T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARINDA KRONOTİPİN UYKU KALİTESİ, YEME TUTUMU VE KARDİYOVASKÜLER RİSK İLE İLİŞKİSİ

Dr. Beyza ERDOĞAN AKTÜRK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Eda ASLAN

MERSİN-2023

T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARINDA KRONOTİPİN UYKU KALİTESİ, YEME TUTUMU VE KARDİYOVASKÜLER RİSK İLE İLİŞKİSİ

Dr. Beyza ERDOĞAN AKTÜRK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Eda ASLAN

MERSİN-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, tez sürecimin her aşamasında yakın ilgi ve desteği ile yoluma ışık tutan, yanında çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Eda Aslan'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren bana psikiyatriyi sevdiren, doğru yolda olduğumu hissettiren, hem mesleki hem kişisel gelişimime katkı sunarak beni yetiştiren ve bana güvenen değerli hocalarım Prof. Dr. Şenel Tot Acar, Prof. Dr. Mustafa Kemal Yazıcı, Prof. Dr. Aylin Ertekin Yazıcı, Prof. Dr. Melike Nebioğlu Yıldız, Prof. Dr. Şadiye Visal Buturak ve Öğr. Gör. Dr. Seda Türkili'ye en içten teşekkürlerimi sunarım. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Nöroloji Anabilim Dalı rotasyonlarım sırasında mesleki eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlığımın bana armağanı olan, desteklerini daima yakından hissettiğim, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli dostlarım Sibel, Selma, Begüm, Meltem'e ve tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlık süresince beraber çalışmaktan keyif aldığım bölümümüz sekreterlerine, psikoloğuna, hemşirelerine ve personellerine teşekkür ederim. Her biriyle tanıştığımda beni heyecanlandıran, aktardıkları yaşantıları ile beni sürekli şaşırtan, psikiyatriye olan ilgi ve merakımı hep zinde tutarak mesleki gelişimime katkı sunan hastalarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca koşulsuz sevgi ve desteklerini hiç esirgemeyen, bu günlere gelmemde sonsuz emekleri olan, sahip olduğum için kendimi her zaman şanslı hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime, her koşulda yanımda olduğunu hissettiğim, zorlukları katlanılabilir kılan, hayatı keyif ve huzurla paylaştığım sevgili eşim Gökhan'a, beni annelik duygusuyla tanıştıran, varlığıyla bize eşsiz deneyimler tattıran ve koşulsuz sevmeyi öğreten, şimdi onun varlığı ile birlikte yaşama dair kendime daha berrak sorular sorabildiğimi düşündüğüm canım oğlum Ali Tuna'ya sonsuz ve en içten teşekkürlerimi sunarım..

Dr. Beyza Erdoğan Aktürk

Mersin, 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET 5

ABSTRACT 7

1.GİRİŞ VE AMAÇ 9

1.1. Giriş 9

1.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezler 11

1.2.1. Çalışmanın Amacı 11

1.2.2. Çalışmanın Soru ve Hipotezleri 11

2. GENEL BİLGİLER 12

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK 12

2.1.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı 12

2.1.2. Bipolar Bozukluğun Tarihçesi 12

2.1.3. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi 13

2.1.4. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi 14

2.1.5. Bipolar Bozukluğun Tanısı ve Klinik Özellikleri 26

2.1.6. Bipolar Bozukluğun Ayrıcı ve Ek Tanılar 31

2.1.7. Bipolar Bozukluğun Tedavisi 31

2.2. UYKU VE KRONOBİYOLOJİ 34

2.2.1. Uyku Tıbbının Tarihçesi 34

2.2.2. Uyku Bozukluklarının Sınıflandırması 35

2.2.3. Uyku Fizyolojisi, Uykunun İşlevi ve Nörobiyolojisi 35

2.2.4. Biyolojik ve Sirkadiyen Ritim 38

2.2.5. Uyku-Uyanıklık Döngüsü 38

2.2.6. Kronobiyoloji ve Kronotipler 39

2.2.7. Bipolar Bozuklukta Uyku ile İlgili Klinik Özellikler 43

2.3. YEME TUTUMU VE YEME BOZUKLUKLARI 49
2.3.1. Beslenme Davranışı ve Yeme Bozuklukları 49
2.3.2. Bipolar Bozuklukta Yeme Tutumu 50
2.3.3. Kronotip ve Yeme Tutumu 52
2.4. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR 53
2.4.1. Kardiyovasküler Hastalık Riski, Metabolik Sendrom ve Obezite 53
2.4.2. Bipolar Bozuklukta Kardiyovasküler ve Metabolik Risk 57
2.4.3. Kronotip ve Kardiyovasküler Hastalık Riski 59
3. GEREÇ ve YÖNTEM 61
3.1. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Deseni 61
3.2. Araştırmanın Yöntemi 61
3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler 63
3.3.1. Anket, Ölçek ve Formlar 63
3.3.2. Ölçümler ve Biyokimyasal Parametreler 66
3.4. Kardiyovasküler Hastalık Riski İndekslerinin Hesaplanması 67
3.4.1. SCORE-2 (Systematic Coronary Risk Evaluation-2; Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi-2) Hesaplama Motoru 67
3.4.2. Metabolik Sendrom (MetS) 68
3.4.3. Plazma Aterojenite İndeksi (PAI), Castelli-1 ve 2 Risk Skoru, Visseral Adipozite İndeksi (VAI) 68
3.5. İstatistiksel Analiz 69
4. BULGULAR 70
5. TARTIŞMA 101
5.1. Sosyodemografik Veriler 101
5.2. Kronotip Gruplarında Demografik ve Klinik Özellikler 103
5.3. Antropometrik Bulgular ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi 113

5.4. Kronotipin, Uyku Kalitesi, Yeme Tutumu ve Kardiyovasküler Riskle İlişkisine Yönelik Bulgular 115
5.5. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları 118
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 121
7. KAYNAKLAR 124
8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ 155
9. ŞEKİL VE RESİMLER DİZİNİ 159
10. TABLOLAR DİZİNİ 160
11. EKLER 161
EK-1. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER FORMU 161
EK-2. YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ 165
EK-3. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ 166
EK-4. KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ 168
EK-5. SABAHÇILIK AKŞAMCILIK ANKETİ 169
EK-6. PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ 171
Ek-7. YEME TUTUMU TESTİ-40 173
EK-8. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 175
EK-9. AKADEMİK KURUL KARARI 177

ÖZET

Bipolar bozukluk (BB) tanısı olan hastalarda yaşam süresini kısaltan tıbbi hastalıkların başında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gelmektedir. Son yıllarda bazı ruhsal hastalıkların etiyolojisinde ve seyrinde sirkadiyen ve kronobiyolojik hipotezlere yapılan vurgu dikkat çekicidir. BB tanılı hastalarda kronotiple ilişkili klinik araştırmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada ötimik dönemdeki BB tanılı hastaların kronotip tercihlerine göre uyku kalitesi, yeme tutumları ve KVH riski özellikleri yönünden incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza BB tanısı ile takip edilen 78 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılara sosyodemografik ve klinik veri formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Sabahçılık-Akşamcılık Anketi (SAA) ve Yeme Tutum Testi-40 (YTT-40) uygulanmıştır. Ayrıca metabolik sendrom (MetS) parametreleri değerlendirilmiştir. Kardiyovasküler risk açısından SCORE-2 (Systematic Coronary Risk Evaluation-2), MetS varlığı, plazma aterojenite indeksi (PAI), Castelli-1 ve 2 risk skoru ve visseral adipozite indeksi (VAI) hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler SPSS Statistics 25.0 kullanılarak yapılmıştır.

SAA anketine göre katılımcılar sabahçı (n=25, %32,1), ara tip (n=26, %33,3) ve akşamcı (n=27, %34,6) olmak üzere üç kronotip grubuna ayrılmıştır. Akşamcı grupta tansiyon değerlerinin daha yüksek ölçüldüğü, diğer antropometrik ve fizik muayene ölçümlerde farklılık saptanmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$). HDL değerinin akşamcılarda daha düşük olduğu gözlenmiş, diğer biyokimyasal parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akşamcılar %89 sıklıkta kötü uyku kalitesine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Uyku kalitesi ile ilgili boyutlardan gündüz işlev bozukluğunun KVH riski ile zayıf ancak pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Katılımcıların yaklaşık %21'inde yeme bozukluğuna yatkınlık saptanmış, yeme bozukluğu yönünden kronotip grupları arasında anlamlı farklılık olmamakla birlikte akşamcı bireylerin daha sağlıksız beslenme alışkanlıklarına sahip olduğu gözlenmiştir. Kronotip gruplarından akşamcı gruptaki yaklaşık her üç hastadan ikisinde MetS olduğu saptanmıştır. KVH

riskine ilişkin diğer parametrelerden; PAI, Castelli-1 ve 2 skorları ve VAI'de gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda akşamcı kronotipe sahip bireylerde daha olumsuz klinik seyre, daha kötü uyku kalitesine, daha sağlıksız beslenme alışkanlıklarına ve daha yüksek KVH riskine işaret eden bulgular saptanmıştır. BB tanısına sahip akşamcı bireylerde sirkadiyen regülasyonu hedefleyen kronobiyolojik tedavi müdahalelerinin hem BB'un klinik seyrine hem de eşlik eden KVH'ların azaltılmasına katkı sunacağını düşünüyoruz. Kronotip araştırmaları BB tanısı olan kişilerde kardiyometabolik açıdan daha riskli grubun tanınmasında yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, kardiyovasküler hastalıklar, kronotip

ABSTRACT

The Relationship of Chronotype with Sleep Quality, Eating Attitudes and Cardiovascular Risk in Patients with Bipolar Disorder

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading medical diseases that shorten life expectancy in patients with biolar disorder (BD). In recent years, the emphasis on circadian and chronobiological hypotheses in the etiology and course of some mental illnesses is remarkable. Clinical studies related to chronotype in patients with BD are limited. In this study, it was aimed to examine the patients with BD in the euthymic period in terms of sleep quality, eating attitudes and CVD risk characteristics according to their chronotype preferences.

78 patients followed up with a diagnosis of BD were included in our study. Sociodemographic and clinical data forms, Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Young Mania Rating Scale (YMRS), Functioning Assessment Short Test (FAST), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) and Eating Attitude Test-40 (EAT-40) was administered to the participants. In addition, metabolic syndrome (MetS) parameters were evaluated. In terms of cardiovascular risk, SCORE-2 (Systematic Coronary Risk Evaluation-2), presence of MetS, plasma atherogenicity index (PAI), Castelli-1 and 2 risk score and visceral adiposity index (VAI) were calculated. Statistical analyzes were performed using SPSS Statistics 25.0.

According to the SAA questionnaire, the participants were divided into three chronotype groups as morningness (n=25, 32.1%), intermediate (n=26, 33.3%) and eveningness (n=27, 34.6%). It was observed that blood pressure values were measured higher in the evening group, and no difference was found in other anthropometric and physical examination measurements ($p>0.05$). It was observed that the HDL value was lower in the eveningness, and no significant difference was found in other biochemical parameters. Eveningness reported having poor sleep quality with a frequency of 89%. Daytime dysfunction, one of the dimensions related to sleep quality, was found to be weakly but positively related to CVD risk. Predisposition to eating

disorders was detected in approximately 21% of the participants, although there was no significant difference between the chronotype groups in terms of eating disorders, it was observed that eveningness individuals had more unhealthy eating habits. MetS was found in approximately two out of every three patients in the evening group, one of the chronotype groups. Among other parameters related to CVD risk; No significant difference was observed between the groups in PAI, Castelli-1 and 2 scores, and VAI.

In conclusion, in our study, findings indicating a more unfavorable clinical course, worse sleep quality, unhealthy eating habits and higher CVD risk were found in individuals with evening chronotype. We think that chronobiological treatment interventions targeting circadian regulation in eveningness individuals with BD will contribute to both the clinical course of BD and the reduction of accompanying CVDs. Chronotype studies may guide the identification of a more risky cardiometabolic group in people with BD.

Keywords: Bipolar disorder, cardiovascular diseases, chronotype

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Geçmişte “manik-depresif bozukluk” olarak adlandırılan bipolar bozukluk (BB); yineleyen mani, hipomani, depresif veya karma duygudurum dönemleriyle seyreden; dönemler arasında bireylerin normal seyrettiği veya hafif belirtiler eşlik ettiği düşünülen, bireylerde nöropsikolojik defisitler, immünolojik ve fizyolojik değişiklikler ile pek çok alanda işlevsellikteki bozulmayı içeren kronik bir duygudurum bozukluğudur[1]. Hem intihar hem de tıbbi komorbiditelerden dolayı yüksek erken ölüm oranları ve morbidite ile ilişkili olan BB; dünya çapında yeti yitiminin önde gelen nedenlerinden biri olup, önemli sosyal ve ekonomik sonuçlara neden olur[2].

BB-1 ve BB-2 için yaygınlığın yaklaşık %5 civarında olduğu düşünülmektedir[3, 4]. BB’un etiyolojisi tam aydınlatılamamış olsa da kalıtsal, genetik, enfeksiyöz, biyokimyasal mekanizmalar, nöroimmünolojik ve nöroendokrin düzenekler, inflamatuar etkenler, beyin anatomisi ve fizyolojisi ile ilgili farklılıklar, oksidatif stres, inflamatuar düzenekler, sirkadiyen ve kronobiyolojik mekanizmalar ile çevresel etmenlerden oluşan, özetle gen-çevre etkileşimi modelinin benimsendiği multifaktöriyel etkenlerin hastalığa neden olduğu düşünülmektedir[3]. BB ve beraberinde sık görülen diğer komorbid hastalıklarla ilişkili risk faktörlerinin bilinmesi hem psikiyatrik takiplerde hem de bireyin işlevselliğini etkileyen diğer tıbbi durumların yönetilmesinde kritik öneme sahiptir.

Son yıllarda BB etiyolojisinde ve seyrinde; sirkadiyen ve kronobiyolojik hipotezlere yapılan vurgu dikkat çekicidir[5]. Temelde sabahçı (erken) ve akşamcı (geç) kronotip olarak iki grupta incelenen sirkadiyen tercihlerin BB tanılı hastalarında çeşitli klinik özelliklerle ilişkili olduğu anlaşılmıştır[6]. Sadece BB tanısı olan hastalarda değil, genel popülasyonda da geç kronotipin düzensiz sosyal yaşantı, sigara/alkol/kafein bağımlılığı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve kardiyak ve metabolik sendrom riskinde artışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[7, 8]. Bu durum kronotipteki gecikmenin çeşitli davranışsal ve biyolojik farklılıklara yol açmasıyla ilişkili olabilir. BB tanısı olan hastalarda akşam kronotipinin sağlıklı popülasyona göre daha yaygın olduğu ve bu hastalarda da geç kronotipin hastalığın daha kötü gidişi ve daha düşük

işlevsellik düzeyleriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[9, 10]. Daha olumsuz sağlık koşulları ve akşamcılığın aynı etiyolojik kökenden mi geldiği, yoksa BB'a eşlik eden akşamcılık özeliklerinin BB seyrini olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör mü olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

BB'a sıklıkla çeşitli ruhsal ve tıbbi komorbid tablolar eşlik eder. Yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan kardiyovasküler hastalıklar (KVH) bunlardan biridir. BB tanısı olanlarda topluma göre yaklaşık iki kat artmış KVH riski bulunmaktadır[11]. BB'ta hastalığın doğasındaki sedanter yaşam, atakların neden olduğu düzensiz yaşam biçimi ve stres, kullanılan ilaçların etkisi, dürtüsellik ve riskli davranışlar, genetik altyapı, sirkadiyen ritimdeki bozulmalar ya da henüz aydınlatılmayı bekleyen gibi çeşitli nedenlerin, BB tanısı olanlarda artmış KVH riskiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir[11, 12]. BB tanısı olan hastalarda sadece psikiyatrik değil multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli, yaşam ömrünü kısaltan metabolik ve kardiyovasküler sorunlar önlenmeye veya tedavi edilmeye çalışılarak, hayat kalitesinin ve işlevselliğin artırılmasına yönelik müdahaleler daima gündemde tutulmalıdır. Bu bağlamda KVH risk artışına neden olabilecek yaşam tarzı, beslenme ve egzersiz alışkanlıkları, sigara, alkol ve madde kullanımı, uyku sağlığı ve bu faktörle ilişkili kabul edilen kronobiyolojik mekanizmalar incelenmeli, sonuçta tedavi ve müdahale hedefi oluşturacak faktörler daha iyi aydınlatılmalıdır.

Çalışmamızda BB tanısı olan ve kronotip tercihlerine göre gruplara ayrılan ötimik hastalarda; çeşitli değerlendirme araçları ile belirlenmiş uyku kalitesi, yeme tutumu ve kardiyovasküler riske ilişkin özelliklerin tanımlanması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. BB tanılı hastalarda KVH riski ve metabolik sendrom (MetS) riskini artırdığı düşünülen ve geçmiş çalışmalardaki kanıtlarla kronotip ile ilişkili olduğu varsayılan başta uyku kalitesi, yeme tutumu ve egzersiz alışkanlıkları olmak üzere çeşitli klinik özelliklerin bir arada değerlendirilmesi ile, bunların BB'un klinik özellikleri, belirtilerin şiddeti ve işlevsellik ile kendi aralarındaki ilişkilerinin araştırılması ve kronotip tercihleri ile birlikte nihayet kardiyovasküler riske doğrudan ve dolaylı etkilerinin aydınlatılmasını hedefledik[13, 14].

1.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezler

1.2.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada psikiyatri polikliniğine başvuran ve gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden ötimik dönemdeki BB tanılı hastaların kronotip tercihlerine göre uyku kaliteleri, beslenme alışkanlığı ve yeme tutumları ile kardiyovasküler hastalık riski ve metabolik sendrom sıklıklarında farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

1.2.2. Çalışmanın Soru ve Hipotezleri

Bu çalışmada cevaplanmak istenen sorular şunlardır:

1. BB tanısı olan hasta grubunda kronotip tercihlerine göre hastalardaki sosyodemografik ve klinik özellikler nasıl dağılım göstermektedir?
2. BB tanısı olan hasta grubunda kronotip tercihlerine göre uyku kalitesi nasıl farklılık göstermektedir?
3. BB tanısı olan hasta grubunda kronotip tercihlerine göre beslenme alışkanlıkları ve yeme tutumu nasıldır?
4. BB tanısı olan hasta grubunda kronotip tercihlerine göre kardiyovasküler hastalık riski ve metabolik sendrom sıklığı ne düzeydedir?

Çalışmanın hipotezleri şunlardır:

1- Akşam kronotipine sahip BB tanılı olan hastalarda, hastalık daha ağır seyreder, işlevsellik ve uyku kalitesi daha düşüktür.

2- Akşam kronotipine sahip BB tanılı hastalarda, kötü beslenme alışkanlıkları ve yeme bozukluğuna yatkınlık mevcuttur.

3- Akşamcılık, BB tanısı olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini ve metabolik sendromu artıran bir özelliktir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı

Bipolar bozukluk (BB); yineleyen şiddetli duygudurum atakları (mani, hipomani, depresyon ya da karma) ile karakterize, ataklar arasında kişinin belirtilerinin yatıştığı ya da önemli ölçüde azaldığı kronik bir ruhsal bozukluk olup; nöropsikolojik defisitler, immünolojik ve fizyolojik değişiklikler ile pek çok alanda işlevselliği etkileyen bir hastalıktır. BB; dünya çapında engelliliğin önde gelen nedenlerinden biri olup gerek tıbbi komorbiditeler gerekse suisidle ilişkili olarak yüksek erken ölüm oranlarıyla ilişkilidir[15].

2.1.2. Bipolar Bozukluğun Tarihçesi

Tarihte ilk akıl hastanelerinin 1800'lü yıllarda açıldığı sıralarda, çağdaş psikiyatrinin öncülerinden Fransız doktor Philippe Pinel 'in 1800'de basılan "Traitè sur la Manie" (Mani Üzerine İnceleme) isimli tezinde olduğu gibi "mani"; "delilik" için kullanılan genel bir ifadeydi. Pinel' den 2000 yıl önce hastalıkların teşhisinde belirleyici olan, hastaların dışa vuran görünümüydü ve delilik denen şey, hastalarda kızarma, aşırı aktivite ve manik davranışları içeriyordu. Aslında mani; artık şizofreni, depresyon, deliryum, demans, zeka geriliği ve diğer bazı rahatsızlıklarda da görülebildiğini bildiğimiz "aşırı aktif olma" durumunu ifade ediyordu. Pinel kanıta dayalı tıpta önemli bir adım atarak, klinikteki vakaları kaydetmeye başladı. Onların belirtilerini, aldıkları tedavinin cevabını, hastalıkları seyrini not etmeye başladı. Nihayet bazı ruhsal hastalıkların periyodik veya tekrarlayan nitelikte olduğunu ve bazı tedavilerin altta yatan hastalıkları daha da kötüleştirdiğini savundu. Pinel, 1809'da tezinin daha güncel versiyonunu "Traité Médico-Philosophique sur l'Aliénation Mentale ou Manie (Zihinsel Yabancılaşma veya Mani Üzerine Mediko-Felsefi İnceleme)" ismiyle yayınladığında, daha spesifik bir tanı olarak "mani"yi genel delilik kavramından ayırdı[16].

Yıllar içinde çeşitli ruh bilimcilerin katkılarıyla "delilik" hakkındaki düşüncede dönüşüm yaşandı, zamanla *folie circulaire* (döngüsel delilik) kavramından, tekrarlayan melankoli ve manik durumun tek bir ruhsal hastalığın sonucu olduğu fikrine kayıldı[17].

Modern bipolar bozukluk terimine ilk yaklaşan kişi, 1883'te “siklotimi”yi tanımlayan Karl Kahlbaum'du. Kahlbaum; döngüsel deliliği, hastalarda yıkıma yol açan ve kronik özellikleri olan psikotik bir bozukluk olarak görürken, siklotimiyi ise için hastaların iyileşebileceği özel bir duygudurum bozukluğu olarak açıkladı. Hastalığın seyri üzerine inşa edilen bir kavram olarak “Manik-Depresif Hastalık” terimi 1899'da ilk olarak Kahlbaum tarafından ifade edildi. Emil Kraepelin ise hastalığın gidişatına vurgu yaparak; hastaların sanrılarının yoğun olduğu, hiç normale dönemedikleri, iyileşme olasılıklarının düşük olduğu, “dementia precox” (erken bunama) ile döngüsel özellikteki manik-depresif hastalık arasında ayrım yaptı[18].

Bleuler, 1930’lu yıllarda mani ve depresyonu içeren bu klinik durumları “affektif bozukluklar” olarak isimlendirmişti[19].1952’de Amerika Psikiyatri Birliği (APA) tarafından geliştirilen DSM-I’de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ilk kez “manik depresif reaksiyon” tanımlaması kullanıldı[20].

1954'te Mogens Schou, manik durumların lityuma tepki verdiğini gösterdi. 1957’ de Karl Leonhard, atak dönemlerinin özelliklerine göre manik-depresif hastalığı saf melankoli ve saf depresyondan ayırarak, kutupsallık temelinde ayrım yaptı ve hastalığı tek ve iki uçlu (monopolar ya da unipolar ve bipolar) olarak ikiye sınıflandırdı. Uzun yıllar hakim olan bu görüşle birlikte ruhsal bozuklukları ele alan DSM ve ICD rehberlerinde duygudurum bozuklukları; tek ya da yineleyici depresyon (unipolar) ya da iki uçlu (bipolar) bozukluk olarak ele alınmıştır. Bu gelişmelerle birlikte bipolar bozukluk kavramı yerleşti ve 1980'de DSM-III'e dahil edildi. BB; DSM-IV ve DSM-IV-TR’de duygudurum bozuklukları içinde yer almaya devam etti. Daha önce duygudurum bozuklukları ana başlığı altında toplanan bu hastalıklar DSM-V’te “BB ve ilişkili bozukluklar” ile “çökkünlük bozuklukları” olarak iki ayrı tanı grubunda ele alındı[4, 21].

2.1.3. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi

Ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılık veya kullanılan tanı ölçütleri ya da metodolojik farklılıklar gibi nedenler, BB yaygınlığı hakkında birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmasına neden olmaktadır. Geçmiş prevalans çalışmalarında BB, BB Tip-1 ile eş tutulmuş olup için yaşam boyu hastalık riski %1 olarak kabul edilmekteydi. Cinsiyete göre BB sıklığı erkekler için 9-15/100.000, kadınlar için

7,4-30/100.000 olarak saptanmıştı. Bununla birlikte daha güncel çalışmalarla BB bir spektrum olarak değerlendirildiğinde, BB Tip-1 ve BB Tip-2 için yaygınlığın yaklaşık %5 civarında olduğu düşünülmektedir[3, 4].

Cinsiyete ilişkin olarak, birkaç çalışma bipolarda kadın ve erkeklerde eşit dağılım bildirirken, manik ataklar ve BB-1'in erkeklerde, depresif atakların ve BB-2'nin kadınlarda daha sık görüldüğüne ilişkin çalışmalar mevcuttur. BB için ortalama başlangıç yaşı genelde yirmili yaşların başı gibi görünmektedir[22]. BB başlangıç yaşı olarak 15-24 yaş ve 45-54 yaşlarda iki ayrı pik bulmuştur[23]. Geçmiş çalışmalar BB'un başlangıç yaşı için kadın ve erkekler arasında tutarlı farklılığa ulaşmamıştır, ancak küçük çaplı bazı yeni araştırmalar kadınlarda mani ve BB'un daha geç başlangıç yaşına sahip olduğuna işaret etmektedir[24, 25]. Kennedy ve arkadaşlarının yaptığı 35 yıllık bir izlem çalışmasına göre erkeklerde BB başlama yaşı kadınlara göre daha erken saptanmıştır. BB Tip-2'nin, hızlı döngülülüğün, karma atakların, antidepresan ile manik kaymanın, migren ve tiroit hastalıklarının, madde kötüye kullanımının kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğünü göstermiştir[4, 25]. BB'ta cinsiyet farklılıklarını tanımlayan çalışmalar, kadınlarda BB tanısı konmadan önce depresif bir atak geçirme sıklığının daha yüksek olduğunu, hastalıklarının seyri boyunca daha fazla sayıda depresif atak geçirdiğini ve atakların daha uzun, daha dirençli olduğunu gözlemlemiştir[26-28].

İntihar eğilimi ve vasküler hastalık gibi tıbbi ve psikiyatrik eş tanıların geç başlangıçlı manide daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur[29]. Gelir düzeyi, çalışma durumu, medeni hal, kentleşme gibi sosyodemografik değişkenlere göre yapılan bir dizi çalışmada, BB oranları araştırılmış ancak genel olarak tutarsız bulgular elde edilmiştir[3, 30].

2.1.4. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi

BB, etiyolojisi belirsiz multifaktöriyel bir hastalıktır. Risk faktörlerinin bilinmesi, klinisyenlerin bipolar bozukluk geliştirme olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemesine yardımcı olur. Böylece riskli gruplara yönelik takip ve müdahalelerin daha dikkatli yapılmasını sağlar[3].

Teorik olarak BB'a yol açan nedenlerin tam olarak belirlenmesi, bozukluğun gelişimini önlemeye, erken tedavi seçeneğine, hedefe yönelik

tedavilerin daha isabetli olmasına imkan tanır. Bununla birlikte günümüzde BB etiyolojisine dair yapılan çalışmalarda bir takım demografik, genetik ve çevresel nedenler başta olmak üzere bazı risk faktörleri suçlansa da bunların çoğunun BB ile "sebep-sonuç" ilişkisi kurmak için yeterli kanıta sahip olmadığı ve BB'a özgü olmadığı, başka ruhsal bozukluklarda da görülebildiği düşünülüyor. Yine de BB etiyolojisi hakkında başlıca gen-çevre etkileşiminin rol oynadığı düşüncesi ve risk faktörlerinin çeşitli mekanizmalarla BB'a yol açtığı görüşü benimsenmektedir[3, 4].

Klinik seyre bakıldığında mani ve depresyon ataklarının sıklıkla psikososyal stresörlerle tetiklendiği görülmektedir. Ancak bu ataklar herhangi bir stresör olmadan kendiliğinden de ortaya çıkabilmektedir. Manide ve yineleyen depresyonlarda biyolojik etkenlerin daha fazla rol oynadığı düşünülmektir[4]. BB ile ilişkisi olduğu düşünülen bazı alanlar tek tek ele alınacaktır.

2.1.4.1. Genetik Etkenler

2.1.4.1.1. Aile çalışmaları:

BB bazı ailelerde daha sık görülmektedir. Duygudurum bozukluklarının kalıtımı, bazı yatkınlık genlerinin çevresel faktörlerle şekillendiği, bir dizi karmaşık genetik geçişe uymaktadır. BB'a yatkınlık oluşturan genler incelendiğinde, tek bir gen kalıtımından ziyade birden fazla genin söz konusu olduğu karmaşık genetik etkileşim modeli ön plana çıkmaktadır. Bu yüzden gen ve klinik (fenotip) arasında bire bir ilişki görülmeyebilir. Özellikle son 30 yıldır aile çalışmaları ve BB genetiği hakkında pek çok inceleme yapılmıştır. BB tanısı olan kişilerin birinci derece akrabalarında BB görülme sıklığı %8,7 olarak bildirilmiştir. BB'u olan hastaların ailelerinde BB görülme riski genel toplumdan 8-18 kat daha fazladır[31].

İkiz çalışmalarından elde edilen kalıtılabilirlik oranları %89-93 olarak bildirilmektedir[32]. Bununla birlikte BB olan tek yumurta ikiz eşlerinde bipolar, unipolar, şizoafektif bozukluk ve nadiren şizofreni görülebilmektedir[31]. Monozigotik ikizlerde BB görülme sıklığı %45-75' dir[33]. Aile öyküsü, paylaşılan benzer sosyal ortamın yanı sıra aktarılan tüm genetik varyasyonları da kapsayan geniş bir yelpaze olduğu için, BB gelişimi için tek ve en güçlü ölçülebilir risk faktörü olmaya devam etmektedir[34].

2.1.4.1.2. Moleküler çalışmalar:

Kalıtım, bir bozukluğun ne kadarının genetik varyasyona atfedilebileceğinin bir tahminidir. Geniş ailelerle yapılan çalışmalar BB genetiğinde rol oynayan geniş bir kromozom yerleşimine ulaşamamıştır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları Mendelien kalıtılan hastalıklarda verimli sonuçlar elde etse de çeşitli genlerin ve bileşenlerin rol oynadığı kalıtımlarda başarılı olmamaktadır. BB ile ilgili de son 20 yıldır genom çapında bağlantı çalışmaları yapılmış, ancak tutarlı bir netice alınamamıştır[32].

İnsan genomunun yapısı anlaşıldıktan sonra, çoğu genetik varyasyonun, tek nükleotid polimorfizmlerinden (SNP) oluştuğu ortaya çıkmıştır. Teknolojik ilerlemelerle GWAS (Genome-Wide Association Studies) adı verilen, genetik varyasyonları tanımlamak ve bu amaçla tek nükleotid polimorfizm varyasyonları araştırmak için hasta ve kontrol gruplarının bütün genomlarının analiz edilmesini içeren çalışmalar yapılmıştır[34]. Bu çalışmalar BB ile ilgili, voltaja bağlı kalsiyum kanal etkinliğiyle ilişkili genlere (CACNAİC, CACNAİD, CACNB2) dikkat çekmiştir. BB dışında farklı ruhsal bozukluklarda da görüldüğü saptanan bu polimorfizmlerin çeşitli ruhsal patolojilerde rol oynadığı düşünülmüştür. Özellikle CACNA1C (alpha 1C subunit of the L-type voltage-gated calcium channel) gen bölgesinin BB açısından riski etkilediği görülmüştür[35]. Bu gen aynı zamanda KVH ile de ilişkilendirilmiştir[36]. Sodyum kanallarının ve hücre iskeleti proteinlerinin fonksiyonu ile ilgili olan ANK-3 (ankyrin 3) genlerinin nöronal uyarılabilirlik ile ilgisi saptanmıştır. Yine ZNF804A (zinc finger binding protein 804A/çinko parmak bağlayıcı protein) geninin de BB riski ile ilişkisi olduğu saptanmıştır[35]. Bunlar dışında TRANK1, ODZ4, ARNTL CLOCK, BDNF gibi bazı genlerin de BB la ilişkili olduğu düşünülmektedir[32-34].

Kopya numarası varyasyonu (CNV); DNA onarımı ve replikasyonu sırasındaki hatalı hizalamadan kaynaklanan, birkaç bin ile bir milyon arasında baz çiftinde silinme veya kopyalanmaların gerçekleşmesidir. Nadir görülen CNV'lerin, sık görülenlere göre daha büyük patolojilere yol açtığı bilinmektedir[34]. İlk olarak otizm ve mental retardasyonda nadir görülen kopya numarası varyasyonları tespit edilmiştir[37].

Başta 16p11.2 duplikasyonu olmak üzere 1q21.1 duplikasyonun ve 3q23 delesyonu da BB ile ilişkili bulunmuştur[38]. Bu CNV'lerin şizofreni ile daha güçlü bir ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bu durumun BB'a oranla şizofrenide daha fazla bilişsel yıkımın olmasıyla ilişkisi olabileceği düşünülmüştür[32]. Psikoz genetiğini araştıran çalışmalar BB ve şizofreni arasında ortak bir yatkınlığa ilişkin kanıtlar bulmuşlardır[39]. BB ile ilgili genetik çalışmalar devam etmektedir.

2.1.4.2. Biyokimyasal Düzenekler

Yapılan pek çok araştırmaya rağmen BB'un patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. BB etiyopatogenezinde gen ekspresyonunda, iyon kanallarında, hücre içi çeşitli kaskad ve habercilerde bozulmanın neticesi olarak monoaminerjik sistemde (norepineferin, seratonin, dopamin ve histamin) ve nöropeptitlerde oluşan düzensizlikler; sirkadiyen ritmi, enerji metabolizmasını ve hormon düzeylerini etkileyerek birtakım anormalliklere ve BB'taki belirtilere neden olmaktadır[20, 40]. Mani oluşumunda noradrenerjik aktivite artışında ve "Noradrenerjik-kolinerjik" dengenin bozulmasına, yani kolinerjik yetersizliğe dikkat çekilmektedir[41].

Hücreler iyon kanalı, voltaj kanalı ya da G protein reseptörleri ile uyarıldıklarında, hücre içinde birbirini etkileyen çeşitli mekanizmalar devreye girer. G-protein aktive olduğunda hücre içinde adenil siklaz enzimi ile siklik AMP üretilir (cAMP). Bu da CREB proteinin artışına (cAMP response element binding protein) artışına neden olur. CREB; DNA üzerinde histon modifikasyonunda değişikliklere neden olarak BDNF (beyin kökenli nörotrofik faktör) genleri gibi açılmasını sağlar[42]. Bu süreci dengede tutmak için GRKs enzimleri (G proteini ile eşleşmiş kinazlar) devreye girer ve döngü sona erer. Duygudurum bozukluklarında GRK aktivitesinde bozukluk olduğu düşünülmektedir[43].

Duygudurum düzenleyicilerin bu mekanizmalar üzerinde çeşitli noktaları hedef aldığı bilinmektedir. Lityum, G proteinlerinin allosterik modülasyonunda ve adenil siklaz enzimini düzenleyerek BB'taki anormal mekanizmaları düzeltmektedir. Valproat ve karbamazepin de dopamin reseptörü-2 üzerinden (D2) cAMP yolağını dengelemektedir[44, 45]. BB'ta rolü olduğu düşünülen bir diğer enzim, protein kinaz C (PKC) olup, PKC'nin sinaptik plastisite üzerinde etkileri mevcuttur. Duygudurum düzenleyicilerin PKC üzerine çeşitli etkileri

bulunmaktadır. Yine glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) enziminin sirkadiyen ritimle ilişkili genlerle yakın ilişkisi olup, hücre ölümü, plastisite ve dayanıklılık üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır[46]. GSK-3'ün aktivite artışının hücrede strese karşı kırılganlığı artırarak duygudurum bozukluklarına yatkınlaştırdığı düşünülmektedir, zira duygudurum düzenleyicilerin GSK-3'ü baskıladığı bilinmektedir[42, 46].

Yapılan genetik çalışmalar, duygudurum bozukluklarında voltaj kapılı kalsiyum kanalları ile ilgili güçlü kanıtlar sunmaktadır. BB'ta hipokampal nöronal hücrelerde aşırı uyarılabilirlik olduğunu düşündüren çalışmalar yapılmıştır[47].

Duygudurum bozukluklarında biyokimyasal bir diğer görüş olan "monoamin hipotezi", merkezi sinir sistemindeki monoaminerjik nörotransmisyondaki bir dengesizliğin sonucu olarak depresyon veya maninin geliştiğine işaret etmektedir. Bu hipotez, antidepresanların etki mekanizmaları tarafından desteklenmiştir[48]. Ayrıca, BB ile ilişkili bazı aday genler, doğrudan monoamin nörotransmitter sistemlerini etkileyen bileşikleri kodlar, örneğin; SLC6A4 (serotonin taşıyıcı proteini kodlar), TPH2, DRD4, SLC6A3 (dopamin taşıyıcı proteini kodlar), MAOA (MAO-A taşıyıcı proteini kodlar)[49, 50].

Depresif dönem sırasında MAO-A miktarının arttığı, serotonin yoğunluğunun azaldığı gözlemlenmiştir[51]. Manide ise hiperdopaminerjik fonksiyon bildirilmiş olup artmış dopaminerjik iletim olduğu öne sürülmüştür[52]. Manide beyin omurilik sıvısında noradrenalin metaboliti (MHPG; 3-metoksi-4-hidroksi fenilglikol), dopamin metaboliti (HVA; homovalinik asit), serotonin metaboliti (5HIAA; 5-hidroksi indol asetik asit) seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir[53].

BB etiyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen bir diğer biyolojik sistem kalsiyum metabolizmasıdır. BB'ta nöronlardaki kalsiyum metabolizmasında disfonksiyon olduğu düşünülmektedir[54]. Genetik çalışmalarda kalsiyum kanallarını kodlayan genlerle ilgili elde edilen güçlü kanıtlar bu varsayımı güçlendirmektedir. Bunula birlikte birçok çalışmada BB ile ilişkili olduğu vurgulanan CACN genlerinin, başka pek çok psikiyatrik ve nörolojik hastalıkla da ilişkili olduğu bilinmektedir[55].

Majör depresyon ve BB patofizyolojisinde monoaminerjik disfonksiyon dışında, nörotransmitterlerdeki eksitatör/inhibitör dengesinin de patofizyolojide merkezi rol oynadığı düşünülmektedir. BB tanısı olan hastalarda postmortem çalışmalarda beyin glutamat seviyeleri yüksek saptanmıştır. Valproat tedavisini takiben glutamat/glutamin oranı azalırken, lityum tedavisinden sonra GABA seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir[56]. Bir meta-analizde, BB hastalarında beyin glutamat ve glutamin düzeylerinin yükseldiğini saptanmıştır[57].

BB'ta; BDNF, GDNF, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi nörotrofik faktörlerin aktivitelerinde ve beyin hücrelerinde plastisitede bozulmalar bildirilmiştir[58]. BB tanılı hastalarda periferik BDNF düzeylerinin manik ve depresif epizodlar sırasında azaldığını ve tedavi sonrasında BDNF plazma düzeylerinin normale döndüğünü, kontrol grubuyla benzer seviyeye geldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur[59].

2.1.4.3. Nöro-immüno-endokrinolojik Etkenler

BB'un ilk epizodları genellikle hipotalamo-pituiter-adrenal aksı (HPA) aktive eden ve sitokinleri yükselten psikososyal stresörler tarafından tetiklenir. Sitokinler çeşitli mekanizmalar aracılığı ile (dopamin otooksidasyonu, glutamat toksisitesi, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif ürünleride artış) oksidatif strese neden olur. Sonuçta hücresel strese cevap olarak bazı moleküler şaperonlar devreye girer[60]. Nöroinflamasyonun kendisi, yani mikroglia ve astrositlerin aktive olduğu bu doğuştan gelen bağışıklık tepkisi; bir dizi SSS hastalığında potansiyel olarak patojenik bir faktör gibi görünmektedir[61]. SSS'de nöronlar ve glial hücreler arasındaki sinyal alışverişi kemokinler, sitokinler ve kompleman sistemi aracılığıyla sağlanır. Sitokinlerin düzensizliği, BB dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir[62]. BB'un glial patoloji ve nöroinflamasyon ile karakterize olduğuna işaret eden çalışmalar göze çarpmaktadır[63, 64].

BB'ta HPA ekseni aktivitesinde anormallik vardır. Hiperkortizolizm ve bunun nörositotoksik etkileri, depresif semptomların ve bilişsel eksikliklerin patogenezinde rol oynuyor olabilir[65]. Özellikle manik atakta HPA ekseninin aktivasyonuna bağlı olarak artan glukokortikoidlerin, nöroinflamasyonda, nörotransmitter sinyal yollarında veya biyoenerjide yer alan hücrelerin aktivitesi

üzerindeki etkileri, BB'un patofizyolojisinde yer alıyor gibi görünmektedir[66]. Kronik stresle birlikte hiperkortizoleminin nörogenezi de engellediği anlaşılmıştır. Özellikle hipokampüsteki nörogenezin kronik hiperkortizolemiden olumsuz etkilenmesi, hiperkortizolemiyi negatif geri besleme ile frenleyecek mekanizmaların devre dışı kalmasına neden olarak söz konusu glukokortikoid düzensizliğinin derinleşmesine neden oluyor olabilir[67]. HPA'daki işlev bozukluğunun ilerleyici olması, BB'ta nöroprogresyona ve klinik ve bilişsel bozulmaya yol açabilir.

Matriks metalloproteinaz ailesinin proteinleri, normal fizyolojik süreçlerde hücre dışı matrisin parçalanmasında rol oynar. Matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), şizofreni, BB, multipl skleroz gibi bazı psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların patogenezindeki nöroplastisite ve bir dizi patolojik durumla ilişkilendirilmiştir. MMP-9 geninin polimorfizminin BB'a yatkınlığa neden olabileceği gösterilmiştir[68]. BB tanılı hastalarda hem akut depresif epizod sırasında hem de sonraki remisyon döneminde, manik atakta ve kontrol grubunda olanlara kıyasla, MMP-9 serum seviyesinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu yönüyle MMP-9'un biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür[69].

Tiroid hormonunun da BB etiyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. BB'a en sık eşlik eden tiroid disfonksiyonu subklinik hipotiroidizmdir. Tiroid disfonksiyonunun BB'ta kadın cinsiyet ve hızlı döngülülükle ilişkili olduğu saptanmıştır. Dirençli BB hastalarında tedaviye eklenen tiroid replasmanın olumlu sonuçları olduğu gözlenmiştir[53].

2.1.4.4. İnflamatuar Süreçler

Depresyonda meydana gelen makrofaj, T-hücresi ve beyindeki mikrogliaların aktivasyonu halinin BB'ta kronik olarak sürdüğü düşünülmektedir. Genetik ve çevresel faktörlerle birlikte bu hücrelerin ürettiği sitokinlerin beyin fonksiyonlarını etkileyerek BB'taki semptomlarını artırdığı ve ataklara neden olduğu düşünülmektedir[70].

Duygudurum bozukluklarında hiperkortizoleminin etkisi ile pro-inflamatuar sitokinler baskın hale gelmektedir. Genel popülasyonda enfeksiyon hastalıklarında sitokinlerin etkisi ile (özellikle TNF-a, IL-6 ve IL-1β) meydana

gelen “hastalık davranışı”; çökkün duygudurum, anhedoni, anksiyete, uyku ve iştah düzensizlikleri, bitkinlik ve dikkatte azalma ile karakterizedir[67]. İnflamatuar süreçlerin depresyonla bağlantılı olabileceğini gösteren bazı işaretler mevcuttur. Örneğin; interferon alfa gibi ajanların bazı hastalıklarda tedavide kullanımından sonra depresif belirtilerin ortaya çıkabildiği gözlenmiştir[71]. Depresyon hastalarında pro-inflamatuar sitokinlerin artmış olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır[72]. Antidepresan tedavilerle inflamatuar yanıtın azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur[73].

2.1.4.5. Yeni Serotonin Hipotezi

Beyinde serotonin sentezi, triptofan amino asidinin hidroksilasyonu ve dekarboksilasyonu ile gerçekleştirilir. Depresif epizotta kinürenin yolağında triptofanın tüketilmesi, beyinde serotoninin azalmasına neden olabilir. Triptofan katabolizmasında hız kısıtlayıcı basamak triptofanın; triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) ve indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) tarafından katalize edileren kinürenin'e dönüşümüdür. Triptofan katabolitleri (TRYCAT) depresojenik ve anksiyojenik olabilir. Kinurenik yolun aktivasyonu; serotonin tükenmesi, TRYCAT'in zararlı etkileri, oksidatif yolların aktivasyonu, mitokondriyal işlev bozuklukları ve nörotoksisite gibi çeşitli etki mekanizmaları yoluyla depresif semptomların gelişimi ile ilişkili olabilir[74, 75]. Kinürenin yolağındaki son ürünlerden biri olan nikotinamidin (NAD), BB tanılı hasta grubu içinde intihar girişiminde bulunan hastaların anterior singulat korteksinde önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur[76].

Depresyonun yeni 'serotonin' hipotezi, artan IL-1β, IL-6, TNF-a ve IFN-y üretimi ile karakterize edilen ROS (reactive oxygen species/reaktif oksijen türleri) ve hücre aracılı immün aktivasyonun IDO'yu indüklediğini ve kinurenin yolunu aktive ettiğini belirtmektedir[74]. Hem daha düşük plazma ve beyin triptofanı yüzünden beyinde serotonin, N-asetilserotonin ve melatonin sentezinin düşmesi hem de kinurenin ve kinolinik asit gibi zararlı TRYCAT sentezinin artması, depresyonun başlamasına katkıda bulunmaktadır[77].

