edition) kullanılmıştır. Bilgisayarlı uygulamaların klasik uygulama ile aynı özellikleri ölçüp ölçmediği ile ilgili Bekçi ve arkadaşları (2006) yürüttükleri çalışmalarında, her iki uygulamanın sonuçlarının örtüştüğü bildirmiştir (373).

3.3. İstatistik Analizler

İstatistik değerlendirmede SPSS v. 25.0 paket programı kullanıldı. Sosyo-demografik veriler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($x\pm ss$), ortanca (minimum-maksimum) değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Student' T testi veya tek yönlü ANOVA testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann-Whitney U analizi veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sayısal değerler arasındaki ilişkinin saptanmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bipolar bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kişilere uygulanan mani, depresyon, uyku özellikleri, yeti yitimi ölçekleri ile bilişsel işlevleri değerlendirmeye ait uygulamalara ilişkin verilerin sonuçları verilecektir.

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Araştırma kapsamında 40 BB'si olan hasta ve 35 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $40,4 \pm 11,3$ yıl, kontrol grubunun ise $40,3 \pm 11,4$ yıl olarak tespit edildi. Kontrol grubunda 15 kadın (%42,8), 20 erkek (%57,1) katılımcı mevcuttu. Hasta grubunda ise 20 kadın (%50), 20 erkek (%50) katılımcı mevcuttu. Eğitim yılı kontrol grubunda $11,7 \pm 4,0$, hasta grubunda $11,8 \pm 4,1$ olarak tespit edildi. Kontrol grubunun 14'ü (%40) üniversite, 11'i (%31,4) lise, 5'i (%14,3) ortaokul, 5'i (%14,3) ilkokul mezunuydu. Hasta grubunun 17'si (%42,5) üniversite, 11'i (%27,5) lise, 6'sı (%15) ortaokul, 6'sı (%15) ilkokul mezunuydu. Gruplar arasında cinsiyet, eğitim durumu, yaş ve eğitim yılı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Kontrol grubunun %8,6'sı ($n=3$) boşanmış, %17,'i ($n=6$) bekar, %74,3'ü ($n=26$) ise evliydi. Hasta grubunun ise %5'i boşanmış, %37,5'u bekar, % 57,52'u evliydi. Bekar olma durumu hasta grubunda anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p=0,047$).

Kontrol grubunda öğrenci olan 1 (%2,9), ev kadını olan 2 (%5,7), emekli olan 1 (%2,9), çalışmayan 1 (%2,9), çalışan 30 (%85,7) katılımcı vardı. Hasta grubunda öğrenci olan 1 (%2,9), ev kadını olan 2 (%5,7), emekli olan 1 (%2,9), çalışmayan 6 (%15), çalışan 14 (%35) katılımcı vardı. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ev kadını ($p=0,02$), daha fazla emekli ($p=0,04$) vardı. Çalışan kişi sayısı anlamlı şekilde kontrol grubunda daha yüksekti ($p=0,000$).

Aylık 1500 lira altı gelire sahip kişi sayısı kontrol grubunda 3 (%8,6), hasta grubunda ise 14 (%35) olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$). Kontrol grubunda 11 (%31,4), hasta grubunda ise 23 (%57,5) kişi sigara kullanıyordu. Sigara kullanım miktarının ortalaması sırasıyla kontrol ve hasta grubunda $1,9 \pm 4,7$ ve $9,2 \pm 15,0$ paket/yıl olarak tespit edildi. Hem sigara kullanımı

hem de miktarı hasta grubunda kontrol grubunda göre anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,024, p=0,005).

Her iki grupta da madde kullanan yoktu. Alkol kullanan kişi sayısı kontrol grubunda 2 (%5,7) hasta grubunda 2(%5) olarak tespit edildi. Vücut kitle indeksi ortalaması kontrol grubunda 25,8±4,62, hasta grubunda 29,1±5,2 olarak tespit edildi. Vücut kitle indeksi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,005). Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

| | | Kontrol (n=35) | | BB (n=40) | | p |
|-----------------------------|-------------|----------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | |
| Yaş | | 40,3±11,4 | 36(18-58) | 40,4±11,3 | 39 (18-60) | 0,959 |
| VKI(kg/m ²) | | 25,8±4,62 | 25,8 (17,5-37,5) | 29,1±5,2 | 28,1 (20,9-43,7)* | 0,005 |
| Eğitim Yılı | | 11,7±4,0 | 11,0(5-18) | 11,8±4,1 | 12 (5-8) | 0,729 |
| | | n(%) | | n(%) | | |
| Cinsiyet | Erkek | 15 (42,9) | | 20 (50,0) | | 0,612 |
| | Kadın | 20 (57,1) | | 20 (50,0) | | |
| Medeni Durum | Boşanmış | 3 (8,6) | | 2 (5,0) | | 1,000 |
| | Bekar | 6 (17,1) | | 15 (37,5)* | | 0,047 |
| | Evli | 26 (74,3) | | 23 (57,5) | | 0,669 |
| Eğitim durumu | Üniversite | 14 (40,0) | | 17 (42,5) | | 0,829 |
| | Lise | 11 (31,4) | | 11 (27,5) | | 0,714 |
| | Ortaokul | 5 (14,3) | | 6 (15,0) | | 0,932 |
| | İlkokul | 5 (14,3) | | 6 (15,0) | | 0,932 |
| İş Durumu | Öğrenci | 1 (2,9) | | 3 (7,5) | | 0,375 |
| | Ev kadını | 2 (5,7) | | 10 (25,0)* | | 0,024 |
| | Emekli | 1 (2,9) | | 7 (17,5)* | | 0,042 |
| | Çalışmıyor | 1 (2,9) | | 6 (15,0) | | 0,073 |
| | Çalışıyor | 30 (85,7) | | 14 (35,0)*** | | 0,000 |
| Aylık Gelir | 3000 < | 22 (62,9) | | 15 (37,5)* | | 0,029 |
| | 1500 - 3000 | 10 (28,6) | | 11 (27,5) | | 0,919 |
| | < 1500 | 3 (8,6) | | 14 (35,0)** | | 0,006 |
| Sigara Kullanımı | n(%) | 11 (31,4) | | 23 (57,5)* | | 0,024 |
| | Paket/yıl | 1,9±4,7 | | 9,2±15,0** | | 0,005 |
| Alkol, kullanım öyküsü n(%) | | 2 (5,7) | | 2 (5,0) | | 0,787 |
| Madde kullanım öyküsü n(%) | | 0 | | 0 | | 1,000 |

n: katılımcı sayısı %: yüzde

Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca(minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

VKI: Vücut kitle indeksi p *: <0,05; **: <0,01; ***: <0,001

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Hastalara ait bazı klinik özellikler ve kullanmış olduğu tedaviler Tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavileri

| Hastalık Özellikleri | Toplam (n =40) | | |
|--------------------------------------|---|------|------|
| | n | % | |
| Dönemlerde Psikotik Belirti | 27 | 67,5 | |
| Mevsimsel Özellik | 10 | 25 | |
| Ailede Psikiyatrik Öykü | Bipolar Bozukluk | 12 | 30 |
| | Depresif Bozukluk | 11 | 27,5 |
| | Psikotik Bozukluk | 4 | 10 |
| | Anksiyete Bozukluğu | 1 | 2,5 |
| Ek Psikiyatrik Hastalık | OKB | 3 | 7,5 |
| | Panik Bozukluk | 1 | 2,5 |
| | Yaygın Anksiyete Bozukluğu | 2 | 5 |
| | Sosyal Anksiyete Bozukluğu | 1 | 2,5 |
| Ek Tıbbi Hastalık | Hipertansiyon | 5 | 12,5 |
| | Diyabetes Mellitus | 4 | 10 |
| | Hipotiroidi | 7 | 17,5 |
| Genel Tedavi Sınıfı | Duygudurum Düzenleyici Tedavi | 38 | 95 |
| | Antipsikotik Tedavi | 33 | 82,5 |
| | Benzodiyazepin | 0 | 0 |
| | Antidepresan | 9 | 22,5 |
| | Duygudurum Düzenleyici +Antipsikotik Tedavi | 32 | 80 |
| | ≥2 Duygudurum Düzenleyici | 9 | 22,5 |
| Lityum | 28 | 70 | |
| Valproikasit | 14 | 35 | |
| Lamotrijin | 7 | 17,5 | |
| Olanzapin | 13 | 32,5 | |
| Risperidon | 3 | 7,5 | |
| Ketiapin | 14 | 35 | |
| Aripiprazol | 1 | 2,5 | |
| Haloperidol | 1 | 2,5 | |
| Paliperidonpalmitat | 1 | 2,5 | |
| Fluoksetin | 5 | 12,5 | |
| Paroksetin | 2 | 5 | |
| Essitalopram | 1 | 2,5 | |
| Sertralin | 2 | 5 | |
| Ortalama+ss | | | |
| Hastalık Başlangıç Yaşı | 25.48±8.66 | | |
| Hastalık Süresi(yıl) | 14.8± 8.74 | | |
| Mani Dönemi Sayısı | 2.5± 2.53 | | |
| Depresyon Dönemi Sayısı | 2.73±2.76 | | |
| Hipomani Dönemi Sayısı | 0.88±0.94 | | |
| Karma Dönem Sayısı | 0.23±0.86 | | |
| Toplam Dönem Sayısı | 6.33±3.89 | | |
| Hastane Yatış Sayısı | 2.48±2.38 | | |
| İntihar Girişimi Sayısı | 0.62±1.46 | | |
| Remisyon Süresi (Ay) | 36.23±37.5 | | |
| Ek Psikiyatrik Hastalık Süresi (yıl) | 0.84±2.42 | | |
| Ek Tıbbi Hastalık Süresi(yıl) | 2.5±4.39 | | |

4.3. HDDÖ, YMDÖ, MADDÖ puanı

Kontrol grubunun HDDÖ puanı ortancası 0,0 (min: 0 - maks: 2) ve hasta grubunun ortancası ise 1,0 (min: 0 - maks: 4) olarak saptandı. YMDÖ ortalama puanı kontrol grubunda 0, hasta grubunda 0,50±0,93 olarak bulundu. MADDÖ puanı ortancası kontrol grubunda 0,0 (min: 0 - maks: 3), hasta grubunda 2,0 (min: 0 - maks: 5) olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu HDDÖ, YMDÖ VE MADDÖ açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunun HDDÖ puanı (p=0,000), YMDÖ puanı (p=0,002) ve MADDÖ puanı (p=0,000) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti(Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun HDDÖ, YMDÖ, MADDÖ Puanları

| | Kontrol (n=35) | | BB (n=40) | | p |
|--------------|----------------|-----------------------|-------------|-----------------------|--------------|
| | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | |
| HDDÖ | 0,17±0,51 | 0,0 (0-2) | 1,43±1,48 | 1,0(0-4)*** | 0,000 |
| YMDÖ | 0,00 | 0,0 | 0,50±0,93** | 0,0 (0-3) | 0,002 |
| MADDÖ | 0,29±0,82 | 0,0 (0-3) | 1,88±1,48 | 2,0(0-5)*** | 0,000 |

Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.
p *: <0,05; **: <0.01; ***: <0,001

4.4. Uyku Özelliklerinin Değerlendirilmesi

4.4.1. Uyku Özelliklerini Değerlendiren Ölçek (PUKİ, EUÖ, UŞİ, SAÖ) Puanları

Kontrol grubunda Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ) ortalama puanı 3,60±2,0, hasta grubunda ise 11,80±2,4, Uykusuzluk şiddeti indeksi (UŞİ) ortalama puanı kontrol grubunda 3,57±1,8 iken hasta grubunda 10,93±2,9 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda sabahçıl akşamcıl ölçeği (SAÖ) ortalama 61,86±7,0 iken hasta grubunda 50,60±10,6 olarak tespit edilmiştir. Pittsburg uyku kalitesi indeksi (PUKİ) bileşen 1 (öznel uyku kalitesi) ortalama puanı kontrol grubunda 0,71±0,5 iken hasta grubunda 1,33±0,5, bileşen 2 (uyku latansı) ortalama puanı kontrol grubunda 0,80±0,5 hasta grubunda 1,93±0,5, bileşen 3 (uyku süresi) ortalama puanı kontrol grubunda 0,66±0,6 hasta grubunda 0,63±0,7, bileşen 4 (alışılmış uyku etkinliği) ortalama puanı kontrol grubunda 0,11±0,3, hasta grubunda 0,83±0,8, bileşen 5 (uyku

bozukluğu) ortalama puanı kontrol grubunda $0,97\pm0,5$ hasta grubunda ise $1,35\pm0,5$, bileşen 6 (uyku ilacı kullanımı) ortalama puanı kontrol grubunda $0,03\pm0,1$ hasta grubunda $2,48\pm1,1$, bileşen 7 (gündüz işlev bozukluğu) ortalama puanı kontrol grubunda $0,29\pm0,4$ hasta grubunda $2,03\pm0,6$ ve son olarak ortalama toplam puan kontrol grubunda $3,57\pm1,3$ hasta grubunda $10,53\pm2,1$ olarak tespit edilmiştir. Uyku özelliklerini değerlendiren bütün ölçek puanlarında hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Hasta grubunun gün içi uykululuğu, uykusuz şiddeti kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Hasta grubunun PUKİ ile değerlendirilen uyku kalitesi kontrol grubuna göre daha düşüktü. SAÖ puanı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşüktü. Kontrol grubunda SAÖ ölçek puanına göre sabahçıl tipte olan kişi sayısı 27 (%77,1), ara tipte olan kişi sayısı 8 (%22,9) olarak tespit edildi. Kontrol grubunda akşamcıl tipte olan katılımcı yoktu. Hasta grubunda sabah tipinde olan kişi sayısı 7 (%17,5), akşam tipinde olan kişi sayısı 2 (%5) ara tipte olan kişi sayısı 31 (%77,5) olarak tespit edildi. Hasta grubunda sabahçıl tipte olan kişi sayısı istatistiksel olarak daha az ($p=0,000$), ara tip ve akşamcıl tipte olan kişi sayısı istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p=0,000, p=0,006$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Uyku Ölçekleri Puanları

| | | Kontrol (n=35) | | BB (n=40) | | P |
|------------------|-------------|----------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | |
| EUÖ | | 3,60±2,0 | 4,0 (0-8) | 11,80±2,4 | 11,5 (7-19)*** | 0,000 |
| UŞİ | | 3,57±1,8 | 3,0 (1-7) | 10,93±2,9 | 11,0 (7-24)*** | 0,000 |
| SAÖ | | 61,86±7,0 | 61,0 (47-75) | 50,60±10,6 | 51,0 (28-73)*** | 0,000 |
| Sabah tipi n (%) | | 27 (77,1) | | 7 (17,5)*** | | 0,000 |
| Akşam tip n(%) | | 0(0) | | 2 (5)** | | 0,006 |
| Ara tip n (%) | | 8 (22,9) | | 31(77,5) *** | | 0,000 |
| PUKİ*** | Bileşen 1 | 0,71±0,5 | 1,0 (0-2) | 1,33±0,5 | 1,0 (0-2) | 0,000 |
| | Bileşen 2 | 0,80±0,5 | 1,0 (0-2) | 1,93±0,5 | 2,0 (1-3) | |
| | Bileşen 3 | 0,66±0,6 | 1,0 (0-2) | 0,63±0,7 | 0,0 (0-3) | |
| | Bileşen 4 | 0,11±0,3 | 0,0 (0-1) | 0,83±0,8 | 1,0 (0-3) | |
| | Bileşen 5 | 0,97±0,5 | 1,0 (0-2) | 1,35±0,5 | 1,0 (1-3) | |
| | Bileşen 6 | 0,03±0,1 | 0,0 (0-1) | 2,48±1,1 | 3,0 (0-3) | |
| | Bileşen 7 | 0,29±0,4 | 0,0 (0-1) | 2,03±0,6 | 2,0 (1-3) | |
| | Toplam Puan | 3,57±1,3 | 4,0 (1-6) | 10,53±2,1 | 10,5 (7-16) | |

n: katılımcı sayısı %: yüzde

Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

p *: <0,05; **: <0,01; ***: <0,001

4.4.2. Uyku Günlüğü İle Değerlendirilen Uyku Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu uyku günlüğü verileri karşılaştırıldığında hasta grubunun %10'unun (n=4) yatma saati 20:00-22:00 arasında, %47,5'inin (n=19) yatma saati 22:00-00:00 arasında ve %42,5'inin (n=17) yatma saati 00:00'dan daha geçti. Kontrol grubunun ise %14,3'ünün yatma saati 20:00-22:00 arasında, %60'mın (n=21) yatma saati 22:00-00:00 arasında, %25,7 (n=9) 00:00'dan daha geç olarak tespit edildi. Yatma saati açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Kalkma saati açısından değerlendirildiğinde hasta grubunun %30'unun (n=12) kalkma saati 05:00-08:00 arasındaydı. Kontrol grubunun ise %80'inin (n=28) kalkma saati 05:00-08:00 arasında tespit edildi. Hasta grubunda 05:00-08:00 arasında kalkan kişi sayısı anlamlı şekilde daha azdı ($p=0,000$). Hasta grubunun %35'i (n=14), kontrol grubunun ise %17,1'i (n=6) 08:00-10:00 arasında kalktığı tespit edildi. 08:00-10:00 arasında kalkan kişi sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Hasta grubunun %35'i (n=14), kontrol grubunun ise %2,9'u (n=1) saat 10:00' dan daha geç bir saatte kalkıyordu. Hasta grubunda 10:00'dan daha geç kalkan kişi sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p=0,001$). Kalkma zamanı ortancası kontrol grubunda 07:21 (05:39-12:10) hasta grubunda 09:10 (05:49-12:24) olarak bulundu. Hasta grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha geç kalktığı saptandı ($p=0,000$).

Yatakta geçirilen sürenin hasta grubunda ortancası 9,00 (min: 5,30 - maks: 12,00) ve kontrol grubunun ise 7,80 (min: 6,20 - maks: 12,40) olarak tespit edildi. Hasta grubu istatistiksel olarak anlamlı şekilde yatakta daha fazla zaman geçiriyordu. Uyku memnuniyeti uyku günlüğünde hastalara sorulan yüzde kaç iyi uyudunuz sorusuna verilen cevaplardan elde edilen puanlar ile hesaplandı. 5 günlük kayıtn ortalaması alındı. Kontrol grubunun uyku memnuniyetinin ortalaması $88,71\pm 6,5$ hasta grubunun ise $87,13\pm 7,0$ olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Hasta grubundaki bütün katılımcılar yatmadan önce ilaç kullanıyordu, kontrol grubunda ise ilaç kullanan katılımcı yoktu. Yatma saatinden

önce yemek yeme ve kafein kullanımı, gün içi stres seviyeleri, gece uyanma varlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun Uyku Günlüğü İle Değerlendirilen Uyku Özellikleri

| | | Kontrol (n=35) | BB (n=40) | p | |
|-------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|--------------|
| Uyku Günlüğü | | | | | |
| Yatma Zamanı | 20:00-22:00 n(%) | 5(14,3) | 4(10) | 0,726 | |
| | 22:00-00:00 n(%) | 21(60) | 19(47,5) | 0,395 | |
| | >00:00 n(%) | 9(25,7) | 17(42,5) | 0,20 | |
| Kalkma Zamanı | 05:00-08:00 n(%) | 28(80) | 12(30) | 0,000 | |
| | 08:00-10:00 n(%) | 6(17,1) | 14(35) | 0,138 | |
| | >10:00 n(%) | 1(2,9) | 14(35) | 0,001 | |
| | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | p |
| Kalkma zamanı (Saat:dk) | -- | 07:21 (05:39-12:10) | -- | 09:10 (05:49-12:24)*** | |
| Yatakta geçirilen süre (saat) | 7,97±1,27 | 7,80 (6,20-12,40) | 8,88±1,70 | 9,00(5,30-12,00)** | 0,004 |
| Uyku Memnuniyeti (%) | 88,71±6,5 | 90,00 (64-100) | 87,13±7,0 | 89,00 (74-100) | 0,266 |
| Gün içi stres seviyesi | 3,45±2,3 | 2,60 (0,0-9,6) | 4,08±2,6 | 4,20 (0,0-9,0) | 0,223 |
| Gece Uyanma n (%) | 23 (65,7) | | 30 (75,0) | | 0,381 |
| 1 saat öncesinde yemek n (%) | 28 (80,0) | | 30 (75,0) | | 0,608 |
| Kafein kullanımı n (%) | 2 (5,7) | | 3 (7,5) | | 0,759 |
| İlaç kullanımı(%) | 0,0 (0,0) | | 40 (100)*** | | 0,000 |

n: katılımcı sayısı %: yüzde

Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

p *: <0,05; **: <0.01; ***: <0,001

4.4.3. Aktigrafi İle Değerlendirilen Uyku Özelliklerinin Karşılaştırılması

Katılımcıların aktigrafiye göre yatma ve kalkma zamanları üç gruba ayrıldı. Hasta grubunun %30'u (n=12), kontrol grubunun ise %80'i (n=28) 05.00-08:00

arasında kalktığı tespit edildi. Hasta grubu 05:00-08:00 arasında kalkma durumu anlamlı şekilde daha azdı ($p=0,000$). Hasta grubunun %37,5'i ($n=15$), kontrol grubunun ise %17,1'i ($n=6$) 08:00-10:00 arasında kalktığı tespit edildi. Bu açıdan iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Saat 10:00'dan daha geç kalkan katılımcılar hasta grubunun %32,5'u ($n=13$), kontrol grubunun ise %2,9 ($n=1$) oluşturuyordu. Hasta grubunda 10:00'dan daha geç kalkanlar anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p=0,003$). Hasta grubunun kalkma zamanı ortancası 09:09 (min:05:46-maks:14:36) kontrol grubunun ise 07:27 (min:05:47-maks:10:58) olarak tespit edildi. Hasta grubu istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre daha geç bir saatte kalktı ($p=0,000$).

Hasta grubunun %2,5'i ($n=1$), kontrol grubunun ise %11,4'ü ($n=4$) saat 20:00-22:00 arasında yattığı tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$). Saat 22:00-00:00 arasında yatan katılımcılar hasta grubunun %40'ı ($n=16$), kontrol grubunun ise %62,5'ini ($n=22$) oluşturdu. İki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Hasta grubun %55,5'i ($n=22$), kontrol grubunun %25,7'sinin ($n=9$) 00:00'dan daha geç bir saatte yattığı tespit edildi. Hasta grubundaki bu saatte yatan kişi sayısı kontrollere göre anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p=0,020$).

Yatakta geçirilen sürenin ortalaması hasta grubunda ise $09,10\pm 2,13$ olarak tespit edildi. Hasta grubunun kontrol grubuna göre yatakta geçirdiği süre anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p=0,016$). Toplam uyku süresi ortalaması kontrol grubunda $6,54\pm 1,1$ ve hasta grubunda $7,49\pm 2,10$ tespit edildi. Toplam uyku süresinde iki grup arasında anlamlı farklar vardı. Hasta grubunun toplam uyku süresi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p=0,033$). Hasta grubunun uyku latansı ortancası 12,10 (min:0,6-maks:73,8) ve kontrol grubunun ise 6,80 (min:0,00-maks:33,60) dakika olarak tespit edildi. Hasta grubunun uyku latansı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha uzundu ($p=0,004$).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Aktigrafisi İle Elde Edilen Uyku Özellikleri

| | | Kontrol (n=35) | BB (n=40) | P | |
|-------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|--------------|
| Yatma Zamanı | 20:00-22:00 n(%) | 4(11,4) | 1(2,5) | 0,409 | |
| | 22:00-00:00 n(%) | 22(62,9) | 16(40,5) | 0,081 | |
| | >00:00 n(%) | 9(25,7) | 22(55) * | 0,020 | |
| Kalkma Zamanı | 05:00-08:00 n(%) | 28(80) | 12(30) *** | 0,000 | |
| | 08:00-10:00 n(%) | 6(17,1) | 15(37,5) | 0,089 | |
| | >10:00 n(%) | 1(2,9) | 13(32,5) ** | 0,003 | |
| | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | Ortalama ±ss | Ortanca (min-maks) | |
| Kalkma zamanı (Saat: dk) | -- | 07:27 (05:47-10:58) | -- | 09:09 (05:46-14:36)*** | 0,000 |
| Yatakta Geçirilen Süre (saat) | 8,06±1,20 | 7,52 (4,57-10,42) | 09,10±2,13* | 8,39 (5,45-16,42) | 0,016 |
| Toplam uyku süresi (saat) | 6,54±1,1 | 6,41 (4,09-9,31) | 7,49±2,10* | 7,20 (4,49-15,47) | 0,033 |
| Uyku latansı (dakika) | 9,83±8,6 | 6,80 (0,00-33,60) | 16,35±15,0 | 12,10 (0,6-73,8)** | 0,004 |
| Uyku Etkinliği (%) | 86,43±3,2 | 86,37 (79,5-95,2) | 84,30±5,2* | 84,89 (69,3- 91,8) | 0,042 |
| WASO (dakika) | 53,79±20,3 | 52,60 (22,0-118,0) | 60,62±23,5 | 55,20 (24,6-115,0) | 0,848 |
| Gece Uyanmaların sayısı | 25,91±8,5 | 25,17 (13,6-52,4) | 25,37±7,7 | 25,60 (9,6-38,6) | 0,247 |

n: katılımcı sayısı %: yüzde

Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

p *: <0,05; **: <0,01; ***: <0,001

Uyku etkinliği ortalaması hasta grubunda yüzde 84,30±5,2 kontrol grubunda ise 86,43±3,2 olarak bulundu. Hasta grubunun uyku etkinliği kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük olarak tespit edildi (p=0,042) WASO süresi ve uyanma engellerinin sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo 7). Bu sonuçlara göre hasta grubundaki kişiler kontrol grubundakilere göre daha fazla yatakta zaman geçirmekte, daha fazla uyku latansına sahip ve daha az uyku verimliliği etkinliği göstermektedir.

4.4.4. Uyku Fazının Değerlendirilmesi

Aktigrafide hesaplanan yatma ve kalkma zamanları ortalamalarına göre yatma zamanı 01:30-05:00 ve 18:00-21:00 arasında olanlar, kalkma zamanı 10:00-13:00 ve 02:00-05:00 arasında olanlar belirlendi. Yatma zamanının 01:30-05:00 ve kalkma zamanının arasında olması 10:00-13:00 olması durumunda faz gecikmesi, yatma zamanının 18:00-21:00 ve kalkma zamanının 02:00-05:00 arasında olması durumunda erken faz olarak kabul edildi. Hasta grubunun %17,5'u (n=7), kontrol grubunun %2,9'u (n=1) saat 01:30-05:00 arasında yatmıştır. Hasta ve kontrol grubu

yatma zamanları açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda 01:30-05:00 saatleri arasında yatmanın kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha fazla olduğu tespit edildi ($p=0,041$). Hasta grubunun %30'u ($n=12$) kontrol grubunun ise %8,6'sı ($n=3$) saat 10:00-13:00 arasında yataktan kalktı. Hasta grubu ve kontrol grubu kalkma zamanları açısından karşılaştırıldığında 10:00-13:00 saatleri arasında kalkmanın hasta grubunda anlamlı şekilde daha fazla olduğu söylenebilir ($p=0,020$). Yatma ve kalkma zamanlarının birlikte değerlendirilmesi sonucunda kontrol grubunda faz gecikmesi ve erken faz saptanmazken hasta grubunun %12,5'inde ($n=5$) faz gecikmesi saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,31$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun Uyku Fazlarının Değerlendirilmesi

| | Kontrol (n=35) | BB (n=40) | P |
|----------------------|----------------|--------------|--------------|
| Yatma Zamanı | n (%) | n (%) | |
| 01:30-05:00 | 1 (2,9) | 7 (17,5)* | 0,041 |
| 18:00-21:00 | 0 (0,0) | 1 (2,5) | 0,350 |
| Kalkma Zamanı | n (%) | n (%) | |
| 10:00-13:00 | 3 (8,6) | 12 (30,0)* | 0,020 |
| 02:00-05:00 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Faz gecikmesi | 0 (0,0) | 5 (12,5)* | 0,031 |
| Erken faz | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |

n: katılımcı sayısı %: yüzde

4.5. Nörobilişsel Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

4.5.1. İz Sürme Testi (İST)

Hasta ve kontrol grubu İST puanları açısından karşılaştırıldığında İST-A İST-B ve İST B-A puanları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,019$, $p=0,00$, $p=0,005$) (Tablo 9).

Bu sonuçlara göre hasta grubundaki kişilerin dikkat ve psikomotor hız, yürütücü işlev performanslarının kontrollere göre daha kötü olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubunun İST Puanları

| | Kontrol (n=35) | | BB (n=40) | | p |
|-----|----------------|-----------------------|-------------|-----------------------|--------------|
| | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | |
| İST | | | | | |
| A | 33,03±14,8 | 32,0 (15-75) | 48,30±34,8* | 40,0 (18-230) | 0,019 |
| B | 51,29±20,5 | 47,0(25-110) | 83,93±62,4 | 71,5(25-415)*** | 0,000 |
| B-A | 18,26±11,0 | 16,0 (5-50) | 35,63±33,3 | 30,5(-3-185)** | 0,005 |

Veriler ortalama ±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

p *: <0,05; **: <0.01; ***: <0,001

4.5.2. Stroop TBAG Testi

Hasta grubunda Stroop testi bölüm 1 toplam süre ortalaması 11,40±4,1, kontrol grubunda 9,23±2,4 olarak bulunmuştur. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,009). Stroop testi bölüm 2 toplam süre ortalaması hasta grubunda 12,43±5,4 kontrol grubunda 10,00±2,5 olarak tespit edilmiştir ve hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,018). Stroop testi bölüm 3 toplam süresinin ortancası hasta grubunda 14,0 (min:8-maks:51) ve kontrol grubunda 11,0 (min:8-maks:42) olarak saptandı. Hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek tespit edildi (p=0,001). Stroop testi bölüm 4 toplam süresinin ortancası hasta grubunda 18,0 (min:10-maks:55), kontrol grubunda ise 15,0 (min:8-maks:38) tespit edildi. Hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,010). Stroop testi. Bölüm 5 toplam süre ortalaması hasta grubunda 33,08±15,3 kontrol grubunda ise 24,86±8,3 olarak bulundu. Hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,006). 5.bölümde hasta yapan kişi sayısı kontrol grubunda 11 (%31,4), hasta grubunda 19 (%47,5) olarak saptandı. 5. bölümde hata yapan kişi sayısı hasta grubunda anlamlı şekilde daha fazlaydı. Stroop interferans süresi farklı çalışmalarda farklı şekilde hesaplanabilmektedir. Bu çalışmada 5. Bölüm toplam süresinden 2. Bölümün toplam süresi çıkarılarak hesaplanmıştır. Stroop interferans süresi ortalaması hasta grubunda 20,90±12,1 olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha yüksekti (p=0,011). Bu sonuçlara göre hasta grubundaki kişilerin kontrollere göre bozucu etki altında dikkatini toplama yeteneğinin daha bozuk olduğu söylenebilir (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunun Stroop Testi Puanları

| | Kontrol (n=35) | | BB (n=40) | | p |
|----------------------------------|----------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | |
| Stroop Bölüm1 | | | | | |
| Toplam süre | 9,23±2,4 | 9,0 (5-19) | 11,40±4,1** | 10,0 (6-22) | 0,009 |
| Hata sayısı n (%) | 0,0 | -- | 1 (2,5) | -- | 0,350 |
| Düzeltilme sayısı n (%) | 0,0 | -- | 1 (2,5) | -- | 0,350 |
| Stroop Bölüm2 | | | | | |
| Toplam süre | 10,00±2,5 | 10,0 (6-18) | 12,43±5,4* | 11,0 (5-28) | 0,018 |
| Hata sayısı n (%) | 1 (2,9) | -- | 1 (2,5) | -- | 0,491 |
| Düzeltilme sayısı n (%) | 0,0 | -- | 3 (7,5) | -- | 0,100 |
| Stroop Bölüm3 | | | | | |
| Toplam süre | 12,54±5,6 | 11,0 (8-42) | 17,58±9,8 | 14,0 (8-51)** | 0,001 |
| Hata sayısı n (%) | 0,0 | -- | 3 (7,5) | -- | 0,142 |
| Düzeltilme sayısı n (%) | 2 (5,7) | -- | -- | -- | 0,566 |
| Stroop Bölüm4 | | | | | |
| Toplam süre | 16,06±5,9 | 15,0 (8-38) | 23,08±12,0 | 18,0 (10-55)* | 0,010 |
| Hata sayısı n (%) | 1 (2,9) | -- | 5 (12,5) | -- | 0,142 |
| Düzeltilme sayısı n (%) | 10 (28,6) | -- | 15 (37,5) | -- | 0,566 |
| Stroop Bölüm5 | | | | | |
| Toplam süre | 24,86±8,3 | 24,0 (12-45) | 33,08±15,3** | 27,5 (10-65) | 0,006 |
| Hata sayısı n (%) | 11 (31,4) | -- | 19 (47,5)* | -- | 0,043 |
| Düzeltilme sayısı n (%) | 21 (60,0) | -- | 22 (55,0) | -- | 0,797 |
| Stroop İnterferans Süresi | | | | | |
| | 14,83±7,0 | 13,0 (4-34) | 20,90±12,1* | 18,0 (3-49) | 0,011 |

n: katılımcı sayısı %: yüzde

Veriler ortalama ±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

p *: <0,05; **: <0,01; ***: <0,001

4.5.3. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RİSÖT)

Sözel öğrenmeyi, bozucu etkiyi, hatırdaki tutmayı, gecikmiş hatırlamayı değerlendiren RİSÖT ortalama puanı, istatistiksel olarak anlamlı şekilde hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü (p=0,013, p=0,009, p=0,035, p=0,042) (Tablo 11).

Bu sonuçlara göre genel olarak hasta grubundaki kişilerin kontrollere göre daha kötü sözel öğrenme ve bellek işlevlerine sahip olduğu söylenebilir.

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun RİSÖT puanları

| | Kontrol (n=35) | | BB (n=40) | | p |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--------------|
| | Ortalama ±ss | Ortanca (min-maks) | Ortalama ±ss | Ortanca (min-maks) | |
| RİSÖT | | | | | |
| A1 doğru toplamı (anlık bellek) | 7,06±1,7 | 6,0 (4-11) | 6,25±1,7 | 6,0 (3-10) | 0,051 |
| A1-5 doğru Toplam (Sözel öğrenme) | 51,63±10,4 | 52,0 (32-68) | 45,4±10,5* | 47,0 (23-67) | 0,013 |
| B1 doğru Toplamı (Bozucu etki) | 5,89±2,1 | 5,0 (3-10) | 4,60±1,9** | 5,0 (0-9) | 0,009 |
| A6 Doğru toplamı (Hatırdatutma) | 10,00±2,8 | 10,0 (3-15) | 8,50±3,1* | 8,0 (1-15) | 0,035 |
| A7 doğru Toplamı (Gecikmiş hatırlama) | 9,51±2,9 | 10,0 (2-15) | 8,10±2,9* | 8,0 (2-15) | 0,042 |
| Tanıma listesi A (Tanıma) | 12,86±2,3 | 13,0 (7-15) | 11,65±3,3 | 13,0 (3-15) | 0,220 |

Veriler ortalama ±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.
p *: <0,05; **: <0,01; ***: <0,001

4.5.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

Hasta grubunda yer alan kişiler kontrol grubundaki kişilerden anlamlı olarak daha fazla WKET Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı almışlardır(p=0,039) Diğer WKET puanlarında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Gruplarının WKET Puanları

| | Kontrol (n=35) | | BB (n=40) | | p |
|--------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--------------|
| | Ortalama ±ss | Ortanca (min-maks) | Ortalama ±ss | Ortanca (min-maks) | |
| WKET | | | | | |
| Toplam doğru sayısı | 41,06±11,2 | 41,0 (16-57) | 40,95±11,0 | 42,5 (16-57) | 0,975 |
| Toplam hata sayısı | 22,94±11,2 | 23,0 (7-48) | 23,05±11,0 | 21,5 (7-48) | 0,975 |
| Perseveratif tepki sayısı | 13,26±11,4 | 10,0 (4-62) | 16,35±13,8 | 12,0 (4-59) | 0,282 |
| Perseveratif hata sayısı | 11,43±8,3 | 9,0 (4-46) | 13,58±10,3 | 11,0 (4-45) | 0,400 |
| Perseveratif olmayan hata | 11,32±6,9 | 11,0 (2-30) | 9,48±6,0 | 8,0 (1-26) | 0,243 |
| Kavramsal düzey tepki | 34,46±16,1 | 35,0 (3-57) | 34,05±15,2 | 38,0 (3-57) | 0,882 |
| İlk kategoriye tamamlama | 21,80±18,2 | 13,0 (10-65) | 26,78±18,2 | 19,5 (10-65) | 0,502 |
| Tamamlanan kategori | 2,57±1,6 | 2,0 (0-5) | 2,33±1,5 | 2,0 (0-5) | 0,701 |
| Kurulumu sürdürme başarısızlık | 0,26±0,5 | 0,0 (0-2) | 0,65±1,0* | 0,0 (0-4) | 0,039 |
| Öğrenmeyi öğrenme | 0,00 | | 0,0 | | |

4.6. Uyku Özellikleri ve Bilişsel İşlev İlişkisi

Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılan bilişsel işlevlerde iki grup arasında fark bulunan bilişsel işlevlerin uyku ölçekleri, aktigrafi ve uyku günlüğü ile elde edilen uyku özellikleri ile ilişkisi değerlendirildi.

