

T.C.
Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**REMİSYON DÖNEMİNDEKİ İKİ UÇLU BOZUKLUK
HASTALARINDA HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN BESİN
TÜKETİM ŞEKLİ VE KRONOTİP İLE İLİŞKİSİ VE KLİNİK
SEYİRE ETKİSİ**

Dr. Meral Güneş ÖZDOĞAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Esat Fahri AYDIN

ERZURUM 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 03.08.2017 tarih ve E.1700215862 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Meral Güneş ÖZDOĞAN'ın "Remisyon Dönemindeki İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Homosistein Düzeylerinin Besin Tüketim Şekli ve Kronotip İle İlişkisi ve Klinik Seyire Etkisi " konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 10.08.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir .

Bilgilerinize arz ederiz.

Yrd. Doç. Dr. Halil ÖZCAN
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Esat Fahri AYDIN

Jüri Üyesi

Yrd. Doç.Dr. Yüksel KIVRAK
Kafkas Üniversitesi Tıp FAKÜLTESİ RSH
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER TABLOSU

ONAY	II
KISALTMALAR.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Bipolar Bozukluk.....	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2.Tarihsel gelişimi.....	3
2.1.3.Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Hastalığın Oluş Nedenleri.....	4
2.1.4.1.Kalıtım	4
2.1.4.2.Beyin Görüntüleme Çalışmaları	5
2.1.4.3.Endokrin Dizge	6
2.1.4.4. Hücre Plastikliği	6
2.1.4.5.Nörotransmitterler.....	6
2.1.4.6.Hastalık Öncesi Kişilik.....	8
2.1.4.7.Kindling (Tutuşma) Fenomeni	9
2.1.5.Bipolar Bozukluk Tanısı	10
2.1.5.1.Hipomanik Dönem Tanı Kriterleri(DSM-4TR).....	10
2.1.5.2.Manik Dönem Tanı Kriterleri (DSM-4TR)	11
2.1.5.3.Depresif Dönem Tanı Kriterleri(DSM-4TR).....	12
2.1.5.4.Karma Dönem Tanı Kriterleri(DSM-4TR).....	13
2.1.6.Klinik Görünüm ve Seyir	13
2.1.6.1.Tedavi.....	18
2.1.6.2.Genel İlkeler	18

2.1.6.3.Bipolar Depresyon Tedavisi.....	20
2.1.6.4.Manik Dönem Tedavisi.....	21
2.1.6.5.Karma Dönem Tedavisi	22
2.1.6.6.Koruyucu Tedavi.....	23
2.2.Homosistein	24
2.2.1.Homosistein Metabolizması	24
2.2.2. Bipolar Bozukluk ve Homosistein.....	28
2.3.Kronotip.....	29
2.3.1.Tanım	29
2.3.2.Kronotip ve Psikiyatrik Bozukluklar.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ.....	84
7.EKLER	86
EK-1. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği	86
Ek-2. Sabahlılık Akşamlılık Anketi	87
Ek-3. Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi	88
Ek-4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği	89
Ek-5. Sosyodemograf Veri Formu.....	90
8.KAYNAKÇA.....	98

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Sosyodemografik Değişkenler.....	35
Tablo 2. Sosyodemografik Değişkenler-2	36
Tablo 3. Sosyodemografik Değişkenlerin Homosistein Kan Seviyesi İle İlişkisi	37
Tablo 4. Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi	38
Tablo 5. Sosyodemografik Değişkenlerin Homosistein Kan Seviyesi İle İlişkisi-2	39
Tablo 6. Organik Hastalık, Menstrüel Siklus Ritmi İle Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi	39
Tablo 7. İlk Hasatalık Dönemi Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi.....	40
Tablo 8. İlk Hasatalık Dönemi Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi-2.....	41
Tablo 9. İlk Hasatalık Dönemi Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi-3.....	42
Tablo 10. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi.....	43
Tablo 11. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi-2.....	44
Tablo 12. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi-3.....	45
Tablo 13. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi-4.....	46
Tablo 14. Ölçek Puanları İle Homosistein Kan Seviyesi Arasındaki İlişki.....	47
Tablo 15. Kan Testleri Sonuçları Ve Günlük Protein Alımı Miktarı İle Homosistein Kan Seviyesi Arasındaki İlişki.....	49
Tablo 16. Sosyodemografik Değişkenler Ve Kronotip Arasındaki İlişki.....	51
Tablo 17. Sosyodemografik Değişkenler ve Kronotip Arasındaki İlişki-2.....	52
Tablo 18. Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü Ve Kronotip Arasındaki İlişki.....	53
Tablo 19. Menstrüel Siklus Ritmi Ve Kronotip Arasındaki İlişki	54
Tablo 20. Organik Hastalık Ve Kronotip Arasındaki İlişki	54
Tablo 21. İlk Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki	55
Tablo 22. İlk Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki-2	56
Tablo 23. İlk Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki-3	57

Tablo 24. İlk Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki-4	57
Tablo 25. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki.....	58
Tablo 26. Koruyucu tedavi sonrası atak özellikleri ve kronotip arasındaki ilişki-2	59
Tablo 28. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki-4 .	61
Tablo 29. Ölçek Skorları Ve Kronotip Arasındaki İlişki	62
Tablo 31. Kan Testi Sonuçları İle Kronotip Arasındaki İlişki	63



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. (117) homosistein metabolizması	25
Şekil. 2.2. (133) homosisteinin toksik etki yolları	27
Şekil 5.1. Sabahlılık Akşamlılık Anketi Puanı İle Homosistein Kan Seviyesi Arasındaki İlişki	48
Şekil 5.2. Kan B12 Seviyesi Ve Homositein Kan Seviyesi Arasındaki İlişki	50
Şekil 5.3. Serum Ldl Seviyesi İle Kronotip Arasındaki İlişki	65



KISALTMALAR

BAB:	Bipolar Bozukluk
HDRS:	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
YMRS:	Young Mani Derecelendirme Ölçeği
PUKİ:	Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi
MEQ:	Akşamlık Sabahlık Anketi
ECA:	Epidemiyolojik Alan Çalışmaları
CRH:	Kortikotrpın Salıcı Hormon
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
HHB:	Hipotalamus-Hipofiz-Böbrek Üstü
MDB:	Mojo Depresif Bozukluk
DEX:	Deksamatozon
DA:	Dopamin
5-HT: 5	Hidroksitriptamin
NA:	Noradrenalin
Glu:	Glutamat
STEP-BD:	Bipolar Bozukluk İçin Sistemik Tedavi Geliştirme Programı
NIMH:	Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü
CANMAT:	Kanada Duygudurum Ve Anksiyete Ağı
SSRI:	Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü
EKT:	Elektrokonvülsif Terapi
İKA:	İkinci Kuşak Antipsikotik
MTHFR:	Metiltetrahidrofolatredüktaz
NMDA:	N Metil D Aspartat
BMI:	Vücut Kitle İndeksi
OKB:	Obsesif Kompulsif Bozukluk
HT:	Hipertansiyon
DM:	Diyabetes Mellitus
KAH:	Koroner Arter Hastalığı

DÖM:	Depresyon-Ötimi-Mani
DMÖ:	Depresyon-Mani-Ötimi
MÖD:	Mani-Ötimi-Depresyon
MDÖ:	Mani-Depresyon-Ötimi
MDMDMD:	Mani-Depresyon-Mani-Depresyon
UP-M:	Unipolar Mani
UP-D:	Unipolar Depresyon
SSS:	Santral Sinir Sistemi
DDD:	duygudurum dengeleyici



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yardımcı olan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım; öncelikle sayın tez danışmanım Yrd. Doç.Dr.Esat Fahri Aydın'a ve ardından Yrd.Doç.Dr.Halil Özcan'a , Doç.Dr.Elif Oral'a, Doç.Dr.Mustafa Güleç'e, Yrd. Doç.Dr. Hacer Akgül Ceyhun'a, Doç. Dr. Mine Şahingöz'e, Yrd.Doç.Dr Mehmet Fatih Üstündağ'a ve Prof.Dr.Nazan Aydın'a, rotasyonlarım süresince eğitimime katkıda bulunan Nöroloji Anabilim Dalı ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım bölümümde bulunan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, desteklerini her zaman hissettiğim, tüm eğitim ve öğrenim hayatım süresince her zaman yanımda ve yardımcım olan anneme, babama ve ablama, enerjisi ile gücüme güç katan küçük oğlum Ertuğrul' a teşekkür ederim.

ÖZET

AMAÇ: Bipolar bozukluk (BAB) kronik ve yeti yitimine yol açan önemli bir ruhsal hastalıktır. Son yıllarda diğer ruhsal bozukluklar gibi bipolar bozuklukta da biyolojik belirteçler önem kazanmaya başlamıştır. Homosistein kardiyovasküler, nörolojik bir çok hastalıkta risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve son yıllarda depresyon, şizofreni ve bipolar bozuklukta da homosistein yüksekliği tesbit edilmiştir. Ayrıca bipolar hastalar remisyon (iyilik) dönemlerinde dahi bazı sirkadiyen ritm bozuklukları göstermektedirler. Bunların başında uyku bozuklukları gelmekteyken, yine son zamanlarda bireylerin sirkadiyen tercihlerini yansıtan kronotiplerinin de bipolar bozuklukta daha çok akşamlılık tipi olduğu ve bunun uyku bozukluğu ile birliktelik gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir. Biz bu çalışmada bipolar bozukluk remisyon dönemindeki hastaların kan homosistein seviyelerini ve kronotiplerini saptamak ve bunların hastalığın klinik gidişi ile ilgili olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğine ayaktan başvuran 18- 65 yaş arası 80 adet en az 8 haftadır remisyonunda olan BAB hastası alındı. Hastaların remisyon döneminde olduğunu belirlemek için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDRS) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) uygulandı. Hastaların uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKİ) uygulandı. Hastalara hastalık seyrini, sosyodemografik özellikleri belirlememizi sağlayacak 100 sorudan oluşan anket dolduruldu. Günlük protein tüketimlerini hesaplamak için, bir gün önce yediklerini besinlerin çeşidi ve miktarı soruldu, BeBis programı ile protein alımları hesaplandı. Homosistein kan seviyeleri için hastaların kanları sabah saatlerinde alındı, santrifüj edildi -40 derecede muhafaza edildi, tüm kanlar toplandıktan sonra çalışılacağı gün kanlar çözüldü ve yarışmalı immunoassay yöntemini kullanarak Advia Centaur XP (Siemens) cihazında Siemens ticari kitleriyle direk kümülatif yöntemle ölçüldü. >15 µmol/L değeri yüksek olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların homosistein kan seviyeleri ile koruma tedavisi sonrası geçirdikleri karma atak sayısı arasında ilişki tesbit edildi (p:0,007). Homosistein kan seviyesi yüksek olanlarda karma atak sayısı fazlaydı. Homosistein kan seviyesi ile hastaların MEQ puanları arasında korelasyon vardı (p:0,021). MEQ ouanları düşük(akşamlılık tip) olanlarda homosistein kan seviyeleri anlamlı olarak yüksekti. Homosistein ile B12 vitamini arasında ilişki vardı (p:0,003). Serum B12 seviyesi düşük olanların homosistein seviyerleri yüksekti. Kronotipe baktığımızda çocuk sayısının sabahlılık tipinde daha fazla olduğunu gördük (p:0,023). Ayrıca LDL kolesterol seviyesi yine sabahlılık tipinde daha yüksekti (p:0,001).