2.1.4.6. Beyin Görüntüleme

Nörogörüntüleme çalışmaları, afektif bozukluklarda beynin yapısal ve fonksiyonel değişikliklerini incelemek için yaygın olarak yapılmaktadır[78]. BB

tanısı olan hastalarında beyin görüntüleme çalışmalarında en sık gözlenen bulgu lateral ventriküllerin genişlemiş olduğudur. Beyin görüntüleme çalışmalarında hem MDB hem de BB hastalarında, bilişsel kontrolün sağlandığı frontal-limbik sistem fonksiyonlarında, anterior singulat korteks ve amigdala gibi duygu işleme ve düzenleme merkezlerinde; orbitofrontal korteks ve striatum gibi ödül merkezlerinde anormallik olduğu bildirmiştir[79, 80]. Prefrontal korteks (PFK), anterior singulat korteks (ASK), hipokampus ve amigdala gibi çeşitli bölgelerde MDB'de anormal gri madde hacmi olduğu gözlenmiştir[81, 82]. BB'ta ise sonuçlar tutarlı olmayıp, azalmış hipokampüs hacminin duygudurum bozukluğundan ziyade erken çocukluk çağı travmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür[67]. BB tanısı olan hastalarda amigdalanın etkinliğinde artış gözlenmiş, bunun da hacmindeki azalmaya karşılık geliştiği düşünülmüştür[83].

2.1.4.7. Kronobiyolojik Hipotez

BB tanısı olan hemen hemen tüm hastalarda uyku, aktivite, hormonal salgılama ve iştah gibi sirkadiyen ritimle ilişkili işlevlerde bozulmalar görülür. Bu durum sirkadiyen ritim anormalliklerinin, periyodik depresyon ve mani ataklarını hızlandırmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında BB tanısı olanlarda hem ötimik dönemde hem de depresyon ve manide daha düşük melatonin seviyeleri olduğu bulunmuştur[84].

Sirkadiyen sistemin BB'un patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Melatonin (N-asetil-5-metoksi triptamin), sirkadiyen ve mevsimsel ritimleri etkileyen bir hormondur; aynı zamanda güçlü bir antioksidan, metal şelatörü ve anti-inflamatuar bir ajandır[85]. Melatonin salgılanması, tirotropin ve tuberalin hormonunun üretimini modüle eder ve triiyodotironin (T3) sentezini indükler. Aşırı hipotalamik T3 üretimi maniye aracılık edebilirken, yetersiz hipotalamik T3 depresyona neden olabilir. Uyku zamanlamasındaki bozukluklar, duygudurum epizodları sırasında daha kötü olmasına rağmen ötimik dönemlerde de belirgin şekilde mevcuttur[86].

Son zamanlarda, sabahçılar ve akşamcılar için ayrı osilatörlerle ilgili bir hipotez formüle edilmiştir. Fotoperiyodik ve sirkadiyen çatallanma hipotezi, genetik yatkınlıklarla birleştiğinde, anormal ışık aydınlatmasının hızlı döngülü BB'u ve belki de çoğu maniyi, suprakiazmatik çekirdek sirkadiyen ritimlerinin iç

senkronizasyonu veya çatallanması yoluyla, fotoperiyot düzensizliğine ve aşırı hipotalamik T3 üretimine yol açtığını öne sürer[87].

Melatoninin serotonin sistemine bağlantısı, yukarıda tarif edildiği gibi triptofan metabolizması yoluyla olabilir. Melatonin ve dopaminin etkileşime girmesinin ve birbirini modüle etmesinin birkaç yolu vardır[88]. Monoamin nörotransmisyonunun duygudurum bozukluklarındaki rolü ve sirkadiyen ritmikliğin modülasyonundaki melatonin rolü nedeniyle, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisini incelemek için uygun bir yaklaşım, monoamin ve melatonin sistemlerini tek bir entegre sistem olarak düşünmek olabilir.

Saat genleri (clock genler), gün içindeki zamana göre saat proteinlerinin ekspresyonunu düzenleyecek şekilde birbirleriyle karmaşık biçimde etkileşime giren bir grup gendir. Bir döngü içinde ardışık gen aktivasyonu ile sirkadiyen ritim oluşturulur. Genomik çalışmalar, sirkadiyen ritim genlerinin (BMAL1, CLOCK, NPAS2, PER3, CRY1, RORA ve TIMELESS) depresif bozukluk veya BB ile ilişkisini düşündürmektedir[89]. Ayrıca sirkadiyen ritimle ilişkili komponentlerin ekspresyonunun, lityum tedavisinden etkilendiği bulunmuştur[90]. Parlak ışık ve uyku kısıtlamasının antidepresan etkisi olduğu ve bazen maniyi tetiklediği de bilinmektedir.

Özetle, farklı sirkadiyen mekanizmalar BB etiyolojisinde rol oynayabilir; bununla birlikte hem sirkadiyen düzensizliğin hem de duygudurum bozukluklarının başka bir şeyin ortak etkileri veya ortak bir nedenin pleiotropik sonucu olması mümkün görünmektedir[91].

2.1.4.8. Oksidatif Stres

BB'ta zayıf antioksidan savunma sistemleri (E vitamini, triptofan, çinko ve koenzim Q10 gibi antioksidanların konsantrasyonlarında azalma; antioksidan enzimlerin aktivitelerinde azalma) ile lipid peroksidasyonuna, proteinlerin veya nükleik asitlerin oksidasyonuna ve nitratlanmasına, mitokondri hasarına ve ikincil otoimmün tepkilere neden olan artmış oksidatif ve nitrozatif stres vurgulanmaktadır[92, 93].

2.1.4.9. Mitokondrial Disfonksiyon

Mitokondrinin anahtar rol oynadığı mitokondriyal ve metabolik işlev bozuklukları; hücre enerji metabolizması, apoptoz, oksidatif stres ve kalsiyum

homeostazıyla ilişkili olup BB dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynayabilir[94].

BB tanısı olan hastaların post-mortem incelemeleri, elektron taşıma zincirinin (ETC) ekspresyonu ve aktivitesinin azaldığını ve oksidatif stresin arttığını göstermiştir. BB'ta mitokondriyal disfonksiyonlar genetik bulgularla da desteklenmiştir; bununla birlikte, BB klasik bir mitokondriyal bozukluk hastalığı değildir ve mitokondriyal fonksiyonlar daha çok nükleer genlerin ekspresyonu ile düzenleniyor gibi görünmektedir[95]. Mitokondri, önemli bir endojen ROS kaynağıdır. Artmış oksidatif ve nitrozatif stres ve/veya antioksidan sistemin işlevinde azalma nedeniyle hücresel fonksiyonların zarar görmesi, muhtemelen depresyonun patofizyolojisinde rol oynamaktadır[58, 96]. Monoamin, glutamat, mitokondriyal, inflamatuar ve diğer sistemler, BB patofizyolojisinde birbiriyle bağlantılıdır. Beyin mitokondrilerindeki glikozdan üretilen ATP, diğer tüm hücresel süreçler için esastır ve mitokondri, apoptoz, oksidatif stres ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar.

BB'ta nöroprogresyona katkıda bulunan ana nedenlerin; düşük BDNF seviyeleri, azalmış nörojenez, artan nöronal ve glial hücre ölümü, artmış glutamat ve azalmış GABA sinyalinden kaynaklanan daha yüksek eksitotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve nöroinflamasyonu içerdiği varsayılmaktadır[97].

2.1.4.10. Entegre Hipotez

BB etiyolojisine yönelik yapılan çalışmalar BB'un karmaşıklığını vurgulamıştır. Genetik çalışmalar, BB'un poligenik modelini, küçük etkilere sahip çok sayıda gen ile doğrulamıştır, yapısal ve fonksiyonel görüntüleme bulguları, BB'ta frontal-subkortikal ve prefrontal-limbik devrelerin bütünlüğünün bozulduğunu göstermiştir. BB tanılı hastaların bağışıklık sistemindeki değişiklikler, glial ve nöronal fonksiyonlardaki değişiklikler, monoaminerjik ve glutamaterjik sinir iletiminin bozulması ve nöroplastisitenin bozulması ile ilişkilidir. BB ve sirkadiyen ritim bozuklukları arasında bir ilişki doğrulanmıştır. BB'ta HPA ekseni aktivitesindeki değişiklikler, dolaşımdaki kortizolün yükselmesine yol açar; dahası, yükselmiş inflamatuar sitokinler, duygudurum bozukluklarında glukokortikoid reseptörlerini duyarsızlaştırabilir. Periferik

inflamatuar sinyallere yanıt olarak aktive edilmiş mikroglia tarafından salınan inflamatuar mediatörler, pozitif bir feedback döngüsü oluşturan ve mikrogliadan inflamatuar sitokinlerin daha fazla salınımını oluşturan astrositler tarafından ATP ve sitokinlerin salınımını indükleyebilir. Ayrıca, aktive astrositler glutamat eksitotoksisitesinden sorumlu olabilir. Aktive edilmiş mikroglia, nörotoksisiteye ve bozulmuş serotonin sinyallemesine katkıda bulunan IDO aktivitesini ve TRYCAT yolunu artırabilir. Nörotrofin BDNF'nin azalmış ekspresyonu hem depresif hem de manik/hipomanik epizodlarda doğrulanmıştır; bu, serebral korteks ve hipokampus gibi BB'un patofizyolojisinde yer alan beyin yapılarında serotonin, glutamat ve GABA salınımındaki bozukluklardan sorumlu olabilir. BB'ta BDNF ile proinflamatuar sitokinler arasında karşılıklı bir ilişki vardır. BB'ta biyoenerji, kalsiyum homeostazı ve ROS üretimindeki düzensizliklerde mitokondriyal disfonksiyonun sorumlu olduğu varsayılmıştır. Entegre monoamin, nörotrofin ve sitokin hipotezi, bu yolların anahtar bileşenlerinin karşılıklı düzenlenmesine dayanır[98].

Bu entegre model BB etiyopategenezi için şu hipotezleri sunar:

1) Depresyon, stres veya inflamasyon altında mikroglial hücreler ve astrositler aktive olur ve proinflamatuar sitokinleri serbest bırakır.

2) Sitokin ve strese bağlı yolaklar, 5-HTT (serotonin taşıyıcısı) aktivitesini arttırmanın yanı sıra 5-HTT gen ekspresyonunu arttırır.

3) Artan 5-HTT aktivitesi, hücre dışı serotonin seviyelerinin azalmasına ve sinaptik öncesi ve sonrası serotonin reseptörlerinin aktivasyonunun azalmasına neden olur.

4) CREB'ye bağlı BDNF gen ekspresyonu azalır ve BDNF seviyeleri azalır, bu da nöroplastisitenin bozulmasına ve spesifik beyin devrelerinde depresyonla ilişkili değişikliklere yol açar[98].

2.1.4.11. Çevresel Etmenler

Uyku düzeninde bozulma, alkol-madde kullanımı, psikososyal stresörler, bazı ilaçların kullanımı, bazı yaşam alışkanlıkları gibi çeşitli çevresel etmenlerin BB'ta atakları tetikleyebildiği ya da ağırlaştırabildiği bilinmektedir. Hastalık ilerledikçe çevresel etkenlerden bağımsız olarak kendiliğinden gelişen nöbetler

daha sık gözlense de ilk nöbetler için zorlayıcı yaşam olaylarının önemli bir tetikleyici etken olduğu düşünülmektedir. Fakat daha önce geçirilmiş duygudurum epizodu sayısı ve BB'la ilgili genetik yük artıkça bu ilişki zayıflamaktadır[99].

Sonuç olarak duygudurum bozuklukları için çeşitli biyobelirteçlerin rolünü açıklamak ve beyindeki bilgilerin depolanması, alınması ve işlenmesinden sorumlu moleküler süreçlerin olası nedenselliğini test etmek için genişletilmiş biyolojik hipotezler önerilmiştir. Bu hipotezler, BB'ta beynin genetiği, yapısı, işlevi, fizyolojisi ve nörokimyasındaki değişiklikler, öncelikle nöroplastisite, nöroinflamasyon, hücre içi sinyal yolları, biyoenerjetik, oksidatif ve nitrozatif stres, apoptoz ve proteoliz, kalsiyumdaki değişiklikler, sinyalizasyon ve membran veya veziküler taşıma bağlamında ortaya konmuştur. Gelecekteki çalışmaların, BB gelişiminde veya ataklar arasında geçişlere neden olan mekanizmalarda, bu süreçlerin nedenselliğini içeren entegre modelleri doğrulaması beklenmektedir. BB için spesifik biyobelirteçlerin, hastalığın erken teşhisine ve uygun tedavisine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir[58].

2.1.5. Bipolar Bozukluğun Tanısı ve Klinik Özellikleri

BB, bireyde gerek duygudurum epizotları gerekse eşlik eden komorbiditeler ve komplikasyonlar nedeniyle işlevsellikte önemli derecede azalmaya neden olan, suisid riskini artıran kronik bir hastalıktır. Bu yüzden hastalığı erken dönemde teşhis ve tedavi etmek kritik öneme sahiptir. Ruhsal bozuklukların tanı ve sınıflandırılmasında kullanılan iki rehber; Amerika Psikiyatri Birliği (APA) tarafından geliştirilen DSM ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)'dir. DSM-5'te DSM-IV TR'den farklı olarak BB, "Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" başlığı altında yer almış, karma epizod kaldırılmış, karma özellik manik ya da depresif epizodların bir belirleyicisi olarak kullanılmıştır[21].

Duygudurum Tanı Tipleri

DSM-5'te:

- Depresyon bozuklukları
- Distimik bozukluklar

- İkiuçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar (BB Tip-1, BB Tip-2, Siklotimik Bozukluk, Maddenin/İlacın Yol Açtığı İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bir İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmamış İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk)
- Siklotimik Bozukluklar

ICD-10'da:

- Manik dönem
- Bipolar duygulanım bozukluğu
- Depresif nöbet
- Yineleyen depresif bozukluk
- İnatçı duygudurum bozuklukları (Siklotimi, Distimi)
- Başka duygudurum bozuklukları
- Duygudurum bozuklukları (tanımlanmamış), şeklinde kategorize edilmiştir.

DSM-5'e göre BB Tip-1 tanısının konulabilmesi için en azından bir mani dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. Mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da majör depresyon dönemleri bulunabilir. DSM-5'e göre BB Tip-2 tanısı için en az bir hipomani dönemi ve majör depresyon dönemi geçirilmiş olması gerekmektedir, hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

Mani dönemi için DSM-5 tanı kriterleri:

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

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

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.

2. Uyku gereksiniminde azalma (ör. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

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

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

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

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

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

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla BB Tip-1 bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

Not: A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. BB Tip-1 bozukluğu tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir kez mani dönemi geçirilmiş olması gerekir.

Hipomani dönemi için, mani dönemindeki belirtilerin en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması gereklidir.

Majör depresyon dönemi DSM-5 tanı kriterleri:

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

   Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

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

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

   3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

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

   5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

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

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

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

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

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

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

Not: A-C tanı ölçütleri bir yeğin depresyon dönemini oluşturur. BB Tip-1 bozukluğunda majör depresyon dönemleri sık görülür ancak BB Tip-1 bozukluğu tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

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

BB'ta ataklar; karma özellik gösteren, anksiyöz karakterli, hızlı döngülü, mevsimsel özellik gösteren, duygudurumla uyumlu olan ve olmayan psikotik belirtiler içeren, postpartum dönemde gözlenen, melankolik özellikler gösteren, atipik özellikler içeren, katatonik özellikler içeren karakterlerde olabilir. Tanı kodlaması yapılırken bu belirleyicilerin belirtilmesi önemlidir.

Ayrıca BB'taki duygudurum atakları; şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısal bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Siklotimi bozukluğu için; en az iki yıl süreyle (çocuklarda ve ergenlerde en az bir yıl süreyle), hipomani dönemi için tanı ölçütlerini karşılamayan ancak hipomani belirtilerinin olduğu birçok dönemin olduğu ve majör depresyon dönemi için tanı ölçütlerini karşılamayan ancak depresyon belirtilerinin olduğu birçok dönemin olduğu, bu iki yıllık dönemin (çocuklar ve ergenler için bir yıllık dönemin) en az yarısında hipomani ve depresyon dönemlerinin olduğu, tek seferde aralıksız belirtisiz kaldığı iki aydan daha uzun bir sürenin olmadığı tabloya denir. Siklotimi bozukluğunda majör depresyon, mani ya da hipomani dönemi için tanı ölçütleri hiçbir zaman tam karşılanmamıştır. Belirtiler diğer ruhsal bozukluklar, ilaç ve madde kullanımı ile açıklanamaz. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur[21].

2.1.6. Bipolar Bozukluğun Ayrıcı ve Ek Tanılar

BB depresyonu sıklıkla unipolar depresyon yanlış tanısı olarak karşımıza çıkmaktadır. BB ayrıcı tanısında sık karşılaşılan anksiyete bozukluğu, psikotik atak, madde kullanım bozukluğu, deliryum, kişilik bozukluğu gibi ayrıcı tanılar akılda tutulmalıdır. Yine pediatrik ve adolesan çağda BB ayrıcı tanısına; dikkat eksiği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), davranış bozukluğu, madde kullanım bozukluğu ve anksiyete bozuklukları düşünülmelidir, üstelik zaman zaman bu tabloların birlikte görülebildiği akılda tutulmalıdır[100].

2.1.7. Bipolar Bozukluğun Tedavisi

BB, işlevsellikte ve bilişte bozulmaya neden olan, yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanabilen, değişken seyirli, yaşam boyu süren epizodik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Dünya Ruh Sağlığı Araştırmaları'nda BB, iş gücü kaybının en önemli ikinci nedeni olarak gösterilmiştir[101]. BB esas olarak genç erişkinlikte teşhis edildiğinden, ekonomik olarak aktif nüfusu etkiler ve bu nedenle topluma yüksek maliyetler getirir.

BB tanısı olan hastaların yaklaşık %50-60'ının hayatları boyunca en azından bir kere intihar girişiminde bulunduğunu, BB tanısı olanların olanların

yaklaşık %20'sinin de özkıyım girişimi sonucunda öldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur[102, 103]. Üstelik BB'a eşlik eden komorbid durumlar ve kullanılan ilaçların tetiklediği tıbbi hastalıkların da ölüm oranını artırdığı bilinmektedir. Bipolar bozukluğun tekrarlaması ve kronik olması nedeniyle, duygudurum epizodlarının yönetimi için sadece akut tedavi değil, aynı zamanda gelecek atakların önlenmesi için idame ve sürdürüm tedavileri ile farmakolojik ve psikolojik yaklaşımlar da önemlidir.

BB tedavisinde öncelikle halihazırdaki epizodun tanısını doğrulamak ve hastanın duygudurum durumunu tanımlamak gerekir, nitekim terapötik yaklaşım hipomani, mani, depresyon ve ötimi için önemli farklılıklar gösterir. Çeşitli faktörler farmakolojik ve psikolojik stratejileri etkileyebilir; bunlar arasında tıbbi ve psikiyatrik komorbiditeler, önceki veya mevcut tedaviler, ilaç etkileşimleri, hasta ve yakınlarında geçmiş tedavilere yanıt veya yan etkiler, hastanın tedavi seçenekleri hakkında tercihi yer alır[104]. Klinisyenler, tedavi etkinliğini üst düzeyde tutmak, yan etki potansiyelini azaltmak, tedaviye uyumsuzluk riskini en aza indirmek ve ilaçların değiştirilmesinden kaçınmak için özellikle akut bir epizodun ilk tedavisinde bu faktörlere dikkat etmelidir[105].

Akut atak sırasında öncelikle hasta ve yakınlarının güvenliği sağlanmalı, minimum yan etki hedeflenerek hastanın klinik ve işlevselliğinde stabilizasyonunu hedeflenmelidir. Üstelik kronik bir hastalık olan BB seyrinde terapötik ittifakın ilk temellerinin, ilk epizottan itibaren atıldığı unutulmamalıdır. Uzun vadeli tedavide ana hedef, tedaviyi optimize ederken atakların tekrarını önlemek ve işlevselliği korumaktır. Bipolar bozukluğun farmakolojik yönetimine ilişkin çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır[106-109].

BB tedavisi duygudurum epizodunun çeşidine göre akut tedavi ve koruyucu tedavi olmak üzere iki temek gruba ayrılır. Mani veya depresif epizotlarda, hedef duygudurumu stabil hale getirmek ve iyilik halini sağlamaktır. Akut dönemlerin tedavisi şiddetine göre yatarak ya da ayaktan yapılabilir. BB tedavisinde lityum, valproik asit, karbamazepin gibi duygudurum düzenleyiciler veya antipsikotik ajanlar tek başına ya da kombine tedavi olarak kullanılabilir. Gerekli durumlarda benzodiyazepin tedavisi eklenebilir. Depresif dönemlerin tedavisinde duygudurum düzenleyicileri, antipsikotik ajanlar ve antidepresanlar

kullanılabilir. Katatoni, gebelik durumunda ve tedaviye direnci gibi özelliklerin eşlik ettiği durumlarda elektrokonvülsif terapi uygulanabilmektedir. İdame ya da koruma tedavisinde amaç hastalığın yinelemesini önlemek, epizotlar arası tam iyilik hali sağlamak, işlevselliği artırmaktır. Koruma tedavisinde duygudurum düzenleyicileri ya duygudurum düzenleyici etkisi bulunan antipsikotikler oral ya da depo paranteral formuyla kullanılabilmektedir. Lityum koruma tedavisinde altın standart kabul edilmektedir. Tedavi, yan etki profiline, ilaç uyumuna ve ilaç etkisine göre belirlenir[110, 111].

2.2. UYKU VE KRONOBİYOLOJİ

2.2.1. Uyku Tıbbının Tarihçesi

Yaşamın önemli bir parçası olan uykunun gizemli doğası, tarih boyunca pek çok düşünürün ilgisini çekmiştir. Tarihin erken dönemlerinden itibaren "ölümün kardeşi" olarak nitelendirilen uyku hakkında Aristotales, Hipokrat, Freud ve Pavlov gibi bilim adamları çeşitli açıklamalar yapmışlardır. Uyku ile ilgili ilk dikkat çeken noktalardan biri, güneş ışığı etkisiyle uyanıklığın, gecenin etkisiyle uykunun tetiklendiği döngüsel bir süreç olmasıdır. Bilim adamları yalnızca insanların değil, bitki ve hayvanların da gün ışığından etkilenen aktif ve pasif duruma geçme özelliklerini incelemişlerdir[112]. 1880 yılında karşı konulamaz uyku atakları yaşayan hastaları gözlemleyen Fransız nöropsikiyatrist Gelineau, gündüz aşırı uyku hali ve ani dış uyaranlarla yitirilen kas tonusuyla karakterize narkoplepsi sendromundan ilk bahseden kişi olmuştur[113]. 1907 yılında Legendre ve Pieron uykusuz bırakılmış köpeklerden alınan kan serumunu, uykusunu almış köpeklere verdiklerinde, bu köpeklerin uykuya daldıklarını saptamışlardır. 1917 yılında von Economo, çeçe sineği ile bulaşan ve uyku hastalığı olarak bilinen "encephalitis lethargica" salgını sırasında ölen hastalarda incelemeler yapmış, bu kişilerin posterior hipotalamuslarında yıkım olduğunu gözlemlemiştir. 1923 yılında Hans Berger, elektroensefalogram (EEG) ile uyku ve uyanıklıkta beyin dalgaları arasındaki farkı göstermiştir. İlerleyen dönemlerde medulla spinalis ve beyin üzerine yapılan çalışmalarla uyanıklığı başlatan yapının beyin sapı olduğu anlaşılmıştır. Loomis 1937'de EEG çalışmaları yapmış, uykunun monoton bir yapıdan ziyade aktif bir süreç oluğu, kendine özgü farklı yapılanmalarla seyrettiğini belirtmiştir[112].

1949 yılında beyin sapı retiküler formasyonun (RF) uyanıklığın sağlanmasında rol aldığı anlaşılmıştır[114]. Nathaniel Kleitman ve Eugene Aserinsky uykuda göz hareketleri üzerine çalışmalar yaparak elektrookülografi (EOG) ölçümleri yapmışlardır. Böylelikle uyku sırasında bazı dönemlerde hızlı göz hareketlerinin ortaya çıktığı, bu sırada beyin elektriksel aktivitesinde belirgin değişme olduğu saptanmıştır. 1952 yılında yaklaşık 90-120 dakikalık aralıklarla ortaya çıkan bu hızlı göz hareketleri dönemine REM (rapid eye movement; hızlı göz hareketleri) adı verilmiştir. Gece boyu tekrar eden REM ve NREM (non-REM) dönemlerinin ortaya konması uyku çalışmalarının temelini oluşturmuş,

sonraki süreçte uykunun işlevi ve fizyolojisi üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır. 1960'lı yıllarda gece boyunca uyku kaydı alınan çalışmalarla birlikte "uyku tıbbı"nın temelleri atılmıştır. Klinik uygulamalarda standardizasyon sistemlerinin oluşturulması ve tanıtılması amacıyla 1976 yılında American Sleep Disorder Association (ASDA) kurulmuştur. İleri teknolojik yöntemlerin geliştirilmesiyle birlikte uyku üzerine yapılan çalışmalar artmış, uykunun fizyolojisi, bileşenleri ve uyku bozukluklarını kapsayan uyku tıbbı alanında önemli yol katedilmiştir[112].

2.2.2. Uyku Bozukluklarının Sınıflandırması

Uyku bozukluklarının sınıflandırmasında üç kılavuz kullanılabilmektedir; hastalıkların uluslararası sınıflandırma sistemi (ICD), uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırma sistemi (ICSD) ve ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı (DSM). ICSD diğerlerine göre daha kapsamlı ve ayrıntılı hazırlanmış olup, 2014'te yayınlanan ICSD-3'e göre ana tanı başlıkları Tablo.1'de gösterilmiştir[115].

Tablo.2.1 Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırmasındaki majör tanı grupları (ICSD-3, 2014)[116]

İnsomnialar (Uykusuzluk Bozuklukları)
Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları
Santral Hipersomnolans Bozuklukları
Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları
Parasomniler
Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları
Diğer Uyku Bozuklukları

2.2.3. Uyku Fizyolojisi, Uykunun İşlevi ve Nörobiyolojisi

Vücut sıcaklığı kontrolü, beslenme, büyüme ve onarım mekanizmaları, bağışıklık sistemi, öğrenme ve bellek işlevleri gibi pek çok düzenleyici görevde rolü olduğu anlaşılan uyku; bilincin, faaliyetlerin, duyusal mekanizmaların ve istemli motor aktivitenin azalmasıyla karakterize periyodik bir süreçtir. Uykunun iki ana evresi bulunmaktadır: NREM (hızlı göz hareketi olmayan dönem) ve REM (hızlı göz hareketi dönemi). NREM uykusu da iki ana kategoriye ayrılabilir:

Yüzeyel uyku (N1 ve N2) ve derin uyku (N3). Gece boyunca yaklaşık 90 dakikada bir REM uykusu tekrar eder, bir gecede ortalama 3-5 adet REM uykusu yaşanır. Gecenin ilk yarısı N3 (yavaş dalga uykusu/derin uyku) açısından, ikinci yarısı REM dönemleri açısından daha zengindir, sabaha karşı REM evrelerinin süresi uzar[117].

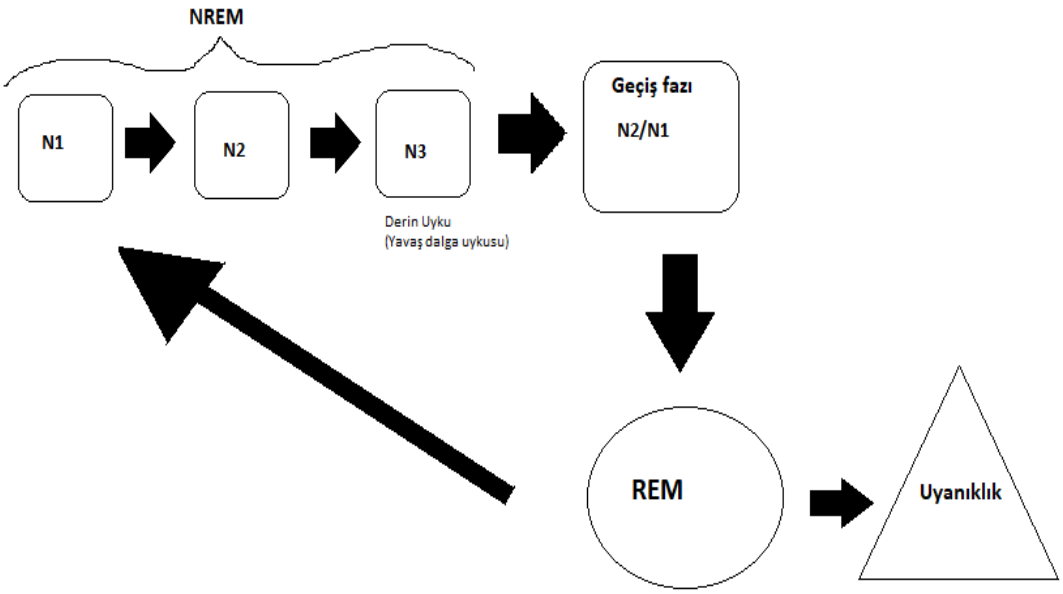
N1 denen yüzeyel uyku evrelerinin ilkinde; EEG'de karışık frekansta düşük voltajlı dalgalar gözlenir (teta dalgaları). Yine bu evrede hipnogojik halüsinasyonlar ve hipnik sıçramalar meydana gelebilir. Bu evrede göz hareketleri yavaştır. Bu evre tüm gece uykusunun %1-5'ini oluşturur.

N2 denen ikinci yüzeyel uyku evresinde EEG'de armış teta dalgalarına ek olarak "K kompleksi" denen trifazik dalgalar ve "uyku iğcikleri" gözlenir. N1 gibi bu evrede de göz hareketleri yavaştır. Bu evre tüm gece uykusunun %45-50'sini oluşturur.

N3 denen yavaş dalga uykusu evresinde; uykunun daha çok derinleşmesi ile yüksek amplitüdlü delta dalgaları gözlenir. Bu evrede de göz hareketleri yavaştır ve kas tonusu oldukça azalmıştır. Bu evre tüm gece uykusunun %20-25'ini oluşturur.

REM uykusunda EEG'de uyanıklığa benzer şekilde düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite gözlenir. Bu evrede hızlı EOG'de hızlı göz hareketleri saptanır. EMG'de tonus düşüklüğüyle beraber yüz, kol ve bacaklarda minik seğirmeler olabilir. Rüyaların büyük çoğunluğu bu evrede görülür. Bu evre tüm gece uykusunun %20-25'ini oluşturur[117].

90 dakika süren uyku siklusu Şekil.1'de gösterilmiştir.



Şekil.2.1. Uyku siklusu

Uykunun canlıların yaşamında hayati önem taşıdığı, uzun süreli uykusuzluğun yaşamla bağdaşmadığı bilinmektedir. Uykunun NREM ve REM dönemlerinin de kendine özgü önemli işlevleri vardır. Yapılan çalışmalar; REM evresinde nöronal plastisite ve matürasyonun, öğrenme ve bellek işlevlerinin ön planda olduğunu göstermektedir. NREM döneminde de nöronların tamiri ve sinir hücreleri arasında yeni sinapsların kurulması gibi işlemler gerçekleştirilir[118]. Derin yavaş uyku dalgası uykusunda çocuklarda büyüme ve gelişme için elzem olan büyüme hormonu salgılanmakta, protein sentezi artmaktadır. Ayrıca derin uykuda metabolizma hızı, solunum ve kardiyovasküler sistem fonksiyonlarında yavaşlama ile bedensel dinlenme, hücrelerde onarım ve tamir, dokuların tamiri gibi işlevler devreye girmektedir[117].

REM-NREM döngüsü; beyin sapında “on-off” adı verilen hücre grubunun REM dönemini başlatma ve bitirme yönündeki kontrolü ile gerçekleşir. Bu kontrol çeşitli nörotransmiterlerin (asetilkolin, noradrenalin, serotonin, histamin) salınımındaki artma ve azalma ile sağlanmaktadır. Uyanıklık esnasında tüm bu nöromediyatörler yüksek düzeyde salınırken, NREM sırasında hepsi daha

düşük bir düzeye iner. REM'de ise serotonin ve noradrenalin en düşük seviyeye inerken, asetilkolin salınımı baskın hale gelir[118]. Uyku ve uyanık ile ilişkili diğer mediyatörler; hipokretin, dopamin, glutamat, GABA, galanin, melatonin, adenozindir [119].

2.2.4. Biyolojik ve Sirkadiyen Ritim

Canlılardaki yaşamsal aktiviteler genellikle belli bir ritim çerçevesinde gerçekleşir. Örneğin bitkilerde fotosentez, tohum çimlenmesi, çiçeklenme gibi aktiviteler, hayvanlarda uyku, beslenme, üreme, hormon salgılanması ve göç gibi davranışlar günlük ve mevsimsel ritimlere göre farklılık ve belli bir düzen göstermektedir[120]. Genelde dört temel biyolojik ritimden söz edilebilir. **Sirkadyen ritim**; yaklaşık olarak 24 saatlik döngüyü ifade eder (örneğin hipofizden melatonin salgılanması, kortizol salgılanması, vücut sıcaklığının ayarlanması). Biyolojik ritimler sirkadiyen ritimle sınırlı olmayıp, bazı periyotlar 24 saatten daha kısa ve uzun süreli olabilir. **Ultradiyen ritim**; 24 saatten daha kısa süreli döngüleri ifade eder (gün içinde beslenme düzenleri, insülin salgılanması, uykuda REM döngüleri, GnRH ve büyüme hormonu salgılanması gibi). **İnfradiyen ritim** ise 24 saatten daha uzun döngüleri belirtir (insanlarda menstrüel dönem, böceklerde yumurtlama gibi). **Diurnal ritim**; gece-gündüz gibi günlük tekrarlayan olayları belirtir. Ayrıca **sirkaheptan ritim** haftalık, **sirkanual ritim** (kuşlarda göç davranışı gibi) yıllık döngüleri ifade eder. Yine de "biyolojik ritim" dendiğinde genellikle 24 saatlik sirkadiyen ritim kastedilir. Biyolojik ritim olarak adlandırılan bu döngü insanlarda da uyku-uyanıklık döngüsü başta olmak üzere pek çok fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar[121].

2.2.5. Uyku-Uyanıklık Döngüsü

Borbely; insanda uyku-uyanıklık döngüsünü "iki süreçli model" ile açıklamıştır. Bu modele göre uyku ve uyanıklık; döngüsel ve homeostatik etkenlerle sağlanır. Döngüsel etmen; günün belirli bir zamanında uykuya veya uyanıklığa daha meyilli olmaya neden olan, hipotalamustaki suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlenen, gece-gündüz döngüsüne uyumu sağlayan 24 saatlik sirkadiyen ritmi içerir. Işık azaldığında suprakiazmatik nükleustan (SCN) melatonin hormonu salgılanır ve gece boyu süren bu salgılama uykunun devamını sağlar. Uyku ve uyanıklıktan bağımsız çalışan bir düzenlemeyi ifade eden bu sürece sirkadiyen süreç (**process C – C Süreci**) denir. Melatonin

salgılanması sona erdikten sonra uyanıklıkla beraber homeostatik süreç başlar. Homeostatik etmen ise uyku basıncı olarak adlandırılan, uykusuzluk süresi uzadıkça artan uyuma gereksinimini ifade eder. Uyanıklık döneminde artan ve uyku sırasında hızlı bir şekilde azalan bu sürece de homeostatik süreç **(process S - S Süreci)** denir[122, 123]. Bu gereksinimin artmasında özellikle bazal ön beyinde artan adenozin ile bazı hormon ve sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. SCN'den gelen döngüsel uyaranlar ile adenozin gibi endojen kimyasal uyarıcılarla iletilen homeostatik veriler doğrultusunda hipotalamusun ventrolateral preoptik nükleusu (VLPO) uykuyu başlatır. Sirkadiyen ve hemostatik süreç uyku ve uyanıklık döngüsünün düzgün şekilde sağlanması için karşılıklı etkileşim içindedir. SSS'nin çeşitli bölgelerinden gelen nöromediyatörlerin salgılarındaki artma ve azalmalar uykunun evrelerindeki geçişlerde ve uyanıklığın gerçekleşmesinde rol alır. Uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde rolü olan diğer sistemler: Asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS, uyanıklıktan esas sorumlu sistem), tüberomamiller nükleus (TMN), ventral tegmental alan (VTA), oreksin (hipokretin) nöronlarıdır. Sonuçta uyku ve uyanıklık, psikolojik, fizyolojik, hormonal ve sirkadiyen etmenlerin ortak etkileri ile ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir[117, 124].

2.2.6. Kronobiyoloji ve Kronotipler

Zamanın biyolojisi anlamına gelen **kronobiyoloji**; yaşamın temel bir özelliği olan biyolojik ritimleri anlamaya çalışır[125]. Biyolojik ritimleri moleküler ve biyokimyasal yönlerden inceler, ayrıca bunların klinik yansımalarını araştırır[126].

Kronobiyolojinin babalarından biri olarak kabul edilen Jürgen Aschoff (1913–1998); hem hayvanlar hem de insanlar üzerinde biyolojik ritim araştırması yapmış olup, "zeitgeber" teriminden bahseden ilk kişi olmuştur[127]. Aschoff (1913–1998); canlıların gündüz ve gece ritmine bağlı gelişen biyolojik, fizyolojik ve davranışsal değişiklikleri sabit koşullar altında 24 saatten biraz farklı periyotlarla devam eden endojen ritmik süreçlere dayandığını ve doğal koşullar altında, sirkadiyen ritimlerin, Almanca'da "zamanlayıcı" anlamına gelen **zeitgeber** olarak adlandırılan çevredeki periyodik faktörler tarafından 24 saate senkronize edilmekte olduğunu ifade etmiştir. Laboratuvar şartlarında sirkadiyen ritimler de belirli sınırlar içinde 24 saat dışındaki sürelere sürüklenebildiğini göstermiştir[128].

Geiger (1606–1671); depresif belirtiler ile uyku-uyanıklık döngüsü arasındaki ilişkiye; Medicus (1736–1808) da kış aylarında ortaya çıkan mevsimsel depresyona vurgu yapmıştır. Franz Halberg (1919) de kronobiyolojinin kurucularından biri olup, Minnesota Üniversitesi'nde kronobiyoloji laboratuarlarını kurmuş ve ve "sirkadiyen" terimini bilimsel dile kazandırmıştır. Londra'da bir biyolog olarak çalışan Hans Kalmus (1906–1988); arı, drosophila ve diğer hayvan türlerinin; gün, mevsim ve yılın farklı zamanlarına göre ritmik davranışlarını incelemişti. Gunther Hildebrandt (1924–1999) bazı organların fonksiyonun biyolojik ritimle ilişkisini araştırarak kronobiyolojinin tıbba girmesinde etkin olmuştur. Botanik bilimci Erwin Bünning (1906–1990) ve Jürgen Aschoff, "internal clock" denen endojen saatin erken konseptini geliştiren kişilerdir[127].

24 saatlik periyotlarla davranışsal ve fizyolojik değişiklikleri içeren sirkadyen ritim; **pacemaker veya osilatör** olarak adlandırılan endojen biyolojik saatler tarafından oluşturulur ve zeitgeber adı verilen çevresel uyaranlar tarafından da senkronize edilir[129]. İnsanda sirkadiyen sistem; retina, retinohipotalamik yol, epifiz bezi ve SCN tarafından meydana gelse de sirkadiyen ritmi belirleyen esas pacemaker veya biyolojik saat, anterior hipotalamusta yer alan SCN'lerdir[130]. Biyolojik saatin en belirgin çıktılarından biri uyku-uyanıklık döngüsüdür. Uykunun zamanlaması, sirkadiyen saat ile önceki uyanıklığın süresine bağlı olan ve uyku sırasında dağılan homeostatik uyku basıncı süreci arasındaki etkileşimler tarafından düzenlenir[131]. Sirkadiyen saat genleri olarak bilinen **clock genler**; SCN'da bulunan genetik bir ağ olup, 24 saatlik harici döngüden biraz daha uzun olan endojen bir ritim oluşturur. Bu ritmin dışarıdaki 24 saatlik döngüye uygun hale gelebilmesi için senkronize edilmesi gereklidir[131]. Bu senkronizasyonu içeren düzenleme çeşitli nörotransimetterler aracılığı ile sağlanır. Örneğin ışığa bağlı olan ve olmayan uyaranların girdisini içeren serotenerjik iletiler, raphe nükleusundan SCN'ye ulaşır. SCN'deki serotonin döngüsü, belirgin olarak sirkadiyen ve mevsimsel ritimle değişikliğe uğrar ve ışığa maruz kalma ile hızlıca uyarılır[132].

SCN için esas senkronizasyon sağlayıcı yani zeitgeber ışıktır ve ışık, retinada bulunan ganliyonlardan retinohipotalamik yolak ile doğrudan SCN'a

iletilir ve kortizol, vücut sıcaklığı ve tiroit hormonları gibi sirkadiyen ritim değişkenlerinin düzenlenmesini sağlar[133].

SCN tarafından uyarılan bir diğer önemli nöronal yolak paraventriküler nükleus aracılığıyla epifiz bezine ulaşan devredir. Böylece epifizde uykunun başlatılmasında görevli olan melatonin hormonu üretilir. Melatonin salgılanması ışık tarafından inhibe edilir. Ayrıca SCN'daki melatonin reseptörleri tarafından feedback ile düzenlenir[133]. Melatonin salgısı kişinin alışkın olduğu yatış saatlerine yakın artmaya başlar, uykuya dalma ile birlikte ani olarak artar[134]. Melatonin SCN'daki GABAerjik devreleri aktifleştirerek SCN'nin uyarılmasını önler ve uykunun devamını sağlar[135].

Zeitgeber'in en önemli özelliği, günün saatine bağlı olarak sirkadiyen ritimlerin fazını farklı yönlere kaydırabilmesidir. Hem ışık hem de melatonin zeitgeber'dir. Sabah ışığı ile akşam melatonin maruziyeti biyolojik saati daha erkene alırken; akşam ışığı ve sabah melatonin uygulaması biyolojik saati daha sonraya erteler[136].

Sirkadiyen osilatörler, bakterilerden hayvanlara kadar organizmalarda 24 saatlik ritmi oluşturan biyokimyasal feedback döngülerinden oluşan ağlardır. Esas biyolojik ritim belirleyici SCN varsayılmasına rağmen, her organda ve her hücrede bulunan sirkadiyen osilatörler ve her organın kendine uygun bir zeitgeber'i vardır. Örneğin SCN'nin esas zeitgeber'i ışık iken, karaciğerdeki biyolojik saatin zeitgeber'i besindir. Jetlag veya vardiyalı çalışma esnasında meydana gelen senkronizasyon bozukluğu gibi yetersiz zeitgeber maruziyeti ile de, doğru işleyen bir biyolojik saat desenkronize hale gelebilir[133].

Senkronize biyolojik saatin sadece kaliteli bir uyku ve gündüz uyanıklığı için değil, aynı zamanda ruhsal ve nörobilişsel sağlık için de oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Sirkadiyen uyumsuzluğun mutlaka psikopatolojiye neden olacağı söylenemez, bazen bazı ruhsal yakınmaların devam etmesine ya da şiddetlenmesine de neden olabilir[137]. Yapılan çalışmalar fiziksel aktivite, uyku, yemek, iş yaşantısı, sosyal aktiviteler gibi ışıkla ilintisiz zeitgeber'lerin (sosyal zeitgeber) de de periferik saat hakkında ipucu olarak SCN üzerinde dolaylı olarak düzenleyici işlevi olabileceğini göstermiştir[138].

Biyolojik ritimler içsel olup kişi tarafından manipüle edilemez. Biyolojik ritmiyle uyumsuz çalışma saatleri olan bir kişi; sağlık, yaşam kalitesi ve performans açısından optimum verime ulaşamayabilir[139].

Kronotip; bireyin 24 saatlik sirkadiyen döngüde hangi saatlerde uykuya ve uyanıklığa daha meyilli olduğunu belirtir. İnsanların biyolojik ve davranışsal ritimlerdeki farklılıklar (uyku-uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı, kortizol ve melatonin salgılanma zamanı gibi) açısından sabahçı (sabahlılık, morningness), akşamcı (akşamcılık, eveningness) ve ara tip olmak üzere farklı kronotiplere sahiptir. Bireyin sabah/akşam özelliklerine sahip kronotipi, en iyi performans ile bedensel ve ruhsal iyilik dönemlerini belirlemek için önemlidir. Sabahçı bireyler erken yatmayı tercih eden (22 veya 23 saat civarında) ve herhangi bir zorluk çekmeden erken (6 saat civarında) kalkmayı tercih edenlerdir, bu kişiler erken saatlerde daha iyi bir fiziksel ve zihinsel performans gösterir. Akşamcı bireyler ise geç yatmakta (1 saat civarında) ve sonuç olarak geç uyanmakta (10 saat civarında) olup, öğleden sonra ve akşamın başında daha iyi performans sergilemektedir. Ancak ara kronotipler daha esnektir[140]. Her iki uç kronotip arasında -vücut sıcaklığı ayarı, kortizol ve melatonin hormonlarındaki ritmi de içeren- yaklaşık 2 saatlik bir faz farkı vardır. Sabahlık/akşamcılık tercihi; sosyal, coğrafi ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşim tarafından belirlenir. Çalışmalar, artan yaşın ve kadın olmanın sabahçılıkla ilişkili olduğunu göstermiştir[141]. Ayrıca kronotipin bir sirkadiyen gen polimorfizmine bağlı olduğu gösterilmiştir. PER3 genindeki polimorfizminin kronotip tercihini etkileyebileceği bildirilmiştir[142].