4.6.1. Aktigrafi ile Değerlendirilen Uyku Özelliklerin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

Hasta grubunda İST-A puanı ile toplam uyku süresi arasında pozitif korelasyon vardı ($r=.234$, $p=0,044$). Hastaların toplam uyku süresinin artması İSTA puanı ile değerlendirilen psikomotor hızda daha kötü performansla ilişkiliydi. İST B-A puanı ile aktigrafi ile değerlendirilen yatma zamanı pozitif korelasyon gösterdi ($r=.336$, $p=0,034$). Hastaların yatma zamanlarının gecikmesi İST B-A puanı ile değerlendirilen yürütücü işlevlerde daha düşük performans ile ilişkiliydi. Yine aktigrafi ile değerlendirilen yatakta geçirilen zaman ($r=.322$, $p=0,043$) ve toplam uyku süresi ($r=.330$, $p=0,037$) ile İST B-A puanı arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Yatakta geçirilen süre ve toplam uyku süresinin artması yürütücü işlevlerdeki bozulma ile ilişkiliydi. Aktigrafi ile değerlendirilen WASO ile Stroop testi bölüm 3 toplam süre arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=.255$, $p=0,027$). WASO süresinin artması dikkatte daha kötü performansla ilişkiliydi. RİSÖT puanlarıyla anlamlı ilişki gösterilemezken WKET kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı kalkma zamanı ile negatif korelasyon gösterdi ($r=-.369$, $p=0,021$). Aktigrafi ile değerlendirilen uyku özellikleri ve bilişsel işlevlerin ilişkisi Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Hasta Grubunda Aktigrafi İle Değerlendirilen Uyku Özelliklerinin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

| | | İSTA | İST B | İST B-A | STP/ 1 | STP/ 2 | STP/ 3 | STP/ 4 | STP / 5 | STP İS | RİSÖT A1-5 | RİSÖT B1 | RİSÖT A6 | RİSÖT A7 | WKET/ KSB |
|---------------------------------|---|--------------|--------|--------------|--------|--------|--------------|--------|---------|--------|------------|----------|----------|----------|---------------|
| Yatma Z. | r | 0,031 | -0,213 | .336* | -0,062 | 0,025 | -0,148 | -0,136 | -0,170 | -0,180 | 0,025 | 0,040 | 0,033 | 0,016 | 0,083 |
| Kalkma Z. | r | 0,023 | -0,179 | -0,200 | -0,005 | 0,161 | 0,038 | 0,004 | -0,108 | -0,140 | 0,131 | -0,063 | 0,219 | 0,187 | -.369* |
| Yatakta Geçirilen süre | r | 0,170 | -0,214 | .322* | 0,007 | 0,023 | -0,009 | -0,065 | -0,169 | -0,204 | 0,053 | -0,128 | 0,166 | 0,178 | -0,174 |
| Toplam Uyküsüresi (saat) | r | .234* | -0,180 | .330* | -0,025 | 0,051 | 0,017 | -0,024 | -0,104 | -0,143 | 0,010 | -0,145 | 0,105 | 0,108 | -0,184 |
| Uyku latansı (dakika) | r | -0,181 | -0,079 | 0,054 | 0,010 | -0,160 | -0,139 | -0,077 | 0,015 | 0,045 | -0,095 | 0,030 | -0,015 | 0,026 | 0,099 |
| Uyku Etkinliği | r | 0,283 | 0,027 | -0,094 | -0,169 | 0,012 | -0,068 | 0,024 | 0,119 | 0,117 | -0,088 | -0,159 | -0,040 | -0,105 | -0,089 |
| WASO (dakika) | r | -0,143 | -0,092 | -0,064 | 0,103 | 0,039 | .255* | -0,046 | -0,194 | -0,228 | 0,198 | 0,032 | 0,181 | 0,232 | -0,052 |
| Gece Uyanma sayısı | r | -0,116 | -0,231 | -0,208 | -0,076 | -0,062 | 0,081 | -0,142 | -0,236 | -0,192 | 0,175 | -0,027 | 0,167 | 0,251 | -0,023 |

STP/1 : Stroop testi bölüm 1 toplam süre, STP/2 : Stroop testi bölüm 3 toplam süre, STP/2 : Stroop testi bölüm 3 toplam süre STP/4 : Stroop testi bölüm 4 toplam süre, STP/5 : Stroop testi bölüm 5 toplam süre, STP/İS:Stroop testi interferans süresi, WKET/KSB:Wisconsin kart eşleme testi kurulumu sürdürmekte başarısızlık
r: korelasyon katsayısı p *: <0,05; **: <0.01; ***: <0,001

4.6.2. Uyku Ölçekleri ve Uyku Günlüğü İle Değerlendirilen Uyku Özelliklerin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

EUÖ ile Stroop testi bölüm 3 toplam süre puanı arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Daha fazla gündüz uykululuğu Stroop testi bölüm 3 ile değerlendirilen daha kötü dikkat performansı ile ilişkiliydi ($r=.390$, $p=0,013$). Yine EUÖ, RİSÖT A6 puanı arasında negatif korelasyon tespit edildi ($r=-.314$, $p=0,024$). Gündüz uykululuğunun artması bellek işlevinde daha kötü performansla ilişkili bulunmuştur.

UŞİ toplam puanı ve Stroop testi interferans süresi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Daha yüksek UŞİ puanları Stroop testi interferans süresi ile değerlendirilen bozucu etki altında dikkati toplama işlevinde daha kötü performansla ilişkili bulunmuştur ($r=-.319$, $p=0,045$).

PUKİ bileşen 1 (öznel uyku kalitesi) ve RİSÖT A6 ve A7 doğru sayısı toplam puanı arasında negatif korelasyon tespit edildi ($r=-.339$, $p=0,032$, $r=-.338$, $p=0,033$). Öznel uyku kalitesinde azalma RİSÖT A6 ve A7 doğru toplamı ile değerlendirilen hatırd tutma ve gecikmiş hatırlama işlevlerinde daha kötü performansla ilişkiliydi. PUKİ bileşen 2 (uyku latansı) puanı ile Stroop testi bölüm 5 toplam süre ve interferans süresi arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=.345$, $p=0,029$, $r=.365$, $p=0,021$). Uyku latansı süresinin daha fazla olması dikkat işlevinde daha fazla bozulma ile ilişkiliydi. Yine PUKİ ile değerlendirilen uyku latansı WKET/KSB puanı ile pozitif korelasyon gösterdi ($r=.467$, $p=0,002$). PUKİ bileşen 3(uyku süresi) puanı ile stroop testi bölüm 2 toplam süresi puanı ile negatif koreleydi ($r=-.334$, $p=0,035$). PUKİ ile değerlendirilen uyku süresi RİSÖT A 1-5, RİSÖT A6 ve A7 doğru sayısı toplam puanı ile pozitif korele olarak tespit edildi ($r=.357$, $p=0,024$, $r=.390$, $p=0,013$, $r=.347$, $p=0,028$). Toplam uyku süresinin artması RİSÖT ile değerlendirilen sözel öğrenme, hatırd tutma ve gecikmiş hatırlama işlevlerinde daha kötü performansla ilişkiliydi. PUKİ bileşen 7 (gündüz işlev bozukluğu) puanı ile İST A ve B puanı arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=.387$, $p=0,014$, $r=.345$, $p=0,029$). Daha kötü işlem hızı, dikkat işlevi daha fazla gündüz işlev bozukluğu ile ilişkiliydi. Stroop testi bölüm 3 ve 4 toplam süresi ve gündüz işlev bozukluğu puanı arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=.413$, $p=0,008$, $r=.333$, $p=0,036$). Dikkat işlevinde daha kötü performans daha fazla gündüz işle bozukluğu ile ilişkiliydi. Gündüz işlev bozukluğu puanı RİSÖT A1-5 ve A6 toplam doğru sayısı puanı ile

negatif korelasyon gösterdi ($r=-.386$, $p=0,014$, $r=-.406$, $p=0,009$). Daha kötü sözel öğrenme işlevi daha faz gündüz işlev bozukluğu ile ilişkiliydi. PUKİ toplam puanı ve WKET/KSB puanı pozitif korelasyon gösterdi ($r=.503$, $p=0,001$). Uyku ölçekleri ve nörobilişsel test performanslarının ilişkisi Tablo 14'te gösterilmiştir.

Uyku günlüğü ile değerlendirilen uyku özelliklerinde kalkma zamanı ile WKET/KSB puanı arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r=-.373$, $p=0,018$). Daha geç kalkma daha düşük WKET/KSB puanı ile ilişkili bulunmuştur. Uyku günlüğü ile bilişsel işlevlerin ilişkisi Tablo 15'te gösterilmiştir.



Tablo 14. Uyku Ölçekleri İle Değerlendirilen Uyku Özellikleri Ve Bilişsel İşlevlerin İlişkisi

| | | İST-A | İST-B | İST B-A | STP/1 | STP/2 | STP/3 | STP /4 | STP / 5 | STP /İS | RİSÖT A1-5 | RİSÖT B1 | RİSÖT A6 | RİSÖ T A7 | WKET KSB |
|----------------|---|--------------|--------------|------------|--------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-------------|----------------|-----------------|---------------|
| EUÖ | r | 0,164 | 0,166 | 0,061 | 0,188 | 0,104 | .390* | 0,180 | 0,185 | 0,194 | -0,130 | -0,002 | -.314* | -0,293 | -0,029 |
| UŞİ | r | 0,015 | 0,041 | -0,003 | -0,007 | -0,110 | 0,128 | 0,076 | 0,207 | .319* | -0,046 | -0,124 | -0,143 | -0,152 | 0,090 |
| SAÖ | r | 0,042 | 0,093 | 0,169 | 0,067 | -0,017 | -0,100 | 0,042 | -0,077 | -0,125 | -0,072 | -0,076 | 0,026 | 0,065 | -0,095 |
| PUKİ-1 | r | -0,062 | 0,103 | 0,204 | 0,209 | 0,040 | 0,213 | 0,077 | 0,066 | 0,126 | -0,284 | -0,005 | -.339* | -.338* | 0,306 |
| PUKİ-2 | r | 0,202 | 0,215 | 0,157 | 0,202 | 0,026 | 0,205 | 0,248 | .345* | .365* | -0,070 | -0,142 | -0,083 | 0,007 | .467** |
| PUKİ-3 | r | -0,286 | -0,199 | -0,052 | -0,105 | -.334* | -0,309 | -0,221 | -0,162 | -0,093 | .357* | 0,164 | .390* | .347* | 0,227 |
| PUKİ-4 | r | 0,024 | -0,025 | -0,132 | -0,040 | 0,010 | -0,094 | -0,017 | -0,018 | 0,003 | 0,071 | 0,146 | 0,035 | -0,025 | 0,002 |
| PUKİ-5 | r | -0,109 | -0,052 | 0,076 | -0,204 | -0,129 | -0,203 | -0,130 | -0,098 | -0,114 | 0,229 | -0,010 | 0,119 | 0,186 | 0,018 |
| PUKİ-6 | r | 0,061 | 0,117 | 0,118 | 0,297 | 0,262 | 0,269 | 0,306 | 0,018 | -0,053 | -0,124 | 0,077 | -0,055 | -0,074 | 0,197 |
| PUKİ-7 | r | .387* | .345* | 0,151 | 0,195 | 0,239 | .413** | .333* | 0,269 | 0,281 | -.386* | -0,171 | -.406** | -0,238 | 0,182 |
| PUKİ Toplam | r | 0,048 | 0,154 | 0,143 | 0,203 | 0,062 | 0,209 | 0,231 | 0,113 | 0,141 | -0,119 | 0,138 | -0,152 | -0,094 | .503** |

STP/1 : Stroop testi bölüm 1 toplam süre, STP/2 : Stroop testi bölüm 3 toplam süre, STP/2 : Stroop testi bölüm 3 toplam süre STP/4 : Stroop testi bölüm 4 toplam süre, STP/5 : Stroop testi bölüm 5 toplam süre, STP/İS:Stroop testi interferans süresi, WKET/KSB:Wisconsin kart eşleme testi kurulumu sürdürmekte başarısızlık
r: korelasyon katsayısı p *: <0,05; **: <0,01; ***: <0,001

Tablo 15. Uyku Günlüğü İle Değerlendirilen Uyku Özelliklerinin ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

| | | İST A | İST-B | İST/B-A | STP/1 | STP/2 | STP/3 | STP/4 | STP/5 | STP/İS | RİSÖT A1-5 | RİSÖT B1 | RİSÖT A6 | RİSÖT A7 | WKET/KSB |
|------------------------|---|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------------|----------|----------|----------|----------------|
| Yatma zamanı | r | -0,125 | -0,098 | -0,089 | -0,128 | -0,058 | -0,199 | -0,220 | -0,179 | -0,182 | 0,053 | 0,024 | 0,062 | 0,106 | 0,123 |
| Kalkma zamanı | r | 0,203 | -0,079 | -0,261 | 0,018 | 0,211 | 0,145 | 0,093 | -0,024 | -0,071 | -0,055 | -0,051 | -0,057 | -0,098 | -0,373* |
| Yatakta geçirilen süre | r | 0,248 | -0,070 | -0,229 | -0,026 | 0,007 | 0,114 | -0,006 | -0,062 | -0,054 | -0,130 | -0,181 | -0,068 | -0,103 | -0,053 |
| Uyku menenuniyeti | r | 0,306 | 0,008 | -0,192 | 0,000 | 0,235 | 0,133 | 0,131 | 0,105 | -0,009 | 0,041 | -0,114 | 0,159 | 0,058 | -0,244 |
| Gün içi stres seviyesi | r | 0,056 | -0,032 | -0,145 | 0,044 | 0,048 | -0,080 | -0,099 | -0,075 | -0,048 | -0,199 | -0,177 | -0,230 | -0,052 | 0,012 |

STP/1 : Stroop testi bölüm 1 toplam süre, STP/2 : Stroop testi bölüm 3 toplam süre, STP/2 : Stroop testi bölüm 3 toplam süre STP/4 : Stroop testi bölüm 4 toplam süre, STP/5 : Stroop testi bölüm 5 toplam süre, STP/İS:Stroop testi interferans süresi, WKET/KSB:Wisconsin kart eşleme testi kurulumu sürdürmekte başarısızlık
r: korelasyon katsayısı p *: <0,05; **: <0.01; ***: <0,001

4.7. Aktigrafi ile Değerlendirilen Uyku Özelliklerinin Uyku Günlüğü Ve Uyku Ölçekleri İle İlişkisi

Aktigrafi ile değerlendirilen kalkma zamanı ve uyku günlüğü ile değerlendirilen kalkma zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyi korelasyon göstermiştir ($r=.715$, $p=0,000$). Aktigrafi ile değerlendirilen yatma zamanı ile uyku günlüğü ile değerlendirilen yatma zamanı arasındaki korelasyon oldukça düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=0,257$, $p=0,110$). Aktigrafi ile değerlendirilen yatakta geçirilen toplam süre ve uyku günlüğünden elde edilen yatakta geçirilen toplam süre arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek korelasyon tespit edildi ($r=.798$, $p=0,00$).

Aktigrafi ile değerlendirilen uyku etkinliği ile uyku günlüğünden elde edilen uyku memnuniyeti arasındaki korelasyon oldukça düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=0,254$, $p=0,114$). PUKİ ile değerlendirilen alışılmış uyku etkinliği (bileşen 4) ile aktigrafide değerlendirilen uyku etkinliği arasındaki korelasyon oldukça düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-0,111$, $p=0,496$).

PUKİ ile değerlendirilen uyku latansı ve aktigrafi ile değerlendirilen uyku latansı arasındaki korelasyon oldukça düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=0,066$, $p=0,687$). PUKİ ile değerlendirilen uyku süresi ve aktigrafi ile değerlendirilen toplam uyku süresi arasındaki korelasyon oldukça düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-0,206$, $p=0,201$). Aktigrafi ile değerlendirilen WASO süresi ve EUÖ arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=.380$, $p=0,016$). Aktigrafi ile değerlendirilen kalkma zamanı ile SAÖ puanı arasında negatif korelasyon gözlemlendi ($r=-.334$, $p=0,038$) (Tablo 16).

Bu değerlendirmeler sonucunda subjektif yöntemlerle değerlendirilen uyku etkinliği, uyku latansı, toplam uyku süresi gibi uyku özellikleri ile objektif değerlendirme yapan aktigrafi sonuçlarının yeterli korelasyon göstermediği sonucuna varılabilir. Subjektif değerlendirilen uyku özellikleri klinik pratikte hastaların semptomlarını değerlendirirken yanlış yorumlamalara yol açabileceği sonucu çıkarılabilir.

Tablo 16. Aktigrafı İle Değerlendirilen Uyku Özellikleri İle Uyku Günlüğü, Uyku Ölçekleri Arasındaki İlişki

| | | Yatma Zamanı | Kalkma Zamanı | Toplam uyku Süresi | Yatakta geçirilen süresi | Uyku latansı | Uyku etkinliği | WASO | Gece Uyanma sayısı |
|--------------------------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------------------|--------------|----------------|---------------|--------------------|
| EUÖ | r | -0,102 | 0,264 | 0,130 | 0,196 | 0,042 | -0,149 | .380* | 0,213 |
| UŞİ | r | 0,003 | 0,039 | -0,143 | -0,083 | -0,001 | -0,125 | 0,124 | 0,164 |
| SAÖ | r | 0,039 | -.334* | -0,178 | -0,172 | -0,027 | -0,214 | 0,073 | -0,008 |
| PUKİ-1 | r | -0,071 | -0,091 | -0,145 | -0,150 | 0,222 | -0,118 | -0,058 | 0,014 |
| PUKİ-2 | r | -0,169 | -0,187 | -0,150 | -0,145 | 0,066 | 0,127 | -0,240 | -0,185 |
| PUKİ-3 | r | -0,273 | -0,094 | -0,206 | -0,244 | 0,063 | 0,012 | -0,238 | -0,175 |
| PUKİ- 4 | r | 0,228 | 0,023 | -0,094 | -0,155 | 0,007 | -0,111 | -0,168 | -0,045 |
| PUKİ-5 | r | 0,039 | -0,072 | -0,125 | -0,142 | -0,054 | 0,076 | 0,010 | -0,043 |
| PUKİ-6 | r | -0,054 | 0,187 | 0,247 | 0,279 | 0,030 | -0,090 | 0,190 | 0,070 |
| PUKİ-7 | r | -0,080 | 0,094 | 0,105 | 0,174 | -0,029 | -0,158 | 0,221 | 0,196 |
| PUKİ-Toplam puan | r | -0,085 | 0,028 | -0,076 | -0,060 | 0,162 | -0,123 | -0,003 | 0,020 |
| Uyku günlüğü/ yatma zamanı | r | 0,257 | 0,039 | 0,143 | 0,209 | 0,005 | -0,064 | 0,244 | 0,132 |
| Uyku günlüğü/ kalkma zamanı | r | -0,124 | .715** | .464** | .410** | 0,012 | 0,284 | -0,006 | 0,094 |
| Uyku günlüğü/ Yatakta geçirilen süre | r | 0,143 | .593** | .798** | .780** | 0,014 | .312* | 0,066 | .373* |
| Uyku günlüğü/ Uyku memnuniyeti | r | .333* | .347* | .527** | .476** | -0,089 | 0,254 | 0,087 | 0,135 |
| Uykugünlüğü/ gün içi stres seviyesi | r | -0,104 | -0,065 | 0,133 | 0,044 | 0,129 | .368* | -.394* | -0,196 |

r: korelasyon katsayısı p *: <0,05; **: <0,01; ***: <0,001

4.8. Hastaların Klinik Özelliklerinin Bilişsel İşlevler ve Uyku Özellikleri İle İlişkisi

4.8.1. Bipolarite İndeksi İle Uyku ve Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki

Bipolarite indeksi bipolaritenin nicel olarak ölçülmesini sağlayan bir ölçektir. Bipolarite indeksi ile bilişsel işlevler ve aktigrafi, uyku günlükleri ve uyku ölçekleri arasındaki ilişkiye bakıldı ve sadece aktigrafi ile değerlendirilen yatma zamanı arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=.364$, $p=0,021$) (Tablo 17 ve 18).

Tablo 17. Bipolarite İndeksi ve Nörobilişsel İşlev İlişkisi

| | | r | p |
|----------------------------------|----------------------------------|----------|----------|
| İz sürme testi-A | | 0,192 | 0,234 |
| İz sürme testi-B | | 0,006 | 0,972 |
| İz sürme testi B-A | | -0,191 | 0,238 |
| Stroop Bölüm 1 | Toplam süre | 0,142 | 0,382 |
| | Hata sayısı n (%) | 0,155 | 0,338 |
| | Düzeltilme sayısı n (%) | 0,155 | 0,338 |
| Stroop Bölüm 2 | Toplam süre | 0,062 | 0,706 |
| | Hata sayısı | 0,155 | 0,338 |
| | Düzeltilme sayısı | 0,190 | 0,240 |
| Stroop Bölüm 3 | Toplam süre | 0,155 | 0,341 |
| | Hata sayısı | 0,215 | 0,183 |
| | Düzeltilme sayısı | 0,222 | 0,169 |
| Stroop Bölüm 4 | Toplam süre | 0,058 | 0,720 |
| | Hata sayısı | -0,006 | 0,971 |
| | Düzeltilme sayısı | 0,090 | 0,580 |
| Stroop Bölüm 5 | Toplam süre | 0,078 | 0,633 |
| | Hata sayısı | -0,158 | 0,331 |
| | Düzeltilme sayısı | -0,105 | 0,519 |
| Stroop interferans Süresi | | 0,082 | 0,616 |
| RİSÖT | A1 doğru toplamı | -0,021 | 0,899 |
| | A1-5 doğru toplamı | -0,008 | 0,959 |
| | B1 doğru toplamı | -0,020 | 0,902 |
| | A6 doğru toplamı | -0,028 | 0,863 |
| | A7 doğru toplamı | -0,014 | 0,931 |
| | Tanıma listesi A | -0,080 | 0,622 |
| WCST | Toplam doğru sayısı | 0,133 | 0,413 |
| | Toplam hata sayısı | -0,133 | 0,413 |
| | Perseveratif tepki sayısı | -0,074 | 0,650 |
| | Perseveratif hata sayısı | -0,070 | 0,669 |
| | Perseveratif olmayan hata | -0,123 | 0,450 |
| | Kavramsal düzey tepki | 0,064 | 0,694 |
| | İlk kategoriyi tamamlama | 0,061 | 0,710 |
| | Tamamlama kategori | -0,062 | 0,704 |
| | Kurulumu sürdürmede başarısızlık | 0,004 | 0,979 |

r:korelasyon katsayısı p *: <0,05; **: <0.01; ***: <0,001

Tablo 18. Bipolarite İndeksi ve Uyku Özelliklerinin İlişkisi

| | | r | p |
|------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|
| Aktigrafi | Yatma Zamanı | .364* | 0,021 |
| | Kalkma Zamanı | 0,110 | 0,505 |
| | Yatakta geçirilen süre | 0,181 | 0,264 |
| | Toplam uyku süresi | 0,192 | 0,235 |
| | Uyku latansı | -0,101 | 0,536 |
| | Uyku etkinliği | 0,112 | 0,490 |
| | WASO (dakika) | 0,059 | 0,720 |
| | Gece Uyanma sayısı | 0,255 | 0,112 |
| Uyku Günlüğü | Yatma Zamanı | 0,080 | 0,625 |
| | Kalkma Zamanı | -0,056 | 0,729 |
| | Yatakta geçirilen süre | 0,276 | 0,085 |
| | Gece uyanma n (%) | -0,192 | 0,235 |
| | Uyku memnuniyeti | 0,125 | 0,444 |
| | 1 saat önce yemek n (%) | 0,087 | 0,594 |
| | Kafein kullımı n (%) | -0,113 | 0,488 |
| | Gün içi stres seviyesi | 0,085 | 0,600 |
| | Öncesinde ilaç n (%) | - | - |
| | EUÖ | | -0,024 |
| UŞİ | | 0,139 | 0,394 |
| SAÖ | | -0,063 | 0,701 |
| Sabahçıl-Akşamcıl sabah tipi n (%) | | -0,201 | 0,214 |
| Sabahçıl-Akşamcıl akşam tipi n (%) | | -0,039 | 0,813 |
| Sabahçıl-Akşamcıl ara tip n (%) | | 0,203 | 0,209 |
| PUKİ | Bileşen 1 | 0,081 | 0,619 |
| | Bileşen 2 | 0,114 | 0,482 |
| | Bileşen 3 | -0,160 | 0,323 |
| | Bileşen 4 | 0,269 | 0,093 |
| | Bileşen 5 | -0,125 | 0,442 |
| | Bileşen 6 | -0,132 | 0,415 |
| | Bileşen 7 | 0,013 | 0,938 |
| | Bileşen Toplam puanı | 0,000 | 0,998 |

r: korelasyon katsayısı p *: <0,05; **: <0.01; ***: <0,001

4.8.2. Psikososyal İşlevsellik

Kontrol grubunun SYYÖ iş alt ölçeği ortalama puanı $0,11\pm 0,3$, sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alt ölçeği ortalama puanı $0,51\pm 0,9$, aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alt ölçeği ortalama puanı $0,46\pm 0,8$, ortalama toplam puan $1,09\pm 1,4$ olarak saptanmıştır. Hasta grubunda SYYÖ iş alt ölçeği ortalama puanı $4,88\pm 2,3$, sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alt ölçeği ortalama puanı $05,13\pm 1,8$, aile yaşamı ve evdeki sorumluluklar alt ölçeği ortalama puanı $4,93\pm 2,2$, ortalama toplam puanı $14,93\pm 5,0$ olarak saptanmıştır. Hastaların SYYÖ iş, aile ve yaşamı ve evdeki sorumluluklar, sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alt ölçek puanları ve toplam puanları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek tespit edildi ($p=0,000$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta ve Kontrol Grubunun SYYÖ Puanı

| | Kontrol (n=35) | | BB (n=40) | | p |
|--------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------|
| | ortalama \pm ss | Ortanca (min-maks) | ortalama \pm ss | Ortanca (min-maks) | |
| SYYÖ | | | | *** | |
| İş | $0,11\pm 0,3$ | 0,0 (0-1) | $4,88\pm 2,3$ | 5,0 (0-10) | 0,000 |
| Sosyal yaşam | $0,51\pm 0,9$ | 0,0 (0-3) | $5,13\pm 1,8$ | 5,0 (2-10) | |
| Aile yaşamı | $0,46\pm 0,8$ | 0,0 (0-3) | $4,93\pm 2,2$ | 5,0 (0-10) | |
| Toplam puan | $1,09\pm 1,4$ | 0,0 (0-4) | $14,93\pm 5,0$ | 14,0 (6-30) | |

Veriler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

p *: <0,05; **: <0,01; ***: <0,001

Hasta ve kontrol grubunda nörobilişsel performansta fark bulunan parametrelerin psikososyal işlevsellikle ilişkisine bakıldı. Stroop testi interferans süresi ve SYYÖ sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alt ölçeği ve toplam puanı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=.413$, $p=0,008$, $r=.340$, $p=0,032$).

RİSÖT A1-5 toplam doğru sayısı ile değerlendirilen sözel öğrenme performansı ile SYYÖ iş alt ölçeğinde ve toplam puanı arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r=-.329$, $p=0,038$, $r=-.373$, $p=0,018$). Daha kötü sözel öğrenme performansı daha kötü işlevsellikle ilişkilidir (Tablo 20).

EUÖ ve SYYÖ iş, aile ve evdeki sorumluluklar, sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alt ölçek ve toplam puanı arasında pozitif korelasyon gözlendi ($r=.544$, $p=0,000$, $r=.312$, $p=0,050$, $r=.334$, $p=0,035$, $r=.550$, $p=0,000$).

UŞİ ve SYYÖ sosyal yaşam, ve boş zaman uğraşları, aile ve evdeki sorumluluklar alt ölçek ve toplam puanı arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=.670$, $p=0,000$, $r=.526$, $p=0$, $r=.574$, $p=0,000$). Daha şiddetli uykusuzluk ve gündüz uykululuğu daha kötü işlevsellikle ilişkilendirildi.

SAÖ ile SYYÖ toplam puanı arasında negatif korelasyon gözlemlendi ($r=-.321$, $p=0,044$). Daha düşük SAÖ puanları yanı akşamcıl tipe daha yakın olma daha kötü işlevsellik puanıyla ilişkiliydi. PUKİ bileşen 1 (özne uyku kalitesi) ile SYYÖ toplam puanı arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=.312$, $p=0,050$).

PUKİ bileşen 7 (gündüz işlev bozukluğu) ile SYYÖ sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları, aile ve evdeki sorumluluklar alt ölçek ve toplam puanı arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=.590$, $p=0,000$, $r=.475$, $p=0,002$, $r=.608$, $p=0,000$). PUKİ toplam puan ile SYYÖ iş alt ölçek ve toplam puanı arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=.377$, $p=0,016$, $r=.345$, $p=0,029$).

Uyku günlüğü ile değerlendirilen yatakta geçirilen süre ve gün içi stres seviyesi ile SYYÖ toplam puanı ve aile ve evdeki sorumluluklar alt ölçek puanı arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=.340$, $p=0,032$, $r=.394$, $p=0,012$). Aktigrafi ile değerlendirilen uyku özellikleri ile işlevsellik arasında ilişki tespit edilmedi (Tablo 20).

Tablo 20. Bilişsel İşlev ve Psikososyal İşlevsellik İlişkisi

| | | SYÖ/İŞ | SYÖ/SOSYAL | SYÖ/AİLE | SYÖ/TOPLAM |
|------------|---|---------------|---------------|----------|---------------|
| İST-A | r | 0,156 | 0,209 | 0,261 | 0,300 |
| İST-B | r | 0,144 | 0,204 | 0,077 | 0,221 |
| İST B-A | r | 0,104 | 0,125 | -0,153 | 0,035 |
| STP/ 1 | r | 0,280 | 0,148 | 0,235 | 0,273 |
| STP/ 2 | r | 0,089 | 0,114 | 0,226 | 0,187 |
| STP/ 3 | r | 0,188 | 0,259 | 0,165 | 0,291 |
| STP / 4 | r | 0,130 | 0,184 | 0,175 | 0,218 |
| STP/ 5 | r | 0,088 | 0,312 | 0,203 | 0,267 |
| STP/İS | r | 0,124 | .413** | 0,238 | .340* |
| RİSÖT A1-5 | r | -.329* | -0,300 | -0,207 | -.364* |
| RİSÖT B1 | r | 0,000 | -0,221 | -0,254 | -0,232 |
| RİSÖT A6 | r | -0,309 | -0,261 | -0,246 | -.373* |
| RİSÖT A7 | r | -0,250 | -0,211 | -0,214 | -0,307 |
| WKET /KSB | r | 0,067 | -0,072 | -0,169 | -0,028 |

STP/1 : Stroop testi bölüm 1 toplam süre, STP/2 : Stroop testi bölüm 3 toplam süre, STP/2 : Stroop testi

bölüm 3 toplam süre STP/4 : Stroop testi bölüm 4 toplam süre,

STP/5 : Stroop testi bölüm 5 toplam süre, STP/İS:Stroop testi interferans süresi,

WKET/KSB:Wiscounsin kart eşleme testi kurulumu sürdürmekte başarısızlık

r: korelasyon katsayısı p *: <0,05; **: <0.01; ***: <0,001

Tablo 21. Uyku ve Psikososyal İşlevsellik İlişkisi

| | | SYÖ/İŞ | SYÖ/SOSYAL | SYÖ/AİLE | SYÖ/TOPLAM |
|--|---|---------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| EUÖ | r | .544** | .334* | .312* | .550** |
| UŞİ | r | 0,228 | .670** | .526** | .574** |
| SAÖ | r | -0,179 | -0,232 | -0,288 | -.321* |
| PUKİ-1 | r | 0,286 | .315* | 0,237 | .312* |
| PUKİ-2 | r | 0,061 | 0,171 | 0,128 | 0,176 |
| PUKİ-3 | r | -0,128 | 0,021 | -0,075 | -0,097 |
| PUKİ-4 | r | -0,094 | 0,123 | 0,278 | 0,109 |
| PUKİ-5 | r | -0,215 | -0,038 | -0,184 | -0,233 |
| PUKİ-6 | r | 0,284 | -0,294 | -0,080 | 0,005 |
| PUKİ-7 | r | .590** | .475** | 0,267 | .608** |
| PUKİ-Toplam | r | .377* | 0,234 | 0,205 | .345* |
| Uyku günlüğü/ yatma zamanı | r | 0,152 | 0,009 | 0,047 | 0,153 |
| uyku günlüğü/ kalkma zamanı | r | 0,075 | 0,211 | 0,268 | 0,220 |
| uyku günlüğü/ yataкта geçirilen süre | r | 0,241 | 0,208 | 0,294 | .340* |
| Uyugünüğü/ uyku etkinliği | r | -0,185 | -0,299 | -0,088 | -0,195 |
| uyku günlüğü/ gün içi stres seviyesi | r | 0,019 | 0,210 | .394* | 0,260 |
| Aktigrafi/ yatma zamanı | r | -0,131 | 0,018 | 0,164 | 0,042 |
| Aktigrafi/ kalkma zamanı | r | 0,102 | 0,087 | 0,195 | 0,145 |
| Aktigrafi/ yataкта geçirilen zaman | r | 0,256 | 0,037 | 0,174 | 0,207 |
| Aktigrafi/ Toplam uyku süresi | r | 0,169 | -0,006 | 0,202 | 0,167 |
| Aktigrafi/uyku latansı | r | 0,070 | 0,054 | 0,203 | 0,055 |
| Aktigrafi/uyku etkinliği | r | -0,130 | -0,089 | 0,213 | 0,019 |
| Aktigrafi/ WASO | r | 0,151 | 0,095 | -0,125 | 0,058 |
| Aktigrafi/Gece uyanma sayısı | r | 0,054 | 0,165 | 0,001 | 0,088 |

r:korelasyon kat sayısı p *: <0,05; **: <0,01; ***: <0,001

4.8.3. Hastalık Özelliklerinin Uyku ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

Hastalık başlangıç yaşı nörobilişsel test puanları ve aktigrafi, uyku günlüğü ve uyku ölçekleri (SAÖ, EUÖ, UŞİ, PUKİ) arasındaki ilişkiye bakıldı. İST B-A puanı ile pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,325$, $p=0,041$). Uyku özelliklerinden ise sadece aktigrafi ile değerlendirilen sürekli gece uyanma sayısı arasında negatif korelasyon tespit edildi ($r=-0,502$, $p=0,001$).

Hastalık süresi ile Stroop testi bölüm 1 toplam Süre ($r=0,439$, $p=0,001$), WKET Toplam Hata Sayısı ($r=0,369$, $p=0,016$), WKET Perseveratif Tepki Sayısı

($r=.429$, $p=0,004$) ve WKET Perseveratif Hata Sayısı ($r=.433$, $p=0,021$) puanları arasında pozitif yönde, RİSÖT Tanıma Listesi A ($r=-.434$, $p=0,003$), WKET Toplam Doğru Sayısı ($r=-.369$, $p=0,033$) ve WKET Kavramsal Düzey tepki Sayısı ($r=-.315$, $p=0,032$) puanları arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Hastalık süresinin artması daha kötü dikkat, yürütücü işlev ve sözel bellekle ilişkili bulunmuştur. Hastalık süresi ile SAÖ ($r=.348$, $p<0,05$) puanı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.

Remisyon süresi ile SAÖ puanı arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=.350$, $p=0,027$). Remisyon süresi uzaması daha yüksek SAÖ puanı yanı sabahçıl tipe yakın olma ile ilişkiliydi. PUKİ bileşen 7 (gündüz işlev bozukluğu puanı) remisyon süresi ile negatif korelasyon gösterdi. Remisyon süresinin daha uzun olanlarda gündüz işlev bozukluğu daha az olarak tespit edildi ($r=-.420$, $p=0,007$). Remisyon süresi aktigrafi, ile değerlendirilen yatakta geçirilen süre ve toplam uyku süresi ile negatif korelasyon gösterdi. ($r=-.334$, $p=0,014$, $r=-.380$, $p=0,016$). Remisyon süresi hiçbir nörobilişsel test performansı ile korelasyon göstermedi.

Hastaneye yatış sayısı stroop testi bölüm 1 toplam süresi ile pozitif korelasyon gösterdi. Hastane yatışının fazla olması Stroop testi bölüm 1 toplam süresi ile değerlendirilen dikkat işlevinde daha kötü performans ile ilişkiliydi($r=.361$ $p=0,022$). Hastaneye yatış sayısı WKET perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı pozitif korelasyon ($r=.338$, $p=0,033$, $r=.319$, $p=0,045$). Hastaneye yatış sayısı ve uyku özellikleri ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi. RİSÖT A1-5 puanı ile değerlendirilen sözel öğrenme işlevi ile depresyon dönemi sayısı arasında negatif koerasyon gözlemlendi ($r=-.321$, $p=0,043$). RİSÖT B1 puanı ve RİSÖT tanıma listesi A puanı ile de negatif korelasyon gözlemlendi ($r=-.336$, $p=0,034$, $r=-.408$, $p=0,009$).

Depresyon dönem sayısı uyku ile ilişkili hiçbir özellik ile korelasyon göstermedi ($p>0,05$). Mani dönemi sayısı ile stroop testi bölüm 1 toplam süresi arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=.328$, $p=0,042$) Mani dönemi sayısı uyku ile ilişkili hiçbir özellik ile korelasyon göstermedi ($p>0,05$). PUKİ ile değerlendirilen uyku latansı ile karma dönem sayısı arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=.321$, $p=0,043$). Diğer uyku özellikleri ve nörobilişsel testler ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Toplam dönem sayısı ile RİSÖT A7 Doğru toplam puanı ve tanıma listesi A puanı arasında negatif korelasyon gözlemlendi ($r=-.329$, $p=0,038$, $r=-.408$, $p=0,009$).

WKET perseveratif hata sayısı puanı ile pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=.319$, $p=0,045$). Toplam dönem sayısı ile uyku özelliklerinin hiç birinde korelasyon saptanmadı. Stroop testi bölüm 3, bölüm 4 ve bölüm 5 toplam süreleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=.471$, $p=0,002$, $r=.465$, $p=0,003$, $r=.404$, $p=0,010$). İntihar sayısı ile stroop testi interferans süresi pozitif korelasyon göstermiştir ($r=.370$, $p=0,019$). RİSÖT A7 doğru toplam puanı ve RİSÖT tanıma puanı arasında negatif korelasyon gözlemlenmiştir ($r=-.367$, $p=0,020$, $r=-.372$, $p=0,018$). Daha yüksek VKİ daha şiddetli uykusuzluk ile ilişkiliydi.

Hastaların herhangi bir dönemlerin psikotik özellik göstermesi durumuna göre belirlendi. Psikotik belirtisi olan 27 (%67,5) ve psikotik belirtisi olmayan 13 (%32,5) kişi vardı. Psikotik belirti varlığı akşamcıl ve ara tipte olma ile pozitif korelasyon gösterdi ($r=.331$, $p=0,037$, $r=.393$, $p=0,012$). PUKİ ile değerlendirilen toplam uyku süresi puanı ile psikotik belirti varlığı negatif korelasyon gösterdi ($r=-.313$, $p=0,049$). Psikotik belirtisi olan hastaların uyku sürelerinin daha az olduğu sonucuna ulaşılabilir. Psikotik belirti ile uyku günlüğü ve aktigrafisi ile değerlendirilen özellikler arasında bir ilişkiye rastlanmadı. Psikotik belirti varlığı ile nörobilişsel test performansları arasındaki ilişki de değerlendirildi. Sadece stroop testi bölüm 2 toplam süresi arasında ilişki saptandı ($r=.335$, $p=0,035$). UŞİ puanı ile pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=.382$, $p=0,015$).