SONUÇ: Çalışamızdaki en kayda değer sonuç hastaların remisyon döneminde olmasına ve ek tıbbi hastalıkları olmamasına rağmen homositein seviyelerinin %13,75 inde yüksek çıkması ve bunun akşamlılık tipi ile ilişkili olmasıydı. Bipolar bozukluk hem birey, hem aile, hem de toplum için büyük önem arz etmektedir. Hastaların tedavi ve takipleri için somut göstergeler olması ruh hekimlerinin işini kolaylaştıracak, hastaların da tedavi ve takiplerine yarar sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Bipolar bozukluk, homosistein, kronotip

ABSTRACT

AIM OF STUDY:Bipolar disorder (BAB) is an important and chronic mental illness that leads to disability. In recent years, like other mental disorders, biological markers have begun to important in bipolar disorder. Homocysteine is considered to be a risk factor for many neurological and cardiovascular diseases, and hiperhomocysteinemia has been detected in depression, schizophrenia and bipolar disorder . in addition, bipolar patients show some circadian rhythm disorders even during remission periods. Among these, sleep disorders have been shown at the beginning, while chronotypes that reflecting the circadian preferences of individuals have also been shown in studies which evening type is more common in bipolar disorder and this is associated with sleep disturbance. In this study, we aimed to determine blood homocysteine levels and chronotype of patients in bipolar disorder in remission period and to investigate whether they are related to the clinical course of the disease.

MATERIAL AND METHOD:In this study, 80 patients between 18-65 years old who were remotely referred to Atatürk University Training and Research Hospital psychiatry outpatient clinic were recruited. The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) were used to determine if the patients were in the remission period. The Pittsburg Sleep Quality Scale (PUKI) was administered to assess the sleep quality of the patients. A questionnaire consisting of 100 questions was prepared to provide the pathology of the illness and to determine the sociodemographic characteristics. To calculate their daily protein consumption, they were asked about the type and amount of food they had eaten the day before, and the protein intake was calculated by the BeBis program. Blood samples were taken in the morning for homocysteine blood levels, centrifuged, kept at -40 ° C, all blood was collected, and the blood was resolved on the day of study and measured directly on the Advia Centaur XP (Siemens) using Siemens commercial kits. . >15 µmol/L homocysteine is evaluated as high.

RESULTS: Patients homocysteine levels were correlated with the number of mixed episodes after conservative treatment ($p: 0.007$). There were more mixed episodes in patient with high homocysteine blood levels. Blood levels of homocysteine were significantly higher in those with low MEQ scores (evening type). There was an association between homocysteine and vitamin B12 ($p: 0.003$). Patients with low serum B12 levels had higher homocysteine levels. When we look at the chronotype, we see that the number of children is more in the morningness type ($p: 0,023$). In addition, the level of LDL cholesterol was again higher in the eveningness type ($p: 0.001$).

CONCLUSION: The most important outcome of our study was that %13,75 of patients were in the remission period had a high blood homocystein levels despite the absence of additional medical illnesses and this was related to the type of eveningness. Bipolar disorder is very important for both individual, family and society. Concrete indications for the treatment and follow-up of patients will facilitate the work of psychiatrists, and will also benefit patients in their treatment and follow-up.

KEY WORDS: Bipolar disorder, homocysteine, chronotype

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İki Uçlu Bozukluk iki ayrı hastalık dönemleriyle karakterize bir ruhsal bozukluktur. Toplumun %2-4 ' ünü etkilediği tahmin edilmektedir. Bu hastalık dönemlerinden bir tanesinde taşkınlık (mani), diğerinde ise çökkünlük (depresyon) bulunmaktadır. Bu iki hastalık dönemi yatışma ve alevlenmelerle seyreder.

Homosistein metyonin aminosidinin demetilasyonu ve sistein aminoasidinin transsülfürasyonu sonrası oluşan nörolojik, kardiyovasküler, serebrovasküler ve diğer bazı patofizyolojik durumlar için prognostik faktör olarak kabul edilen bir aminoasittir. Serum homosistein seviyesini; B12 ve folat düzeyi, karaciğer ve böbrek yetmezliği, hayvansal gıdalar ile yoğun beslenme, sigara içimi gibi birçok faktör etkileyebilmektedir. Hayvansal gıdalardan yoğun beslenen kişilerde homosistein seviyeleri yüksek bulunmuştur. Homosisteinin nöropsikiyatrik etkisinin santral sinir sistemindeki glutamaterjik sistemi etkilemesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Serum homosistein seviyesinin gün içinde bir ritminin olduğu, sabah saatlerinde en düşük seviyesine düştüğü, remisyon dönemindeki İki Uçlu Bozukluk hastalarında sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu ve bunun da bilişsel işlevleri kötü yönde etkilediği bildirilmektedir.

Kronotip ya da diurnal tercih genetik ve çevresel faktörler tarafından belirlenen, bireyler arasındaki günlük aktivite, yatış- kalkış düzenleri ve fizyolojik fonksiyon farklılıkları olarak tanımlanabilir. sabahlık eğilimi olan kişiler sabahın erken saatlerinde kalkıp, akşamın erken saatlerinde yorgun düşerken, mental ve fiziksel aktiviteleri sabahları pik yapmaktadır. Tam tersi akşamlık eğilimi olan kişiler uyanma ve yataktan çıkma konusunda güçlük yaşar, mental ve fiziksel aktiviteleri öğleden sonra akşama doğru pik yapar. Akşamlık tipi kronotipin afektif bozukluklarda yatkinlaştırıcı etken olduğu, bipolar bozukluk hastalarının daha çok akşamlık tipi tercihinde olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur. Akşamlık eğilimdeki sağlıklı insanların da sinirlilik, huzursuzluk, uyku kalitesi düşüklüğü gibi durumları daha çok deneyimledikleri bildirilmiştir.

Bu araştırmada İki Uçlu Bozukluk tanısı almış, iyilik döneminde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Psikiyatri Anabilimdalı tarafından ayaktan takip edilen 90 hastada sosyodemografik değişkenlerinin saptanması, olması muhtemel homosistein seviyesi yüksekliği ve bunu etkileyen faktörlerin varlığı ve şiddeti, besin tüketim şekli ve kronotipin homosistein seviyelerine etkisi, bu faktörlerin birbiri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Bipolar Bozukluk

2.1.1.Tanım

Bipolar affektif bozukluk(BAB, iki uçlu bozukluk) tekrarlayan mani, hipomani ve depresif dönemlerle seyreden aralarda iyilik (ötimik) dönemlerinin de olduğu, duygudurum bozuklukları grubunda sınıflanan kronik ciddi bir ruhsal bozukluktur (1).

2.1.2.Tarihsel gelişimi

Günümüzde duygudurum bozuklukları hakkında bilinenlerin çoğu ve mani ile melankoli tanımlarının ilk kez kullanımı eski Yunan ve Roma dönemine aittir. Mani ve melankoli kavramlarını ilk kez sistematik olarak tanımlayan Hipokrat (M.Ö. 460-357) “kara safra” olarak da adlandırılan melankoliyi “iştahsızlık, ümitsizlik, uykusuzluk, çabuk sinirlenme ve huzursuzluk” hali olarak tanımlamıştır(2, 3). Soranus, maniye kimi hastalarda melankoli ile nöbetleşe seyreden, azalıp çoğalan bir hastalık olarak; kimi zaman da sürekli uyanık olma hali ve aynı dönemde birbirinin yerini alan kızgınlık ve neşe, isteksizlik ve hüzün halleri olarak tanımlamıştır. Bu tanımlama günümüzdeki karma dönem tanımının ön habercisi niteliğindedir (4). Ondokuzuncu yüzyılda Fransız ve Alman ruh hekimleri mani ve melankolinin değişik türlerini ve klinik belirtilerini tarif etmiş ve hepsini “psikoz manyak depresif” adı altında toplamışlardır. Hastalığın belirtilerini, gidiş ve sonlanışının tanımlanmasını ise Emil Kraepelin (1896) yapmıştır (5).

Emil Kraepelin 1913’te tüm melankoliklerin aynı hastalık olduğunu, hastalığın periyodik ve epizodik bir gidiş gösterdiğini ve gidişin yıkımla giden "dementia precox" dan (günümüzdeki şizofreni rahatsızlığından) farklı olduğunu bildirmiştir (6). Karl Leonard 1959’da manik depresif hastalığı, iki gruba ayırarak, manik ve depresif dönemlerle giden “bipolar bozukluk” ve sadece depresif ya da sadece manik dönemlerle giden “monopolar bozukluk” tanımlarını önermiştir. Bu terimler kullanıma girdikten sonra bipolar bozukluk tanımı içine sadece manik dönemlerle

gidenler dahil edilirken, sadece depresif ataklarla giden hastalar “unipolar” olarak adlandırılmış ve bu şekilde kullanıma girmiştir (7).

2.1.3.Epidemiyoloji

Bipolar bozuklukta sıklık oranı erkekler için 9-15/100.000, kadınlar için 7.430/100.000'dir. A.B.D'deki epidemiyolojik alan çalışmasına (ECA) göre iki uçlu bozukluğun yaşam boyu yaygınlık oranı erkekler için % 0.7, kadınlar için % 0.9 olarak bildirilmiştir. Son yıllarda BAB I ve BAB II'yi kapsayan çalışmalarda ise yaşam boyu sıklık oranının % 5' e kadar yükseldiği bildirilmiştir (8). Hastalığın kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü, hızlı döngülülüğün, karma dönemlerin, döngü kayması ve antidepresanlarla tetiklenen manik kaymanın, tiroid hastalıkları ve migren ektanılarının, madde kullanımı ve bağımlılığın kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmektedir (9). BAB ; boşanmış ve yalnız yaşayan insanlarda evli insanlara kıyasla daha sık görülmektedir, ancak bu fark rahatsızlığın erken başlangıcından ve rahatsızlığın evlilikte eşler arasında uyum bozucu sonuçlar doğurmasından da kaynaklanıyor olabilir. Yani bu farkın hastalığın erken başlangıcından ötürü mü yoksa hastalık sonrası evliliğe yansıyan uyum sorunlarından ötürü mü oluştuğu tam olarak bilinmemektedir (10).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda hastalığın ilk belirtilerinin başladığı yaş A.B.D.'de duygudurum bozukluğu olan hastaların kurduğu bir derneğin yaptığı anket aracılığıyla soruşturulmuş, hastaların % 33 oranında belirtilerin 15 yaşından önce, % 27 oranında 15-19 yaş arasında, % 39 oranında 20 yaşından sonra başladığını belirttikleri bildirilmiştir (11). Hastalığın yüksek sosyoekonomik düzeylerde daha sık görüldüğü bildirilmiş, ırklar arası fark bulunamamıştır (6).

2.1.4. Hastalığın Oluş Nedenleri

2.1.4.1.Kalıtım

Aile ve moleküler genetik çalışmalar bipolar bozuklukta kalıtımın önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Duygudurum bozukluklarının kalıtım özellikleri birden

çok yatkınlık geninin ve çevresel etkenin birlikte rol oynadığı karmaşık genetik geçişe uymaktadır (6).