Sabahçı ve akşamcı kronotipe sahip bireylerde uyku özellikleri açısından farklılıklar olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Taillard ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada bireyler kronotip farklılıklarına göre incelenmiş, akşamcıların sabahçılara göre, daha fazla uyku ihtiyacı olduğu, ideal uyku süresi göz önüne alındığında hafta içi günlerde sosyal talepler nedeniyle daha az yatakta kaldıkları, bu nedenle kronik uyku eksikliği çektikleri, endojen sirkadiyen ritim ve dış ritim arasında uyumsuzluk yaşadıkları, hafta sonunda ise daha fazla yatakta kaldıkları, özellikle hafta sonu daha geç yatma ve uyanma zamanına sahip oldukları ve bu durumun “sosyal jetlag”a yol açtığı, daha düzensiz uyku ve uyanma alışkanlıkları ile daha fazla kafein tükettikleri

saptanmıştır . Modern yaşam tarzında yapay ışığa maruz kalma ve iş talebi nedeniyle, sirkadiyen yanlış hizalama oldukça yaygın bir olgudur[143, 144].

2.2.7. Bipolar Bozuklukta Uyku ile İlgili Klinik Özellikler

Ötimik dönemler de dahil olmak üzere uyku bozukluklarının BB tanılı hastalarda yaygın olduğu bilinmektedir. BB'ta sirkadiyen sistem disfonksiyonu nedeniyle hastalığın kendisi, tedavide kullanılan ilaçlar ya da eşlik eden komorbid tıbbi hastalıklar uyku bozukluklarına neden olabilir[145]. Manik durum sırasında, hastaların çoğu (%66-99) uyku ihtiyacında azalma yaşar[146]. Ayrıca mani döneminde polisomnografik bulguları REM uykusuna geçişte gecikme olduğunu göstermektedir[147]. Depresif epizotlarda da uykusuzluk (%40-85) ya da hipersomni (%23-78) görülebilmektedir[148, 149]. BB'ta ötimik dönemde da uyku şikayetlerinin sık görüldüğü bildirilmiştir[150]. Bu şikayetler arasında en sık uykusuzluk, uyku-uyanıklık ritmindeki bozulmalar ve gecikmiş uyku fazıdır[151]. Sirkadiyen ritim disfonksiyonunun BB patofizyolojisinde rol oynayabileceğini uzun zamandır düşünülmektedir. Ayrıca uyku ile ilgili düzensizliklerin BB tanılı hastalardaki duygudurum epizotlarını tetikleyebildiği de bilinmektedir. Uyku ile ilgili belirtiler genelde duygudurum epizodundan daha önce başlar ve potansiyel bir atağın habercisi olabilir. Depresif hastaların yaklaşık %90'ı, uyku bozukluklarının duygudurum epizodlarından haftalar önce ortaya çıktığını ve epizottan hemen önceki günlerde de kötüleştiğini bildirmektedir[152]. Uyku bozukluğunun mevcut atakların bir semptomu mu olduğu, atakların prodrom belirtisi mi olduğu ya da hastalığın nüksetmesiyle ilgili ortak bir etiyopatogenzin parçası mı olduğu sorularının cevabı henüz net olmasa da, bu sonuçlar birlikte ele alındığında, BB'ta uykunu takibinin oldukça önemli olduğu bildirilmektedir[153].

2.2.7.1. Sirkadiyen Ritim, Kronotip ve Bipolar Bozukluk

Sirkadiyen ritim ve kronotip tercihi yakından ilişkilidir. Mevsimsel ortaya çıkan depresif ve manik ataklardan, hızlı döngülü manik-depresif epizotlara kadar değişken tablolarda karşımıza çıkabilen duygudurum bozukluklarında periyodiklik oldukça dikkat çekici bir özellik olarak göze çarpmaktadır. Sirkadiyen ritim düzensizliğinin uyku bozuklukları ve BB'un temel unsurlarından olduğu ve patogenezde rol aldığı düşünülmektedir[5]. Akşam kronotipinin duygudurum bozukluklarında gecikmiş sirkadiyen faz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[154]. Akşam kronotipi, uyku kalitesi, uyku süresi ve uyku borcundan

bağımsız olarak duygudurum düzenlenmesi ile ilişkilendirilmektedir[154]. BB hastalarında sağlıklı bireylere göre akşamcılığın daha sık olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir[155].

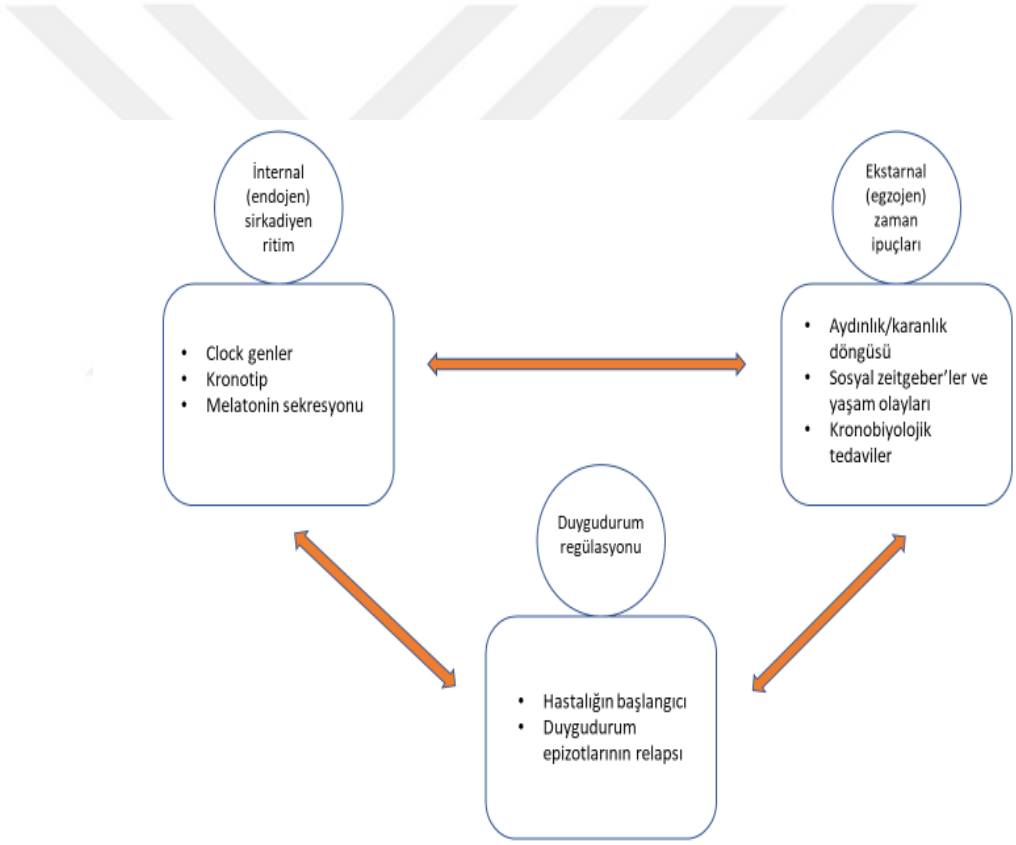
BB'ta kronotip ve depresif belirtiler arasındaki ilişkiye yönelik yürütülen çalışmalarda çelişkili bulgular elde edilmiştir. Giglio ve ark.'larına göre depresif belirtiler ile kronotip arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken Wood ve ark'nın çalışmasında depresif belirtilerin şiddetinin akşam kronotipiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir[156, 157].

BB tanılı hastalarda melatonin salgılanmasında anormallik olduğu bildirilmiştir[84]. Melatonin salgısının miktarı ve zamanlamasındaki farklılıkların ruhsal durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir[158]. Manik durumda melatonin pikinin daha erken olduğu ve melatonin salgısında artış gözlenmiştir[159]. Tersine, depresif ve ötimik durumlarda pik zamanında gecikme ve melatonin miktarında azalma saptanmıştır[5]. Bir başka çalışmada BB tanılı hastaların manik, depresif ve ötimik dönemleri boyunca serum melatonin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır[160].

Genetik alanındaki çalışmalarda, saat genleri ile BB patofizyolojisi ve klinik seyri arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Yakın tarihli bir çalışmada, erken yaşam döneminde stresli olaylara maruz kalan ve CLOCK polimorfizmi olan BB tanılı hastaların intihar girişiminde bulunma olasılığının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir[161].

BB'ta duygudurum semptomlarının etiyolojisinin önde gelen teorilerinden biri olan sosyal zeitgeber teorisine göre; sosyal zeitgeber'lerin düzenli olması, sirkadiyen ritmin endojen senkronizasyonunu destekleyerek duygudurumun stabilizasyonuna neden olmaktadır[162]. Yatma zamanı, yemek zamanı, çalışma veya okul zamanının başlangıcı ve bitişi ve egzersiz zamanı gibi sosyal yaşama dair ipuçları, uyku-uyanıklık ritminin sürüklenmesinde önemli bir rol oynar. Duygudurum bozukluğu olan hastaların sağlıklı bireylere göre daha düzensiz bir sosyal ritme sahip olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda bazı sosyal yaşam olayları sosyal ritmin düzenini bozarak başta uyku ve melatonin salgılanması olmak üzere bir dizi biyolojik değişikliklere neden olarak, biyolojik ritimde düzensizliğe ve somatik belirtilere neden olarak duygudurum epizotlarını

tetikleyebilmektedir[138, 163]. Bu nedenle, sosyal zamanın düzensizliği, sirkadiyen ritim bozukluğuna ve bunun sonucunda epizotlarda nüksetmeye neden olabilmektir. Ötimik dönemde bile sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, BB hastalarının sosyal zeitgeber'inde daha fazla düzensizlik olduğu ileri sürülmüştür[164]. Stresli yaşam olayları da sosyal zeitgeber'in düzensizliği ile ilişkili olduğu için BB'un klinik seyrini etkiliyor olabilir[158]. Longitudinal çalışmalar, BB tanılı hastaların depresif ve manik ataklarının başlamasından önce stresli yaşam olayları yaşama olasılığının yüksek olduğunu göstermiştir[165]. Şekil 2.2.'de internal sirkadiyen ritim düzenleyicileri, eksternal zaman ipuçları ve BB epizotlarının biriyle karmaşık ve çift yönlü ilişkisi özetlenmiştir[158].



Şekil.2.2. İnternal sirkadiyen ritim düzenleyicileri, eksternal zaman ipuçları ve BB epizotlarının birbiriyle ilişkisi.

Uyku ve biyolojik ritimdeki herhangi bir yanlış hizalama, özellikle risk altındaki bireylerde, ruh halinde dalgalanma eğilimini beraberinde getirir. Örneğin; batıya doğru bir uçuştan sonra depresif atakların veya doğuya uçtuktan sonra manik atakların görülme sıklığında artış olduğu gözlenmiştir[166].

Depresyonda muhtemelen SCN'un daha kısa ve anormal endojen periyotlar üretmesi nedeniyle ortaya çıkan sirkadiyen ritim bozukluğu; uyku basıncında azalma ve sabahları daha erken uyanma, C sürecindeki zamanlamanın daha erken saatlere kayması, REM latansında kısalma ve REM yoğunluğunun gecenin ilk üçte birlik döneme kayması, vücut sıcaklığı ritminde, kortizol salgılanmasında, monoaminlerin ve metabolitlerinin salınım ritminde faz ilerlemesinin görülmesi (yani gecenin erken saatlerine doğru kayma; phase advance) ile sonuçlanmaktadır[167, 168]. Depresyon tedavisindeki uyku müdahaleleri de bu süreçlere yönelik olarak düzenlenmektedir. Selvi ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada; akşamcı kronotipe sahip olmanın sağlıklı bireylerde depresyon için bir risk faktörü olduğu, ayrıca depresyon hastaları arasında akşamcı olanlarda depresif belirtilerin, suisid düşüncesi ve uyku kalitesindeki düşüklüğün daha yoğun olduğu gözlenmiştir[169]. Sabahçı olmanın depresyona karşı koruyucu, akşamcılığın ise depresyona yatkınlaştırıcı bir faktör olduğunu vurgulayan pek çok çalışma yapılmıştır[170, 171]. Akşamcı bireylerde depresyonu yordayan faktörler araştırıldığında; nörotiklik, dürtüsellik, stresli yaşam tarzı, çeşitli uyku bozuklukları, uyku-uyanıklık döngüsündeki bozukluklar, azalmış uyku etkinliği ve azalmış yavaş dalga uykusu gibi özelliklerin rolü olsa da altta yatan esas nedenin, bireylerde sirkadiyen düzensizliğe yol açan kronobiyolojik mekanizmalar olduğu düşünülmektedir[172].

Depresyon hastalarında tedavideki antidepresanların da hastalarda biyoritmde değişkenliğe yol açması ve depresyon hastalarında sosyal ritim belirleyicilerin azlığı gibi nedenlerden dolayı, sirkadiyen ritim düzensizliği ve depresyon arasında doğrudan nedensellik kurmak güçtür[173]. Uykusuzluk tedavisinin limbik dopaminerjik yolakları aktive ederek etki etmesi ve bu tedavideki antidepresan etkinin dopamin geri alımının inhibisyonunu ile ortadan kalkması da serotoninin yanında dopaminin de söz konusu ilişkide rolü olduğuna işarettir[174].

2.2.7.2. Duygudurum Bozukluklarının Tedavisinde Kronobiyolojik Müdahaleler

Sirkadiyen ritimde bir bozulmanın depresyonu tetiklediği varsayıldığında, normal endojen ritme dönüşün de depresif belirtileri geriletebileceği düşünülebilir. Bu normal ritme dönüş için çeşitli farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilere kronoterapötik tedaviler denir. Lityum ve valproat gibi bazı farmakolojik ajanların çeşitli mekanizmalarla sirkadiyen ritmi değiştirdiği gösterilmiştir[175]. Lityum; GSK-3β (Glikojen sentaz kinaz-3 beta) enzimini inhibe ederek SCN'u etkilemektedir[176]. Böylece lityum bozulmuş sirkadiyen ritmi dengeler ayrıca uyku yoksunluğu terapisinin iyileştirici etkinini devamına katkı sağlar[177]. Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) SCN'u etkileyerek tedavi edici etkilerini gösterirler. Fluoksetinin SCN üzerine etki ederek faz ilerlemesi sağladığı ve sirkadiyen ritmi düzenlediği anlaşılmıştır[178]. Ayrıca SSRI'ların etkisinin ortaya çıkması için gerekli yaklaşık iki haftalık sürenin de, SCN'deki sirkadiyen saatin ve ritmin yeniden düzenlenmesi için geçen gerekli süre ile de uyumlu olduğu düşünülmektedir[179]. Antidepresanların SCN'u serotenerjik yolaklarla doğrudan etkileyerek; REM latansında uzama ve toplam REM süresinde azalmaya neden olduğu düşünüldüğünde, depresyondaki faz ilerlemesi hipotezini düzeltici etkileri olduğu anlaşılmaktadır[178]. Melatonin hormonu ya da melatonin agonistleri de sirkadiyen düzensizlik tedavisinde kullanılmaktadır.

Farmakolojik tedaviler dışında; ışık tedavisi, uyanıklık terapisi (uyku yoksunluğu terapisi), karanlık terapisi ve faz ilerlemesi gibi çeşitli ilaç dışı yöntemler de uygulanmaktadır. Sonuç olarak kronoterapötik müdahaleler, hem ruh hali hem de uyku-uyanıklık bozukluklarının tedavisinde alternatif seçenekler sunmaktadır[136].

2.2.7.3. Bipolar Bozuklukta Uyku Kalitesi

Genel popülasyonda, uyku bozukluğu, işlevsellikte bozulma ile karakterizedir ve insomnianın bilişsel fonksiyonları azalttığı, kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskini artırdığı bilinmektedir[180-182]. Duygudurum epizodunun çeşidine göre farklı uyku şikayetleri bildirilmekle birlikte BB tanısı olan çoğu hastada ötimi dönemlerinde bile uyku bozukluğu mevcuttur. Hem ilk hem de tekrarlayan duygudurum ataklarının başlangıcından önce uyku kalitesinde

kötüleşme bildirilmektedir[183]. BB hastalarında en sık bildirilen uyku şikayetleri; kötü uyku kalitesi, uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede güçlük, total uyku süresinde azalma ya da artış, gündüz uykululuğu ve kabuslardır[184]. Özellikle bipolar depresif epizotlarda uzun süreli gece uykusu, uyanma güçlüğü ve gündüz aşırı uykululuk ile birlikte hipersomni belirtileri sıklıkla gözlenir[185]. BB tanılı hastalarda kötü uyku kalitesinin, tedavi sürecini olumsuz etkilediği, kötü prognostik faktör olduğu, azalmış işlevsellik ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Azalan uyku kalitesi ve uyku süresi, genel sağlık, fiziksel-bilişsel ve psikolojik işlev dahil olmak üzere yaşam kalitesinin çeşitli yönlerini olumsuz yönde etkiler ve günlük işlev bozukluğuna ve bireysel performans kaybına neden olmaktadır[186].

Sonuç olarak, sirkadiyen ritim ve kronotipin BB etiyopatogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, sirkadiyen ritim bozukluğu ile BB patofizyolojisi arasındaki nedensellik ilişkisi, kronobiyolojik etkenlerin hastalığın başlangıcı ve klinik seyriyle arasındaki ilişkiler belirsizliğini korumaya devam etmektedir. Sirkadiyen ritim bozukluğunun hastalığın belirteci mi yoksa ruhsal duruma bağlı bir sonuç mu olduğuna dair bulgular tutarsızdır. Sirkadiyen sistem ve kronotip ile BB patofizyolojisi arasındaki ilişkinin netleştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. BB'ta iyileşmenin sağlanması için farmakolojik, psikososyal ve kronobiyolojik tedavileri birleştiren uygun stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir[158].

2.3. YEME TUTUMU VE YEME BOZUKLUKLARI

2.3.1. Beslenme Davranışı ve Yeme Bozuklukları

Yaşam için gerekli olan yeme davranışı; bebeklik döneminden başlayarak devam eden, homeostatik mekanizmalar, ödül sistemi, çocuğun motor, duyusal ve emosyonel kapasitesi, sosyal çevre, kültür ve bakım verenlerin tutumu gibi birçok değişkenin etkileşimi ile gelişir. Beslenme alışkanlığı sağlıklı yaşam için dikkat edilmesi gereken bir konu olmasına rağmen zaman zaman takıntı haline dönüşerek ciddi fiziksel ve/veya ruhsal sorunlara yol açabilmektedir[187].

Yeme bozuklukları, yeme davranışında bozulmalar ve beden imajı bozuklukları ile karakterize psikiyatrik hastalıklar olarak tanımlanabilir[21]. Anormal yeme tutumları, yiyecek ve kaloriler hakkında takıntılı düşünmeyi, acıktığında sinirlenmeyi, ne yiyeceğini seçememeyi, psikolojik sorunları telafi etmek için yiyecek aramayı, hasta hissedene kadar yemek yemeyi, yeme ve kilo hakkında gerçek dışı mitler ve inançlar sunmayı içerir. Sağlıksız yeme tutumları, yeme bozukluğu tanısı konulanlarla sınırlı değildir. Aslında, birçok kişi çarpık yeme alışkanlıkları, inançlar ve yiyeceklere karşı duygulara sahiptir, ancak çoğu "anormal" tutumlar sergilediklerinin farkında değildir[188]. Yeme tutumlarının gıda seçimini ve dolayısıyla sağlığı etkileyebileceği düşünüldüğünde, bireylerin daha sağlıklı olmalarına yardımcı olmak için yeme tutumlarını değerlendirmek önemlidir[189].

Yeme bozuklukları için tanı kriterleri, tanı ve tedavi için kullanışlı bir kılavuz sağlar. Bununla birlikte, yeme tutumunda bozulmalar; sürekli diyet yapmaktan, eşik altı anormal beslenme tutumlarına ve yeme davranışının ciddi olarak bozulduğu anoreksiya nervoza (AN), bulimia nervoza (BN) ve tıkınırcasına yeme bozukluğuna (TYB) varan bir spektrumu içerir[188]. AN ve BN bu tanı grubu içerisine en sık rastlanan, ruhsal ve bedensel sorunların bir arada görüldüğü en önemli iki tabloyu oluşturmaktadır. Bunlar dışında pika, geviş getirme bozukluğu, kaçınıcı/kısıtlı besin alımı bozukluğu, diğer belirlenmiş beslenme ve yeme bozuklukları da DSM-5'te yer alan yeme bozukluklarındandır[21]. Yeme bozukluğu sıklığı alt tiplerine göre farklı olmakla birlikte % 0,9 – 3,5 olarak bildirilmiştir bununla birlikte yaygınlığın git gide arttığı tahin edilmektedir[4]. Daha çok kadın cinsiyette gözlenen yeme bozuklukları

genellikle ergenlik dönemindeki biyolojik ve sosyal değişikliklerle birlikte artış göstermekte olup, başlangıç yaşları genellikle AN için 15 yaş civarı, BN ise geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde olmaktadır[190, 191].

AN'da zayıf olma isteği ve şişmanlamaktan aşırı korkma, beden imgesinde bozulma, besin alımında kısıtlılık, çeşitli yöntemlerle alınan besinleri geri çıkarmaya çalışma (kendini kusturma, laksatif ya da diüretik kullanımı) ve aşırı egzersiz yaparak beden ağırlığını kontrol etmeye yönelik davranışlarla karakterizedir. Genellikle hastalıklarını reddederek tedaviye direnç gösterirler, sık sık kalori hesabı yaparak tartılırlar. Başlangıçtaki beden ağırlığının yaklaşık %20-30'u kaybedilir. Pubertal gelişim duraksayabilir, yetişkinlerde amenore sıklıkla gözlenir. Ölümle sonuçlanabilecek kardiyovasküler, gastrointestinal, hematolojik, biyokimyasal, kas-iskelet ve endokrinolojik sorunlar ortaya çıkabilir[187].

BN'da da AN gibi beden ağırlığını kontrol etmeyi amaçlayan davranışlar ön plandadır, farklı olarak vücut ağırlığı normal ya da normalin üstündedir. Sıklıkla dürtüsel özelliklerin eşlik ettiği BN hastaların, kısa sürede yüksek kalorili besinleri tükettikleri ve kendilerini durduramadıkları yeme atakları olur. Ancak sonrasında şişmanlama korkusu ve suçluluk duyguları nedeniyle kusma, laksatif kullanımı gibi beden ağırlığını kontrol etmeye yönelik davranışlara yönelirler. Ortaya çıkan gergin ruh halinin yeniden yeme ataklarını tetiklemesiyle bir kısır döngü oluşur[187].

Yeme bozukluklarının tedavisinde hastalık biyopsikososyal yaklaşımla ele alınmalı mümkünse psikiyatrist, gastroenterolog, psikolog, diyetisyen ve aile terapisti tedavi ekibine dahil edilmeli, gerekli durumlarda hasta yatırılarak tedavi altına alınmalıdır[187].

2.3.2. Bipolar Bozuklukta Yeme Tutumu

Çeşitli psikiyatrik tanıların yeme bozukluklularıyla komorbiditesine sık rastlanmaktadır. Majör depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, kişilik bozukluğu (özellikle borderline), obsesif kompulsif bozukluk, kaygı bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozukluğu yeme bozukluklarına en sık eşlik eden psikiyatrik komorbiditelerdir[192]. BB'ta; sıklıkla bahsedilen çeşitli psikiyatrik eş tanılar (alkol ve madde kullanım bozukluğu, anksiyete bozukluğu gibi) dışında sağlıksız

yeme davranışları ve yeme bozuklukları da komorbidite olarak karşımıza çıkabilmektedir[193]. Ayrıca BB'ta duygudurum atakları sırasında manik dönemde iştahta azalma ve kilo kaybı sık olurken depresyonda iştahta azalma veya artma gözlenebilmektedir.

BB tanılı hastalarda yaşam boyu herhangi bir yeme bozukluğu bulunma sıklığı %5-15 arasında bildirilmiştir[194, 195]. Ergenlerde eşik altı BB semptomları ile yeme bozuklukları arasında; yetişkinlerde hipomani ile yeme bozuklukları, özellikle tıkınırcasına yeme davranışı arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir[193]. Çalışmalar tanı kriterlerini tam karşılamasa da bozulmuş yeme davranışları spektrumunu içeren eşik altı belirtilerin dahil edildiği şartlarda yürütülmüştür.

BB tanısı olan hastalarda yeme bozukluğu komorbiditesinin daha erken hastalık başlangıcı, kadın cinsiyet ve daha kötü gidişatla ilişkili olduğu saptanmıştır[196]. Bir çalışmada BB tanılı hastaların günde ikiden az öğünle beslenme, yemek bulmakta veya yemek pişirmede zorluk yaşama da dahil olmak üzere çeşitli optimal olmayan yeme tutumlarının ve son 6 ayda vücut ağırlığının 10 kg'dan fazla arttığını bildirme sıklıklarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir[197]. BB'ta yeme bozukluğu ek tanısının depresif dönem rekürrensi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[198]. BB tanılı hastalarda yürütülen bir başka çalışmada yeme bozukluğu eşlik eden grubun, yeme bozukluğu olmayan gruba göre daha kilolu oldukları, beş kat fazla depresif atak geçirdikleri, daha fazla psikiyatrik komorbiditeye sahip oldukları gösterilmiştir[199]. BB tanılı hastalarda yürütülen bir başka çalışmada TYB'nun artmış VKİ ile ilişkili olduğu, obez bireylerin psikiyatrik ve tıbbi hastalık yükünün daha fazla olduğu, TYB eş tanısının intihar, psikotik belirtiler, duygudurum dalgalanmaları, anksiyete bozukluğu ve madde kötüye kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır[200].

BB tanılı hastalarda duygudurum düzensizliğiyle birlikte beslenme saatlerinde düzensizlik, yiyeceklerin içeriğinde dengesizlik, dürtüsel beslenme tarzı, işlevselliğin düşük oluşu, fiziksel aktivitenin yetersiz oluşu gibi nedenlerin genel sağlıkta bozulmayla birlikte, obezite, KVH'lar, tip 2 DM, hiperlipidemi ve serebrovasküler hastalıklara yol açması muhtemeldir[197, 201]. Bütüncül yaklaşım

gereği, BB tedavi yönetiminde yeme bozukluğu ve sağlıksız yeme tutumlarının olup olmadığının gözden geçirilmesi, bunlara yönelik müdahalelerin gündemde tutulması önem arz etmektedir.

2.3.3. Kronotip ve Yeme Tutumu

Sirkadiyen sistem, açlığın ritmi, beslenme zamanlaması ve yiyecek tercihi de dahil olmak üzere yeme davranışının birçok yönünü düzenler[202]. Uyku-uyanıklık döngüsündeki ve sirkadiyen düzendeki bozukluklar, iştah düzenleyici anoreksojenik bir hormon "leptin"de azalma gibi metabolik işlev bozukluklarına, aşırı yeme davranışına ve sonuçta obeziteye neden olabilir[203, 204].

BB tanılı hastalarda düzensiz ve sağlıksız beslenme davranışlarında sirkadiyen sistemin rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bireylerin sabahçılık puanları arttıkça tahıl, çavdar, patates, sebze ve lif alımları artarken, akşamcılığa kaydıkça alkol ve çikolata alımının arttığı gösterilmiştir. Akşamcı kronotipteki bireylerin, olumsuz beslenme alışkanlıkları gibi daha sağlıksız yaşam tarzları, onları çeşitli kronik hastalıklar açısından daha yüksek risk altına sokmaktadır[9, 205].

2.4. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kalp ve damarların bozukluklarını içeren; koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, romatizmal kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı, derin ven trombozu ve pulmoner emboli, hipertansiyon (HT) ve aritmilerin dahil olduğu hastalık grubudur[206]. KVH'lar dünya genelinde ölüm nedenlerinin en başında yer alır[207]. 2019 yılında bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle meydana gelen 17 milyon erken ölümün (70 yaş altı) %38'i KVH'lardan kaynaklanmıştır. Bu ölümlerin %85'i kalp krizi ve inme nedeniyle olmuştur[206].

Türkiye'deki ölümlerin de %86'sının da en sık KVH'lar, diyabetes mellitus (DM), kanser, kronik solunum yolu hastalıkların tarafından gerçekleştiği raporlanmıştır. Ülkemizdeki her iki ölümden birinin kardiyovasküler nedenli olduğu anlaşılmıştır. KVH'lar risk faktörleri kontrol altına alınarak büyük ölçüde önlenebilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile örneğin; beslenmenin düzenlenmesi, uygun fiziksel aktivitenin sağlanması, sigara ve alkol kullanımının önlenmesi ile HT, obezite, diyabet ve hiperlipidemi kontrol altına alınarak KVH'ların büyük ölçüde engellenmesi mümkün olmaktadır[208].

2.4.1. Kardiyovasküler Hastalık Riski, Metabolik Sendrom ve Obezite

Birden fazla risk faktörü bir araya gelerek bireylerde KVH için zemin oluşturmaktadır. Bu faktörlerin her birinin neden oluğu risklerin belirlenmesi ve kişinin KVH için ne ölçüde tehlikede olduğunun belirlenmesi, gerekli önlemlerin alınmasını ve risk faktörleri ile mücadele etmeyi kolaylaştırmaktadır. Böylece miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalıkları gibi ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıklar büyük ölçüde önlenebilmektedir. KVH risk faktörleri içerisinde; yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi değiştirilemeyen faktörler olmakla birlikte; HT, hiperlipidemi, DM, obezite, sigara ve alkol kullanımı, fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme gibi düzeltilebilir veya önlenebilir risk faktörleri de bulunmaktadır[206, 209]. KVH için en önemli risk faktörleri: Yaş (erkeklerde ≥45, kadınlarda ≥55), birinci derece akrabalarda erken yaşta KVH öyküsü, sigara kullanımı, fiziksel aktivite azlığı, HT, DM ve dislipidemidir[210].

KVH risk modelleri; birden fazla risk faktörünü ifade eden değerlerin belli katsayılarla formüle edilmesiyle oluşturulan bireyde gelecekte, genellikle de ilk

10 yıl içinde KVH'a yakalanma olasılığını hesaplayan araçlardır. KVH riski hesaplamalarında kullanılan yöntemlerden en eskisi Framingham yöntemidir. Bu yöntemde cinsiyet, yaş, total kolesterol, HDL, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve sigara içme durumu hesaba katılır. Buna göre alınan puanın %10'dan küçük olması düşük riski, %10-20 arasında olması orta derecede riski, %20'den fazla olması ise yüksek riski gösterir[211]. Framingham yöntemi dışında etnik köken farkı gibi düzenlemelerle geliştirilen başka KVH risk hesaplama araçları da mevcuttur: WHO/ISH, ATP III KVH risk skoru, SCORE yöntemi, ASCVD, ACC/AHA kriterleri gibi[212-215].

Metabolik sendrom (MetS), abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci ya da DM, dislipidemi (hipertrigliseridemi ya da düşük HDL), HT gibi obezite ile ilişkilendirilen kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada bulunduğu sistemik bir tablodur. MetS prevalansı dünya genelinde ortalama %22 olarak bildirilmektedir[216]. MetS sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Kozan ve ark.'nın yürüttüğü çalışmaya göre ATP III kriterleri kullanılarak teşhis edilen MetS prevalansı Türkiye'de %33.9 olup; erkeklerde %28 ve kadınlarda %39.6 olarak saptanmıştır. KAH geliştiren bireylerin % 53'ünün aynı zamanda MetS hastası olduğu tespit edilmiştir[217]. MetS'un her bir bileşeni, KVH için de bağımsız bir risk faktörüdür. İnsülin direnci zemininde gelişen MetS'u oluşturan risk faktörleri, mikrovasküler disfonksiyon, koroner ateroskleroz ve kalsifikasyon, kardiyak disfonksiyon, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği açısından artmış riskle ilişkilidir. MetS için altta yatan patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca yaklaşık olarak eşzamanlı gelişen bu söz konusu risk faktörlerinin çeşitli KVH'ları nasıl oluşturduğu net değildir. Poligenik yatkınlık olduğu düşünülse de sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme alışkanlığının MetS'un seyrini kötüleştirdiği bilinmektedir[216, 218].

MetS tanısı koymak için geliştirilen tanı kriterleri Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. MetS tanı kriterleri için geliştirilen algoritmalar

MetS tanı kriterleri için geliştirilen algoritmalar	
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), MetS Tanı Kriterleri (1999)[219]	Aşağıdakilerden en az biri: - İnsülin direnci - Bozulmuş glukoz toleransı - Aşikar diyabetes mellitus ve Aşağıdakilerden en az ikisi: - Hipertansiyon (Kan basıncının> 140/90 mmHg olması ya da antihipertansif kullanıyor olmak) - Dislipidemi (Trigliserit düzeyi> 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl olması) - Abdominal obezite (VKİ> 30 kg/m2 veya bel/kalça oranı erkekte> 0.90, kadında> 0.85 olması) - Mikroalbuminüri (İdrar albümin atılımı> 20 mcg/dakika veya albümin/kreatinin oranı> 30 mg/g olması)
National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), MetS Tanı Kriterleri (2001)[220]	Aşağıdakilerden en az üçü: - Abdominal obezite (Bel çevresi: erkeklerde> 102 cm, kadınlarda> 88 cm) - Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl) - Düşük HDL (Erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl) - Hipertansiyon (Kan basıncı ≥ 130/85 mmHg) - Hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl) ya da Tip-2 DM varlığı
National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), MetS Tanı Kriterleri (2005)[221]	Aşağıdakilerden en az üçü: - Abdominal obezite (Bel çevresi: erkeklerde> 102 cm, kadınlarda> 88 cm) - Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl) ya da tedavi altında olmak - Düşük HDL (Erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl) ya da tedavi altında olmak - Hipertansiyon (Kan basıncı ≥ 130/85 mmHg) ya da HT tedavisi altında olmak - Hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl)) ya da Tip-2 DM varlığı

International Diabetes Foundation (IDF), MetS Tanı Kriterleri (2005)[222]	Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)
	ve Aşağıdakilerden en az ikisi:
	- Trigliserit ≥ 150 mg/dl - HDL: erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl - Kan basıncı ≥ 130/85 mmHg - Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM
Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, MetS Tanı Kriterleri (2005)[216]	Aşağıdakilerden en az biri:
	- Diyabetes mellitus veya - Bozulmuş glukoz toleransı veya - İnsülin direnci
	ve Aşağıdakilerden en az ikisi:
	- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) - Dislipidemi (trigliserit düzeyi> 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl) - Abdominal obezite (VKİ> 30 kg/m2 veya bel çevresi: erkeklerde> 94 cm, kadınlarda 80 cm)

KVH riski belirlenirken dikkate alınan bir diğer ölçüt obezitenin olup olmamasıdır. Obezite değerlendirilirken sıklıkla kullanılan ölçüt VKİ'dir. Beden ağırlığının, boy ölçüsünün karesine bölünerek elde edilen değer VKİ'dir. Bu oran bazı kesme puanlarına göre vücut ağırlığını kategorilere ayırmaktadır. VKİ 18'in altında bulunan bireyler zayıf, 18-24,9 arası normal kilolu, 25-29,9 arası fazla kilolu, 30.0–34,9 1.sınıf obezite, 35,0–39,9 2.sınıf obezite ve ≥40,0 3.sınıf obezite ya da morbid obezite olarak sınıflandırılmaktadır. Obez bireylerde, normal VKİ olanlarla ile karşılaştırıldığında daha kısa yaşam süresi ve önemli ölçüde artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile saptanmıştır[223].

Vücut yağ dağılımı hakkında yeterli bilgi vermeyen VKİ dışında bazı başka antropometrik ölçümler de kullanılmaktadır. Örneğin bel çevresi, bel/kalça çevresi oranı, boyun çevresi, bel-boy oarnı, visseral adipozite indeksi gibi yöntemler bunlardan bazılarıdır. Visseral yağlanmanın güçlü bir işareti olan abdominal obezite, KVH gelişimine işret eden öneli bir belirteçtir[224]. Visseral yağlanma birikimi, kardiyodepresan ve aterosklerotik etkilere neden olan bir dizi

proinflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-6 gibi) ve adipokinlerin üretimini tetiklemektedir[225].

2.4.2. Bipolar Bozuklukta Kardiyovasküler ve Metabolik Risk

BB tanısına sahip bireylerin KVH ve MetS açısından genel popülasyona göre daha fazla risk altında olduğu 1930'lardan itibaren yayınlanan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir[226, 227]. Norveç'te 15 yıllık bir izlem çalışmasında BB tanılı hastaların mortalite hızının şizofrenisi olan hastalara göre daha yüksek olduğu, BB tanılı bireylerin KVH geçirme sıklığının genel popülasyona göre yaklaşık 3,5-4 kat fazla olduğu tespit edilmiştir[228]. Daha güncel çalışmalarda da BB tanısına sahip olanlarda genel popülasyona göre yüksek KVH riski tutarlı olarak tespit edilmiştir. Unipolar ve bipolar hastaların dahil edildiği bir çalışmada BB tanılı hastalarda KVH riskinin unipolar hastalara göre önemli ölçüde artmış olduğu tespit edilmiştir[229]. Çalışmalarda mortalitedeki artışlar genellikle "standardize mortalite oranı (SMR)" değerleriyle ifade edilmiştir. İsviçre'de yürütülen 38 yıllık bir izlem çalışmasında unipolar depresyona göre (SMR:1,36), BB tanılı hastalarının (SMR:1,84) daha fazla KVH mortalitesine sahip olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda BB Tip-1 hastalarında mortalite oranının BB Tip-2'ye göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir[230]. Danimarka'da 10.000'den fazla BB tanılı katılımcının dahil edildiği geniş çaplı bir kohort çalışmasında KVH nedeniyle SMR değerinin erkeklerde 1.59 ve kadınlarda 1.47 olduğu tespit edilmiştir[231]. İsveç'te yapılan bir başka çalışmada da BB tanısı olan bireylerde KVH hastalık nedeniyle SMR değerinin erkeklerde 1.9 ve kadınlarda 2.6 olduğu saptanmıştır[232]. Yine BB tanısı olan hastalarda KVH riskinin araştırıldığı bir başka çalışmada da riskin genel popülasyona göre 2 kat artmış olduğu tespit edilmiştir[11].

BB'ta gözlenen aşırı kardiyovasküler mortalite nedenleri tam olarak aydınlatılamamış olsa da bazı hipotezler öne sürülmüştür. BB ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki, günümüzde sıkça kullanılan farmakolojik tedavilerden daha önce tespit edilmiş olsa da kullanılan ilaçların KVH riskini artırdığı düşünülmektedir[11]. Örneğin lityumun kilo artışına neden olduğu ve glikoz metabolizmasını olumsuz etkilediği anlaşılmıştır[233]. Valproik asit hem kilo alımı hem de insülin direnci ile daha da güçlü bir şekilde

ilişkilendirilmiştir[234]. İkinci kuşak antipsikotikler, hiperlipidemi, insülin direnci veya artmış DM riski ve kilo alımı ile ilişkilidir[235, 236].

İyatrojenik etkilerin ötesinde, BB tanısına sahip bireylerde kötü beslenme alışkanlıkları, yetersiz egzersiz düzeyi ve sigara kullanımının sık olması KVH ve buna bağlı ölümlerin fazla olmasında muhtemelen etkili olmaktadır[237]. BB tanısı olan bireylerde, genel popülasyona göre daha yaygın olan bazı KVH risk faktörleri, artmış kardiyovasküler mortalite riskini açıklamaya yardımcı olabilir. Bu risk faktörleri; obezite, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi olarak sıralanabilir.

MetS; bahsedilen kardiyovasküler risk faktörlerinin birden fazlasını içeren bir tablo olarak ayrıca ele alındığında, BB tanısına sahip bireylerde MetS görülme riskinin de arttığı söylenebilir. Fagiolini ve ark.'nın çalışmasında katılımcıların yaklaşık %30'unun MetS tanı kriterlerini karşıladığı saptanmıştır[238]. Amerika'da yürütülen bir çalışmada genel popülasyonda yaklaşık %27 sıklıkta gözlenen MetS'un, BB tanılı hasta grubunda %36-53 arasında gözlendiği tespit edilmiştir[12]. Yine İspanya'da yürütülen bir çalışmada genel toplumda MetS sıklığı %14,2 olarak bulunurken, 194 katılımcının dahil edildiği BB tanılı hasta grubunda MetS sıklığı %22.4 olarak tespit edilmiştir[239]. Türkiye'de Yumru ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada BB tanısı olan hastalarda genel popülasyona kıyasla daha yüksek sıklıkta (%32) MetS görüldüğü gözlenmiştir[240]. BB tanılı hastalarda işlevselliğin düşük olması ve inaktif yaşam şekli, egzersiz düzeyinin düşük olması, endokrin bozukluklar, sempatik sinir sistemindeki düzensizlikler, HPA (hipotalamik-pituiter-adrenal) aks düzeneğindeki bozukluklar ve kortizol artışı, oksidatif disfonksiyon, sirkadiyen sistemdeki bozulmalar, ilaçların yan etkileri ve genel sağlık hizmetlerinden daha az faydalanma, yüksek tütün kullanma oranları, sağlıksız beslenme alışkanlıkları gibi çeşitli faktörlerin, bu hastalardaki MetS sıklığını artırdığı düşünülmektedir[241-244].

BB tanısına sahip hastalarda oldukça yüksek sıklıkta gözlenen KVH risk faktörleri ve MetS'un ek tıbbi yük getirdiği, tedavi sürecini güçleştirdiği, genel fiziksel iyilik halini ve işlevselliği düşürdüğü, yaşam kalitesini kötüleştirdiği, benlik saygısını azalttığı, psikolojik iyilik üzerine olumsuz etkilerde bulunarak BB

seyrini olumsuz etkilediği düşünülmektedir[245, 246]. Nitekim obez BB hastalarda obez olmayanlara göre daha fazla depresif atak görüldüğü tespit edilmiştir[238]. KVH riskini artıran faktörlerin bir arada bulunduğu MetS'da toplam KVH riskinin, tek tek risk bileşenlerinin etkilerinin kümülatif toplamından daha büyük olduğu göz önüne alınırsa, BB tanılı hastalardaki MetS'un önlenmesi ya da tedavi edilmesinin oldukça önemli olduğu açıktır[247].

2.4.3. Kronotip ve Kardiyovasküler Hastalık Riski

Günlük aktivitelerin geçekleştirildiği saatlerin tercihini yansıtan kronotip ile kardiyovasküler risk arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Akşamcı kronotipteki bireylerin, psikolojik, nörolojik, gastrointestinal, metabolik ve KVH'lar yönünden sabahçılara göre daha yüksek risk altında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[248, 249].

6258 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada akşamcı kronotipteki bireylerde HT ve Tip-2 DM sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir[250]. Altı çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında akşamcılarda Tip-2 DM sıklığının daha sık gözlendiği saptanmıştır[251]. Obezite sıklığının da akşamcılarda daha sık görüldüğüne dair kanıtlar mevcuttur[248, 250]. Akşam kronotipine sahip olanların daha yüksek sigara içme oranları, sağlıksız diyet alışkanlıkları ve kötü uyku kalitesi gibi olumsuz sağlık davranışlarını bildirme sıklığı daha yüksektir[250, 252]. Makarem ve ark.'nın kadın grupta yürüttüğü çalışmada akşamcı grubun diğer kronotiplere göre daha düşük kardiovasküler sağlık kalitesine sahip olduğu gözlenmiştir[253]. Akşam kronotiplerinin, dahili fizyolojik zamanlama ile harici olarak dayatılan iş ve sosyal aktivitelerin zamanlaması arasındaki kronik yanlış hizalama nedeniyle (sosyal jetlag) bir takım davranışsal ve fizyolojik risk faktörlerini geliştirebileceği ve bunun da onları KVH'lara karşı özellikle savunmasız hale getirebileceği düşünülmektedir[254]. Hareketsiz geçirilen zamanla ilişkili olarak erken kronotiplerin gün içinde daha az süreyle bilgisayar kullanımı bildirdikleri, geç kronotiplerin sigara içme oranının daha fazla olduğu tespit edilmiştir[8, 252]. Yine Brezilya ve Finlandiya'da yürütülen çalışmalarda akşamcılık ile fiziksel inaktivite ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları arasında korelasyon saptanmıştır[255, 256].

Sonuç olarak akşamcılığın daha sağlıksız beslenme, daha düşük fiziksel aktivite, daha uzun hareketsiz zaman geçirme, olumsuz uyku alışkanlıkları ve kalitesi, daha yüksek sigara kullanımı, daha sağlıksız beslenme alışkanlıkları ile ilişkisi göz önüne alındığında, akşamcılarda kardiyometabolik hastalıkların daha sık görülmesi anlaşılabilir görünmektedir

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Deseni

Bu araştırma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.11.2021 tarihinde 2021/685 protokol numarası ile onay alınmıştır. Araştırmaya 01.12.2021-01.06.2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvuran, tedavisi devam etmekte olan, DSM-5'e göre bipolar bozukluk (BB) tanısı ile takip edilip en az 8 haftadır ötimik dönemde olan, yapılan duyuru ile çalışmaya gönüllü katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Çalışma; analitik ve kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. BB tanılı hastalarda kronotip özeliklerinin uyku kalitesi, yeme tutumu ve kardiyovasküler parametrelerle ilişkisinin araştırılması amacıyla yapılan çalışmada, subjektif uyku kalitesi skoru bakımından sabahçı, ara tip ve akşamcı gruplarının karşılaştırılmasında etki büyüklüğü 0.381 olmak üzere, %5 Tip-1 hata ve %80 güç ile her bir grupta minimum 24 birey olmak üzere çalışmaya toplam da en az 72 bireyin dahil edilmesi planlanmıştır[257]. Power analizi GPower 3.1 programı ile yapılmıştır. Örneklem belirleme sürecinde Mersin Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan görüş alınmıştır. Çalışmaya toplam 78 birey dahil edilmiş olup her bir kronotip grubunda önceden belirlenen asgari katılımcı hedefine ulaşıldığı gözlenmiştir.