Mevsimsel özellik gösterme BB'de klinik belirleyicilerden bir tanesidir. Mevsimsel özelliğin olup olmadığı DSM 5'te belirtilen kriterlere göre belirlendi. Mevsimsel özellik gösteren 10 (%25) göstermeyen 30 (%75) hasta mevcuttu. Mevsimsel özellik gösteren hastalar ile göstermeyen hastaların aktigrafisi, uyku günlüğü ve ölçekler ile değerlendirilen uyku özellikleri karşılaştırılmıştır. Uyku özelliklerinde herhangi bir farklılık saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluk, önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan, yineleme ve iyileşmelerle seyreden ciddi ve süreğen bir ruhsal hastalıktır. BB hakkındaki güncel literatür, ötimik duygudurumun geri gelmesine rağmen, duygudurum dönemleri dışındaki dönemde bozulmuş olan iki alana yönelmektedir: uyku ve bilişsel işlevsellik (22). Bipolar bozukluğun ötimi döneminde de uyku ve bilişsel işlevlerin etkilendiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (192,199,258,273). Ötimi dönemi sırasında BB’de uyku ve bilişsel işlev bozukluğu arasındaki olası ilişkiyi inceleyen çok az çalışma olmasına rağmen, yakından bağlantılı oldukları varsayılmaktadır (22). Daha yüksek uyku bozukluğunun bazı bilişsel işlev alanlarında daha kötü performansla ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Hem uyku bozuklukları hem de bilişsel işlevlerdeki bozulma daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (4,5,280). Bu nedenle her iki alanı ve olası ilişkilerini aynı anda değerlendirmek ve her iki alanı etkileyecek terapötik müdahalelerde bulunma hastalığın kliniğinde daha iyi sonuçlara neden olabilir.

Çalışmamızda ötimi döneminde bulunan bipolar bozukluk tanılı hastaların uyku özelliklerini hem objektif yöntem (aktigrafi) hem de subjektif yöntemlerle (ölçek ve uyku günlüğü) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirmek ve bipolar bozuklukta etkilendiği gösterilen bilişsel işlevlerle ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

5.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmamızda yer alan BB tanılı 40 hastanın yaş ortalaması $40,4 \pm 11,3$ yıl, kontrol grubunun ise $40,3 \pm 11,4$ yıl’dır. Bu açıdan gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamız cinsiyet açısından değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark yoktu. Hasta grubunda 20 kadın (%50), 20 erkek (%50) katılımcı mevcuttu. 2016 yılında yayınlanan bir gözden geçirmede BB tüm alt tipleri bir arada değerlendirildiğinde cinsiyet oranlarının yaklaşık 1:1 olduğu bildirilmiştir (374). BB tanılı 151 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %57’si kadın, %53’ü erkek olduğu ve cinsiyet açısından fark olmadığı rapor edilmiştir (375). BB’yi kesitsel olarak

değerlendiren bir tez çalışmasında da hastaların %46'sı kadın, %54'ü erkek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (376). Çalışmamızın bulguları ilgili literatür ile uyumlu değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın bulguları medeni durum açısından incelendiğinde; kontrol grubundaki katılımcıların %8,6'sının boşanmış, %17,1'inin bekar, %74,3'ünün evli olduğu hasta grubunun ise %5'inin boşanmış, %37,5'inin bekar, %57,5'inin evli olduğu saptandı. Bekar olma durumu anlamlı şekilde hasta grubunda daha fazlaydı. Türkiye'de yapılan BB'de sosyodemografik özellikleri değerlendiren bir çalışmada çalışmaya katılan hastaların %31'inin bekar, %57,6'sının evli, %11,2'sinin boşanmış olduğu bildirilmiştir (375). Akkaya ve arkadaşlarının Türkiye genelinde BB tip I'de sosyodemografik özellikleri değerlendirdikleri çalışmalarında BB tip I tanılı hastaların %44'ünün bekar olduğu bildirilmiştir (377). Çalışmamızda BB tip I tanılı hastaların %41,2'sinin bekar olduğu tespit edilmiştir. Norveçte yapılan geniş örneklemlerli bir çalışmada BB tanılı hastalarda bekar olma oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (378). Bipolar bozukluğun, evli bireylere oranla, boşanmış ya da yalnız yaşayan bireylerde daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (43,45,52). Çalışmamızda ilgili literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Geleneksel evlilik olgularında toplumun kadın ve erkek için belirlediği farklı roller ve sorumluluklar vardır. Ruhsal hastalıklara karşı toplumun bakış açısında zamanla olumlu yönlerde değişimler gözlenirse de damgalama halen ruhsal hastalıklardan muzdarip kişiler için önemli bir sorundur. Sosyokültürel olarak evlilik tercihlerinde toplumun beklentilerinin önemli olduğu bir coğrafyada bu bakış açısı hastaların daha az oranda evlenmelerine neden olmuş olabilir. Daha yüksek oranda işsizlik oranları, daha düşük gelire sahip olma gibi ekonomik faktörler de hastaların evlilikteki sorumlulukları yerine getirme konusunda engel unsuru olarak daha yüksek oranda bekar kalmalarına neden olmuş olabilir. Hayward ve arkadaşları bipolar bozukluk tanısı konan hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların, toplum tarafından arkadaş olarak kabul edilmeyeceklerini, daha az zeki ve güvenilir olarak değerlendirileceklerini, kadınların kendilerine görüşme randevusu vermeyeceklerini, psikiyatri kliniğine yattıkları için kendilerinin fikirlerini daha az ciddiye alacakları şeklinde düşündüklerini belirtmişlerdir (379). BB'li gözlenen içselleştirilmiş damgalanma ve benlik saygısında azalma gibi durumlar hastaların sosyal ortamlarda daha az bulunmalarına ve daha az sosyal ilişkiye

girmelerine neden olmuş olabilir ve bu durum hastaların daha yüksek oranda bekar kalmaları ile ilişkilendirilebilir.

Bipolar bozukluk, yüksek işsizlik oranları ve iş ile ilgili zorluklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (380,381). Çalışmamızda hasta grubunda öğrenci olan 3 (%7,5), evkadını olan 10 (%25), emekli olan 7 (%17,5), çalışmayan 6 (%15), çalışan 14 (%35) katılımcı vardı. Çalışmamızda hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ev kadını, daha fazla emekli vardı. Çalışan kişi sayısı anlamlı şekilde hasta grubunda daha düşüktü. Emekli olan hastaların hepsi hastalığın işlevsellikteki kaybı ile ilişkili olarak malulen emekli olmuşlardı. Çalışmamız ile benzer bulgular gösteren Türkiye’de yapılan BB’nin kesitsel bir araştırmasında ev kadını oranı %28, çalışmayan kişi oranı %4, emekli oranı %8 olarak bildirilmiştir (376). Başka bir çalışmada çalışanların oranı %41.1, çalışmayanların oranı %22.5, emekli olanların oranı %16.6, ev kadını /öğrenci olanların %19.9 olarak bildirilmiştir (375). Bununla birlikte çalışmayan katılımcılarının oranının %60 ve üzerinde olduğunu gösteren ülkemizde ve yurtdışında yapılmış çalışmalar mevcuttur (377,380). Bu farklılık örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabileceği gibi yapılan çalışmalarda çalışma durumu farklı şekilde değerlendirilmesinden de kaynaklanabilir. Çalışmamızda ev kadını ve öğrenci şeklinde ayırdığımızı grupları çalışmayan kategorisinde değerlendiren çalışmalarda işsizlik oranı daha yüksek bildirilmiştir (377). Çalışmamızdaki ev kadını, öğrenci ve çalışmayan katılımcılar hastaların %47,5’ini oluşturuyordu. Bu şekilde değerlendirildiğinde yüksek işsizlik oranından bahsedilebilir ancak çalışmamızda ev kadını olarak değerlendirilen kişiler daha önce herhangi bir işte çalışmak için girişimde bulunmadıkları ve herhangi bir mesleki eğitim almadıkları göz önüne alınırsa ayrı kategorilerde değerlendirmenin daha doğru sonuca ulaştırabileceği düşünülmüştür. BB’de hastalığın başlangıç yaşının genel olarak yirmili yaşlardadır ve bu dönem mesleki eğitim alınan ve üretken olabilecekleri döneme denk gelmektedir. Bu durum hastaların çalışmaya hiç başlayamamalarına ya da çalışsalar bile hem geçirilen duygudurum dönemleri, hastane yatışları ve kullanılan tedavilerin yan etkileri gibi hastalıkla ilişkili faktörler nedeniyle, hem de ilişki kurma ve sürdürmekte yaşadıkları güçlükler ve hastalığın doğasında var olan dürtüsellik gibi nedenlerle mevcut işlerinde performans

düşüklüğü gösterebilmektedirler. Bu durum hastalardaki çalışma oranının düşmesine neden oluyor olabilir.

BB'nin yüksek sosyoekonomik düzeyi olan bireylerde daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar olsa da (50) bazı çalışmalar daha düşük sosyoekonomik düzeyde daha sık görüldüğünü bildirmiştir (43). Norveç'te yapılan geniş örneklemlilerde bir çalışmada BB tanılı hastaların referans gruba göre daha düşük gelirli olduğu bildirilmiştir (378). Çalışmamızda aylık gelirler 1500 TL altı, 1500-3000 arası ve 3000 yukarısı olarak gruplandırılmıştır. Çalışmaya başlama zamanındaki asgari ücret (1404 TL) referans alınmıştır. Çalışmamızda BB olan hastaların aylık ortalama gelirlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu açıdan bakıldığında literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda BB grubundaki çalışan kişi sayısı sağlıklı kontrollere göre daha azdı. Bu durum hastaların aylık gelirlerinin daha düşük olması ile ilişkili olabilir.

Eğitim yılı kontrol grubunda $11,7\pm 4,0$, hasta grubunda $11,8\pm 4,1$ olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu eğitim durumu ve yılı açısından farklılık göstermemiştir. BB ile ilgili yapılan nörobilişsel işlevlerinde de değerlendirildiği çalışmalarda genel olarak hastaların eğitim yılı ortalaması çalışmamıza benzer şekilde 10 yılın üzerindedir (262,285,382,383). Bu açıdan bakıldığında çalışma bulguları ilgili literatür ile uyumlu değerlendirilmiştir. Eğitim yılının bilişsel testlerdeki performans üzerine etkisi göz önüne alındığında literatür ile uyumlu olması çalışmaların benzer yönünü vurgulamak açısından önemli olabilir.

Çalışmamızda hem sigara kullanımı hem de miktarı hasta grubunda kontrol grubunda göre anlamlı şekilde daha yüksekti. Çalışmamızda BB hastaları arasında sigara kullananların oranı %57,5 (n=23) olarak bulunmuştur. Yaygınlık oranlarının farklılık göstermesine rağmen, kontrollü toplum temelli ve klinik çalışmalar, BB tanılı hastalarda genel popülasyona göre sigara içme sıklığının 2-3 arttığı gösterilmiştir (384-386). Türkiye'de yapılan, BB'de alkol madde kullanımını değerlendiren bir çalışmada BB tanılı hastanın %60'ının yaşamının herhangi bir döneminde sigara kullandığı, %9'unun sigarayı bırakırken, %51'inin sigara kullanımını sürdürdüğü bildirilmiştir (387). Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamız mevcut literatür ile benzer sonuçlar vermektedir. Çalışmamızda madde

kullanım öyküsü olan hasta yoktu. Alkol kullanım öyküsü olan 2 hasta (%5) vardı ve DSM tanı kriterlerine göre alkol kullanım bozukluğu tanı kriterlerini karşılamıyordu.

Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının (kg) uzunluğunun (metre) karesine bölünmesi ile elde edilir. Vücuttaki yağ oranıyla iyi korelasyon gösterir. Dünya sağlık örgütü VKİ'ye göre yaptığı obezite sınıflamasında VKİ 25,0-29,9 kg/m² olan hastalar pre-obez olarak değerlendirilir (388). Çalışmamızda hasta grubunda VKİ ortalaması 29,1±5,2 tespit edildi ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti. BB'de obeziteyi değerlendiren bir meta-analizde bipolar bozukluğu olan hastaların yarısından fazlasının fazla kilolu olduğunu ve %20-40'ının obez olduğunun tahmin edildiği bildirilmiştir (389). Bu açıdan değerlendirildiğinde bulgularımız mevcut literatür ile uyumlu gözükmektedir.

5.2. Klinik Özellikler

Hastalık başlangıç yaşı çalışmamızda 25.48±8.66 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda BB'de hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 23.8 ile 27.7 yıl arasında değişmektedir (376,390-394). Türkiye'de 2012 yılında yapılan geniş çaplı bir çalışmada ilk doktora başvuru yaşı ortalama 26.1±8.6 yıl olarak bildirilmiştir ve çalışmaya katılanlardan %72,8'i 18-30 yaş aralığında ilk doktor başvurularını yaptıkları bildirilmiştir (377). Bu açıdan değerlendirildiğinde mevcut literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda hastalık süresi 14.8±8.74 yıl olarak tespit edilmiştir. Türkiye genelinde 584 BB tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise hastalık süresi 8.6±8.2 yıl ve yaş ortalaması 33.9±11.2 olarak raporlanmıştır (377). Çalışmamızdaki hastalık süresinin daha uzun olmasının, örneklem grubunun ortalama yaş sınırının daha yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Klinik örneklemimizi 3. basamak sağlık kuruluşlarında takip edilen hastalar oluşturuyordu. Çoğu hastanın başvurusu, ilk hastalık döneminden daha çok hastalık şiddeti ve belirtilerin kontrolündeki güçlük nedeni ile diğer sağlık kuruluşlarından yönlendirme ile olmuştu. Bu durum hastaların hastalık süresinin daha uzun olmasına neden olabilir. Kliniğimizde özelleşmiş bir poliklinikte uzun süredir takip edilen hasta popülasyonundan oluşan örneklem de hastalık süresinin daha uzun süre olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamıza katılan hastaların geçirdiği toplam dönem sayısının

ortalaması 6.33 ± 3.89 olarak bulunmuştur. Bilici ve arkadaşları yaptıkları kesitsel çalışmalarında, bipolar bozukluk tanılı olgularda geçirilmiş dönem sayısını ortalama 2.55 ± 2.79 olarak bildirmişlerdir (391). Başka bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 32.32 ± 10.7 ve geçirdikleri toplam dönem sayısı ortalaması 3.9 ± 2.2 olarak bildirilmiştir (376). Çalışmamızdaki toplam dönem sayısının fazla olması örneklem grubunun ortalama yaş sınırının daha yüksek olması dolayısıyla daha uzun hastalık süresi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Sağlık hizmetlerinde sevk zinciri hastalığın tedavisinin zorlaştığı ve daha şiddetli olduğu durumda üst basamaklara yönlendirilmesini kapsamaktadır. BB'de daha şiddetli hastalık ile ilişkili olan toplam dönem sayısının çalışmamızda daha fazla olmasının başka bir sebebi, çalışmamızın 3. Basamak bir sağlık kuruluşunda takip edilen hasta örneklemini içermesi olabilir. Çalışmamızda mani dönemi sayısı ortalaması 2.5 ± 2.53 , depresyon dönemi ortalama sayısı 2.73 ± 2.76 , karma dönem ortalama sayısı 0.23 ± 0.86 , hipomani dönemi ortalama sayısı 0.88 ± 0.94 olarak bulunmuştur. BB'yi kesitsel olarak değerlendiren bir çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde mani dönemi sayısı (2.4 ± 1.4), karma dönem sayısı (0.16 ± 0.5) ve hipomani sayısı (0.3 ± 0.6) bildirilmiştir (376). Yine çalışmamızın bulgularına benzer şekilde 7 coğrafi bölgeden 584 BB tanılı hastanın sosyodemografik ve klinik özelliklerinin araştırıldığı çalışmada depresyon dönem sayısı (2.3 ± 1.8) ve mani dönem sayısı (3.4 ± 2.9) çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde rapor edilmiştir. Aynı çalışmada karma dönem sayısı 2.4 ± 2.7 hipomani 2.6 ± 2.0 olarak bildirilmiştir (377). Çalışmamızdaki karma dönem ve hipomani dönem sayısının daha az olması örneklem grubunun sayısının daha az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Öte yandan karma dönemleri belirlemede klinik sınırlamaların yetersiz kalması tanı koymayı zorlaştırabilmektedir. Bu durum olduğundan daha az karma dönem tanısı konulmasına neden olmuş olabilir. Hipomani dönemi hastalar ve bazen de yakınları tarafından benimsenen bir dönem olması sebebi ile hastaların daha az doktora başvurmalarına neden olabilir. Bu durum yine olduğundan daha az hipomani dönemi tespit edilmesine neden olmuş olabilir.

Psikotik belirti varlığı ve mevsimsel özellik BB'de klinik gidiş belirleyicileri arasındadır (2). Psikoz, bipolar bozuklukta da özellikle yaygın bir fenotiptir. BB tanısı konan tüm bireylerin yarısından fazlası, yaşamları boyunca psikotik duygudurum dönemi geçirmektedir (395). Bipolar bozuklukta psikotik bulgu %50

civarlarında bulunduğu bildirilmiştir (396,397). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer oranlar bulunmuştur (398). Akkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psikotik özellik gösteren hastaların oranı %43,3 olarak bildirilmiştir. Turhan'ın tez çalışmasında hastaların %80'inde psikotik özelliklerin olduğu dönemlerin olduğu bildirilmiştir (376). Çalışmamızda herhangi bir dönemde psikotik belirtisi olan hastaların oranı %67,5 (n=27) olarak tespit edilmiştir. Çalışmalardaki farklı metodoloji ve örneklem büyüklüğünden kaynaklanan oranlar farklı olsa da elde edilen bulgular BB tanılı hastaların ortalamalara %50'sinde duygudurum dönemlerinde psikotik belirti varlığına işaret etmektedir bu açıdan bakıldığında çalışmamız önceki çalışmalar ile uyumlu değerlendirilmiştir.

Mevsimselliğin BB'li hastaların %20 ila %25'ini etkileyebildiği ve BB tip II ve depresyon dönemi olan hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir (231,399,400). Mevsimsellik ve güneş ışığına maruziyetin bipolar hastalarda duygudurum dönemlerinin nükslerinin başlamasında rol oynadığı ve bipolar bozukluğun çekirdek semptomu olduğu ifade edilmiştir (137). 105 BB tanılı hastanın kesitsel çalışmasında araştırmacılar, mevsimselliği de içeren birçok klinik özelliği değerlendirmiştir. BB tip II tanılı hastalarının mevsimselliği %63.6 oranında ve BB tip I hastalarında %41.4 oranında gösterdiği bildirilmiştir (401). BB tip I ve II arasında mevsimsellik açısından farkın gösterilmediği çalışmalar da mevcuttur (402). Turhan'ın tez çalışmasında mevsimsel özellik gösteren hastaların oranı %42 olarak bildirilmiştir (376). Çalışmamızda 34 BB tip I,6 BB tip II hastası vardı. DSM tanı kriterlerine göre mevsimsel özellik gösteren 10 (%25) hasta vardı. Bütün hastaların tanısı BB tip I'di. Çalışmamızdaki bu farklılık BB örnekleminde tip II tanılı hastaların sayısının tip I'e kıyasla daha az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. BB tip II tanılı hastalara tanı koymadaki klinik zorlukla ilişkili olarak da çalışma örnekleminizde tip II tip I'e göre sayıca daha az kalmış olabilir. Ayrıca BB tip II'de hipomani dönemlerinin hastalar tarafından benimsenmesi, o dönemlerin sayılarının netliği ve hangi dönemlerde olduğu ile ilgili eksik değerlendirmeye yol açmış olabilir. Bu durum BB tip II'de daha az mevsimsel özellik tespit etmiş olmamızla ilişkili olabilir.

Bilici ve arkadaşlarının 2014'te 12 aylık dönemde 1001 BB tanılı hastayı içeren çalışmasında depresyon, mani, karma ve ötimi olmak üzere her dönemde, ilk üç sırada yer alan ve en sık kullanılan ilaçlar, lityum, sodyum valproat ve ketiapin

olduğu bildirilmiştir (403). Çalışmamızda BB'nin akut dönemleri dışında da sürdürüm tedavisinde ilk seçenek olan (404) ve Türkiye'de de en sık reçete edilen (403) duygudurum düzenleyici lityum %70 (n=28) oranla en fazla kullanılan, ikinci sırada kullanılan ise %35 (n=14) sodyum valproat olarak tespit edilmiştir. Haloperidol kullanan 1 hasta (%2,5) dışında diğer tüm hastalar ikinci kuşak antipsikotik tedavi alıyordu. İkinci kuşak antipsikotiklerden de en fazla kullanılan ketiapindi. 14 hasta (%35) ketiapin kullanıyordu. Bu açıdan çalışmamızın dizin ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Antipsikotiklerin ötimi döneminde %41 olguda kullanılmaya devam ettiği bildirilmiştir (403). Akkaya ve arkadaşlarının yaptığı, Türkiye'nin 7 bölgesindeki 53 merkezden 584 BB tanılı hastayı dahil ettikleri çalışmalarında hastaların %69,1'inde antipsikotik kullanımı olduğu saptanmıştır (377). Aynı çalışmada şimdiki tedavisinde en yüksek antipsikotik kullanımının %44'lük oranla Karadeniz bölgesindeki bipolar hastalarda olduğu, yine bu bölgelerdeki tedavi geçmişlerine bakıldığında %77,8 oranında tipik, %57,8 oranında atipik antipsikotik kullanımının olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların %82,5'i (n=33) antipsikotik tedavi aldığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların %67,5'inde psikotik özelliklerin olduğu duygudurum dönemlerinin olması hastaların daha yüksek oranda antipsikotik kullanımına ihtiyaç duyabileceğini düşündürmektedir Daha önce yapılan çalışmalara yüksek antipsikotik kullanımı olduğu gösterilen bir bölgede bulunmamız da çalışmamızdaki yüksek antipsikotik kullanımı ile ilişkili olabilir. Hastalığın etyolojisindeki çevresel ve genetik faktörler, kliniğimizin de içinde olduğu bu coğrafi bölgede daha yüksek psikotik özellik ve antipsikotik kullanımı ile ilişkili olabilir.

Bilindiği üzere bipolar bozuklukta depresyon dönemi de olsa antidepresan kullanımının, döngü hızlanması ve manik kaymaya yol açma gibi riskleri bulunmaktadır. Ancak öyle bir hasta alt grubu bulunmaktadır ki depresyon dönemi dışında da antidepresan kullanımına ihtiyaç duymaktadır (405). Bilici ve arkadaşları tümüyle seçici seratonin geri alım inhibitöründe oluşan antidepresan kullanımı olguların %3,5'ini oluşturduğunu bildirmiştir (403). Yine Türkiye'de yapılan geniş örneklemler başka çalışmada ise hastaların %2,2'sinin antidepresan kullandığı bildirilmiştir (377). Çalışmamızdaki hastaların %22,5'inin (n=9) antidepresan tedavi aldığı tespit edildi. Antidepresanların hepsi SSRI grubunda bulunan ilaçlardan

oluşuyordu. Çalışmamızdaki nispeten yüksek antidepresan kullanımı örneklemin küçük olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamızın katılımcılarının 3.basamak sağlık kuruluşunda takip edilen hastalardan oluşuyordu ve bu hastaların bazıları sağaltımlarında zorluk yaşanması sebebi ile 2. Basamak sağlık kuruluşlarından sevk edilmişti. Bu durum da çalışmamızdaki antidepresan kullanım oranının yüksek olmasına neden olmuş olabilir.

Bilici ve arkadaşlarının yaptığı geniş örneklemlili çalışmada iki ya da daha fazla ilaç kullanan hastaların oranı (%89,5) olarak bildirilmiştir (403). Çalışmamız bu açıdan değerlendirildiğinde hastaların %80'i (n=32) DDD ve antipsikotik tedavisini birlikte kullanıyorlardı. Hastaların %22,5'i (n=9) iki ve ya daha fazla DDD tedavi kullanıyordu. Çalışmamızın bulguları incelendiğinde dahil edilen hastaların %80' inden fazlasında çoklu ilaç kullanımı mevcuttu. Bu açıdan ilgili dizin ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Bipolar bozukluk, hem klinik hem de toplum örneklerinde diğer psikiyatrik bozukluklarla yüksek derecede birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (406, 407). BB'de yaşam boyu psikiyatrik komorbidite oranları %50 ile %70 arasında değişmektedir (408). Türkiye'de yapılan çalışmalarda Birinci ekseninde herhangi bir eştanı için bu oranlar %12 ile %46 arasında değiştiği görülmüştür (377,391,393,409,410). Seçilen örneklem büyüklüğü ve metodolojik farklıklar çalışmalardaki ek psikiyatrik hastalık oranlarının farklı çıkmasına neden olmaktadır. Akkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Karadeniz bölgesinde ek psikiyatrik hastalık görülme oranı diğer 6 bölgeden daha düşük oranla %4,4 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ek psikiyatrik tanı oranı %15 olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki düşük ek psikiyatrik tanı oranı örneklemin küçük olmasından ve bulunduğu konumdan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar, BB'li bireylerin% 46-75'inin yaşam boyu en az bir anksiyete bozukluğu teşhisi olduğunu tahmin etmektedir (40,411,412). Bipolar bozukluğa eşlik eden psikiyatrik hastalıkların araştırıldığı bir çalışmada en sık eşlik eden hastalığın anksiyete bozukluğu olduğu bildirilmiştir (413). Çalışmamızdaki anksiyete bozukluğu olan hastaların oranı %10 olarak saptandı ve yaygın anksiyete bozukluğu %5 oranla en sık görülen anksiyete bozukluğu olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız komorbid anksiyete bozukluklarının BB'de %7-%32 oranında görüldüğünü vurgulayan çalışmalar ile uyumludur (411). BB hastalarında

OKB ek tanısı sıklığının %7 ile %39 arasında değiştiği ve yaşam boyu OKB ek tanısı sıklığının ortalama olarak en az %10 oranında olduğu saptanmıştır (411,414,415). Çalışmamızda OKB görülme oranı %7,5 olarak tespit edilmiştir. Bu açıdan ilgili literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, bipolar hastalar kardiyovasküler hastalık, tip 2 diabetes mellitus ve diğer endokrin bozukluklardan daha fazla eğilime sahiptir (416,417). Bipolar bozukluğu olan bazı hastalarda görülen endokrin ve kardiyovasküler durumlar bipolar bozukluğun kendinden ya da sağaltımından kaynaklanabilmektedir (418). Tıbbi komorbidite %2.7-70 arasında değişmektedir (419). Çalışmamızda ek tıbbi hastalık görülme oranı %35 (n=14) tespit edilmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde ilgili literatür ile uyumlu gözükmektedir. Lityum kullanmayan hastalarda ko-morbid hipotiroidizm prevalansı %9 olarak bulunmuştur ve lityumla uzun süreli tedavi gören hastalarda aşikar hipotiroidizm oranları %0'dan %47'ye (ortalama %10) kadar değiştiği bildirilmiştir (420,421). Çalışmamızda hastaların %17,5'inde hipotiroidi saptandı ve hastaların hepsinde hipotiroidi lityum kullanımından sonra ortaya çıkmıştı ve lityum kullanımı ile ilişkili olarak değerlendirildi. Çalışmamızın bulguları önceki çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirildi. BB'de hipertansiyon için yaşam boyu eştanı prevalansı %34 olarak bulunmuştur (177). Bipolar bozuklukta diyabetes mellitus yaygınlığı genel toplumda olduğundan üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (422). Metabolik sendrom ve glukoz anormallikleri bipolar bozukluk tanısı alan olgular arasında %18 ile 30 arasında görülmektedir (423). Çalışmamızda hipertansiyon %12,5 ve diyabetes mellitus %10 ile ilgili literatüre göre daha düşük oranında saptanmıştır. Hastalara diyabet tanısı BB başlangıcından sonra ortaya çıkmıştı ve diyabet tanılarının hastalık ve kullanmış oldukları tedavi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Hindistan'da yapılan BB'de komorbid durumları araştıran bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde HT sıklığı %17,5, DM %10,8 olarak bildirilmiştir (419).

BB %60-80 oranında karmaşık ve çok faktörlü kalıtımın en fazla etkili olduğu psikiyatrik bozukluklardan biridir (424). Aile öyküsünün hastalığın orta çıkma riskini tek başına 4-8 kat arttırabilen bağımsız bir değişken olduğunu düşünülmektedir (59). Akkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık görülme oranı genelde %50.8 olarak bildirilmiştir

ve BB birinci derece akrabalarda en sık görülen (%27,2) psikiyatrik hastalık olmuştur (377). Turhan'ın tez çalışmasında ailede psikiyatrik hastalık öyküsü %68 olarak bildirilmiştir (376). Çalışmamızda ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanların oranı daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde %52,5 (n=21) olarak tespit edilmiştir ve BB olan %30 oranla en fazla görülen psikiyatrik hastalık olduğu bulunmuştur.

Uluslararası Bipolar Bozukluklar Derneği (ISBD) intihar görev grubu tarafından yayınlanan birleştirilmiş analizde, BB'li hastalar arasındaki intihar ölüm oranının yüz binde 164 olduğu bildirilmiştir. Bipolar bozukluğu olan kişiler tüm intihar ölümlerinin% 3.4-14'ünü oluşturmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar bipolar bozukluğu olan kişilerin %23-26'sının intihar girişiminde bulunduğunu göstermektedir (163). Çalışmamızda yayınlanan rapora benzer şekilde hastaların %27,5'inde intihar girişimi mevcuttu ve ortalama intihar sayısı 0.62 ± 1.46 olarak tespit edilmişti.

5.3. Uyku Özellikleri

Çalışmamızda ötimi döneminde bulunan BB tanılı hastaların uyku özellikleri hem objektif bir yöntem olan aktigrafi hem de subjektif yöntem olan uyku ile ilgili ölçekler ve uyku günlüğü ile sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

BB tanılı hastaların mani, hipomani ve depresyon dönemlerinde olduğu gibi ötimik dönemlerinde de, sağlıklı kontrollere göre uyku sorunlarının devam ettiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (3,18,184). Ötimi dönemindeki BB tanılı hastalarda yaşanan uyku-uyanıklık sorunları ile ilgili tahmini sıklık %15 ile %100 arasında değişmektedir (199). Gece sık uyanma, uyku kalitesinde düşme, toplam uyku süresinde azalma ya da artma, gündüz aşırı uykululuk bipolar hastaların sıklıkla bildirdiği yakınmalar arasında gelmektedir (187).

Hipersomnia uzamış gece uykusu, sabah uyanma güçlüğü ve gündüz aşırı uykululuk ile karakterizedir (187,188). Hipersomni duygudurum bozukluklarında sık görülür ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Psikiyatrik bozukluklardan en sık BB ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir (425-428). Hipersomnia, majör depresif bozukluğu olan bireylerin yaklaşık %30'unda bulunur (428). Hipersomnia daha uzun, daha şiddetli ve daha tedaviye dirençli depresyonlarla ilişkili olduğu

bildirilmiştir (429). Depresyon dönemlerinin dışında bile, ötimik BB tanılı bireylerin kabaca %25'inde hipersomnia görüldüğü bildirilmiştir (430).

Çalışmamızda hem objektif hem de subjektif yöntemlerle değerlendirilen uyku özelliklerine göre BB tanılı hastaların toplam uyku süresinin, yatakta geçirdikleri sürenin ve gündüz uykululuğunun arttığı bulunmuştur.

Çalışmamızda aktigrafi ile değerlendirilen yatakta geçirilen süre ve toplam uyku süresi, uyku günlüğü ile değerlendirilen yatakta geçirilen süre BB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Aktigrafi ile değerlendirilen yatakta geçirilen sürenin ortalaması $09,10 \pm 2,13$ saat olarak ve toplam uyku süresi ise $7,49 \pm 2,10$ saat olarak saptanmıştır. Çalışmamıza katılan BB tanılı hastaların %25'inde (n=10) aktigrafi ile değerlendirilen toplam uyku süresi 9 saat ve üzerinde tespit edilmiştir. BB'de aktigrafi ile yapılan çalışmaların sonucu farklılık göstermektedir. Geoffroy ve arkadaşları, 26 ötimik BB tanılı hasta ve 29 sağlıklı kontrolün uyku özelliklerini karşılaştıran çalışmalarında; aktigrafi ile 21 günlük kayıt sonucunda BB tanılı hastaların toplam uyku sürelerinin sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğunu bildirmiştir (258). BB tanılı hastalar, sağlıklı kontroller ve yüksek riskli kişiler arasında uyku özelliklerini karşılaştıran bir çalışmada, aktigrafi ile 6 günlük değerlendirme neticesinde ötimik dönemde olan BB tanılı hastaların sağlıklı kontrol ve yüksek riskli kişilere göre yatakta geçirdikleri sürenin daha fazla olduğu bildirilmiştir (431). Bradley ve arkadaşlarının yaptıkları 46 BB tanılı hasta ve 42 sağlıklı kontrolün uyku özelliklerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise ortalama 21 günlük aktigrafi kaydı sonucunda hastaların sağlıklı kontrollere göre yatakta daha fazla zaman geçirdikleri ve toplam uyku sürelerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (432) Harvey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktigrafi ile değerlendirilen toplam uyku süresinin ötimik dönemde olan BB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha uzun olarak bildirilmiştir (8). 2017 yılında bipolar bozuklukta aktigrafik özellikleri değerlendiren meta-analize toplam 13 vaka kontrol çalışması ve 821 katılımcı dahil edilmiş ve meta-analizin sonucunda BB tanılı hastaların sağlıklı kontrollere göre toplam uyku süresinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (11). BB'de sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında toplam uyku süresi ve yatakta geçirilen süre açısından farklılık göstermeyen çalışmalar olsa da (433,434) yukarıda bahsedildiği üzere önemli bir literatür çalışmamıza benzer

şekilde BB'de toplam uyku süresinin ve yatakta geçirilen zamanının arttığını bildirmektedir.

Verkooijen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya 107 bipolar bozukluk tip I, 74 etkilenmemiş kardeş ve 80 kontrol dahil edilmiştir. Hastaların hiç birisinin duygudurum döneminde olmadığı ifade edilse de öz bildirim ölçeklerine göre hafif depresif semptomlar için 17 hasta eşiğinin üzerinde puan aldığı, ek olarak, 4 hastada mani veya hipomani bir durumun göstergesi olan öz bildirim ölçek puanı olduğu bildirilmiştir. Çalışmaya alındığı sırada 3 hastanın herhangi bir psikotropik tedavi kullanmadığı, kalan hastalar 2 ila 5 tip ilaç kullandığı (ortanca = 2), 58 hastanın lityum, 36 hastanın diğer duygudurum düzenleyicileri, 22 hastanın anti-depresan, 35 hastanın antipsikotik (atipik = 29, tipik = 6) ve 29 hastanın benzodiazepin kullandığı bildirilmiştir. Geçirdikleri ortalama toplam dönem sayısı 15.5 olarak ve aktigrafi ile değerlendirme süresi 14 gün olarak bildirilmiştir (433). Bu çalışmanın çalışmamızdan farklılıkları; daha büyük örneklem büyüklüğü, daha uzun aktigrafi kayıt süresi, hastaların ortalama yaşları bu çalışmada daha fazla, geçirdikleri dönem sayısı daha fazla olması, ötimi dönemi öz bildirim ölçekleri ile değerlendirilmesi ve hastaların bazılarının ötimik dönemde olmamasıdır. Subsendromal olsa da depresyonda uyku süresinin artması, hipomani ve manide uyku süresinin azalması böyle karma bir grupta farklılık çıkmamasına neden olmuş olabilir. Hastaların kullandıkları farklı tedaviler çalışmamızdan farklı sonuçlar çıkmasına neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda BB tip II tanılı hastaların olmadığı ve bu çalışmada sadece BB tip I hastaları dahil edilmiş olması yine farklı bir sonuca neden olmuş olabilir.

St amand ve arkadaşlarının çalışmalarında 14 BB hastası, 13 insomniası olan hasta ve 13 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Aktigrafi değerlendirme süresi 14 gün olarak bildirilmiştir. Sadece üç katılımcı lityum aldığı, yedi hastanın antikonvülsan duygudurum düzenleyici tedavi kullandığı, üçünün ise lityum ve antikonvülsan tedavilerin bir kombinasyonunu kullandığı bildirilmiştir. Ek olarak, hastaların yarısından fazlası bir antipsikotik kullandığı ve dokuz katılımcıdan en az bir antidepresan kullandığı bildirilmiştir. Son olarak, altı katılımcının uyku veya kaygısını kontrol etmek için benzodiazepinler veya başka hipnotikler kullandığı ifade edilmiştir (434). Bu çalışmada HDDÖ puanı ortalaması ve YMDÖ puanı ortalaması

çalışmamıza göre daha fazla ancak yine de ötimi kriterleri ile uyumluydu. Bu çalışmada örneklem sayısı daha az, aktigrafi ile değerlendirme süresi daha fazla, tedavi kombinasyonları farklıydı. Sonuç olarak bu çalışmaların sonuçlarının çalışmamızla farklılık göstermesinin nedeni aktigrafi ile değerlendirme süresi, örneklem büyüklükleri, çalışmalarda farklı ötimi kriterleri ve çalışmaların sadece ötimi dönemindeki kişilerden oluşmaması, farklı tedavi kombinasyonları ile ilişkili olabilir.

Çalışmamıza toplam uyku süresi subjektif yöntem olan PUKİ ile değerlendirildi. PUKİ alt ölçeklerinden 3. bileşeni uyku süresini değerlendirmektedir. Uyku süresi arttıkça PUKİ'nin 3. bileşen puanı azalmaktadır. Çalışmamızda PUKİ 3. bileşen puanı hasta grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ve bu durum hastaların toplam uyku sürelerinin daha fazla olması ile ilişkilidir. Rocha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PUKİ bileşen 3 ile değerlendirilen toplam uyku süresinde çalışmaya katılan BB tanılı hastaların %45,7'sinin 7 saatten daha fazla uyuduğu bildirilmiştir (203). Çalışmamızda PUKİ'ye göre hastaların %52,5'inin 7 saat üzerinde uyuduğu tespit edilmiştir.