Bipolar bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında BAB görülme riski %8,7 ; tek uçlu bozukluk (major depresyon) görülme riski ise % 14,1 olarak tesbit edilmiştir (12). Buna göre bu hastalığa sahip olanların ailelerinde BAB görülme riski genel toplumdan 8-18 kat ; majör depresyon görülme riski ise 2-10 kat daha yüksektir. BAB' da ikiz çalışmalarından elde edilen kalıtılabilirlik oranları % 89-93 olarak bildirilmektedir (13). BAB olan hastaların tek yumurta ikiz eşlerinde iki uçlu, tek uçlu, şizoaftif bozukluk ve nadiren şizofreni görülebilmektedir(12).

Yapılan çalışmalarda hastalığın genetiğinde rol alan bir kromozom yerleşiminden söz edilmemektedir. (13) DISC (14), MAO-A, COMT (15), Serotonin taşıyıcısı, BDNF, Dysbindin, nöroregulin, bozuklukla ilişkili olduğu düşünülen genlerdendir (16).

2.1.4.2.Beyin Görüntüleme Çalışmaları

BAB'ta beyin görüntüleme incelemelerinde yapısal anormallikler duygusal ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesinden sorumlu merkezler olan anterior singulat korteks, hipokampus, amigdala ve korpus kallozumda görülmüştür (17). Ayrıca ventriküllerin çevresinde beyaz cevherde ve subkortikal bölgede gri cevherde hiperintens lezyonların bulunduğu bilinmektedir. Bu lezyonların duygudurumu düzenleyen farklı merkezler arasında bağlantıları bozduğu düşünülmektedir. Bugünkü verilere göre iki uçlu bozuklukta yüksek oranda görülen bu hiperintens lezyonların hastalık tanısından çok hastanın yaşı ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir (18). Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde en çok ilgi çeken bölge karar verme, planlama ve duygudurum düzenlemesinde rol alan subgenual prefrontal kortekstir. Prefrontal ve anterior singulat korteks ve subgenual bölgede nöroprogresif gri cevher hacim kaybı olduğuna dair temporal ve subkortikal bölgelere göre daha tutarlı bulgular olduğu gösterilmiştir (19). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bipolar hastalarda özellikle sol taraftaki ön singulat hacminde ve gri cevher hacminde sağlıklı kontrollere göre belirgin azalma saptanmıştır, lityum kullanan hastalarda ise böyle bir fark bulunmayabileceği gösterilmiştir (20).

2.1.4.3.Endokrin Dizge

İki uçlu bozukluğu olan hastalarda CRH (kortikotropin salıcı hormon)'ya ACTH (adrenokortikotropik hormon) ve kortizol yanıtlarında düzensizlik bildirilmiştir. Ancak hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bez(HHB) eksenindeki değişiklikler çoğunlukla depresyon ya da karma dönemdeki hastalarda saptanmaktadır (16). BAB'ta kortizol düzeylerinde küçük ancak anlamlı artışlar olduğu gözlenmiştir (21). Ayrıca bu hastalar, major depresif bozukluk (MDB) tanılı ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında DEX/CRH'a kortizol yanıtının arttığı ve depresyon şiddeti ile endokrin yanıtın korelasyon gösterdiği bulunmuştur (17). Dekametazon supresyon testi iki uçlu depresyonlarda tek uçlu depresyondan daha sık bozulmaktadır. HHB eksen bozuklukları belli bir hastalık dönemi ile bağlantı göstermemekte, manide depresyona benzer sonuçlar verebilmektedir (22).

2.1.4.4. Hücre Plastikliği

Hücresinin kendini yenileyebilmesi, hasarlandığında programlı şekilde yok olması ya da başka bir tür hücreye değişmesi veya birleşmesine hücre plastikliği denir (23). Duygudurum bozukluklarında nöronal plastisite ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır; bunları şu şekilde özetleyebiliriz (24):

Stres hipokampal hücrelerde atrofiye yol açmaktadır, bu durum uzun sürerse hücre ölümü görülmektedir, Stres hipokampal nöroenezisi önlemektedir, depresyonu olan hastaların görüntüleme çalışmalarında beyin hacminde azalma saptanmıştır, antidepresanlar nöroenezisi artırmaktadır, lityumun farklı etkilere karşı nöroprotektif etkisi bulunmaktadır, lityum beyinde gri cevher hacmini artırmaktadır.

2.1.4.5.Nörotransmitterler

Dopamin (DA) , serotonin(5-HT), noradrenalin (NA), asetilkolin (ach), glutamat (GLU) ve GABA(gama amino butirikasit) en çok bilinenlerdir.

Dopaminerjik nöronlar duygulanımda, bilişsel süreçlerde, hareket ile ilgili süreçlerin başlatılması ve yürütülmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nöronların kendisi ve uzantıları beyin üç ana dizgesinde yoğun olarak bulunur. Nigrositriatal dizge,

mezokortikolimbik dizge, tuberoinfundibular dizge. Dopamin reseptörleri 5 alt tipten oluşur. D1, D2, D3, D4 ve D5. D1 ve D5 stimüle ederken diğerleri inhibe eder (25).

Noradrenalin içeren nöronlar *ponsta* bulunan *locus coeruleus* ta başlar ve serebral korteks, limbik bölgeler, talamus, hipokampus, serebellum ve omurilik olmak üzere SSS'nin her yanına uzanan bağlantıları vardır. NA; stres, otonomik yanıtlar, dikkat, bellek ve duygudurum gibi birçok beyin işlevlerinde rol oynar. $\alpha1, \alpha2$, $\beta1, \beta2$, $\beta3$ olmak üzere 5 tip reseptörü vardır. $\alpha2$ reseptörü otoresptördür (19,24).

Serotonin beslenme, uyanıklık, ağrı, dürtüler, nöroendokrin işlevler, döngüsel ritimler gibi bir çok normal süreçte rol almaktadır. Serotonerjik nöronlar orta beyinde *akuaduktus* çevresinde bulunan *raphe çekirdeğinden* çıkarlar. Serotonin reseptörleri 5HT1A-F, 5HT2A-C, 5HT3, 5HT4-7 olmak üzere çok sayıda alt gruba sahiptir. 5HT1B ve 1D otoresptördür (24).

Asetilkolin beyinde kolinerjik sinapslarda ve vücutta sinir-kas kavşaklarında bulunur. Kolinerjik nöronların çoğunun hücreleri *globus pallidusun* ön ve orta bölgelerindeki *Meynert' in bazal çekirdeği* içinde yer alırlar. Buradan çıkan nöronlar bütün kortekse yayılırlar. Asetilkolin reseptörleri nikotinik ve muskarinik olmak üzere iki tiptir (19). Muskarinik resptörler G proteine bağlı olarak etki ederler ve 5 alttipten oluşurlar. Nikotinik reseptörler ise sodyum, potasyum ve kalsiyuma geçirgen katyon kanallarıdır. Asetilkolin dikkat, bellekte tutma ve saklama işlevinde rol alır. Aynı zamanda ekstrapiramidal sistemin dengeli çalışmasında rol oynar (26)

GABA aminiasit yapılı bir nörotransmitterdir ve beynin ana inhibitör mediyatörüdür. GABA nöronları kortekste ve *limbik dizgede* kısa devreli GABA yolaklarını, *kaudat çekirdek-putamen* ile *globus pallidus-substantia nigra* arasındakiler uzun devreli GABA yolaklarını oluştururlar. GABA etkisini GABA-A ve B reseptörleri aracılığıyla gösterir (19). GABA-A reseptör düzenleyicilerinin sakinleştirici, bunalıtı giderici ve antikonvülzan (konvülsiyon-nöbet giderici) etkileri bulunmaktadır (27).

Glutamat beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. Kortikal motor nöronlarda, korteks, limbik dizge ve talamus gibi bir çok beyin bölgesini birbirine

bağlayan yollarda, serebellumda *granüler hücrelerde*,hipokampusta *piramidal hücrelerde* bulunmaktadır. İyonotropik (NMDA, AMPA, Kainat) ve metabotropik olmak üzere iki ana tip reseptör grubu vardır. Glutamat öğrenme ve bellek gibi süreçlerde önemlidir. NMDA reseptörleri uzun süreli güçlendirme aracılığıyla sinaptik plastikte rol alır. NMDA reseptörlerinin nöronların göçü, farklılaşması, trafik faktörlere yanıt, sinaptik çıkıntılarının oluşması gibi süreçlerde rol aldığı bilinmektedir (20). Glutamatın aşırı salınması, NMDA' nın aşırı etkineşmesine, hücre içine kalsiyum girişinin artması ile birlikte nöron hasarı ile sonuçlanan süreçlerin başlamasına neden olur. Glutamat eksitotoksitesi olarak tanımlanan bu sürecin inme gibi akut SSS hastalıklarında nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde rolü bulunmaktadır (28).

Kokain, amfetamin gibi dopaminerjik aktiviteyi uyaran ilaçlarla mani tablosunun ortaya çıkması, dopamin antagonisti ilaçlarla mani tablolarının yatışması dopaminin rolünün tartışılmasına yol açmıştır (16). Birçok çalışmada beyin omurilik sıvısında DA metaboliti olan homovalinik asidin depresyon dönemindeki hastalarda azaldığı, manik dönemdeki hastalarda ise arttığı gösterilmiştir (29).

Mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve adrenerjik ve kolinerjik sistem arasındaki denge bozukluğundan söz edilmektedir. Çalışmalar BAB tanılı hastalarda idrar, beyin omurilik sıvısı ve plazmada NA ve onun ana metaboliti olan MHPG (3 metoksi 4 hidroksi fenil glukol) artışına işaret etmektedir (16).

5-HT öncülü olan L-triptofan eksikliği öncesinde depresif bozukluk geçirmiş hastalarda depresif belirtilere neden olmakta, triptofan yüksek dozları ise mani benzeri tablo oluşturmaktadır. Bozuklukta rolü olduğu düşünülen diğer nörotransmitterlerden glutamatın plazma seviyesinde artış, GABA'nın plazma seviyesinde ise azalma olduğu bildirilmiştir (13).

2.1.4.6.Hastalık Öncesi Kişilik

Günümüzde kişilik; karakter ve huy(mizaç) olarak iki bileşene ayrılmaktadır. Karakter kişinin dünyayı görüş, algılama ve yaşamla başa çıkma biçimi olarak tanımlanmaktadır. Öğrenmenin ve toplumsal çevrenin karakter gelişiminde önemli

rolü vardır. Huy (mizaç) ise doğuştan gelen, daha biyolojik temeli olan yatkınlıklara bağlı davranış eğilimleridir (30). Akiskal duygudurum bozukluklarında görülen beş mizaç özelliği tanımlamıştır (31). Depresif, hipertimik, siklotimik, öfkeli ve anksiyöz mizaç olarak adlandırdığı bu mizaç özelliklerinin farklı duygudurum bozukluklarında (BAB, Major depresif bozukluk) normal toplumdan daha sık görüldüğünü gösteren çok sayıda araştırma bulunmaktadır. BAB ile bağlantı kurulabilen iki tip kişilik yapısı dikkat çekmektedir. Birincisi nörotiklik ya da olumsuz duygulanım olarak adlandırılabilen öfke, bunaltı, depresyon, suçluluk ve başka olumsuz duygu ve bilişlere yatkın kişilik özelliklerinden oluşmaktadır. İkinci olarak ise yenilik arayışı, dışadönüklük, dürtüsellik ve oynak duygulanım yer almaktadır (32). Ayrıca mizaç ile kutuplar arasında bir süreklilik örneğın, hipertimik mizacı olanlarda manik dönemlerin, depresif mizacı olanlarda depresif dönemlerin daha sık görülmesi ve hipertimik özellikler ile iyi gidiş arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (33).