3.2. Araştırmanın Yöntemi

Çalışmaya dahil olan katılımcıların ilk olarak sosyodemografik ve klinik özellikleri kaydedilmiştir. Klinik özgeçmişleri hakkında hem hastalarla görüşülmüş hem de hastanemizdeki tüm tıbbi kayıtlar incelenmiştir. Yeterli bilginin sağlanamadığı bireylerde hasta yakınları ile de görüşmeler yapılmıştır. Öz bildirim ölçekleri klinisyen ile görüşmenin sonunda, hastaların tek başlarına odada kalabileceği bir ortam sağlanarak uygulanmıştır. Katılımcılara sırasıyla; SCID-5-CV (DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, klinisyen için), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ), Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Sabahçılık-Akşamcılık Anketi (SAA) ve Yeme Tutum Testi-40 (YTT-40) uygulanmıştır. Klinik görüşme ve ölçeklerin uygulanması yaklaşık 50-60 dakika sürmüştür. Uygulanan testlerde kâğıt ve

kalem kullanılmıştır. Antropometrik ölçümler klinisyen tarafından yapılmıştır. Biyokimyasal parametreler klinisyen tarafından hastane veri sisteminden alınmıştır. Çalışmada kontrol grubu kullanılmamıştır.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri;

1) DSM-5'e göre bipolar bozukluk tip 1 veya 2 tanısı almak,

2) 18-65 yaş arasında olmak,

3) Okur yazar olmak, uygulanan anket ve ölçeklerde sözel iletişim kurabilme yetisine sahip olmak,

4) İyi derecede Türkçe biliyor olmak

5) Ötimik dönemde olmak (ötimi ölçütleri: HAMD skorunun <7, YMDÖ skorunun<5 olması)

6) Bilgilendirme sonrasında araştırmaya katılmaya gönüllü olmak, bilgilendirilmiş onam formu imzalamış olmak ve uygulanacak anket ve ölçeklerle ilgili istekli olmak

7) Vasisi veya yasal temsilcisi olan hastalar için vasinin veya yasal temsilcinin de çalışmaya katılmayı kabul etmesi

Çalışmadan dışlama ölçütleri;

1) 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak

2) Akut duygudurum epizodu içinde olmak (manik, hipomanik ya da depresif atak)

3) Eşlik eden nörolojik ya da nörogelişimsel bir bozukluğun olması

4) Son altı ay içinde alkol ya da madde kullanım bozukluğu öyküsü olması

5) Okuma-yazma bilmeyenler, yeterli Türkçe bilmeyenler ve testleri anlayacak düzeyde eğitimi olmayanlar

6) Gebeler

7) Ölçek ve formları eksiksiz doldurmayan katılımcılar

8) Ruhsal görüşmeye el vermeyecek düzeyde işitme-görme kaybı olanlar,

9) Testleri anlayacak düzeyde eğitimi olmayanlar,

10) Çalışmayı kabul etmeyenler

Katılımcılar çalışmaya dahil edilmeden önce sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiştir. Katılımcıların çalışmaya katılmayı reddetme veya katılmayı kabul ettikten sonra herhangi bir aşamada çalışmayı terk etme haklarının olduğuna, kimlik bilgilerinin gizli tutulacağına, verilerin yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacağına dair güvence verilerek katılımların yazılı onamları alınmıştır.

3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler

3.3.1. Anket, Ölçek ve Formlar

3.3.1.1 Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu

Sosyodemografik ve klinik veri toplama formu araştırmacı tarafından oluşturulmuş olup, katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum gibi sosyodemografik verilerini ve BB hastalığının başlangıç yaşı, tanı alma yaşı, klinik seyri gibi özellikleri, kullanılan psikotrop ve diğer tedavileri, geçmiş hastane yatışları, suisid girişimleri, komorbid ruhsal ve tıbbi bozukluklar gibi psikiyatrik ve organik hastalıklara ilişkin bilgileri edinmeyi amaçlamaktadır. Kullanılan sosyodemografik form Ek-1 olarak sunulmuştur.

3.3.1.2. SCID-5-CV (DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, klinisyen için)

First ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[258, 259]. Klinik tanı koyma aracı olarak görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. DSM-5'te yer alan ruhsal bozuklukları tanı ölçütleriyle araştırmaktadır. Çalışmadaki katılımcıların BB tanılarını doğrulamak, ek psikiyatrik tanı varlığını araştırmak için kullanılmıştır.

3.3.1.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Manik epziodun şiddetini belirlemek üzere Young ve arkadaşları tarafından 1978'de geliştirilmiştir[260]. Klinisyen tarafından doldurulur. Yükselmiş

duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü konularını araştıran alt boyutları mevcuttur. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[261].

3.3.1.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD)

Depresyon şiddetini ölçmek için geliştirilmiş olup, Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır[262]. Ölçekte son bir hafta içinde yaşanan depresif belirtiler klinisyen tarafından sorgulanmaktadır. Depresif duygudurum, suçluluk, özkıyım, uyku sorunları, işlevsellik ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, psişik anksiyete, çeşitli somatik belirtiler, hipokondriazis, içgörü, iştah ve kiloda değişiklikler olmak üzere çeşitli alt grupları bulunmaktadır. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik belirtiler, genital belirtiler, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2 puan, diğer maddeleri 0-4 puan arasında derecelendirilmektedir. Ölçek 17 maddeden oluşmaktadır. Depresyonun şiddetini ölçek bu ölçekten alınabilecek en yüksek puan 53'tür. Toplam puanın 0-7 arasında olması depresyon olmadığını, 8-15 puan arasında olması hafif derecede depresyona, 16-28 arasında olması orta derecede depresyona, 29 ve üzerinde olması ağır derecede depresyona işaret etmektedir.

3.3.1.5. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ)

İşlevselliği değerlendirmek üzere Rosa ve arkadaşları tarafından 2007'de geliştirilmiş 24 maddeli bir ölçektir[263]. Özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri olmak üzere 6 alt boyuttan oluşmaktadır. Klinisyen tarafından değerlendirilen ölçeğin maddeleri dörtlü likert tipten oluşmaktadır. 0 puan: "hiç zorlanma yok"; 1 puan: "çok az zorlanma"; 2 puan: "orta derecede zorlanma"; 3 puan "aşırı derecede zorlanma"yı ifade eder. Ölçeğin kesme puanı hesaplanmamış olup, daha yüksek puanlar daha kötü işlevselliği göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve Uykur tarafından yapılmıştır[264].

3.3.1.6. Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ); Buysse ve arkadaşları tarafından 1989'da geliştirilen ve son bir ay içerisindeki uyku kalitesini belirmeye yönelik kullanılan bir araçtır[265]. Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0.80 olarak saptanmıştır. Uyku bozukluğunun tipi ve şiddeti hakkında bilgi verir. Ölçekteki 24 sorudan 19'u öz bildirim sorusudur. Kalan 5 soru ise kişinin varsa yatak partneri veya oda arkadaşı tarafından doldurulmaktadır. Bu son 5 soru sorular klinik değerlendirme için kullanılır ve puanlamaya katılmaz. Kişi tarafından cevaplanan 19 soru ile öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu olmak üzere 7 bileşen değerlendirilmektedir. Her bir bileşen 0 (hiç sıkıntı olmaması)-3(ciddi sıkıntı) puan arasında değerlendirilir. Yedi bileşenin toplam puanı ise toplam PUKİ puanını vermektedir. Her bir alt boyutun puanı 0 ile 3 arasında, toplam PUKİ puanı ise 0-21 arasında değişmektedir. Toplam puanın 5 ve üzeri kötü uyku kalitesini,5'in altında olması iyi uyku kalitesine işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,79 olarak bulunmuştur[266].

3.3.1.7. Sabahçılık-Akşamcılık Anketi (SAA)

1976 yılında Horne ve Ostberg tarafından geliştirilen ölçekte bireylerin uyku-uyanıklık, fiziksel ve psikolojik verimlerinin zamanlamasına yönelik sorular bulunmaktadır[267]. Kronotipin belirlenmesi amacıyla sirkadiyen ritmi subjektif olarak belirler ve literatürde "Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)" adıyla kullanılmaktadır. Likert tipi toplam 19 sorudan oluşan ankette toplam skora göre bireyleri kesinlikle sabahçı, sabahçı tipe yakın, ara tip, akşamcı tipe yakın ve kesinlikle akşamcı şeklinde 5 kategoriye ayırır. Toplam puan 16-86 arasında değişmektedir. Toplam puan 59-86 arasında ise "Sabah Tipi"; 32-58 arasında ise "Ara Tip", 16-31 ise "Akşam Tipi" olarak değerlendirilerek 3 kategori de kullanılabilir. Daha yüksek toplam puanlar daha fazla sabahçılığa işaret etmektedir. Ölçeğin Türkiye'de geçerlik ve güvenirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[268]. Çalışmamızda kronotip grupları öncelikle üç kategoride incelenmiştir (sabahçı-ara tip-akşamcı). Değişkenlerde farklılığı oluşturan grubun genellikle akşamcılar olduğunu gösteren bulgularımız

doğrultusunda akşamcı kronotipin belirleyici etkisini daha iyi aydınlatmak ve daha pratik yorumlar yapabilmek amacıyla akşamcılar ve akşamcılar dışındaki grup olmak üzere iki kategoride incelemeler yapılmıştır.

3.3.1.8. Yeme Tutum Testi-40 (YTT-40)

YTT-40; Garner ve Garfinkel (1979) tarafından geliştirilen, yeme bozukluğu olan veya olmayan hastalarda yeme davranışındaki bozulmaları değerlendiren bir öz bildirim ölçeğidir[269]. YTT-40'ın Türkiye'de geçerlik ve güvenirlik çalışması Savaşır ve Erol tarafından yapılmıştır[270]. Uyarlama çalışmasının iç tutarlılık Cronbach alfa katsayısı 0.70 olarak bulunmuştur. Maddelerden 1, 18, 19, 23, 27, 39 için "bazen" seçeneği 1 puan, "nadiren" seçeneği 2 puan ve "hiçbir zaman" seçeneği 3 puan olarak skorlanmaktadır. Diğer seçenekler 0 puan olarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin diğer maddeleri için ise "daima" seçeneği 3 puan, "çok sık" seçeneği 2 puan ve "sık sık" seçeneği 1 puan olarak skorlanmakta, diğer seçenekler 0 puan olarak hesaplanmaktadır. Her maddeden elde edilen puanlar toplanarak ölçeğin toplam puanı elde edilmektedir. YTT-40'ın değerlendirme ölçeğine göre; "≥30" puan alan kişiler "yeme davranışı bozukluğuna yatkın" şeklinde nitelendirilmiştir. Test; şişmanlık kaygısı (4 madde), diyet (7 madde), sosyal baskı (3 madde) ve zayıflık ile aşırı uğraş (3 madde) alt boyutlarından oluşmaktadır. Garner tarafından ölçeğin daha sonra 26 sorudan oluşan daha kısa formu da üreiilmiştir (YTT-26)[271].

3.3.2. Ölçümler ve Biyokimyasal Parametreler

3.3.2.1. Antropometrik Değerler ve Yaşamsal Bulguların Ölçülmesi

Klinisyen tarafından çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların mahremiyetin sağlandığı bir odada mezura ile boy ve bel çevreleri ölçülmüştür, santimetre (cm) cinsinden kaydedilmiştir. Bel çevresi, üst kalça kemiği ve sağ iliak krestin üstünü bulunduktan sonra iliak krest seviyesinden karın çevresine yatay bir düzlemde ölçülmüştü. Vücut ağırlığı ceket, fazla giysiler, cüzdan, kemer, ayakkabı gibi eşyalar çıkarıldıktan sonra sabah aç karnına, dijital baskül ile ölçülmüştür. Katılımcıların boy ve kiloları kaydedildikten sonra vücut kitle indeksleri (VKİ), ağırlık (kg)/boy(m2) formülü ile hesaplanmıştır. VKİ: 24,9 altı düşük ya da normal kilolu, 25-29,9 arası fazla kilolu, 30 üzeri obez olarak sınıflandırılmıştır. Tüm hastaların vücut kitle indeksi ve bel-boy oranı

hesaplanarak araştırma veri tabanına kaydedilmiştir. Araştırmacı klinisyen tarafından tüm katılımcıların nabız ve tansiyon değerleri ölçülerek kayıt altına alınmıştır. Tansiyon ölçümü, hastanın rahat olduğundan emin olunduktan sonra en az 5 dakikalık istirahat sonunda civalı sfigmomanometre ile oturur pozisyonda ve desteklenmiş haldeyken, kalp hizasından ve sol koldan yapılmıştır ve mmHg cinsinden kaydedilmiştir.

3.3.2.2. Biyokimyasal Parametreler

Hastaların hastane veri sisteminden, son üç ay içinde, 12 saatlik açlık sonrası rutin bakılmış biyokimyasal değerlerinden; açlık kan şekeri, HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri tespit edilerek mg/dl cinsinden retrospektif olarak kaydedilmiştir.

3.4. Kardiyovasküler Hastalık Riski İndekslerinin Hesaplanması

Katılımcıların KVH riski belirlenirken hem internet tabanlı risk hesaplama motoru hem de önemli bir risk belirteci olarak kabul edilen metabolik sendrom (MetS) varlığına bakılmıştır. Ayrıca çeşitli formüllerle hesaplanan risk göstergeleri kullanılmıştır.

3.4.1. SCORE-2 (Systematic Coronary Risk Evaluation-2; Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi-2) Hesaplama Motoru

10 yıl içerisinde ölümcül KVH geçirme riskinin hesaplandığı internet tabanlı SCORE aracı ilk olarak 2007'de oluşturulmuş olup, cinsiyet, sigara kullanımı, yaş, kan basıncı ve total kolesterol değerleri kaydedilerek hesaplanmaktadır[272]. Ayrıca hesaplama öncesi bireyin etnik kökenine göre risk katsayısında düzenleme yapılmaktadır. Risk düzeyine göre renklendirilerek düşük-orta-yüksek-çok yüksek riskli olarak gösterilen haritadan bireyin etnik kökeninin ait olduğu bölge seçilmektedir. Buna göre ülkemiz yüksek riskli bölge olarak kabul edilmiştir. Çalışmadaki katılımcıların tamamının ülkemizdeki etnik kökenlerden geldiği saptanmıştır. Haziran 2021'de SCORE hesaplama aracı geliştirilerek güncel verilerle yeniden kalibre edilmiştir ve SCORE-2 hesaplama motoru yayınlanmıştır. SCORE'dan farklı olarak SCORE-2'de sadece ölümcül KVH değil hem ölümcül hem de ölümcül olmayan KVH geçirme riskinin tahminini sunulmaktadır, bu yüzden risk öngörücü olarak SCORE-2 daha kapsamlı kabul edilmektedir[273].

Çalışmamızda katılımcıların kardiyovasküler risk skoru, SCORE-2 hesaplama motorunun internet sayfasından elektronik ortamda hesaplanmıştır (https://u-prevent.com/calculators/score2).

3.4.2. Metabolik Sendrom (MetS)

Çalışmamızda KVH'ların önemli bir öngörücüsü olarak kabul edilen MetS varlığı, National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) MetS Tanı Kriterleri (2005)'e göre araştırılmıştır[221]. Buna göre MetS varlığı için aşağıdaki kriterlerden en az üçünün bulunması gerekmiştir:

- Abdominal obezite (Bel çevresi: erkeklerde>102 cm, kadınlarda>88 cm)

- Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl) ya da trigliserit yüksekliğine yönelik tedavi altında olmak

- Düşük HDL (Erkeklerde<40 mg/dl, kadınlarda<50 mg/dl) ya da HDL düşüklüğüne yönelik tedavi altında olmak

- Hipertansiyon (Kan basıncı≥130/85 mmHg) ya da hipertansiyon tedavisi altında olmak

- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu≥100 mg/dl) ya da Tip-2 DM varlığı.

3.4.3. Plazma Aterojenite İndeksi (PAI), Castelli-1 ve 2 Risk Skoru, Visseral Adipozite İndeksi (VAI)

Geleneksel lipit parametrelerine göre KVH riskini daha iyi yansıtan çeşitli risk indeksleri geliştirilmiştir[274]. Çalışmamızda KVH hastalık riski ile ilgili yürütülen çalışmalarda sıklıkla kullanılan parametreler seçilmiştir. Bunlardan biri olan Plazma Aterojenite İndeksi (PAI), aterojenik ve koruyucu lipoproteinler arasındaki etkileşimi yansıtan, aterosklerotik lezyon varlığının güçlü bir göstergesidir. Oldukça duyarlı bir indeks olup, trigliseritin yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterole oranının (TG/HDL-C) 10 tabanında logaritmik dönüşümü ile olarak hesaplanmıştır[275].

Castelli-1 ve Castelli-2 risk skorları bir başka KVH risk belirleyicileridir. Sırasıyla şu şekilde hesaplanmaktadır: Castelli-1 risk skoru=TK/HDL. Castelli-2 risk skoru = LDL/HDL[274, 276].

KVH riskini belirlemede kullanışlı bir diğer yöntem olan Visseral Adipozite İndeksi (VAI) ise şu şekilde hesaplanmaktadır: Kadınlarda: [Bel çevresi (cm)/ (36.58 + (1.89 x VKİ)] x [Trigliserit (mmol/L)/0.81] x [1.52/ HDL (mmol/L)] Erkeklerde: [Bel çevresi (cm)/ (39.68 + (1.88 x VKİ)] x [Trigliserit (mmol/L)/1.03] x [1.31/ HDL (mmol/L)][277].

VAI hesaplanırken biyokimyasal parametrelerdeki HDL ve Trigliserit için mg/dl birimi, mmol/L'e çevrilmiştir Bunun için mg/dl cinsinden olan değerler Trigliserit için 0.0113, HDL kolesterol için 0.0259 ile çarpılmıştır[277].

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatiksel analizler için IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 25.0 software paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerler şeklinde özetlenmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin özetlenmesinde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan (diastolik tansiyon, açlık kan şekeri, trigliserit, SCORE-2 skoru, hospitalizasyon sayısı gibi) sürekli değişkenlerin özetlenmesinde ortanca (medyan) veya minimum-maksimum (m-M) değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram, çarpıklık basıklık analizleri ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak test edilmiştir. Kategorik gruplarda frekanslar arasındaki farkın saptanması için Ki-kare testleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren bağımlı değişkenlerin iki bağımsız gruptaki analizlerinde Student-t testi, ikiden fazla bağımsız gruptaki analizlerinde ANOVA testleri kullanılmıştır. Post-hoc analizlerde Tukey testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli verilerde iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan değişkenlerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi, en az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenlerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. KVH risk skorunu yordayan etkenlerin belirlenmesinde ANCOVA testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne 01.12.2021 ve 01.06.2022 tarihleri arasında başvuran, DSM-V tanı ölçütlerine göre değerlendirilen ve bipolar bozukluk tanılı olup en az 8 haftadır ötimik dönemde olduğu doğrulanan 78 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1' de özetlenmiştir.

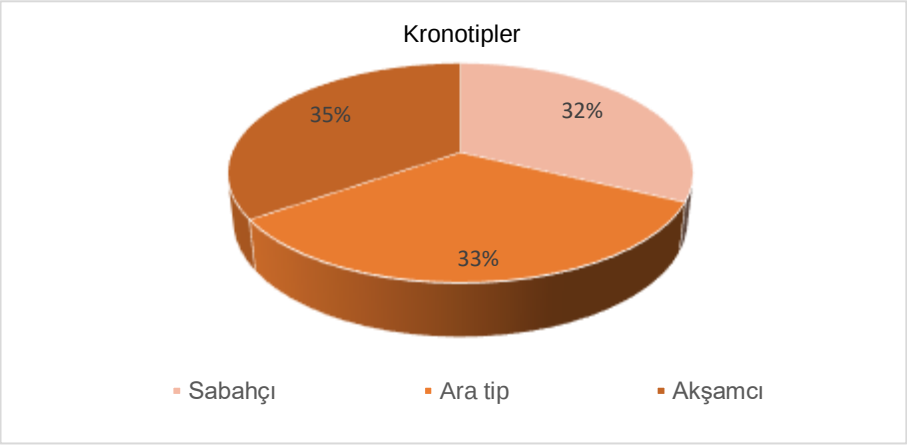
Tablo 4.1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri (n=78)

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	39	%50
Erkek	39	%50
Medeni durum		
Hiç evlenmemiş	31	%39.7
Evli	35	%44,9
Boşanmış veya dul	12	%15,4
Eğitim düzeyi		
İlkokul	8	%10,3
Ortaokul	7	%9
Lise	35	%44,9
Lisans	26	%33,3
Lisansüstü	2	%2,6
Çalışma durumu		
Öğrenci	6	%7,7
Çalışan	33	%42,3
Çalışmıyor	28	%35,9
Emekli	11	%14,1
Sigara kullanımı		
Kullanmıyor	45	%57,7
Kullanıyor	33	%42,3
Alkol kullanımı		
Kullanmıyor	74	%94,9
Kullanıyor	4	%5,1
Madde kullanımı		
Kullanmıyor	76	%97,4
Kullanıyor	2	%2,6
Tıbbi Hastalık		
Yok	32	% 41
HT	10	% 12,8

KAH	4	% 5,1
DM	9	% 11,5
Hipotiroidi	15	%19,2
Egzersiz alışkanlığı		
Sedanter	47	%60,3
Orta derecede aktif	13	%16,7
Aktif	18	%23,1
	x̄ ± SS	**Md (m-M)**
Yaş	41,06 ± 12,07	42 (21-64)
GBZEA skoru	11,6 ± 14,5	3 (0-49)

x̄: Aritmetik ortalama, Md: Ortanca (medyan), SS: Standart sapma, n: Frekans
m-M: Minimum-Maksimum, GBZEA: Godin Boş Zaman Egzersiz Anketi
HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus.

Katılımcıların yaş ortalaması 41,06 ± 12,07 bulunmuş olup, cinsiyet eşit dağılmıştır. Katılımcılar SAA (Sabahçılık-Akşamcılık Anketi) puanlarına göre; kesinlikle sabahçı, sabahçı tipe yakın, ara tip, akşamcı tipe yakın ve akşamcı olmak üzere 5 kronotipe ayrılmıştır. Uç kronotipler olan kesinlikle sabahçı (n=2, %2,6) ve kesinlikle akşamcı (n=3, %3,8) gruptaki katılımcıların sayısı oldukça az olduğundan ve daha pratik yorumlar yapabilmek için uç kronotipler yakın oldukları kutupla birleştirilmiştir.



Şekil. 4.1. Katılımcıların kronotip gruplarına göre dağılımının pasta grafiği ile gösterimi

Bulgular sabahçı (n=25, %32,1), ara tip (n=26, %33,3) ve akşamcı (n=27, %34,6) olmak üzere 3 temel kronotip grubu üzerinden incelenmiştir. Üç kronotip grubunun dağılımı Şekil.4.1'de pasta grafiği olarak gösterilmiştir. Üç kronotip grubu arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, sigara kullanımı, GBZEA (Godin Boş Zaman Egzersiz Anketi) skoru ve GBZEA'ya göre egzersiz alışkanlığı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri kronotip gruplarına göre Tablo 4.2' de özetlenmiştir.

Tablo 4.2 Sosyodemografik özelliklerin kronotipe göre dağılımlarının incelenmesi

	Kronotipe göre gruplar					
	Sabahçı **n=25 (%100)**	**Ara tip** **n=26 (%100)**	**Akşamcı** **n=27 (%100)**	**F/ χ2**	**df**	***p***
Cinsiyet				*4,615	2	0,990
Kadın	15 (%60)	15 (%57,7)	9 (%33,3)			
Erkek	10 (%40)	11 (%42,3)	18 (%66,7)			
Medeni durum				*9,098	4	0,059
Bekar	7 (%28)	8 (%30,8)	16 (%59,3)			
Evli	12 (%48)	13 (%50)	10 (%37)			
Boşanmış veya dul	6 (%24)	5 (%19,2)	1 (%3,7)			
Sigara Kullanımı				*4,897	2	0,860
Kullanmıyor	17 (%68)	17 (%65,4)	11 (%40,7)			
Kullanıyor	8 (%32)	9 (%34,6)	16(% 59,3)			
Egzersiz alışkanlığı						
Sedanter	15 (%60)	13 (%50)	19 (%70,4)	*2,607	4	0,626
Orta derecede aktif	4 (%16)	5 (%19,2)	4 (%14,8)			
Aktif	6 (%24)	8 (%30,8)	4 (%14,8)			
	Sabahçı **x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**Ara tip** **x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**Akşamcı** **x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**F/ χ2**	**df**	***p***
Yaş	42,68 ± 12,519 45 (21-61)	42,81 ± 12,303 42,5 (22-64)	37,89 ± 11,175 37 (22-59)	**1,447	2	0,242
GBZEA skoru	11,84 ± 14,76 6 (0-49)	14,15 ± 14,95 10,5 (0-37)	8,89 ± 13,7 0 (0-45)	***2,042	2	0,360

GBZEA: Godin Boş Zaman Egzersiz Anketi, x̄: Aritmetik ortalama, Md: Ortanca (medyan), SS: Standart sapma, m-M: Minimum-Maksimum
*Ki-kare testi (χ2), **ANOVA testi (F), ***Kruskal-Wallis Testi (χ2)
P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tüm katılımcıların %88,5'i (n=69) BB Tip-1, %11,5'i (n=9) ise BB Tip-2 tanısına sahipti. Sabahçıların % 92'si (n=23), ara tipte olan grubun tamamı (n=26), akşamcıların ise %74,1'i (n=20) BB Tip-1 tanısına sahipti ve BB Tip-1 sıklığı akşamcı gruba göre ara tip grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. BB

Tip-2 sıklığı ise sabahçı, ara tip ve akşamcı grupta sırası ile şu sıklıktaydı: %8 (n=2); %0 (n=0); %25,9 (n=7) ve akşamcılarda ara tipe göre BB Tip-2 sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti ($\chi2=9,174$; $p=0,07$). Kronotip grupları arasında BB başlangıç yaşı, tanı alana kadar geçen süre ve hastalık süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Özgeçmişte suisid girişiminde bulunmuş olma durumu ($\chi2=8,381$; $p=0,015$) ve girişim sayısı ($\chi2=8,674$; $p=0,013$) akşamcılarda sabahçılara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Epizotlar arasında tam klinik düzelme bildiren katılımcılar sabahçı, ara tip ve akşamcılarda sırası ile şu şekildeydi: %80 (n=20), %61,5 (n=16), %40,7 (n=11). Epizotlar arası klinik seyirde tam düzelme bildiren katılımcılar arasında sabahçıların sıklığı akşamcılara göre anlamlı olarak fazlaydı ($\chi2=8,908$; $p=0,032$). Aile öyküsünde duygudurum bozukluğu veya psikotik bozukluk görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm katılımcıların ve kronotip gruplarına göre ayrılan katılımcıların genel klinik özellikleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Katılımcıların genel klinik özellikleri (n=78)

	Tüm grup	Kronotipe göre gruplar					
		Sabahçı	**Ara tip**	**Akşamcı**	**F/ χ2**	**df**	***p***
	n=78 (%100)	**n=25 (%100)**	**n=26 (%100)**	**n=27(%100)**			
Bipolar türü							
Bipolar-1	69 (%88,5)	23 (%92)	26 (%100)	20 (%74,1)	*9,174	2	**0,007**
Bipolar-2	9 (%11,5)	2 (%8)	0 (%0)	7 (25,9)			
Suisid girişimi varlığı	31 (%39,7)	5 (%20)	10 (%38,5)	16 (%59,3)	*8,381	2	**0,015**
Epizotlar arası klinik seyir					**8,908	2	**0,032**
Tam düzelme	48 (%61,5)	20 (%80)	16 (%61,5)	12 (%44,4)			
Kısmi düzelme	27 (%34,6)	5 (%20)	10 (%38,5)	12 (%44,4)			
Kötü işlevsellik	3 (%3,8)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%11,1)			
Aile öyküsü					**8,415	2	0,265
Yok	43 (%55,1)	13 (%52)	19 (%73,1)	11 (%40,7)			
1° akrabada DDB	29 (%37,2)	10 (%40)	7 (%26,9)	12 (%44,4)			
1° akrabada Psk. Bzk.	2 (%2,6)	1 (%4)	0 (%0)	1 (%2,7)			
2° akrabada DDB	3 (%3,8)	1 (%4)	0 (%0)	2 (%7,4)			
2° akrabada Psk. Bzk.	1 (%1,3)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%3,7)			
	Tüm grup	**Sabahçı**	**Ara tip**	**Akşamcı**	**F/ χ2**	**df**	***p***
	x̄ ± SS **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**			
Bipolar başlangıç yaşı	26,3 ± 9,9 23,5 (14-53)	29 ± 10,1 26 (18-51)	25,9 ± 10,6 21 (14-53)	24,7 ± 8,7 20,5(15-42)	**3,534	2	0,171
Bipolar tanısı alana kadar geçen süre (ay)	36 ± 70,5 12,2 (0-365)	57,8 ± 105,3 12,2 (0-365)	32,6 ± 55,8 5,5 (0-194)	19,3 ± 27,1 12 (0-122)	**0,532	2	0,766
Bipolar hastalık süresi (yıl)	14,7 ± 9,0 12 (1-39)	13,8±10,3 10 (1-37)	17,1 ± 8,4 15 (3-39)	13,3 ± 8,2 11,5 (2-29)	**4,099	2	0,129
Suisid girişimi sayısı	0,95 ± 2,2 0 (0-15)	0,4 ± 1 0 (0-4)	0,9 ± 2,1 0 (0-10)	1,5 ± 2,9 1 (0-15)	**8,674	2	**0,013**

1° akraba: Birinci derece akraba, 2° akraba: İkinci derece akraba

DDB: Duygudurum bozukluğu, Psk. Bzk.: Psikotik bozukluk

x̄: Aritmetik ortalama, Md: Ortanca (medyan), SS: Standart sapma, m-M: Minimum-Maksimum, *Ki-kare Testi (χ2), ** Kruskal-Wallis Testi (χ2).

Tablo 4.4. Duygudurum epizotlarının özellikleri (n=78)

	Tüm grup	Kronotipe göre gruplar					
		Sabahçı	**Ara tip**	**Akşamcı**	**F/ χ2**	**df**	***p***
	n=78 (%100)	**n=25 (%100)**	**n=26 (%100)**	**n=27 (%100)**			
İlk epizot							
Mani	43 (%55,1)	16 (%64)	15 (%57,7)	12 (%44,4)	*7,309	2	0,173
Hipomani	2 (%2,6)	1 (%4)	1 (%3,8)	0 (%0)			
Depresyon	31 (%39,7)	8 (%32)	8 (%30,8)	15 (%55,6)			
Karma	2 (%2,6)	0 (%0)	2 (%7,7)	0 (%0)			
Psikotik özellikli mani					*1,424	2	0,491
Yok	48 (%61,5)	13 (%52)	17 (%65,4)	18 (%66,7)			
Var	30 (%38,5)	12 (%48)	9 (%34,6)	9 (%33,3)			
Psikotik özellikli depresyon					*3,092	2	0,176
Yok	69 (%88,5)	20 (%80)	25 (%96,2)	24 (%88,9)			
Var	9 (%11,5)	5 (%20)	1 (%3,8)	3 (%11,1)			
Epizotlarda agresyon					*5,903	2	0,052
Yok	43 (%55,1)	15 (%60)	18 (%69,2)	10 (%37)			
Var	35 (%44,9)	10 (%40)	8 (%30,8)	17 (%63)			
Epizotlarda mevsimsellik					*1,028	2	0,598
Yok	44 (%56,4)	16 (%64)	13 (%50)	15 (%55,6)			
Var	34 (%43,6)	9 (%36)	13 (%50)	12 (%44,4)			
Hızlı döngülülük							
Yok	70 (%89,7)	24 (%96)	24 (%92,3)	22 (%81,5)	*2,832	2	0,260
Var	8 (%10,3)	1 (%4)	2 (%7,7)	5 (%18,5)			
	Tüm grup	**Sabahçı**	**Ara tip**	**Akşamcı**	**F/ χ2**	**df**	***p***
	x̄ ± SS **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**			
Epizotların sayısı							
Manik	4,3 ± 5,1 2,5 (0-30)	4 ± 4,7 2 (0-18)	4 ± 3,2 4 (1-15)	5 ± 6,8 2,5 (0-30)	**1,633	2	0,442
Hipomanik	1,9 ± 4,5 0 (0-20)	0,6 ± 1,4 0 (0-5)	2 ± 4,8 0 (0-20)	2,2 ± 4,8 0 (0-20)	**3,669	2	0,16
Depresif	6,9 ± 7,8 4 (0-35)	4,2 ± 5,1 3 (0-25)	6 ± 7,4 4 (0-35)	10,5 ± 9,4 8 (1-30)	**9,926	2	**0,007**
Karma	0,7 ± 1,8 0 (0-10)	0,4 ± 1,3 0 (0-6)	1 ± 1,8 0 (0-7)	0,8 ± 2,3 0 (0-10)	**3,29	2	0,193

x̄: Aritmetik ortalama, Md: Ortanca (medyan), SS: Standart sapma, m-M: Minimum-Maksimum, *Ki-kare Testi (χ2), ** Kruskal-Wallis Testi (χ2).

Katılımcıların epizot özellikleri incelendiğinde geçirilen ilk epizodun türü yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Geçmişte geçirilen depresif epizot sayısı ortalaması sabahçı, ara tip ve akşamcı grupta sırası ile; 4,2 (±5,1); 6 (±7,4); 10,5 (±9,4) şeklindeydi ve akşamcı grupta, ara tip ve sabahçılara göre anlamlı olarak daha yüksekti (χ2=9,926; p=0,007). Geçirilen manik, hipomanik ve karma epizot sayıları kronotip grupları arasında anlamlı farklılık oluşturmadı. Epizotlar psikotik belirti veya agresyonun eşlik etmesi, mevsimsellik ve hızlı döngülülük açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Katılımcıların duygudurum epizotlarının özellikleri Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Geçmişte hastaneye yatış sayısı, hospitalizasyon süresi ve tedavi alma yaşı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Tedavide birden fazla DDD'yi (duygudurum düzenleyici) birlikte kullanma sayısı sabahçılarda 2 (%8), ara tipte 6 (%23,1), akşamcılarda 11 (%40,7) idi ve akşamcı grupta kombine DDD kullanma sıklığı sabahçılara göre anlamlı olarak daha yüksekti (χ2=16,520; p=0,017). Katılımcıların tedavide kullandıkları DDD'i Şekil 4.2'de pasta grafiği ile gösterilmiştir. Gruplar arasında AP (antipsikotik) kullanma durumu, oral-paranteral ya da ikisinin birlikte kullanılması durumu, kullanılan AP'nin klorpromazin eşdeğer dozu, AD (antidepresan) kullanma durumu veya kullanılan AD sınıfı, tedavi süresi ve tedavi uyumu açından anlamlı farklılık gözlenmedi. Katılımcıların tedavi ve hospitalizasyon ile ilgili özellikleri Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Katılımcıların tedavi ve hospitalizasyona ilişkin özellikleri (n=78)

	Tüm grup n=78 (%100)	Kronotipe göre gruplar: Sabahçı n=25 (%100)	Ara tip n=26 (%100)	Akşamcı n=27 (%100)	F/ χ2	df	*p*
DDD türü					*16,520	2	**0,017**
Kullanmıyor	8 (%10,3)	0 (%0)	4 (%15,4)	4 (%14,8)			
Li	28 (%35,9)	12 (%48)	9 (%34,6)	7 (%25,9)			
Va	22 (%28,2)	11 (%44)	6 (%23,1)	5 (%18,5)			
Lmt	1 (%1,3)	0 (%0)	1 (%3,9)	0 (%0)			
Kombine[2]	19 (%24,4)	2 (%8)	6 (%23,1)	11 (%40,7)			
AP kullanımı					*3,253	2	0,829
Kullanmıyor	10 (%12,8)	5 (%20)	3(%11,5)	2 (%7,4)			
Oral	57 (%73,1)	18 (%72)	19 (%73,1)	20 (%74,1)			
Depo	4 (%5,1)	1 (%4)	1 (%3,8)	2 (%7,4)			
Kombine[3]	7 (%9,1)	1 (%4)	3 (%11,5)	3 (%11,1)			
AD kullanımı					*4,304	2	0,901
Kullanmıyor	53 (%67,9)	18 (%72)	19 (%73,1)	16 (%59,3)			
SSRI	14 (%17,9)	4 (%16)	5 (%19,2)	5 (%18,5)			
SNRI	4 (%4,1)	1 (%4)	1 (%3,8)	2 (%7,4)			
Bupropion	5 (%6,1)	2 (%8)	1 (%3,8)	2 (%7,4)			
Diğer	2 (%2,6)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%7,4)			
Tedavi uyumu					*5,589	2	0,172
Düzenli	61 (%78,2)	20 (%80)	23 (%88,5)	18 (%66,5)			
Kısmen düzenli	14 (%17,9)	5 (%20)	3 (%11,5)	6 (%22,5)			
Düzensiz	3 (%3,8)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%11,3)			
	Tüm grup **x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**Sabahçı** **x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**Ara tip** **x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**Akşamcı** **x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**F/ χ2**	**df**	***p***
KPZ eşdeğer AP dozu[1]	210 ± 180 200 (0-800)	181 ± 156 200 (0-600)	248 ± 204 200 (0-800)	201 ± 188 200 (0-800)	**1,723	2	0,423
Tedavi alma yaşı	29,1 ± 10,4 27 (16-54)	33 ± 11,5 34 (18-51)	28,4 ± 10,5 26,5 (16-54)	26,7 ± 8,2 24,5 (16-42)	**4,637	2	0,98
Mevcut tedavi süresi (ay)	110 ± 101,7 84 (3-730)	80,3 ± 59,6 72 (6-240)	124,8±84,6 120 (6-360)	123,6 ± 140 96 (3-730)	**4,428	2	0,109
Önceki hastane yatışlarının sayısı	3 ± 3,7 2 (0-18)	3 ± 4,3 2 (0-18)	3 ± 3,1 2 (0-13)	3,1 ± 3,7 2 (0-15)	**0,284	2	0,868
Hastanede toplam yatış süresi (gün)	58,9 ± 69,9 37(0-375)	64 ± 83,6 30 (0-375)	64,5 ± 73,6 51,5(0-290)	50,6 ± 51,8 35 (0-200)	**0,372	2	0,830

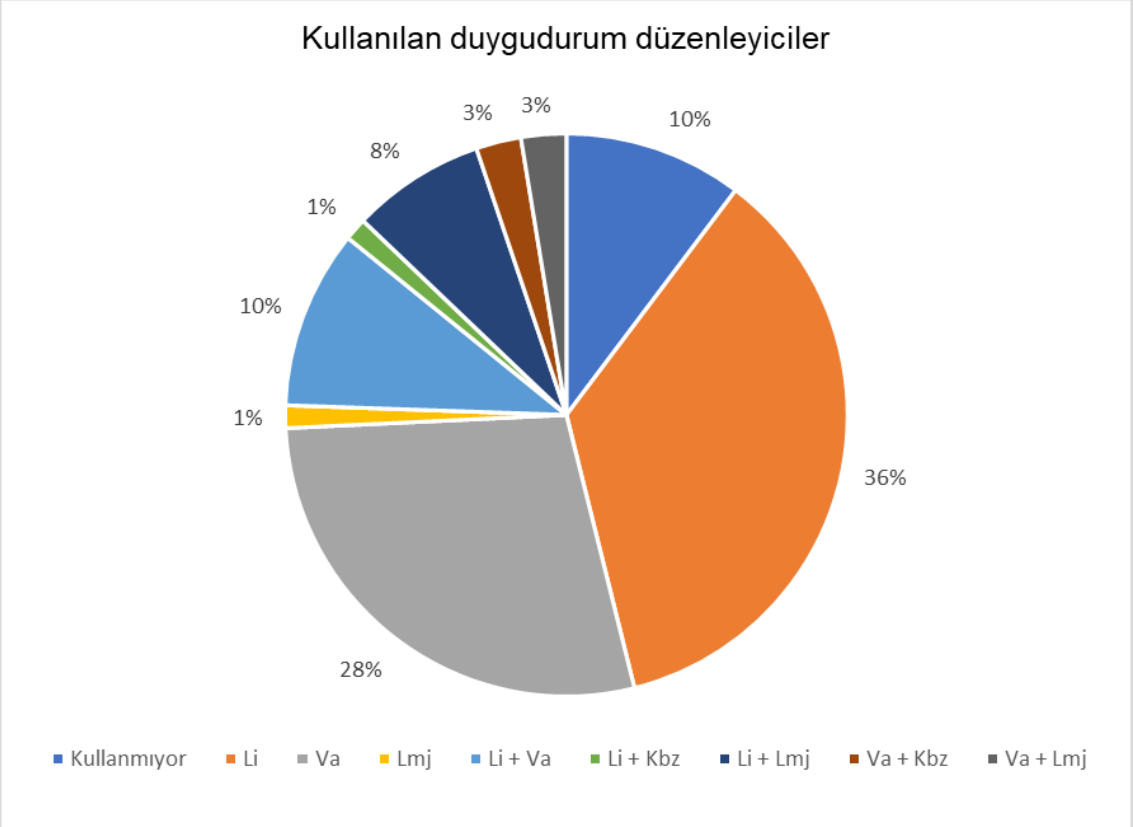
DDD: Duygudurum düzenleyici, AP: Antipsikotik, KPZ: Klorpromazin, AD: Antidepresan, SSRI: Seçici seratonin re-uptake (geri alım) inhibitörü, SNRI: Seçici seratonin ve noradrenalin re-uptake (geri alım) inhibitörü, Li: Lityum, Va: Valproat, Lmt: Lamotrijin, Kbz: Karbamezapin

[1]: 100 mg klorpromazine eşdeğer antipsikotik dozu

[2]: Lityum + valproat, lityum + karbamezapin, lityum + lamotrijin, valproat + karbamezapin, valproat + lamotrijin kombinasyonlarından biri.

[3]: Oral antipsikotik ve depo antipsikotik kombinasyonları

x̄: Aritmetik ortalama, Md: Ortanca (medyan), SS: Standart sapma, m-M: Minimum-Maksimum, *Ki-kare Testi ($\chi 2$), ** Kruskal-Wallis Testi ($\chi 2$).



Şekil 4.2. Katılımcıların tedavide kullandıkları duygudurum düzenleyicilerinin pasta grafiği ile gösterimi (Li: Lityum, Va: Valproat, Lmt: Lamotrijin, Kbz: Karbamezapin).

Antropometrik ölçümler, tansiyon ve komorbid tıbbi hastalıklarla ilgili veriler tüm grup ve kronotipe göre ayrılan alt gruplarda incelenmiş, Tablo 4.6'da özetlenmiştir. Gruplar arasında boy, kilo, bel çevresi, bel-boy oranı, VKİ (vücut kitle indeksi), VKİ'ne göre kategoriler, nabız ve komorbid tıbbi hastalıklar açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sabahçıların sistolik tansiyonu 118,60 ± 12,66; ara tiptekilerin 124,58 ± 13,43; akşamcıların 131,3 ± 14,49 olup; akşamcı grubun sistolik tansiyonu, sabahçılara göre daha yüksek ölçülmüştür ($\chi2=5,699$; $p=0,050$). Benzer şekilde diastolik tansiyon ölçümü de akşamcı grupta diğer gruplara göre yüksek saptanmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($\chi2=5,927$; $p=0,052$).

Tablo 4.6. Antropometrik ölçümler ve bazı tıbbi verilerin değerlendirilmesi (n=78)

	Tüm grup	Kronotipe göre gruplar					
		Sabahçı	**Ara tip**	**Akşamcı**	**F/ χ2**	**df**	***p***
	n=78 (%100)	**n=25 (%100)**	**n=26 (%100)**	**n=27 (%100)**			
VKİ'ne göre kategoriler					*1,626	4	0,814
Düşük veya normal kilolu	12 (%15,4)	4 (%16)	5 (%19,2)	3 (%11,1)			
Fazla kilolu	21 (%26,9)	8 (%32)	7 (%26,9)	6 (%22,2)			
Obez	45 (%57,7)	13 (%52)	14 (%53,8)	18 (%66,7)			
Komorbid tıbbi hastalıklar							
Yok	32 (% 41)						
HT	10 (% 12,8)	3 (%12)	3 (%11,5)	4 (%14,8)	*0,142	2	0,929
DM	9 (% 11,5)	4 (%16)	3 (%11,5)	2 (%7,4)	*0,951	2	0,622
KVH	4 (% 5,1)	1 (%4)	2 (%7,6)	1 (%3,7)	*0,018	2	0,991
Hipotiroidi	15 (%19,2)	5 (20)	5 (%19,2)	5 (18,5)	*0,571	2	0,778
	Tüm grup	**Sabahçı**	**Ara tip**	**Akşamcı**	**F/ χ2**	**df**	***p***
	x̄ ± SS **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**			
Boy (cm)	167,7 ± 8,1	166,4 ± 7,7	167 ± 8,2	169,8 ±8,3	**1,325	2	0,272
Kilo (kg)	85,3 ± 14	81,5 ± 13,1	87,2 ± 17	87,1 ± 11,1	**1,424	2	0,247
Bel çevresi (cm)	106,1 ± 14	103,3 ± 12,6	108,5 ± 18	106,4 ± 10,6	**0,875	2	0,453
Bel-Boy oranı	0,64 ± 0,1 0,63 (0,46-0,93)	0,62 ± 0,8 0,63 (0,47-0,75)	0,65± 0,13 0,64 (0,46-0,93)	0,63 ± 0,07 0,62 (0,49-0,79)	***0,762	2	0,683
VKİ (kg/m^2)	30,5 ± 5,5	29,4 ± 4,2	31,6 ± 7,5	30,3 ± 4,2	**1,032	2	0,415
Tansiyon (mmHg)							
Sistolik	125 ± 14,7 125 (100-180)	118,60± 12,66 117 (100-150)	124,58 ±13,43 125 (100-150)	131,3 ± 14,49 130 (110-180)	**5,699	2	**0,050**
Diastolik	80,5 ± 9,6 80 (60-100)	76,72 ± 7,47 79 (60-90)	80,85 ± 9,07 80 (67-100)	83,59 ± 10,78 85 (60-100)	***5,927	2	0,052
Nabız	78,9 ± 10,1	80,4 ± 9,1	75,3 ± 9,7	81 ± 10,8	**2,634	2	0,078

VKİ: Vücut kitle indeksi, x̄: Aritmetik ortalama, Md: Ortanca (medyan), SS: Standart sapma, m-M: Minimum-Maksimum
*Ki-kare Testi (χ2), **ANOVA veya Welch testi (F), *** Kruskal-Wallis Testi (χ2).