Aşırı gündüz uyku hali, istemli çabalara rağmen gün içinde uykuya dalma eğilimi olarak tanımlanmaktadır (435). Çalışmamızda gündüz uykululuğu EUÖ ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda BB tanılı hastaların EUÖ puanları sağlık kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir ve hastaların %70'inde gün içi uykululuğun arttığı tespit edilmiştir. Walz ve arkadaşlarının ötimik dönemde BB tanılı hastalar ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırarak yaptıkları çalışmada gündüz uykululuğu EUÖ ile değerlendirilmiştir ve çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde BB tanılı hastaların sağlıklı kontrollere göre daha fazla gündüz uykuluğu yaşadığını bildirmişlerdir (436). Yine BB, sağlıklı kontrol ve primer insomniası olan kişilerin uyku özelliklerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, BB'si olan kişilerde sağlıklı kontrollere göre gün içi uykululuğunun arttığı gösterilmiştir (434). Keskin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çalışmaya alınan hastaların yarısının gündüz uyduğunu, %21.1'inin gündüz uykulu hissettiğini, hastaların %17.5'inin EUÖ'ne göre gündüz aşırı uykululuğunun olduğu belirlenmiştir (437). BB tanılı hastalar tarafından bildirilen gündüz uykululuk düzeyinin yüksek olmasının kullandıkları ilaçlarının ikincil etkilerinin olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (438).

Çalışmamızda EUÖ ile değerlendirilen gündüz uykululuk düzeyinin daha yüksek oranda bulunması hastaların kullanmış olduğu tedaviler ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda hastaların %80'inden fazlası atipik antipsikotik tedavi alıyordu. Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmı ketiapin, risperidon ve olanzapin gibi sedasyon etkileri belirgin olan atipik antipsikotikleri kullanıyordu. Aripiprazol gibi sedasyonla en az ilişkilendirilen antipsikotik alan sadece 1 hasta (%2,5) vardı. Bu açıdan değerlendirildiğinde hastaların mevcut tedavisi daha fazla gündüz uykululuğuna neden olmuş olabilir.

PUKİ bileşen 7 alt ölçeği gündüz işlev bozukluğunu değerlendirmektedir. Çalışmamızda PUKİ ile değerlendirilen gündüz işlev bozukluğu BB tanılı hastalarda daha fazla olarak tespit edilmiştir. Bu açıdan ötimik BB tanılı hastalar ve sağlıklı kontrolleri karşılaştıran çalışmalarda BB'de daha fazla gündüz işlev bozukluğu tespit eden çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (8,203).

Çalışmamızda hem objektif hem de subjektif yöntemlerle değerlendirilen uyku özelliklerine göre BB tanılı hastaların toplam uyku süresinin, yatakta geçirdikleri sürenin ve gündüz uykululuğunun arttığı bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda BB'de hipersomninin sık görülen bir uyku bozukluğu olduğunu gösteren çalışmalar ile benzer yönde bulgular elde edilmiştir (188,425-428,430,439).

Uyku etkinliği, toplam uyku saatinin yatakta geçirilen süreye bölünmesi ile elde edilen uyku parametresidir. Çalışmamızda aktigrafi ile değerlendirilen uyku etkinliği BB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. PUKİ (bileşen 4) ile değerlendirilen alışılmış uyku etkinliği de hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Ötimik dönemde bulunan BB tanılı hastalarla sağlıklı kontrollerin uyku özelliklerini karşılaştıran bir çalışmada hastaların hem PUKİ hem de aktigrafi ile değerlendirilen uyku etkinlikleri çalışmamıza benzer şekilde daha düşük bulunmuştur (258). Harvey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece PUKİ ile değerlendirilen uyku etkinliği ötimik BB'li hastalarda daha düşük bulunmuştur aktigrafi ile herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (8). Bipolar bozuklukta aktigrafi kullanarak uyku özelliklerini karşılaştıran çalışmaların iki meta-analizde BB tanılı hastaların uyku etkinliklerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (11,184). Uyku etkinliği açısından çalışmamız ilgili literatür ile uyumlu sonuçlar elde etmiştir.

İnsomnia uyku uyumak için elverişli bir ortam olmasında rağmen uykuyu başlatmakta ve sürdürmekle güçlkle karakterizedir (2). Steinan ve arkadaşları 226'sının ötimik dönemde olduğu 563 BB tanılı hastanın kesitsel değerlendirmesinde hastaların %40'ından daha fazlasının insomnia tanı kriterlerini karşıladığını bildirmiştir (439). Ötimik bipolar 20 hastanın alındığı, insomnia tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, uyku günlüğü ve aktigrafiye göre, bipolar hastaların %70'inin klinik olarak anlamlı uyku bozukluğu gösterdiği, %55'inin insomnia tanı ölçütlerini karşıladığı bildirilmiştir (8).

Uyku latansı, uyumak için yatağa yatılması ile uykunun başlaması arasında geçen süredir. Çalışmamızda uyku latansı hem aktigrafi hem de PUKİ (bileşen 2) ile değerlendirilmiştir. Hem objektif hem de subjektif yöntemlerle değerlendirilen uyku latansı süresi BB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha fazla olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların %10'unda aktigrafiye göre uykuya dalma süresi 30 dakikadan daha uzun tespit edilmiştir. Geoffroy ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında ötimik dönemde olan BB tanılı hastaların sağlıklı kontrollerine göre aktigrafi ile değerlendirilen uyku latansı süresi çalışmamıza benzer şekilde daha fazla bulunmuştur, aynı çalışmada bu farklılık PUKİ ile desteklenmemiştir (258). Başka bir çalışmada ise 6 günlük aktigrafik değerlendirme sonucunda ötimik dönemde BB tanılı hastaların uyku latansının sağlıklı kontrollerine göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (431). Harvey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, primer insomnia ve BB tanılı katılımcıların iyi uyuyan katılımcılara göre PUKİ ile değerlendirilen uyku latansının daha fazla olduğu bildirilmesine rağmen aktigrafik değerlendirmede gruplar arasında fark bulunamamıştır (8). Rocha ve arkadaşlarının yaptığı 94 BB tip I, 11 BB tip II tanılı hasta ve 104 sağlıklı kontrol dahil ettikleri çalışmada PUKİ ile yapılan değerlendirmelerde uyku latansının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bildirilmiştir ve uyku latansı BB grubunda daha yüksek bulunmuştur (203). Geoffrey ve arkadaşlarının yaptıkları 202 BB'li hasta ve 212 sağlıklı kontrolü içeren metaanalizde remisyonda BB olgularının aktigrafi ile değerlendirilen uyku latansının daha uzun olduğu bildirilmiştir (184). Yakın tarihli başka bir meta-analiz çalışmasında BB tanılı hastaların sağlıklı kontrollerine göre aktigrafi ile belirlenen uykuya dalma sürelerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (11). Çalışmamızda aktigrafi ve PUKİ ile değerlendirilen uyku latansı

süresinin BB tanılı hastalarda daha uzun olduğu bulunmuştur ve çalışmanın sonuçları BB’de uyku latansının arttığını gösteren geniş bir literatür ile desteklenmektedir.

Uyku başlangıcından sonra uyanma süresi (WASO) çalışmamızda sadece aktigrafi ile değerlendirildi. Katılımcıların büyük bir kısmının uyku günlüklerinde gece uyandıkları saat dilimini tam olarak belirtmemeleri sebebi ile WASO süreleri hesaplanamadı. Çalışmamızda aktigrafi ile değerlendirilen WASO süresi BB tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrollere göre daha uzundu ancak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bipolar bozuklukta aktigrafi ile yapılan çalışmalar WASO süresi açısından farklılık göstermektedir. Verkoijen ve arkadaşlarının BB tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin uyku özelliklerini aktigrafi kullanarak karşılaştırdıkları çalışmalarında BB tanılı hastaların WASO dahil hiçbir uyku parametresinde farklılık göstermediği bildirilmiştir (433). Başka bir çalışmada ise 21 günlük aktigrafi kaydı sonucunda BB tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında WASO süreleri açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (258). Kaplan ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada aktigrafi ve uyku günlüğü ile ölçülen WASO süresinde BB tanılı hastalar, sağlıklı kontrollere göre farklılık göstermemiştir (9). Gershon ve arkadaşları uyku özellikleri ve affekt arasındaki ilişkiyi incelemek için 8 haftalık aktigrafik değerlendirme yaptıkları çalışmalarında farklılık BB tanılı hastaların ve sağlıklı kontrollerin WASO süreleri açısından anlamlı fark göstermediği bildirmiştir (257). Bununla birlikte BB tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında farklılık gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ötimik dönemde olan BB tanılı hastaların WASO sürelerinin sağlıklı kontrollere göre daha uzun olduğu bildirilmiştir (11,184,200). Yapılan çalışmaların sonuçlarındaki bu farklılık; örneklem büyüklüğü ve özelliklerindeki farklılıklar, aktigrafi kayıt sürelerindeki farklılıklar gibi metodolojik farklılıklarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün diğer çalışmalara göre nispeten daha az olması ve aktigrafi kayıt süresinin daha kısa olması WASO süresinde BB grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark çıkmamasına neden olmuş olabilir.

Uyanma sayısı katılımcının uyku başlangıcı ile son uyanış arasında kaç kez uyandığını gösterir. Çalışmamızda aktigrafi ile değerlendirilen uyanma sayıları açısından BB ve sağlıklı kontrol arasında farklılık tespit edilmemiştir. Gershon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 8 haftalık aktigrafik çalışmada uyanma sayıları

açısından çalışmamıza benzer şekilde BB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (257). Kaplan ve arkadaşların polisomnografi, aktigrafi ve uyku günlükleri arasındaki korelasyon değerlendirilmiş BB tanılı hastaların aktigrafi ve polisomnografi ile uyku parametresi değerlendirmeleri arasında yüksek korelasyonla birlikte uyanma sayısı açısından iki gece arasında iki grup arasında farklılık tespit edilmemiştir (9).

Çalışmamızda hastaların insomnia belirtileri Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ) ile de değerlendirilmiştir. Hastaların UŞİ puanı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde ötimik BB tanılı hastaların UŞİ puanlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (257,434).

Çalışmamızda BB tanılı hastaların uyku latansı süresinin sağlıklı kontrollere göre daha uzun olmakla birlikte ortalaması 12,10 (0,6-73,8) dakika olarak tespit edilmiştir ve sadece 4 hastada (%10) uykuya dalma süresi 30 dakikadan daha uzun bulunmuştur. Çalışmamızda aktigrafi ile değerlendirilen WASO süresi, gece uyanma sayısı, uyku günlüğü ile değerlendirilen gece uyanan kişi sayısı açısından BB'de sağlıklı kontrollere göre farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızda aktigrafi verilerine göre hastaların %17,5'inde (n=7) 6 saat atında toplam uyku süresi olduğu tespit edilmiştir. UŞİ puanına göre (≥ 15) klinik insomnia tanısı konulabilecek hastaların oranı %7,5 olarak tespit edilmiştir. Tüm değerlendirmeler neticesinde çalışmamızda insomnia görülme yüzdesi daha önceki çalışmalarda belirtilen %40 ve üzeri oranlara göre daha düşük kaldığı görülmektedir (8,437,439). Örneklem büyüklüğündeki farklılık yapılan değerlendirmede farklı ölçüm araçlarının kullanılması, çalışmamızda önceki çalışmalara oranla insomnianın daha az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Keskin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ötimi döneminde olan BB tanılı hastalarda uyku özelliklerini genel uyku anketi ile değerlendirmiş hastaların %49.1'inin uykuya dalmakta, %42.1'inin uykuyu sürdürmekte güçlük çektiği ve sabah dinlememiş uyandığı, %38.6'sının da sabah erken uyandığı bildirilmiştir (437). Bu çalışmadaki nispeten yüksek oranlara kıyasla çalışmamızda daha düşük olması kullanılan değerlendirme araçlarının farklı olması ile ilişkili olabilir. Bu çalışmadaki nispeten yüksek oranlara kıyasla çalışmamızda daha düşük olması kullanılan değerlendirme araçlarının farklı olması ile ilişkili

olabilir. Çalışmamızda bu çalışmanın aksine insomnia bulguları objektif yöntemlerle de değerlendirilmiştir. Sadece subjektif yöntemlerle değerlendirme; hastaların kesin zaman tahminlerinde yanılmalar olduğu gösterilen BB'de, insomnia oranının olduğunda daha fazla tespit edilmesine neden olmuş olabilir. Çalışmamızda ketiapin de dahil uyku latansını azalttığı gösterilen antipsikotik ilaç kullanımını olan katılımcı sayısı hastalarının %80'inden fazlasını oluşturuyordu. Bu durum çalışmamızda insomnia oranının diğer çalışmalardan daha az çıkmasına katkı sağlamış olabilir.

Steinan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ötimi dönemi dışında mani, depresyon ve karma dönemdeki hastaları da dahil etmişler ve uyku özelliklerini IDS-C (Depresif Belirti invanterinin klinisyen formu) ile değerlendirmişlerdir. Hastaların %40'tan fazlasında insomnia tespit edildiği bildirilmiştir (439). Çalışmamızdaki düşük insomnia oranlarına kıyasla bu çalışmadaki yüksek insomnia oranının, hastalığın akut dönemlerinde olan hastaların dahil edilmesiyle ve bizim çalışmamızda sadece ötimik dönemde olan katılımcıların olması ile ilişkili olabilir. Üstelik çalışmamızda insomnia bulgularının azlığı objektif yöntemlerle de desteklenmiştir. Harvey ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer şekilde hem objektif hem de subjektif yöntemler kullanıldıkları çalışmalarında 20 ötimik BB hastasının %55'inin insomnia tanı kriterini karşıladığını bildirilmiştir (8). Çalışmamızda daha düşük insomnia oranları örneklem büyüklüğündeki farklılıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda PUKİ toplam puanı, öznel uyku kalitesini gösteren bileşen 1, uyku bozukluğunu gösteren bileşen 5 ve ilaç kullanımını gösteren bileşen 6 puanı da sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Hastaların öznel ve genel uyku kalitesi daha düşüktü ve uyku bozukluğu daha fazlaydı. Çalışmamızda hastaların hepsi PUKİ bileşen 5'e göre hepsi en az bir tane uyku problemi yaşamaktaydı. BB ve sağlıklı kontroller arasında PUKİ ile karşılaştırma yapan bir çalışmada; çalışmamıza benzer şekilde ötimi döneminde olan PUKİ bileşen 5 puanı sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur ve uyku bozukluğu saptanan hastaların oranı %94.3 olarak bildirilmiştir (203). Yine aynı çalışmada hastaların %52,4'ü öznel uyku kalitesinin kötü veya çok kötü olduğu bildirilmiştir (203). Çalışmamıza katılan hastalar için bu oran %35 olarak tespit edilmiştir. Bu farklılık çalışmamızdaki daha düşük eğitim düzeyi ve çalışmamızda da etkilendiğini

gösterdiğimiz bilişsel işlevlerdeki bozulma ile ilişkili olabilir. Bu durum hastaların belirtilerini anlama ve ifade etmelerinde kısıtlılık oluşturabilir. Bu durum subjektif bir değerlendirme aracı olan PUKİ ile değerlendirilen daha kötü uyku kalitesinin farklı çalışmalarda farklı oranlarda görülmesine neden olmuş olabilir.

Çalışmamıza katılan hastaların hepsi tedavi altındaydı. Sağlıklı kontrollerin hiçbirisi ilaç kullanmıyordu. Lityum, valproat ve antipsikotiklerin BB'li hastalarda uyku ve sirkadiyen ritimleri düzenlediği gösterilmiştir (440). Ancak çalışmamızda hastaların %80'inden fazlası iki ve daha fazla farklı gruplardan ilaç kullanıyordu. İlaçların uyku üzerine etkisi çalışmamızda değerlendirilmedi. Geoffrey ve arkadaşları, BB tedavisinin uyku ölçümleri üzerine nasıl etkide bulunabileceğini belirlemenin mümkün olamayacağını belirtmiştir (184).

Sirkadyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, endojen sirkadiyen ritim ve çevre arasında yanlış hizalanma ile karakterize olan zaman ayarlama sistemindeki anormalliklerle ilişkilidir. Uykuya başlamada güçlük, gündüz aşırı uyuma ve fonksiyonel veya bilişsel bozulma ile ilişkilidir (441) Sirkadiyen ritimin bipolar bozuklukta sıklıkla bozulduğunu ve hatta hastalığın temel bir özelliği olabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (147,216,219,442). Sirkadiyen ritmin bozulması özellikle akut dönemler sırasında olur, ancak ötimik dönemde ve hem tedavi edilen hem de tedavi edilmeyen hastalarda mevcuttur (219,443).

Çalışmamızda sirkadiyen ritim ve kronotip aktigrafisi, uyku günlüğü ve Sabahçıl-Akşamcıl ölçeği (SAÖ) ile değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda SAÖ'nün kronotipi değerlendiren diğer enstrümanlara göre, mevcut duygudurumun kronotip skoru ile korelasyonunun daha düşük olması nedeniyle duygudurum bozukluklarında kullanım için daha uygun olabileceği bildirilmiştir (443). Çalışmamızda SAÖ ortalama puanı BB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. SAÖ puanına göre hastaların %17,5'u sabah tipinde, %5'i akşam tipinde, %77,5'i ara tipte olarak tespit edildi. Akşam tipinde ve ara tipte olan kişi sayısı kontrol grubuna göre daha fazla, sabah tipinde olan daha az olarak tespit edildi. Remisyondaki bipolar bozukluğu olan kişilerde bu çalışmamızdaki bulgulara bulgulara benzer şekilde akşamcılığın daha yaygın olduğu bildirilmiştir (444 445). BB'de kronotip ve sirkadiyen ritimle ilgili yapılan, 42 çalışma ve 3432 katılımcının dahil edildiği bir meta-analizde BB'de akşamcılığın daha yaygın olduğu bildirilmiştir

(219). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada bipolar bozukluğu olan erişkinlerin yaşları kontrol ettikten sonra şizofreni veya şizoaffektif bozukluğu olan erişkinlerden ve toplumdaki sağlıklı kontrollerden daha yüksek akşamcılık sergiledikleri gösterilmiştir (446).

Gecikmiş uyku-uyanma faz sendromu olan bireyler, sosyal olarak istenen zamanlardan en az 2 saat gecikmeli uyku/uyanma zamanları sergilerler (447). Gecikmiş uyku fazı duygudurumda döngüsel dalgalanmalarla karakterize bir psikiyatrik durum olan BB için olası bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (139,169 448). Çalışmamızda aktigrafi ve uyku günlüğünden elde edilen sonuçlara göre hastalarının yatma ve kalkma zamanı sağlıklı kontrollere göre daha geç olarak tespit edildi. Aktigrafi ile değerlendirilen yatma zamanının 01:30-05:00 ve kalkma zamanının arasında olması 10:00-13:00 olması durumunda faz gecikmesi, yatma zamanının 18:00-21:00 ve kalkma zamanının 02:00-05:00 arasında olması durumunda erken faz olarak kabul edildi. Bu saat aralıkları daha önce yapılan çalışmalarda referans değerlere göre belirlendi (19,196). 5 günlük aktigrafik değerlendirme neticesinde BB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre faz gecikmesi olduğu ve hastaların %12,5'inde (n=5) faz gecikmesi saptandı. Çalışmamızdaki bulgular gecikmiş uyku-uyanma faz sendromu tanısı koymak için yeterli süre kayıt alınmamasına rağmen (441) hastaların sirkadiyen ritimlerinde değişiklikler olduğuna dair kanıtlar sunmuştur. 404 BB tanılı hastanın kesitsel bir çalışmada, çalışmamıza bezer şekilde hastaların yaklaşık %10'unda gecikmiş faz profili olduğu bildirilmiştir (439). Çalışmamızda, BB'de sağlıklı kontrollere göre daha fazla akşam tercihi ve daha fazla uyku başlangıç gecikmesi olduğu yönünde kanıtlar sunan önceki çalışmalar ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (146,449,450). Ehlers ve arkadaşlarının önerdiği sosyal zeitgeber teorisine göre; sosyal ritimdeki bozulmalar biyolojik ritmi etkiler ve duygudurum dönemlerinin ortaya çıkmasına katkıda bulunur (130). Çalışmamıza katılan hastalardaki çalışan kişi sayısı sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşüktü. Hastalardaki bekar medeni hal daha fazlaydı. Bu durumlar hastaların gün içerisinde daha az sosyal etkileşimde bulunmalarına ve sosyal ritimlerinde bozulmalara neden olmuş olabilir ve bu durum biyolojik ritimlerdeki değişimlere katkı sağlıyor olabilir.

Uyku-uyanıklık döngüsü, bireyin ışığa karşı biyolojik tepkisi ile ilgilidir. (451). Duygudurum, davranış ve vejetatif semptomlarda mevsimsel farklılaşmalar olarak tanımlanan mevsimsellik, kişinin ışık ve karanlık döngüsünün mevsimsel değişimlerine karşı biyolojik tepkisi ile de ilgilidir (450). Çalışmamızda DSM tanı kriterlerine göre mevsimsel özellik gösteren 10 (%25) göstermeyen 30 (%75) hasta mevcuttu ve hastaların hepsi BB tip I grubundaydı ve mevsimsel özellik gösterenlerin %60'ı (n=6) kadın cinsiyetteydi. Mevsimsel özellik gösteren grup ile göstermeyen grubun karşılaştırılan aktigrafı, uyku günlüğü ve uyku ölçekleri ile değerlendirilen uyku özellikleri neticesinde iki grup arasında fark saptanmamıştır. Mittal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mevsimsel özellik ve SAÖ puanları arasında korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir (230). Bununla birlikte sirkadiyen ritim ve uykuda bozulma ile mevsimsel özellik arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Mevsimselliğin nörobiyolojik mekanizmalarını değerlendiren bir gözden geçirmede, suprakiazmatik nükleus, fotoperiyodik ve melatonerjik sistemin mevsimselliğin oluşmasında önemli rol oynadığı ifade edilmiştir. Mevsimselliğin; saat genlerindeki hassas noktaların ve biyolojik saat nöroplastisitesinin, ışığa yanıt gibi çevresel faktörlerle etkileşmesinden kaynaklanan karmaşık bir bozukluk olarak düşünülmesi gerektiği ifade edilmiştir ve önemli fenomenolojilerinden birisinin uyku olduğu bildirilmiştir (452). Beak ve arkadaşlarının, ötimik dönemde olan BB hastaları ve sağlıklı kontrolü çalışmalarında mevsimsel özelliklerin akşamcılık ve yatma zamanındaki düzensizlikle ilişkili olduğunu, bu özelliklerin BB tip II ile daha çok ilişkili olduğu bildirilmiştir (450). Çalışmamızda mevsimsel özellik gösteren grupla farklılık saptanmaması örneklem boyutu ile ilişkili olabilir. Öte yandan hastaların aktigrafı ile değerlendirme süresi genel uyku paternleri hakkında değerlendirme yapmak açısından yetersiz kalmış olabilir. Çalışmamızda mevsimsellik kategorik olarak değerlendirilmiştir. Mevsimsel özelliğin sadece kategorik olarak değerlendirilmesi uyku ve sirkadiyen ritimlerle ilişkisini tam olarak belirlenmemesine neden olmuş olabilir. Yakın tarihli bir gözden geçirmede daha şiddetli hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen mevsimsel özelliğin (240) daha iyi anlaşılmasının hastalığın seyrinde olumlu sonuçlar açısından önemli olduğu, aktigrafı ile değerlendirme süresinin daha uzun ve biyolojik faktörlerin de araştırıldığı daha geniş örneklemlili çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (452).

BB'de uyku ve sirkadiyen ritim özelliklerini araştıran çalışmaların çoğunun örneklemini BB tip I ve BB tip II tanılı hastalar oluşturmasına rağmen bu iki alt tipin uyku ve sirkadiyen ritim özelliklerini karşılaştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmamızda 40 BB tanılı hastanın 34' BB tip I, 6'sı BB tip II tanısı mevcuttu. Wood ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BB tip I ve II tanılı hastaların sabah ve akşam sirkadiyen tercihler açısından farklılık göstermediği belirtilmiştir (197). Chung ve arkadaşları BB tip I,II ve Major depresif bozukluk hastalarında sirkadiyen ritim özelliklerini karşılaştırmışlar ve BB tip II'de akşamcılığın tip I'e göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar bu çalışmada, çalışmanın kısıtlılığı olarak BB tip II grubundaki kişi sayısının karşılaştırılan gruplara göre daha az olduğunu bildirmiştir (453). Çalışmamızda alt gruptaki kişi sayıları arasındaki farklılık iki grup arasındaki uyku özelliklerini karşılaştırmaya izin vermemiştir. Öte yandan çalışmamızda bipolaritenin derecesini gösteren bipolarite indeksi puanı BB tip I hastalarında beklenildiği üzere tip II'ye göre daha yüksek olarak bulundu. Çalışmamızda bipolarite indeksi puanı ile uyku özelliklerinin ilişkisi incelendiğinde sadece aktigrafi ile değerlendirilen yatma zamanı ile pozitif korelasyon bulundu. Diğer uyku değerlendirmelerinin hiçbirisinde anlamlı ilişki tespit edilmemesinin; uyku ve sirkadiyen ritimde bozulmanın hastalığın alt grup belirtecinden daha çok çekirdek patofizyolojik mekanizmalarından birisi olması ile ilişkili olabileceği dşnlmştir.

Çalışmamızda daha erken başlangıç yaşı ve daha fazla hastane yatışı olan hastalarda gece uyanma sayısının daha fazla olduğu tespit edildi. Hastalık süresi ve remisyon süresi SA puanı ile pozitif korelasyon gösterdi. Hastalık süresinin ve remisyon süresinin daha uzun olması sabah tipine daha yakın olma ile ilişkili bulundu. Remisyon süresinin uzaması gündüz işlev bozukluğunda azalma ile ilişkiliydi. Remisyon süresinin aktigrafi ile değerlendirilen yatakta geçirilen süre ve toplam uyku süresi ile ilişkili olduğu tespit edildi. Remisyon süresi uzadıkça hastaların toplam uyku süresi ve yatakta geçirdikleri zamanının azaldığı gösterilmiştir. Karma dönem sayısı PUKİ ile değerlendirilen uyku latansı ile karma dönem sayısı arasında ilişki gözlendi. Karma zellikler gösteren dönem sayısının artması uyku latansı süresinin artması ile ilişkiliydi. Psikotik belirti varlığı akşamcıl ve ara tipte olma ile pozitif korelasyon gösterdi. Psikotik belirtisi olan hastaların

uyku sürelerinin daha az olduğu sonucuna ulaşılabilir. Çalışmamızın bulguları uyku ve sirkadiyen ritimle ilişkili bozulmaların BB tanılı hastalarda akut dönemlere göre remisyon döneminde daha az olduğunu, bununla beraber sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde bozulmalar yaşadıklarını destekler niteliktedir. Hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülen erken hastalık başlangıç yaşı, hastaneye yatış sayısı, duygudurum dönemlerinde psikotik belirtisi olanlarda uyku ve sirkadiyen ritimde bozulmanın daha fazla olduğu tespit edilmiştir. BB’de uyku ve sirkadiyen ritimde bozulmanın hastalık şiddeti artması ile pozitif korelasyon gösterdiği ve hastalığın biyolojik bir belirteci olarak düşünülebileceği bildirilmiştir (454). Sylvia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada uyku problemlerinin varlığının, klinik sonuçlarda daha ağır hastalığa neden olabilecek psikoz öyküsü, önceki intihar girişimi sayısı ve antikonvülsan kullanımı ile ilişkili olduğunu bilmiştir (4). Başka bir çalışmada uyku kalitesinin hızlı döngülülük, yüksek nörotizm ile ilişkili olduğunu göstermiştir (183). Daha yüksek VKİ daha şiddetli uykusuzluk ile ilişkili bulunmuştur. BB’de mani ve depresyon dönemlerinde uyku ve sirkadiyen ritimde bozulmaların olduğu ve remisyon döneminde azalmakla birlikte sağlıklı kontrollere göre devam ettiğini gösteren çalışmalar ile uyumlu bulgular elde edilmiştir (5,8,186,189,192,196).

Uyku bozukluğu ve kilo alımı arasındaki bağlantılar genel nüfus içinde iyi belgelenmiş olup, daha kısa uyku süresi ile aşırı kilolu olma riski arasında bir ilişki bildirilmiştir (455). Remisyonda olan BB’li hastalar arasında, akşam kronotipi ve daha yüksek vücut yağ bileşimi yüzdesi arasında bir ilişki önerilmiştir ve daha kısa uyku süresi düşük HDL kolesterol ile ilişkili bulunmuştur (456,457). BB’de uykudaki daha kısa uyku süresinin daha yüksek VKİ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları uykuda bozulma ile kilo arasında ilişki gösteren çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Psikiyatrik hastalıkların etyolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalarda objektif ölçüm yöntemlerinin yaygınlığı artmakta ve ilgili hastalıkla ilgili biyobelirteç varlığı araştırılmaktadır. Bipolar bozukluk da bu konuda en çok çalışma yapılan psikiyatrik hastalıklardan birisidir.

Bipolar bozukluklarda uyku ile ilgili çoğu araştırma, anket veya tek başına uyku günlükleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (6). Bipolar bozukluğu olan hastaların kesin zaman tahmininde eksiklikler olabileceğine dair kanıtlar vardır (7).

Uyku süresi ve uyku gecikmesi gibi uyku özelliklerini objektif bir şekilde ölçen polisomnografi ve aktigrafinin kullanıldığı çalışmalarda objektif ve subjektif yöntemler arasında tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. Hastalar uyku sürelerini daha az uyku gecikmesini daha fazla olarak bildirmiştir (8-10). Bu nedenle uykunun değerlendirilmesinde objektif ölçümler önem kazanmakta ve bu yöntemi kullanan çalışmaların sayısı artmaktadır. BB’de aktigrafinin uyku özelliklerini değerlendirmede objektif bir araç olduğu bildirilmiştir (11).

Çalışmamızda BB tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrollerde aktigrafi ile değerlendirilen uyku özelliklerinin subjektif yöntemlerle ilişkisine bakılmıştır. BB grubunda aktigrafi ve uyku günlüğü ile değerlendirilen kalkma zamanı arasında yüksek korelasyon gözlenirken ($r=.715$), yatma zamanı arasındaki korelasyon oldukça düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sağlıklı kontrollerde ise hem yatma hem de kalkma zamanından orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir ($r=.547$, $r=.530$).

BB grupta ve sağlıklı kontrol grubunda aktigrafi ile değerlendirilen yatakta geçirilen toplam süre ve uyku günlüğünden elde edilen yatakta geçirilen toplam süre arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde korelasyon tespit edildi ($r=.798$, $r=.455$).

BB grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda PUKİ ile değerlendirilen alışılmış uyku etkinliği ile aktigrafide değerlendirilen uyku etkinliği arasındaki korelasyon oldukça düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-.111$, $r=-.027$)

BB grubundan PUKİ ile değerlendirilen uyku latansı ve aktigrafi ile değerlendirilen uyku latansı arasındaki korelasyon oldukça düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=.066$). Kontrol grubunda ise orta düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=.533$).

BB grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda PUKİ ile değerlendirilen uyku süresi ve aktigrafi ile değerlendirilen toplam uyku süresi arasındaki korelasyon oldukça düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-.256$, $r=-.123$).

BB’de objektif ve subjektif yöntemleri karşılaştıran bir çalışmada uyku günlüğünden elde edilen toplam uyku süresi ve 7 günlük aktigrafi değerlendirmesi sonucunda elde edilen toplam uyku süresi arasında orta düzeyde korelasyon tespit edildiği bildirilmiştir (10). Brezilya’da yapılan bir çalışmaya 163 öğretmen dahil edilerek yüksek eğitimi olan kişilerde objektif ve subjektif değerlendirilen uyku

özellikleri arasında karşılaştırma yapılması planlanmış. Kendinden bildirilen toplam uyku süresi, uyku latansı ve uyku etkinliği, aktigrafi ile ölçüldüğünden daha yüksek tespit edildiği bildirilmiştir. Subjektif olarak değerlendirilen yatakta toplam süre ve uyanma zamanı, aktigrafi ile ölçüldüğünden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Uyku günlüğü ile değerlendirilen toplam uyku süresi, yatakta geçirilen zaman, yatma zamanı, uyku başlangıç zamanı ve uyanma zamanı için aktigrafik veriler arasında orta veya yüksek bir korelasyon tespit edilmesine rağmen uyku latansı ve uyku etkinliği arasında düşük korelasyon olduğu bildirilmiştir (458). Kaplan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BB ve sağlıklı kontroller arasında polisomnografi, uyku günlüğü ve aktigrafi ile değerlendirilen uyku parametrelerinde farklılık saptanmazken, uyku günlüğü ve aktigrafi ile değerlendirilen uyku latansı ve gece uyanma sayısını farklılık olduğu bildirildi. Uyku latansının uyku günlüklerinde daha uzun olarak bildirildiği, gece uyanma sayısının daha az bildirildiği belirtilmiştir (9). Harvey ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların uykuya dalmalarının ne kadar sürdüğünü daha fazla tahmin ettikleri ve genel olarak ne kadar uyku uyduklarını ise daha az bildirdiklerini belirtmiştir (8).

Çalışmamızda tüm değerlendirmeler sonucunda hem hasta hem de kontrol grubunda subjektif yöntemlerle değerlendirilen uyku etkinliği, uyku latansı, toplam uyku süresi gibi uyku özellikleri ile objektif değerlendirme yapan aktigrafi sonuçlarının orta-düşük korelasyon gösterdiği, uyku latansı ve uyku süresi gibi uyku özelliklerinde hasta grubunda korelasyon kat sayılarının daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Üstelik çalışmamızda uyku günlüğünde hasta ve kontrol grubunun büyük bir kısmının eksik doldurduğu bilgiler nedeni ile aktigrafide değerlendirilen WASO, toplam uyku süresi gibi parametreler değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda BB ötimik döneminde bulunan hastalarının uyku ve sirkadiyen ritimlerinde bozulmalar olduğu hem objektif hem de subjektif yöntemlerle gösterilmiştir ancak objektif ve subjektif yöntemler arasındaki korelasyon düşük kalmıştır. Bu durum çalışma polüstasyonunun eğitim düzeyinin, orta-yüksek korelasyon gösteren çalışmalara göre daha düşük olması ve küçük örneklem boyutu ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda değerlendirilmese de çalışmaya katılan hastaların uyku ile ilgili fonksiyonel olmayan inançları olabilir ve bu durum

uykularını farklı algılamalarına neden olmuş olabilir. Çalışmamızın sonuçlarını klinik pratikte sadece subjektif yöntemlerle değerlendirme yapmanın hastaların belirtilerinin eksik ya da yanlış değerlendirilmesine yol açabileceği şeklinde yorumlamak mümkündür. Çalışmamızın sonuçları, klinik uygulamalarda aktigrafinin BB’de kullanım için güvenilir bir araç olduğunu bildiren mevcut literatüre katkı sağlamaktadır (8,9,11).

5.4. Bilişsel İşlevler

BB’de bilişsel işlevlerdeki bozulmalar, depresyon ve maninin akut dönemleri sırasında sık görülür. Bununla birlikte, çok sayıda hasta, akut dönemin remisyonundan sonra bile kalıcı bilişsel bozukluklar bildirmektedir (15).

BB’de bilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalarda ötimik dönemde psikomotor hız, dikkat, çalışma belleği, uzun süreli bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma çok sayıda doğrulamıştır (459-464). Bipolar bozukluğu olan ötimideki kişilerin %5,3-57,7’inde bilişsel işlev bozukluğu olduğu bildirilmiştir (259).

Çalışmamızda bilişsel işlevler İz sürme testi-A (İST-A), İz sürme testi-B (İST-B), Stroop Testi, Wiskonsin kart eşleme testi (WKET) ve Rey İşitsel sözel Öğrenme testi (RİSÖT) ile değerlendirilmiştir.

İST-A psikomotor hız ve dikkati, B bölümü ise yürütücü işlevlerden kurulumu değiştirme ve görsel tarama hızı ve görsel uyanıklığı ölçmektedir. Her iki bölümü tamamlama süresinin farkına dayalı B-A süresi ile de hız bileşeninin etkisi ölçülerek yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır (465,468).

Çalışmamızda BB’li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında İST-A, İST-B ve İST-B-A süreleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. BB tanılı hastalar anlamlı olarak kontrol grubunda bulunan katılımcılardan daha uzun sürede testleri tamamlamıştır. Bu sonuçlara göre, BB hastalarında hem psikomotor hız ve dikkat hem de kurulumu değiştirme ve görsel tarama ve görsel uyanıklıkta bozulma olduğu tespit edilmiştir.

BB’de bilişsel işlevleri karşılaştıran birçok çalışmada İST’ nin hem A ve B bölümünü tamamlama süreleri hem de iki süre arasındaki fark kullanılmış ve farklı grup karşılaştırmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde BB’li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılıklar gösteren çalışmalar

olduğu gibi (461,467-470) fark göstermeyen (471-473) ya da İST-A ya da B ‘den sadece birisinde farklılık olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (176,285).