Kişilik bozuklukları ve BAB ilişkisine baktığımızda; BAB olan hastalarda kişilik bozukluğu oranı % 4-23 olarak verilmektedir. Bu fark, çalışmalarda farklı yöntemler ve ölçütler kullanılmasına bağlıdır. B (sınırdı, histrionik) ve C (obsesif, kaçınan) kümesi kişilik bozuklukları daha fazla bulunur (34). Depresyon ve bipolar affektif bozukluğa eşlik eden kişilik bozukluklarını karşılaştıran bir çalışmada; depresif hastaların % 51'inde, ikuçlu bozukluğu olan hastaların % 38'inde kişilik bozukluğu birlikteliğı saptanmış, her iki bozukluk için de sık görülen obsesif-kompulsif ve sınırdı kişilik bozuklukları iken, depresyonda kaçınan, BAB'ta narsistik kişilik bozukluğu birlikteliğı daha yüksek oranda tespit edilmiştir (35). Bipolar affektif bozukluğa eşlik eden kişilik bozukluğu olanlarda işsizlik oranı, kalıntı duygudurum belirtileri ve madde bağımlılığı oranı daha fazladır (36). Kişilik bozukluğunun eşlik ettiğı BAB hastalarında gidişin daha kötü olduğu, daha fazla intihar girişiminde bulundukları (37) ve daha fazla dönem yaşadıkları (38) bildirilmektedir.

2.1.4.7. Kindling (Tutuşma) Fenomeni

Beynin belli bir bölgesi tekrar tekrar uyarıldığında uyarılma eşiğı giderek düşer ve bu beynin diğeri bölgelerine de yayılır. Sonraki uyarılarda eşik düştüğünden

bu uyarılar başlangıç için eşikaltı bir uyarı niteliğindeyken ger uyarılma belli aralarla ve yeterince uzun süre tekrarlanırsa artık dışarıdan herhangi bir uyarı gelmeksizin kendiliğinden nöbetler ortaya çıkabilir. Ateşlenme duyuşsal ve limbik bölgeler arasında güçlü bağlantılar yarattığı için bu yolla davranışsal patoloji de gözlenir. Burada tekrar tekrar aynı uyarının gelmesi ile ataklar arası sürenin kısaldığı, yani yeni bir atağın ortaya çıkmasının kolaylaştığı, belli bir aşamadan sonra hiçbir faktör olmaksızın atağın tetiklendiği ve böylece hızlı döngülülüğün oluştuğu öne sürülmüştür (39-41). Psikososyal olumsuzluk yaratan etmenlerin duygudurum bozukluğunun ilk nöbetinde diğer dönemlere göre daha fazla görülmesi ve sonraki nöbetlerin kendiliğinden oluşabilmesi tutuşma fenomeni ile açıklanabilir (17). Psikososyal olumsuz uyarının tipi, büyüklüğü, oluş sıklığı hastalığın uzun dönemli gidişinde önemli bir yere sahiptir (42).

Duygudurum bozukluklarında yineme, bellek ve öğrenme ile ilgili nöronal yollarda duyarlılık oluşması ve bir sonraki nöbet için yatkınlık oluşmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu açıklama tutuşma modeliyle örtüşür. Bir kez nöbet oluştuğunda diğer atakların oluşumunu kolaylaştırabilmektedir (43).

2.1.5.Bipolar Bozukluk Tanısı

2.1.5.1.Hipomanik Dönem Tanı Kriterleri(DSM-4TR)

A. Olağan depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az dört gün devam eden sürekli yükselmiş, taşkın ya da irritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Aşağıdaki belirtilerden üçü yada daha fazlası (duygudurum irritabl ise dördü) bulunur.

- 1)Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiyöze
- 2)Uyku gereksiniminde azalma
- 3)Her zamankiden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama
- 4)Fikir uçuşmaları
- 5)Çelinebilirlik
- 6)Amaca yönelik etkinlikte artış, ya da psikomotor ajitasyon
- 7)Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Nöbet sırasında kişinin nöbet olmadığı döneme göre belirgin derecede işlevselliğinde değişiklik olur.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarının gözlenebilir düzeydedir.

E. Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılacak düzeyde şiddetli değildir veyapsikotik özellikler göstermez.

F. Bu belirtiler bir maddenin (örn: ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.)

2.1.5.2.Manik Dönem Tanı Kriterleri (DSM-4TR)

A. En az bir hafta süreyle (hastaneye yatış gerekiyorsa süreye bakılmaksızın) anormal ve sürekli şekilde yükselmiş, öforik ya da iritabl ayrı bir duygudurum döneminin varlığı.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden en az üçünün (duygudurum yalnızca iritabl ise dördünün) önemli derecede ve sürekli varlığı.

1)Abartılı yükselmiş benlik değer duygusu ya da grandiyözite.

2)Uyku gereksiminde azalma.

3)Her zamankinden daha konuşkan olma ya da basınçlı konuşma.

4)Fikir uçuşması ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi peşisıra gelmesi.

5)Distraktibilite, yani dikkatin önemsiz ya da konudışı uyaranlara kolayca çekilerek dağılabilmesi.

6)Amaca yönelik etkinlik artışı (sosyal, iş, okul, ya da cinsel aktivitede) ya da psikomotor ajitasyon.

7)Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk verici etkinliklere aşırı girme (örn.aşırıharcama, düşüncesizce cinsel ilişkiler ve iş yatırımları.)

C. Belirtilerin karma (mikst) tip döneme uymaması.

D. Duygudurum bozukluğunun iş yaşamı, sosyal etkinlik ve ilişkilerde önemli bozulmaya yol açacak ya da kendine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmasını gerektirecek ağırlıkta ya da psikotik özellikte olması.

E. Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir. Not: Somatik veya antidepresan sağaltım (örn. ilaç, elektrokonvulsif terapi, ışık sağaltımı) açıkça neden olduğu manik benzeri dönemler iki uçlu I bozukluğu olarak sayılmamalıdır.

2.1.5.3. Depresif Dönem Tanı Kriterleri(DSM-4TR)

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.

1) Hastanın ya kendisinin bildirmesi (örn. Kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)

3) Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahının azalmış ya da artmış olması.

4) Hemen her gün, uykusuzluk ya da aşırı uyku olması.

5) Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması.

6) Hemen her gün, yorgunluk – bitkinlik ya da enerji kaybının olması.

7) Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının olması.

8) Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık.

9) Yenileyen ölüm düşünceleri, özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen özkıyım düşünceleri, özkıyım girişimi ya da özkıyım için özgül bir tasarının olması.

B. Bu semptomlar bir karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

- C. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- D. Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- E. Bu semptomlar yaşla daha iyi açıklanamaz.

2.1.5.4.Karma Dönem Tanı Kriterleri(DSM-4TR)

- A. En az bir hafta süreyle, hemen hergün, hem manik hem de major depresif dönemölçütlerine uyuyor olmak
- B. Duygudurum bozukluğunun iş ya da sosyal yaşamda önemli bozulmaya yol açıyor ya da başkalarına zarar vermesini önlemek amacıyla hastaneye yatırılmasını gerektiriyor, ya da psikotik özellikli.
- C. Belirtilerin bir maddenin ya da genel tıbbi bir hastalığın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.(44)

2.1.6.Klinik Görünüm ve Seyir

BAB başlangıç yaşı erkekler için ortalama 18 yaş, kadınlar için ise ortalama 20 yaş olarak bilinmektedir (45). Hastaların %33 oranında belirtilerinin 15 yaşından önce, %27 oranında 15-19 yaş arasında ve %39 oranında 20 yaşından sonra başladığı bildirilmiştir (11). Erken başlangıçlı BAB'da eksen I ek tanıları, özkıyım girişimleri, psikotik belirtiler, hızlı döngülülük, tedavide gecikme, tam iyileşmenin olmaması ve artık belirtilerin varlığı daha sık görülmektedir (46-48). Bipolar bozuklukta atakların çoğu 30 yaşından önce başlamakla birlikte daha geç yaşlarda da hastalık ortaya çıkabilmektedir. Geç başlangıçlı bipolar bozuklukta ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü sık değildir, organik ve nörolojik problemlerin görülme insidansı yüksektir (49).

Bipolar bozukluk her iki cinste yaklaşık olarak eşit oranda görülmektedir. Bipolar bozukluğunun büyük oranda depresif dönemle başlamakla birlikte, kadınlarda daha çok depresif dönemle, erkeklerde daha çok manik dönemle başladığına dair kesin olmayan veriler mevcuttur (50). Depresif dönemler kadınlarda, manik dönemler erkeklerde daha sıktır (51). Kadın hastaların daha fazla

karma dönem ya da disforik mani deneyimlediklerine dair bazı kanıtlar vardır (52). Ayrıca hızlı döngülülüğün, döngü kayması (bulunduğu dönemden karşıt uçtaki döneme hızlı geçiş) ve antidepresanlar ile tetiklenen manik kaymanın, tiroid hastalıkları ve migren ektanılarının kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (20).

Manik dönem genellikle ani başlar. Hasta genellikle çok hareketli, aşırı özgüvenlidir ve abartılı gösterişli giyimi dikkat çekebilir. Konuşması yüksek sesli, hızlı ve artmıştır. Duygulanımı aşırı neşeli(öforik) olabilir fakat sıklıkla öfke(irritabilite) egemendir. Duygudurumu buna paralel olarak yüksek-coşkuludur(high mood, elated mood). Hastanın bilişsel yetileri genel olarak korunmuştur fakat dikkatini odaklamada güçlük çekebilir(distraktibilite). Hastanın düşünce süreci yani çağrışımları hızlanmıştır. Fikirleri hızla birbirini izler (fikir uçuşması). Düşünce içeriğinde benlik kabarmasını yansıtan büyüklük düşünceleri ve büyüklük sanrılar (grandiyosite) olabilir (6). Manik dönem hastalarının yarısında psikotik belirtiler görülür, bunların % 67' sinde bu belirtiler duygudurumla uyumlu iken; kalanında duygudurumla uyumlu olmayan, genellikle şizofrenide görülen sanrılar ortaya çıkabilir (53). Manide görülen duygudurumla uyumlu olmayan sanrılara özellikle paranoid türden kuşkuların, izlenme, kötülük görme, etkilenme düşünce ve sanrılarının varlığına ilk olarak 1959' da İhsan Şükrü Aksel dikkat çekmiş ve paranoid belirtilerin baskın olduğu bir alttürün tanımlanması gerektiğini ileri sürmüştür (4). Motor etkinlikte artma ve hızlanma vardır, uyku gereksinimi azalır, cinsel istek artar. Hastalığı tek manik dönem ile atlatan azdır. Tedavi görseler bile hastaların % 37' si bir, % 60' ının iki yıl içinde yeni bir depresyon ya da mani dönemi geçirdikleri bildirilmiştir (54).