Katılımcıların ölçülen kan parametrelerinden AKŞ (açlık kan şekeri), HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol düzeylerinin ortalamaları; kronotip grupları arasında anlamlı farklılık oluşturmamıştır. Katılımcıların biyokimyasal parametreleri Tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Katılımcıların biyokimyasal parametreleri (n=78)

	Tüm grup **x̄ ± SS** **Md (m-M)**	Kronotipe göre gruplar					
		Sabahçı **x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**Ara tip** **x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**Akşamcı** **x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**F/ χ2**	**df**	***p***
AKŞ (mg/dL)	102,2 ± 26,4 95,7 (80-256,4)	102,9 ± 28 95,8 (80-231)	104,9 ± 33,9 95,2 (82-256,4)	98,9 ± 14,6 95,3 (81,5-143)	**0,42	2	0,811
HDL (mg/dL)	49,5 ± 11,7	50,7 ± 13,2	51,2 ± 11,7	45,9 ± 9,7	*1,955	2	0,149
LDL (mg/dL)	112,5 ± 41,5	113,7 ± 44,4	99,6 ± 40,9	107,8 ± 40,2	*0,275	2	0,760
Trigliserit (mg/dL)	167,6 ± 100,1 142,5 (48-653)	157,8 ± 85,3 142 (49-424)	146,2 ± 69,1 135 (57-336)	197,1 ± 130 168 (48-653)	**2,28	2	0,320
Total Kolesterol (mg/dL)	195,8 ± 52,2	197,9 ± 52,7	197,8 ± 50	197,7 ± 57,7	*0,039	2	0,962

AKŞ: Açlık kan şekeri, HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein, SS: Standart sapma, Md: Ortanca (medyan), m-M: Minimum-maksimum, *ANOVA Testi (F), **Kruskal-Wallis Testi (χ2).

Katılımcıların KVH riski ve MetS (metabolik sendrom) ile ilişkili verileri incelendiğinde tüm katılımcılar içinde MetS tanı kriterlerini karşılayanların sıklığı %42,3 (n=33), sabahçılarda %20 (n=5), ara tipte %42,3 (n=11), akşamcılarda %63 (n=17) olarak saptanmıştır. MetS sıklığı sırası ile en az sabahçı grupta, sonra ara tipte ve en fazla akşam grubunda gözlenmiştir; tüm grupların birbiriyle aralarındaki farklılık istatiksel olarak anlamlıdır (χ2=9,816, p=0,007). PAI,

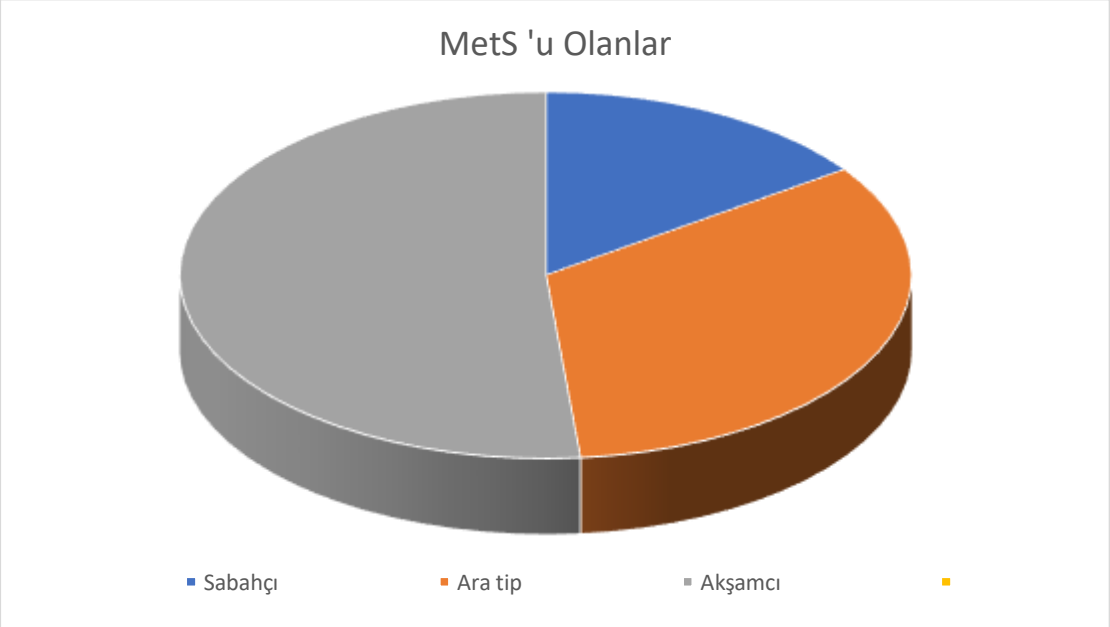
Catelli-1 ve 2 skorlarında, VAI'nde ve SCORE-2 tahmin algoritmasına göre hesaplanmış KVHrs'unda gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Katılımcıların metabolik ve kardiyovasküler riske ilişkin sayısal özellikleri Tablo 4.8'da gösterilmiştir. MetS'u olan olguların kronotip dağılımları Şekil 4.3'te pasta grafiği ile gösterilmiştir. Kronotip gruplarına göre katılımcıların KVH risk kategorileri Şekil 4.4'te çubuk grafik ile gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Katılımcıların metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskine ilişkin özellikleri (n=78)

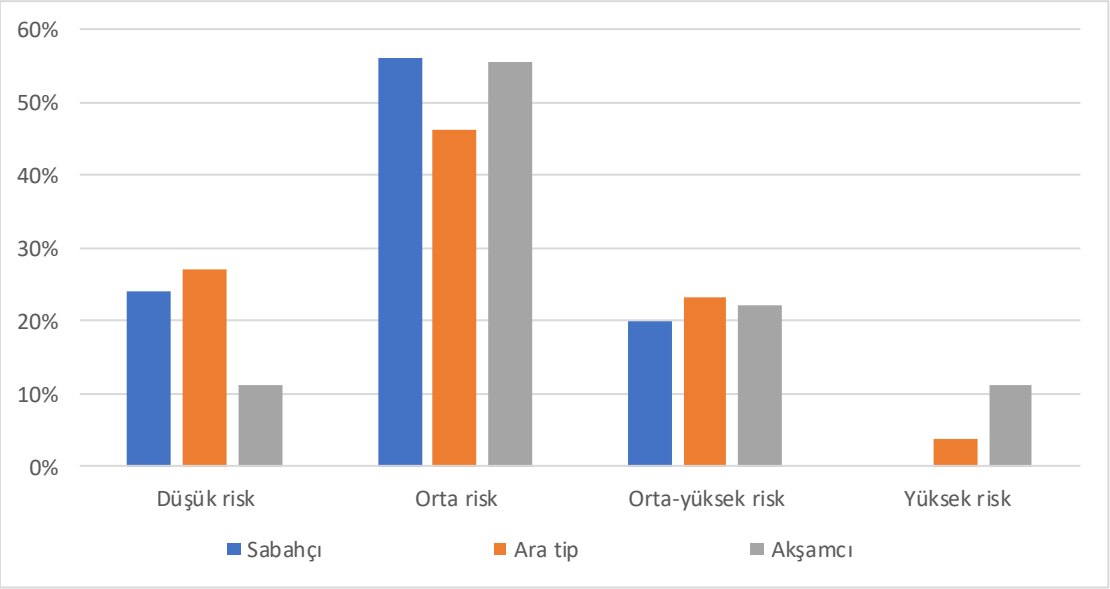
	Tüm grup	Kronotipe göre gruplar					
		Sabahçı	**Ara tip**	**Akşamcı**	**F/ χ2**	**df**	***p***
	n=78 (%100)	**n=25(%100)**	**n=26 (%100)**	**n=27 (%100)**			
MetS							
Yok	45 (%57,7)	20 (%80)	15 (%57,7)	10 (%37)	*9,816	2	**0,007**
Var	33 (%42,3)	5 (%20)	11 (%42,3)	17 (%63)			
KVHr kategorileri							
Düşük risk	16 (%20,5)	6 (%24)	7 (%26,9)	3 (%11,1)	*2,995	4	0,559
Orta risk	41 (%52,6)	14 (%56)	12 (%46,2)	15 (%55,6)			
Orta-yüksek veya Yüksek risk	21 (%26,9)	5 (%20)	7 (%26,9)	9 (%33,3)			
	Tüm grup	**Sabahçı**	**Ara tip**	**Akşamcı**	**F/ χ2**	**df**	***p***
	x̄ ± SS **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**	**x̄ ± SS** **Md (m-M)**			
PAI	0,48 ± 0,27	0,44 ± 0,27	0,42 ± 0,2	0,56 ± 0,32	**1,898	2	0,157
Castelli-I	4,09 ± 1,11	3,97 ± 1,2	3,95 ± 0,92	4,33 ± 1,2	**0,994	2	0,375
Castelli-II	2,35 ± 0,86	2,31 ± 1	2,33 ± 0,79	2,4 ± 0,81	**0,068	2	0,934
VAI	2,67 ± 1,71 2,18 (0,6-9,6)	2,52 ± 1,52 2,15(0,7-6,9)	2,29 ± 1,24 2,01 (1,1-5,6)	3,17 ± 2,15 2,67 (0,6-9,6)	***2,187	2	0,335
KVHrs[1]	3,74 ± 3,48 2,5 (0,3-16)	2,93 ± 2,48 2,1 (0,4-8,2)	3,73 ± 3,8 2,45 (0,3-16)	4,48 ± 3,89 3,6 (0,7-15,4)	***2,484	2	0,289

MetS: Metabolik Sendrom, PAI: Plazma aterojenik indeksi, VAI: Visseral Adipozite İndeksi, KVHr: Kardiyovasküler hastalık riski, KVHrs: Kardiyovasküler hastalık risk skoru, SCORE-2: Kardiyovasküler risk tahmini algoritması puanı

[1]: Tahmini kardiyovasküler hastalık risk skoru (SCORE-2). x̄: Aritmetik ortalama, Md: Ortanca (medyan), SS: Standart sapma, m-M: Minimum-Maksimum, *Ki-kare Testi (χ2), **ANOVA Testi (F), ***Kruskal-Wallis Testi (χ2).



Şekil.4.3. MetS'u olan katılımcıların kronotip dağılımlarının pasta dilimi grafiği ile gösterimi



Şekil.4.4. KVH risk kategorilerinin kronotip gruplarına göre dağılımını gösteren çubuk grafiği

Boy, kilo, bel çevresi ölçümleri, HDL referans aralıkları, VAI hesaplaması ve KVHrs hesaplanmasında cinsiyete bağlı olarak doğal farklılıklar bulunduğundan kadın ve erkekler bu ölçümler için ayrı olarak da incelenmiştir. Kronotip grupları arasında ne kadın katılımcılarda ne de erkeklerde bu değerler açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Katılımcıların bazı beslenme alışkanlıkları, YTT-40 (Yeme Tutum Testi-40) ve alt boyutlarının skorları ile yeme bozukluğuna yatkınlık durumlarının olup olmadığı; tüm grup ve kronotipe göre ayrılan gruplarda Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Buna göre yiyecekleri tercih ederken sabahçı grubun tamamı (%100, n=25), ara tiptekilerin %92,3 (n=24)'ü ve akşamcıların %70,4 (n=19)'u besinlerin doyurucu olmasına dikkat ettiklerini bildirmişlerdir. Bu tercihi sabahçılar akşamcılara göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda ifade etmişlerdir ($\chi 2=10,219$; $p=0,003$). Kronotip grupları arasında; ana ve ara öğün düzeni, tercih edilen yiyeceklerin diğer özellikleri (kolay hazırlanması, pişirme yönteminin sağlıklı olması, az yağlı olması, düşük kalorili olması, doyurucu olması, lezzetli olması, dengeli içeriğe sahip olması, vejetaryen/vegan/glutensiz olması, katkı maddesi içermemesi, ekonomik olması) açısından, YTT-40 toplam ve alt boyutlarının (şişmanlık kaygısı, diyet davranışı, sosyal stres, zayıflık obsesyonu) skorları, YTT-40 toplam skoruna göre yeme bozukluğuna yatkınlık olup olmaması yönlerinden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Katılımcıların bazı beslenme alışkanlıkları ile YTT-40 ve alt boyutlarına yönelik skorları Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Tablo 4.9. Katılımcıların bazı beslenme alışkanlıkları ile YTT-40 ve alt boyutlarına yönelik skorları (n=78)

		Kronotipe göre gruplar					
	Tüm grup	**Sabahçı**	**Ara tip**	**Akşamcı**	**F/ χ2**	**df**	***p***
	n=78 (%100)	**n=25 (%100)**	**n=26 (%100)**	**n=27 (%100)**			
Ana öğün alma durumu							
Düzenli	63 (%80,8)	22 (%88)	21(%80,8)	20(%74,1)	*1,621	2	0,445
Düzensiz	15 (%19,2)	3 (%12)	5 (%19,2)	7 (%25,9)			
Ara öğün alma durumu							
Düzenli	43 (%55,1)	16 (%64)	17 (65,4)	10 (%37)	*5,473	2	0,065
Düzensiz	35 (%44,9)	9 (%36)	9 (34,6)	17 (%63)			
Tercih edilen yiyeceklerin özellikleri							
Kolay hazırlanması	51 (%65,4)	19 (%76)	16(%61,5)	16(%59,3)	*1,862	2	0,394
Pişirme yönteminin sağlıklı olması	46 (%59)	18 (%72)	15(%57,7)	13(%48,1)	*3,079	2	0,215
Az yağlı olması	41 (%52,6)	17 (%68)	14(%53,8)	10 (%37)	*5,017	2	0,081
Düşük kalorili olması	33 (%42,3)	14 (%56)	10(%38,5)	9 (%33,3)	*2,969	2	0,227
Doyurucu olması	68 (%87,2)	25(%100)	24(%92,3)	19(%70,4)	*10,219	2	**0,003**
Lezzetli olması	72 (%92,3)	25(%100)	24(%92,3)	23(%85,2)	*3,813	2	0,157
Dengeli içeriğe sahip olması	58 (%74,4)	21 (%84)	19(%73,1)	18(%66,7)	*2,079	2	0,354
Vejetaryen/vegan/glutensiz olması	4 (%5,1)	2 (%8)	0 (%0)	2 (%7,4)	*3,357	2	0,459
Katkı maddesi içermemesi	48 (%61,5)	20 (%80)	14(%53,8)	14(%51,9)	*5,320	2	0,07
Ekonomik olması	55 (%70,5)	18 (%72)	18(%69,2)	19(%70,4)	*0,047	2	0,977
Yeme bozukluğuna yatkınlık (30≤YTT-40)					*0,654	2	0,713
Yok	62(%79,5)	19 (%76)	22 (84,6)	21(%77,8)			
Var	16 (%20,5)	6 (%24)	4 (15,4)	6 (%22,2)			
	Tüm grup	**Sabahçı**	**Ara tip**	**Akşamcı**	**F/ χ2**	**df**	***p***
	x̄ ± SS Md (m-M)	**x̄ ± SS Md (m-M)**	**x̄ ± SS Md (m-M)**	**x̄ ± SS Md (m-M)**			
YTT-40							
Şişmanlık kaygısı	3 ± 3,3 2 (0-12)	1,9 ± 2,8 0 (0-11)	2,5 ± 4,1 2,5 (0-12)	0,7 ± 1,4 3 (0-12)	**5,142	2	0,076
Diyet davranışı	2,1 ± 3,3 1 (0-18)	2,5 ± 4,1 1 (0-18)	2,2 ± 3,3 1 (0-10)	1,6 ± 2,4 0 (0-9)	**0,240	2	0,887

Sosyal stres	0,7 ± 1,5 0 (0-7)	0,7 ± 1,4 0 (0-5)	0,8 ± 1,6 0 (0-6)	0,7 ± 1,6 0 (0-7)	**0,032	2	0,984
Zayıflık obsesyonu	0,9 ± 1,5 0 (0-7)	1 ± 1,5 0 (0-5)	0,9 ± 1,3 0 (0-4)	0,9 ± 1,6 0 (0-7)	**0,284	2	0,868
Toplam	18,8± 10,6 15,5(2-46)	18,3±11,6 14 (5-43)	18,1 ± 9,7 14 (3-39)	19,9±10,9 19 (2-46)	**0,614	2	0,736

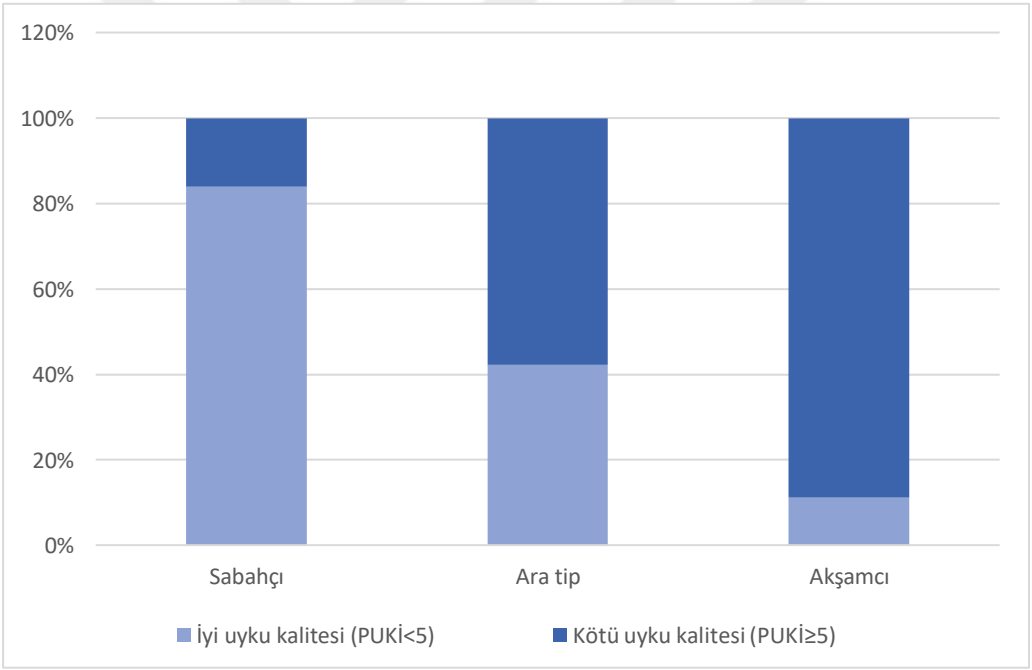
YTT-40: Yeme Tutum Testi-40, x̄: Aritmetik ortalama, Md: Ortanca (medyan), SS: Standart sapma, m-M: Minimum-Maksimum, *ANOVA Testi (F), **Kruskal-Wallis Testi (χ2).

Depresif belirtilerinin göstergesi olarak HAMD ölçeği puanlarının ortalama değerleri sabahçı, ara tip ve akşamcı grupta sırası ile 0,4 ± 1; 1,3 ± 1,7; 1,9 ± 2,1 şeklindeydi ve akşamcı grubun eşik altı depresyon puanı sabahçılara göre anlamlı olarak daha yüksekti (χ2=7,095; p=0,029). YMDÖ skorlarında gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gözlenmedi.

KİDÖ toplam puanı sabahçılarda 23,1 ± 14; ara tipte 30,9 ± 13,2; akşamcılarda 34,8 ± 14 olup, daha düşük işlevsellik göstergesi olarak akşamcılarda sabahçılara göre anlamlı olarak daha yüksekti (χ2=8,343; p=0,015). Benzer şekilde KİDÖ alt boyutlarından özerlik, bilişsel işlevsellik ve kişilerarası ilişkiler alanlarında akşamcıların skorları sabahçı katılımcılara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p değerleri sırası ile: 0,002; 0,016; 0,026). Diğer KİDÖ alt boyutlarında (mesleki işlevsellik, mali konular, boş zaman etkinlikleri) gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. SAA anketi kesme puanlarına göre kronotip gruplarına ayrılan katılımcıların SAA puan ortalamaları da anlamlı farklılık göstermekteydi. SAA puan ortalaması sabahçıların 62,4 ± 3,9; ara tiplerin 52,5 ± 3,9; akşamcıların 37,8 ± 4,3 şeklindeydi (χ2=245,015; p<0,001).

Sabahçıların (%84, n=21) ara tip ve akşamcılara göre, ara tiplerin (%42,3, n=11) de akşamcılara göre iyi uyku kalitesine sahip olma sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı (χ2=27,983; p<0,001). Akşamcıların büyük çoğunluğu kötü uyku kalitesine sahipti (%88,9, n=24). PUKİ toplam skoru sabahçıların 3,2 ± 1,8; ara tiplerin 5,5 ± 3,4; akşamcıların 8,2 ± 3,7 şeklindeydi ve sabahçılardan

akşamcılara doğru PUKİ toplam skorunda anlamlı artış gözlendi (daha yüksek puanlar daha kötü uyku kalitesine işret etmektedir) ($\chi 2=21,328$; $p<0,001$). PUKİ alt ölçeklerinden sırası ile öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku ilacı ve gündüz uyku işlev bozukluğu alt boyutlarında akşamcı katılımcıların skorları, sabahçı gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (daha kötü uyku kalitesine işaret etmekteydi) (p değerleri sırası ile: 0,016;<0,001; 0,002; 0,004). PUKİ'nin diğer alt boyutları olan uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği ve uyku bozukluğu skorlarında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Katılımcıların HAMD, YMDÖ, SAA skorları ile PUKİ toplam ve alt ölçeklerinin puanları tablo 4.10'da gösterilmiştir. Kronotip gruplarına göre uyku kalitesi dağılımı Şekil 4.5'te çubuk grafiği ile gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Kronotip gruplarına göre uyku kalitesinin iyi (PUKİ<5) veya kötü (PUKİ≥5) olarak dağılımının çubuk grafiği ile gösterimi

Tablo 4.10. HAMD, YMDÖ, SAA, PUKİ ve alt boyutlarının kronotip gruplarına göre karşılaştırılması (n=78)

	Tüm grup x̄ ± SS Md (m-M)	Kronotipe göre gruplar Sabahçı x̄ ± SS Md (m-M)	Ara tip x̄ ± SS Md (m-M)	Akşamcı x̄ ± SS Md (m-M)	F/ χ2	df	*p*
HAMD	1,2 ± 1,8 0 (0-5)	0,4 ± 1 0 (0-3)	1,3 ± 1,7 0 (0-5)	1,9 ± 2,1 0 (0-5)	**7,095	2	**0,029**
YMDÖ	0,6 ± 1,5 0 (0-6)	0,6 ± 1,4 0 (0-4)	0,5 ± 1,4 0 (0-6)	0,7 ± 1,8 0 (0-6)	**0,007	2	0,966
KİDÖ							
Özerlik	2,4±2,3 2 (0-10)	1,2 ± 1,9 0 (0-6)	2,5 ± 2,4 2 (0-9)	3,3 ± 2,3 3 (0-10)	**12,216	2	**0,002**
Mesleki işlevsellik	7,7 ± 4,9 8 (0-15)	6,8 ± 5,3 7 (0-15)	8,2 ± 4,7 8,5 (0-15)	8,2 ± 4,8 9 (0-15)	**1,134	2	0,567
Bilişsel işlevsellik	6,3 ± 4,2 6,5 (0-15)	4,4 ± 4,2 5 (0-15)	6,7 ± 3,9 7 (0-12)	7,8 ± 4 8 (0-15)	**8,269	2	**0,016**
Mali konular	1,5 ± 2 0 (0-6)	1,1 ± 1,9 0 (0-6)	1,4 ± 1,9 0 (0-6)	1,9 ± 2 1 (0-6)	**2,997	2	0,224
Kişilerarası ilişkiler	8 ± 4,7 8,5 (0-18)	6,1 ± 4,1 6 (0-14)	8,7 ± 4,8 9,5 (0-18)	9,2 ± 4,7 11 (0-16)	***7,305	2	**0,026**
Boş zaman etkinlikleri	4 ± 1,9 4 (0-6)	3,7 ± 2,1 4 (0-6)	3,8 ± 1,9 4 (0-6)	4,6 ± 1,8 5 (0-6)	**4,194	2	0,123
Toplam	29,8 ± 14,4 31,5 (0-60)	23,1 ± 14 28 (0-48)	30,9 ± 13,2 32,5 (6-60)	34,8 ± 14 34 (4-57)	***8,343	2	**0,015**
SAA puanı	50,6 ± 11 52,5 (24-73)	62,4 ± 3,9 61 (59-73)	52,5 ± 3,9 53 (46-58)	37,8 ± 4,3 39 (24-41)	***245,015	2	**<0,001**
PUKİ puanı							
Öznel uyku kalitesi	1 ± 0,8 1 (0-3)	0,7 ± 0,4 1 (0-3)	0,9 ± 0,7 1 (0-3)	1,3 ± 0,7 1 (0-2)	***4,353	2	**0,016**
Uyku latansı	1,1 ± 0,9 1 (0-3)	0,6 ± 0,6 1 (0-2)	0,9 ± 0,9 1 (0-3)	1,6 ± 1 2 (0-3)	***10,296	2	**<0,001**
Uyku süresi	0,3 ± 0,7 0 (0-3)	0,2 ± 0,4 0 (0-1)	0,1 ± 0,7 0 (0-3)	0,3 ± 0,8 0 (0-3)	**0,142	2	0,931

Alışılmış uyku etkinliği	0,4 ± 0,8 0 (0-3)	0,2 ± 0,7 0 (0-3)	0,4 ± 0,9 0 (0-3)	0,5 ± 0,9 0 (0-3)	**1,667	2	0,434
Uyku bozukluğu	1,1 ± 0,7 1 (0-3)	0,9 ± 0,6 1 (0-2)	1,1 ± 0,7 1 (0-2)	1,1 ± 0,9 1 (0-3)	**1,188	2	0,552
Uyku ilacı	1 ± 1,3 0 (0-3)	0,3 ± 0,8 0 (0-3)	0,9 ± 1,3 0 (0-3)	1,6 ± 1,5 3 (0-3)	**12,294	2	**0,002**
Gündüz uyku işlev bozukluğu	0,9 ± 1,1 0,5 (0-3)	0,4 ± 0,7 0 (0-2)	0,9 ± 1 1 (0-3)	1,4 ± 1,3 1 (0-3)	**11,092	2	**0,004**
Toplam	5,7 ± 3,7 5 (2-46)	3,2 ± 1,8 3 (5-43)	5,5 ± 3,4 5 (3-39)	8,2 ± 3,7 8 (2-46)	***21,328	2	**<0,001**
	Tüm grup **n=78 (%100)**	**Sabahçı** **n=25(%100)**	**Ara tip** **n=26 (%100)**	**Akşamcı** **n=27 (%100)**	**F/ χ2**	**df**	***p***
Uyku kalitesi İyi (PUKİ<5) Kötü (PUKİ≥5)	 35 (%44,9) 43 (%55,1)	 21 (%84) 4 (%16)	 11 (%42,3) 15 (%57,7)	 3 (%11,1) 24 (%88,9)	 *27,983	 2	 **<0,001**

HAMD: Hamilton Depresyon Ölçeği, YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği, KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, SAA: Sabahçılık-Akşamcılık Anketi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, YTT-40: Yeme Tutum Testi-40

x̄: Aritmetik ortalama, Md: Ortanca (medyan), SS: Standart sapma, m-M: Minimum-Maksimum, *Ki-kare Testi (χ2), **Kruskal-Wallis Testi, ***ANOVA veya Welch testi (F).

Çalışmanın analizleri üç kronotip grubunda ayı ayrı incelendikten sonra, tüm katılımcılar akşamcılar ve akşamcılar dışındakiler şeklinde iki kategoriye ayrılmış ve değişkenlerin dağılımı yeniden incelenmiştir. Buna göre akşamcılar tüm grubun %34,6'sını (n=27), akşamcı olmayanlar %65,4'ünü (n=51) oluşturmaktaydı. Erkeklerin % 46,2'si (n=18), kadınların %23,1'i (n=9) akşamcıydı ve erkeklerin akşamcı olma sıklığı kadınlara göre anlamlı düzeyde yüksekti (χ2=4,588; p=0,032). Akşamcıların medeni durumunun bekar olma sıklığı (n=16; %59,3), akşamcı dışı gruptan (n=15; %29,4) anlamlı olarak daha fazlaydı. Boşanmış veya dul olma sıklığı ise akşamcı dışı grupta (n=11; %21,6) akşamcılara (n=1; %3,7) göre anlamlı olarak yüksekti (χ2=8,184; p=0,017). Sigara kullananların sıklığı akşamcı grupta %59,3 (n=16), akşamcı dışı grupta

ise %33,3 (n=17) idi ve akşamcılarda anlamlı olarak daha yüksekti ($\chi2$=4,862; p=0,027).

Akşamcı dışı grubun %96,1'i (n=49) BB Tip-1, %3,9'u (n=2) BB Tip-2 tanısına sahipti. Akşamcıların ise %74,1'i (n=20) BB Tip-1, %25,9'u (n=7) BB Tip-2 tanısına sahipti. BB Tip-2 tanısına sahip olma sıklığı akşamcılarda anlamlı olarak daha yüksekti ($\chi2$=8,374; p=0,004). Geçirilen depresif epizot sayısı ortalaması akşamcı dışı grupta 5,1 ± 6,4; akşamcılarda ise 10,3 ± 9,2 olup, akşamcılarda anlamlı olarak yükseklik mevcuttu (Z=-2,927,5; p=0,003).

Duygudurum epizotları sırasında agresyon davranışı gösterme sıklığı akşamcılarda (n=17; %63), akşamcı dışı gruba göre (n=18; %35,3) anlamlı olarak daha yüksekti ($\chi2$=5,464; p=0,019). Akşamcı dışı grubun %29,4'ü (n=15), akşamcı grubun %59,3'ü (n=16) geçmişte en az bir kez suisid girişiminde bulunmuş olup akşamcı dışı grubun suisid girişimi ortalaması 0,65 ± 1,7, akşamcıların 1,52 ± 2,9 olarak saptanmıştır. Hem suisid girişimi varlığı sıklığı ($\chi2$=6,567; p= 0,010), hem de suisid girişimi sayısı ortalaması (Z=-2,714; p=0,007) akşamcı grupta, akşamcı dışı gruba göre anlamlı olarak yüksek olarak gözlenmiştir.

Tedavi uyumsuzluğu sıklığı akşamcı grupta (n=3; %11,1), akşamcı dışı gruba göre (n=0) anlamlı olarak daha yüksekti ($\chi2$=6,077; p=0,039). Akşamcı dışı grup %70,6 sıklıkta (n=36) epizotlar arasında belirtilerde tam düzelme tariflerken, akşamcılar %44,4 sıklıkta (n=12) tam düzeltme tarif etmişlerdir. Hiçbir akşamcı dışı katılımcı epizotlar arasında kötü işlevsellik bildirmemişken, akşamcıların %11,1'i (n=3) epizotlar arasında kötü işlevsellik bildirmiştir. Epizotlar arası işlevsellikte bildirilen farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi2$=8,820; p=0,013).

Akşamcı dışı grubun sistolik tansiyon ortalaması 121,7 ± 13,3 mmHg; diastolik tansiyon ortalaması 78,8 ± 8,5 mmHg olarak saptanmıştır. Akşamcı grubun ise sistolik tansiyon ortalaması 131,3 ± 14,5 mmHg; diastolik tansiyon ortalaması 83,6 ± 10,8 mmHg olarak saptanmıştır. Hem sistolik (Z=-2,830; p=0,005) hem diastolik (Z=-2,037; p=0,042) tansiyon ortalamasında akşamcı grupta, akşamcı dışı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gözlenmiştir. Akşamcı dışı grubu HDL ortalaması 53,6 ± 12,3 mg/dL; akşamcı

grubunki ise 45,9 ± 9,7 mg/dL olarak saptanmış olup, akşamcı gruptaki HDL düşüklüğünün istatistiksel anlamlılık sınırında olduğu anlaşılmıştır (t=1,989; p=0,050). MetS akşamcı dışı gruptakilerin 16'sında (%31,4), akşamcıların ise 17'sinde (%63) mevcuttu ve akşamcılardaki sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti (χ2=7,218; p=0,007).

Düzenli ara öğün alma alışkanlığı akşamcı dışı grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (χ2=5,464; p=0,019). Yiyecekleri tercih ederken az yağlı olmasına dikkat etme sıklığı akşamcı dışı grupta, akşamcılara göre anlamlı olarak yüksekti (χ2=3,993; p=0,046). Yiyecekleri tercih ederken doyurucu olmasına dikkat etme sıklığı akşamcı dışı grupta, akşamcılara göre anlamlı olarak daha yüksekti (χ2=10,439; p=0,001).

Akşamcı grubun HAMD ölçeği skoru ortalaması (1,9 ± 2,1), akşamcı olmayanlara göre (0,9 ± 1,5) anlamlı olarak daha yüksekti (Z=-2,014; p=0,044). KİDÖ toplam puanı ortalaması akşamcı dışı grupta 44,9 ± 14, akşamcı grupta ise 37,2 ± 14 olarak saptanmıştır ve akşamcı dışı grubun yüksek ortalaması istatistiksel olarak anlamlıdır (Z=-2,291; p=0,022). Benzer şekilde KİDÖ alt boyutlarında özerklik, bilişsel işlevsellik ve boş zaman etkinlikleri alt boyutları puan ortalamalarında da akşamcı dışı grupta anlamlı yükseklik saptanmıştır.

PUKİ toplam puanı ortalaması akşamcı dışı grubun 4,4 ± 3, akşamcı grubun ise 8,2 ± 3,7 olup akşamcıların puan ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Z=-4,490; p<0,001). Benzer şekilde PUKİ alt ölçeklerinden öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku ilacı ve gündüz uyku işlev bozukluğu puanları ortalaması da akşamcı grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. PUKİ kesme puanına göre akşamcı dışı grupta olanların 32'sinin(%62,7) uyku kalitesi iyi,19'unun(%37,3) uyku kalitesi kötüdür. Akşamcı gruptakilerin ise 3'ünün (%11,1) uyku kalitesi iyi, 24'ünün (%88,9)uyku kalitesi kötüdür. Akşamcı gruptakilerin kötü uyku kalitesine sahip olma sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (χ2=19,027; p<0,001).

Akşamcı dışı ve akşamcı grup arasında anlamlı farklılık ortaya çıkaran değişkenler Tablo.4.11'de gösterilmiştir.

Tablo.4.11. Akşamcı ve akşamcı dışı grubun verilerinin dağılımı (n=78)

	Kronotipe göre gruplar				
	Akşamcı dışı n=51 (%100)	**Akşamcı n=27 (%100)**	**x^2/t/Z**	**df**	***p***
Cinsiyet			*4,588	1	**0,032**
Kadın	30 (%58,8)	9 (%33,3)			
Erkek	21 (%41,2)	18 (%67,7)			
Medeni durum			*8,184	2	**0,017**
Bekar	15 (%29,4)	16 (%59,3)			
Evli	25(% 49)	10 (%37)			
Boşanmış veya dul	11 (%21,6)	1 (%3,7)			
Sigara kullanımı			*4,862	1	**0,027**
Yok	34 (%66,7)	11 (%40,7)			
Var	17 (%33,3)	16 (%59,3)			
Bipolar türü			*8,374	1	**0,004**
Bipolar 1	49 (%96,1)	20 (%74,1)			
Bipolar 2	2 (%3,9)	7 (%25,9)			
Epizotlarda agresyon			*5,464	1	**0,019**
Yok	33 (%64,7)	10 (%37)			
Var	18 (%35,3)	17 (%63)			
Suisid girişimi varlığı	15 (%29,4)	16 (%59,3)	*6,567		**0,010**
Tedavi uyumu			*6,077	2	**0,039**
Düzenli	43 (%84,3)	18 (%66,7)			
Kısmen düzenli	8 (%15,7)	6 (%22,2)			
Düzensiz	0 (%0)	3 (%11,1)			
Epizotlar arası klinik seyir			*8,820	2	**0,013**
Tam düzelme	36 (%70,6)	12 (%44,4)			
Kısmi düzelme	15 (%29,4)	12 (%44,4)			
Kötü işlevsellik	0 (%0)	3 (%11,1)			
MetS varlığı			*7,218	1	**0,007**
Yok	35 (%68,6)	10 (%37)			
Var	16 (%31,4)	17 (%63)			
Ara öğün alma durumu			*5,464	1	**0,019**
Düzenli	33 (%64,7)	10 (%37)			
Düzensiz	18 (%35,3)	17 (%63)			
Yiyeceklerin az yağlı olmasını tercih etme durumu			*3,993	1	**0,046**
Evet	31 (%60,8)	10 (%37)			
Hayır	20 (%39,2)	17 (%63)			
Yiyeceklerin doyurucu olmasını tercih etme durumu			*10,439	1	**0,001**
Evet	49 (%96,1)	19 (%70,4)			
Hayır	2 (%3,9)	8 (%29,6)			
Uyku kalitesi			*19,027	1	**<0,001**
İyi (PUKİ<5)	32 (%62,7)	3 (%11,1)			
Kötü (PUKİ≥5)	19 (%37,3)	24 (%88,9)			

	Akşamcı dışı (x̄ ± SS) Md (m-M)	**Akşamcı (x̄ ± SS) Md (m-M)**	**x^2/t/Z**	**df**	***p***
Depresif atak sayısı	5,1 ± 6,4 4 (0,-35)	10,3 ± 9,2 6 (1-30)	***-2,927		**0,003**
Suisid girişimi sayısı	0,65 ± 1,7 0 (0-10)	1,52 ± 2,9 1 (0-15)	***-2,714		**0,007**
Tansiyon (mmHg)					
Sistolik	121,7 ± 13,3 120 (100-150)	131,3 ± 14,5 130 (110-180)	***-2,830		**0,005**
Diastolik	78,8 ± 8,5 80 (60-100)	83,6 ± 10,8 85 (60-100)	***-2,037		**0,042**
HDL (mg/dL)	53,6 ± 12,3	45,9 ± 9,7	**1,989	76	**0,050**
HAMD	0,9 ± 1,5 0 (0-5)	1,9 ± 2,1 0 (0-5)	***-2,014		**0,044**
KİDÖ					
Özerlik	1,9 ± 2,2 1 (0-9)	3,3 ± 2,3 0 (0-10)	***-2,787		**0,005**
Bilişsel işlevsellik	5,6 ± 4,2 6 (0-15)	7,8 ± 4 8 (0-15)	***-2,068		**0,039**
Boş zaman etkinlikleri	3,7 ± 2 4 (0-6)	4,6 ± 1,8 5 (0-6)	***-2,038		**0,042**
Toplam	27,1 ± 14 28 (0-60)	34,8 ± 14 34 (4-57)	***-2,291		**0,022**
PUKİ puan					
Öznel uyku kalitesi	0,8 ± 0,7 1 (0-3)	1,3 ± 0,7 1 (0-2)	***-2,932		**0,003**
Uyku latansı	0,8 ± 0,7 1 (0-3)	1,6 ± 1 2 (0-3)	***-3,766		**<0,001**
Uyku ilacı	0,6 ± 1,1 0 (0-3)	1,6 ± 1,5 3 (0-3)	***-3,056		**0,002**
Gündüz uyku işlev bozukluğu	0,7 ± 0,9 0 (0-3)	1,4 ± 1,3 1 (0-3)	***-2,038		**0,005**
Toplam	4,4 ± 3 4 (0-17)	8,2 ± 3,7 8 (1-15)	***-4,490		**<0,001**

AD: Akşamcı dışı, A: Akşamcı, HAMD: Hamilton Depresyon Ölçeği, KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

x̄: Aritmetik ortalama, Md: Ortanca (medyan), SS: Standart sapma, m-M: Minimum-Maksimum, *Ki-kare testi (χ2), **Students' t testi (t), ***Mann Whitney U testi (Z).

Katılımcıların SAA puanı ile; PUKİ toplam ve alt ölçeklerinin puanı, YTT-40 toplam ve alt ölçeklerinin puanı arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan Spearman korelasyon testi sonucuna göre SAA puanı ile PUKİ toplam puanı arasında güçlü negatif korelasyon gözlenmiştir (r=-,614; p<0,001). SAA puanı ile uyku latansı (r=-,483**; p<0,001) ve gündüz işlev bozukluğu (r=-,403**; p<0,001) puanları arasında da orta şiddette negatif korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca öznel uyku kalitesi, uyku ilacı kullanımı ile YTT alt ölçeklerinden şişmanlık kaygısı ile de zayıf ve negatif yönde korelasyon gözlenmiştir. SAA puanı ile PUKİ ve YTT-40 ve alt boyutlarının ilişkisi Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Katılımcıların SAA puanı ile BB başlangıç yaşı arasında zayıf pozitif korelasyon, suisid girişimi ve depresif atak sayısı ile de zayıf negatif korelasyon gözlenmiştir. SAA puanı ile söz konusu klinik özellikler arasındaki ilişki Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.12. SAA puanı ile PUKİ, YTT-40 ve alt boyutlarının ilişkisinin incelenmesi

		PUKİ toplam puanı	Öznel uyku kalitesi	Uyku latansı	Uyku süresi	Alışılmış uyku etkinliği	Uyku bozukluğu	Uyku ilacı kullanımı	Gündüz işlev bozukluğu	YTT Toplam	Şişmanlık kaygısı	Diyet davranışı	Sosyal stres	Zayıflık obsesyonu
SAA puanı	r	**-0,614****	**-0,388****	**-0,483****	-0,066	-0,181	-0,138	**-0,378****	**-0,403****	-0,091	**-0,251***	0,041	0,036	0,003
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,563	0,112	0,229	0,001	<0,001	0,430	0,027	0,721	0,756	0,982

SAA: Sabahçılık-akşamcılık anketi, PUKİ: Pittsburg uyku kalitesi indeksi, YTT: Yeme tutum testi-40
r: İlişki katsayısı (Spearman testi kullanılmıştır), *p <0,05 ** p <0,01.

Tablo 4.13. SAA puanı ile bazı klinik özelliklerin incelenmesi

		BB başlangıç yaşı	Suisid girişimi sayısı	Depresif atak sayısı
SAA puanı	r	**0,273***	**-0,336****	**-0,314****
	p	0,016	0,003	,005

SAA: Sabahçılık-akşamcılık anketi, r: İlişki katsayısı (Spearman testi kullanılmıştır), *p <0,05 ** p <0,01

Yaş ve cinsiyet değişkenleri kontrol altına alınarak yapılan Spearman korelasyon analizlerinde (Tablo 4.14), SAA puanı ile sistolik tansiyon, diastolik tansiyon ve KVHrs arasında zayıf negatif korelasyon saptanmıştır. Öznel uyku kalitesi puanı ile diastolik tansiyon arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır. Gündüz işlev bozukluğu puanı ile KVHrs'u arasında zayıf şiddette pozitif korelasyon saptanmıştır. YTT-40'ın alt ölçeklerinden şişmanlık kaygısı ile diastolik tansiyon arasında zayıf pozitif, sosyal stres puanı ile VKİ, PAI ve VAI arasında zayıf negatif korelasyon gözlenmiştir. BB başlangıç yaşı ile sistolik tansiyon arasında zayıf negatif korelasyon saptanmıştır. Manik atak sayısı ile diastolik tansiyon arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır. Depresif atak sayısı ile KVHrs'u arasında zayıf pozitif korelasyon gözlenmiştir. Suisid girişimi sayısı ile Castelli-1 ve Castelli-2 skorlarında zayıf negatif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4.14. Yaş ve cinsiyet değişkenleri kontrol edildiğinde SAA puanı, PUKİ total ve alt ölçeklerin puanı ile bazı klinik özelliklerin, metabolik ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi

Kontrol edilenler			Ta (Si)	Ta (Dia)	VKİ	PAI	Castelli-1	Castelli-2	VAI	KVHrs
Yaş ve Cinsiyet	SAA puanı	r	**-0,355**	**-0,257**	-0,113	-0,103	-0,102	-0,012	-0,135	**-0,274**
		p	0,002	0,025	0,330	0,376	0,381	0,917	0,245	0,017
	PUKİ toplam puanı	r	0,090	0,146	0,017	0,034	0,071	0,037	0,025	0,208
		p	0,439	0,209	0,886	0,771	0,545	0,753	0,827	0,071
	Öznel uyku kalitesi	r	0,163	**0,233**	0,116	0,052	0,021	-0,020	0,032	0,062
		p	0,160	0,043	0,318	0,657	0,855	0,864	0,783	0,593
	Uyku latansı	r	0,066	0,174	0,112	-0,015	-0,083	-0,090	-0,059	-0,007
		p	0,573	0,133	0,337	0,895	0,479	0,440	0,610	0,955
	Uyku süresi	r	-0,035	-0,188	-0,190	0,013	0,032	-0,048	0,089	0,044
		p	0,762	0,104	0,100	0,914	0,786	0,680	0,443	0,706
	Alışılmış uyku etkinliği	r	0,144	0,028	0,027	-0,048	-0,002	0,021	-0,065	0,214
		p	0,215	0,812	0,815	0,681	0,987	0,858	0,580	0,063
	Uyku bozukluğu	r	0,109	0,169	-0,053	0,006	0,023	0,042	-0,043	0,080
		p	0,351	0,144	0,652	0,959	0,844	0,716	0,712	0,492
	Uyku ilacı	r	-0,107	-0,035	0,010	0,044	0,032	-0,026	0,065	0,125
		p	0,357	0,765	0,929	0,707	0,784	0,820	0,576	0,283
	Gündüz işlev bozukluğu	r	0,120	0,155	0,000	0,044	0,126	0,115	0,042	**0,233**
		p	0,303	0,181	0,998	0,706	0,280	0,320	0,720	0,043
	YTT toplam puan	r	-0,008	-0,060	-0,147	-0,148	0,002	0,022	-0,066	-0,010
		p	0,944	0,609	0,204	0,202	0,986	0,848	0,573	0,931
	Şişmanlık kaygısı	r	0,182	**0,233**	0,159	0,056	0,124	0,059	0,108	0,138
		p	0,115	0,043	0,170	0,631	0,286	0,610	0,354	0,234
	Diyet Davranışı	r	-0,021	-0,147	-0,153	0,057	0,103	0,052	0,060	0,016
		p	0,854	0,204	0,188	0,625	0,377	0,654	0,606	0,890
	Sosyal stres	r	-0,162	-0,161	**-0,289**	**-0,348**	-0,207	-0,138	**-0,238**	-0,113
		p	0,162	0,164	0,011	0,002	0,073	0,235	0,038	0,329
	Zayıflık Obsesyonu	r	-0,050	-0,161	-0,155	-0,072	0,036	0,055	-0,067	0,122
		p	0,670	0,165	0,180	0,537	0,755	0,639	0,568	0,293
	BB başlangıç yaşı	r	**-0,283**	-0,138	-0,019	-0,085	0,008	-0,004	-0,073	-0,095
		p	0,013	0,235	0,874	0,467	0,949	0,976	0,529	0,413
	Manik atak sayısı	r	0,083	**0,229**	0,052	-0,120	-0,102	-0,035	-0,095	-0,055
		p	0,478	0,046	0,657	0,302	0,379	0,762	0,417	0,638
	Depresif atak sayısı	r	0,143	0,114	0,107	0,139	0,132	0,076	0,151	**0,265**
		p	0,217	0,328	0,359	0,230	0,256	0,514	0,193	0,021
	Suisid girişimi sayısı	r	0,091	0,199	-0,004	-0,199	**-0,273**	**-0,278**	-0,134	-0,109
		p	0,437	0,084	0,974	0,084	0,017	0,015	0,249	0,351

SAA: Sabahçılık-Akşamcılık Anketi, PUKİ: Pittsburg uyku kalitesi indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi, Ta (Si): Sistolik tansiyon, Ta (Dia): Diastolik tansiyon, KVHrs: Kardiyovasküler risk skoru (SCORE-2 kullanılarak hesaplanan), PAI: Plazma aterojenik indeksi, Castelli-1: Castelli indeksi-1, Castelli-2: Castelli indeksi-2, VAI: Visseral adipozite indeksi, r: İlişki katsayısı (Spearman testi kullanılmıştır).