Antila ve arkadaşlarının ötimik dönemde olan 32 BB hastası ve 55 sağlıklı kontrolünün bilişsel işlevlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; çalışmamıza benzer şekilde hem İST-A, İST-B ve İST B-A puanlarının sağlıklı kontrollere daha yüksek olduğu, BB’li hastaların İST ile değerlendirilen psikomotor hız, dikkat, kurulumu değerştirme yürütücü işlevinde bozulmalar olduğu bildirilmiştir (467). Pattanayak ve arkadaşları 20 sağlıklı kontrol ve 30 BB tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada İST-A,İST-B,İST B-A puanlarının sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu, hastaların dikkat, psikomotor hız, yürütücü işlev performanslarının daha kötü olduğunu bildirmiştir (469). Ancín ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 148 BB’li hasta ve 108 sağlıklı kontrol arasında İST performansı açısından anlamlı farklar saptamış ve BB tanılı hastaların sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdiği bildirilmiştir ve aynı çalışmada BB tip I ve II arasında fark saptanmamıştır (461). Erol ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise BB tanılı hastaların (n=50) İST-A, İST-B VE İST B-A sürelerinin sağlıklı kontrollere (n=50) göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (470). Goswami ve arkadaşlarının 37 BB tanılı hasta ve 37 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında İST-A süresi açısından anlamlı farklılık saptanmazken, İST-B süresi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (176). Torvella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BB (n=15) ve sağlıklı kontroller (n=15) arasında İST-A ve İST-B süresi açısından anlamlı fark tespit edilememiştir (472). Torrent ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, İST-A tamamlama süresi ile değerlendirdikleri ile dikkat işlevinde hem BB tip I (n=38), hem BB tip II’nin (n=33) sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdiklerini bildirmişlerdir. Aynı alışmada İST-B ile değerlendirilen çalışma belleği işlevinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hastalarda daha zayıf bir performansa doğru sadece bir eğilim gösterdiği ancak istatistiksel farklılık saptanmadığı belirtilmiştir (285). Hsiao ve arkadaşları BB tip I, BB tip II ve sağlıklı kontrolleri karşılaştıran çalışmalarında üç grup arasında İST-A performansı ile değerlendirilen psikomotor hızda farklılık saptamazken, İST-B ile değerlendirilen yürütücü işlev performansının BB tip I grubunda diğer iki gruba göre daha kötü olduğunu bildirmiştir (287). BB alt gruplarını ve sağlıklı kontrolleri karşılaştıran

diğer bir çalışmada İST-A performansında sadece BB tip II ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık saptanırken, İST-B performansında her iki hastalık alt grubunun sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdikleri bildirilmiştir (474).

2017 yılında yapılan bir meta-analizde; dahil edilen çalışmaların yirmi altısında BB tip I, BB tip II ve sağlıklı kontroller arasında set değiştirme yürütücü işlevini değerlendirmek için İST'nin B bölümünü kullandığı ve çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre hem BB tip I ve hem de tip II tanılı hastaların görevi tamamlamak için daha uzun süre harcadıkları, her iki grubun da ortalama olarak daha kötü bir performans gösterdiğini bildirilmiştir ve BB tip I ve II arasındaki set değiştirme yürütücü işlevi için farklı sonuçlar olduğu belirtilmiştir. Aynı meata-analizde yirmi iki çalışmanın, İST-A'yı BB tip I ve sağlıklı kontrollerin, 9 çalışmanın BB tip II ve sağlıklı kontrollerin dikkatini karşılaştırmak için kullandığını ve tüm çalışmalarda BB tip I ve II grubundaki hastaların sağlıklı kontrollerden daha uzun sürede görevi tamamladığını, dikkat işlevlerinde belirgin bozulma olduğunu bildirmiştir (475).

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda farklı örneklem büyüklükleri, farklı grup karşılaştırmaları olmasına rağmen geniş bir literatür çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde ötimik dönemde olan BB hastalarında sağlıklı kontrollere göre İST ile değerlendirilen dikkat, psikomotor hız ve yürütücü işlevlerinde bozulma olduğunu göstermektedir (274,461,467-470,475).

Çalışmamızda karmaşık seçici dikkat ve bir yürütücü işlev olarak bozucu etkinin (interference) kontrolünün belirlenmesinde Stroop Testi kullanılmıştır. Stroop testi hem dikkat ölçümlerinin altın standardı olarak kabul edilir (365) hem de kişinin algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda ve özellikle de bir "bozucu etki" altında değiştirebilme kolaylığını, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar (361). Bu ise esneklik ve algısal kurulum, dikkat ve davranışı kaydırabilme yetenekleri ile ilgilidir. Bu yeteneğin olmadığı durumda perseveratif, stereotipik, uyumsuz olmayan davranışlar ve motor hareketleri düzenleme ve kontrol etme güçlüğü söz konusu olur. Buna göre Stroop performansı, bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesini yansıtır

Çalışmamızda, Stroop Testinin tüm görevlerinde BB hastaları sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha kötü performans sergilemiştir. Bu durum, BB

hastalarının hem seçici dikkatlerini sürdürmede hem de bilişsel karışmayı (interference) inhibe etmede sağlıklı kişilere göre daha fazla zorlandıklarını düşündürmektedir.

BB ve sağlıklı kontrollerin yürütücü işlevlerini stroop testi ile karşılaştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Çalışmamızdaki benzer şekilde ötimik dönemdeki BB hastalarında farklılık bulan çalışmalar (285,461,469,470, 476,477) olduğu gibi farklılık göstermeyen çalışmalar da mevcuttur (275,471,478).

BB'li hastalar (n=148) ve sağlıklı kontrollerin (n=108) bilişsel işlevlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, interferans süresinin BB grubunda sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (461). Ötimik dönemdeki 50 BB tanılı hasta ve sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada ise stroop testi performansının sağlıklı kontrollere göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (470). Pattanayak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise Stroop testinde sadece bölüm 5 (renği söyleme) görevinde farklılık olduğu interferans süresi ve renk ismini söyleme görevinde farklılık olmadığını bildirilmiştir (469). Varga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BB tanılı hastaların (n=37) sağlıklı kontrollere (n=31) göre stroop test performanslarının anlamlı şekilde daha kötü olduğunu göstermiştir (476). Zubieta ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BB (n=15) ve sağlıklı kontrolün (n=15) stroop test performansları karşılaştırılmış ve BB olan grubun test performansının daha kötü olduğu bulunmuştur (281). Dixon ve arkadaşlarının çalışmasına; BB'de stroop testi ile değerlendirdikleri yürütücü işlevin ötimik dönemde olan BB'li hastalarda (n=15) sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde bozulduğu bildirilmiştir (477). Thompson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BB ve kontrol grubu arasında stroop testi performansında belirgin bozulma olduğu bildirilmiştir (460).

Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BB tanısı olan hastalar (n=40) son dönemlerine göre depresyon ve mani şeklinde iki gruba ayrılan ve son duygudurum döneminden en az 6 ay geçmiş olması şartı ile çalışmaya alınan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında stroop testi performansları açısından farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (478). Miguélez-Pan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada inhibisyon kontrolü stroop interferans puanı ile değerlendirilmiş ve BB tanılı hastalarda (n=31) sağlıklı kontrollere (n=21) göre anlamlı farklılık elde edilmemiştir (471). Cavanagh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BB'li hastalar (n=20) ve sağlıklı kontrollerin

(n=20) stroop testi ile değerlendirilen bilişsel işlevlerinde anlamlı farklılık olmadığı bildirmiştir (275). Torrent ve arkadaşları BB tip I, tip II ve sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında stroop interferans süreleri karşılaştırılmış ve bozucu etki altında dikkati toplama işlevinin en fazla BB tip I'de bozulduğunu, bu bozulmanın BB tip II grubunda sağlıklı kontrole göre fazla BB tip I'e göre daha az olduğu bildirilmiştir (285).

Sonuç olarak ötimik dönemde bilişsel işlevlerin karşılaştırıldığı birçok çalışmada stroop testi kullanılmıştır. Farklı büyüklük ve farklı hastalık özellikleri, çalışmaların sonuçlarında farklılığa neden olsa da çalışmamızın bulguları, BB'de sağlıklı kontrollere göre stroop ile değerlendirilen seçici dikkat, bozucu etki altında dikkati toplamada bozulma olduğunu gösteren geniş bir literatürle desteklenmektedir (275,285,459,461,469,470,476,477,479).

Çalışmamızda sözel bellek işlevlerinin değerlendirmesi amacıyla Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi (RİSÖT) kullanılmıştır. Çalışmamızda RİSÖT sözel öğrenme, hatırd tutma (6.) ve gecikmiş hatırlama (7.) alt bölümlerinde BB'li hastalarının kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak daha kötü performans gösterdiği tespit edilmiştir. RİSÖT anlık bellek ve tanıma alt bölümlerinde daha kötü performans göstermekle birlikte anlamlı fark tespit edilememiştir. RİSÖT'ün 6.-7. okumalarla ilgili puanları yakın bellek ve öğrenmeyi birlikte değerlendirmekte ve tanıma alt testi puanları bellek ve öğrenme üzerinde geri çağırma fonksiyonunun (recall) etkisini dışlayarak kayıt belleğini, geç hatırlama ve öğrenmeyi doğrudan değerlendirmeyi sağlamaktadır. Bu bağlamda, çalışmamızda BB hastalarının sözel öğrenme, yakın bellek ve öğrenme performanslarında bozulma olduğu sonucuna varılabilir. Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ötimik dönemde bulunan BB'li hastaların sağlıklı kontrollere göre sözel öğrenme ve gecikmiş hatırlama işlevlerinde daha kötü performans gösterdiği bildirmiştir (478). Ötimik dönemde bulunan BB hastaları(n=48) sağlıklı kontrollerle(n=40) karşılaştıran başka bir çalışmada hastaların RİSÖT performansının sağlıklı kontrollere göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (480). Rodriguez ve arkadaşlarının ötimik dönemde olan 44 BB tip I,9 BB tip II hastası ve 32 sağlıklı kontrol dahil ettikleri çalışmalarında Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi ile değerlendirdikleri sözel bellek süreçlerinin BB'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak bozulduğunu, BB tip I ve BB tip II

arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirmiştir (481). Ötimik dönemde olan 20 BB hasta ve 20 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada hastaların Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi ile değerlendirilen anlık bellek sözel öğrenme ve yakın bellek işlevlerinin sağlıklı kontrollere göre daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (275). Martinez-Aran ve arkadaşlarının ötimik dönemde olan 77 BB olan hasta ve 35 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında BB olan hastaların psikosozal işlevlerinden bağımsız olarak Kaliforniya Sözel Öğrenme Testinde sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdiğini bildirmiştir (24). Bourne ve arkadaşlarının a 183 BB tip I ve 96 BB tip II hastasını içeren çalışmalarında, RİSÖT’de BB tip I hastaları tip II’ye göre daha kötü performans göstermişlerdir (482). Volkert ve arkadaşlarının ötimik dönemde olan 55 BB hastası ve 55 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında, tüm sözel öğrenme alt değerlendirmelerinde kötü performans gösterecek de sadece gecikmiş hatırlama alt bölümünde istatistiksel farklılık gösterilmiştir (483).

Yapılan çalışmalar da BB’de sözel öğrenme ve bellek süreçleri farklı testler kullanılarak değerlendirilmiştir ve kullanılan testten bağımsız olarak çok sayıda çalışmada ötimik dönemde olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre sözel öğrenme ve belleğin etkilendiği bildirilmiştir. Bu açıdan çalışmamızın bulguları sözel öğrenme ve belleğin etkilendiğini gösteren çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Yürütücü işlevler kişinin planlama, amaçlı etkinlikleri yürütebilme ve bu amaçlı davranışlarda etkin performans gösterebilme, problem çözebilme ve bilişsel esneklik gösterebilme yetilerini kapsar. Özellikle prefrontal bölge olmak üzere frontal lobun etkilenmesi ile yürütücü işlevler bozulur. Yürütücü işlevler aynı zamanda çalışma belleği ve dikkat gibi diğer bilişsel işlevlerin koordinasyonunu da sağlamaktadır. Çalışmamızda yürütücü işlevler; karmaşık dikkat (dikkati sürdürme, çeldiricilere direnç, uygun olmayan tepki eğilimini önleme), özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, kavramsallaştırma, soyut düşünme, kurulumu değiştirme gibi bilişsel becerileri ölçen (364) WKET ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, WKET’ de sadece kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı arasında BB’li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı düzeyde farklar saptanmıştır. Diğer WKET değerlendirmelerinde BB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu durumda çalışmamıza katılan BB hastalarının

başarılı stratejiler kullanmaya devam etmekte sorun yaşadıkları sonucuna ulaşılabilir. Çalışmamıza benzer şekilde Fleck ve arkadaşların çalışmasında ötimik dönemde olan, ilk mani veya karma döneminde olan hastalar, tekrarlayan mani ve karma dönemi olan BB tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin yürütücü işlev fonksiyonlarını WKET ile değerlendirilmiş, sağlıklı kontrol grubu ve ötimik dönemde olan hastalar arasında WKET alt bölümlerinde herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışmada kurulumu sürdürmekte başarısızlık puanının karşılaştırılan hiçbir grup arasında farklılık gösterilmemesi taban etkisine bağlanmıştır (484). Martino ve arkadaşlarının BB tip I (n=48), BB tip II (n=37) ve sağlıklı kontrolün (n=34) değerlendirildiği çalışmalarında gruplar arasında WKET performansı açısından farklılık gözlenmemiştir (474). Zubieta ve arkadaşlarının ötimik dönemde olan 15 BB ve 15 sağlıklı kontrollü dahil ederek yaptıkları çalışmada WKET ile değerlendirilen perseveratif tepki sayısı ve toplam doğru sayısı arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmasına rağmen, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı, tamamlanan kategori sayısı arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (281). Öte yandan farklılık gösteren çalışmalar da mevcuttur. Altshuler ve arkadaşlarının yaptıkları sadece erkek cinsiyeti dahil ettikleri çalışmada ötimik dönemde olan 40 BB tanılı hasta, 20 şizofreni ve 22 sağlıklı kontrol dahil edilmiş ve yürütücü işlevleri değerlendiren WKET alt bölümlerinden tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata sayısının BB grubu sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdiği bildirilmiştir (473). Frangou ve arkadaşlarının 10 BB ve 43 sağlıklı kontrolün yürütücü işlevlerini WKET kullanarak karşılaştırdıkları çalışmalarında hasta perseveratif hata sayısının BB grubunda anlamlı şekilde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (479). Torrent ve arkadaşlarının 38 BB tip I, 33 BB tip II ve 35 sağlıklı kontrolün yürütücü işlevlerinin WKET ile değerlendirdiği çalışmalarında, hem BB tip I grubu hem Tip II grubunda olan hastalarının, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek sayıda perseveratif hatalara doğru bir eğilim gösterdiği ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını bildirmişlerdir (285). 15 BB'li hasta ve sağlıklı kontrolü karşılaştıran başka bir çalışmada hastaların perseveratif hatalarının daha fazla olduğu ve daha az sayıda kategori tamamladıkları bildirilmiştir (485). BB tip I,II, unipolar depresyon ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada; WKET ile değerlendirilen yürütücü işlevlerde BB tip I

ve II tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha fazla bozulma olduğu gösterilmiştir (486).

Yukarıda bahsedildiği üzere BB’de WKET’in kullandığı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. WKET ile soyut irdeleme, kavram oluşturma perseverasyon, kural uygulama kavramsal irdeleme, dikkat ve konsantrasyon dikkatin boyut dışı kayması özellik belirleme, kural öğrenme gibi kavramlar değerlendirilmektedir (487-491). WKET’in ölçtüğü özellikler açısından öne sürülen kavramlar arasında örtüşme ya da benzerliklerin de olduğu görülmektedir. Buna karşın WKET’ in yürütücü işlevleri ölçen bir test olduğuna ilişkin yaklaşımın aşırı genelleştirilmiş olduğu, aslında yürütücü işlevin birçok alt bilişsel kavramı içeren bir üst kavramsallaştırma olduğu genel kabul gören bir yaklaşımdır (492). Bu açıdan çalışmamızda WKET performanslarında sağlıklı kontrollere göre farklılık görülmemesi (kurulumu sürdürmekte başarısızlık dışında) hastaların yürütücü işlevlerinde bozulma olmadığını göstermekten ziyade WKET’in değerlendirdiği ait işlevlerde sağlıklı kontrollere göre bozulma olmadığını göstermektedir. Nitekim çalışmamızda yürütücü işlevlerin farklı alanlarını değerlendiren stroop testi ve İST-B bölümünde BB’li hastaların sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans göstermiştir.

Çalışmamızdaki bulgular BB’li hastalarda dikkat, işlem hızı, bilişsel esneklik, sözel öğrenme ve yakın bellek, yürütücü işlevlerde bozulmalar olduğunu göstermektedir. Ötimik evrede BB’de bilişsel işlevlerin değerlendirildiği araştırmaların meta-analizlerinde en belirgin bozuklukların yürütücü işlevler ve sözel öğrenme alanlarında olduğu bildirilmekle birlikte sözel bellek, soyutlama, sürdürülebilir dikkat, sözel akıcılık, cevap inhibisyonu ve psikomotor hız alanlarında da farklı etki büyüklüklerinde bozuklukların olduğu tespit edilmiştir (16,268,271-475). Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların hepsi tedavi altındaydı. Sağlıklı kontrollerin hiçbirisi ilaç kullanmıyordu. Çalışmamızda ilaçların bilişsel işlevlere olan etkisi ile bir değerlendirme yapılmamıştır. İlaçların BB’de ilaçların bilişsel işlevlere etkisini değerlendiren çalışmalarda lityum, valproik asit ve karbamazepin gibi duygudurum düzenleyici tedavilerin, antidepresanların, antipsikotiklerin bilişsel işlevleri olumsuz şekilde etkilediği bildirilmiştir (493-496). Farklı çalışmalarda etkilerinin minimal

olduğu ya da etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (269,497). Çalışmamızda hastaların %80'inden fazlası en az iki tedavi alıyordu. İlaçların bilişsel bozukluklarla ilişkisini incelemenin zorlukları olduğu bildirilmiştir. Tedavi dozu ve tipi ile ilgili çok fazla değişkenliğin söz konusu olduğu, polifarmasinin BB'de sık tercih edilen bir durum olduğu, ilaçsız ya da tek ilaçla takip edilen daha hafif seyirli hastalardan elde edilen veriler polifarmasi alan ağır seyirli hastaların evrenine uyarlanmaması gerektiği bildirilmiştir. Bir diğer metodolojik sorun da tedavilerin nörobilişsel yan etkilerinin üst üste eklenmesi veya kombinasyon tedavilerinde ilaç etkileşimlerinden kaynaklanan nörotoksisitenin bilişsel kayıplara katkıda bulunması ve bunun incelenmesinin bugün için mümkün olmaması şeklinde ifade edilmiştir (498).

Çalışmamızda hastaların mevcut yaşı ile kullanılan tüm nörobilişsel testler arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ilerleyen yaş İST ile değerlendirilen psikomotor hız, dikkat, yürütücü işlev, RİSÖT ile değerlendirilen sözel bellek, Stroop ile değerlendirilen dikkat ve yürütücü işlev ve WKET ile değerlendirilen yürütücü işlevlerde daha kötü performansla ilişkili bulunmuştur. Bu açıdan ilerleyen yaş ile nörobilişsel fonksiyon bozukluğu olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (272).

Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı ile sadece İST B-A puanı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Daha geç yaşta başlayan hastalık daha kötü yürütücü işlevle ilişkiliydi. Nörobilişsel bozulmanın şiddetinin, başlangıç yaş ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bora ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sözel bellek performansı ile hastalık başlangıç yaşı arasında negatif yönde ilişki tespit etmişlerdir. Daha geç hastalık başlangıç yaşı daha kötü sözel bellek ile ilişkilendirilmiştir (279). Yapılan başka bir çalışmada da geç başlangıç yaşının daha kötü bilişsel performansla ilişkilendirilmiştir (499).

Çalışmamızda hastane yatışının fazla olması dikkat işlevinde daha kötü performans ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Daha kötü dikkat işlevi hastanede yatış sayısının daha fazla olması ile ilişkiliydi. Hastanede yatış sayısının artması aynı zamanda WKET ile değerlendirilen yürütücü işlevlerde daha kötü performansla ilişkili bulunmuştur. 25 ötimik BB hastanın dahil edildiği bir çalışmada stroop testi performansı ile hastaneye yatış sayısı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (500). Bearden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastane yatış sayısının artması daha

kötü nörobilişsel işlevlerle ilişkili bulunmuştur (500). Çalışmamızda, daha şiddetli hastalık göstergesi olan hastaneye yatış sayısının daha kötü nörobilişsel işlevlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde etmiştir (459-502,504). Çalışmamızda hastalık süresinin artması daha kötü dikkat, yürütücü işlev ve sözel bellekle ilişkili bulunmuştur. Ancin ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmamıza benzer şekilde hastalık süresini daha kötü dikkat işlevi ile ilişkilendirilmiştir (503).

Çalışmamızın sonuçları depresyon sayısı ile sözel öğrenme arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Depresyon sayısının artmasının daha kötü sözel öğrenme bellek performansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Fossati ve arkadaşları çalışmalarında çalışmamıza benzer şekilde depresyon dönemi sayısının artmasının sözel bellek performansı üzerine olumsuz etkisi olduğunu bildirmiştir (504).Mani dönemi sayısının artması daha kötü dikkat işlevi ile ilişkili bulunmuştur. Mani dönemi sayısının artmasının daha şiddetli hastalık belirtileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (274,275,459). Çalışmamızda toplam dönem sayısının artması sözel bellekte daha kötü performansla ilişkili bulundu. Çalışmamızda toplam dönem sayısının artmasının daha kötü nörobilişsel performansla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (500,505). Çalışmamızda intihar sayısı dikkat, yürütücü işlev ve sözel bellek alanları ile ilişki bulunmuştur. İntihar sayısındaki artış daha kötü bilişsel performansla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde daha fazla intihar girişiminin sözel bellekte daha fazla bozulma ilişkili olduğu gösterilmiştir (459).

Sonuç olarak çalışmamızda yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastanede yatış sayısı, toplam dönem sayısı, mani ve depresyon dönemi sayısı, intihar sayısı gibi klinik özelliklerle nörobilişsel performans arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir. Hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülen bu klinik özelliklerin farklı bilişsel alanlarda daha kötü performansla ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızın bulguları BB'de hastaların klinik belirtilerinin iyi yönetilmesinin bilişsel işlevlerde olumlu sonuçlara yol açabileceğini yada bilişsel işlevlerdeki bozulmaya yönelik psikososyal ve farmakolojik müdahalelerin hastalığın seyrinde olumlu sonuçlara yol açabileceğini önermektedir.

5.5. Uyku ve Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki

BB'de ötimi dönemindeki hastalarla ilgili yapılan çalışmalar çalışmamızda da etkilendiğine ilişkin kanıtlar bulduğumuz iki alana yönelmektedir: Uyku ve bilişsel işlev bozulmaları (199).

Ötimik bipolar hastalarda kalıcı uyku problemleri olduğunu gösteren geniş bir literatür mevcuttur. Affektif semptomatolojinin yokluğunda bile uyku bozukluğunun sık görüldüğüne ilişkili kanıtlar, uyku bozukluğunun hastalığın temel bir mekanizması olduğunu düşündürmektedir (8). Bipolar bozuklukta endojen sirkadiyen ritim disfonksiyonuna işaret eden önemli araştırmalar mevcuttur; uykunun önemli bir bileşen olduğu bildirilmiştir (146,219,439). BB'de ötimik dönemde bilişsel işlevlerin bozulduğu çok sayıda çalışma ve metaanaliz ile desteklenmiştir (16,268,271-274,475).

Boland ve arkadaşları gözden geçirme yazılarında BB'de bu iki alan arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısının oldukça az olduğunu ifade etmiştir ve bu iki alandaki bozulmanın hastaların işlevselliğindeki azalmaya ortak katkı sağladığı görüşünü savunmuştur (199).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılan bilişsel işlevlerde iki grup arasında fark bulunan bilişsel işlevlerin uyku ölçekleri, aktigrafi ve uyku günlüğü ile elde edilen uyku özellikleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Hastaların aktigrafi ile değerlendirilen toplam uyku süresinin artması İST-A ile değerlendirilen psikomotor hız ve dikkat işlevinde daha fazla bozulma ile ilişkiliydi. Hastaların yatma zamanlarının gecikmesi, yatakta geçirilen sürenin ve toplam uyku süresinin artması İST B-A puanı ile değerlendirilen yürütücü işlevlerde daha düşük performans ile ilişkili bulunmuştur. WASO süresi ile Stroop testi bölüm 3 toplam süre arasında pozitif korelasyon saptandı. Daha fazla WASO süresi olan hastaların dikkat işlevlerinde daha fazla bozulma vardı. Aktigrafi ve uyku günlüğü ile değerlendirilen kalkma zamanının gecikmesi ile WKET/KSB ile değerlendirilen yürütücü işlevlerde daha iyi performansla ilişkili bulundu.

EUÖ ile değerlendirilen gündüz uykuluğunun artması Stroop testi ile değerlendirilen dikkat işlevinde ve RİSÖT ile değerlendirilen bellek işlevlerinde daha kötü performansla ilişki bulunmuştur.

UŞİ ile değerlendirilen uykusuzluk ile Stroop testi İnterferans süresi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Daha fazla uykusuzluk interferans süresi ile değerlendirilen bozucu etki altında dikkati toplama işlevinde daha kötü performansla ilişkili bulunmuştur.

PUKİ ile değerlendirilen öznel uyku kalitesi RİSÖT ile değerlendirilen bellek ve sözel öğrenme işlevi ile negatif korelasyon gösterdi. Öznel uyku kalitesindeki azalma daha kötü bellek ve öğrenme performansı ile ilişkilidir. PUKİ ile değerlendirilen uyku latansı süresinin daha fazla olması dikkat işlevinde daha fazla bozulma ile ilişkilidir. Uyku latansının artması WKET ile değerlendirilen kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı ile pozitif korelasyon gösterdi. Uyku latansının artması WKET/KSB puanı ile değerlendirilen yürütücü işlevlerde daha kötü performans ile ilişkilidir. PUKİ ile değerlendirilen uyku süresinin artması dikkat, öğrenme ve sözel bellekte daha kötü performansla ilişkili bulundu. PUKİ ile değerlendirilen daha gündüz işlev bozukluğu puanları İST-A ve B puanlarıyla değerlendirilen psikomotor hız, dikkat ve yürütüp işlevlerde daha kötü performansla ilişkilidir. Yine stroop testi ile değerlendirilen dikkat işlevinde daha kötü performans daha fazla gündüz işlev bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Daha kötü sözel öğrenme ve bellek işlevi daha fazla gündüz işlev bozukluğu ile ilişkili olarak değerlendirildi ve son olarak kötü uyku kalitesi WKET/KSB ile değerlendirilen yürütücü işlevlerde daha fazla bozulma ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda toplam uyku süresi, WASO süresi, gündüz uykululuğunun artmasının ve uyku saatlerindeki değişikliklerin sözel öğrenme ve bellek, psikomotor hız, dikkat, yürütücü işlevleri etkilediği sonucuna ulaşılmıştır ve BB'de bozulan iki alanın birbiriyle ilişkisi olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur.

Uykunun beyin gelişimi, bilgi işleme süreci, bellek ve öğrenme üzerindeki etkileri bir çok araştırmacı tarafından araştırılmış ve uykunun bu süreçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle NREM döneminin yavaş-dalga uyku bölümü(NREM evre 3) öğrenme süreçleri ile ilişkilendirilmiştir. BB'de uyku yapısının hem duygudurum dönemleri hem de ötimik dönemlerde etkilendiği, REM ve NREM uyku dönemlerinin sürelerinde ve yoğunluğunda farklılıklar olduğu yönünde bulgular tespit edilmiştir. BB'de, uykudaki yapısal bozulma öğrenme ve bellek süreçlerinde bozulmalara neden olmuş olabilir. Ayrıca sağlıklı kişilerde uyku ve sirkadiyen ritmi

düzenleyen hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleusla bilişsel işlevlerde önemli rolleri olan prefrontal korteks ve hipokampus arasında bağlantılar olduğu gösterilmiştir. BB'de nörogörüntüleme çalışmalarından hem prefrontal kortekste hem de hipokampüste hem yapısal hem de fonksiyonel değişimlerin olduğunu ve bunların bilişsel işlevlerde bozulmaya katkı sağladığı bilinmektedir. BB'de uyku ve sirkadiyen ritmin bir çok faktöre bağlı olarak etkilenmesi; uyku ve sirkadiyen ritimle ilişkili bölgeler ve bilişsel işlevlerle ilişkili olan bölgelerdeki bağlantının bozulmasına, bu bölgelerdeki yapısal ve fonksiyonel değişimlere katkı sağlamış olabilir. Bu durumda uykunun ve sirkadiyen ritmin bozulması farklı yollarla bilişsel işlevlerin bozulmasını etkilemiş olabilir.

Kanady ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; ötimik dönemde insomnia tanı kriterlerini karşılayan 47 BB'si olan hasta ve insomniası olmayan 19 BB hastasının uyku özellikleri ve bilişsel performanslarını karşılaştırılmış ve insomnia tanısından bağımsız olarak toplam uyku süresindeki değişkenliğin artışının daha kötü sözel öğrenme ve çalışma belleği performansını ön gördüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada toplam uyku süresi değişkenliği subjektif yöntemlerle değerlendirilmiştir. Uyku tedavisinden sonra toplam uyanıklık zamanındaki azalmanın çalışma belleğindeki performansı iyileştirdiği, toplam uyku süresindeki değişkenliğin azaltılmasının sözel öğrenme performansını iyileştirdiği bildirilmiştir (338).

Boland ve arkadaşlarının ötimik dönemde olan 24 BB hastası ve 24 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmada; mesleki işlevsellik ile uyku ve bilişsel işlevlerin ilişkisi araştırılmıştır. Hem kötü uyku hem de bilişsel işlevlerdeki bozulmanın BB'si olan katılımcılarda kötü iş performansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aktigrafı, UŞİ, PUKİ ile değerlendirilen uyku özellikleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece PUKİ ile değerlendirilen gündüz işlev bozukluğu ve sayı uzamı testi ile değerlendirilen çalışma belleği arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Daha fazla gündüz işlev bozukluğu olanların geriye doğru sayı uzamı testi ile değerlendirilen çalışma belleği performansının daha kötü olduğu bildirilmiştir (336).

Russo ve arkadaşları yaptıkları 117 BB tanılı hastayı dahil ettikleri çalışmalarında EUÖ ve PUKİ ile değerlendirilen uyku özelliklerinin MATRICS konsensus bilişsel bataryada bulunan testlerdeki performanslarla ilişkisine bakılmıştır. EUÖ toplam puanı, PUKİ uyku bozukluğu puanı ve gündüz işlev

bozukluğu puanı ile sosyal biliş performansları arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. Görsel öğrenme performansı EUÖ ile değerlendirilen gündüz uykululuğu ile negatif ilişkili bulunmuştur. EUÖ ile değerlendirilen gündüz uykululuğu, PUKİ uyku bozukluğu ve toplam puanı ile çalışma belleği performansı arasında negatif ilişki eğilimi olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir. Ayrıca görsel öğrenme performansı ve PUKİ uyku bozukluğu, sosyal biliş ile PUKİ toplam puanı arasında da benzer ilişki paterni olmasına rağmen istatistiksel farklılık tespit edilmediği bildirilmiştir. Farklı yol analiz modelleri kullanılarak klinik özelliklerin bu ilişkiye etkisi incelenmiş ve analizlerin sonucunda sosyal biliş ve çalışma belleği performanslarının uyku bozulmalarıyla doğrudan ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (22).

Volkert ve arkadaşları ötimik dönemde olan 70 BB hastası ve hastalarla eşleştirilmiş 70 sağlıklı kontrolü dahil ederek yaptıkları çalışmada bilişsel performansları karşılaştırmıştır. Bilişsel bozulma olan grupta etki eden klinik özellikler araştırılmış, uyku özellikleri MADDÖ'nin uyku ile ilişki maddesinden alınan puan ile değerlendirilmiştir. Bilişsel performansta bozulma gösteren grupta daha MADDÖ'nün uyku ile ilişkili maddesinde daha yüksek puanlar tespit edilmiştir. Uyku bozukluklarının psikomotor yavaşlamanın yanı sıra bölünmüş dikkat, çalışma belleği ve sözel uzun süreli bellekte daha kötü performans ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15).

Yukarıda bahsedildiği üzere farklı çalışma desenleri, farklı örneklem büyüklükleri ve metodolojik yöntemler BB'de uyku ve bilişsel işlevlerin ilişkisini değerlendiren çalışmalarda farklı alanlarda farklı ilişkiler gözlenmesine neden olmuş olabilir. Bununla birlikte BB'de uyku ve bilişsel işlevler arasında ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışmanın hemen hepsinde uykudaki bozulmalar ile bilişsel işlevler arasında ilişki olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir. Çalışma belleği, sözel öğrenme, sosyal biliş etkilenen bilişsel işlevler arasındadır. Çalışmamızda dikkat, psikomotor hız, sözel öğrenme ve bellek, bazı yürütücü işlev alanlarının hem objektif hem de subjektif yöntemlerle değerlendirilen uyku özelliklerindeki bozulmalarla ilişkili olduğu bulgular elde edilmiştir ve mevcut kısıtlı literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. McKenna ve arkadaşları gözden geçirme yazılarında; birbirinden bağımsız araştırma sonuçlarına göre ötimik dönemde BB'li hastalarda prefrontal

korteks aracılı kognitif ve emosyonel işlemede bozulmaların olduğunu, uykunun prefrontal korteks nöral sistemler aracılığıyla sağlıklı bireylerde bilişsel ve emosyonel işlemlerde önemli bir rol oynadığını, BB'si olan hastalarda sirkadiyen ritim ve uyku sistemlerinde bozulma olduğunu ifade etmişlerdir. Bu nedenle BB'de uyku ve sirkadiyen ritimde bozulmanın bilişsel ve emosyonel süreçlerle ilişkili olabileceğini ve bu konuda daha çok araştırma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (332). Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda uyku ve bilişsel işlevler arasında ortaya çıkan sonuçlar şaşırtıcı değildir. Uyku ve bilişsel işlev arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, her iki alana etki edecek müdahaleler açısından kritik önem taşımaktadır.

5.6. Psikososyal İşlevselliğin Uyku ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

Psikososyal işlevin, kişinin günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme ve anlamlı kişilerarası ilişkilere girme yeteneği olarak tanımlanır (506). Psikososyal işlevsellikte bozulma BB'nin belirleyici bir özelliğidir (2).

Dünya Sağlık Örgütü'nün Dünya Ruh Sağlığı araştırmalarında bipolar bozukluk hastalık dışı günlerde ikinci en büyük etkiye sahip hastalık olarak sıralanmıştır (156). BB hastalarının işlevsellik düzeyiyle ilişkili yapılan bir gözden geçirmede metodolojideki farklılıklar, farklı klinik özelliklere rağmen çalışmalarda tutarlı bir şekilde BB'li hastaların %30-60'ının kötü psikososyal işlevsellik gösterdiği bildirilmiştir (507). Çalışmamızda işlevsellik Sheean Yeti Yitimi Ölçeği (SYYÖ) ile değerlendirilmiştir. Hastaların SYYÖ iş, aile ve yaşamı ve evdeki sorumluluklar, sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alt ölçek puanları ve toplam puanları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir. Aynı zamanda çalışan kişi sayısı sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük tespit edilmiştir.

Psikososyal işlevsellikte bozulmanın nedenleri ile ilgili araştırmaların önemli bir kısmını bilişsel işlevler ve uyku ve sirkadiyen ritim özelliklerinin oluşturduğu görülmektedir (199).

Çalışmamızda daha şiddetli uykusuzluk ve gündüz uykululuğu daha kötü işlevsellikle ilişkili bulunmuştur. Daha düşük SAÖ puanları yanı akşamcıl tipe daha yakın olma daha kötü işlevsellik düzeyiyle ilişkili bulunmuştur. PUKİ ile değerlendirilen öznel uyku kalitesinin azalması ve daha fazla gündüz işlev bozukluğu

işlevsellikte daha fazla bozulma ile ilişkiliydi. Uyku günlüğü ile değerlendirilen yatakta geçirilen toplam sürenin artması daha kötü işlevsellikle ilişkili bulunmuştur. Aktigrafi ile değerlendirilen uyku özellikleri ile işlevsellik arasında ilişki tespit edilmedi.

Uyku ihtiyacının azalması, uykuda artma (hipersomnia), uyku bölünmesi ve uyku latansı süresinin artması gibi uyku bozuklukları, yaşam kalitesinin kötü olması da dahil olmak üzere, hastalarda genel olarak kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (8,187,207). Boland ve arkadaşları 24 ötimik bipolar bozukluk hastası ve 24 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında uykuda bozulma yaşayanların mesleki işlevselliklerinin daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde aktigrafi ile değerlendirilen uyku özellikleri ve işlevsellik arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada aktigrafi ile ilişki bulunamamasının nedenini aktigrafinin polisomnografi gibi uykunun yapısı ile ilgili bilgi vermemesine bağlanmıştır (336). Gruber ve arkadaşlarının STEP-BD'ye kayıtlı 2.024 bipolar hastayı dahil ettikleri çalışmalarında hem uzun uyku süresinin hem de kısa uyku süresinin işlevsellikte kayıplara neden olduğu, ötimik dönemdeki hastalarda kısa uyku süresinin işlevsellikte daha fazla bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (207). Ötimik dönemde olan 98 BB tanılı hastayı dahi edildiği çalışmada akşam tercihinin kişiler arası ilişki alanındaki daha kötü işlevsellikle ilişkili olduğu, İşlevselliği Kısa Değerlendirme Testi ile değerlendirilen diğer alanlarda (özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlev, finansal konular, boş zaman uğraşları) anlamlı ilişkiye rastlanmadığı bildirilmiştir (211).

Çalışmamızda subjektif yöntemlerle değerlendirilen uyku özellikleri ile işlevsellik arasında ilişki bulunmasına rağmen aynı ilişki aktigrafik değerlendirme ile ilişkilendirilememiştir. Aktigrafi hastaların uyku alışkanlıkları ile ilgili fikir sahibi olunması açısından önemli bir araç olsa da çalışmamızdaki nispeten kısa süreli değerlendirme işlevsellikle ilişkisinin tam olarak değerlendirilememesine neden olmuş olabilir. Sonuç olarak çalışmamızda daha kötü uyku kalitesi, daha şiddetli uykusuzluk, daha fazla gündüz uykululuğu, akşam tercihi işlevsellikte azalma ilişkili bulunmuştur bu açıdan uyku ve sirkadiyen ritimde bozulmanın daha kötü işlevsellikle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (8,187,207,211,336).