Bipolar depresyon, unipolar depresyondan birçok yönden bazı farklılıklar göstermektedir. Psikomotor yavaşlama ve anjeri bipolar depresyonda daha sık görülür (55, 56). Anksiyete bipolar depresyona unipolar depresyondan daha seyrek olarak eşlik eder (57). Aşırı uyuma bipolar depresyonda daha sık görülür (58). Epizotların ani ortaya çıkışı ve depresif epizot içinde duygudurumda oynaklığın varlığı bipolar depresyonda gözlenen diğer özelliklerdir (55, 57). Bipolar

depresyonda başlangıç yaşı daha erkendir. Bu yüzden erken başlangıçlı depresyonlarda BAB'a dönüşüm açısından da dikkatli olmak gerekmektedir(59). Bipolar depresyonun, unipolar depresyondan bir diğer önemli farkı tekrarlama özelliğidir. Bipolar hastalarda yinelemeler (rekürrensler) daha yüksek oranda görülmektedir (60, 61). Postpartum(doğum ardı) başlayan depresif epizotlar bipolar depresyonda unipolar depresyona göre daha sık görülür (62). Depresif epizotların iki ila beş ay arasında sürdüğü söylenebilir, karma dönemler ise beş aydan bir yıla kadar uzayan süreleri ile en uzun süren dönemlerdir. Bozukluk ilerledikçe dönemler arasındaki süre sıklıkla kısalır. Ancak yaklaşık beş dönem sonra dönemler arasındaki süre altı ile dokuz ay arasında sabitleşir (63-65).

BAB'da tedavi edilmemiş bir depresif epizodun sonlanımı ortalama 3-6 ay, unipolar depresyonda ise 6-12 ay sürmektedir (66). Yaşam boyu özkıyım girişimi bipolar depresyonda daha yüksek olarak bulunmuştur (67).

BAB doğası gereği tekrarlayıcı ve kronik gidiş gösterir. Yaşanan dönem sayısı açısından bireyler arasında büyük farklılık olmasına rağmen ortalama dönem sayısı ondur (68). İlk duygudurum döneminin mani ya da çökkünlük olma olasılığı yarı yarıyadır (4). Bipolar hastaların %40'dan fazlası ilk olarak majör depresyon tanısı alır (69). BAB hastalarının %10-20'si sadece manik dönem yaşarlar (10). İki uçlu bozukluk tek uçlu bozukluğa göre daha yineleyicidir. STEP-BD çalışmasında yinelemenin güçlü belirleyicilerinden bir olarak ara dönemlerde artık belirtilerin varlığı olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada yinelemenin diğer güçlü bir belirleyicisi olarak eşlik eden diğer bir ruhsal hastalığın (kaygı bozuklukları, yeme bozuklukları ya da madde kullanım bozukluğu) olduğu belirtilmiştir (70). Amerikan Ulusal Ruh sağlığı Enstitüsü'nün (NIMH) bir çalışmasında ortalama 13 yıla yakın izleme süresinin % 47.3 'ünde duygudurum belirtileri olduğu ve çökkünlük belirtilerinin bu sürenin %67 'sinde bulunduğu bildirilmiştir. Çökkünlük belirtileri mani belirtilerinden daha uzun süre baskın olmaktadır (71). Hastaların % 28' inde dönemler mevsimsel özellik gösterir. Ayrıca sadece manik semptomları olan hastaların depresif ya da karma özellikli semptomları olan hastalara göre daha az işlevsellik kaybı yaşadıkları bildirilmiştir (72).

DSM IV'de hızlı döngülü kavramı "Bipolar I ve Bipolar II bozukluğuna uygulanabilir. Hızlı döngülü bipolar bozukluğun en önemli özelliği, bozukluğun önceki 12 ayında majör depresif, manik, karma ya da hipomanik atak tanı ölçütlerini karşılayan en az dört duygu durum atağı geçirilmesidir. Atakların ya en az iki ay süren kısmi ya da tam iyilik dönemiyle ya da karşı uçtaki bir atağa kayma ile birbirinden ayrılması gerekir. Manik, karma ve hipomanik atakların aynı uçta yer aldığı kabul edilir" şeklinde tanımlanmıştır (73). Tüm bipolar hastaların % 13-20 arası hızlı döngülü olduğu, tedaviye dirençli olguların tümü ele alındığında, bunların % 37'sinin hızlı döngülü olduğu ifade dilmektedir (39). Kadın cinsiyette ve bipolar II bozukluğu olan kişilerde daha sık görülür (74). Hızlı döngülülük kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazladır (75). Hızlı döngülü hastalarda anksiyete bozuklukları, madde kötüye kullanımı, borderline kişilik bozukluğu ve hipotiroidizm ek tanıları sıktır. Sınırdaki hipotiroidizm, menapoz, alkol, sedatif ya da stimülan ilaçlar, kafein kötüye kullanımı ile uzun süre yüksek doz antidepresan tedavi kullanılması hızlı döngülülüğe yol açan risk faktörleridir. Hızlı döngülü hastalarda işlevsellik genellikle kötüdür ve özkıym riski yüksektir (76-78).

İki uçlu hastalarının çoğu hastalık dönemleri arasında eski işlev düzeylerine dönmekle birlikte önemli oranda duygudurum oynamaları göstermekte ve insan ilişkilerinde ve mesleklerinde zorluklar yaşamaktadırlar. İyilik dönemindeki hastalara yapılan bir izlem çalışmasında ara dönemde eşiklatı depresyon belirtilerinin bulunmasının hayat kalitesini olumsuz etkilediği, geçirilmiş çökkünlük dönemi sayısı ve eşikaltı belirti varlığının yetiyitimini artırdığı saptanmıştır (79). Amerika'da yapılan bir çalışmada iki uçlu bozukluğa bağlı yıllık iş gücü kaybının çökkünlüğe bağlı kayıptan daha fazla olduğu bildirilmiş; iki uçlu bozukluğu olan bir çalışanın yılda 50 iş günü kaybı varken, aynı oran çökkünlüğü olan bir çalışan için 32 gün olarak bildirilmiştir (80).

İki uçlu bozukluğu olan hastaların büyük çoğunluğunda ek olarak başka bir ruhsal hastalık eşlik eder. En yaygın görülen ruhsal ektanılar kaygı bozuklukları ve madde kullanım bozukluklarıdır. Kaygı bozukluklarından en sık panik bozukluk sonrasında basit ve sosyal fobiler, travma sonrası stres bozukluğu sırasıyla

görülmektedir(81). Hastaların % 11-21 'inde obsesif kompulsif bozukluk ek tanısı bulunmaktadır (82). Ancak bu ektanlı görünümün iki ayrı hastalıktan olmadığı, kaygı bozukluklarının iki uçlu bozukluğa ikincil geliştikleri veya hastalığın farklı bir görünümü olduğu görüşü yaygındır (81, 82). Özellikle batı ülkelerinde iki uçlu bozuklukta sık karşılaşılan ek tanılardan biri alkol ve madde kullanım bozukluklarıdır. Tüm ruhsal hastalıklar içinde madde kullanım bozukluklarının en fazla eşlik ettiği hastalık iki uçlu bozukluktur (83).

BAB hastalarında yaşam süreleri beklenenden kısadır. Erken ölüm nedenleri arasında kalp ve damar hastalıkları, diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı, pnömoni, kazalar ve özkıym yer almaktadır (84). Bipolar hastalarda intihar oranı genel toplumdan 30 kat fazladır. Hastaların %15-25'i intihar girişiminde bulunur ve intihar girişiminde bulunan hastaların %15'i hayatlarını kaybeder, bu hastalarda intihar davranışı depresif dönemde mani döneminden 35 kat fazladır (72). Karma dönemlerde ise intihar riski daha yüksek bulunmaktadır. Beş yıllık bir izlem çalışmasında karma dönemde depresif döneme göre inithar riskinin 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (85). Unipolar depresyon ile bipolar affektif bozukluğu karşılaştıran bir izlem çalışmasında major depresyon hastalarında 18 ay içinde % 9,5 olan özkıym girişim oranının BAB hastalarında % 19,9 olarak bulunmuştur (86).

İki uçlu bozuklukta gidiş göstergeleri (70, 84, 87-89):

Olumlu göstergeler:

- Manik dönemlerin baskın olması
- Tedaviye uyumun iyi olması
- Uzun iyilik dönemleri
- Olumlu aile, iş ve uğraşı koşulları
- Ailede düşük duygu dışı vurumu

Olumsuz göstergeler:

- Erken başlangıç
- Ara dönemlerde artık belirtiler
- Ruhsal bozukluk ektanısı

- 10' dan fazla mani dönemi
- Karma dönemler
- Uzun depresyon dönemleri
- Hızlı döngülülük

2.1.6.1.Tedavi

2.1.6.2.Genel İlkeler

Hastalık uzun süreli ve dönemler halinde giden bir seyir izlediği için hastaya hastalık dönemlerinin, yaşam olaylarının, kullanılan ilaçların yer aldığı yaşam çizelgesi (life chart) çıkarılmalıdır. Bu çizelge hem hekime hem hastaya hastalığın gidişi boyunca sayısız yarar sağlar (90). Hastaların büyük kısmında ilaca uyumsuzluk vardır, bu durum hastaların % 64' ünde görülebilmektedir. Yinelemelerin, morbidite ve mortalitenin en önemli nedeninin bu olduğu düşünülmektedir. Tedaviye uyumsuzluğun kronik gidişi kabul edememek, ilaç kullanmak istememek, ilaçlara bağlı istenmeyen etkiler ya da artık tedaviye ihtiyaç duymadığı inancı gibi çeşitli nedenleri vardır (91). Böyle durumları önlemek amacı ile hastalığın oluş nedenleri ve seyri hasta ve hasta yakınlarına açıklanmalıdır, tedaviye aktif şekilde katılmaları sağlanmalıdır. Ara dönemlerde artık belirtilere dikkat edilmeli ve tedavi edilmeye çalışılmalıdır. İki uçlu hastalıkta düzenli yaşamın önemi belirtilmeli; uykusuz kalmanın, hareketli gece hayatının, aşırı alkol kullanmanın dönemleri tetikleyebileceği ifade edilmelidir. Hastalığın ilk belirtileri hastaya anlatılmalı ve erken başvuru sağlanmalıdır. Hastanın yaşamındaki temel zorlanma etkenleri belirlenmeli ve ele alınmalıdır (4).

BAB'da en sık kullanılan ilaçlar duygudurum dengeleyiciler, antiepileptikler ve antipsikotiklerdir:

Lityum ağızdan kolay emilir, 60-90 dk'da kanda, 24 saatte beyinde tepe noktasına ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve metaboliti yoktur. Plazma lityum düzeyi beyindeki düzeyin 3,6 katıdır. Biyoyararlanımı tamdır. Mideden emilir ve neredeyse tümü böbrekten atılır. Yarılanma ömrü gençlerde 18-24 saattir. Şişmanlarda klirensi %50 daha fazladır. Başlandıktan 3-8 gün sonra kan ve

hücrelerdeki lityum düzeyi dengelenir. Etkin kan düzeyi 0,8-1,2 mEq/Lt dir. Lityum initiharı önlediği gösterilen tek DDD'dir (93). En sık görülen yan etkiler bulantı, ellerde tremor, fazla su içme ve idrara çıkma, iştah artışı ile kilo artışıdır. Bunun dışında QTc uzaması, ağızda metalik tat ve dilde yanma, saç dökülmesi, akne, hipotirodi, paratiroid horman düzeyinde artış, polidipsi, poliüri ve böbrekte yapısal değişikliklere sebep olabilir (18).