KVHrs'u hesaplanırken dikkate alınan değerlerden biri de yaştır, dolayısı ile yaş ile KVHrs anlamlı düzeyde ilişkilidir, yapılan ANCOVA analizinde de yaşın KVHrs ile ilişkili olduğu gözlenmiştir: $F(1,75) = 43,345$; $p<0,001$; r: 0,37. Katılımcıların yaş değişkeni kontrol altına alındığında akşamcı veya akşamcı dışı grupta olmanın KVHrs üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu, akşamcı grubun yaş değişkeninden bağımsız olarak KVHrs ortalamasının daha yüksek olduğu gözlendi: $F(1,75) = 8,812$; p:0,004; r: 0,11. Yaş değişkeni kontrol altına alınarak akşamcılık ve KVHrs arasındaki ilişkiyi gösteren analiz Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15.Yaş değişkeni kontrol edildiğinde akşamcı veya akşamcı dışı grupta olmanın KVHrs'na etkisinin ANCOVA analizi ile gösterimi

	Kronotip grupları	
	Akşamcı dışı (AD)	**Akşamcı (A)**
KVHrs ($\bar{x}$ ± SS)	3,34 ± 3,21	4,48 ± 3,89
Yaşa göre düzeltilmiş KVHrs ($\bar{x}$ ± SH)	3,04 ± 0,39	5,04 ± 0,54

Modelde yer alan ortak değişkenleri için yaş = 41,06 kabul edilmiştir.

	Kareler toplamı	df	Kareler ortalaması	F	*p*	Etki büyüklüğü
Düzeltilmiş model	355,791[a]	2	177,896	23,173	<0,001	0,38
Kesişim	60,948	1	60,948	7,939	0,006	1
Yaş	332,757	1	332,757	43,345	<0,001	0,37
AD ve A grubu	67,652	1	67,652	8,812	0,004	0,11
Hata	575,765	75	7,677			
Toplam	2019,450	78				
Düzeltilmiş toplam	931,557	77				

AD: Akşamcı dışı grup, A: Akşamcı grup, KVHrs: Kardiyovasküler hastalık risk skoru (SCORE-2 tahmin algoritması kullanılarak hesaplanan), $\bar{x}$: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, SH: Standart hata, df: Serbestlik derecesi

[a]: R^2 = 0,382 (Düzeltilmiş R^2 = 0,365), F: Ancova testi F değeri.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya BB tanılı olup ötimik dönemdeki 78 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların kronotip özelliklerinin; BB klinik özellikleri, uyku kalitesi, beslenme tutumu ve kardiyometabolik riskle ilişkisi araştırılmıştır. BB tanısı olan hastalarda KVH riskini artıran etkenleri aydınlatmak için klinik özelliklerin yanı sıra egzersiz ve beslenme alışkanlıkları, kronotip ve uyku ile ilişkili özelliklerin birlikte incelenmesi hedeflenmiştir.

5.1. Sosyodemografik Veriler

Araştırmaya katılanların cinsiyet dağılımı toplumumuzla uyumlu şekilde eşit dağılmıştır, sadece erişkin hasta grubunun dahil edildiği çalışmamızda yaş medyan değerinin, toplumumuza göre yüksek olduğu gözlenmiştir[278]. Katılımcıların hiç evlenmemiş, boşanmış ya da dul olma sıklığı toplumumuza göre daha fazla, evli olma sıklığı ise toplumumuza göre daha düşüktür[278]. BB tanısına sahip bireylerin topluma göre daha düşük sıklıkta evlilik oranlarına sahip olduğuna değinen pek çok çalışma mevcuttur[279, 280]. BB seyrinin eşler ve/veya çocuklar üzerindeki olumsuz etkileri, bakım ve fedakarlık yükü, duygusal etkiler, çeşitli ek sağlık sorunları, ilişkide denge kurmada zorluk, damgalanma, cinsel yaşamdan memnuniyetsizlik ve düşük çocuk doğurma oranları gibi çeşitli konuların partner ilişkilerine ve evlilik yaşantısına olumsuz etkileri olabilmektedir[281]. Çalışmadaki katılımcıların eğitim düzeyi dağılımının toplumumuzdakine benzer olduğu gözlenmiştir[278].

BB'un başlangıcı genellikle, akademik, mesleki ve sosyal becerilerin gelişiminde en önemli dönem olan geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar. Hastalığın klinik seyriyle ilişkili olarak işlevsellik düzeyindeki düşüşler meslek sahibi olmayı, mesleği sürdürmeyi ve meslekte ilerlemeyi olumsuz etkileyebilmektedir[282]. BB'ta iş gücü kaybına vurgu yapan pek çok çalışma mevcuttur[283, 284]. Bizim çalışmamızda da öğrenci bireyler dışlandığında katılımcıların büyük çoğunluğunun aktif çalışmadığı, toplum istatistiklerine göre BB tanılı hasta grubunda iş gücüne katkı oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir[278].

BB tanısına sahip hastaların yaşam süresinin topluma göre daha kısa olduğu bilinmektedir. Yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili birden fazla neden

öne sürülmektedir. Bunlardan biri de sigara kullanımıdır. BB tanılı hastaların sigara kullanım sıklıkları topluma göre daha fazladır. BB tanısı olanlarda aktif sigara kullanım sıklığının yaklaşık %69, yaşam boyu sigara kullanım sıklığının ise yaklaşık %83'e kadar çıkabildiği belirtilmektedir[285]. Bizim çalışmamızda da hastaların sigara kullanma sıklığı (yaklaşık %42), toplumumuza göre (yaklaşık %31) daha yüksek olarak gözlenmiştir[286]. Sigaranın başta KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), astım, HT ve KVH'lar olmak üzere çeşitli morbiditelerle yakından ilişkili olduğu, erken ölüme neden olduğu ve psikotroplarla etkileşime girerek sıklıkla ilaç etkilerini değiştirdiği bilinmektedir[287]. Yaşam ömrü yönünden dezavantajlı bir grup olan BB tanılı hastaların rehabilitasyonunda sigara bıraktırma hedefinin de daima gündemde tutulmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Sigara dışında alkol ve madde kötüye kullanımının da BB'a sıklıkla eşlik ettiği ve topluma göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Amerika'da Alkol ve İlişkili Durumlara İlişkin Ulusal Epidemiyolojik Araştırma Merkezi'nin (NESARC) yaptığı epidemiyolojik çalışmaya göre BB Tip-1 hastalarında yaşam boyu alkol kullanım bozukluğu görülme sıklığının %58, madde kullanım bozukluğu görülme sıklığının ise %38 olduğu belirtilmiştir[196]. Türkiye'de BB ve bağımlılık konusunda geniş örneklem içeren yeterli epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda alkol ve madde kulanınım sıklığı toplumuza göre daha düşük bulunmuştur. Bu duruma, çalışmamızdaki katılımcı sayısının yetersiz oluşu ya da bireylerin kendilerini "bağımlı" olarak stigmatize etmek istememeleri gibi nedenlerle alkol-madde kötüye kullanımlarını daha az bildirmiş olma ihtimalleri etkili olmuş olabilir.

BB, sıklıkla diğer tıbbi hastalıklarla komorbidite göstermektedir[288]. Fenn ve arkadaşlarının, BB'a eşlik eden komorbiditelerle ilgili yürüttüğü çalışmada BB tanısı olan hastalarda yaşam boyu komorbidite sıklıklarını yaklaşık olarak; koroner arter hastalık (KAH) için %12, HT için %33, serebrovasküler hastalık için %3, DM için %10, hipotiroidi için % 14 olarak saptanmıştır. Yine BB tanılı hasta popülasyonunun yarıdan fazlasının fazla kilolu veya obez olduğu ve BB'a sıklıkla MetS'un eşlik ettiği gösterilmiştir. Bunlar dışında en çok komorbidite gösteren diğer hastalıklar: çeşitli dermatolojik ve endokrin bozukluklar, aritmiler, göz hastalıklar, kulak burun boğaz hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar

(sıklıkla peptik ülser), genitoüriner hastalıklar ve çeşitli hematolojik hastalıklardır[289, 290]. Bizim çalışmamızda da katılımcılar, daha önceden tanı aldıkları komorbiditelerden en çok hipotiroidi, HT, DM ve KAH'ı bildirmişlerdir. Daha önceden HT tanısı almamalarına rağmen bazı hastaların tekrarlayan tansiyon ölçümlerinin HT tanı kriterlerini karşıladığı, benzer şekilde bilinen DM tanısı olmamasına rağmen bazı hastaların açlık kan şekeri (AKŞ) ölçümlerinin DM tanı kriterlerini karşıladığı ya da ilk kez hiperlipidemi tespit edilen hastalar olduğu gözlenmiştir. Yine de bu hastalarla ilgili oranlar komorbidite yüzdelerine dahil edilmemiştir. İlgili branşlarca henüz tanı almamış hastalıkların analizlerimize dahil edilmemesi nedeniyle çalışmamızdaki komorbid sıklıkları gerçekte olduğundan daha düşük saptanmış olabilir. BB'ta; immüno-endokrinolojik ve inflamatuar süreçler, hastalıkla ilişkili semptomlar, stres yükü, sedanter yaşam tarzı, düzensiz beslenme alışkanlıkları ve yüksek düzeyde karbonhidrat tüketimi, psikotropların neden olduğu metabolik yan etkiler ve zaman zaman lityumun bağlı gelişen tiroit disfonksiyonu, BB tanılı hastalarda sağlık hizmetine ulaşma ile ilgili sorunlar ve tedavi uyumunu bozucu etkiye sahip klinik durumlar gibi nedenler çeşitli tıbbi komorbid hastalıkların gelişme riskini artırmaktadır. Hastaların erken ve artmış mortaliteye neden olan başta HT, KAH, DM, obezite ve hiperlipidemi olmak üzere sıklıkla eşlik eden tıbbi hastalıklar açısından ilgili branşlarca düzenli takip ve kontrol altına alınması, hastaların multidisipliner yaklaşımla ele alınması ve sağlık hizmetine ulaşma konusundaki engellerin kaldırılması hem genel sağlık durumları açısından hem de BB tedavisinin daha kontrollü yürütülmesi açısından önem arz etmektedir.

5.2. Kronotip Gruplarında Demografik ve Klinik Özellikler

Bireyin kronotipi; fizyolojik ve sirkadiyen ritimlerle birlikte bilişsel ve davranışsal değişimlerin 24 saatlik güne nasıl yerleştiğini yansıtı[291]. Sağlıklı popülasyonda yürütülen kronotip çalışmalarına bakıldığında farklı dağılımlar göze çarpmakla birlikte ara tipin yoğunlukta olduğu görülmektedir. Norveç'te 45.338 katılımcının dahil ediği bir araştırmada kesinlikle sabahçı olanlar %2,5, sabahçı tipe yakın olanlar %13,8, ara tipler %76,8, akşamcılığa yakın olanlar %5,6, kesinlikle akşamcılar ise %1,4'lük dilimi oluşturmuştur[292]. Özdalyan ve ark.'nın ülkemizde yürüttüğü bir toplum çalışmasında kesinlikle sabahçıların

oranı %0,2; sabahçı tipe yakın olanlar %11,7; ara tiptekiler %66,1; akşamcı tipe yakın olanlar %19.1 ve kesinlikle akşamcılar %2,9 olarak bulunmuştur[293].

Çalışmamızda BB tanısı olan hasta grubunda akşamcıların oranı sağlıklı popülasyonlarda belirtilenlerden daha fazla; yaklaşık %35 olarak saptanmıştır. Literatür incelendiğinde çalışmamızdaki bulguyla uyumlu şekilde pek çok araştırmada BB tanısı olan hastalarda akşamcılık oranının normal popülasyona göre daha fazla saptandığı gözlenmiştir[155, 156]. 783 BB hastasının dahil edildiği bir çalışmada akşamcı olanların yüzdesi %27 olarak saptanmıştır[9]. Bu yüzden akşamcılığı bipolar belirteci olarak düşünen araştırmacılar mevcuttur[86]. Buna karşılık sağlıklı kontroller ile BB hasta grubunda, kronotip tercihleri arasında fark gözlenmediğini bildiren bir çalışma da mevcuttur[294]. BB etiyopatogenezinde sirkadiyen sistem disfonksiyonunun rolü göz önüne alındığında, sağlıklı bireylerle kıyaslanan BB tanılı hastaların kronotip tercihlerinde akşamcılığın daha sık gözlenmesi beklenebilir bir durumdur.

Çalışmamızda katılımcılar SAA kesme puanlarına göre beş kronotipe (kesinlikle sabahçılar, sabahçı tipe yakın olanlar, ara tipler, akşamcı tipe yakın olanlar ve kesinlikle akşamcılar) ayrılmıştır. En uç kronotipler olan kesinlikle sabahçılar ve kesinlikle akşamcılar toplamda yaklaşık %6'lık bir dilimi oluşturduklarından kendilerine yakın olan kronotip kutuplarıyla birleştirilmiş, sonuçta değerlendirmeler sabahçılık, ara tip ve akşamcılık şeklinde olmak üzere 3 ana kronotip üzerinden gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda hastaların kronotip tercihlerinin birbiriyle benzer dağılım gösterdiği saptanmıştır. Özellikle belirtilmedikçe üç kronotipin ele alındığı bulgular tartışılacaktır. Çalışmamızda özellikle BB ile ilişkilendirilen "akşamcılık"ın etkisini daha net ortaya koymak için analizler akşamcı ve akşamcı dışı olmak üzere iki grup üzerinde tekrarlanmıştır.

Çalışmamızdaki kronotip grupları içinde yaş ortalamalarına bakıldığında en yaşlı grubun sabahçılar, en genç grubun akşamcılar olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte kronotip grupları arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Cinsiyete göre ayrılan gruplarda da kronotipe göre yaş ortalamalarında önemli farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda cinsiyet dağılımlarına bakıldığında ise istatiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da akşamcı gruptaki erkek dağılımının sabahçılardan daha yüksek olduğu göze

çarpmaktadır. Gruplar akşamcı ve akşamcı dışı grup olarak incelendiğinde ise akşamcılarda erkek cinsiyetin anlamlı düzeyde yoğunlaştığı görülmektedir. Kronotipin yaşla birlikte daha erken saat saatlere kaydığı, ileri yaş grubunda sabahçılık oranını arttığı bilinmektedir. ABD 'de 53.689 katılımcının dahil edildiği 12 yıllık bir izlem çalışmasında ergenlik döneminde sirkadiyen fazda gecikme olduğu, 19 yaşında bu gecikmenin zirve yaptığı, sonrasında daha normal bir dağılım çizdiği, yaşla birlikte akşamcılık oranının azaldığı gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmada erkeklerin 40 yaşından önce kadınlara göre daha geç kronotipte olduğu, ancak 40 yaşından sonra kadınlara göre daha erken kronotipte olduğu saptanmıştır Kronotipteki değişkenliğin yaşla birlikte azaldığı ancak erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu da saptanmıştır[9]. Literatürdeki bulgular sirkadiyen ritim ve kronotip tercihinin büyük ölçüde yaş ve cinsiyet gibi endojen faktörlerle belirlendiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda kronotip gruplarında medeni durum incelendiğinde anlamlı fark olmamakla birlikte bekar olma sıklığının akşamcılarda; boşanmış veya dul olma sıklığının sabahçılarda daha fazla olduğu görülmektedir. Bu farklılık, örneklemimiz akşamcı ve akşamcı dışı grup olarak ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı boyuta ulaşmaktadır. Akşamcılarda, işlevselliğin "kişiler arası ilişkiler" alt boyutu puanında da sabahçılara göre düşüklük olduğu göz önüne alınırsa, akşamcı olmanın düzenli aile yaşantısı kurmayı güçleştirdiği düşünülebilir. Bununla birlikte akşamcılarda hiç evlenmemiş olma sıklığının yüksek oluşu, akşamcıların daha genç olmasıyla açıklanabilir.

Toplumda sigara kullanımının kronotip tercihlerine göre farklılık gösterip göstermediğini araştıran bir çalışmada akşamcılığın daha fazla sigara kullanımıyla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır[295]. Benzer şekilde Urban ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada akşamcılarda hem sigara hem de alkol kullanımının daha fazla olduğu, ayrıca fiziksel olarak hareketsiz yaşam tarzının da akşamcılarda daha fazla olduğu saptanmıştır[296]. Yaklaşık 439,933 katılımcını dahil edildiği bir başka çalışmada akşamcıların sigara kullanma sıklığının sabahçı ve ara tiplere göre yaklaşık iki kat fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Aynı çalışma akşamcıların fiziksel inaktivite sıklığının daha fazla olduğunu da vurgulamıştır[8]. BB'un da artmış bağımlılık riski ve daha hareketsiz yaşam tarzıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. BB tanılı hastalarda topluma göre sigara ve alkol kullanımının

daha fazla olduğu, BB tanısı olan hastaların daha sedanter bir yaşam tarzına sahip olduğu bilinmektedir. Macaristan'da yaklaşık 200 kadın BB tanılı hasta üzerinden yapılan bir çalışmada kronotip grupları arasında sigara içme sıklığında anlamlı farklılık olmamış, ancak fiziksel hareketsizliğin akşamcılarda daha fazla olduğu saptanmıştır[14]. Fransa'da yürütülen 6 yıllık bir kohort çalışmasında akşamcı kronotipe sahip BB tanılı hastalarda sigara ve madde kullanımının daha yüksek olduğu saptanmıştır[297]. Bizim çalışmamızda da sigara içenlerin akşamcı grupta daha fazla olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı, bununla birlikte gruplar akşamcı ve akşamcı dışı olarak iki kategoriye ayrıldığında farkın anlamlı düzeye ulaştığı gözlenmektedir. Yine literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da katılımcıların yaklaşık %60'ının sedanter olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda sedanter olma sıklığı akşamcılarda daha fazla olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

BB tanısı dışında ayrıca akşamcı kronotipe sahip olmanın başta sigara kullanımı olmak üzere çeşitli riskli yaşam alışkanlıkları ile ilişkisi var gibi görünmektedir. Akşamcı grupta BB başlangıç yaşının daha erken olmasının akşamcılarda başta tütün olmak üzere bağımlılık eş tanısının daha sık gözlenmesiyle ilişki olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca akşam kronotipine sahip BB tanısı olan hastalarda depresif epizotların ve eşik altı depresif yakınmaların daha fazla olmasının, belirtilerin yatıştırılması amacıyla sigara, alkol ve madde kullanımının artmasına neden olabileceği düşünülmektedir. BB tanısı olan hasta popülasyonunda dürtüsellik ve riskli davranışların daha sık görüldüğü akşamcı gruplarda özellikle alkol ve madde kullanım sıklığının, sınırlı örneklem sayılı çalışmamızda saptanan düzeyden daha sık olabileceği düşünülmektedir. BB sigara, alkol ve madde kullanımı birlikteliğinin, ruhsal hastalığın daha erken yaşta başlamasına, hastalığın klinik seyrinin kötüleşmesine, tedavi yanıtının düşmesine, şiddet kullanımına, yasal problemlere ve intihar girişimlerinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir[298].

Çalışmamızda tüm katılımcılar içinde büyük çoğunluğun BB Tip-1 tanısı olduğu, BB Tip-2'e göre BB Tip-1 tanısının yaklaşık 8 kat fazla olduğu gözlenmiştir. Toplumda BB Tip-1 ve BB Tip-2 görülme sıklığı hakkında farklı veriler sunan epidemiyolojik çalışmalar olsa da tanı konmuş BB Tip-1

hastalarının BB Tip-2 hastalarından yaklaşık 1,5-2 kat fazla görüldüğünü destekleyen araştırmalar vurgulanmaktadır[29, 30]. BB Tip-1 hastalarındaki manik epizotların daha gürültülü bir tablo olması, bu hastaların poliklinik takiplerine daha düzenli devam etmelerine sebep olabilir. Hasta yakınları da bu bireylerin daha düzenli takip ve tedavi altında olmasını teşvik ediyor olabilir. Bu durumun bizim çalışmamıza dahil olan hasta grubunda BB alt tiplerinin dağılımlarının heterojenitesinin fazla olmasına neden olduğu düşünülmüştür. Bu bağlamda çalışma örneklemimizin toplumdaki BB Tip-1 ve BB Tip-2 yaygınlığına uygun bir evreni temsil etmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda kronotip gruplarında BB tiplerinin dağılımı incelendiğinde tüm gruplarda BB Tip-1'in daha fazla olduğu ancak akşamcı grupta BB Tip-2 sıklığının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır. Chung ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada benzer şekilde akşamcı olmanın BB Tip-1'e göre BB Tip-2 ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir[299]. BB tanısı olan hastalarında yapılan bir başka kronotip çalışmasında ise akşamcı ve akşamcı dışı grupta BB tipleri arasında fark saptanmamıştır[6]. Bulgular akşamcılık veya sirkadiyen sistem disfonksiyonu ile özellikle BB Tip-2 arasında ortak etiyolojiye yönelik şüphe uyandırmaktadır.

Çalışmamızda akşamcı grubun BB başlangıç yaşının daha erken olduğu tespit edilmiş, bununla birlikte kronotip grupları arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır. Çalışmamızda korelasyon analizlerinde sabahçılık puanı ile BB başlangıç yaşı arasında zayıf da olsa pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Literatür incelendiğinde genç BB tanısı olan hastalarla yapılan prospektif bir çalışmada, sosyal ritim bozukluklarının daha erken başlayan duygudurum epizodlarının yordayıcıları olduğunu göstermiştir[300]. Takaesu ve arkadaşlarının BB hastalarında sirkadiyen ritim bozukluklarını araştırdıkları bir çalışma, sirkadiyen bozuklukların BB hastalarında daha erken başlangıç yaşıyla ilişkili olduğunu göstermiştir[301]. Çalışmamızda muhtemelen başlangıç yaşı ile uyumlu olarak tedavi alma yaşının da akşamcılarda daha erken olduğu, yine de gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur. Buna rağmen yaş faktörü kontrol altına alındığında BB hastalık süresinin gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda tanı alana kadar geçen süre veya tedavisiz geçen süre en uzun sabahçılarda, en kısa akşamcılarda olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda kronotip grupları arasında ilk epizodun türü açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda BB tanılı hastaların geçmiş duygudurum epizotları incelendiğinde manik, hipomanik ve karma epizot sayıları yönünden kronotip grupları arasında farklılık gözlenmezken, depresif epizot sayısının sabahçı ve ara tiplere göre akşamcı grupta yaklaşık 1,5-2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca HAMD skorunun da akşamcılarda sabahçılara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. Literatür incelendiğinde depresif semptomların akşamcı kronotiple ilişkisini destekleyen bulgularımızla uyumlu pek çok çalışma gözlenmiştir. 318 BB tanılı hastanın 5 yıllık izlem çalışmasına göre geç kronotipe sahip olan katılımcıların depresif epizot sayılarında anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen depresif semptomları daha fazla deneyimledikleri, mani ve hipomani ataklarını ise anlamlı olarak daha az geçirdikleri saptanmıştır[302]. Melo ve ark.'nın yürüttüğü 18 aylık izlem çalışmasında BB tanısı olan hastalarda akşam kronotipine sahip grubun daha fazla sayıda duygudurum atağı geçirdiği ve daha sık depresif epizot geçirdiği belirtilmiştir. Takaesu ve ark.'nın çalışmasında sirkadiyen bozuklukları olan BB tanılı hastaların daha sık duygudurum epizodu geçirdiği ve daha sık antidepresanla ilişkili manik kayması olduğu gösterilmiştir[301]. Sirkadiyen sistemin pek çok biyolojik işlevine ek olarak ruh halindeki değişiklikleri de düzenlediği bilinmektedir. Ayrıca biyoritimdeki bozulmaların ve akşamcılığın daha kısa uyku süresi, daha düşük uyku kalitesi ve yetersiz uyku gibi uyku bozukluklarını beraberinde getirdiği göz önüne alındığında bu durumun ruh halini olumsuz etkileyerek ve negatif duygularla baş etme yeteneğini azaltarak daha fazla depresif belirtiye neden olmuş olabileceği düşünülmektedir[303]. Depresyon hastalarında ışık tedavisi gibi kronobiyolojik müdahalelere alınan yanıt da bu düşünceyi desteklemektedir. Akşamcılardaki sosyal jetlag'ın duygusal sıkıntıya neden olarak karamsar ruh haline katkıda bulunabileceği de akılda tutulmalıdır. Ayrıca akşamcılıkla ilişkili görünen alkol ve madde kullanım bozukluğunun hem kendisi hem de neden olduğu uyku bozuklukları da depresif belirtilerin daha sık görülmesine neden olabilmektedir. Bunun yanında çeşitli sirkadiyen gen polimorfizmleri depresyonla ilişkilendirilmektedir (CLOCK, PER1 ve PER2 dahil)[304]. Dolayısıyla geç kronotipe sahip olmanın depresif yakınmalar

için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Öte yandan depresyon ve mani gibi duygudurum epizotlarının; uyaran seviyesini, sosyal zeitbergleri ve günlük davranışsal rutini değiştirerek endojen sirkadiyen saati etkilemesi muhtemeldir. Aynı zamanda depresyonun uyku ritmini ve kalitesini bozduğu gözlenmektedir. Yani akşamcılığın depresyonla ilişkili bir davranışsal semptom olabileceği de düşünülmektedir[305]. Sonuç olarak depresif belirtiler ve akşamcı kronotipe sahip olmanın birbirini çift yönlü olarak etkileyen durumlar olduğu düşünülmektedir. Ek olarak çalışmamızın korelasyon analizlerinde depresif atak sayısı ile KVHrs arasında pozitif yönde ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda duygudurum epizotlarına psikotik özellik eşlik etme sıklığı tüm hasta grubunda manik ataklar sırasında yaklaşık %39, depresif ataklar sırasında yaklaşık %12 olarak saptanmış olup, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde duygudurum bozukluklarına eşlik eden psikotik belirtilerin kronotiple ilişkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Psikotik hastalarla yapılan birkaç çalışmada akşam kronotipinin daha fazla negatif belirti ile ilişkili olduğu, pozitif psikotik belirtilerle ilişkisi olmadığı yönünde bulgular elde edilmiştir[306, 307].

Çalışmamızda epizotlar sırasında agresyon görülme sıklığı tüm hastalar içinde yarıya yakın saptanmıştır. Akşamcı grupta duygudurum epizotları sırasında agresyon görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur; özellikle gruplar akşamcı ve akşamcı dışı olarak incelendiğinde farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmıştır. Literatürde izole olarak duygudurum epizotları esnasında görülen yıkıcı ve saldırgan davranış sıklığının kronotipe göre incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. 238 bipolar hastasının dahil ediği bir çalışmada yaşam boyu öfke ile ilişkili davranışlar ve akşamcılık arasında ilişki saptanmış, akşamcılığın genel olarak öfkeye yatkınlık ve öfkeyle uyumsuz başa çıkma tutumları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür[308]. Herhangi bir tanı almamış genel popülasyonda akşamcılığın daha yüksek heyecan arayışı ve risk alma davranışı gibi artmış dürtüsellikle ilişkili olduğu vurgulanmıştır[309, 310].

Literatürde BB hastalarında mevsimselliğin yaklaşık %23-26, hızlı döngülülüğün ise %5-%33 sıklığında olduğu belirtilmektedir[311, 312]. Ayrıca akşamcı kronotipe sahip bipolar hastalarda mevsimsellik ve hızlı döngülülük sıklığının daha yüksek olduğuna gösteren çalışmalar mevcuttur[313, 314]. Bizim

çalışmamızda duygudurum epizotlarında mevsimsellik özelliği %44 sıklıkla bulunmuş olup bu oran genel literatüre göre yüksektir; hızlı döngülülük ise %10 sıklıkla saptanmıştır ve bu bulgumuz genel literatürle uyumlu bulunmuştur. "Uyku, ışık ve mevsimsellik"in kronobiyolojinin temelinde yatan birbiriyle bağlantılı üç özellik gibi göründüğünü ve bunlara yönelik müdahalelerin hem psikopatoloji gelişiminde hem de duygudurum bozukluklarının tedavisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu vurgulanmaktadır[311]. Mevsimsel duygudurum bozuklukları, düşük ışık seviyelerine sahip bölgelerde kış aylarında sıklıkla bildirilmektedir; ancak mevsimsel değişimin sirkadiyen ritim, kronotip ifadesi, uyku ve duygudurum semptomları üzerindeki etkileri halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda tüm hasta popülasyonunda en az bir kere suisid girişiminde bulunma sıklığı yaklaşık %40 olarak saptanmıştır. Geçmişte en az bir kere suisid girişiminde bulunma sıklığı ve suisid girişimi sayısı ortalaması akşamcı grupta akşamcı dışı gruba göre iki kat fazla saptanmıştır. Sabahçı kronotipe sahip her beş hastadan birinin ve akşamcı kronotipe sahip her 5 hastadan üçünün suisid girişiminde bulunduğu, benzer şekilde geçmişte suisid girişimi sayısının da akşamcılarda sabahçılara göre 3 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Geç kronotip ile suisid düşüncesi arasında ilişki olduğu geçmişte yapılan birçok çalışmada da gösterilmiştir. Ayrıca akşamcılığın, mevsimselliğin ve bozulmuş sirkadiyen ritmin intihar eğilimi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[315]. 5632 üniversite öğrencisi üzerinde yapılan bir çalışmada akşamcılığın daha fazla suisid davranışında bulunma ile ilişkisi saptanmıştır[316]. Selvi ve ark.'nın 80 depresif bozukluk hastası ve 80 sağlıklı kontrolle yürüttüğü çalışmada, geç kronotipin suisid düşüncesiyle ilişkili olduğu saptanmış, ancak depresyon skoru ve uyku kalitesi kontrol edildikten sonra bu ilişkinin ortadan kalktığı belirtilmiştir[317]. Yine Selvi ve ark.'nın intihar girişiminde bulunan ve acil servise başvuran 89 kişide, kronotip ile şiddet içeren (ası, kesici-delici aletle yaralanma, ateşli silahla, yüksekten atlama, araç önüne atlama, elektriğe ya da yangına maruz kalma gibi yöntemler) ve şiddet içermeyen intihar girişimleri arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmasında; akşamcılığın şiddet içeren suisid davranışları ile daha çok ilişkili olduğu saptanmıştır[318]. Akşamcı kronotipe sahip bireylerde dürtüselliğin daha fazla görülmesi, agresyon ve öfkeyle başa

çıkma stratejilerinin daha düşük olması ve depresif belirtilerin daha sık olması, akşamcı bireylerde artmış suisid davranışını açıklayan birkaç nedendir.

Çalışmamızda katılımcıların kullanmakta oldukları tedaviler incelendiğinde; DDD, AP ve AD kullanım sıklığı açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Godin ve ark.'nın yürüttüğü bir kohort çalışmasının sonuçlarının da bulgularımızla uyumlu olduğu gözlenmiştir[297]. Çalışmamızda akşamcı grupta sabahçı gruba göre birden fazla DDD kullanma sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Akşamcı grupta belirtilerin tek DDD ile tam olarak kontrol altına alınamıyor olması veya epizotlar arası işlevselliği olumsuz etkileyen eşik altı -özellikle depresif belirtilerin- devam etmesi tedavide güçlendirme gereksinimine ve polifarmasiye neden olmuş olabilir. Bununla birlikte birden fazla DDD kullanmanın yan etki profilinde artışa ve uzun vadede tedavi uyumunda düşüşe sebep olduğu bilinmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da akşamcı gurubun tedavi uyumunun akşamcı dışı gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu duruma muhtemel polifarmasi yan etkileri dışında, akşamcıların uykuya geçiş saatlerindeki değişkenliğin fazla olması ya da daha düzensiz yaşam tarzı nedeniyle ilaç saatlerini atlamaları gibi nedenler etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda çoğu katılımcı DDD ile birlikte kombine veya monoterapi olarak oral, depo veya her iki formu içeren AP kullanmaktaydı. Gruplar arasında kullanılan AP formu; 1. ve 2. kuşak AP kullanım oranları veya kullanılan AP klorpromazin eşdeğer dozlarının anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda tüm katılımcılar içinde her üç hastadan birisi AD kullanmaktaydı. Depresif yakınmaların ve depresyon ataklarının daha sık gözlendiği akşamcı grupta AD kullanımı diğer gruplardan fazla olmakla birlikte kronotip grupları arasında AD kullanımı açısından anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. En sık tercih edilen AD grubu SSRI'lar olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda epizotlar arasında subjektif olarak tam düzelme bildiren katılımcıların sayısı sabahçı grupta akşamcı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek gözlenmiştir. Benzer şekilde hem genel işlevselliğin hem de özerklik, bilişsel işlevsellik, kişilerarası ilişkiler alt boyutlarının sabahçı grupta akşamcılara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Mesleki işlevsellik, mali konular ve boş zaman etkinlikleri yönünden gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Literatür incelendiğinde BB tanısı olan hasta

gruplarında kronotip ile işlevsellik boyutları arasındaki ilişkinin yeterince araştırılmadığı gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde akşamcılık daha düşük işlevsellikle ilişkilendirilmiş ancak işlevselliğin alt boyutları incelenmemiştir[10]. Akşamcı grupta epizotlar arasında tam düzelme sıklığının daha düşük olması, depresif yakınmaların daha fazla görülmesi, tedavi uyumunun daha düşük olması gibi nedenler işlevselliği olumsuz etkilemiş olabilir. Akşamcılarda ayrıca hem depresif yakınmalar hem sirkadiyen yanlış hizalama ve uyku kalitesindeki düşüş, bilişsel işlevlerde bozulmaya sebep olabilir. Çalışmamızda boş zaman etkinlikleri skorunun akşamcılarda daha düşük olması bu grupta hem depresif yakınmaların daha fazla olmasıyla, hem de sosyal jetlag ve hastaların boş zamanlarını verimli programlayamamasıyla ilişkili olabilir. Konunun bir başka yönü olarak; sosyal zeitgeber görevi de gören işlevsellikle ilişkili düzenli günlük yaşam aktivitelerinin, sirkadiyen ritmin regülasyonunu sağlayan önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Çeşitli işlevsellik alanlarındaki bozulmalar ve rutin yaşam aktivitelerinde fakirleşmenin, sirkadiyen sistem disfonksiyonunun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu, ya da birbirini karşılıklı etkileyen alanlar mı olduğu henüz aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda tüm katılımcılar içinde yaklaşık %55 hastada aile öyküsü bulunmadığı, yaklaşık %37 hastada 1.derecede akrabada duygudurum bozukluğu (DDB) olduğu saptanmıştır. Örneklemimizde 1. ve 2. derece akrabalarda DDB görülme sıklığı akşamcı grupta fazla bulunsa da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Takaesu ve ark.'nın çalışmasında sirkadiyen bozuklukların eşlik ettiği BB tanılı hastaların birinci derece akrabalarında daha fazla BB tanısı gözlendiği bulunmuştur[301]. DDB olanlarda yapılan bir başka çalışma uyku ve iştah değişikliklerini içeren "mevsimsellik" özelliği ile pozitif aile öyküsü arasında ilişkili olduğunu göstermiştir[319]. Sirkadiyen sistemdeki disfonksiyon ve BB gelişmesi arasındaki olası ortak etiyolojilerden nörobiyolojik ve genetik nedenler göz önüne alındığında, sirkadiyen bozukluğun ön planda olduğu BB tanılı hastaların ailelerinde de BB tanısına daha sık rastlanması muhtemel görünmektedir.

5.3. Antropometrik Bulgular ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda boy, kilo, bel çevresi, bel-boy oranı, VKI ve nabız değerlerinin kronotipe göre farklılaşmadığı saptanmıştır. Antropometrik ölçümler cinsiyetler için ayrı ayrı incelendiğinde de kronotiple ilişkisiz görünmektedir. Literatürdeki bazı çalışmalar akşamcık ile obezite ve fazla kilolu olmayı ilişkilendirmektedir[320]. Kronotipe göre bel çevresi, VKI ve obezite sıklığı açısından kronotip gruplarında fark gözlenmeyen çalışmalar da mevcuttur[6, 297]. Bizim çalışmamızda obezite sıklığı en çok akşamcı grupta olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Düzensiz yaşam tarzı ve beslenme saatleri, yüksek kalorili beslenme ve sedanter yaşam tarzının akşamcı grupta obezite sıklığını artırabileceği düşünülmektedir.

Sistolik tansiyonun akşamcı grupta sabahçı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, ara tipe göre anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Ancak gruplar akşamcılar ve akşamcı dışı grup olarak incelendiğinde hem sistolik hem diastolik tansiyonun akşamcı grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Godin ve ark.'nını yürüttüğü çalışmada kronotip gruplarına sistolik kan basıncı yönünde farklılık saptanmazken, diastolik kan basıncı 70 mmHg'nin üzerinde olan hastaların akşamcı grupta yoğunlaştığı gözlenmiştir[297]. Romo-Nava ve ark.'nın 773 BB hastasında yürüttüğü çalışmada akşamcı grupta HT sıklığı %18 olarak saptanmış, bu sıklık akşamcı dışı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tekrarlayan ölçümlerle HT tanı kriterlerini karşılama sıklığı akşamcı dışı gruba (%20) göre akşamcılarda (%41) iki kat fazla saptanmıştır. Sedanter yaşam tarzı ve kötü beslenme alışkanlıkları, depresif belirtilerin daha sık görülmesi ve stres yükü, sigara kullanımının daha sık olması gibi nedenlerin akşamcılarda daha yüksek tansiyona neden olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda katılımcıların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde AKŞ, LDL, trigliserit ve total kolesterol değerlerinin kronotip gruplarında farklılık oluşturmadığı saptanmıştır. Akşamcı ve akşamcı dışı grup olarak incelenen analizlerde ise HDL'nin akşamcı dışı grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Toplum temelli 27 çalışmanın edildiği bir meta analizin sonuçlarına göre; geç kronotipin, daha yüksek VKI'ne, daha yüksek AKŞ ve total kolesterol düzeyine

ve daha düşük HDL seviyesine sahip olmakla ilişkili olduğu ortaya konmuştur[321]. Godin ve ark.'nın BB tanısı olan hastalarda yaptığı bir çalışmada LDL ve AKŞ değerlerinde kronotip gruplarında farklılık gözlenmemiş, ancak HDL düşüklüğü ve hipertrigliserideminin akşamcı grupta anlamlı olarak daha sık görüldüğü gözlenmiştir[297]. Akşamcıların sigara kullanımının daha fazla olması, doyurucu beslenmekten ziyade daha yağlı ve yüksek kalorili beslenme tercihi ve fiziksel inaktivitenin daha fazla olması gibi nedenler dikkate alınırsa akşamcı hastalarda HDL düşüklüğü anlaşılır görünmektedir. Çalışmamızda cinsiyete göre ayrı ayrı tekrarlanan analizlerde biyokimyasal parametreler açısından farklılık saptanmamıştır.

BB'ta psikiyatrik komorbiditeler dışında tıbbı komorbiditelerin de oldukça yaygın olduğu bilinmektedir. BB tanılı hastaların dahil edildiği 37 çalışmayı kapsayan bir meta-analize göre hastalarda yaklaşık %37.3 sıklıkta MetS saptanmıştır. Bu araştırmada BB'a sahip olanların aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı popülasyona göre MetS açısından iki kat artmış riske sahip olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca başta olanzapin olmak üzere tedavide yer alan çeşitli antipsikotiklerin artmış kardiyometabolik riskle ilişkili olduğu bulunmuştur[321]. Çalışmamızda katılımcıların yarıdan fazlasında HT, KVH, Hipotiroidi, DM gibi ek tıbbı hastalıkların olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca çalışma sürecindeki ölçümlerle henüz tanı almamış ancak HT ve DM tanı kriterlerini karşılayan hastalar olduğu tespit edilmiştir. Ek tıbbi hastalıkların görülme sıklığı açısından kronotip grupları arasında anlamlı farklılık saplanmamıştır. Literatüre bakıldığında; genel popülasyonda kronotip tercihlerine göre yapılan bir çalışmada akşamcılarda daha fazla KVH ve Tip-2 DM bulunduğu tespit edilmiştir[322]. Akşamcı bireylerde HT, DM, KVH gibi tıbbi ek tanıların daha sık görülmesi; sirkadiyen disregülasyonun ve metabolik hastalıkların etiyopatogenezindeki ortak mekanizmalar, immün ve endokrin sistemle ilgili düzenekler, ortak genetik etkiler, sedanter yaşam, kötü beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketiminin sık olması gibi nedenlerle açıklanmaktadır. Bizim çalışmamızda tıbbi komorbidite görülme sıklığının kronotip grupları arasında fark oluşturmaması, örneklem grubunun sınırlı olmasıyla ve akşamcı grubun yaş ortalamasının daha düşük olmasıyla açıklanabilir.

5.4. Kronotipin, Uyku Kalitesi, Yeme Tutumu ve Kardiyovasküler Riskle İlişkisine Yönelik Bulgular

Çalışmamızda akşamcı grubun kötü uyku kalitesine sahip olma sıklığı dramatik olarak fazla saptanmıştır. Neredeyse her 10 akşamcı bireyden 9'u kötü uyku kalitesine sahip olduğunu bildirmiştir. Bu oran akşamcı dışı gruba göre 2,5-3 kat fazla saptanmıştır. Uyku kalitesi toplam puanı, öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku ilacı ve gündüz işlev bozukluğu alt boyutlarında akşamcılar daha düşük kaliteyle ilişkili olarak daha yüksek puanları almışlardır. Korelasyon analizleri, akşamcılık ve düşük uyku kalitesi arasında orta derecede ilişkiye işaret etmektedir. İncelenen literatüre göre daha önceki çalışmalar da akşamcı kronotipe sahip olmayı daha düşük uyku kalitesi ile ilişkilendirmektedir[29]. Çalışmamızda uyku kalitesindeki toplam puanın KVH riskiyle ilişkisi saptanmamıştır. Ancak literatür ile uyumlu olarak; öznel uyku kalitesindeki düşüşün daha yüksek diastolik tansiyon düzeyleriyle zayıf da olsa ilişkili olduğu gözlenmiştir. Uyku kalitesini ölçen bir diğer alt boyut olan gündüz işlev bozukluğu ile KVHrs arasında da pozitif yönde zayıf korelasyon gözlenmiştir. Gündüz işlevlerinde uykululuk ile ilişkili olan bu durum bireylerin fiziksel aktivite düzeyini etkiliyor ve gün içinde daha hareketsiz bir yaşantıya neden olarak KVHrs'unda artışla sonuçlanıyor olabilir. Almanya'da toplum temelli yaklaşık 10.000 katılımcını dahil edildiği bir araştırmada uyku bozukluklarının; koroner kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü ve dislipidemi riskinde %60- 90 oranında artışa sebep olduğu gösterilmiştir[323]. Kaneita ve ark., uyku bozukluğuna işaret eden hem kısa hem de uzun uyku sürelerinin yüksek serum trigliserit seviyeleri ve düşük HDL kolesterol seviyeleri ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir[324]. Kısa uyku süresinin hiperlipidemi, düşük HDL ve obezite ile ilişikli olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur[325]. Godin ve ark; BB tanılı hastalarında uyku bozukluğu ile yüksek bel çevresi arasında ilişki saptamıştır, diğer metabolik parametrelerle ilişki saptanmamıştır[13]. Epidemiyolojik çalışmalar; uyku, sirkadiyen ritim ve metabolizma arasında ilişki olduğunu öne sürmektedir[326]. Yine vardiyalı çalışanlarda kilo artışının tip-2 DM gelişimine katkıda bulunan etkenlerden biri olduğu bilinmektedir. 22 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz, kötü uyku kalitesini daha yüksek hipertansiyon olasılığı ile ilişkilendirmiştir[327].