Çalışmamızda daha kötü sözel öğrenme performansı ve stroop testi interferans süresi ile değerlendirilen bozucu etkiye karşı dikkati sürdürme işlevi daha kötü işlevsellikle ilişkili bulunmuştur. Sözel öğrenme ve bellek ve dikkati de içeren birçok bilişsel alanın işlevsellikte bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (290,293,508,509). Martinez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada işlevsellikteki bozulmanın sözel öğrenme ve bellek fonksiyonları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir ve bu çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde WKET ve İST ile değerlendirilen yürütücü işlevler, psikomotor hız ile işlevsellikte bozulma arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. (459). Sanchez-Moreno ve arkadaşlarının yaptığı gözden geçirme çalışmasında ise ötimik dönemdeki BB'li hastalarda bilişsel işlevlerde bozulma ile psikososyal işlevsellik ilişkisini araştıran 4 çalışma incelenmiş, özellikle sözel bellek kusurlarının psikososyal işlevsellik kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (294). Ötimik BB hastalarını içeren çalışmalar sözel öğrenme ve bellek işlevindeki bozulmanın daha kötü işlevsellikle ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunmuştur (24,510). Öte yandan psikososyal işlevsellikle ilişki göstermeyen çalışmalarda mevcuttur. Bu çalışmalar işlevsellikte bozulmayı rezidüel duygudurum belirtileri ile ilişkilendirmiştir (296,511). İşlevselliği ve bilişsel performansı ölçen araçlardaki farklılığa rağmen geniş bir literatür çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde bilişsel işlevlerin psikososyal işlevleri olumsuz etkilediğini bildirmiştir (290,291,295,509).

Çalışmamızda hem uykudaki bozulmanın hem de bilişsel bozulmasının işlevselliği etkilediği yönünde bulgular elde edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları ortak patofizyolojik mekanizmaları olduğu düşünülen bu iki alanı hedefleyen farmakolojik ve psikososyal müdahaleler hastaların işlevselliğini iyileştirme yönünde önemli katkılar sağlayacağını önermektedir.

5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamızda BB'li hastalarda ardışık 5 gün aktigrafisi ile değerlendirilen uyku özelliklerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılıklar tespit edilmişse de hastaların uyku özelliklerinin tam olarak anlaşılmasında süre açısından yetersiz kalmış olabilir.

Çalışmamızda uyku günlüğü ile değerlendirilebilecek WASO süresi, toplam uyku süresi, uyku latansı gibi özellikler eksik bilgiler nedeni ile hesaplanamamıştır.

Öz bildirim ölçekleri ile değerlendirme hastaların öznel yaşantılarına ilişkin veri sağlayabilir ve her zaman hastanın gerçek kliniği ile %100 uyum göstermeyebilir, çalışmamızda olduğu gibi eksik bilgiler değerlendirmenin tam olarak yapılmamasına neden olabilir. Bizim çalışmamızda da uyku günlüğündeki eksik bilgiler nedeni ile birçok uyku parametresinin değerlendirilmemesi, öz bildirim ölçeklerinin genel kısıtlılığı olarak en belirgin şekilde göze çarpmaktadır.

Nörobilişsel test performanslarını ve uyku özelliklerini etkileyebilecek klinik faktörlerin kontrolü sağlanmamıştır. Ek psikiyatrik hastalık ve ek tıbbi hastalığı olanlar dışlanmamış olması hastaların uyku bilişsel işlevlerini etkilemiş olabilir. Çalışmamızda ötimik dönemde olan hastaların kullandıkları ilaçların uyku ve bilişsel işlevlere nasıl etki ettiğine dair bir değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamızda nörobilişsel test öncesinde zeka sadece klinik olarak değerlendirildi ve hastalara zeka testi yapılmamış olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri de bulunmaktadır. Hasta grubunun uyku ve nörobilişsel test performansının eğitim, yaş, cinsiyet açısından eşleştirilmiş bir grup ile kıyaslanması çalışmamızın güçlü yönlerinden birisidir. Çalışmamızda uykuyu değerlendirmede altın standart olan polisomnografi ile orta yüksek korelasyon gösteren objektif bir değerlendirme aracı olan aktigrafi kullanılarak değerlendirme yapılması çalışmamızın diğer bir güçlü yönüdür. Hastaların kendi ev ortamlarında değerlendirme imkanı vermesi açısından uyku alışkanlıklarını değerlendirmede önemli avantaj sağlamaktadır. Hastalara tanı koymada objektif tanı ölçütlerine bağlı kalınması ve nörobilişsel testlerin bağımsız bir psikolog tarafından yapılması da çalışmamızın diğer bir güçlü yönüdür. Çalışmamızda aynı zamanda hem hasta hem de kontrol grubunun objektif ve subjektif uyku özellikleri ile korelasyonu değerlendirildi ve aynı parametredeki korelasyonlarının hasta grubunda daha fazla olmakla birlikte düşük olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu açıdan hastaların klinik belirtilerinin sadece subjektif olarak değerlendirilmesinin eksik değerlendirmelere yol açabileceği ile ilgili önemli kanıtlar sundu. Ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaştığı düşünülen BB'de bozulduğu gösterilen iki alan arasındaki olası ilişki hem objektif hem de subjektif yöntemlerle değerlendirilmiş ve anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bipolar bozuklukta uyku ve sirkadiyen ritim; hem duygudurum dönemlerinde hem de ötimik dönemlerde etkilenen, hastalığın seyrini olumsuz yönde etkileyen klinik bir özellikler arasındadır.

Bipolar bozuklukta uyku ile ilgili değerlendirmelerin önemli bir kısmı öz bildirim ölçekleri kullanılarak yapılmıştır ve BB'de uykunun doğasını tam olarak anlamak açısından yetersiz kalmıştır. Aktigrafi son dönemlerde kullanımı kullanımını artan, uyku ve sirkadiyen ritmin değerlendirilmesinde invaziv olmayan, hastaların yaşadıkları ortamda değerlendirmeye izin veren objektif bir araçtır. Polisomnografi ile karşılaştırmalı çalışmalarında, polisomnografi ile orta-yüksek korelasyonlar göstermiştir ve BB dahil olmak üzere duygudurum bozukluklarında güvenilir bir araç olduğu bildirilmiştir.

BB'de bilişsel işlevler birçok alanda, hem duygudurum dönemi sırasında hem de ötimik dönemde etkilenmektedir ve hastalığın seyrini olumsuz yönde etkileyen en önemli klinik faktörlerden biridir.

Sağlıklı kişilerde yapılan değerlendirmelerde uyku ve sirkadiyen ritimdeki bozulmaların dikkat, öğrenme, bellek süreçleri gibi bilişsel işlevleri etkilediğine yönelik literatür mevcuttur ve bipolar bozuklukta da uykunun bilişsel işlevleri etkileyebileceği varsayılmaktadır. BB'de bu iki alan arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma verileri oldukça sınırlıdır.

Çalışmamızda, BB tanılı hastaların hem objektif bir yöntem olan aktigrafi hem de subjektif olarak uyku günlüğü ve ölçekleri ile değerlendirilen uyku ve sirkadiyen ritimlerini yaş, eğitim, cinsiyet yönüyle eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırma yaparak incelemek ve bilişsel işlevlerle olan ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda hem aktigrafi ile değerlendirilen kalkma zamanı, toplam uyku süresi, yatakta geçirilen zaman, uyku etkinliği, uyku latansı arasında iki grup arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir. Hastaların kalkma ve yatma zamanları daha geçti, toplam uyku süresi ve yatakta geçirdikleri süre daha fazlaydı. Uyku latansı daha uzun olarak tespit edildi. Uyku etkinleri daha düşüktü. Uyku günlüğü ile değerlendirilen yatakta geçirilen süre BB hastalarında daha fazlaydı ve hastalar

sağlıklı kontrollere göre daha geç kalktığı tespit edildi. Hastaların %12,5'inde faz gecikmesi tespit edildi. BB'si olan hastaların SAÖ'ye %5'i akşamcıl tipte,%17,5'i sabahcıl tipte, %77,5'u ara tipte olarak değerlendirildi. PUKİ ile değerlendirilen uyku kalitesi hastalarda düşüktü. PUKİ alt ölçekleri ile değerlendirilen uyku etkinliği, uyku latansı, öznel uyku kalitesi, gündüz işlev bozukluğu, uyku süresi açısından sağlıklı kontroller ve hasta grup arasında anlamlı farklar tespit edildi. Uyku latansı daha uzun, uyku etkinlikleri daha düşük ve gündüz işlev bozukluğu daha fazlaydı. UŞİ ile değerlendirilen uykusuzluk şiddeti daha fazlaydı. Hastaların %7,5'ine klinik olarak insomnia tanısı alabilecek puandaydı. EUÖ ile değerlendirilen gündüz uykuluğu BB'de daha fazlaydı.

Çalışmamızda aktigrafi ile değerlendirilen uyku özellikleri ile subjektif değerlendirilen uyku özelliklerinin korelasyonuna bakıldı. Çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubunda subjektif yöntemlerle değerlendirilen uyku etkinliği, uyku latansı, toplam uyku süresi gibi uyku özellikleri ile objektif değerlendirme yapan aktigrafi sonuçlarının düşük korelasyon gösterdiği, uyku latansı ve uyku süresi gibi uyku özelliklerinde hasta grubunda korelasyon kat sayılarının daha düşük olduğu tespit edildi.

BB'li hastalarda İST-A puanı ile değerlendirilen psikomotor hız ve dikkat, İST B,İST-B-A puanları ile değerlendirilen yürütücü işlev, Stroop testi ile değerlendirilen seçici dikkat ve yürütücü işlev, RİSÖT ile değerlendirilen sözel öğrenme ve bellek işlevlerinde anlamlı bozulmalar gösterildi. WKET'de sadece kurulumu sürmede başarısızlık puanında farklılık tespit edildi.

Çalışmamızda BB'li hastaların sağlıklı kontrollerle farklılık gösteren bilişsel işlevleri ile uyku özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Dikkat, psikomotor hız, sözel öğrenme ve bellek, bazı yürütücü işlev alanlarındaki bozulmanın hem objektif hem de subjektif yöntemlerle değerlendirilen uyku özelliklerindeki bozulmalarla ilişkili olduğuna bulgular elde edildi. Çalışmamızda BB'li hastaların sağlıklı kontrollerle farklılık gösteren bilişsel işlevleri ile uyku özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Toplam uyku süresi, WASO süresi, gündüz uykululuğunun artması ve uyku saatlerindeki değişikliklerin sözel öğrenme ve bellek, psikomotor hız, dikkat, yürütücü işlevleri etkilediği sonucuna ulaşıldı ve BB'de bozulan iki alanın birbiriyle ilişkisi olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda hastaların işlevselliği SYYÖ ile değerlendirildi. SYYÖ iş, aile ve yaşamı ve evdeki sorumluluklar, sosyal yaşam ve boş zaman uğraşları alt ölçek puanları ve toplam puanları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek tespit edildi. Çalışmamızda daha kötü uyku kalitesi, daha şiddetli uykusuzluk, daha fazla gündüz uykululuğu, akşam tercihi işlevsellikte azalma ilişkili bulundu. Daha kötü sözel öğrenme performansı ve stroop testi interferans süresi ile değerlendirilen bozucu etkiye karşı dikkati sürdürme işlevi daha kötü işlevsellikle ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubunda subjektif yöntemlerle değerlendirilen uyku etkinliği, uyku latansı gibi toplam uyku süresi gibi uyku özellikleri ile objektif değerlendirme yapan aktigrafi sonuçlarının düşük korelasyon gösterdiği, uyku latansı ve uyku süresi gibi uyku özelliklerinde hasta grubunda korelasyon kat sayılarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak BB için önemli bir klinik fenomenoloji olan uyku ve sirkadiyen ritmin sadece subjektif yöntemlerle değerlendirilmesi klinik pratikte eksik ya da hatalı değerlendirmelere yol açabilir. BB’de uyku ve sirkadiyen ritmi hastane ortamı dışında objektif olarak uzun süreli değerlendirme imkanı vermesi açısından aktigrafi, hem subjektif değerlendirmelere hem de yüksek korelasyon gösterdiği polisomnografiye göre hastaların uyku ve sirkadiyen ritimlerinin belirlenmesinde avantajlı bir konumda görünmektedir. Bu konuda daha büyük örneklem ve daha uzun süreli değerlendirmelerin yapıldığı yeni çalışmalar uyku ve sirkadiyen ritmi ve hastalığın doğasının daha iyi anlaşılmasına aracılık edebilir. Uyku ve bilişsel işlevlerde çalışmamızda da bulduğumuz ilişki daha büyük örneklemde, patofizyolojik mekanizmasını da anlamaya yönelik yapılacak nörogörüntüleme, genetik araştırmalar, BOS ve serumda bakılacak spesifik moleküllerle desteklenmelidir. Her iki alanın da işlevsellikte kayıpla ilişkisi göz önüne alındığında her ikisini aynı anda hedefleyen tedavi müdahaleleri hastalığın seyri açısından kritik görünmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Eroğlu Zengin M, Özpoyraz N. Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2010; 2(2):206-36.
2. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
3. Brill S, Penagaluri P, Roberts RJ, Gao Y, El-Mallakh RS. Sleep disturbances in euthymic bipolar patients. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23:113-116.
4. Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher, MJ, Cowperthwait, CM, Hay AC, Sachs, GS, Nierenberg AA, Perlis RH. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J. Psychopharmacol*. 2012;26:1108-1112.
5. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry*. 2008;165:820-9.
6. Leibenluft E, Albert PS, Rosenthal NE, Wehr TA. Relationship between sleep and mood in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 1996; 63(2-3): 161-168.
7. Bschor T, Ising M, Bauer M, Lewitzka U, Skerstueit M, Müller-Oerlinghausen B, Baethge C. Time experience and time judgment in major depression, mania and healthy subjects. A controlled study of 93 subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004;109(3); 222-229.
8. Harvey AG, Schmidt DA, Scarna 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;162:50-7.
9. Kaplan KA, Talbot LS, Gruber J, Harvey AG. Evaluating sleep in bipolar disorder: comparison between actigraphy, polysomnography, and sleep diary. *Bipolar Disord*. 2012 ;14(8):870-9.

10. Gonzalez R, Tamminga C, Tohen M, Suppes T. Comparison of objective and subjective assessments of sleep time in subjects with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*.2013;149(1-3) 363-366.
11. De Crescenzo F, Economou A, Sharpley AL, Gormez A, Queded DJ . Actigraphic features of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;33:58-69.
12. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*. 2001; 3:106-150.
13. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*. 2002; 72:209-226.
14. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord*. 2005; 7:216-235.
15. Volkert J, Kopf J, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Schiele MA, Kittel-Schneider S, Reif A. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(2):192-202.
16. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A metaanalysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006; 93:105-115.
17. Aydın H. Uyku ve Bozuklukları. 2.baskı. Ankara: Hekimler Yayın birliği Basım; 2007.
18. Ritter PS, Hofler M, Wittchen HU, Lieb R, Bauer M, Pfennig A, et al. Disturbed sleep as risk factor for the subsequent onset of bipolar disorder -data from a 10-year prospective-longitudinal study among adolescents and young adults. *J Psychiatr Res*. 2015;68:76-82.

19. Akıncı E, Orhan FA, Demet MM. Uyku Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kitabı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Ankara:2016.
20. Harvey AG, Talbot LS, Gershon A. Sleep disturbance in bipolar disorder across the lifespan. *Clin Psychol.* 2009; 16:256-277.
21. Li Y, Liu H, Weed JG, Ren R, Sun Y, Tan L, Tang X. Deficits in attention performance are associated with insufficiency of slow-wave sleep in insomnia. *Sleep Medicine.* 2016;24:124-130.
22. Russo M, Mahon K, Shanahan M, Ramjas E, Solon C, Purcell SM, Burdick KE. The relationship between sleep quality and neurocognition in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders.* 2015;187:156-162.
23. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet.* 2016; 387: 1561-72.
24. Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, Gonzalez-Pinto A, Daban C, Alvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 2007; 9: 103-13.
25. Grande I, Goikolea JM, de Dios C, González-Pinto A, Montes JM, Saiz-Ruiz J, Prieto E, Vieta E. PREBIS group. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatr Scand.* 2013; 127: 403-11.
26. Benazzi F. Bipolar II depression in late life: prevalence and clinical features in 525 depressed outpatients. *J Affect Disord.* 2001; 66:13-18.
27. Akiskal H. Bipolar Disorder. Ed. M Maj, HS Akiskal, J Lopez-Ibor, N Sartorius. West Sussex, UK: John Wiley & Sons. 2002.
28. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord.* 2001; 67 (1-3): 3-19.

29. Kaplan H, Saddock B. Bipolar Disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th Ed, 2000.
30. Akdeniz F. Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1997.
31. Baillarger J. De la folie à la double forme. Ann. Med. Psychol. 1854; 6:367-391.
32. Falret JP. Mémoire sur la folie circulaire. Bulletin de l'Académie de Médecine. 1854; 19:382-415.
33. Bourgeois ML, Mameros A. The prognosis of bipolar disorders: course and outcome. In: Bipolar disorders:100 years after Manic Depressive Insanity II: Mameros A and Angst J, editor. Dordrecht:Kluwer Academic Publishers; 2000:405-436.
34. Kraepelin E. Manic Depressive Insanity and Paranoia. Edinburgh, Scotland: Livingstone:1921.
35. Oral T. İki uçlu bozukluk. İstanbul: WPA serisi, CSA Medikal Yayın Ajansı, 2002.
36. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003.
37. Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. Biol. Psychiatry.1976; 11:31-42.
38. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. Epilepsia. 2005;46 (4):8-13.
39. Cederlöf M, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Serlachius E, Ludvigsson JF. Nationwide population based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. BMC Psychiatry. 2016; 4;16(1):207.

40. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:543-552.
41. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, Bonnin CM, Grande I, Sanchez-Moreno J, Vieta E, Colom F. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011; 133: 443-49.
42. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. In: Aydın H, Bozkurt A, çeviri editörleri. 8. Baskı. İstanbul: Güneş Kitapevi; 2007. p.1559-1800.
43. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan&Sadock's Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences clinical psychiatry. Duygudurum Bozuklukları. In: Bozkurt A, çeviri editörü. 11.baskı. İstanbul: Güneş Kitapevi; 2016.p.347-80.
44. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR, Sagduyu K, Truman CJ, Wisniewski SR, Sachs GS, Cohen LS. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord*. 2005; 7:465-470.
45. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, Mckeon P, Mynett-johnson L, Henry C, Leboyer M. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(5):999-1001.
46. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, Isometsä E. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar disorders*. 2007; 9: 698-705.
47. Hendrick V, Altschuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61: 393-396.

48. Stringaris A, Youngstrom E. Unpacking the differences in US/UK rates of clinical diagnoses of early-onset bipolar disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(6):609-11.
49. Yeloğlu ÇH, Hoccoğlu Ç. Önemli bir ruh sağlığı sorunu: Bipolar Bozukluk. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg*. 2017; 8(30): 41-54.
50. Tsuchiya KJ, Agerbo E, Byrne M, Mortensen PB. Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the offspring. *Psychol Med*. 2004;34(5):787-93.
51. Abood Z, Sharkey A, Webb M, Kelly A, Gill M. Are patients with bipolar affective disorder socially disadvantaged? A comparison with a control group. *Bipolar Disord*. 2002;4:243-8.
52. Coryell W, Akiskal H, Leon AC, Turvey C, Solomon D, Endicott J. Family history and symptom levels during treatment for bipolar I affective disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;47(12):1034-42.
53. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T, Monk K, Yu H, Hickey MB, Sakolsky D, Diler R, Hafeman D, Merranko J, Iyengar S, Brent D, Kupfer D, Birmaher B. Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2015; 172(7):638-646.
54. Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, Leboyer M, Berk M, Malhi GS, Lopez-Jaramillo C, Taylor VH, Dodd S, Frangou S, Hall GB, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Yatham LN, Kapczinski F, Young LT. Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(4):32132.
55. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 381(9878):1654-62.

56. Karamustafalıoğulları KO. Temel ve Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri;2018.
57. Patel NC, DelBello MP, Keck PE, Strakowski SM. Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization. *Bipolar Disord.* 2006; 8: 91-4.
58. Craddock N and Jones I. Genetics of bipolar disorder. *Journal of medical genetics* 1999; 36(8):585-94.
59. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara: Medico Graphics Matbaası; 2007.
60. Smoller JW and Finn CT. Family twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics* 2003; 123C(1):48-58.
61. Rice J, Reich T, Nancy CA, Endicott J, Eerdewegh MV. The familial transmission of Bipolar Illness. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 441-47.
62. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kısaltılmış Temel Kitabı. Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri;2012.
63. Merikangas KR, Chakravarti A, Moldin SO, Araj H, Blangero JC, Burmeister M, Crabbe J Jr, Depaulo JR Jr, Foulks E, Freimer NB, Koretz DS, Lichtenstein W, Mignot E, Reiss AL, Risch NJ, Takahashi JS. Future of genetics of mood disorders research. *Biological psychiatry.* 2002; 52(6):457-77.
64. Ivleva E, Morris DW, Moates AF, Suppes T, Thaker GK, Tamminga CA. Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia-bipolar disorder boundary. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2010; 34(6):897-921
65. Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, Pirooznia M, Jancic D, Taylor J, Goes FS, Potash JB, Zandi PP. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012; 159: 508-18.

66. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, Smeraldi E. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2003; 123(1): 23-6.
67. McClung CA. Clock genes and bipolar disorder: implications for therapy. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(9):1097-100.
68. Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet*. 2013; 7: 33-42.
69. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*. 1965; 122: 509-522.
70. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 1967; 113: 1237-1264.
71. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: Neuroimaging the developmental degenerative divide. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33: 699-771.
72. Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: A modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*. 1996; 29: 2-11.
73. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013; 45: 54-63.
74. Fišar Z. Pathophysiology of mood disorders and mechanisms of action of antidepressants and mood stabilizers. In: Van Bockstaele EJ, editor. *Endocannabinoid Regulation of Monoamines in Psychiatric and Neurological Disorders*. New York:Springer; 2013:103-134.

75. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2015; 23: 1-21.
76. Rivera M, Gutiérrez B, Molina E, Torres-González F, Bellón JA, Moreno-Küstner B, King M, Nazareth I, Martínez-González LJ, Martínez-Espín E, Muñoz-García MM, Motrico E, Martínez-Cañavate T, Lorente JA, Luna JD, Cervilla JA. High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk for depression in a large primary care sample. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2009; 150: 395-402.
77. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Sagrati S, Hussey D, Garcia A, Young T, Praschak-Rieder N, Wilson AA, Houle S. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: An explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006; 63: 1209-1216. 47.
78. Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Miler L, Rusjan P, Bloomfield PM, Clark M, Sacher J, Voineskos AN, Houle S. Brain monoamine oxidase a binding in major depressive disorder: Relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment, recovery, and recurrence. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009; 66: 1304-1312.
79. Selvaraj S, Murthy NV, Bhagwagar Z, Bose SK, Hinz R, Grasby PM, Cowen PJ. Diminished brain 5-HT transporter binding in major depression: A positron emission tomography study with [11C]DASB. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 213: 555-562.
80. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, Malhi GS, Bourin M, Kapczinski F, Norman T. Dopamine dysregulation syndrome: Implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 2007; 434: 41-49.
81. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007; 64: 327-337.

82. Cannon DM, Carson RE, Nugent AC et al. Reduced muscarinic type 2 receptor binding in subjects with bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006; 63: 741-747.
83. Van Enkhuizen J, Milienne-Petiot M, Geyer MA, Young JW. Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232(18):3455-67.
84. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, Zarate CA Jr. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biol. Psychiatry.* 2017; 81(10):886-897.
85. Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2012; 14: 478-487.
86. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, and Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2017; 71: 77-103.
87. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 14. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2016.
88. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *The Psychiatric clinics of North America* 2005; 28(2): 469-80.
89. Dong XH, Zhen XC. Glial pathology in bipolar disorder: Potential therapeutic implications. *CNS Neurosci. Ther.* 2015; 21: 393-397. 136.
90. Muneer A. Bipolar disorder: Role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry Invest.* 2016; 13: 18-33.

91. Bezchlibnyk YB, Wang JF, McQueen GM, Young LT. Gene expression differences in bipolar disorder revealed by cDNA array analysis of post-mortem frontal cortex. *J. Neurochem.* 2001; 79: 826-834. 134.
92. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol. Psychiatry* 2010; 15: 384-392
93. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, Teixeira AL. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2011; 261(2): 139-43.
94. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biol. Psychiatry* 2013; 74:15-25.
95. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47: 1119-1133. 159.
96. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry* 2016; 21: 1696-1709.
97. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders.* 2008; 111(2-3): 135-44.
98. Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated metaanalysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014; 218: 61-68.
99. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 2009; 33(6):1070- 4.

100. Gigante AD, Young LT, Yatham LN, Andreazza AC, Nery FG, Grinberg LT, Heinsen H, Lafer B. Morphometric postmortem studies in bipolar disorder: possible association with oxidative stress and apoptosis. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacology*. 2011; 14(8):1075-89.
101. Kim HW, Rapoport SI, Rao JS. Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37: 596-603.
102. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, de Lucena D, Kun z M, Gomes FA, Kapczinski F. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2011; 45: 995-1004.
103. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CM, Machado-Vieira R, Ribeiro TL, Silva JC, Sales PM, Quevedo J, Oertel-Knöchel V, Vieta E, González-Pinto A, Berk M, Carvalho AF. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: A meta-analysis of 52 studies. *BMC Med.* 2015; 13: 289.
104. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic and quantitative meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2015; 174: 432-440.
105. Gould TD, Picchini AM, Einat H, Manji HK. Targeting glycogen synthase kinase-3 in the CNS: implications for the development of new treatments for mood disorders. *Current drug targets.* 2006; 7(11): 1399-409.
106. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br. Med. Bull.* 2003; 65: 193-207. 10.

107. Licznernski P, Duman RS. Remodeling of axo-spinous synapses in the pathophysiology and treatment of depression. *Neuroscience*. 2013; 251: 33-50.
108. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler CM. Ventricular and periventricular structural volumes in first versus multiple-episode bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159: 1841-1847.
109. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*. 2007; 62: 894-900.
110. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*. 2002; 52: 93-100. 15.
111. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and metaregression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008; 65: 1017-1032.
112. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *The Psychiatric clinics of North America*. 2005; 28(2):443-67.
113. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise metaanalysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*. 2010; 67:1097-1105.
114. Phillips ML, Ladouceur CD, and Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008; 13(9): 829, 33-57.
115. Hibar DP, Westlye LT, van Erp TG, Rasmussen J et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol. Psychiatry*. 2016; 21: 1710-1716.

116. Cerullo MA, Adler CM, Delbello MP, Strakowski SM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder. *Int. Rev. Psychiatry.*2009; 21: 314-322.
117. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network-functional MRI in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2013; 150: 727-735.
118. Jones S, Bentall R. *The Psychology of Bipolar Disorder: New developments and research strategies.* New York : Oxford University Press ;2006.
119. O'Connell RA. Psychosocial factors in a model of manic depressive disease. *Integrative Psychiatr.* 1986;4:150-161.
120. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic PD, Walshaw PD, Nusslock R, and Neeren AM. The Psychosocial Context of Bipolar Disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clinical Psychology Review.* 25(8):1043-75.
121. Post R. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorders. *American Journal of Psychiatry.* 1992;149:999-1010.
122. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31:858-873.
123. Johnson L, Andersson-Lundman G, Aberg-Wistedt A, and Mathe AA. Age of onset in affective disorder: Its correlation with hereditary and psychosocial factors. *Journal of Affective Disorders.*2000;59:139-148.
124. Johnson L, Lundstroem O, Aberg-Wistedt A, and Mathe AA. Social support in bipolar disorder: Its relevance to remission and relapse. *Bipolar Disorders.* 2003;5:129-137.
125. McClung CA. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways. *Biol Psychiatry.* 2013;74:242-249.

126. Jones S. Circadian Rhythms, multilevel models of emotion and bipolar disorder-an initial step towards integration. *Clinical Psychology and Review*. 2001; 21:1193-1209.
127. Hızlı Sayar G, Özten E, Önen Ünsalver B. Bipolar Bozuklukta Kişilerarası İlişkiler ve Sosyal Ritim Terapisinin Temel İlkeleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*.2014;6(4):438-446.
128. Juda M, Vetter C, Roenneberg T. Chronotype modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers. *J Biol Rhythms*. 2013;28(2):141-51.
129. Patton DF, Mistlberger RE. Circadian adaptations to meal timing: neuroendocrine mechanisms. *Front Neurosci*. 2013;7:185.
130. Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*.1988;45:948-52.
131. Shen GH, Alloy LB, Abramson LY, Sylvia LG. Social rhythm regularity and the onset of affective episodes in bipolar spectrum individuals. *Bipolar Disord*. 2008; 10:520-9.
132. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Kogan JN, Sachs GS, Thase ME, Calabrese JR, Marangell LB, Ostacher MJ, Patel J, Thomas MR, Araga M, Gonzalez JM, Wisniewski SR. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:1340-1347.
133. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;48:593-604.
134. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W, Monk T. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:996-1004.

135. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Gyulai L, Araga M, Gonzalez JM, Shirley ER, Thase ME, Sachs GS. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the systematic treatment enhancement program. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:419-26.
136. Muneer A. The neurobiology of bipolar disorder: an integrated approach. *Chonnam Med J*. 2016;52:18-37.
137. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J Affect Disord*. 2014;168:210-23.
138. Rensing L, Meyer-Grahe U, Ruoff P. Biological timing and the clock metaphor: Oscillatory and hourglass mechanisms. *Chronobiol. Int*. 2001; 18: 329-369
139. Abreu T, Bragança M. The bipolarity of light and dark: A review on Bipolar Disorder and circadian cycles. *J Affect Disord*. 2015;185:219-29.
140. Dibne C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu. Rev. Physiol*. 2010;72:517-549.
141. Foster RG, Hankins MW. Circadian vision. *Curr. Biol*. 2007;17(17):746-751
142. Nurnberger JI Jr, Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A, Miller A, Bowman ES, Miller MJ, Rau L, Smiley C, Davis-Singh D. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000; 57: 572-579.
143. Pohanka M. Impact of melatonin on immunity: A review. *Cent. Eur. J. Med*. 2013; 8: 369-376.
144. Srinivasan V, Smits M, Spence W et al. Melatonin in mood disorders. *World J. Biol. Psychiatry*. 2006; 7: 138-151.

145. Nováková M, Praško J, Látalová K, Sládek M, Sumová A. The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar Disord.* 2015; 17: 303-314.
146. Seleem MA, Merranko JA, Goldstein TR et al. The longitudinal course of sleep timing and circadian preferences in adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015; 17: 392-402.
147. Kripke DF, Elliott JA, Welsh DK, Youngstedt SD. Photoperiodic and circadian bifurcation theories of depression and mania. *F1000Res.* 2015; 4: 107.
148. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004; 26:189-201.
149. Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK. Circadian clock and stress interactions in the molecular biology of psychiatric disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 2014; 16: 483.
150. Easton A, Arbuzova J, Turek FW. The circadian Clock mutation increases exploratory activity and escape-seeking behavior. *Genes Brain Behav.* 2003; 2:11-19.
151. Kurabayashi N, Hirota T, Sakai M, Sanada K, Fukada Y. DYRK1A and glycogen synthase kinase 3 β , a dual-kinase mechanism directing proteasomal degradation of CRY2 for circadian timekeeping. *Mol. Cell. Biol.* 2010; 30: 1757-1768
152. Schnell A, Sandrelli F, Ranc V et al. Mice lacking circadian clock components display different mood-related behaviors and do not respond uniformly to chronic lithium treatment. *Chronobiol. Int.* 2015; 32: 1075-1089.
153. Toh KL. Basic science review on circadian rhythm biology and circadian sleep disorders. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37(8):662-8.

154. Geoffroy PA. Clock Genes and Light Signaling Alterations in Bipolar Disorder: When the Biological Clock Is Off. *Biological Psychiatry*.2018; 84:775-777.
155. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. 2nd Edition. NewYork: Oxford University Press; 2007.
156. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, Alhamzawi AO, Viana MC, Angermeyer M, Bromet E, Bruffaerts R, de Girolamo G, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Hinkov H, Hu CY, Karam EG, Kovess V, Levinson D, Medina-Mora ME, Nakamura Y, Ormel J, Posada-Villa J, Sagar R, Scott KM, Tsang A, Williams DR, Kessler RC. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*. 2011; 16: 1234-46.
157. Sole B, Bonnin CM, Torrent C, Martinez-Aran A, Popovic D, Tabares-Seisdedos R, Vieta E. Neurocognitive impairment across the bipolar spectrum. *CNS Neurosci. Ther.* 2011;18 (3):194-200.
158. Gardner HH, Kleinman NL, Brook RA, Rajagopalan K, Brizee TJ, Smeeding JE. The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 1209-18.
159. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association Press, 2000.
160. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2006; 163(2):217-24.

161. Mandelli L, Souery D, Bartova L, Kasper S, Montgomery S, Zohar J, Mendlewicz J, Serretti A. Bipolar II disorder as a risk factor for postpartum depression. *J Affect Disord.* 2016; 204 :54-8.
162. Van der Voort TY, Seldenrijk A, van Meijel B, Goossens PJ, Beekman AT, Penninx BW, Kupka RW. Functional versus syndromal recovery in patients with major depressive disorder and bipolar disorder *J Clin Psychiatry.* 2015;76(6):809-14.
163. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Kessing LV, Turecki G, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49:785- 802.
164. Wicki W, Angst J. The Zurich Study. X. Hypomania in a 28-to 30-year-old cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1991; 240:339-348.
165. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol.* 2017 ;15(3): 353-358.
166. Shakibaei F, Alikhani M, Mahaki B, Sichani NK, Tabatabaei HD. The evaluation of mood condition among depressed adolescent students in Isfahan after 6 years. *Adv Biomed Res* 2016; 30;5:94.
167. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, Salanti G, Motomura K, Shimano-Katsuki S, Leucht S, Cipriani A, Geddes JR, Kanba S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2014; 1(5):351-9.
168. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, Endicott J, Keller M. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003; 6(2):127-37
169. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly

- symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530-37.
170. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 261-69.
171. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006; 93: 13-17.
172. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, Khalsa HM, Lepri B, Ha TH, Chang JS, Tohen M, Vieta E. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2012; 125: 293-302.
173. Işık E, Işık U. Çocuk, Ergen, Eriskin ve Yaslılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Rotatip Kitapevi; 2013.
174. Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 220-28.
175. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, Malhi GS, Calabrese JR, Nolen WA, Vieta E, Kapczinski F, Goodwin GM, Suppes T, Sachs GS, Chengappa KR, Grunze H, Mitchell PB, Kanba S, Berk M. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disorders* 2009;11 (5): 453-473.
176. Goswami U, Sharma A, Khastigir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, Moore PB. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2006; 188 (4): 366-373.

177. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004; 6: 368-73.
178. Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2008; 20: 131-37.
179. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 112-17.
180. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord.* 2002; 68: 167-81.
181. Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB, Wisniewski SR, Allen MH, Miklowitz DJ, Oquendo MA, Frank E, Perlis RH, Martinez JM, Fagiolini A, Otto MW, Chessick CA, Zboyan HA, Miyahara S, Sachs G, Thase ME. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed up for 2 years. *Bipolar Disord.* 2006; 8:566-575.
182. Holma KM, Haukka J, Suominen K, Valtonen HM, Mantere O, Melartin TK, Sokero TP, Oquendo MA, Isometsä ET. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disord.* 2014;16(6):652-61.
183. Saunders EF, Novick DM, Fernandez-Mendoza J, Kamali M, Ryan KA, Langenecker SA, Gelenberg AJ, McInnis MG. Sleep quality during euthymia in bipolar disorder: the role of clinical features, personality traits, and stressful life events. *Bipolar Disord.* 2013;1:16.
184. Geoffroy PA, Scott J, Boudebasse C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, Bellivier F, Etain B. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131: 89-99.

185. Jackson A, Cavanagh J, Scott J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord.* 2003; 74:209-217.
186. Plante DT, Winkelman JW. Sleep disturbance in bipolar disorder: therapeutic implications. *Am J Psychiatry.* 2008;165:830-843.
187. Giglio LM, Andreatza AC, Andersen M, Ceresér KM, Walz JC, Sterz L, Kapczinski F. Sleep in bipolar patients. *Sleep Breath.* 2009;13: 169- 173.
188. Kaplan KA, McGlinchey EL, Soehner A, Gershon A, Talbot LS, Eidelman P, Gruber J, Harvey AG. Hypersomnia subtypes, sleep and relapse in bipolar disorder. *Psychol Med.* 2015;45:1751-1763.
189. Hudson JI, Lipinski JF, Frankenburg FR, Grochocinski VJ, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in mania. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45:267-273.
190. Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE Jr, Aizley HG, Lukas SE, Rothschild AJ, Waternaux CM, Kupfer DJ. Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:378-383.
191. Keskin N, Tamam L. Bipolar Bozuklukta Uyku. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2016;8(3):255-265.
192. Latalova K, Prasko J, Kamaradova D, Grambal A, Havlikova P, Jelenova D, Mainerova B, Ociskova M, Sedlackova Z, Sandoval A. Bipolar disorder and sleep problems. *Act Nerv Super Rediviva.* 2013;55:173-183.
193. Giles DE, Rush AJ, Roffwarg HP. Sleep parameters in bipolar I, bipolar II, and unipolar depressions. *Biol Psychiatry.* 1986;21: 1340-3.
194. Buysse DJ, Germain A, Nofzinger EA et al. Mood Disorders and Sleep. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders*, DJ Stein, DJ Kupfer, AF Schatzberg (Ed), American Psychiatric Publishing, 2006;717-37.

195. Riemann D, Voderholzer U, Berger M . Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression. *Neuropsychobiology*. 2002;45 Suppl 1 :7-12.
196. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Ip TK, Hermens DF, Scott EM, Hickie IB. Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *J Affect Disord*. 2013; 145(2):260-3
197. Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, Turkin S, Kupfer DJ, Brent D, Monk TH, Nimgainkar VL. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res*. 2009; 166(2-3):201-209.
198. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, Dayal M, Thase ME, Kupfer DJ, Monk TH, Devlin B, Nimgaonkar VL. Circadian phase variation in Bipolar I Disorder. *Chronobiol Int*. 2005; 22(3):571-584.
199. Boland EM, Alloy LB. Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: Toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment. *Clin. Psychol. Rev*. 2013; 33 :33-44.
200. Ng TH, Chung KF, Ho FY, Yeung WF, Yung KP, Lam TH. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2015; 20:46-58.
201. Eidelman P, Talbot LS, Gruber J, Harvey AG. Sleep, illness course, and concurrent symptoms in inter-episode bipolar disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2010;41:145-9.
202. Bixler E. Sleep and society: an epidemiological perspective. *Sleep Med*. 2009;10(1):3-6
203. Rocha PMB, Neves FS, Corrêa H. Significant sleep disturbances in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*. 2013;54(7):1003-8.
204. Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiology of bipolar disorder: therapeutic implication. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17: 606.