Valproikasitin (VA) etkili dozu 900-3000mg/gün dür. 750-1250 mg/gün ile başlanıp kan düzeyi 50-120 mgr/ml arasında tutulacak biçimde doz ayarlaması yapılır. Kan düzeyi 2-3 gün içinde dengelenir. Yarı ömrü 13-18 saat arası değişir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir. BOS (beyin-omurilik sıvısı)'daki VA düzeyi kan düzeyinin %30'una yakındır. Daha çok idrar kısmen dışkı ile atılır. En sık görülen yan etkiler kilo artışı, mide-bağırsak irritasyonu, bulantı, kusma, titreme, uykuya eğilimdir. Ayrıca saç dökülmesi, periferik ödem, karaciğer toksisitesi, akut pankreatit, lökopeniye, polikistikover ve hiperandrojenizme yol açabilir (19).

Lamotrijin BAB tedavisinde depresyon dönemi tedavisi için ve idame tedavide kullanılan bir antiepileptik ilaçtır. Lamotrijinin akut iki uçlu depresyonda etkisini araştıran 5 klinik çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde lamotrijinin orta derecede etkili olduğu ve etkisinin ağır depresyonlarda daha belirginleştiği sonucuna varmışlardır (92). Lamotrijin hızlı ve tam olarak emilir, biyoyaralanımı neredeyse tamdır. Yarı ömrü 7-70 saattir. Metabolizması önemli oranda karaciğerdedir. Hedeflenen kan düzeyi 2,5-15 mg/Lt' dir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, deri döküntüsü, başdönmesi, ishal, anormal rüyalar ve kaşıntıdır. Etkin doz 100-400mg/gün'dür (20).

Son yıllarda duygudurum dengeleyici ilaçlar grubunda değerlendirilen ikinci kuşak antipsikotiklerden olanzapin, risperidon, ketiyapin ve aripiprazol de bipolar bozuklukta hem atakların tedavisinde hem de koruyucu tedavide kullanılmaktadır (93). Olanzapin atipik antipsikotikler arasında bipolar bozuklukta etkinliği en çok araştırılmış olan ilaçtır. Tohen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada psikotik özellikleri olan ve olmayan manik hastalarda etkin olduğu gösterilmiştir (94). Olanzapin monoterapisinin depresyonun çekirdek belirtileri üzerindeki etkisinden

endişe duyulmuştur, ancak bu tedaviyi alan hastaların uykusuzluk, anksiyete ve iştah kaybı gibi depresyonun periferik semptomlarında belirgin bir iyileşme gösterdiği kesin olarak bilinmektedir (95, 96). Bipolar depresyonda olanzapin-fluoksetin kombinasyonunun olanzapin monoterapisinden etkili olduğu gösterilmiştir (97). Manik, karma ve depresif atakları önlemede de plasebodan üstün bulunmuştur (98). Ketiyapin Türkiye ve birçok ülkede iki uçlu depresyon tedavisinde ruhsatlıdır. Ketiyapinin 800 mg/gün'e kadar olan dozlarının akut mani tedavisinde plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. Koruyucu tedavi sırasında ketiyapinin bir duygudurum düzenleyiciye eklenmesinin, baskın atak türü ne olursa olsun manik ve depresif atak yinelenmesini önlemede plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (99, 100). Meta-analitik çalışmalar aripiprazolün akut manide etkin olduğunu desteklemiştir (101) fakat diğer çalışmalarda manik depresyonları önleyici etkisinin olduğu ancak depresif atakların depresyonunu önlemede plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir (102, 103). Risperidon akut manide tek başına veya duygudurum dengeleyicilerle birlikte kullanıldığında etkin bulunmuştur (104). Risperidonun ayrıca bipolar depresyon döneminde de etkili olduğu gösterilmiştir (105).

2.1.6.3. Bipolar Depresyon Tedavisi

Bipolar depresyon tedavisi unipolar depresyona göre farklıdır. Tedavi sırasında hastalığın genel seyrine olumsuz bir etki yapılmaması gerekir. Kanada duygudurum ve anksiyete tedavi ağı (CANMAT)' na göre bipolar depresyonda birinci sırada monoterapide lityum, lamotrijin ve ketiyapin; kombine tedavide ise lityum ya da valproata seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) eklenmesi, olanzapine SSRI eklenmesi, lityum ve valproat kombinasyon tedavisi, lityumun ya da valproata bupropion eklenmesi önerilmektedir. İkinci sırada monoterapi olarak valproat ya da lurasidon, kombine tedavi olarak ketiyapine SSRI eklenmesi, lityum ya da valproata lamotrijin eklenmesi, lityum ya da valproata lurasidon eklenmesi önerilmektedir. Üçüncü sırada ise tek başına EKT (elektrokonvulzifiterapi) ya da duygudurum dengeleyicilere venlafaksin eklenmesi sayılabilir (106).

Uluslararası nöropsikofarmakoloji kongresi (International Collage of Neuropsychopharmacology-CINP) klavuzuna göre BAB depresyon tedavisinde birinci sıra olarak ketiyapin ya da lurasidon ile başlanması ve eğer mümkünse hastaya BDT (bilişsel davranışçı terapi) önerilmesi, ikinci sıra olarak olanzapin monoterapisi ya da olanzapin/fluoksetin kombinasyonu, DDD'ye lurasidon, modafinil, pramipeksol eklenmesi, lityum ve lamotrijin kombinasyon tedavisi, mevcut tedaviye essitalopram ya da fluoksetin eklenmesi ve komorbid anksiyete bozukluğu için paroksetin, ketiyapin, valproat ya da lurasidon tedavisi önerilmektedir. Üçüncü sırada valproat, aripiprazol, imipramin, fenelzin ya da lamotrijin monoterapisi önerildiği görülmektedir. Dördüncü sıra tedavide tranilsipromin ya da lityum monoterapisi, antimanik ajana venlafaksin eklenmesi, DDD'ye armodafinil ya da iv(intravenöz-damarıçi) ketamin eklenmesi,lityuma fluoksetin ya da lamotrijin eklenmesi, DDD'ye T4(tiroid horman preperatı) eklenmesi önerilmektedir. Beşinci sıra tedavi ise EKT ya da hekimin kendi tecrübelerini ya da kısa bildirimlere dayanan tedavileri içeren yöntemlerden oluşmaktadır (107).

2.1.6.4.Manik Dönem Tedavisi

Ağır mani dönemi hızlı ve yoğun bakım gerektirir. Hastanın eğer varsa kullanmakta olduğu antidepresan ya da manik atağı tetikleyebilecek ilca/bitkisel ilaç gibi maddelerin kesilmesi gerekmektedir. Akut mani dönemindeki her hastanın yatırılarak tedavisi gerekmez, yatışın gerekli olduğu durumlar şunlardır (108):

- Hastanın kendisine ve çevresine zarar verci davranışlarının olması
- Hareketlerindeki artma ve uykusuzluğa ikincil genel sağlık durumunun tehlike altında olması
- Ayaktan tedavi önerilerine uymaması, ilaçlarını almaması

Kanada duygudurum ve anksiyete tedavi ağı (CANMAT)' na göre akut manide birinci sıra tedavide monoterapi olarak lityum, valproat, olanzapin, risperidon, ketiapin, aripiprazol, ziprasidon, asenapin, paliperidon iken kombine tedavi lityum ya da valproata risperidon, ketiyapin, olanzapin, aripiprazol ya da asenapin eklenmesi olarak gösterilmiştir. İkinci sıra tedavide monoterapi olarak

karbamazepin, EKT, haloperidol, kombine tedavide lityum ve valproat tedavi önerilmiştir. Üçüncü basamakta ise klorpromazin, klozapin, karipazin, tamoksifen monoterapileri; lityum ya da valproata haloperidol eklenmesi, lityum ve karbamazepin ya da ek olarak tamoksifen kombine tedavileri bildirilmiştir (106).

Uluslararası nöropsikofarmakoloji kongresi klavuzuna göre(CINP) BAB manik atak tedavisinde AD kullanımı varsa kesilmesi, birinci sıra tedavi olarak aripiprazol, asenapin, karipazin, paliperidon, ketiyapin, risperidon ya da VA monoterapisi, hasta bunlardan birini halihazırda kullanıyorsa birinci sıra olan diğer bir seçeneğin tercih edilmesi önerilmektedir. İkinci sıra tedavide olanzapin, lityum, karbamazepin, haloperidol ya da ziprasidon monoterapisi, lityum ya da VA ilaç tedavisine asenapin, aripiprazol, haloperidol ya da olanzapin eklenmesi, lityum tedavisine allopürinol eklenmesi, VA tedavisine birinci kuşak antipsikotik ya da selekoksib eklenmesi önerilmektedir. Üçüncü sıra tedavi olarak lityum ya da VA ilaç tedavisine ketiyapin ya da risperidon eklenmesi gösterilmiştir. Dördüncü basamakta EKT, okskarbazepin, klorpromazin, pimozid, tamoksifen monoterapisi önerilmektedir. Beşinci sıra tedavi ise hekimin kendi tecrübelerini ya da kısa bildirimlere dayanan tedavileri içeren yöntemlerden oluşmaktadır (107).

2.1.6.5.Karma Dönem Tedavisi

Karma dönemde tedavinin amacı hem depresyon hem mani belirtilerinin düzeltilmesidir. Karma dönemde antidepresanlar kullanılmamalıdır. Karma dönem tedavisi mani tedavisine benzer (20). Karma dönemde ilk seçilecek duygudurum dengeleyici valproattır (4). Yanıt alınamaz ise tedaviye lityum ekleyerek ikili duygudurum dengeleyici ile devam edilebilir. Valproat ile atipik bir antipsikotiğin kombinasyonu da tedavi seçeneklerinden biridir. Yarar görülmezse ikili seçenekler farklı olabilir. Bunlar içinde lityum, valproat, karbamazepin, okskarbazepin ve topiramatin ikili kombinasyonları denenebilir. Son olarak da EKT veya tedaviye klozapin eklenmesi veya lityum, bir başka duygudurum dengeleyici ve atipik antipsikotik üçlü kombinasyonu alternatifi kullanılabilir (109). CANMAT (106) ve

CINP (107) klavuzları karma dönem tedavisi için mani tedavisi ile aynı şekilde önerilerde bulunmuştur.

2.1.6.6.Koruyucu Tedavi

Yakın zamana kadar koruyucu tedavi için hastanın 2-3 yıl içinde en az iki hastalık dönemi geçirmesi gerektiği düşünülmekteydi, ancak son yıllarda koruyucu tedaviye mümkün olduğunca erken başlanması önerilmektedir. Öncesinde geçirilen 3 ya da daha fazla dönemin koruyucu tedaviyi olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir (4). Lityum koruyucu tedavide önde gelen seçenektir. Yapılan bir meta-analizde mani dönemi riskini % 38, depresyon dönemi riskini ise % 28 azalttığı gösterilmiştir(110). Özkıym riskini ise % 50'nin üzerinde azalttığı sanılmaktadır (111).