Akşamcı kronotipe ve düşük uyku kalitesine sahip olmanın kardiyometabolik riskle ilişkisine dair birden fazla hipotez öne sürülmektedir. Örneğin; sirkadiyen yanlış hizalamanın neden olduğu iştah açan hormonların artmış KVH riskiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir[328]. Bunun dışında sirkadiyen yanlış hizalamanın bozulmuş glikoz toleransına ve azalmış insülin duyarlılığına katkıda bulunabileceği de gösterilmiştir[329]. Ayrıca kötü uyku kalitesi ve yetersiz uykunun hem metabolizmaya olumsuz etkisi bulunmaktadır hem de stresle ilişkili olarak ve dopaminerjik yolakları etkileyerek yüksek tansiyona, insülin metabolizmasında bozulmaya ve artmış KVH riskine neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Çalışmamızın bulgularında da bulunan akşamcılardaki sistolik ve diastolik tansiyon değerlerinin daha yüksek olması KVH riskini artıran nedenlerden biridir. Yine bizim çalışmamızda da gözlemlediğimiz, akşamcılarda daha düşük HDL değerlerinin saptanması, KVH riski ile yakından ilişkilidir. Akşamcı bireylerde azalmış fiziksel aktivite, sigara veya alkol tüketimi, sağlıksız beslenme alışkanlıkları gibi diğer bazı davranışsal faktörler de kronotip ile kardiyometabolik hastalıklar arasındaki ilişkiye katkıda bulunuyor olabilir. Bu yorumlar BB'a özgü olmayıp genel popülasyon için de geçerlidir. HPA aksı, leptin/ghrelin hormon dengesi ile immün ve oksidatif stres bileşenlerinin regülasyonunda rol alan sirkadiyen sistem ve bu sistemin anormallikleri; BB tanılı hastalarda metabolik sorunları tetikleyen bir faktör olarak öne sürülmüştür[330]. Dahası BB; hormonal, metabolik ve sirkadiyen homeostazı bozan multisistemik bir inflamatuar bozukluk olarak düşünülmektedir[243]. Bunun dışında, sirkadiyen hizalama veya sirkadiyen sinyal yolakları ile ilişkili yapıtaşlarını kodlayan genlerin (GSK3beta, Cry2 ve MTNR1B'yi kodlayan genler gibi) de dahil edildiği genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (meta-GWAS'ler) bu genlerin duygudurum bozuklukları ve kardiyometabolik hastalıklarda rastlanan genetik hassasiyetlerle örtüştüğü saptanmıştır[331]. BB hastalarında bozulduğu varsayılan sirkadiyen sistemin; kortizol sekresyonu, glukoz homeostazı, kan basıncı veya lipitlerin düzenlenmesinde rol oynayan çok sayıda merkezi ve periferik saat tarafından kontrol edilen genlerin ekspresyonunu kontrol ettiği düşünülmektedir[332]. Ayrıca, atipik antipsikotiklerin kullanımı ve sıklıkla gözlenen polifarmasi; BB tanılı hastalarda hem sedasyonu hem de kilo alımını indükleyebilir ve kronotip ile kardiyometabolik parametreler arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Ayrıca BB tanılı hastalarda sık görüldüğü bilinen

(yaklaşık %25) OSAS'ın (obstrüktif uyku apne sendromu) MetS belirteçlerini bozduğu bilinmektir[333]. Her ne kadar çalışmamızda OSAS araştırılmamış olsa da örneklemimizdeki MetS sıklığını açıklayan nedenlerden biri olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda her beş hastadan birinde yeme bozukluğuna işaret eden bulgular elde edilmiştir. Çalışmamızda kronotip ile YTT'ne göre yeme bozukluğa yatkınlık arasında açıkça ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmamızdaki yeme tutumu testinin özellikle KVH açısından risk oluşturacak sağlıksız beslenme alışkanlıklarından ziyade AN ve BN gibi yeme bozukluklarının tanısına yönelik olduğu göz önünde tutulmalıdır. Çalışmamızda akşamcı katılımcıların ara öğünleri düzensiz alma sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca akşamcı grubun yalnızca üçte biri yiyeceklerin az yağlı olmasına dikkat ettiğini belirtmiştir. Yiyeceklerin doyurucu olmasına en az dikkat eden grup yine akşamcılar olarak tespit edilmiştir. Akşamcılık ve şişmanlık kaygısı arasında zayıf da olsa ilişki saptanmıştır. İncelenen literatürde akşamcılığın sağlıksız beslenme alışkanlıklarıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[9]. Bu bulgular akşamcıların daha sık acıktığını, daha yağlı beslendiğini işaret etse de beslenme günlüğü ve diyette tüketilenlerin ayrıntılı sorgulandığı daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda MetS'un yanı sıra KVH riskinin belirteçlerinden PAI, Castelli-1 ve 2 değenlerinde ve VAI değerinde gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. SCORE-2'ye göre hesaplanan KVH risk skorunda ya da KVH risk kategorilerinde da farklılık gözlenmemiştir. Kadın ve erkeklerde ayrı ayrı tekrarlanan analizler de ana bulgulara benzer sonuçlar vermiştir. Ancak akşamcı grubun yaş ortalamasının daha düşük olduğu göz önüne alındığında, KVH risk skoru hesaplamasında belirli katsayılarla dikkate alınan yaş ve cinsiyet faktörünün etkisini ortadan kaldırmak için yaşa ve cinsiyete göre düzenleme yapıldığında; akşamcılık ile KVH risk skoru arasında ilişki var gibi görünmektedir. Akşamcı ve akşamcı dışı grupta yaşa göre düzenleme yapıldıktan sonra tekrarlanan analizlerde akşamcı grubun KVH risk skorunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda egzersiz, yeme tutumu ve antipsikotik dozunun tek başına KVH risk skoru ile ilişkisi saptanmamıştır. Bu faktörler ayarlandıktan sonra yapılan korelasyon analizleri

ilk bulgulara benzer sonuçlar vermiştir. BB hastalarında kronotipe göre KVH risk skorunun kapsamlı parametreler ile araştırıldığı çalışmalar yetersizdir. Godin ve ark., 752 BB hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, PAI'nin akşamcı grupta daha yüksek düzeyde saptandığını ortaya koymuştur[297]. Birden fazla yöntemle KVH risk skoru hesaplanırken çeşitli parametrelerin dikkate alınması, çalışmalardan elde edile bulguların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Bununla birlikte hem bizim çalışmamızın bulguları hem de literatürdeki yayınlar BB tanısına sahip bireylerde akşamcılık ve artmış KVH risk skorunun ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

5.5. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Çalışmamız literatürde son zamanlarda sıkça vurgulanmaya başlanan kronotip tercihlerinin BB tanısına sahip hastalardaki klinik etkilerini araştırmıştır. Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri; araştırmanın geçerlilik ve güvenilirlik analizi yapılmış araçlarla ve nesnel ölçümlerle gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bir diğeri; BB hasta grubunda kronotipin KVH riski ile ilişkisi açıklanmaya çalışılırken bu ilişkiyi potansiyel olarak etkileyebilecek çeşitli klinik veriler, egzersiz, beslenme alışkanlıkları ve uyku kalitesi gibi değişkenlere ilişkin bilgileri içeren geniş bir veri seti hazırlanmıştır. BB hastalarında en önemli ölüm nedenlerinden biri olan KVH ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde tüm bu alanların birlikte araştırıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamızda kronotipin uyku kalitesine, beslenme özelliklerine ve KVH riskine yönelik etkileri araştırılmıştır. Risk altındaki gruplara işaret eden, özellikle KVH'ın önlenmesi ya da yönetilmesinde yol gösterici olabilecek bulgular elde edilmiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem büyüklüğüdür. Çalışmanın deseni tasarlanırken hesaplanan örneklem büyüklüğüne ulaşılmış olmasına rağmen, katılımcıların bazı verilerinin önemli ölçüde değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir. Bu heterojenite, elde edilen anlamlı bulguların etki büyüklüklerini azaltabilmektedir. Örneklem büyüklüğünün artırılması ve daha homojen örneklem gruplarının seçilmesi ile bu sorunların aşılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın kesitsel olmasının bulgular arasındaki sebep-sonuç ilişkisini açıklamayı zorlaştırması bir diğer kısıtlılıktır.

Diğer bir kısıtlılık; çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun kullanılmamasıdır. Elde edilen bulguların sağlıklı popülasyon ile karşılaştırılması ve sonuç olarak BB'a özgü farklılıkların daha iyi anlaşılabilmesi sağlıklı kontrol grubunun kullanılacağı çalışmalarla mümkün görünmektedir. Çalışmamıza polikliniğimize başvuran gönüllü hastalar dahil edilmiştir. Dolayısı örneklemimizin henüz tanı almamış, düzenli takip altında olmayan ya da gönüllü olmayan katılımcıları temsil etmediği göz önüne alınmalıdır. Düzenli takip ve tedavi altında olmayan BB tanısına sahip bireylerde; hastalık ve stres yükünün daha fazla olması, duygudurum epizotlarının daha sık görülmesi, işlevselliğin düşük olması ve sosyal izolasyon nedeniyle daha sedanter yaşam tarzı, ek ruhsal hastalıkların daha sık eşlik etmesi, sağlık hizmetlerine ulaşamama gibi nedenler bu hastalarda KVH riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Çok merkezli, sağlık verilerinin tek havuzda toplandığı ve tarama programları ile tanı almamış hastalara ulaşılarak tasarlanan kapsamlı çalışma örneklemlerinin, BB tanısına sahip evreni daha iyi temsil edeceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki ölçeklerin bir kısmı özbildirim ölçekleridir. Bu durum verilerin subjektif olmasına neden olmuş olabilir. Özellikle kronotip ve uyku kalitesine yönelik, aktigrafi, melatonin ölçümü, polisomnografi, vücut kompozisyonunu ölçen DEXA cihazları gibi nesnel yorumlanabilecek araçların kullanılması daha objektif veriler elde edilmesini sağlayacaktır.

KVH risk skorunu belirlemek için çeşitli parametreler kullanılmıştır ancak bu konuda çok daha fazla hesaplama yöntemi olduğunu bilinmektedir. Yine MetS tanısı koymak için birden fazla algoritma mevcuttur. Çalışmamızda özellikle Avrupa ülkeleri için önerilen tanı yöntemleri ve hesaplama sistemleri seçilmeye çalışılmış olsa da BB tanısı olan hastalardan oluşan örneklemimiz için hangi kriterlerin kullanılmasının daha isabetli bulgulara ulaştıracağı, tartışılması gereken bir diğer konudur.

Metabolik hastalıklar açısından daha riskli psikotroplar kullanan hastaların ayrı ayrı incelenmemesi ya da ilaç yan etkilerinin araştırılmaması bir diğer kısıtlılıktır. Katılımcılarda araştırılan bazı verilerin bireysel ya da klinik özelliklerden mi yoksa kullanılan tedaviden mi kaynaklandığı anlaşılamamıştır. Üstelik özellikle başta lityum ve valproat olmak üzere çeşitli DDD ilaçların ve

sedatif etkili AP ve AD'ların sirkadiyen ritmi etkileyebileceği bilinmektedir. Kullanılan ilaçların etkisinin ayrı ayrı incelendiği, yan etkilerin ayrıntılı sorgulandığı çalışmaların ve yeni tanı almış henüz tedavi almayan BB tanılı hastalarla tasarlanacak prospektif araştırmaların, bu konudaki nedenselliğin yönünü bulmaya yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız BB tanısı olan ötimik dönemdeki hasta popülasyonunda kronotipin; klinik özellikler, uyku kalitesi, yeme tutumu ve KVH riski ile ilişkisini aydınlatmayı amaçlamıştır. Bulgularımız BB tanılı hasta grubunda akşamcılığın topluma göre daha sık görüldüğü yönündeki literatür bilgilerini desteklemektedir. Çalışmamızda akşamcı kronotipe sahip bireylerde daha olumsuz klinik seyre işaret eden bulgular elde edilmiştir. Akşamcılarda BB Tip-2 sıklığının daha fazla olduğu, BB başlangıç yaşının daha erken olduğu, depresif epizot, eşik altı depresif belirtiler ve suisid girişiminin daha fazla olduğu, duygudurum epizotlarında daha sık agresyon görüldüğü, sigara kullanımının daha fazla olduğu, kombine DDD'ye daha fazla ihtiyaç duyulduğu, tedavi uyumunun daha düşük olduğu ve işlevselliğin özerklik, bilişsel işlevsellik, kişiler arası işlevsellik, boş zaman etkinlikleri alt boyutlarının daha zayıf olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyetin etkisi dışlandıktan sonra akşamcılarda sistolik tansiyon daha baskın olmak üzere her iki tansiyonun da daha yüksek olduğu saptanmış, diğer antropometrik ve fizik muayene ölçümlerden boy, kilo, bel çevresi, VKİ ve nabızda kronotip grupları arasında farklılık saptanmamıştır. Gruplar akşamcılar ve akşamcı dışı grup olarak incelendiğinde ölçülen biyokimyasal parametrelerden AKŞ, LDL, trigliserit ve total kolesterol değerlerinde farklılık saptanmamış, ancak HDL değerinin akşamcılarda daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Akşamcıların uyku kalitesi daha kötü saptanmış, akşamcılar %89 sıklıkta kötü uyku kalitesine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Akşamcılık puanı ile uyku kalitesi arasında negatif yönde orta şiddette ilişki gözlenmiştir. Uykunun özellikle öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku ilacı ve gündüz işlev bozukluğu boyutlarının akşamcılarda daha düşük kalitede olduğu bulunmuştur. Uyku kalitesi ile ilgili boyutlardan gündüz işlev bozukluğunun KVH riski ile zayıf ancak pozitif yönde ilişkisi olduğu gözlenmiştir.

Katılımcıların yaklaşık %21'inde yeme bozukluğuna yatkınlık saptanmış, yeme bozukluğu yönünden kronotip gruplarında farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte akşamcı grubun ara öğünleri daha sık atladığı, doyurucu beslenmeye daha az dikkat ettiği, daha yağlı beslendiği ortaya çıkmıştır.

Yaş ve cinsiyetin etkisi dışlandıktan sonra yapılan analizlerde akşamcılık puanı ile KVH riskinin zayıf pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca akşamcı gruptaki yaklaşık her üç hastadan ikisinde MetS olduğu saptanmış, bu sıklık diğer kronotip gruplarından anlamlı olarak fazla bulunmuştur. KVH riskine ilişkin diğer parametrelerden; PAI, Castelli-1 ve 2 skorları ve VAI'nde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Akşamcılıkla ilişkili görünen kardiyometabolik hastalıklar BB tanılı hasta popülasyonunda en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. BB tanısına sahip hastalarda akşamcılık topluma göre daha sık gözlenmektedir. BB tanılı bireylerde; sirkadiyen sistemdeki aksaklıkları hedefleyen kronobiyolojik tedavi yöntemleri, endojen sirkadiyen ritme uygun sosyal ritmin ve uygun mesleki istihdamın sağlanması ile ilgili düzenlemelerin, depresif belirtilerin azaltılmasına yönelik girişimlerin, uyku kalitesini iyileştirmeye yönelik müdahalelerin, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının, egzersiz ve sigarayı bıraktırma hakkındaki psikoeğitimlerin; gerek BB hastalığının klinik seyrine ve işlevselliğe, gerekse eşlik eden kardiyometabolik hastalıkların önlenmesine ya da azaltılmasına katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Özellikle sirkadiyen ritmi destekleyecek, başta toplum ruh sağlığı merkezleri olmak üzere çeşitli kurumlarca düzenlenen sosyal etkinlikler ve uğraşıların, kişilerarası sosyal ritim terapisi gibi çeşitli yöntemlerin, hastalarda hem öz yeterliliğin geliştirilmesine katkı sağlayacağı hem de günlük rutinler oluşturmaya yardımcı olarak sosyal zeitgeber görevi görebileceği, böylece yaşam kalitesine, BB seyrine ve ek tıbbi hastalıkların gelişmesini önlemeye olumlu katkıları olabileceği düşünülmektedir.

Bulgularımız BB tanısına sahip hastalarda kronotip ile uyku kalitesi, yeme tutumu ve KVH riskine yönelik yetersiz literatür bilgisine katkı sunmaktadır. Kronotip araştırmalarının yaygınlaşması ruhsal ve kardiyometabolik açıdan daha riskli grubun tanınmasında yol gösterici olabilir. BB tanısına sahip olan bireylerde uykuyla ilgili özellikler ve kronotip ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin doğasının daha net ortaya konması ve altında yatan nedenselliğin yönünün aydınlatılabilmesi için; yaş, cinsiyet, BB tipi, eşlik eden depresif belirtiler, kullanılan tedavilerin metabolik ve sirkadiyen sisteme etkisi, sosyal ritim ve yaşam tarzı farklılıkları, genetik nedenler gibi çeşitli karıştırıcı

faktörlerin de dikkate alındığı, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan daha geniş örneklemli boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

[1] Akiskal HS, Maj M, Lo'pez-Ibor JJ, Sartorius N. Bipolar disorder, Evidence and Experience in Psychiatry. West Sussex, UK: Wiley, 2002:1-94 .

[2] Krahn GL. WHO World Report on Disability: a review. Disability and health journal 2011;4(3):141-142.

[3] Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. Ther Adv Psychopharmacol 2018;8(9): 251-269.

[4] Öztürk MO, Uluşahin A, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 16.baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2020.

[5] Dallaspezia S, Benedetti F. Melatonin, circadian rhythms, and the clock genes in bipolar disorder. Curr Psychiatry Rep 2009;11(6): 488-93.

[6] Romo-Nava F, Blom TC, Cuellar-Barboza AB, et al. Evening chronotype as a discrete clinical subphenotype in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders 2020;266: 556-562.

[7] Fischer D, Lombardi DA, Marucci-Wellman H, Roenneberg T. Chronotypes in the US - Influence of age and sex. PLoS One 2017;12(6):e0178782.

[8] Patterson F, Malone SK, Lozano A, Grandner MA, Hanlon AL. Smoking, Screen-Based Sedentary Behavior, and Diet Associated with Habitual Sleep Duration and Chronotype: Data from the UK Biobank. Ann Behav Med 2016;50(5):715-726.

[9] Romo-Nava F, Blom TJ, Guerdjikova A, et al. Evening chronotype, disordered eating behavior, and poor dietary habits in bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 2020;142(1):58-65.

[10] Melo MC, Garcia RF, Araújo CF, Luz JH, Bruin PF, Bruin VM. Chronotype in bipolar disorder: an 18-month prospective study. Braz J Psychiatry 2020;42(1):68-71.

[11] Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. Ann Clin Psychiatry 2011;23(1):40-7.

[12] 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(3):131-137.

[13] Godin O, Henry C, Leboyer M et al. Sleep quality, chronotype and metabolic syndrome components in bipolar disorders during the remission period: Results from the FACE-BD cohort. Chronobiol Int 2017; 34(8):1114-1124.

[14] Haraszti RÁ, Purebl G, Salavecz G, Poole L, Dockray S, Steptoe A. Morningness-eveningness interferes with perceived health, physical activity, diet and stress levels in working women: a cross-sectional study. Chronobiol Int 2014;31(7):829-837.

[15] Marwaha S, Durrani A, Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. Acta Psychiatrica Scandinavica 2013;128(3):179-193.

[16] Pinel P, Medico-Philosophical Treatise on Mental Alienation: Entirely Reworked and Extensively Expanded. 2nd ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 1809/2008.

[17] Healy D, Mania: a short history of bipolar disorder. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2008.

[18] Healy D, From mania to bipolar disorder. In Yatham LN, Maj M (eds) Bipolar disorder: clinical and neurobiological foundations, UK: John Wiley & Sons, 2010: 1-7.

[19] Oral T, İki uçlu bozukluk. WPA Serisi. İstanbul: CSA Medikal Yayın Ajansı 2002:441-503.

[20] Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. New York: Oxford university press, 2007.

[21] APA, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V, 5 ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.

[22] Merikangas KR, Jin R MA; He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry 2011; 68(3): 241-51.

[23] Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. Bipolar Disor 2013;15(3): 306-13.

[24] Robb JC, Young LT, Cooke RG, Joffe RT. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. Journal of Affective Disorders 1998;49(3): 189-193.

[25] Kennedy N, Boydel J, Kalindindi S et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. American Journal of Psychiatry 2005;162(2): 257-262

[26] Viguera AC, Baldessarini RJ, Tondo L. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. Bipolar Disorders 2001; 3(5): 245-252.

[27] Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. Acta Psychiatrica Scandinavica 1985.

[28] Angst J. The course of affective disorders. Psychopathology 1986; 19(2): 47-52.

[29] Cassidy F, Carroll BJ. Vascular risk factors in late onset mania. Psychological medicine 2002; 32(2): 359-362.

[30] Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. Bipolar Disord 2003;5(4): 231-42.

[31] Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics (Wiley Online Library). 2003; 123(1): 48-58.

[32] Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. Journal of medical genetics 1999; 36(8):585-594.

[33] Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. The British Journal of Psychiatry 2001;178(41): 128-133.

[34] Goes FS. Genetics of bipolar disorder: recent update and future directions. Psychiatric Clinics 2016;39(1): 139-155.

[35] O'Donovan MC, Craddock NJ, Owen MJ. Genetics of psychosis; insights from views across the genome. Hum Genet 2009;126(1): 3-12.

[36] Beitelshees AL, Navare H, Wang D et al. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and treatment response. Circ Cardiovasc Genet 2009;2(4): 362-70.

[37] Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. Cell 2012;148(6): 1223-41.

[38] Green EK, Rees E, Walters JTR et al. Copy number variation in bipolar disorder. Mol Psychiatry 2014;21(1): 89-93.

[39] Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nature genetics 2013;45(9): 984-994.

[40] Harrison PJ, Geddes R, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. Trends in Neurosciences 2017;41(1): 18-30.

[41] Sobczak S, Honig A, Riedel WJ. Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. Acta Neuropsychiatr 2000;12(3): 69-72.

[42] Dogra S, Sona C, Kumar A, Yadav PN. Epigenetic regulation of G protein coupled receptor signaling and its implications in psychiatric disorders. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2016;77: 226-239.

[43] Wang HY, Friedman E. Enhanced protein kinase C activity and translocation in bipolar affective disorder brains. Biological psychiatry 1996;40(7): 568-575.

[44] Jope R. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. Molecular psychiatry 1999;4(2): 117-128.

[45] Montezinho LP, Mørk A, Duarte CB, Penschuck S, Geraldes CF, Castro MM. Effects of mood stabilizers on the inhibition of adenylate cyclase via dopamine D(2)-like receptors. Bipolar Disord 2007;9(3):290-297.

[46] Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 in the etiology and treatment of mood disorders. Frontiers in molecular neuroscience 2011; 4:16.

[47] Rao S, Yao Y, Zheng C et al. Common variants in CACNA1C and MDD susceptibility: A comprehensive meta-analysis. American Journal of

Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics 2016;171(6): 896-903.

[48] Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate, Experimental and clinical psychopharmacology 2015;23(1): 1.

[49] Craddock N, Dave S, Greening J. Association studies of bipolar disorder. Bipolar Disorders 2001;3(6): 284-298.

[50] Serretti A, Mandelli L. The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions,'genes, new potential candidates and future directions. Molecular psychiatry 2008;13(8): 742-771.

[51] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biological psychiatry 2010; 67(5): 446-457.

[52] Berk M, Dodd S, Kauer-SantAnna M et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica 2007;116: 41-49.

[53] Sadock BJ, Sadock VA. Duygudurum Bozuklukları. In Kaplan & Sadock, Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Kitabevi: 2016; 11: 349-380.

[54] Emamghoreishi M, Schlichter L, Li PP, et al. High intracellular calcium concentrations in transformed lymphoblasts from subjects with bipolar I disorder. Am J Psychiatry 1997;154(7): 976-82.

[55] Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. 2013; 45(9): 984-94.

[56] Lan MJ, McLoughlin GA, Griffin JL, et al. Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. Molecular psychiatry 2009;14(3): 269-279.

[57] 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(5):478-487.

[58] Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci 2017;71(2):77-103.

[59] Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. BMC Med 2015;13:289.

[60] Hayashi T. Conversion of psychological stress into cellular stress response: roles of the sigma-1 receptor in the process. Psychiatry Clin Neurosci 2015; 69(4): 179-191.

[61] Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 2009; 63(3): 257-265.

[62] Wang TY, Lee SY, Chen SL, et al. The Differential Levels of Inflammatory Cytokines and BDNF among Bipolar Spectrum Disorders. Int J Neuropsychopharmacol 2016;19(8):pyw012.

[63] Dong XH, Zhen XC. Glial pathology in bipolar disorder: potential therapeutic implications. CNS Neurosci Ther. 2015; 21(5): 393-7.

[64] Muneer A. Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. Psychiatry Investig 2016; 13(1):18-33.

[65] Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. Psychiatr Clin North Am. 2005;28(2):469-480.

[66] Kunugi H, Hori H, Adachi N, Numakawa T. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. Psychiatry Clin Neurosci 2010;64(5):447-459.

[67] Eker Ç. Duygudurum Bozukluklarının Etiyolojisi. In: K. Altınbaş (ed). Duygudurum Bozuklukları Tanı ve Tedavisi, Konya: Bahçıvanlar Basım Sanayi, 1.baskı, 2021:13-32.

[68] Rybakowski JK, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, et al. Matrix metalloproteinase-9 gene and bipolar mood disorder. Neuromolecular Med 2009;11(2):128-132.

[69] Rybakowski JK, Remlinger-Molenda A, Czech-Kucharska A, et al. Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression. J Affect Disord 2013;146(2):286-289.

[70] Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, et al. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. J Leukoc Biol 2012;92(5):959-975.

[71] Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. J Affect Disord 2002;72(3):237-241.

[72] Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. J Affect Disord 2012;139(3):230-239.

[73] 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(12):1696-1709.

[74] Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35(3):702-721.

[75] Myint AM, Kim YK. Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014;48:304-313.

[76] Miller CL, Llenos IC, Cwik M, Walkup J, Weis S. Alterations in kynurenine precursor and product levels in schizophrenia and bipolar disorder. Neurochem Int 2008;52(6):1297-1303.

[77] Moylan S, Berk M, Dean OM, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress?. Neurosci Biobehav Rev 2014;45:46-62.

[78] Chen L, Wang Y, Niu C, et al. Common and distinct abnormal frontal-limbic system structural and functional patterns in patients with major depression and bipolar disorder. Neuroimage Clin 2018;20:42-50

[79] Townsend J, Altshuler LL. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. Bipolar Disord 2012;14(4):326-339.

[80] Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. Am J Psychiatry 2012;169(7):693-703.

[81] Machino A, Kunisato Y, Matsumoto T, et al. Possible involvement of rumination in gray matter abnormalities in persistent symptoms of major depression: an exploratory magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study. J Affect Disord 2014;168:229-235.

[82] Zou K, Deng W, Li T, et al. Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naïve, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. Biol Psychiatry 2010;67(2):186-188.

[83] Blond BN, Fredericks CA, Blumberg HP. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. Bipolar Disord 2012;14(4):340-355.

[84] Nurnberger JI Jr, Adkins S, Lahiri DK, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. Arch Gen Psychiatry 2000;57(6):572-579.

[85] Pohanka M. Impact of melatonin on immunity: a review. Open Medicine 2013;8(4): 369-376.

[86] 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(4):392-402.

[87] Kripke DF, Elliott JA, Welsh DK, Youngstedt SD. Photoperiodic and circadian bifurcation theories of depression and mania. F1000Res 2015;4:107.

[88] Zisapel N. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. Cell Mol Neurobiol 2001;21(6):605-616.

[89] Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK. Circadian clock and stress interactions in the molecular biology of psychiatric disorders. Curr Psychiatry Rep 2014;16(10):483.

[90] 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(8):1075-1089.

[91] Bechtel W. Circadian Rhythms and Mood Disorders: Are the Phenomena and Mechanisms Causally Related? Front Psychiatry 2015;6:118.

[92] Andreazza AC, Wang JF, Salmasi F, Shao L, Young LT. Specific subcellular changes in oxidative stress in prefrontal cortex from patients with bipolar disorder. J Neurochem 2013;127(4):552-561.

[93] Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neurosci Biobehav Rev 2011;35(3):804-817.

[94] Toker L, Agam G. Mitochondrial dysfunction in psychiatric morbidity: current evidence and therapeutic prospects. Neuropsychiatr Dis Treat 2015;11:2441-2447.

[95] de Sousa RT, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr, Manji HK. Targeting mitochondrially mediated plasticity to develop improved therapeutics for bipolar disorder. Expert Opin Ther Targets 2014;18(10):1131-1147.

[96] Maes M, Fišar Z, Medina M, Scapagnini G, Nowak G, Berk M. New drug targets in depression: inflammatory, cell-mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. And new drug candidates--Nrf2 activators and GSK-3 inhibitors. Inflammopharmacology 2012;20(3):127-150.

[97] Kim HK, Nunes PV, Oliveira KC, Young LT, Lafer B. Neuropathological relationship between major depression and dementia: A hypothetical model and review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016;67:51-57.

[98] Haase J, Brown E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression--a central role for the serotonin transporter?. Pharmacol Ther 2015;147:1-11.

[99] Yeloğlu HÇ. Önemli bir ruh sağlığı sorunu: bipolar bozukluk. Mustafa Kemal Üniv Tıp Dergisi 2017;8:41-54.

[100] Nguyen NA, Wagner KD. Bipolar Disorder in Children and Adolescents: Diagnosis, Epidemiology, and Clinical Course. In Kasper S, Hirschfeld

RMS (Eds). Handbook of Bipolar Disorder. FL, USA: Taylor & Francis Group, 2005; ch. 6: 73-82.

[101] Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. Mol Psychiatry 2011;16(12):1234-1246.

[102] Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. Aust N Z J Psychiatry 2015;49(9):785-802.

[103] Jones S, Riste L, Barrowclough C, et al. Reducing relapse and suicide in bipolar disorder: practical clinical approaches to identifying risk, reducing harm and engaging service users in planning and delivery of care – the PARADES (Psychoeducation, Anxiety, Relapse, Advance Directive Evaluation and Suicidality) programme. Southampton (UK): NIHR Journals Library;2018.

[104] Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Lancet 2016; 387(10027):1561-1572.

[105] Grande I, Bernardo M, Bobes J, Saiz-Ruiz J, Álamo C, Vieta E. Antipsychotic switching in bipolar disorders: a systematic review. Int J Neuropsychopharmacol 2014;17(3):497-507.

[106] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2018;20(2):97-170.

[107] Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2016;30(6):495-553.

[108] Verdolini N, Hidalgo-Mazzei D, Del Matto L, et al. Long-term treatment of bipolar disorder type I: A systematic and critical review of clinical guidelines with derived practice algorithms. Bipolar Disord 2021;23(4):324-340.

[109] Fountoulakis KN, Vieta E, Young A, et al. The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 4: Unmet Needs in the Treatment of Bipolar Disorder and Recommendations for Future Research. Int J Neuropsychopharmacol 2017;20(2):196-205.

[110] Shah N, Grover S, Rao GP. Clinical Practice Guidelines for Management of Bipolar Disorder. Indian J Psychiatry 2017;59(Suppl 1):S51-S66.

[111] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2018;20(2):97-170.

[112] Aydın H. Uyku Tıbbının Tarihsel Gelişimi ve Uyku Hekimi Kavramı. In Akıncı E, Orhan FÖ, Demet MM (Eds.). Uyku Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kitabı. 1th ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği, 2016, ch. 1:1-5.

[113] Shepard JW Jr, Buysse DJ, Chesson AL Jr, et al. History of the development of sleep medicine in the United States. J Clin Sleep Med 2005;1(1):61-82.

[114] Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1949;1(4):455-473.

[115] Özdemir E, Özgen F. Uyku Bozukluklarının Sınıflandırması ve Epidemiyolojisi. In Akıncı E, Orhan FÖ, Demet MM (Eds.) Uyku Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kitabı. 1th ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği, 2016, ch. 2: 7-18.

[116] Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest 2014;146(5):1387-1394.

[117] Yılmaz H. Uykuda Fizyoloji ve Uykunun İşlevi. In Akıncı E, Orhan FÖ, Demet MM (eds.) Uyku Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kitabı. 1th ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği, 2016:19-31.

[118] Pelayo R, Dement WC. History of Sleep Physiology and Medicine. In Kryger M, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine, Philadelphia: Elsevier. 6th ed. 2017:ch1:3-12.

[119] Bilici M, Özbay SY. Uykunun Nörobiyolojisi. In Akıncı E, Orhan FÖ, Demet MM (Eds.) Uyku Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kitabı, 1 ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği, 2016:33-43.

[120] Srivastava D, Shamim M, Kumar M et al. Role of circadian rhythm in plant system: An update from development to stress response. Environmental and Experimental Botany 2019; 162: 256-271.

[121] Koukkari WL, Sothern RB. General Features of Rhythms: Terminology and Characteristics. In: Introducing Biological Rhythms. Minnesota, USA: Springer Science 2006:19-65.

[122] Wirz-Justice A. Chronobiology and psychiatry. Sleep Med Rev 2007;11(6):423-427.

[123] Lack LC, Wright HR. Chronobiology of sleep in humans. Cell Mol Life Sci 2007;64(10):1205-1215.

[124] Borbély AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol 1982;1(3):195-204.

[125] Gillette MU. Introduction to biological timing in health and disease. Prog Mol Biol Transl Sci 2013;119:xi-xvi.

[126] Schulz P. Biological clocks and the practice of psychiatry. Dialogues Clin Neurosci 2007;9(3):237-255.

[127] Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. Chronobiol Int 2009;26(6):1019-1068.

[128] Aschoff J, Pohl H. Phase relations between a circadian rhythm and its zeitgeber within the range of entrainment. Naturwissenschaften 1978;65(2):80-84.

[129] Mistlberger RE, Rusak B. Circadian Rhythms in Mammals: Formal Properties and Environmental Influences. In Kryger M, Roth T, Dement W (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine, 4 ed. Philadelphia: WB Saunders 2005: 321-335.

[130] Hastings MH, Maywood ES, Reddy AB. Two decades of circadian time. J Neuroendocrinol 2008;20(6):812-819.

[131] Daan S, Beersma DG, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. Am J Physiol 1984;246(2 Pt 2):R161-R183.

[132] Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. Lancet 2002;360(9348):1840-1842.

[133] Cajochen C, Chellappa S, Schmidt C. What keeps us awake? The role of clocks and hourglasses, light, and melatonin. Int Rev Neurobiol 2010;93:57-90.

[134] Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35(7):1569-1574.

[135] Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. Psychiatry Res 2009;165(3):201-214.

[136] Wirz-Justice A. The implications of chronobiology for psychiatry. Psychiatric Times 2011; 28(10):56-61.

[137] Wirz-Justice A, Bromundt V, Cajochen C. Circadian Disruption and Psychiatric Disorders: The Importance of Entrainment. Sleep Medicine Clinics 2009;(4): 273-284.

[138] Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. Clin Psychol Rev 2006;26(6):679-694.

[139] Martino MMF, Pasetti KFM, Bataglion C, Ceolim MF. Morningness/eveningness chronobiological assessment of Dental students: chronotype. Sleep Sci 2010;3(1):7-10

[140] Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. Int J Chronobiol 1976;4(2):97-110.

[141] Carrier J, Monk TH, Buysse DJ, Kupfer DJ. Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20-59 y). J Sleep Res 1997;6(4):230-237.

[142] Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, et al. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. Sleep 2003;26(4):413-415.

[143] Emens JS, Yuhas K, Rough J, Kochar N, Peters D, Lewy AJ. Phase angle of entrainment in morning- and evening-types under naturalistic conditions. Chronobiol Int 2009;26(3):474-493.

[144] Taillard J, Philip P, Bioulac B. Morningness/eveningness and the need for sleep. J Sleep Res 1999;8(4):291-295.

[145] Saunders EF, Novick DM, Fernandez-Mendoza J, et al. Sleep quality during euthymia in bipolar disorder: the role of clinical features, personality traits, and stressful life events. Int J Bipolar Disord 2013;1:16.

[146] Loudon JB, Blackburn IM, Ashworth CM. A study of the symptomatology and course of manic illness using a new scale. Psychol Med 1977;7(4):723-729.

[147] Hudson JI, Lipinski JF, Frankenburg FR, Grochocinski VJ, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in mania. Arch Gen Psychiatry 1988;45(3):267-273.

[148] Casper RC, Redmond DE Jr, Katz MM, Schaffer CB, Davis JM, Koslow SH. Somatic symptoms in primary affective disorder. Presence and relationship to the classification of depression. Arch Gen Psychiatry 1985;42(11):1098-1104.

[149] Detre T, Himmelhoch J, Swartzburg M, Anderson CM, Byck R, Kupfer DJ. Hypersomnia and manic-depressive disease. Am J Psychiatry 1972;128(10):1303-1305.

[150] 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.

[151] Bradley AJ, Webb-Mitchell R, Hazu A, et al. Sleep and circadian rhythm disturbance in bipolar disorder. Psychol Med 2017;47(9):1678-1689.

[152] Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. J Affect Disord 2011;135(1-3):10-19.

[153] 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):870-879.

[154] Kitamura S, Hida A, Watanabe M, et al. Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. Chronobiol Int 2010;27(9-10):1797-1812.

[155] Baek JH, Kim J, Kim MJ et al. 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. Behavioral Sleep Medicine 2016;14: 155 - 168.

[156] Giglio LM, Magalhães PV, Andersen ML, Walz JC, Jakobson L, Kapczinski F. Circadian preference in bipolar disorder. Sleep Breath 2010;14(2):153-155.

[157] Wood J, Birmaher B, Axelson D, et al. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. Psychiatry Res 2009;166(2-3):201-209.

[158] Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. Psychiatry Clin Neurosci 2018;72(9):673-682.

[159] 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(3):303-314.

[160] Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. Psychiatry Res 1996;63(2-3):219-222.

[161] Benedetti F, Radaelli D, Bernasconi A, et al. Clock genes beyond the clock: CLOCK genotype biases neural correlates of moral valence decision in depressed patients. Genes Brain Behav 2008;7(1):20-25.

[162] 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(10):948-952.

[163] Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson BP, et al. Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. Psychol Med 2000;30(5):1005-1016.

[164] 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(4):520-529.

[165] Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson B, et al. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. Arch Gen Psychiatry 1998;55(8):702-707.

[166] Jauhar P, Weller MP. Psychiatric morbidity and time zone changes: a study of patients from Heathrow airport. Br J Psychiatry 1982;140:231-235.

[167] Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. CNS Drugs 2009;23 Suppl 2:3-13.

[168] Salvatore P, Ghidini S, Zita G, et al. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. Bipolar Disord 2008;10(2):256-265.

[169] Selvi Y, Aydin A, Boysan M, Atli A, Agargun MY, Besiroglu L. Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. Chronobiol Int 2010;27(9-10):1813-1828.

[170] Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, et al. Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. J Affect Disord 2009;119(1-3):100-106.

[171] Drennan MD, Klauber MR, Kripke DF, Goyette LM. The effects of depression and age on the Horne-Ostberg morningness-eveningness score. J Affect Disord 1991;23(2):93-98.

[172] Hasler BP, Allen JJ, Sbarra DA, Bootzin RR, Bernert RA. Morningness-eveningness and depression: preliminary evidence for the role of the behavioral activation system and positive affect. Psychiatry Res 2010;176(2-3):166-173.

[173] Wirz-Justice A. Biological rhythms in mood disorders. In Bloom FE, Kupfer DJ (eds). Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress, Raven Press, Ltd., New York, 1995:999-1017.

[174] Ebert D, Albert R, Hammon G, Strasser B, May A, Merz A. Eye-blink rates and depression. Is the antidepressant effect of sleep deprivation mediated by the dopamine system?. Neuropsychopharmacology 1996;15(4):332-339.

[175] Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. Dialogues Clin Neurosci 2003;5(4):315-325.

[176] Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. Mol Interv 2004;4(5):259-272.

[177] Benedetti F, Barbini B, Campori E, Fulgosi MC, Pontiggia A, Colombo C. Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model?. J Psychiatr Res 2001;35(6):323-329.

[178] Sprouse J, Braselton J, Reynolds L. Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. Biol Psychiatry 2006;60(8):896-899.

[179] Emilien G, Maloteaux J-M. Circadian system and sleep anomaly in depression. Irish Journal of Psychological Medicine 1999;16(1):18-23.

[180] Fernandez-Mendoza J, Calhoun S, Bixler EO, et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: a general population study. Sleep 2010;33(4):459-465.

[181] Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. Sleep 2009;32(4):491-497.

[182] Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. Diabetes Care 2009;32(11):1980-1985.

[183] Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. Diabetes Care 2009;32(11):1980-1985.

[184] Giglio LM, Andreazza AC, Andersen M, et al. Sleep in bipolar patients. Sleep Breath 2009;13(2):169-173.

[185] Harvey AG. A cognitive model of insomnia. Behav Res Ther 2002;40(8):869-893.

[186] A Gold AK, Sylvia LG. The role of sleep in bipolar disorder. Nat Sci Sleep 2016;8:207-214.

[187] Erbay LG, Seçkin Y. Yeme bozuklukları. Güncel gastroenteroloji 2016;20(4):473-477.

[188] American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Nutrition intervention in the treatment of anorexia nervosa,

bulimia nervosa, and other eating disorders. J Am Diet Assoc 2006;106(12):2073-2082.

[189] Aikman SN, Crites SL Jr, Fabrigar LR. Beyond affect and cognition: identification of the informational bases of food attitudes 1. Journal of Applied Social Psychology 2006;36(2):340-382.

[190] Herpertz-Dahlmann B. Adolescent eating disorders: definitions, symptomatology, epidemiology and comorbidity. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2009;18(1):31-47.

[191] Küey A. Ergenlerde yeme bozuklukları. In Çuhadaroğlu Ç(ed). Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, HYB Yayınevi, 2008: 407-423.

[192] Andersen AE, Yager J. Yeme Bozuklukları. In Kaplan & Sadock, Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri, Ankara: Güneş Kitabevi, 2016;(11): 2002-2022.

[193] McElroy SL, Kotwal R, Keck PE Jr, Akiskal HS. Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations?. J Affect Disord 2005;86(2-3):107-127.

[194] Seixas C, Miranda-Scippa A, Nery-Fernandes F, et al. Prevalence and clinical impact of eating disorders in bipolar patients. Braz J Psychiatry 2012;34(1):66-70.

[195] Krüger S, Shugar G, Cooke RG. Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder. Int J Eat Disord 1996;19(1):45-52.

[196] Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, 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(10):1205-1215.

[197] Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2007;9(5):443-452.

[198] Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry 2006;163(2):217-224.

[199] Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Eating disorders and illness burden in patients with bipolar spectrum disorders. Compr Psychiatry 2007;48(6):516-521.

[200] McElroy SL, Crow S, Biernacka JM, et al. Clinical phenotype of bipolar disorder with comorbid binge eating disorder. J Affect Disord 2013;150(3):981-986.

[201] Vancampfort D, Correll CU, Probst M, et al. A review of physical activity correlates in patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2013;145(3):285-291.

[202] Challet E. The circadian regulation of food intake. Nat Rev Endocrinol 2019;15(7):393-405.

[203] Nguyen J, Wright KP Jr. Influence of weeks of circadian misalignment on leptin levels. Nat Sci Sleep 2009;2:9-18.

[204] Schubert E, Randler C. Association between chronotype and the constructs of the Three-Factor-Eating-Questionnaire. Appetite 2008;51(3):501-505.

[205] Kanerva N, Kronholm E, Partonen T, et al. Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits. Chronobiol Int 2012;29(7):920-927.

[206] WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) (Erişim tarihi: 19.10.2022.

[207] WHO. The top 10 causes of death. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (Erişim tarihi: 19.10.2022).

[208] THS Kurumu, Türkiye Kalp Ve Damar Hastaliklari Önleme Ve Kontrol Programi 2015-2020. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015.

[209] Dülek H, Vural ZT, Gönenç I. Kardiyovasküler hastalıklara etki eden faktörlerin değerlendirilmesi ve kardiyovasküler risk skorlamalarının karşılaştırılması, Dicle Tıp Dergisi 2019;46(3):449-459.

[210] Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. In Mendis S (ed), Geneva: World Health Organization, 2011.

[211] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008;117(6):743-753.

[212] Selvarajah S, Kaur G, Haniff J, et al. Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. Int J Cardiol 2014;176(1):211-218.

[213] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project, European Heart Journal 2003;24(11):987–1003.

[214] Yang X, Li J, Hu D, et al. Predicting the 10-Year Risks of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Chinese Population: The China-PAR Project (Prediction for ASCVD Risk in China). Circulation 2016;134(19):1430-1440.

[215] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B):3024-3025

[216] Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G et al. Metabolik Sendrom Kılavuzu, Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş., Ankara, 2009.

[217] Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. Eur J Clin Nutr 2007;61(4):548-553.

[218] Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. Transl Res 2017;183:57-70.

[219] Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999;16(5):442-443.

[220] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106(25):3143-3421.

[221] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet 2005;366(9491):1059-1062.

[222] Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J Atheroscler Thromb 2005;12(6):295-300.

[223] Iliodromiti S, Celis-Morales CA, Lyall DM, et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. Eur Heart J 2018;39(17):1514-1520.

[224] Chehrei A, Sadrnia S, Keshteli AH, Daneshmand MA, Rezaei J. Correlation of dyslipidemia with waist to height ratio, waist circumference, and body mass index in Iranian adults. Asia Pac J Clin Nutr 2007;16(2):248-253.