205. Kupfer DJ, Frank E, Ritchey F. Staging bipolar disorder: what data and what models are needed? *Lancet Psychiatry*. 2015; 2, 564-570.
206. Cretu JB, Culver L, Goffin KC, Shah S, Ketter TA. Sleep, residual mood symptoms, and time to relapse in recovered patients with bipolar disorder. *J. Affect Disord*. 2006; 190, 162-166.
207. Gruber J, Harvey AG, Wang PW, Brooks JO 3rd, Thase ME, Sachs GS, Ketter TA. Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J. Affect Disord*. 2009; 114, 41-49.
208. Perlman CA, Johnson SL, Mellman TA. The prospective impact of sleep duration on depression and mania. *Bipolar Disord*. 2006;8:271-274.
209. Bauer M, Grof P, Rasgon N, Bschor T, Glenn T, Whybrow PC. Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009; 8:160-167.
210. Gruber J, Miklowitz DJ, Harvey AG, Frank E, Kupfer D, Thase ME, Sachs GS, Ketter TA. Sleep matters: sleep functioning and course of illness in bipolar disorder. *J. Affect Disord*. 2011; 134:416-420.
211. Ng TH, Chung K, Ng T, Lee C, Chan M. Correlates and prognostic relevance of sleep irregularity in inter-episode bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 2016; 69:155-162.
212. Selvi Y, Beşiroğlu L, Aydın A. Kronobiyoloji ve duygudurum bozuklukları Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2011; 3:368-386.
213. Rosa AR, Comes M, Torrent C, Solè B, Reinares M, Pachiarotti I, Salamero M, Kapczinski F, Colom F, Vieta E. Biological rhythm disturbance in remitted bipolar patients. *Int J Bipolar Disord*. 2013;13:1-6.

214. Lee J, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, Ochsner K, Green MF. Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. *Am J Psychiatry*. 2013; 170:334-341.
215. Pinho M, Sehmbi M, Cudney LE, Kauer-Sant'anna M, Magalhães PV, Reinares M, Bonnín CM, Sassi RB, Kapczinski F, Colom F, Vieta E, Frey BN, Rosa AR. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study. *Acta Psychiatr Scand*. 2015; 133(2):102-8.
216. Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010; 12:459-72.
217. Park YM, Matsumoto K, Seo YJ, Shinkoda H, Park KP. Sleep in relation to age, sex, and chronotype in Japanese workers. *Percept Mot Skills* 1998;87:199-215.
218. Suh S, Nowakowski S, Bernert RA, Ong JC, Siebern AT, Dowdle CL, Manber R. Clinical significance of night-to-night sleep variability in insomnia. *Sleep Med*. 2012;13:469-75.
219. Melo MC, Abreu RL, Linhares Neto VB, de Bruin PF, de Bruin VM. Chronotype and circadian rhythm, in bipolar disorder: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017 ;34:46-58.
220. Jones SH, Hare DJ, Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(2):176-86.
221. Grierson AB, Hickie IB, Naismith SL, Hermens DF, Scott EM, Scott J. Circadian rhythmicity in emerging mood disorders: state or trait marker? *Int J Bipolar Disord*. 2016;4(1):3.
222. Duarte Faria A, Cardoso Tde A, Campos Mondin T, Souza LD, Magalhaes PV, Patrick Zeni C, Silva RA, Kapczinski F, Jansen K. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: a community study with drug-naïve young adults. *J Affect Disord*. 2015; 186:145-8.

223. Kennedy SH, Tighe S, McVey G, Brown GM. Melatonin and cortisol “switches” during mania, depression, and euthymia in a drug-free bipolar patient. *J Nerv Ment Dis.* 1989; 177: 300-3.
224. Young JW, Dulcis D. Investigating the mechanism(s) underlying switching between states in bipolar disorder. *Eur J Pharmacol.* 2015; 759: 151-62.
225. Brambilla C, Gavinelli C, Delmonte D, Fulgos M, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Seasonality and sleep: A clinical study on euthymic mood disorder patients. *Depress Res Treat .* 2012; 2012:978962.
226. Kasper S, Kamo T. Seasonality in major depressed inpatients. *J Affect Disord.* 1990;19(4):243- 248.
227. Mittal PK, Mehta S, Solanki RK, et al. A comparative study of seasonality and chronotype in unipolar mania v. bipolar affective disorder. *German J Psychiatry.* 2013;16(4):124-129.
228. Faedda GL, Tondo L, Teicher MH, et al. Seasonal mood disorders: Patterns of seasonal recurrence in mania and depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(1):17-23.
229. Home JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine Morningness Eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4(2):97-110.
230. Mittal PK, Mehta S, Solanki RK, Swami MK, Meena PS. A cross-sectional study of factors affecting seasonality in bipolar disorder. *S Afr J Psych.* 2014;20(2):58-59.
231. Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med.* 2007; 37(11):1595-9.

232. Aguglia A, Borsotti A, Maina G. Bipolar disorders: is there an influence of seasonality or photoperiod?. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2018;40:6-11.
233. Amr M, Volpe FM. Seasonal influences on admissions for mood disorders and schizophrenia in a teaching psychiatric hospital in Egypt. *J Affect Disord*. 2012;137:56-60.
234. Akther A, Fiedorowicz JG, Zhang T, Potash JB, Cavanaugh J, Solomon DA, et al. Seasonal variation of manic and depressive symptoms in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013;15:377-84.
235. Wang B, Chen D. Evidence for seasonal mania: a review. *J Psychiatr Pract*. 2013;19:301-8.
236. Parker GB, Graham RK. Seasonal variations in rates of hospitalisation for mania and hypomania in psychiatric hospitals in NSW. *J Affect Disord*. 2016;191:289-91.
237. Lee HC, Tsai SY, Lin HC. Seasonal variations in bipolar disorder admissions and the association with climate: a population-based study. *J Affect Disord*. 2007;97:61-9.
238. Yang AC, Yang CH, Hong CJ, Liou YJ, Shia BC, Peng CK, et al. Effects of age, sex, index admission, and predominant polarity on the seasonality of acute admissions for bipolar disorder: a population-based study. *Chronobiol Int*. 2013;30:478-85.
239. Dominiak M, Swiecicki L, Rybakowski J. Psychiatric hospitalizations for affective disorders in Warsaw, Poland: effect of season and intensity of sunlight. *Psychiatry Res*. 2015;229:287-94.
240. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Boudebessé C, Lajnef M, Gard S, Kahn JP, Azorin JM, Henry C, Leboyer M, Etain B. Bipolar disorder with seasonal pattern: clinical characteristics and gender influences. *Chronobiol Int*. 2013;30(9):1101-7.

241. Billiard M. Lithium carbonate: effects on sleep patterns of normal and depressed subjects and its use in sleep-wake pathology. *Pharmacopsychiatry*. 1987;20:195-196.
242. Aşkan Parlakoğlu B, Bilici M, Yenel Özbay S. Psikotrop ilaçların uyku üzerine etkileri. *Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*.2013;6:46-52.
243. Yüksel N. Temel Psikofarmakoloji. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği,2010.
244. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6:3-7.
245. Harding SM, Hawkins JW. Sleep and internal medicine. In *Clinical Sleep Disorders*. PR Carney, RB Berry, JD Geyer, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005.p.456-70.
246. Obermeyer WH, Benca RM .Effects of drugs on sleep. *Neurol Clin*.1996;14: 827-40.
247. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol*.2005;20:533-559.
248. Huynh C, Guile JM, Breton JJ, et al. Sleep-wake patterns of adolescents with borderline personality disorder and bipolar disorder. *Child Psychiatr Hum Development*. 2016;47:202-14.
249. Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev* 2002;6:113-24.
250. Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev* 2011;15:259-6
251. Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep*. 1995;18(4):288-302.

252. Acebo C, Sadeh A, Seifer R, et al. Estimating sleep patterns with activity monitoring in children and adolescents: how many nights are necessary for reliable measures. *Sleep*. 1999;22:95-103.
253. McCall C, McCall WV. Comparison of actigraphy with polysomnography and sleep logs in depressed insomniacs. *J. Sleep Res.* 2012; 21: 122-127
254. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, et al. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*. 2003;26:342-492.
255. Boudebesse C, Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C, Folkard S, Leboyer M, Etain B. Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiol. Int.* 2014;2: 698-704.
256. Berry RB. *Fundamentals of sleep medicine*. Philadelphia; PA:Elsevier Saunders;2012.
257. Gershon A, Thompson WK, Eidelman P, McGlinchey EL, Kaplan KA, Harvey AG. Restless pillow, ruffled mind: sleep and affect coupling in interepisode bipolar disorder. *J Abnorm Psychol.* 2012;121(4):863-73.
258. Geoffroy PA, Boudebesse C, Bellivier F, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in remitted bipolar disorder: a naturalistic case-control study using actigraphy. *J Affect Disord.* 2014;158:1-7.
259. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, Evans JJ. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2016;205:165-81
260. Basso MR, Lowery N, Neel J, Purdie R, Bornstein RA. Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology.* 2002; 16:84-91.

261. Malhi GS, Lagopoulos J, Owen AM, Ivanovski B, Shnier R, Sachdev P. Reduced activation to implicit affect induction in euthymic bipolar patients: an fMRI study. *J Affect Disord.* 2007; 97:109-122.
262. Martinez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004; 161:262-270.
263. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: Profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009; 23,551-562.
264. Yazıhan N, Doruk A, Balıkçı A, Erdem M. İki uçlu bozukluk manik ve iyileşme dönemlerindeki bilişsel işlevler: Bir izlem çalışması. *JMOOD.* 2015; 5(2): 62-68.
265. Chaves OC, Lombardo LE, Bearden CE, Woolsey MD, Martinez DM, Barrett JA, Miller AL, Velligan DI, Glahn DC. Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study *Bipolar Disorder.* 2011;13(1):118-23.
266. Malhi GS, Ivanovski B, Szekeres V, Olley A. Bipolar disorder: its all in your mind?. The neuropsychological profile of a biological disorder. *Can J Psychiatry.* 2004; 49(12):813-19.
267. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord.* 2010; 121:156-160.
268. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-Analysis Of Neuropsychological Functioning In Euthymic Bipolar Disorder: An Update And Investigation Of Moderator Variables. *Bipolar Disord.* 2011;13:334-43.

269. Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008; 109:149-156.
270. Mur M, Portella MJ, Martinez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand.* 2008; 118:373-381.
271. Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand. Suppl* 2007; 434:17-26.
272. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2008; 38(6):771-85.
273. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* 2009;113(1-2):1-20.
274. Bourne C, Aydemir O, Balanzá-Martinez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, Clark L, Cubukcuoglu Z, Dias W, Dittmann S, Ferrier IN, Fleck DE, Frangou S, Gallagher P, Jones L, Kieseppä T, Martinez-Aran A, Melle I, Moore PB, Mur M, Pfennig A, Raust A, Senturk V, Simonsen C, Smith DJ, Bio DS, Soeiro-de-Souza MG, Stoddart SD, Sundet K, Szöke A, Thompson JM, Torrent C, Zalla T, Craddock N, Andreassen OA, Leboyer M, Vieta E, Bauer M, Worhunsky PD, Tzagarakis C, Rogers RD, Geddes JR, Goodwin GM. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2013; 128(3):149-62.
275. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry.* 2002; 180:320-326.

276. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2002; 180:313-319.
277. Rubinstein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000; 30:1025-1036.
278. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, Strejilevich SA. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year followup study. *J Affect Disord*. 2009; 116(1-2):37-42.
279. 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; 9:468-477.
280. Demirel ÖF, Kadak MT, Duran A. Ötimik Bipolar Hastalarda Nörobilişsel Defisitler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2012;4(3):381-395.
281. Zubieta JK, Huguelet P, Lajiness-O'Neill R, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res*. 2001 ;10;102(1):9-20.
282. Santos JL, Aparicio A, Bagny A, Sánchez-Morla EM, Rodríguez-Jiménez, R, Mateo J, Jiménez-Arriero MÁ. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*.2014; 16; 722-731.
283. Schneider MR, DelBello MP, McNamara RK, Strakowski SM, Adler CM. Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012; 14(4):356-74.
284. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison with First- Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull*. 2015;41(5):1095-104.
285. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, Salamero M, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189:254-9.

286. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, Jonsdottir H, Ringen PA, Opjordsmoen S, Friis S, Andreassen OA. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord.* 2008; 10(2):245-55.
287. Hsiao YL, Wu YS, Wu JY, Hsu MH, Chen HC, Lee SY, Lee IH, Yeh TL, Yang YK, Ko HC, Lu RB. Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11(5):547-54.
288. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scâpola M, Strejilevich SA. Neurocognitive impairments and their relationship with psychosocial functioning in euthymic bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199(7):459-64.
289. Sole B, Bonnin CM, Torrent C, Balanzâ-Martinez V, Tabarés-Seisdedos R, Popovic D, Martinez-Arán A, Vieta E. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(4):309-17.
290. Gruber SA, Rosso IM, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders.* 2008;105(1):253-60.
291. Andreou C, Bozikas VP. The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. *Current Opinion in Psychiatry.* 2013;26(1):54-9.
292. Levy B, Manove E. Functional outcome in bipolar disorder: the big picture. *Depression Research and Treatment.* 2012; 2012: 949248.
293. Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disorders.* 2009;11(2):113-25.
294. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos J. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychotherapy and Psychosomatics.* 2009;78(5):285-97.

295. Kennedy N, Foy K, Sherazi R, McDonough M, McKeon P. Longterm social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disorders*. 2007;9(1-2):25-37.
296. Kaya E, Aydemir Ö, Selçuk D. Remisyondaki iki uçlu hastalarda kalıntı duygudurum belirtilerinin bilişsel ve toplumsal işlevsellik üzerine etkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2009;10:124-30.
297. Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:139- 154.
298. Dias W, Balanzá-Martinez V, Soares-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, Vieta E. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand*. 2012; 126(5):315-31.
299. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, Gallo A, Cortez V, Palacio C, Torrent C, Martínez-Arán A, Vieta E. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(8):1055-1060.
300. Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol Med*. 2013; 43(6):1187-96.
301. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, Atbasoglu EC. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord*. 2007; 9 (Suppl.1):136-144.
302. Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M, Colom F, Vieta E. Cognitive functioning in bipolar

- patients receiving lamotrigine: preliminary results. *Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(2):178-81.
303. Lee SA, Lee HW, Heo K, Shin DJ, Song HK, Kim OJ, Lee SM, Kim SO, Lee BI. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure*. 2011; 20(1):49-54.
304. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2011; 123(3):190-205.
305. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27: 1255-73.
306. Yaffe K, Falvey CM, Eloang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10): 1017-28.
307. Stickgold R, Walker MP. Memory consolidation and reconsolidation: What is the role of sleep? *Trends Neurosci*. 2005;28(8):408-15.
308. Polat B, Hanoğlu L. Uyku ve bilişsel işlevler. *Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*. 2013;6(3):39-45
309. Walker MP. The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1156:168- 97.
310. Ji D, Wilson MA. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci*. 2007;10(1):100-7.
311. Dave AS, Margoliash D. Song replay during sleep and computational rules for sensorimotor vocal learning. *Science*. 2000;290(5492): 812-6.

312. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep?. *Neuron*. 2004;44(3): 535-45
313. Diekelmann S, Born J: The memory function of sleep. *Nat RevNeurosci*. 2010;11:114-126.
314. Goel N, Rao H, Durmer JS, Dinges DF: Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*. 2009; 29:320-339.
315. Dissel S, Melnattur K, Shaw PJ: Sleep, performance, and memory in flies. *Curr Sleep Med Rep*. 2015; 1:47-54.
316. Basner M, Dinges DF. Maximizing sensitivity of the psychomotor vigilance test (PVT) to sleep loss. *Sleep*. 2011;34(5):581-91.
317. Walker MP. Cognitive consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med*. 2008;9 Suppl 1:S29-34.
318. Blatter K, Opwis K, Münch M, Wirz-Justice A, Cajochen C. Sleep loss-related decrements in planning performance in healthy elderly depend on task difficulty. *J Sleep Res*. 2005;14(4):409-17.
319. Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*. 2003;26(2):117-26.
320. Killgore WD. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res*. 2010;185:105-29.
321. Yoo SS, Hu PT, Gujar N, Jolesz FA, Walker MP. A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature neuroscience*. 2007;10(3):385-392.

322. Alhola P, Polo-Kantola P. Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2007; 3(5):553.
323. Chee MW, Choo WC. Functional imaging of working memory after 24 hr of total sleep deprivation. *The Journal of Neuroscience*. 2004; 24(19):4560-4567.
324. Lim J, Dinges DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychological bulletin*. 2010;136(3):375.
325. Drummond SP, Brown GG, Gillin JC, Stricker JL, Wong EC, Buxton RB. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature*. 2000; 403(6770):655-657.
326. Fernandez-Mendoza J, Calhoun S, Bixler EO, Pejovic S, Karataraki M, Liao D, Vela-Bueno A, Ramos-Platon MJ, Sauder KA, Vgontzas AN. Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: a general population study. *Sleep*. 2010;33(4):459-465.
327. Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Schneider JL, Cauley JA, Hillier TA, Fink HA, Stone KL. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the study of osteoporotic fractures. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006; 61(4):405-410.
328. Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE, Song Y, Stone KL. Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep*. 2014; 37(4):655.
329. Naismith SL, Rogers NL, Hickie IB, Mackenzie J, Norrie LM, Lewis SJ. Sleep well, think well: sleep-wake disturbance in mild cognitive impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2010; 23(2):123-30
330. Wilckens KA, Hall MH, Nebes RD, Monk TH, Buysse DJ. Changes in cognitive performance are associated with changes in sleep in older adults with insomnia. *Behavioral sleep medicine*. 2016; 14(3):295-310.

331. Luik AI, Zuurbier LA, Hofman A, Van Someren EJ, Ikram MA, Tiemeier H. Associations of the 24-h activity rhythm and sleep with cognition: a population-based study of middle-aged and elderly persons. *Sleep medicine*. 2015; 16(7):850-855.
332. McKenna BS, Eyler LT. Overlapping prefrontal systems involved in cognitive and emotional processing in euthymic bipolar disorder and following sleep deprivation: A review of functional neuroimaging studies. *Clinical Psychology Review*. 2012;32:650-663.
333. Dijk DJ, Duffy J., Czeisler CA. Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance. *J. Sleep Res*, 1992;1: 112-117.
334. Wright KP Jr, Hull JT, Hughes RJ, Ronda JM. and Czeisler CA. Sleep and wakefulness out of phase with internal biological time impairs learning in humans. *J. Cogn. Neurosci*. 2006;18: 508-521.
335. Robillard R, Hermens DF, Lee RS, Jones A, Carpenter JS, White D, Naismith SL, Southan J, Whitwell B, Scott EM, Hickie IB. Sleep-wake profiles predict longitudinal changes in manic symptoms and memory in young people with mood disorders. *J Sleep Res*. 2016; 25(5):549-555.
336. Boland EM, Stange JP, Adams AM, LaBelle DR, Ong ML, Hamilton JL, Connolly SL, Black CL, Cedeño AB, Alloy LB. Associations between sleep disturbance, cognitive functioning and work disability in Bipolar Disorder. *Psychiatry research*. 2015; 230(2):567-574.
337. Lee HJ, Son GH, Geum D. Circadian rhythm hypotheses of mixed features, antidepressant treatment resistance, and manic switching in bipolar disorder. *Psychiatry Investig*. 2013; 10:225-232.
338. Kanady JC, Soehner AM, Klein AB, Harvey AG. The association between insomnia-related sleep disruptions and cognitive dysfunction during the inter-episode phase of bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2017; 88:80-88.

339. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(8):624-9.
340. First MB, Spitzer R, Gibbon M. Structured clinical interview for DSM-IV clinical version (SCID-I/CV). Washington :American Psychiatry Press; 1997.
341. Çorapçioğlu A, Aydemir O, Yıldız M. DSM-IV eksen 1 ruhsal bozukluklarına göre Türkçe yapılandırılmış klinik değerlendirmenin güvenilirliği. İlaç ve Tedavi Dergisi. 1999; 12; 33-6.
342. Hamilton MA. A rating scale for depression.) Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
343. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996;4(41):251-9.)
344. Kılınç S, Torun F. Türkiye'de Klinikte Kullanılan Depresyon Değerlendirme Ölçekleri. Dirim Tıp Gazetesi. 2011; 86(1):39-47.
345. Montgomery SA, Asberg M. A New Depression scale designed to be sensitive to change. Br Psychiatr. 1979;134:382-9.
346. Torun F, Önder E, Torun SD, Tural U, Şişmanlar ŞG. Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenirliği. 3P Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi. 2002;10141:319-30.
347. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry. 1978; 133:429-435.
348. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatr Derg. 2001;13: 107-114.

349. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996; 11(3):89-95.
350. Sachs GS. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; 422:7-17.
351. Aküzüm Serhadlı ZN. Bipolarite indeksi ilk görüşmede hesaplandığında ayrıntılı değerlendirme ile elde edilen sonuçları öngörebilir mi?, [tez]. İstanbul: İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir hastalıkları Eğitim ve Araştırma hastanesi; 2007.
352. Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR et al. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry.* 2003; 53(11):1028-42.
353. Buysse D, Reynolds C, Monk T, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument For Psychiatric Practice And Research. *Psychiatry Research.* 1989; 28(2):193-213.
354. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi indeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1996; 7(2):107-15.
355. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991; 14(6):540-5.
356. Ağargün MY, Çilli AS, Kara H, Bilici M, Telcioğlu M, Semiz ÜB ve Ark. Epworth Uykululuk Ölçeğinin Geçerliliği Ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1999; 10(4): 261-7.
357. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2:297-307.
358. Boysan M, Güleç M, Beşiroğlu L. Uykusuzluk şiddeti indeksinin Türk örneklemindeki psikometrik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2010;11:248-252.

359. Ağargün MY, Çilli AS, Boysan M, Selvi Y, Gulec M, Kara H. Turkish Version of Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ). *Sleep and Hypnosis*. 2007; 9(1):16-23.
360. Punduk Z, Gur H, Ercan I. A reliability study of the Turkish version of the morningness-eveningness questionnaire. *Turkish Journal of Psychiatry* 2005; 16(1):1-6
361. Spreen O, Strauss E (eds). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1998.
362. Türkeş N, Can H, Kurt M ve ark. İz Sürme Testi'nin 20-49 Yaş Aralığında Türkiye İçin Norm Belirleme Çalışması *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2015; 25:189-96.
363. Stroop RS. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental Psychology*. 1935; 18(6): 643-61.
364. Karakaş S. BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Ankara:Dizayn Ofset;2004.
365. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri*. 1999;2(2):75-88.
366. Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. 2.Baskı. Ankara: Eryılmaz Offset Matbaacılık Gazetecilik; Ankara, 2006
367. Schmidt M. *Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook*. Los Angeles: Western Psychological Services;1986.
368. Açıkgöz DG. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi [tez]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 1995.

369. Karakaş S, Bakar EE, Dinçer ED. Bilnot-Yetişkin: Nöropsikolojik testlerin Yetişkinler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. 3.baskı. Konya: Eğitim Yayınevi; 2013.
370. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *Journal of General Psychology*. 1948; 39:15-22.
371. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis CG. Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. Florida: Psychological Assessment Resources; 1993.
372. Karakas S, Eski R, Basar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu BILNOT Bataryası. 32.Ulusal Nöroloji Kongresi poster sunumu, İstanbul; 1996.
373. Bekçi B, Baran Z, Özkan A, Karakaş S. Does the computerized and conventional presentation of neuropsychological tests represent similar cognitive processes? 13th World Congress of Psychophysiology (IOP). *International Journal of Psychophysiology*. 2006; 61: 344.
374. Ayano G. Bipolar Disorder: A Concise Overview of Etiology, Epidemiology Diagnosis and Management: Review of Literatures. *SOJ Psychol* 2016; 3(1): 1-8.
375. Gündüz C, Akkaya C, Deniz G, Cangür Ş, Kırılı S. Bipolar Bozuklukta Dönem Süreleri Üzerine Sosyodemografik Ve Klinik Özelliklerin Etkisi. *Anatol J Clin Investig*. 2012;6(4):251-255.
376. Turhan N. Bipolar Bozukluk: Kesitsel Bir Değerlendirme.[tez]. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı;2007.
377. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yaşan A, Tomruk N et al. Türkiye’de bipolar I bozukluğu hastalarının, sosyodemografik ve klinik özellikleri-HOME çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2012; 22:31-42.

378. Schoeyen HK, Birkenaes AB, Vaaler AE, Auestad BH, Malt UF, Andreassen OA, Morken G. Bipolar disorder patients have similar levels of education but lower socio-economic status than the general population. *J Affect Disord.* 2011; 129(1-3):68-74.
379. Hayward P, Wong G, Lam D. Stigma and Selfesteem in Manic Depression: An Exploratory Study. *J Affect Disord.* 2002;69:61-7
380. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic- Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:161-174.
381. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63:120-125.
382. Uluyol ÖB. Bipolar bozuklukta serum ürik asit düzeyinin bilişsel işlevler ve işlevsellikle ilişkisinin araştırılması. [Tez]. İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Kliniği; 2018.
383. Duman T. Bipolar bozukluk hastaları ve birinci derece yakınlarında zihin kuramı ve yürütücü işlevler.[tez].Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; 2014.
384. İbiloğlu AO, Çayköylü A. Bipolar-I, bipolar-II ve majör depresif bozuklukta ayırışan sosyodemografik, klinik ve mizaç özellikleri. *Türk Psikiyatri Derg* 2011; 22:159-165.
385. Diaz FJ, James D, Botts S, Maw L, Susce MT, de Leon J. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disord.* 2009; 11:154-165.

386. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Ezcurra J, Aizpuru F, Mosquera F, Lopez P, de Leon J. Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59:225-228.
387. Uludağ YT, Güleç G. Bir Psikiyatri Kliniğine Başvuran Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Alkol-Madde Kullanımının Değerlendirilmesi. *Bağımlılık Dergisi*. 2015; 16(3):134-143.
388. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity, Geneva, June 3-5, (Publication No WHO/NUT/NCD/98.1) Geneva: Author, 1997.
389. McElroy SL and Keck PE. Obesity in bipolar disorder: an overview. *Current Psychiatry Reports* 2012;14: 650-658.
390. Aydemir O, Eren I, Savaş H, Kalkan Oğuzhanoglu N, Koçal N, Devrimci Özgüven H et al. Development of a questionnaire to assess inter-episode functioning in disorder: Disorder Functioning Questionnaire. *Turk Psikiyatri Derg* 2007; 18:344-352.
391. Bilici M. Bipolar Türkiye Çalışması Araştırma Grubu. Ülkemizde bipolar bozukluğu olan hastalarda tedavi yaklaşımlarının ve hasta özelliklerinin değerlendirilmesi. 14. Bahar Sempozyumu;14-17 Nisan 2010; Antalya.
392. Gültekin BK, Günderci A, Balcı MV, Kökcü F, Gedikbaş C, Özcan ME. Duygudurum bozukluğu tanısı ile yatan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri: bir ön bildirim. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2008; 18:183-188.
393. Kesebir S, Şayakçı S, Süner Ö. Geç başlangıçlı olan ve olmayan bipolar bozukluk hastalarının karşılaştırılması. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2012; 25:244-251.
394. Doğanavşargil-Baysal GÖ, Gökmen Z, Akbaş H, Cinemre B, Metin Ö, Karaman T. Bipolar bozuklukta serum homosistein ve metiyonin düzeylerinin bilişsel işlevler ve işlevsellikle ilişkisi. *Turk Psikiyatri Derg*. 2013; 24:7-16.

395. Dunayevich E, Keck PE. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr Psychiatry Rep.* 2000;2:286-290.
396. Azorin JM, Akiskal H, Hantouche E. The mood-instability hypothesis in the origin of mood-congruent versus moodincongruent psychotic distinction in mania: validation in a French National Study of 1090 patients. *J Affect Disord.* 2006; 96:215-223.
397. Burton CZ, Ryan KA, Kamal M, Marshall DF, Harrington G, McInnis, MG, Tso IF. Psychosis in Bipolar Disorder: Does It Represent a More ‘Severe’ Illness? *Bipolar Disord.* 2018;20(1):18-26.
398. Özyıldırım I, Çakır S, Yazıcı O. Impact of psychotic features on morbidity and course of illness in patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2010; 25:47-51.
399. Schaffer A, Levitt AJ, Boyle M. Influence of season and latitude in a community sample of subjects with bipolar disorder. *Can J Psychiatry.* 2003; 48(4):277-80.
400. Shin K, Schaffer A, Levitt AJ, Boyle MH. Seasonality in a community sample of bipolar, unipolar and control subjects. *J Affect Disord.* 2005; 86(1):19-25.
401. Baek JH, Park DY, Choi J, Kim JS, Choi JS, Ha K, et al. Differences between bipolar I and bipolar II disorders in clinical features, comorbidity, and family history. *J Affect Disord.* 2011; 131(1-3): 59-67.
402. Choi J, Baek JH, Noh J, Kim JS, Choi JS, Ha K, et al. Association of seasonality and premenstrual symptoms in bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord.* 2011 Mar; 129(1-3):313-6.
403. Bilici M, Kesebir S, Özkorumak E, Yanartaş Ö, İşitmez S. Türkiye’de bipolar bozukluğun ele alınmasında pratik uygulamalar ve hasta özelliklerinin kesitsel incelenmesi. *Anatolian Journal of Psychiatry.* 2014; 15:304-31.

404. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2018;20:97-170.
405. Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(7):1252-6.
406. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R et al. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J. Affect. Disord*. 2005; 85:301-315.
407. Grant BF, Stinson FS, Hasin, DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J. Clin. Psychiatry*. 2005; 66:1205-1215.
408. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord*. 2001; 3:253-8.
409. Ünal A, Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Tezcan E. Bipolar bozukluğa eşlik eden eksen I ve eksen II tanılar? *Türkiye’de Psikiyatri*. 2007; 9:18-25.
410. Uluşahin A, Uluğ B. Clinical and personality correlates of outcome in depressive disorders in a Turkish sample. *J Affect Disord*. 1997; 42:1-8.
411. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sağduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2004; 161(12): 2222-9.

412. Sala R, Goldstein BI, Morcillo C, Liu SM, Castellanos M, Blanco C. Course of comorbid anxiety disorders among adults with bipolar disorder in the U.S. population. *J. Psychiatr. Res.* 2002;46:865-872.
413. Altındağ A, Yanık M, Nebioğlu M. The comorbidity of anxiety disorders in bipolar I patients: prevalence and clinical correlates. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2006; 43:10-15.
414. Krüger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1995; 34:117-120.
415. Krüger S, Baruning P, Cooke RG. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000; 2:71-74. 17.
416. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med.* 2005; 67:1-8.
417. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: Epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry.* 2005; 17:83-93.
418. Fagiolini A. Medical monitoring in patients with bipolar disorder: a review of data. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69:16-18.
419. Munoli RN, Prahraj SK, and Sharma P. Co-morbidity in Bipolar Disorder: A Retrospective Study. *Indian J Psychol Med.* 2014; 36(3): 270-275.
420. Valle J, Ayuso-Gutierrez JL, Abril A, Ayuso-Mateos JL. Evaluation of thyroid function in lithium-naive bipolar patients. *Eur Psychiatry.* 1999; 14:341-5.
421. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res.* 2011; 2011:306367.
422. McIntyre RS, Nguyen HT, Soczynska JK, Lourenco MT, Woldeyohannes HO, Konarski JZ. Medical and substance-related comorbidity in bipolar disorder:

translational research and treatment opportunities. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008; 10:203-213

423. Van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 342-348.
424. Antypa N, Serretti A. Family history of a mood disorder indicates a more severe bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014; 156:178-186.
425. Akiskal HS, Benazzi F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *Journal of Affective Disorders.* 2005; 84:209-217.
426. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders.* 2005; 84:117-125.
427. Benazzi F. Symptoms of depression as possible markers of bipolar II disorder. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2006; 30:471-477.
428. Kaplan KA, Harvey AG. Hypersomnia across mood disorders: A review and synthesis. *Sleep Medicine Reviews.* 2009; 13:275-285.
429. Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW. Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Archives of General Psychiatry.* 2003; 60:817-826.
430. Hypersomnia in inter-episode bipolar disorder: does it have prognostic significance? Kaplan KA, Gruber J, Eidelman P, Talbot LS, Harvey AG *J Affect Disord.* 2011; 132(3):438-44.
431. Ritter PS, Marx C, Lewtschenko N, Pfeiffer S, Leopold K, Bauer M, Pfennig A. The characteristics of sleep in patients with manifest bipolar disorder, subjects at high risk of developing the disease and healthy controls. *J Neural Transm (Vienna).* 2012;119(10):1173-84.

432. Bradley AJ, Webb-Mitchell R, Hazu A, Slater N, Middleton BA, Gallagher P, McAllister-Williams H and Anderson KN. Sleep and circadian rhythm disturbance in bipolar disorder. *Psychological Medicine*. 2017; 47(9):1678-1689.
433. Verkooijen S, van Bergen AH, Knapen SE, Vreeker A, Abramovic L, Pagani L, Jung Y, Riemersma-van der Lek R, Schoevers RA, Takahashi JS, Kahn RS, Boks MPM, Ophoff RA. An actigraphy study investigating sleep in bipolar I patients, unaffected siblings and controls. *J Affect Disord*. 2017; 15;208:248-254.
434. St-Amand J, Provencher MD, Belanger L, Morin CM. Sleep disturbances in bipolar disorder during remission. *J Affect Disord*. 2013 Mar 20;146(1):112-9.
435. Chellappa SL, Schroder C, Cajochen C. Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: is there a link? *Sleep Med* 2009;10:505-514
436. Walz JC, Magalhaes PV, Reckziegel R, Costanzi M, Giglio LM, Kapczinski F. Daytime sleepiness, sleep disturbance and functioning impairment in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr*. 2013;25(2):101-4.
437. Keskin N, Tamam L. Bipolar ötimik hastalarda uygunun genel özellikleri ve uyku bozuklukları. *Cukurova Med J*. 2018;43(2):387-397.
438. Aubry JM, Ferrro F, Schaad N. *Pharmacotherapy for bipolar disorders*. England: John Wiley & Sons ; 2004.
439. Steinan MK, Scott J, Lagerberg TV, Melle I, Andreassen OA, Vaaler AE, Morken G. Sleep problems in bipolar disorders: more than just insomnia. *Acta Psychiatr Scand*. 2016; 133: 368-377.
440. Geddes JR, Miklowitz DJ. *Treatment of bipolar disorder*. *Lancet*. 2013;381:1672-16.
441. *International classification of sleep disorders*. 3rd ed. Darien, IL USA: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

442. Alloy LB, Ng TH, Titone MK, Boland EM. Circadian rhythm dysregulation in bipolar spectrum disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 2017;19 (4):21.
443. Au J, Reece J. The relationship between chronotype and depressive symptoms: a meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2017;218:93-104.
444. Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disorders.* 2008;10;271-275.
445. Boudebesse C, Lajnef M, Geoffroy PA, Bellivier F, Nieto I, Gard S, Olié E, Azorin JM, Kahn JP, Bougerol T, Passerieux C, Aubin V, Milhiet V, Folkard S; French Academic Centres of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators, Leboyer M, Henry C, Etain B. Chronotypes of bipolar patients in remission: Validation of the French version of the circadian type inventory in the FACE-BD sample. *Chronobiology International.* 2013;30: 1042-1049.
446. Mansour HA, Monk TH, Nimgaonkar VL. Circadian genes and bipolar disorder. *Annals of Medicine.* 2005;37:196-205.
447. Chang AM, Reid KJ, Gourineni R, Zee PC. Sleep timing and circadian phase in delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythm* 2009;24:313-21.
448. Martinez-Rodriguez JE, Santamaria J. CSF markers in sleep neurobiology. *Clini Chim Acta; Int J Clin Chem* 2005;362:12-25.
449. Giglio LM, Magalhaes PV, Andersen ML, Walz JC, Jakobson, L, Kapczinski F. Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep Breath: Schlaf Atm.* 2010;14:153-155.
450. Baek JH, Kim JS, Kim MJ, Ryu S, Lee K, Ha K, Hong KS. Lifetime Characteristics of Evening-Preference and Irregular Bed-Rise Time Are Associated With Lifetime Seasonal Variation of Mood and Behavior: Comparison Between Individuals With Bipolar Disorder and Healthy Controls. *Behav Sleep Med.* 2016;14(2):155-68.

451. Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature*. 2012;491(7424):348-356.
452. Maruani J, Anderson G, Etain B, Lejoyeux M, Bellivier F, Geoffroy PA. The neurobiology of adaptation to seasons: Relevance and correlations in bipolar disorders. *Chronobiology international*. 2018;35(10):1335-1353.
453. Chung JK, Lee KY, Kim SH, Kim EJ, Jeong SH, Jung HY, Choi JE, Ahn YM, Kim YS, Joo EJ. Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders: Comparison among Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder and Recurrent Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012;10(2):110-6.
454. Kupfe DJ, Frank E, Ritchey FC, Staging bipolar disorder: what data and what models are needed? *Lancet Psychiatry*. 2015;2:564-570.
455. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(3):643-53.
456. Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Goodpaster BH, Kupfer DJ. Chronotype and body composition in bipolar disorder. *Chronobiol Int*. 2009;26(4):780-8.
457. Soreca I, Wallace ML, Frank E, Hasler BP, Levenson JC, Kupfer DJ. Sleep duration is associated with dyslipidemia in patients with bipolar disorder in clinical remission. *J Affect Disord* 2012;141(2-3):484-7.
458. Campanini MZ, Lopez-Garcia E, Rodríguez-Artalejo F, González AD, Andrade SM, Mesas AE. Agreement between sleep diary and actigraphy in a highly educated Brazilian population. *Sleep Med*. 2017;35:27-34.
459. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez- Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):262-70.

460. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 2005 Jan;186:32-40.
461. Ancín I, Cabranes JA, Santos JL, Sánchez-Morla E, Barabash A. Executive deficits: a continuum schizophrenia-bipolar disorder or specific to schizophrenia? *J Psychiatr Res*. 2013;47(11):1564-71.
462. Hellvin T, Sundet K, Simonsen C, Aminoff SR, Lagerberg TV, Andreassen OA, et al. Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(3):227.
463. Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010; 122:499-506.
464. Ryan KA, Vederman AC, McFadden EM, Weldon AL, Kamali M, Langenecker SA, McInnis MG. Differential Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances 201 executive functioning performance by phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14: 527-536.
465. Lezak M, Howienson D, Loring D, Hannay H, Fischer J. *Neuropsychological Assessment*. Oxford: Oxford University Press; 2004.
466. Holtzer R, Stern Y, Rakitin BC. Predicting age-related dual-task effects with individual differences on neuropsychological tests. *Neuropsychology*. 2005; 19: 18-27.
467. Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppa T, Eerola M, Partonen T, Lonnqvist J. Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med*. 2007;37 (5):679-687.
468. Brissos S, Dias VV, Kapczinski F, Cognitive performance and quality of life in bipolar disorder. *Can. J. Psychiatry*. 2008;53 (8): 517-524.

469. Pattanayak RD, MD RS, Mehta M. Neuropsychological performance in euthymic Indian patients with bipolar disorder type I: Correlation between quality of life and global functioning. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2012;66: 553-563.
470. Erol A, Kosger F, Putgul G, Ersoy B. Ventral prefrontal executive function impairment as a potential endophenotypic marker for bipolar disorder. *Nord. J. Psychiatry*. 2014;68 (1):18-23.
471. Miguélez-Pan M, Pousa E, Cobo J, Duño R. Cognitive executive performance influences functional outcome in euthymic type I bipolar disorder outpatients. *Psicothema*. 2014 May;26(2):166-73.
472. Torralva T, Strejilevich S, Gleichgerrcht E, Roca M, Martino D, Cetkovich M, Manes F. Deficits in tasks of executive functioning that mimic real-life scenarios in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012; 14: 118-125.
473. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry*. 2004;15;56(8):560-9.
474. Martino DJ, Strejilevich SA, Torralva T, Manes F. Decision making in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychol Med*. 2011 Jun;41(6):1319-27.
475. Dickinson T, Becerra R, Coombes J. Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2017;218: 407-427.
476. Varga M, Magnusson A, Flekkøy K, Rønneberg U, Opjordsmoen S. Insight, symptoms and neurocognition in bipolar I patients. *J Affect Disord*. 2006;91(1):1-9.
477. Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med*. 2004;34(5):811-21.

478. Kaya E, Aydemir O, Selcuki D. Residual symptoms in bipolar disorder: The effect of the last episode after remission. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;131(7):1387-92.
479. Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein LH. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biological Psychiatry*. 2005;58(11):859-64.
480. Bilik E. Ötimik bipolar hastalarda bilişsel işlevlerin tekli ve çoklu ilaç kullanımına göre kontrollerle karşılaştırmalı olarak incelenmesi. Yayınlanmamış uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,2008.
481. Rodríguez L, de la Vega I, Torrijos S, Barabash A, Ancín I, Peláez JC, López-Ibor JJ, Cabranes JA. A study of verbal memory in a sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012; 40(5):257-65.
482. Bourne C, Bilderbeck A, Drennan R, Atkinson L, Price J, Geddes JG, Goodwin GM. Verbal learning impairment in euthymic bipolar disorder: BDI v BDII. *Journal of Affective Disorders*. 2015; 182:95-100.
483. Volkert J, Schiele MA, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Kopf J, Kittel-Schneider S, Reif A. Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016; 266(3):225-37.
484. Fleck DE, Shear PK, Madore M, Strakowski SM. Wisconsin Card Sorting Test performance in bipolar disorder: effects of mood state and early course. *Bipolar Disord*. 2008;10(4):539-45.
485. Trivedi JK, Dhyani M, Sharma S, Sinha PK, Singh AP, Tandon R. Cognitive functions in euthymic state of bipolar disorder: an Indian study. *Cogn Neuropsychiatry*. 2008;13(2):135-47.
486. Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, Guo Y, Ma J, Chen J. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar

- depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord.* 2012;136(3):328-39.
487. Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting:the role of frontal lobes. *Archives of Neurology.* 1963;9:100-110.
488. Stuss DT, Benson DF. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin.*1984;95(1),3-28.
489. Karzmark P. Factor analysis of special Wisconsin Card Sorting measures in a comprehensive neuropsychological assessment. *Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology.* 1992;14(3):339.
490. Barcelo F, Sanz M, Molina V, Rubia FJ. The Wisconsin Card Sorting Test and the assessment of frontal function: A validation study with event-related potentials. *Neuropsychologia.* 1997;35: 399-408.
491. Perrine K. Differential aspects of conceptual processing in the Category Test and the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Clinical and Experimental Psychology.* 1993;15(4); 461-473.
492. Irak M,Soylu C, Çapan D. Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Olay-İlişkili Beyin Potansiyelleri Arasındaki İlişkiler. *Türk Psikoloji Dergisi.* 2014;;29 (74):95-104.
493. Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:1588-1597.
494. Depp CA, Moore DJ, Sitzler D, Palmer BW, Eyler LT, Roesch S et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: Comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord.* 2007; 101:201-209.
495. Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier Littre MF, Galinowski A, Loo H. Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 1995; 19:479-493.

496. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, Palmer BW, Eyler LT, Roesch S et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: Comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord.* 2007; 101:201-209.
497. Goswami U, Sharma A, Varma A, Gulrajani C, Ferrier IN, Young AH et al. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 120:456-463.
498. Atagün Mİ, Balaban ÖD, Altınbaş K, Yeşilyurt S, Tan D. İki uçlu bozuklukta bilişsel işlev bozukluklarının klinik belirleyicileri ve bilişsel ara fenotipler. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010;23:265-274.
499. Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Dekker J, Oostervink F, Naarding P, van der Velde I, Beekman AT. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009; 17(6):508-15.
500. de Almeida Rocca CC, de Macedo-Soares MB, Gorenstein C, Tamada RS, Isler CK, Dias RS, de Almeida KM, Schwartzmann AM, Amaral JA, LaferB. Verbal fluency dysfunction in euthymic bipolar patients: a controlled study. *J Affect Disord.* 2008;107(1-3):187-92.
501. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Villarreal V, Soares JC. Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Res.* 2006;142(2-3):139-50.
502. Denicoff KD, Ali SO, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Leverich GS, DuncanCC, Connell EG, Post RM. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1999;56(1):67-73.
503. Ancín I, Santos JL, Teijeira C, Sanchez-Morla EM, Bescos MJ, Argudo I, Torrijos S, Vazquez-Alvarez B, De La Vega I, Lopez-Ibor JJ, et al. Sustained attention as a potential endophenotype for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(3):235-45.

504. Fossati P, Harvey PO, Le Bastard G, Ergis AM, Jouvent R, Allilaire JF. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res.* 2004;38(2):137-44.
505. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med.* 1998;28(5):1027-38.
506. Michalak EE, Murray G. A clinician's guide to psychosocial functioning and quality of life in bipolar disorder. In A. Young, N. Ferrier, & E. E. Michalak (Eds.). *Practical management of bipolar disorder.* Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2010. p.163-174.
507. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;103: 163-170.
508. Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, Savla GN, Bowie CR, Harvey PD, Patterson TL. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012; 14(3):217-26.
509. Jaeger J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disorders.* 2007;9(1-2):93-102.
510. Altshuler LL, Bearden CE, Green MF, van Gorp W, Mintz J. Relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: pilot study. *Psychiatry Res* 2008; 157: 289-293.
511. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders.* 2007;9(1-2):114-25.

8. EKLER

8.1. Ek 1. Sosyo Demografik ve Klinik Veri Formu

Dosya No:.....

Adı / Soyadı:.....

Telefon:.....

Cinsiyet: a)kadın b)erkek

Yaş:.....

İş durumu: a)Çalışmıyorum

b)Düzensiz çalışıyorum

c)Düzenli çalışıyorum

d)Öğrenci

e)Ev kadını

f)Emekli

Meslek:.....

Çalışma zamanı:..... vardiyalı vardiyasız

Medeni durum: a)evli

b)bekar

c)dul

d)Boşanmış

e)Eşinden ayrı yaşıyor

Sahip olduğunuz çocuk sayısı:.....

Eğitim durumu: a)okur yazar

b)ilkokul mezunu

c)ortaokul mezunu

d)lise mezunu

e)üniversite mezunu

Eğitim yılı:.....

Ortalama aylık gelir: a)1500 tl ve altı b)1500-3000 c)3000 tl ve yukarısı

Alışkanlıklar:

Sigara kullanımı:.....

Alkol :.....

Madde kullanımı:.....

Diğer:.....

Hastalık başlangıç yaşı:.....

Psikiyatri kliniğine yatış öyküsü: a)var / kaç kez:

b)yok

Hastalık dönemleri: a)mani: b) depresyon: c)karma: d)hipomani

İntihar öyküsü: a)var / kaç kez:

b)yok

Psikoz

öyküsü:.....

Mevsimsellik:.....

Remisyon

süresi:.....

Ek psikiyatrik hastalık varsa belirtiniz:.....

Eğer varsa süresini belirtiniz:.....

Ek tıbbi hastalık varsa belirtiniz:.....

Eğer varsa süresini belirtiniz:.....

Sürekli kullanmış olduğunuz ilaçları belirtiniz:.....

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:.....

Duygudurum düzenleyici:

Antipsikotik: Antidepresan: Benzodiazepin:

Daha önce geçirdiğiniz travma öyküsü varsa belirtiniz (kafa travması, trafik kazası,yüksekten düşme gibi):.....

Kilo:.....

Boy:.....

VKI:.....

8.2. Ek 2. Sabahçıl Akşamcıl Ölçeği

EK-2

SABAHLILIK AKŞAMLILIK ANKETİ

İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi" ve "akşam tipi" şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıda bununla ilgili sorular bulunmaktadır. Lütfen her bir soruyu cevaplandırmadan önce dikkatli bir şekilde okuyun. Tüm soruları cevaplandırın. Her bir soru için cevabınız diğerlerinden bağımsız olmalıdır, geri dönmeyin ve cevaplarınızı kontrol etmeyin. Her bir soru için bir tek cevap seçin. Bazı sorularda cevap olarak bir cetvel bulunmaktadır. Size doğru gelen seçeneği cetvel üzerinde ya da uygun sayıyı dikkate alarak işaretleyin.

SORULAR

1. Eger gündüz planlarınız başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmis olsaydınız saat kaç civarında yataktan kalkmak sizin için en uygunu olurdu?

- Sabah 05:00-Sabah 06:30 ()> 5
Sabah 06:30-Sabah 07:45 ()> 4
Sabah 07:45-Sabah 09:45 ()> 3
Sabah 09:45-Sabah 11:00 ()> 2
Sabah 11:00-Öğle 12:00 ()> 1
Öğle 12:00-Sabah 05:00 ()> 0

2. Eger akşam planlarınız başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmis olsaydınız saat kaç civarında yatmak sizin için en uygunu olurdu?

- Akşam 20:00-Gece 21:00 ()> 5
Gece 21:00-Gece 22:15 ()> 4
Gece 22:15-Gece yarısından sonra 24:30 ()> 3
Gece yarısından sonra 24:30-Sabah 01:45 ()> 2
Sabah 01:45-Sabah 03:00 ()> 1
Sabah 03:00-Sabah 08:00 ()> 0

3. Sabahları belli bir saatte kalkmak zorunda olduğunuzda saat kurup zil sesiyle uyanmaya ne derecede kendinizi bağımlı hissedersiniz?

- Hiç bağımlı hissetmem ()> 4
Çok az bağımlı hissedirim ()> 3
Oldukça bağımlı hissedirim ()> 2
Çok bağımlı hissedirim ()> 1

4. Çevresel şartlar tam olarak uygun olsa sabahları yataktan kalkmak size ne denli kolay gelir?

- Asla kolay gelmez ()> 1
Çok kolay gelmez ()> 2
Oldukça kolay gelir ()> 3
Çok kolay gelir ()> 4

5. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli canlı ve uyanık hissedersiniz?

- Asla canlı hissetmem ()-> 1
 Hafif canlı hissedirim ()-> 2
 Oldukça canlı hissedirim ()-> 3
 Çok canlı hissedirim ()-> 4

6. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat süresince iştahınız nasıldır?

- Çok kötü ()-> 1
 Oldukça kötü ()-> 2
 Oldukça iyi ()-> 3
 Çok iyi ()-> 4

7. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli yorgun hissedersiniz?

- Çok yorgun ()-> 1
 Oldukça yorgun ()-> 2
 Oldukça dinlenmiş ()-> 3
 Çok dinlenmiş ()-> 4

8. Ertesi güne ait bir randevu ya da işiniz olmadığında her zamanki yatma vaktinize göre erken ya da geç mi yatarsınız?

- Asla geç yatmam ()-> 4
 1 saatten daha az geç yatarım ()-> 3
 1-2 saat daha geç yatarım ()-> 2
 2 saatten daha fazla gecikirim ()-> 1

9. Biraz fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın sabah 07:00-08:00 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleşebileceğini düşünürsünüz?

- İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ()-> 4
 Orta derecede başarılı olurum ()-> 3
 Güç olacaktır ()-> 2
 Çok güç olacaktır ()-> 1

10. Uyku ihtiyacınızın artmasına bağlı olarak gün içinde saat kaç sularında kendinizi yorulmuş hissedersiniz?

- Akşam 20:00-Gece 21:00 ()-> 5
 Gece 21:00-Gece 22:15 ()-> 4
 Gece 22:15-Gece yarısından sonra 24:45 ()-> 3
 Gece yarısından sonra 24:45-Sabah 02:00 ()-> 2
 Sabah 02:00-Sabah 03:00 ()-> 1

11. Bir güne ait planlarınızı tam olarak kendinizin ayarladığını düşünün. Size, iki saat sürecek ve sonunda zihinsel olarak yorgun düşürecek bir başarı testi uygulanacak olsa en iyi performansı gösterebilmeniz için bu testin hangi saat diliminde uygulanması size uygun olur?

- Sabah 08:00-Sabah 10:00 ()> 4
Sabah 11:00-Öğleden sonra 13:00 ()> 3
Öğleden sonra 15:00-Öğleden sonra 17:00 ()> 2
Akşam 19:00-Gece 21:00 ()> 1

12. Gece saat 23.00'de yattığınızı düşünün. Yatağa yattığınızda kendinizi ne düzeyde yorgun hissedersiniz?

- Hiç yorgun hissetmem ()> 1
Çok az yorgun hissedirim ()> 2
Oldukça yorgun hissedirim ()> 3
Çok fazla yorgun hissedirim ()> 4

13. Bir takım nedenlerden ötürü her zamankinden 3-4 saat daha geç yattığınızı ancak ertesi sabah belli bir saatte kalkmanız gerekmeyi düşünün. Aşağıdakilerden hangisi yatış ve kalkış zamanınızı en iyi tanımlar?

- Her zamanki vakitte uyanırım ve tekrar uyumam ()> 4
Her zamanki vakitte uyanırım ama daha sonra hafifçe uyuklarım ()> 3
Her zamanki vakitte uyanırım ama tekrar uykuya dalarım ()> 2
Her zamankinden geç uyanırım ()> 1

14. Sabah 04:00-06:00 arası nöbet tuttuğunuzu ve uyanık durmak zorunda olduğunuzu düşünün. Ertesi güne ait bir randevunuz da yok. Böyle bir durumda aşağıdakilerden hangisini yaparsınız?

- Nöbet bitene kadar yatmam ()> 1
Nöbetten önce hafif bir şekerleme yapar ve nöbetten sonra uyurum ()> 2
Nöbetten önce uyur nöbetten sonra da biraz kestirim ()> 3
Nöbetten önce iyice uyur ve uykumu almış olurum ()> 4

15. İki saat süreyle bedensel olarak sıkı bir şekilde çalışmak zorunda olduğunuzu düşünün. Günlük çalışma planınızı ayarlamakta da tamamıyla serbest olsanız aşağıdaki zaman dilimlerinden hangisi sizin için en iyi çalışma zamanıdır?

- Sabah 08:00-Sabah 10:00 ()> 4
Sabah 11:00-Öğleden sonra 13:00 ()> 3
Öğleden sonra 15:00-Öğleden sonra 17:00 ()> 2
Akşam 19:00-Gece 21:00 ()> 1

16. Sıkı bir fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın gece 22:00-23:00 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleşebileceğini düşünürsünüz?

- İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ()> 1
Orta derecede başarılı olurum ()> 2
Güç olacaktır ()> 3
Çok güç olacaktır ()> 4

17. Çalışma saatlerinizi kendinizle belirlediğinizi düşünün. Günde 5 saat (yemek arası dâhil) çalıştığınızı, işinizin ilginç bir iş olduğunu, severek çalıştığınızı ve elde ettiğiniz başarıya göre de ücret aldığınızı farz edin. Böyle bir durumda 5 saatlik çalışma sürenizi başlatmak için hangi saatleri seçerdiniz?

- Sabah 04:00-Sabah 08:00 ()> 5
Sabah 08:00-Sabah 09:00 ()> 4
Sabah 09:00-Öğleden sonra 14:00 ()> 3
Öğleden sonra 14:00-Öğleden sonra 17:00 ()> 2
Öğleden sonra 17:00-Sabah 04:00 ()> 1

18. Gün içinde kendinizi en iyi hissettiğiniz zaman dilimi hangisidir?

- Sabah 05:00-Sabah 08:00 ()> 5
Sabah 08:00-Sabah 10:00 ()> 4
Sabah 10:00-Öğleden sonra 17:00 ()> 3
Öğleden sonra 17:00-Gece 22:00 ()> 2
Gece 22:00-Sabah 05:00 ()> 1

19. İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi" ve "akşam tipi" şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıdakilerden hangisi bu bakımdan sizi en iyi şekilde tanımlar?

- Kesinlikle sabah tipi ()> 6
Akşam tipinden daha ziyade sabah tipi ()> 4
Sabah tipinden daha ziyade akşam tipi ()> 2
Kesinlikle akşam tipi ()> 0

Teşekkürler!

8.3. Ek 3. Montgomery ve Åsberg Depresyon Ölçeği (MADDÖ)

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüzn ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır).

Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

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

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansıyan veya yansımayan, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar.

Bunlara neşesizlik, yeis ya da

yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

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

III. İÇSEL GERGINLİK

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

- 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
- 1
- 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.

3

4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.

5

6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

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

0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.

1

2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.

3

4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.

5

6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

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

0 Normal ya da artmış iştah.

1

2 İştah biraz azalmıştır.

3

4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.

5

6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

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

0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.

1

2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.

3

4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.

5

6 Büyük güçle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.

1

2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.

3

4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.

5

6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

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

0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.

1

2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.

3

4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.

5

6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

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

0 Kötümser düşünceler yoktur.

1

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

3

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

5

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

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

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

İntihar hazırlığı içindedir.

0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.

1

2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.

3

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

5

6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar.

8.4. Ek 4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

1) Yükselmiş duygudurum

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

2) Hareket ve enerji artışı

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

3) Cinsel ilgi

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

4) Uyku

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

5) İritabilite

0. Yok
2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık

atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor

8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış

2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması

3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali

4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar

4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri

8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor

4. Tehdide varacak derecede talepkar

6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç

8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık

2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

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

8.5. Ek 5. Epworth Uykululuk Ölçeği

Epworth Uykululuk Ölçeği

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

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

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkla uykularınız (buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuya kalmak anlaşılmalıdır)? Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

| | | Hiçbir zaman uyuklamam | Nadiren uyuklarım | Zaman zaman uyuklarım | Büyük olasılıkla uyuklarım |
|----------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Oturmuş bir şeyler okurken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 2 | Televizyon seyrederken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 3 | Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde) | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 4 | Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 5 | Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 6 | Birisiyle oturmuş konuşurken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 7 | Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 8 | İçinde olduğum araba, trafikte bir kaç dakika için durduğunda | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |

| Normal | Normal ama artmış gün içi uykululuk | Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk | Artmış, orta derecede gün içi uykululuk | Artmış, şiddetli gün içi uykululuk |
|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|------------------------------------|
| 0-5 | 6-10 | 11-12 | 13-15 | 16-24 |

Johns MW (1992) Sleep. 1992 Aug;15(4):376-81

Toplam Puan: _____

8.6. Ek 6. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hamilton Değerlendirme Ölçeği

| | |
|---|--|
| 1. Depresif ruh hali (Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik) | 0. Yok 1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor. 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor. 4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor. |
| 2. Suçluluk duyguları | 0. Yok 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor. 2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor. 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırma. Suçluluk hezeyanları. 4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor. |
| 3. İntihar | 0. Yok 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor. 3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor. 4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir). |
| 4. Uykuya dalamamak | 0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi. 2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor. |
| 5. Geceyarısı uyanmak | 0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi. 2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın). |
| 6. Sabah erken uyanmak | 0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor. 2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor. |

| | |
|--|---|
| 7. Çalışma ve aktiviteler | <p>0. Herhangi bir sorunu yok.</p> <p>1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.</p> <p>2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).</p> <p>3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.</p> <p>4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yarımsız yapamayanlara 4 puan verilir.</p> |
| 8. Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma) | <p>0. Düşünceleri ve konuşması normal.</p> <p>1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.</p> <p>2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.</p> <p>3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor</p> <p>4. Tam stuporda.</p> |
| 9. Ajitasyon | <p>0.Yok.</p> <p>1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.</p> <p>2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.</p> |
| 10. Psikik anksiyete | <p>0. Herhangi bir sorun yok.</p> <p>1. Sübjektif gerilim ve irritabilite.</p> <p>2. Küçük şeylere üzülüyor.</p> <p>3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.</p> <p>4. Korkulannı daha sorulmadan anlatıyor.</p> |
| 11. Somatik anksiyete | <p>0.Yok.</p> <p>1. Hafif</p> <p>2. İlmli</p> <p>3. Şiddetli</p> <p>4. Çok şiddetli</p> <p><u>Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:</u> Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geçirme Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme Sık idrara çıkma Terleme</p> |

| | |
|---|---|
| 12. Somatik semptomlar Gastrointestinal | 0. Yok. 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor. |
| 13. Somatik semptomlar Genel | 0. Yok. 1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2. Herhangi bir kesin şikâyet 2 puanla değerlendirilir. |
| 14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.) | 0. Yok. 1. Hafif. 2. Şiddetli. 3. Anlaşılmadı. |
| 15. Hipokondriyaklık | 0. Yok. 1. Kuruntulu 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda. 3. Sık sık şikâyet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriyaklık delüzyonları. |
| 16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz) | A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları) 0. Kilo kaybı yok. 1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama. 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı. B. Psikiyatrisi tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde 0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama. 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama. |
| 17. Durumu hakkında görüşü | 0. Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde. 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor. |

8.7. Ek 7. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

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

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

- Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- Geçen ay geceleri uykuya dalmaz genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

| | Haftada | Hiç | 1'den az | 1 - 2 kez | 3'den Çok |
|---|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a | 30 dakika içinde uykuya dalamadınız | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b | Gece yarısı veya sabah erkenden uyanıyorsunuz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c | Tuvalete gittiniz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d | Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e | Aşırı derecede üşüdünüz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f | Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g | Kötü rüyalar gördünüz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h | Ağrı duydunuz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i | Diğer nedenler | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j | Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz?

| | | | | | | | |
|--------------------------|---------|--------------------------|-------------|--------------------------|--------------|--------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> | Çok iyi | <input type="checkbox"/> | Oldukça iyi | <input type="checkbox"/> | Oldukça kötü | <input type="checkbox"/> | Çok kötü |
|--------------------------|---------|--------------------------|-------------|--------------------------|--------------|--------------------------|----------|
- Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

| | | | | | | | |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| <input type="checkbox"/> | Hiç | <input type="checkbox"/> | 1'den az | <input type="checkbox"/> | 1 - 2 kez | <input type="checkbox"/> | 3'den Çok |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
- Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

| | | | | | | | |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| <input type="checkbox"/> | Hiç | <input type="checkbox"/> | 1'den az | <input type="checkbox"/> | 1 - 2 kez | <input type="checkbox"/> | 3'den Çok |
|--------------------------|-----|--------------------------|----------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
- Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

| | | | |
|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Hiç problem oluşturmadı | <input type="checkbox"/> | Bir dereceye kadar problem oluşturdu |
| <input type="checkbox"/> | Yalnızca çok az bir problem oluşturdu | <input type="checkbox"/> | Çok büyük bir problem oluşturdu |
- Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

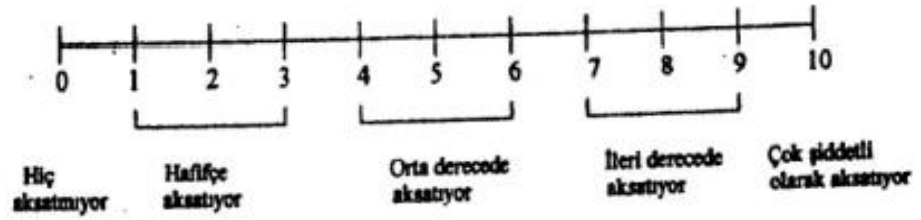
| | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok | <input type="checkbox"/> | Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil |
| <input type="checkbox"/> | Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var | <input type="checkbox"/> | Partner aynı yatakta |
- Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun.

| | Hiç | 1'den az | 1 - 2 kez | 3'den Çok | |
|---|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a | Gürültülü horlama | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b | Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c | Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d | Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e | Diğer huzursuzluklarınız: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

8.8. Ek 8. Sheean Yeti Yitimi

SHEEHAN YETİYİTİMİ ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki şekilde görülen 0'dan 10'a kadar derecelendirilmiş ölçekte, şu anda belirtilen alanların herbiri için ne kadar etkilendiğinizi ya da kısıtlandığınızı en iyi tanımlayan sayıyı kutu içine yazınız.



İş:

Şu anda sorunuz nedeniyle işiniz ne kadar aksamaktadır?
(0-10)

Sosyal Yaşam ve Boş Zaman Uğraşları:

Şu anda sorunuz nedeniyle sosyal yaşamınız ve boş zaman uğraşlarınız ne kadar aksamaktadır?
(0-10)

Aile Yaşamı ve Evdeki Sorumlulukları:

Şu anda sorunuz nedeniyle aile yaşamınız ve eve ait sorumluluklarınız ne kadar aksamaktadır?
(0-10)

8.9. Ek 9. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi

Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI)

İsim: _____ Tarih: _____

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

| | Hiç | Hafif | Orta | Şiddetli | Çok şiddetli |
|-------------------------------|-----|-------|------|----------|--------------|
| a) Uykuya dalmakta güçlük: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| b) Uykuyu sürdürmekte güçlük: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| c) Çok erken uyanma problemi: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

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

| Çok Memnun | Memnun | Nötr | Memnun Değil | Hiç Memnun Değil |
|------------|--------|------|--------------|------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

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

| Kesinlikle Engelleiyici Değil | Biraz Engelleiyici | Oldukça Engelleiyici | Çok Engelleiyici | Çok Fazla Engelleiyici |
|-------------------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

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

| Kesinlikle Fark Edilemez | Biraz Fark Edilebilir | Oldukça Fark Edilebilir | Çok Fark Edilebilir | Çok Fazla Fark Edilebilir |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

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

| Kesinlikle Endişelendirmiyor | Biraz Endişelendiriyor | Oldukça Endişelendiriyor | Çok Endişelendiriyor | Çok Fazla Endişelendiriyor |
|------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Puanlama/Yorumlama Yönergesi:

Yedi maddenin puanlarını toplayınız (1a+1b+1c+ 2+3+4+5) = _____

Toplam puan 0-28 arasında değişmektedir.

0-7 = Klinik olarak önemsiz düzeyde uykusuzluk

8-14 = Uykusuzluk (insomnia) alt eşiği

15-21 = Klinik uykusuzluk (insomnia) (Orta düzeyde şiddetli)

22-28 = Klinik uykusuzluk (insomnia) (Şiddetli)

8.10. Ek 10. Uyku Günlüğü

UYKU GÜNLÜĞÜ

| | Pazartesi | Salı | Çarşamba | Perşembe | Cuma | Cumartesi | Pazar |
|--|-----------|------|----------|----------|------|-----------|-------|
| Saat kaçta yattınız? | | | | | | | |
| Saat kaçta uyanıyorsunuz? | | | | | | | |
| Ne kadar iyi uydunuz? (%) | | | | | | | |
| Gere: uyanıyorsanız hangi saatlerde? | | | | | | | |
| Yatmadan önce en son ne yediniz ve/veya içtiniz? | | | | | | | |
| Günün stres seviyesini 1'den 10'a kadar derecelendirin | | | | | | | |
| Yatmadan önce aldığınız ilaç | | | | | | | |

8.11. Ek 11. Bipolarite İndeksi

BİPOLARİTE İNDEKSİ

I DÖNEM (EPİZOD) ÖZELLİĞİ

- 20 → Göze çarpan öfori, grandiyözite veya bulaşıcı olma ile belirli, belgelenmiş akut mani veya karma dönem (önemli genel tıbbi durum veya bilinen sekonder etyoloji olmayacak)
- 15 → Açık, net akut karma dönem veya disforik / iritabl mani (önemli genel tıbbi durum veya bilinen sekonder etyoloji olmayacak)
- 10 → Açık, net hipomani (önemli genel tıbbi durum veya bilinen sekonder etyoloji olmayacak)
Açık, net siklotimi (önemli genel tıbbi durum veya bilinen sekonder etyoloji olmayacak)
- 5 → Açık, net anti-depresan kullanımına sekonder hipomani
Hipomaninin tipik semptomlarının olduğu epizodlar; ama semptomlar, süre veya şiddet hipomani veya siklotimi için eşik altında.
Psikotik veya atipik özellikli tek bir major depresif epizod (Atipik -3'ün 2'si; hipersomnia, hiperfaji, kollar-bacakların kurşun paralizi)
Postpartum depresyon
- 2 → Yineleyen tipik unipolar major depresif bozukluk
Geçmişte herhangi bir psikotik özellikli dönem öyküsü (sanrı, varsanıların, referans fikirlerinin veya büyüsel düşüncenin varlığı)
- 0 → Önemli duygudurum yükselmesi, yineleyen depresyon veya psikoz hikayesi yok.

II BAŞLANGIÇ YAŞI (İlk duygudurum dönemi / sendrom)

- 20 → 15-19 yaşları arası.
- 15 → 15 yaş altı veya 20-30 yaşları arası.
- 10 → İlk epizod 30-45 yaşları arası.
- 5 → İlk epizod 45 yaş üstü.
- 0 → Duygudurum hastalığı öyküsü yok (siklotimi, distimi veya bipolar epizodu yok)

III HASTALIK / İLGİLİ ÖZELLİKLERİN GİDİŞİ (HASTALIK SEYRİ)

- 20 → Tam iyileşme periyodları ile ayrılmış farklı manik dönemlerin tekrar.
- 15 → Dönem arası iyileşmenin tam olmadığı farklı manik dönemlerin tekrar.
Epizodlar arası iyileşmenin tam olduğu farklı hipomanik epizodların tekrar.
- 10 → Madde kötüye kullanımı komorbiditesi.
Sadece akut duygudurum dönemleri süresince psikotik özellikler.
Gözaltına alınma veya manik davranışla ilgili tekrarlayan suçlar (örn; dükkanlardan mal aşırma, gözü kara araba kullanma, iflas)
- 5 → Üç veya daha fazla major depresif dönemlerle yineleyen unipolar major depresif bozukluk
Dönem arası tam iyileşmenin olmadığı farklı hipomanik epizodların yinelemesi
Tekrarlayan tedavi uyumsuzluğu.
Borderline kişilik komorbiditesi.
Anksiyete veya yeme bozuklukları komorbiditesi (örn; OKB, panik bzk, bulimia)
Çocuklukta DEHB öyküsü ve ortalamanın üstünde akademik veya sosyal işlevsellik periyodları.
Hasta, arkadaşlar veya aile için problem olacak şekilde kumar oynama, riskli yatırım, fazla para harcama, düşüncesizce cinsel davranış (açığa çıkmamış olsa da).
Duygudurum semptomlarının perimenstrüel alevlenmesinin davranışsal kanıtları.
- 2 → Temelde hipertimik kişilik (manik veya depresif olmadığında).
Üç veya daha fazla evlilik (aynı kişiyle tekrarlayan evlilik dahil)
Yeni bir işe iki veya daha fazla yıl içinde başlamış olmak ve bir yıldan daha kısa süre sonra iş değiştirmek.
- 0 → Yukarıdakilerden hiçbiri.

IV **TEDAVİYE YANIT**

- 20 → Duygudurum dengeleyici tedavi ile 4 hafta içinde tam iyileşme.
15 → Duygudurum dengeleyici tedavi ile 12 hafta içinde tam iyileşme veya tedaviye devam edilmeyen 12 hafta içinde relaps.
Yeni bir antidepresana başlanılan veya dozunun artırıldığı 12 hafta içinde maniye kayma (saf veya karma).
10 → Disforinin kötüleşmesi veya karma semptomların, eşik altı maninin antidepresanlarla tedavisi sırasında ortaya çıkması.
Bir veya iki duygudurum dengeleyici tedaviye 12 hafta içinde kısmi yanıt.
Antidepresanın neden olduğu yeni veya kötüye giden hızlı döngülüye gidiş.
5 → Tedaviye direnç: Üç veya daha fazla antidepresanla tamamlanmış denemelere yetersiz yanıt.
Antidepresan geri çekilmesi ile mani veya hipomaniye kayma.
2 → Antidepresanlara şimdiki tama yakın yanıt (1 hafta veya daha az süre içinde)
0 → Yukarıdakilerden hiçbiri veya tedavi yok.

V **AİLE ÖYKÜSÜ**

- 20 → Belirlenmiş bipolar hastalığı olan en azından bir birinci dereceden akraba.
15 → Belirlenmiş yineleyen unipolar major depresif bozukluk veya şizoafektif bozukluğu olan birinci dereceden akraba.
10 → Belirlenmiş bipolar hastalığı olan herhangi bir akraba.
Belirlenmiş yineleyen unipolar major depresif bozukluk ve bipolar hastalığı düşündüren davranışsal kanıt olan herhangi bir akraba.
5 → Belirlenmiş madde kötüye kullanımı olan birinci dereceden akraba veya olası bipolar bozukluğu olan herhangi bir akraba.
2 → Olası yineleyici unipolar major depresif bozukluğu olan birinci dereceden bir akraba
İlgili hastalık tanısı olan birinci derece akraba : Anksiyete bozukluğu , yeme bozukluğu, DEHB.
0 → Yukarıdakilerden hiçbiri veya ailede psikiyatrik hastalık yok.

| | |
|-----------------------|-----------|
| DÖNEM ÖZELLİĞİ | 20 |
| BAŞLANGIÇ YAŞI | 20 |
| HASTALIK SEYRİ | 20 |
| TEDAVİYE YANIT | 20 |
| AİLE ÖYKÜSÜ | 20 |

8.12. Ek 12. Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 05)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada bipolar bozukluğu olan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde objektif ve subjektif yöntemlerle değerlendirilen uyku özelliklerinin nörobilişsel işlevlerle ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları bipolar bozukluğun nasıl ortaya çıktığına, hangi fonksiyonları etkilediğine ışık tutacaktır. Böylece bipolar bozukluğun hastalık ve ölüm oranı azaltılmasına ve yeni tedaviler geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Araştırma grubuna 01.01.2018-01.11.2018 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, klinik görüşme ve değerlendirme ölçekleri sonucunda DSM 5 tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk tanısı konulan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilecektir. Kontrol grubuna; hasta grubu ile yaş, cinsiyet, eğitim açısından eşleştirilmiş, tanı konulan herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler alınacaktır. Araştırmacı tarafından verilen aydınlatılmış onam formunu imzalayıp gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmada kullanılacak veriler klinik görüşmelerden, araştırmacının doldurduğu ölçeklerden ve öz bildirim ölçeklerinden, 5 gün boyunca sürekli el bileğinize takılacak olan uyku ve aktivite kaydı yapan aktigrafiden ve klinik psikolog tarafından yapılacak nörobilişsel testlerden elde edilecektir. Çalışma amaçlı bunlardan başka herhangi bir işlem veya tetkik yapılmayacaktır. Çalışmada girişimsel bir işlem ve herhangi bir spesifik bir ilaç kullanımı söz konusu değildir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma kesitsel (takibi olmayan) bir çalışma olduğundan araştırma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğunuz yoktur.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada katılımcı sayısı Bipolar Bozukluk tanısı alan 40 hasta, hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş, tanı konulan herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 40 sağlıklı kontrol olarak belirlenmiştir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Araştırmada uyku ve aktiviteyi değerlendiren aktigrafinin 5 gün boyunca sürekli kayıt alması planlanmıştır. Kayıt hastane dışında, günlük yaşam seyrinizde yapılacaktır. 6.gün aktigrafi cihazı tarafımıza teslim edilmelidir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışma bipolar bozukluğun hastalık belirtilerinin gözlenmediği ötimik dönemde uyku ve nörobilişsel işlevleri ve birbiri arasındaki ilişkiyi değerlendirerek hastanın ortaya çıkma sürecine katkıda bulunabilir ve her iki alanı aynı anda hedefleyebilecek yeni tedavilere işaret edebilir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu çalışmada psikiyatrik görüşme yapılacak ve özbildirim ölçekleri, nörobilişsel testler uygulanacaktır. 5 gün el bileğine takılan, aktigrafi ile uyku ve aktivite kaydı yapılacaktır. Uygulamanın bilinen riskleri yoktur.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Klinik görüşme ve doldurulması gerek ölçeklerden birisi eksik olan hastalar çalışmaya alınmayacaktır. Sonrasında herhangi bir çalışma dışı bırakılma durumu söz konusu değildir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmada kullanılan ölçekler sıkça kullanılan ve bilinen yan etkileri olmayan tetkiklerdir. Bu nedenle, bu tetkiklere bağlı bir zarar görmeniz beklenmemektedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Çalışma 5 gün boyunca hastane dışında el bileğine takılan aktigrafi ile uyku ve aktivite kaydını ve içermektedir. Oluşabilecek sorunlar için 04623775391/05070364477.No.lu telefondan Arş.Gör.Dr.Gamze KUTLU'ya başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

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

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

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

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

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

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

| GÖNÜLLÜNÜN | | İMZASI |
|---|--|---------------|
| ADI & SOYADI | | |
| ADRESİ | | |
| TEL. & FAKS | | |
| TARİH | | |
| VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN | | İMZASI |
| ADI & SOYADI | | |
| ADRESİ | | |
| TEL. & FAKS | | |
| TARİH | | |
| ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM | | İMZASI |
| ADI & SOYADI | | |
| TARİH | | |
| GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK | | İMZASI |
| ADI & SOYADI | | |
| GÖREVİ | | |
| TARİH | | |