Kanada duygudurum ve anksiyete tedavi ağı(CANMAT)' na göre idame tedavide birinci sıra tedavi olarak monoterapide lityum,lamotrijin, valproat, olanzapin, ketiapin, aripiprazol, risperidon; kombine tedavide lityum ya da valproata ketiyapin, risperidon, aripiprazol ya da ziprasidon eklenmesi önerilmektedir. İkinci sırada monoterapide karbamazepin, paliperidon; kombinasyon tedavisi olarak ise lityum ve valproat, lityum ve karbamazepin, lityum ya da valproata olanzapin eklenmesi, lityum ve risperidon, lityum ve lamotrijin, olanzapin ve fluoksetin tedavileri önerilmektedir. Üçüncü basamakta tek başına asenapin ya da mevcut tedaviye fenitoin, klozapin, EKT, topiramat, omega-3- yağ asidi, gabapentin, asenapin eklenmesi önerilmiştir (106).

Uluslararası nöropsikofarmakoloji kongresi klavuzuna göre BAB idame tedavisinde ilk olarak hastalığın seyrinde baskın ucin belirlenmesi, birinci sıra tedavide lityum, aripiprazol, olanzapin, paliperidon, ketiyapin veya risperidon ile tedaviye başlanması ya da mevcut tedaviye BDT ve psikoeğitim eklenmesi önerilmektedir. İkinci basamakta baskın uca göre fluoksetin, lamotrijin eklenmesi, birinci sıra tedavi seçeneklerine lityum eklenmesi, lityum ve karbamazepin kombinsayon tedavisi, olanzapin ya da aripiprazole DDD ajan eklenmesi olduğu görülmektedir. Üçüncü sıra tedavi olarak risperidon enjeksiyon , VA, karbamazepin,

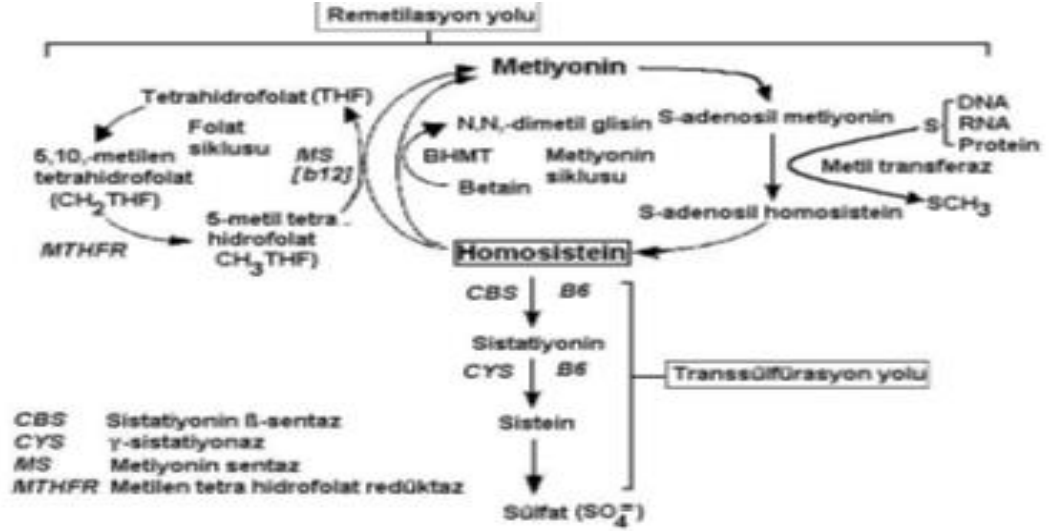
N-asetilsistein ilaç tedavisine ikinci basamaktaki ilaç tedavilerinden uygun görülenin eklenmesi önerilmektedir. Dördüncü sıra olarak yine baskın uca göre idamede etkinliği kanıtlanmamış olsa da akut fazda etkili herhangi bir ajanın seçilmesi, lityum ve lamotrijin kombinasyon tedavisi, tedaviye venlafaksin ya da haloperidol ekleme tedavi seçenekleri önerilmektedir. Beşinci basamakta önceki basamaklarda kullanılmayan herhangi bir tedavi seçeneğinin seçilmesi ya da yine hekimin kendi tecrübsi veya kısa vaka bildirimlerine dayalı tedavi seçenekleri ve bunlara ek olarak sosyal ritm terapisi önerilmektedir (107).

2.2.Homosistein

2.2.1.Homosistein Metabolizması

Homosistein(2-amino-4-mercaptobutyric acid) , metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir ve tiol bileşiklerinin metabolik yollarında anahtar rol üstlenmiştir (112). İlk kez 1932 yılında DuVigneaud tarafından sentezlenmiştir, vücutta metiyonin metabolizması sırasında oluşur, diyetle ilişkili hiç bir kaynağı gösterilememiştir (113, 114). Normal bireylerde homosisteinin %1-2 si serbest, %20-30'u diğer tiollerle (sistein veya redükte glutatyon) dimerler şeklinde ve %70-80'i de proteinlere bağlı olarak bulunur. Sağlıklı kişilerde normal homosistein konsantrasyonu 5-15 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. 16-30 $\mu\text{mol/L}$ hafif, 31-100 $\mu\text{mol/L}$ orta ve 100 $\mu\text{mol/L}$ üzeri ağır hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (113, 115).

Homosistein metiltetrahidrofolatın(MTHFR) metil vericisi olarak vitamin B12'nin ise enzim kofaktörü olarak kullanıldığı bir reaksiyon ile tekrar metionine dönebilir (ŞEKİL 1). Veya vitamin B6 gerektiren bir reaksiyon ile sisteine transsülfüre olabilir (116).



Şekil 2.1. (117) homosistein metabolizması

Homosisteinin vücutta dört biyolojik işlevi vardır (113, 114):

- 1- Sistatyonin ve sisteinin öncüsüdür.
- 2- Metioninin korunmasında aracı olarak çalışır.
- 3- Kolin metabolizmasında zorunlu bir tepkime olan betain homosistein metil transferaz reaksiyonunda metil alıcısı olarak görev görür.
- 4- Doku folatının resiklusunda esansiyel bir substrattır.

Plazma homosistein düzeyini arttıran faktörler(118-122):

1- Genetik:

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim defekti, Sistatyonin β sentaz enzim defekti, Metionin sentaz enzim eksikliği, Down sendromu, Vitamin B12 transport veya koenzim sentez bozukluğu,

2- Fizyolojik:

Yaşlılık, Erkek cinsiyet, Glomerüler filtrasyon hızında azalma, Menapoz

3- Yaşam Tarzı:

Sigara kullanımı, Kafein alımı, Sedanter yaşam

4- Hastalıklar:

Pernisiyöz anemi (vitamin B12 eksikliği), Folat eksikliği, Vitamin B6 eksikliği, Böbrek yetersizliği, Hipotiroidi, Akut lenfoblastik lösemi, Diyabetes mellitus, Psöriazis

5- İlaçlar:

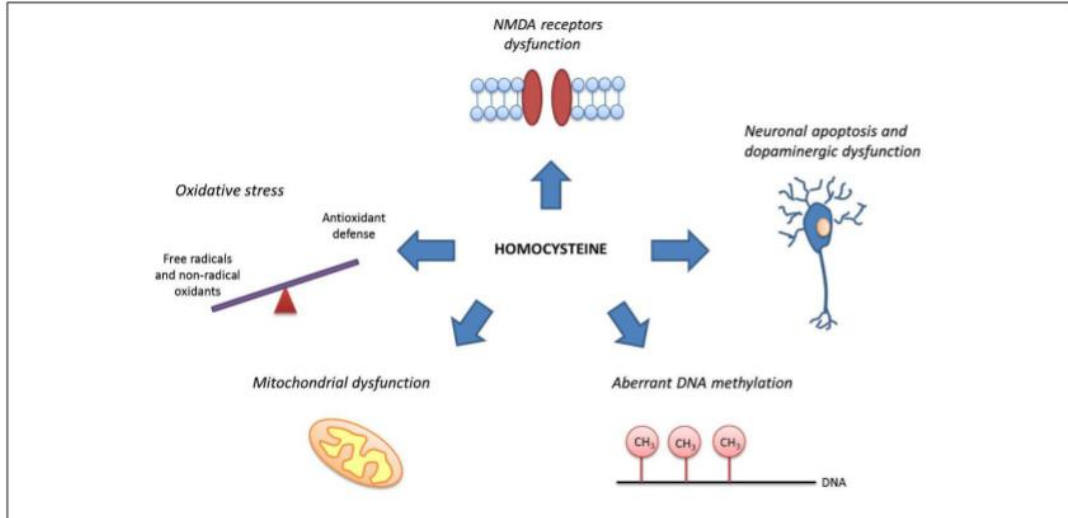
Folat antagonistleri (fenitoin, karbamazepin), Dihidrofolat redüktaz inhibitörü (metotreksat), Nitrik oksit (metiyonin sentaz inaktivatörü), Vitamin B12 antagonistleri, Vitamin B6 antagonistleri(metilksantin), Antiepileptikler, Diğerleri (L-dopa, kolestiramin, niasin)

Homosistein endojen bir bileşiktir ve fizyolojik düzeylerden daha yüksek serum düzeylerinde nörotoksiktir. Yüksek homosistein düzeyleri tıkalı damar hastalıkları için bir risk faktörüdür (123). Homosistein oksidatif stres (124), DNA hasarı, apoptozisin uyarılması ve eksitotoksikite gibi nörodejenerasyonun bütün önemli mekanizmalarında rol alır (125). İnme hastaları ile yapılan bir çalışmada plazma homosistein düzeylerinde artışın, artmış oksidatif hasarın yansıması olabileceği öne sürülmüştür (110). Homosistein özgül membran taşıyıcıları aracılığıyla hızla nörona alınır ve hücre içi homosistein düzeyi artar (112).

Kuramsal olarak homosistein ve okside formlarının yüksek beyin düzeyleri, nörotransmisyonu değiştirebilir ya da NMDA reseptör ekspresyonu ile eksitotoksikiteyi indükleyebilir. İkinci bir mekanizma olarak hiperhomosisteinemi homosistein ve tek karbon metabolizmasındaki bir bozukluğa işaret eder ve homosistein artışı hücre içi S-adenosil homosistein konsantrasyonlarında artışa neden olur ki, bu bileşik biyojenik aminlerin O-metilasyonu, “myelin basic protein” metilasyonu ve fosfotidil kolin sentezini de içeren bir takım işlevler için hayati önemi olan birçok metilasyon reaksiyonunun potent inhibitörüdür (126). Üçüncü olarak hiperhomosisteinemi ile tıkalı damar hastalıkları (121) arasındaki ilişkiyi temel alır ki bu damar duvarındaki hasara ya da kanın pıhtılaşmasında yetersizliğe aracılık ediyor olabilir. Eğer beyinde bu oluşursa homosistein ile tetiklenen serebrovasküler hasar, ikincil olarak nöronal işlev bozukluğu ve dejenerasyon, beyaz madde hasarı ya da inmeye neden olabilir (113), bu da total homosistein düzeylerinde artış serebral infarkt, beyaz madde hasarları ve serebral atrofi gibi yapısal beyin değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir (127, 128).