[225] Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. Mayo Clin Proc 2017;92(2):266-279.

[226] Bumke O. Handbuch der Geisteskrankheiten. Spezieller Tile, 1932:225.

[227] Slater, E. Zur Erbpathologie des manisch-depressiven Irreseins. Die Eltern und Kinder von Manisch-Depressiven. Z. f. d. g. Neur. u. Psych 1938(163):1–47.

[228] O. Odegard. Mortality in Norwegian mental hospitals 1926-1941. Acta Genet Stat Med 1951;2(2):141-173.

[229] Weeke A, Vaeth M. Excess mortality of bipolar and unipolar manic-depressive patients. J Affect Disord 1986;11(3):227-234.

[230] Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. J Affect Disord 2002;68(2-3):167-181.

[231] Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen PB. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry 2007;68(6):899-907.

[232] Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. Arch Gen Psychiatry 2001;58(9):844-850.

[233] Hermida OG, Fontela T, Ghiglione M, Uttenthal LO. Effect of lithium on plasma glucose, insulin and glucagon in normal and streptozotocin-diabetic rats: role of glucagon in the hyperglycaemic response. Br J Pharmacol 1994;111(3):861-865.

[234] Pylvänen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojärvi JI. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. Epilepsia 2002;43(5):514-517.

[235] Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. Am J Psychiatry 2000;157(6):975-981.

[236] Zipursky RB, Gu H, Green AI, et al. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. Br J Psychiatry 2005;187:537-543.

[237] Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2007;9(5):443-452.

[238] Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. Bipolar Disord 2005;7(5):424-430.

[239] Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2008;106(1-2):197-201.

[240] Yumru M, Savas HA, Kurt E, et al. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. J Affect Disord 2007;98(3):247-252.

[241] Melo MC, Daher Ede F, Albuquerque SG, de Bruin VM. Exercise in bipolar patients: A systematic review. J Affect Disord. 2016;198:32-38.

[242] Cerimele JM, Katon WJ. Associations between health risk behaviors and symptoms of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. Gen Hosp Psychiatry 2013;35(1):16-22.

[243] Leboyer M, Soreca I, Scott J, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease?. J Affect Disord 2012;141(1):1-10.

[244] Boulanger H, Tebeka S, Girod C et al. Binge eating behaviours in bipolar disorders. Journal of Affective Disorders 2018;(225): 482-488.

[245] Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. Bipolar Disord 2004;6(5):368-373.

[246] Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. Am J Psychiatry 2003;160(1):112-117.

[247] Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts?. Circulation 2003;108(13):1546-1551.

[248] Yu JH, Yun CH, Ahn JH, et al. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. J Clin Endocrinol Metab 2015;100(4):1494-1502.

[249] Knutson KL, von Schantz M. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort. Chronobiol Int 2018;35(8):1045-105.

[250] Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Chronobiol Int 2013;30(4):470-477.

[251] Bhar D, Bagepally BS, Rakesh B. Association between chronotype and cardio-vascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis. Clinical Epidemiology and Global Health 2022;16:101-108.

[252] Patterson F, Malone SK, Grandner MA, Lozano A, Perkett M, Hanlon A. Interactive effects of sleep duration and morning/evening preference on cardiovascular risk factors. Eur J Public Health 2018;28(1):155-161.

[253] Makarem N, Paul J, Giardina EV, Liao M, Aggarwal B. Evening chronotype is associated with poor cardiovascular health and adverse health behaviors in a diverse population of women. Chronobiol Int 2020;37(5):673-685.

[254] Roenneberg T, Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. Curr Biol 2016;26(10):R432-R443.

[255] Maukonen M, Kanerva N, Partonen T, et al. The associations between chronotype, a healthy diet and obesity. Chronobiol Int 2016;33(8):972-981.

[256] Mota MC, Waterhouse J, De-Souza DA, et al. Association between chronotype, food intake and physical activity in medical residents. Chronobiol Int 2016;33(6):730-739.

[257] Balcioglu SSK, Balcioglu YH, Devrim Balaban O. The association between chronotype and sleep quality, and cardiometabolic markers in patients with schizophrenia. Chronobiol Int 2022;39(1):77-88.

[258] First M, Williams J, Karg R, Spitzer R. Structured Clinical Interview for Dsm-5 Disorders (Scid-5-cv): Clinician Version, 1 ed. Arlington: American Psychiatric Association Publishing, 2015.

[259] Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S et al. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 2019;30(1):51-6.

[260] Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. Young Mania Rating Scale. In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:540-542.

[261] Karadağ F, Oral T, Yalçin FA, Erten E. Young mani derecelendirme olçeğinin türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği [Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale]. Turk Psikiyatri Derg 2002;13(2):107-114.

[262] Akdemir A, Dönbak Örsel S, Dağ İ, et al. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996;4(4):251-259.

[263] Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2007;3:5.

[264] Aydemir O, Uykur B. Kısa işlevsellik değerlendirme ölçeği'nin Türkçe sürümünün bipolar bozuklukta güvenilirliği ve geçerliği [Reliability and validity study of the Turkish version of functioning assessment short test in bipolar disorder]. Turk Psikiyatri Derg 2012;23(3):193-200.

[265] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989;28(2):193-213.

[266] Agargun M, Kara H, Anlar O. The reliability and validity of Turkish version of Pittsburgh Sleep Quality Index. Turkish Psycology Journal 1996;7:107-15.

[267] Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. Int J Chronobiol 1976;4(2):97-110.

[268] Agargun my, Çilli AS, Boysan M et al. Turkish version of morningness-eveningness questionnaire (MEQ). Sleep and Hypnosis 2007;9(1):16-23

[269] Garner DM, Garfinkel PE. The Eating Attitudes Test: an index of the symptoms of anorexia nervosa. Psychol Med 1979;9(2):273-279.

[270] Savasir I, Erol N. Yeme Tutum Testi: Anoreksiya Nevroza Belirtileri Indeksi. Türk Psikoloji Dergisi, 1989;7:19-25

[271] Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garfinkel PE. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. Psychol Med 1982;12(4):871-878.

[272] U-prevent. Personal Risk Profile, SCORE-2. https://u-prevent.com/calculators/score2 (Erişim tarihi: 22.10.2022)

[273] SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe, European Heart Journal 2021;42(25):2439–2454.

[274] Olamoyegun MA, Oluyombo R, Asaolu SO. Evaluation of dyslipidemia, lipid ratios, and atherogenic index as cardiovascular risk factors among semi-urban dwellers in Nigeria. Ann Afr Med 2016;15(4):194-199.

[275] Söğüt E, Avcı E, Üstüner F, Arıkan E. Serum Aterojenite İndeksi Olarak (TG/HDL-K) Oranının Değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2006; 4(1): 1-8

[276] Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar M, Tyagi S, Delhi N. Atherogenic index of plasma, castelli risk index and atherogenic coefficient-new parameters in assessing cardiovascular risk. Int J Pharm Biol Sci 2013;3(3):359-64.

[277] Turan Y, Demir V. Visseral adipozite indeksi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki. Bozok Tıp Derg 2019;9(3):129-133.

[278] Türkiye İstatistik Kurumu, Toplumsal Cinsiyet İstatistikleri, 2021. Ankara: TUİK, 2022.

[279] Breslau J, Miller E, Jin R, et al. A multinational study of mental disorders, marriage, and divorce. Acta Psychiatr Scand 2011;124(6):474-486.

[280] Bursalioglu FS, Aydin N, Yazici E, Yazici AB. The Correlation Between Psychiatric Disorders and Women's Lives. J Clin Diagn Res 2013;7(4):695-699.

[281] Azorin JM, Lefrere A, Belzeaux R. The Impact of Bipolar Disorder on Couple Functioning: Implications for Care and Treatment. A Systematic Review. Medicina (Kaunas) 2021;57(8):771.

[282] Lu SJ, Liou TH, Lee MB, et al. Predictors of Employment Status for Persons with Bipolar Disorder. Int J Environ Res Public Health 2022;19(6):3512.

[283] Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. Am J Psychiatry 2006;163(9):1561-1568.

[284] Goldman HH, Drake RE. Mood disorders and workplace performance: half a loaf. Am J Psychiatry 2006;163(9):1490-1491.

[285] Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. JAMA 2000;284(20):2606-2610.

[286] Doğanay S, Sözmen K, Kalaça S, Belgin Ü. Türkiye'de toplumda sigara içme sıklığı nasıl değişiyor? Turkish Journal of Public Health 2012;10(2): 93-115.

[287] Heffner JL, Strawn JR, DelBello MR, Strakowski SM, Anthenelli RM. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. Bipolar Disord 2011;13(5-6):439-53.

[288] Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. J Clin Psychiatry 2003;64(12):1426-1435.

[289] Fenn HH, Bauer MS, Altshuler L, et al. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span.J Affect Disord 2005;86(1):47-60.

[290] Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication Arch Gen Psychiatry 2007;64(5):543-552.

[291] Sládek, M., Kudrnáčová Röschová, M., Adámková, V. et al. Chronotype assessment via a large scale socio-demographic survey favours yearlong Standard time over Daylight Saving Time in central Europe. Sci Rep 2020; 10:1419.

[292] Bjorvatn B, Saxvig IW, Waage S, Pallesen S. Self-reported seasonality is strongly associated with chronotype and weakly associated with latitude. Chronobiol Int 2021;38(2):278-285.

[293] Ozdalyan F, Tütüncü Ö, Gümüş H, Açıkgöz O. Reliability and validity of the Turkish version of the morningness – Eveningness questionnaire. Neurological Sciences and Neurophysiology 2021;38(1):50-59.

[294] Saunders EF, Novick DM, Fernandez-Mendoza J, et al. Sleep quality during euthymia in bipolar disorder: the role of clinical features, personality traits, and stressful life events. Int J Bipolar Disord 2013;1:16.

[295] Randler C. Differences between smokers and nonsmokers in morningness-eveningness. Social Behavior and Personality: an international journal 2008;36:673-680.

[296] Urbán R, Magyaródi T, Rigó A. Morningness-eveningness, chronotypes and health-impairing behaviors in adolescents. Chronobiol Int 2011;28(3):238-247.

[297] Godin O, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep quality, chronotype and metabolic syndrome components in bipolar disorders during the remission period: Results from the FACE-BD cohort. Chronobiol Int 2017;34(8):1114-1124.

[298] Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. Bipolar Disord 2000;2(3 Pt 1):191-195.

[299] Chung JK, Lee KY, Kim SH, et al. 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):110-116.

[300] 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(4):520-529.

[301] Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, et al. Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. J Affect Disord 2017;220:57-61.

[302] Vidafar P, Yocum AK, Han P, McInnis MG, Burgess HJ. Late chronotype predicts more depressive symptoms in bipolar disorder over a 5 year follow-up period. Int J Bipolar Disord 2021;9(1):28.

[303] Yadav A, Rani S, Singh S. Working "out-of-phase" with reference to chronotype compromises sleep quality in police officers. Chronobiol Int 2016;33(2):151-160.

[304] Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21 Suppl 4:S676-S682.

[305] Hidalgo MP, Caumo W, Posser M, Coccaro SB, Camozzato AL, Chaves ML. Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subjects. Psychiatry Clin Neurosci 2009;63(3):283-290.

[306] Shetty JJ, Nicholas C, Nelson B, et al. Greater preference for eveningness is associated with negative symptoms in an ultra-high risk for psychosis sample. Early Interv Psychiatry 2021;15(6):1793-1798.

[307] Lunsford-Avery JR, Pelletier-Baldelli A, Korenic SA, et al. Eveningness chronotype preference among individuals at clinical high risk for psychosis. Schizophr Res 2021;236:3-8.

[308] Kang TU, Moon E, Choi Y, et al. Anger-Related Characteristics According to Chronotypes in Bipolar or Depressive Disorders. Psychiatry Investig 2020;17(9):880-888.

[309] Fabbian F, Zucchi B, De Giorgi A, et al. Chronotype, gender and general health. Chronobiol Int 2016;33(7):863-882.

[310] Prat G, Adan A. Relationships among circadian typology, psychological symptoms, and sensation seeking. Chronobiol Int 2013;30(7):942-949.

[311] 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;168:210-223.

[312] Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, Mclntyre RS, Fountoulakis KN. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry 2014;75(6):e578-e586.

[313] Hakkarainen R, Johansson C, Kieseppä T, et al. Seasonal changes, sleep length and circadian preference among twins with bipolar disorder. BMC Psychiatry 2003;3:6.

[314] Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. Sleep Med Rev 2017;34:46-58.

[315] Rumble ME, Dickson D, McCall WV, et al. The relationship of person-specific eveningness chronotype, greater seasonality, and less rhythmicity to suicidal behavior: A literature review. J Affect Disord 2018;227:721-730.

[316] Park H, Lee HK, Lee K. Chronotype and suicide: The mediating effect of depressive symptoms. Psychiatry Research 2018;269:316-320.

[317] Selvi Y, Aydin A, Boysan M, Atli A, Agargun MY, Besiroglu L. Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. Chronobiol Int 2010;27(9-10):1813-1828.

[318] Selvi Y, Aydin A, Atli A, Boysan M, Selvi F, Besiroglu L. Chronotype differences in suicidal behavior and impulsivity among suicide attempters. Chronobiol Int 2011;28(2):170-175.

[319] Brambilla C, Gavinelli C, Delmonte D, et al. Seasonality and sleep: a clinical study on euthymic mood disorder patients. Depress Res Treat 2012;2012:978962.

[320] Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Goodpaster BH, Kupfer DJ. Chronotype and body composition in bipolar disorder. Chronobiol Int 2009;26(4):780-788.

[321] Zhang R, Cai X, Lin C, et al. The association between metabolic parameters and evening chronotype and social jetlag in non-shift workers: A meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:1008820.

[322] Muscogiuri G, Barrea L, Aprano S, et al. Chronotype and cardio metabolic health in obesity: does nutrition matter?. Int J Food Sci Nutr 2021;72(7):892-900.

[323] Michal M, Wiltink J, Kirschner Y, et al. Complaints of sleep disturbances are associated with cardiovascular disease: results from the Gutenberg Health Study PLoS One 2014;9(8):e104324.

[324] Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. Sleep 2008;31(5):645-652.

[325] Grandner MA, Chakravorty S, Perlis ML, Oliver L, Gurubhagavatula I. Habitual sleep duration associated with self-reported and objectively determined cardiometabolic risk factors. Sleep Med 2014;15(1):42-50.

[326] Gangwisch JE. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. Obes Rev 2009;10 Suppl 2(0 2):37-45.

[327] Lo K, Woo B, Wong M, Tam W. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: a meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich) 2018;20(3):592-605.

[328] Kivimäki M, Batty GD, Hublin C. Shift work as a risk factor for future type 2 diabetes: evidence, mechanisms, implications, and future research directions. PLoS Med 2011;8(12):e1001138.

[329] Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. Diabetes 2014;63(6):1860-1869.

[330] Brochard H, Boudebesse C, Henry C, Godin O, Leboyer M, Étain B. Syndrome métabolique et troubles bipolaires : le sommeil est-il le chaînon manquant ? [Metabolic syndrome and bipolar disorder: Is sleep the missing link?]. Encephale 2016;42(6):562-567.

[331] Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. Transl Psychiatry 2017;7(1):e1007.

[332] Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, et al. Evidences of Polymorphism Associated with Circadian System and Risk of Pathologies: A Review of the Literature. Int J Endocrinol 2016;2016:2746909.

[333] Xu S, Wan Y, Xu M, et al. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2015;15:105.

8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit

5-HT: Serotonin

Ach: Asetilkolin

AD: Antidepresan

AKŞ: Açlık kan şekeri

AN: Anoreksiya nervosa

AP: Antipsikotik

APA: Amerikan Psikiyatri Birliği

ARAS: Asendan retiküler aktive edici sistem

ASK: Anterior singulat korteks

BB: Bipolar bozukluk

BDNF: Beyin kökenli nörotrofik faktör

BN: Bulimia nervosa

CNV: Kopya numarası varyasyonu

DA: Dopamin

DDB: Duygudurum bozukluğu

DDD: Duygudurum düzenleyici

DEHB: Dikkat eksiği ve hiperaktivite bozukluğu

DM: Diyabetes mellitus

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EEG: Elektroensefalogram

EOG: Elektrookülogram

ETC: Elektron taşıma zinciri

GBZEA: Godin Boş Zaman Egzersiz Anketi

GSK-3: Glikojen sentaz kinaz-3

GWAS: Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında

HAMD: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HPA: Hipotalamo-pituiter-adrenal aks

HT: Hipertansiyon

ICD: Uluslararası hastalık sınıflandırması

ICSD: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırma sistemi

IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz

IP3: İnositol 1,4,5-trifosfat

Kbz: Karbamezapin

KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

KVH: Kardiyovasküler hastalık

KVHrs: Kardiyovasküler hastalık risk skoru

Li: Lityum

Lmt: Lamotrijin,

MDB: Major depresif bozukluk

MetS: Metabolik sendrom

MHPG: 3-metoksi-4-hidroksi fenilglikol

MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9

NA: Noradrenalin

NAD: Nikotinamid

OFK: Orbitofrontal korteks

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

PAI: Plazma aterojenite indeksi

PFK: Prefrontal korteks

PKC: Protein kinaz C

PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi

RF: Retiküler formasyon

ROS: Reaktif oksijen türleri

SAA: Sabahçılık-Akşamcılık Anketi

SCID-5-CV: DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme

SCN: Suprakiazmatik nükleus

SCORE-2: Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi-2

SMR: Standardize mortalite oranı

SNRI: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörü

TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz

TMN: Tüberomamiller nükleus

TRYCAT: Triptofan katabolitleri

TYB: Tıkanırcasına yeme bozukluğu

Va: Valproat

VAI: Visseral adipozite indeksi

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKI: Vücut kitle indeksi

VLPO: Ventrolateral preoptik nükleus

VTA: Ventral tegmental alan

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

9. ŞEKİL VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Uyku siklusu

Şekil 2.2. İnternal sirkadiyen ritim düzenleyicileri, eksternal zaman ipuçları ve BB epizotlarının birbiriyle ilişkisi

Şekil 4.1. Katılımcıların kronotip gruplarına göre dağılımının pasta grafiği ile gösterimi

Şekil 4.2. Katılımcıların tedavide kullandıkları duygudurum düzenleyicilerinin pasta grafiği ile gösterimi

Şekil 4.3. MetS'u olan katılımcıların kronotip dağılımlarının pasta dilimi grafiği ile gösterimi

Şekil 4.4. KVH risk kategorilerinin kronotip gruplarına göre dağılımını gösteren çubuk grafiği

Şekil 4.5. Kronotip gruplarına göre uyku kalitesinin iyi (PUKİ<5) veya kötü (PUKİ≥5) olarak dağılımının çubuk grafiği ile gösterimi

10. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırmasındaki majör tanı grupları

Tablo 2.2. MetS tanı kriterleri için geliştirilen algoritmalar

Tablo 4.1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

Tablo 4.2. Sosyodemografik özelliklerin kronotipe göre dağılımlarının incelenmesi

Tablo 4.3. Katılımcıların genel klinik özellikleri

Tablo 4.4. Duygudurum epizotlarının özellikleri

Tablo 4.5. Katılımcıların tedavi ve hospitalizasyona ilişkin özellikleri

Tablo 4.6. Antropometrik ölçümler ve bazı tıbbi verilerin değerlendirilmesi

Tablo 4.7. Katılımcıların biyokimyasal parametreleri

Tablo 4.8. Katılımcıların metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskine ilişkin özellikleri

Tablo 4.9. Katılımcıların bazı beslenme alışkanlıkları ile YTT-40 ve alt boyutlarına yönelik skorları

Tablo 4.10. HAMD, YMDÖ, SAA, PUKİ ve alt boyutlarının kronotip gruplarına göre karşılaştırılması (n=78)

Tablo.4.11. Akşamcı ve akşamcı dışı grubun verilerinin dağılımı

Tablo 4.12. SAA puanı ile PUKİ, YTT-40 ve alt boyutlarının ilişkisinin incelenmesi

Tablo 4.13. SAA puanı ile bazı klinik özelliklerin incelenmesi

Tablo 4.14. Yaş ve cinsiyet değişkenleri kontrol edildiğinde SAA puanı, PUKİ total ve alt ölçeklerin puanı ve bazı klinik özelliklerin, metabolik ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi

11. EKLER

EK-1. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER FORMU

1.Dosya numarası: ……. **Adres ve Tlf:……..**

2.Yaş: ……

3. Cinsiyet: 1. Erkek 2. Kadın

4-14. arası sorular antropolojik ölçümler ve kan değerleri ile ilgilidir.

4.Boy: **7.VKI:**

5.Kilo: **8.Ta (SİS/DİA):**

6.Bel Çevresi: **9.Nb:**

KAN DEĞERLERİ

10. Akş: **13.TG:**

11. HDL: **14.Total kol:**

12.LDL:

15. En son bitirdiği okul:

1.Okuma yazma yok 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5. Üniversite 6. Lisansüstü
Toplam eğitim yılı:

16. Meslek:

1. Ev hanımı 2. İşçi 3. Çiftçi 4. Memur 5. Esnaf 6.Öğrenci 7. Emekli 8. İşsiz

9. Diğer (.....)

17.Toplam hane geliri: ……

18. Medeni durum:

1. Hiç evlenmemiş 2. Evli 3. Dul 4. Ayrılmış

19.(evlenmiş ise) Çocuk sayısı: ……

20.Kardeş sayısı……..

21.Birlikte yaşadığı kişi(ler): 1.Anne-baba 2.Eş-çocuk 3.Kardeş

22. Özgeçmiş:

Sigara: Alkol : Madde kullanımı: Alerji:

23. Tıbbi hastalık:

1. Yok
2. Kalp-Damar Hastalıkları
3. Diyabet (Şeker Hastalığı)
4. Hipertansiyon
5. Sindirim Sistemi Hastalıkları
6. Solunum Sistemi Hastalıkları
7. Kas İskelet Sistemi Problemleri
8. Endokrin (Hormonal) Hastalıklar
9. Vitamin ve Mineral Yetersizlikleri
10. Kanser

11. Yeme Bozuklukları

12. Kafa travması

13. Diğer (belirtiniz)

24. Halen kullanmakta olduğu diğer psikiyatri dışı ilaçlar:

1. Yok
2. Antidiyabetik kullanımı:
3. Antihipertansif kullanımı:
4. Antihiperlipidemik kullanımı:
5. Kardiyovasküler ilaç kullanımı:
6. Diğer ilaç kullanımı:

25-34 arasındaki sorular bipolar öyküsü hakkındadır:

25. Bipoların tipi	
26. Başlangıç yaşı	
27. Tanı alana kadar geçen süre	
28. Tedavi alma yaşı	
29. Hastalık süresi	
30. İlk epizotun türü	
31. Manik/hiomanik/depresif/mikst epizot sayısı	
32. Epizotlara eşlik eden kendine- etrafa zarar verme/suisid/homisid girişimi	
33. Mevsimsel özellik gösteriyor mu?	
34. Hızlı döngülü mü?	

35. Bipolar hastalık seyri nasıl?

1. Epizotlar arası tam düzelme
2. Tam düzelme olmayan (kısmi işlevsellik)
3. Epizotlar arası işlevsellik kötü

36. Bipolar tedavi uyumu nasıl?

1. Düzenli ilaç kullanımı
2. Kısmen düzenli ilaç kullanımı
3. Düzensiz ilaç kullanımı

37. Önceki hastane yatışları (Tarih / Hastane / Süre/ Tanı):

1.

2.

3.

38-40 arasındaki sorular daha önceki intihar girişimleri hakkındadır:

38. Daha önce intihar girişimi? 1. Yok 2. Var

39. İntihar girişimi öyküsü var ise sayısı:

40. İntihar hangi atakta:

0. Yok 1. Mani/hipomani 2. Mikst 3. Depresyon 4. Diğer neden(……..)

41. Şu an kullanmakta olduğu tedavi:

	Duygudurum düzenleyici		Antipsikotik		Antidepresan		Diğer	
Etken madde								
Doz								
Süre (ay)								
Yanıt								
Yan etki								

42 ve 43.sorular ailede ruhsal hastalık öyküsü ile ilgilidir:

		DD bozuklukları	Psikotik Bozukluklar	Diğer Bozukluklar
42. 1. derece akrabada				
43. Diğer akrabada				

44.Tipik bir 7 günlük süre içinde (haftada), boş zamanınızda ortalama olarak kaç kez 15 dakikadan fazla aşağıdaki egzersizleri yaparsınız? (her satıra uygun sayıyı yazın)

	Haftada kaç kere
A) YOĞUN EGZERSİZ (KALP HIZLI ATAR) Örnek: Koşu, hafif koşu, hokey, futbol, squash/duvar tenisi, basketbol, kır kayağı (düz arazide), judo, paten sürmek, yoğun yüzme, ağır uzun mesafe bisiklete binme	
B) ORTA EGZERSİZ (YORUCU OLMAYAN) Örnek: Hızlı tempolu yürüyüş, beyzbol, tenis, hafif bisiklet sürüşü, voleybol, badminton, hafif yüzme, dağ kayağı (yokuş aşağı), popüler ve halk dansları	
C) HAFİF EGZERSİZ (ÇOK AZ EFOR GEREKTİREN) Örnek: Yoga, okçuluk, kıyıda balık tutmak, bowling, ata binmek, golf, kar motosikleti, hafif tempolu yürüyüş	

45.Tipik bir 7 günlük süre içinde (haftada), boş zamanlarınızda ne sıklıkla ter atacak kadar uzun süre herhangi bir düzenli fiziksel aktivitede bulunursunuz? (kalp hızlı atacak)

A. SIK SIK B. BAZEN C. NADİREN/HİÇ

46. Ana öğün alma durumu?

a) Düzenli b) Düzensiz c) Bazen

47. Ara öğün alma durumu?

a) Düzenli b) Düzensiz c) Bazen

48. Yiyeceklerinizi tercih ederken en çok nelere dikkat edersiniz? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz)

( ) Kolay hazırlanmasına

( ) Pişirme yönteminin sağlıklı olup olmadığına

( ) Az yağlı olmasına

( ) Düşük kalorili olmasına

( ) Doyurucu olmasına

( ) Dengeli ve yeterli bir içeriğe sahip olmasına

( ) Glutensiz/vejetarjan/vegan olmasına

( ) Ekonomik olmasına

( ) Katkı maddesi içermemesine

( ) Lezzetli olmasına

EK-2. YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1. Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen

2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali

3. Yükselmiş; yersiz şakacılık

4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2. Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme

2. Canlılık; jestlerde artış

3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk

4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3. Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış

2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması

3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi

4. Hastalara tedavi ekibine ya da 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. İrritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan irritabilite, 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. Davranışlarında değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor

3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı reddediyor

4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK-3. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. Yok.

1. Sadece soruları yanıtlarken anlaşılıyor.

2. Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.

3. Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).

4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

0. Yok.

1. Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü hissediyor.

2. Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.

3. O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanrıları var.

4. Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanılar görüyor.

3. İNTİHAR

0. Yok.

1. Hayatın yaşamaya değmeyeceğini düşünüyor.

2. Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.

3. İntihar düşünceleri veya davranışı var.

4. İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0. Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1. Son üç geceden en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

2. Son üç geceden üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0. Yok.

1. Son üç geceden en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.

2. Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0. Yok.

1. Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.

2. Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

0. Sorun yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2. Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginin kaybolması – hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.

3. Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelere (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin.

4. O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirin.

8. RETARDASYON

Düşünme ve konuşmada yavaşlama; konsantre olma yeteneğinin bozulması; motor aktivitenin azalması.

0. Normal konuşma ve düşünme.

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.

3. Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.

4. Tam stupor.

9. AJİTASYON

0. Yok.

1. Şüpheli veya hafif ajitasyon.

2. Eller, saçlar vb. ile oynama.

3. Ayakta dolaşma, sakin oturamama.

4. Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

0. Yok.

1. Subjektif gerilim ve irritabilite.

2. Küçük şeylerden kaygı duyma.

3. Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi.

4. Yaşamını belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:

• Gastrointestinal – ağız kuruluğu, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, kramplar, geğirme

• Kardiyovasküler – palpitasyonlar, baş ağrıları

• Solunumla ilgili – hipertansiyon, iç çekme

• Sık idrara çıkma

• Terleme.

0. Yok.

1. Hafif.

2. Orta.

3. Şiddetli.

4. Çok şiddetli.

12. SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİNTESTİNAL

0. Yok.

1. İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor. Karında şişkinlik.

2. Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL

0. Yok.

1. Ekstremitelerde, sırtta veya başta ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.

2. Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiştir veya belirgin bir yakınması vardır.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR

(Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar).

0. Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir.)

1. Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır.)

2. Şiddetli. (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur.)

15. HİPOKONDRİASİS

0. Yok.

1. Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür.

2. Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.

3. Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb). Ancak sanrısal düzeyde değildir, ikna edilebilir.

4. Hipokondriak düşünceler sanrısal düzeydedir.

16. KİLO KAYBI

(A veya B değerlendirmesi yapın).

A. Anamneze göre değerlendirirken:

0. Kilo kaybı yok.

1. Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı.

2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Haftalık ölçümlerde (doktor veya sağlık personelince yapılan) Gerçek vücut ağırlığındaki değişiklikleri ölçülürken.

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.

1. Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı.

2. Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı.

17. İÇGÖRÜ

0. Depresif ve hasta olduğunun farkında.

1. Hastalığın farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşırı çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor.

2. Hasta olduğunu tümüyle reddediyor

EK-4. KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

ÖZERKLİK

1. Evde sorumluluk üstlenme (0) (1) (2) (3)
2. Kendi başına yaşayabilme (0) (1) (2) (3)
3. Alışveriş yapabilme (0) (1) (2) (3)
4. Kendine bakabilme (bedensel bakım, kişisel temizlik) (0) (1) (2) (3)

MESLEKİ İŞLEVSELLİK

5. Maaşlı bir işte çalışabilme (0) (1) (2) (3)
6. Verilen görevleri gerektiği kadar çabuk yerine getirme (0) (1) (2) (3)
7. Eğitim aldığı meslek alanında çalışabilme (0) (1) (2) (3)
8. Mesleki kazanımlar elde etme (0) (1) (2) (3)
9. Kendisinden beklenen iş yükünü kaldırabilme (0) (1) (2) (3)

BİLİŞSEL İŞLEVSELLİK

10. Bir kitaba veya filme kendini verebilme (0) (1) (2) (3)
11. Akıldan hesap yapabilme (0) (1) (2) (3)
12. Bir problemi hakkıyla çözebilme (0) (1) (2) (3)
13. Yeni öğrenilen isimleri hatırlayabilme (0) (1) (2) (3)
14. Yeni bilgiler öğrenebilme (0) (1) (2) (3)

MALİ KONULAR

15. Kendi parasını idare edebilme (0) (1) (2) (3)
16. Parasını dengeli bir şekilde harcayabilme (0) (1) (2) (3)

KİŞİLERARASI İLİŞKİLER

17. Dostluk ve arkadaşlıkları sürdürebilme (0) (1) (2) (3)
18. Sosyal faaliyetlere katılabilme (0) (1) (2) (3)
19. Yakınlarıyla iyi ilişkiler kurabilme (0) (1) (2) (3)
20. Ailesiyle birlikte yaşama (0) (1) (2) (3)
21. Tatmin edici cinsel ilişkilerinin olması (0) (1) (2) (3)
22. İlgi duyduğu zevklerini sürdürebilme (0) (1) (2) (3)

BOŞ ZAMAN ETKİNLİKLERİ

23. Egzersiz veya spor yapma (0) (1) (2) (3)
24. Hobilere veya kişisel ilgilere sahip olma (0) (1) (2) (3)

EK-5. SABAHÇILIK AKŞAMCILIK ANKETİ

SABAHÇILIK AKŞAMCILIK 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.Eğer gündüz planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş 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.Eğer akşam planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza yapabilmiş 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 hissederim ( ) → 3
- Oldukça bağımlı hissederim ( ) → 2
- Çok bağımlı hissederim ( ) → 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 hissederim ( ) → 2
- Oldukça canlı hissederim ( ) →3
- Çok canlı hissederim ( ) → 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 yatar mısınız?

- 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 arkadaşınızın da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bu egzersiz için en iyi zamanın sabah 07:00-08:00 arası olduğunu söyledi. Bu saatlerde en iyi performansını gösterebilir misin?

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

10. Saat kaç civarında kendinizi yorulmuş hissediyorsunuz ve uykunuz geliyor?

- Gece 8:00 - Gece 9:00 ( ) → 5
- Gece 9:00 - Gece 10:15 ( ) → 4

- Gece 10:15 - Gece yarısından sonra 24:45 ( ) → 3

- Gece yarısından sonra 24:45 - Sabah 02:00 ( ) → 2

- Sabaha karşı 02:00 - Sabah 03:00 ( ) → 1

11. Bir güne ait planlarınızı tam olarak kendinizin ayarladığını düşünün. Size, iki saat sürecek ve sonunda sizi zihinsel olarak yorgun düşürecek bir başarı testi uygulanacak olsa en iyi performansı hangi saat diliminde gösterebilirsiniz?

- Sabah 08:00 - 10:00 ( ) → 4

- Sabah 11:00 - 13:00 ( ) → 3

- Öğleden sonra 15:00 - 17:00 ( ) → 2

- Akşam 19:00 - 21:00 ( ) → 1

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

- Hiç yorgun hissetmem ( ) → 0

- Çok az yorgun hissederim ( ) → 2

- Oldukça yorgun hissederim ( ) → 3

- Çok fazla yorgun hissederim ( ) → 5

13. Bir takım nedenlerden ötürü her zamankinden 3-4 saat daha geç yattığınızı ve ertesi sabah belli bir saatte kalkmanız gerekmediğini 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 tutacağınızı ve uyanık durmak zorunda olacağınızı 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 kestiririm ( ) → 3

- Nöbetten önce iyice uyur ve uykumu almış olurum ( ) → 4

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

- Sabah 08:00 - 10:00 ( ) → 4

- Sabah 11:00 - Öğleden sonra 13:00 ( ) → 3

- Öğleden sonra 15:00 - 17:00 ( ) → 2

- Akşam 19:00 - 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 bu egzersiz için en iyi zamanın gece 22:00-23:00 arası olduğunu söyledi. Bu saatlerde en iyi performansını gösterebilir misin?

- İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ( ) → 1

- Orta derecede başarılı olurum ( ) → 2

- Güç olacaktır ( ) → 3

- Çok güç olacaktır ( ) → 4

17. Çalışma saatlerinizi kendinizin belirlediğinizi düşünün. Günde 5 saat (yemek arası dahil) 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 tipiyim ( ) → 6

- Akşam tipinden daha çok sabah tipine uyuyorum ( ) → 4

- Sabah tipinden daha çok akşam tipine uyuyorum ( ) →2

- Kesinlikle akşam tipiyim ( ) → 0

EK-6. PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

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

1.Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....

2.Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?.....

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

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

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

5.Geçen ay içinde kötü uyudum çünkü…	Hiç yok (0)	Haftada 1 den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 veya daha fazla (3)
a)30 dk içinde uykuya dalamadım				
b)Gece yarısı ya da sabah çok erken uyandım				
c)Tuvaleti kullanmak zorunda kaldım				
d)Rahat nefes alamadım				
e)Şiddetli horladım veya öksürdüm				
f)Aşırı derecede üşüdüm				
g)Aşırı derecede sıcaklık hissettim				
h)Kötü rüya gördüm				
I)Ağrım oldu				
j)Diğer nedenler(lütfen belirtiniz)……				

	Çok iyi (0)	Oldukça iyi (1)	Oldukça kötü (2)	Çok kötü (3)
6. Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kaliteniz için yorumunuz.				

	Hiç yok (0)	Haftada 1 den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 veya daha fazla (3)
7. Geçen ay içinde uykunuza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla ilaç kullanmak zorunda kaldınız? (reçeteli veya reçetesiz)				
8. Geçen ay yemek yerken, araba sürerken veya sosyal bir etkinlik sırasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?				

	Hiç Problem oluşturmadı (0)	Yalnızca çok az problem oluşturdu (1)	Bir dereceye kadar problem oluşturdu (2)	Çok büyük bir problem oluşturdu (3)
9. Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?				

10. Bir yatak partneriniz var mı?

a)Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok

b)Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var

c)Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil

d)Partner aynı yatakta

11. Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkta yaşadığınızı sorun.	Hiç yok (0)	Haftada 1 den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 veya daha fazla (3)
(a) Gürültülü horlama				
(b) Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar				
(c)Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama				
(d)Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık				
(e)Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız; lütfen belirtiniz				

Ek-7. YEME TUTUMU TESTİ-40

YEME TUTUMU TESTİ-40

Aşağıdaki numaralandırılmış her bir ifade için size en uygun seçeneğin altındaki kutuya (X) işareti koyarak cevaplayınız. Soruların içeriği genel olarak yemek ve yemek yeme ile ilgili olmakla birlikte farklı tipte soruları da içermektedir. Lütfen her bir soruyu dikkatli bir şekilde okuyunuz.

	Daima	Çok sık	Sık sık	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
1. Başkaları ile birlikte yemek yemekten hoşlanırım.						
2. Başkaları için yemek pişiririm fakat pişirdiğim yemeği yemem.						
3. Yemekten önce sıkıntılı olurum.						
4. Şişmanlıktan ödüm kopar.						
5. Acıktığımda yemek yemekten kaçınırım.						
6. Aklım fikrim yemektedir.						
7. Yemek yemeyi durduramadığım zamanlar olur.						
8. Yiyeceğimi küçük küçük parçalara bölerim.						
9. Yediğim yiyeceğin kalorisini bilirim.						
10. Ekmek, patates, pirinç gibi yüksek kalorili yiyeceklerden kaçınırım.						
11. Yemeklerden sonra şişkinlik hissederim.						
12. Ailem fazla yememi bekler.						
13. Yemek yedikten sonra kusarım.						
14. Yemek yedikten sonra aşırı suçluluk duyarım.						
15. Tek düşüncem daha zayıf olmaktır.						
16. Aldığım kalorileri yakmak için yorulana dek egzersiz yaparım.						
17. Günde birkaç kere tartılırım.						
18. Vücudumu saran dar elbiselerden hoşlanırım.						
19. Et yemekten hoşlanırım.						
20. Sabahları erken uyanırım.						
21. Günlerce aynı yemeği yerim.						
22. Egzersiz yaptığımda harcadığım kalorileri hesaplarım.						

23. Adetlerim düzenlidir.						
24. Başkaları çok zayıf olduğumu düşünür.						
25. Şişmanlama (vücudumun yağ toplayacağı) düşüncesi zihnimi meşgul eder.						
26. Yemeklerimi yemek başkalarınınkinden daha uzun sürer.						
27. Lokantada yemek yemeyi severim.						
28. Müshil kullanırım.						
29. Şekerli yiyeceklerden kaçınırım.						
30. Diyet (perhiz) yemekleri yerim.						
31. Yaşamımı yiyeceğin kontrol ettiğini düşünürüm.						
32. Yiyecek konusunda kendimi denetleyebilirim.						
33. Yemek konusunda başkalarının bana baskı yaptığını hissederim.						
34. Yiyecekle ilgili düşünceler çok zamanımı alır.						
35. Kabızlıktan yakınırım.						
36. Tatlı yedikten sonra rahatsız olurum.						
37. Perhiz yaparım.						
38. Midemin boş olmasından hoşlanırım.						
39. Şekerli, yağlı yiyecekleri denemekten hoşlanırım.						
40. Yemeklerden sonra içimden kusmak gelir.						

EK-8. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Açık Adı : Bipolar Bozukluk Hastalarında Kronotipin Uyku Kalitesi, Yeme Tutumu ve Kardiyovasküler Risk ile İlişkisi
Sorumlu Araştırmacı :. Dr. Öğr. Üyesi Eda ASLAN
Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu çalışmada, bipolar bozukluk tanılı hastalarda sabahcılık ve akşamclık gibi kronotip tercihleri ile uyku kalitesi, yeme tutumu ve kardiyovasküler risk ilişkisi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Bu araştırma toplam 6 ay sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya sizden başka 71 bipolar bozukluk tanılı kişi daha katılacaktır.

Bu çalışmaya sizin de katılmanı istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmeniz ve anlamanız gerekiyor. Size öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Size söylenen her şeyi anladıktan sonra bu çalışmaya katılıp katılmayacağınıza karar vermelisiniz.

Sorumlu araştırmacı Arş. Gör. Dr. Beyza ERDOĞAN AKTÜRK, size bilgileri dikkatli bir şekilde okuyacaktır. Eğer anlamadığınız bir şey olursa sorumlu araştırmacıya istediğiniz kadar soru sorabilirsiniz.

Çalışmaya katılmaya "evet" derseniz ve isterseniz bu formu imzalayabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı ya da katılmamayı seçebilirsiniz. İstemediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Çalışmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak sizin açınızdan hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında, ayrıca eğer çalışma sırasında farklı bir durum gelişirse size hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinizde sorumlu araştırmacıya çalışmadan ayrılmak istediğinizi söyleyebilirsiniz. Kimse sizi zorlayamaz.

Bu çalışmaya neden ben seçildim?

Sizde bipolar bozukluk tanısı olduğu için bu çalışmaya katılmanız istenmektedir.

Bu çalışmaya katılmamın yararları nelerdir?

Bu çalışmaya katılmanız durumunda bipolar bozukluk rahatsızlığı olan diğer kişilerin hastalıklarının tanımlanmasına ve tedavisine yardımcı olacak bilgiler edinmeyi umuyoruz.

Bu çalışmada bana ne olacak?

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, size farklı bir tedavi uygulanmayacaktır, doktorunuz her zamanki gibi tedavinizi sürdürecektir. Daha önce de olduğu gibi, kontrol için doktora gittiğinizde doktorunuz bir değerlendirme görüşmesi yapacak ve bu görüşmede çalışmanın size uygun olup olmadığını belirlemek üzere tıbbi ve psikiyatrik öykünüzün alınacağı bir değerlendirme yapılacaktır. Değerlendirme sonrası uygun şartları sağlamanız halinde sosyal ve demografik özelliklerinizi sorgulayan (yaş, cinsiyet vs.) anket ve çalışmanın ölçekleri uygulanacaktır. Görüşmeler sessiz sakin bir odada yapılacaktır ve yaklaşık olarak 30-45 dakika kadar sürebilecektir. Bu görüşme ve görüşme dâhilinde size uygulanacak olan testler için herhangi bir ücret talep edilmemektedir. Sözel değerlendirme dışında herhangi bir girişimsel uygulama yapılmayacaktır. Anlamadığınız bir şey olursa tekrar tekrar doktorunuza sorabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmak zorunda mıyım?

Bu çalışmaya katılıp katılmamak isteğinize bağlıdır. Kararınızı vermeden önce, bu araştırmaya katıldığınız için size para veya hediye verilmeyeceğini bilmeniz gerekir. Şimdi "evet" deseniz de, istediğiniz zaman "istemiyorum" diyerek bu araştırmadan çıkabilirsiniz. Bunu yalnızca sorumlu araştırmacıya söylemeniz yeterlidir.

Bu çalışmaya katıldığımı başkaları da bilecek mi?

Sizin kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak ve kamuoyuna açıklanmayacaktır. Sizin dışınızda yalnızca tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) bu çalışmaya katıldığınızı bilecektir. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile bütün bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu form sizin tarafınızdan imzaladığında sizinle ilgili bütün bilgilere

ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu araştırmacıya sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya katıldığınızı kendi özel doktorunuza söyleyebilirsiniz.

Ne yapmak zorundayım?

Size yapılacak herşeyi anladıysanız, şimdi sizden bu araştırmaya katılmak istediğinize ilişkin imza atmanız istenecektir. Bu size açıklandığı haliyle çalışmaya özgürce katıldığınızı gösterecektir. İmzaladığınız bu formun bir kopyası da sizde kalacaktır.

Merak ettiğiniz bir şey olursa mesai saatleri içinde 03242410000-21476 numaralı telefondan sorumlu araştırmacı olan Araş.Gör.Dr. Beyza ERDOĞAN AKTÜRK'ü arayabilir ve istediklerinizi sorabilirsiniz.

Olur verme beyanı

Toplam 2 sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen Araş.Gör.Dr. Beyza ERDOĞAN AKTÜRK adlı araştırmacı tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi, kimlik bilgilerimin gizli tutulacağını ve imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün
Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]
Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Bu çalışmada benden alınan:

□ Yalnızca yukarıda adı geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
□ İleride yapılması planlanan araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
□ İleride yapılması planlanan araştırmalarda hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının
Adı Soyadı : Beyza ERDOĞAN AKTÜRK
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Psikiyatri ABD
Telefon numarası : (

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin
Adı Soyadı : Beyza ERDOĞAN AKTÜRK
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Psikiyatri ABD
Telefon numarası :

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun
Adı :
Adresi :
Telefon numarası :

EK-9. AKADEMİK KURUL KARARI

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
AKADEMİK KURUL KARARLARI

GÜNDEM:

1- Anabilim Dalımız araştırma görevlisi Dr. Beyza ERDOĞAN AKTÜRK'ün tez danışmanı ve tez konusu belirlenmesi.

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
08/10/2021	**13**	**2021/15**

Anabilim Dalımız araştırma görevlisi Dr. Beyza ERDOĞAN AKTÜRK'ün tez danışmanı ve tez konusunun belirlenmesi görüşüldü.

Yapılan görüşmeler sonucunda;

Anabilim Dalımız araştırma görevlisi Dr. Beyza ERDOĞAN AKTÜRK'ün tez konusu **"Bipolar Bozukluk Hastalarında Kronotipin Uyku Kalitesi, Yeme Tutumu ve Kardiyovasküler Risk ile İlişkisi"**." olup, tez danışmanı olarak Anabilim Dalımız öğretim üyesi Dr.Öğr.Üyesi Eda ASLAN'ın görevlendirilmesine ve konunun gereği için Dekanlık Makamına arzına oy birliği ile karar verildi.