Asidik homosistein türevlerinin metabotropik glutamat reseptörlerinin parsiyel agonisti olduğu gösterilmiştir, bu da hiperhomosisteinemiye bağlı hastalık

patogenezi katkida bulunan risk faktörlerini etkileyebilir (115). NMDA reseptörleri nöronal hücre göçü, hücre - hücre birleşmesi, hücre içi Ca^{++} akışı ve programlanmış hücre ölümünde temel düzenleyicidir (129, 130). Nöronal gelişim sürecinde büyüme faktörü olarak da davranır. Homosistein yüksekliğinin erken gelişim sürecinde NMDA reseptör antagonisti gibi davranarak, nöral tüp defektlerine neden olduğu, hayvan deneylerinde spontan düşük ve fetal ölümlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (129). Homosistein NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği eksitotoksiste, nöronal DNA hasarı ve apoptozisin indüklenmesine katkıda bulunur (ŞEKİL 2). Eksitotoksiste kuramına göre glutamat uyarıcı aminoasit reseptörlerinin aşırı etkinliğine ve nörona yoğun Ca^{++} akışına neden olur (131). Homosistein NMDA glutamat reseptörlerinin glutamat bağlanma bölgelerine agonistik etki gösterdiği gibi glisin koagonist bölgelerine de kısmi antagonist olarak etkir ve fizyolojik glisin düzeylerinin varlığında homosisteinin milimolar konsantrasyonları nörotoksiktir (131, 132).



Şekil. 2.2. (133) homosisteinin toksik etki yolları

Serum homosistein düzeyleri diyetteki B12 ve folat ile yakından ilişkili olup, meyve ve sebze tüketimi homosistein düzeylerine olumlu etkide bulunur (134). Bitkisel ve hayvansal protein alımı ile homosistein seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bitkisel protein ile beslenenlerde homosistein seviyeleri daha düşük bulunmuş, aynı çalışmada total protein alımı yüksek olan kişilerde homosistein serum seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bunun bitkisel besinlerde B vitaminlerinin yüksek olmasıyla

ilişkili olabileceği, B12' nin metionin sentazın kofaktörü olduğu ve homosisteinin metionin sentaz ile transsülfürasyon yolunda mteabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılmasında rolu olduğunun üzerinde durulmuştur (135).Norveçte kan donörlerinde yapılan bir çalışmada kompleks karbonhidratlar, protein ve çeşitli B vitaminleri düşük homosistein seviyeleri ile ilişkili bulunurken,yağ ve şeker tüketimi yüksek homosistein düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur(136) .

Organizmadaki bir çok madde gibi homosisteinin de günlük bir ritmi vardır. Bir çalışmada homosistein ve DNA metilasyonunun sirkadiyen ritmi araştırılmış ve homosisteinin akşam ve sabah erken saatlerde(08:00) en yüksek seviyelerine çıktığı, gece(02:00) ise en düşük seviyede olduğu, buna karşılık DNA metilasyonunun homosistein seviyeleri ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur(137). B12 vitamin seviyesinin, folat seviyesinin ve esansiyel aminoasitlerin homosisteinin tersine herhangi bir ritmi olmadığı ifade edilmiştir (138).

Sonuç olarak hiperhomosisteinemi apopitozun indüklenmesi gibi çeşitli hücre olayları ile ve glutamat üzerinden yaptığı düşünülen nörotoksisite ile birçok nöropsikiyatrik hastalık patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir.

2.2.2. Bipolar Bozukluk ve Homosistein

Homosistein nörolojik, kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar ve bazı diğer ciddi patofizyolojik durumlar için prognostik olduğu bilinmektedir (139). Ayrıca hiperhomosisteinemi nörotoksiktir ve bazı psikiyatrik bozukluklar ile ilişkilidir (140). Yükselmiş serum homosistein düzeyleri ve düşük vitamin B12 ve folik asit konsantrasyonları depresyon ve onun daha ağır formları için risk faktörü sayılmaktadır (141).

Depresyon hastalarının yarısından fazlasında hiperhomosisteinemi bulunmuştur (142, 143). Bipolar depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısında hiperhomosisteinemi bulunmuş, bu hastalarda yapılan kognitif testlerde yetersizlik tesbit edilmiştir (125). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda bipolar hastalarda kontrol grubuna göre serum homosistein seviyeleri anlamlı olarak yüksek, folat seviyeleri ise düşük bulunmakta, epizoda ve hastalık süresine bağlı olmadığı düşünülmektedir(144). Bir çalışmada düşük serum folat

düzeylerinin(dolayısıyla yüksek homosistein seviyelerinin) depresyon kadar maniyeye de yatkınlaştırdığı bildirilmiştir (145). Homosistein seviyelerinin bipolar bozukluğun süresi ve toplam epizot sayısı ile ilişkili gibi görünmekte olduğu (146), ve bu nedenle hastalık için yararlı bir biyomarker olabileceği söylenmiştir (147). İsrailde 41 ötimik bipolar hastada yapılan bir çalışmada hastalar işlevselliklerine göre 2 gruba ayrılmış, işlevselliği bozuk olan grupta homosistein seviyeleri kontrol ve işlevselliği bozuk olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (148).

Homosistein glutamat reseptörlerini aktive eder(nörotoksisite), duygudurum bozukluklarındaki (149) ve psikiyatrik hastalıklardaki (150) nöroprogresyonda etkili olan oksidatif stresi ve mitokondriyal disfonksiyonu indükler (151, 152). Yüksek homosistein konsantrasyonları dopaminerjik nöronlara toksik etkisi olabilir (153). Dopamin nöron disfonksiyonu bipolar bozuklukta bilinmektedir (154). Ek olarak homosistein s-adenozilmetiyonin(SAM) için metil donorüdür, SAM aktive olduğunda hiperhomosisteinemiye bağlı olarak bipolar bozukluk ve şizofreni patogeneğinde yer alan anormal DNA metilasyonuna sebep olabilir (155).

Sonuç olarak bugünkü verilere göre homosistein yüksekliği bipolar bozukluğun süresi, epizod sayısı ve bilişsel belirtileri ile ilişkili görünmektedir, farklı çalışmalarda hastalığın her döneminde homosistein yüksekliği tesbit edildiği gösterilmiştir.

2.3.Kronotip

2.3.1.Tanım

Sirkadiyen ritm bir organizmanın içsel dinamik çevresini oluşturan biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal süreçlerin 24 saatlik döngüsünü düzenler (156). Sirkadiyen ritmin içsel çevre ve dış dünya ile optimal koordinasyonu organizmanın çevresel adaptasyonu ve optimal işlevselliği için elzemdir. Sirkadiyen ritimlilik ve kronotip tercihi yakından ilişkilidir. İnsanlar uyku uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı, kortizol ve melatonin salgılanma zamanını da içeren biyolojik ve davranışsal ritimlerdeki farklılıklar açısından “morningness (sabahlılık ya da sabahçıl)

” ve “eveningness (akşamlılık ya da akşamcıl)” şeklinde farklı kronotiplere sahiptirler (157). Kronotip ya da sabahlılık-akşamlılık, bir kişinin aktivitelerini yürüttüğü günlük periyodun tercihidir (158). Bu, kişinin uyanık ya da uyku durumuna 24 saatlik ultradiyen yatkınlığını yansıtır. Üç ayrı kornotip tanımlanmıştır: sabahlılık tipi, akşamlılık tipi ve ara tip (159). Sirkadiyen tercih (kronotip) bireyin sirkadiyen ritminde önemli değişimleri hesaplamak için kullanılan aktivite ve uyku zamanı tercihini belirtir. Sabahlılık tercih sabah erken uyanma ve akşam erken yatma ile karakterize iken, akşamlılık tercihi ise sabah erken saatlerde kalkmakta zorlanmayı ve gece saatlerinde aktivite yapmaktan hoşlanmayı göstermektedir (160).

2.3.2.Kronotip ve Psikiyatrik Bozukluklar

Sirkadiyen ritimde bozulmalar mental hastalıkların patogenezinde rol alır (161). Sabahlılık tercihindekilerin hayat tutumlarının, fiziksel ve mental sağlıklarının, benlik saygılarının, aile ilişkileri ve okul-iş performanslarının iyi olduğu gösterilmiştir (162). Buna karşılık akşamlılık tercihinin enfeksiyonlara, uyku kalitesinin düşüklüğüne, tütün tüketimine, depresyona ve diğer psikiyatrik hastalıklara yatkınlık ile ilişkili olduğu bulunmuştur (162-164). Akşamlılık tipinde psikolojik ve psikosomatik bozuklukların sabahlılık tipine göre daha sık olduğu, sabahlılık tipinin akşamlılık tipine göre daha sağlıklı bir yaşam tarzı olduğu belirtilmiş, akşamlılık tipinde BMI(vücut kitle indeksi)'nın sabahlılık tipine göre daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (165). Birçok çalışmada akşamlılık tercihi ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (166), madde bağımlılığı (167), bulumia nervosa (168), uyku bozuklukları (169), duygudurum bozuklukları (170-173) ve şizofreni (174) gibi çeşitli psikiyatrik bozukluk ile olası ilişkiden bahsedilmiştir.

Geçtiğimiz yıllarda duygudurum bozukluklarında bozulan sirkadiyen ritme artan bir ilgi olmuştur (175). Bir çok çalışmada Bipolar bozuklukta manik ve depresif fazda olduğu kadar (176) ötimik fazda uyku bozuklukları ve sirkadiyen ritm bozuklukları olduğu belirtilmiştir (177). Onbeş çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde bipolar hastalarda kontrol grubuna göre akşamlılık tercihinin daha sık olduğu bulunmuş, akşamlılık tercihinin uzun süre devam ettiğinden hastalık belirteci olarak kullanılması önerilmiştir (178). Bunun tersine uyku bozukluğu ve

sirkadiyen bozulmaların duygudurum bozukluklarının sonucu da olabileceği de düşünülmüştür (179, 180).

Akşamlılık tercihi hem depresif hastalarda hem de sağlıklı popülasyonda ciddi depresif semptomlar ile ilişkilidir (151). Akşamlılık tercihi muhtemelen depresif atakta tedaviye düşük cevapta, remisyona ulaşılamamasında, hastalığın şiddetinde ve intihar fikrinde bağımsız bir risk faktörüdür (181-184). Bazı çalışmalarda bipolar hastalardaki sirkadiyen değişikliklerin depresif fazda ötimik fazdan daha fazla olduğu gösterilmiştir (185-188). Hızlı döngülü olmayan bipolar hastalara kıyasla hızlı döngülülük olanlarda akşamlılık tercihi daha fazla bulunmuştur (171). Bir çalışmada bipolar hastaların sirkadiyen paternlerine lityum tedavisinin etkisinin sabah geç uyanma ve artmış akşam aktivitesi lehine olduğunu gösterilmiştir (189). Sistemik bir gözden geçirme çalışmasında lityum tedavisinin sirkadiyen ritm ve pik vücut ısısını geciktirdiği, aktivite ritimlerinin süresini ve amplitüdünü azaltarak aktivite ritimlerini düzenlediği ortaya çıkarılmıştır (190).

Brezilya'da internet üzerinden yapılan bir çalışmada aporetik (hissiz, donuk), siklotimik, disforik ve disinhibe mizaç özelliklerinin akşamlılık tercihi ile ilişkili olduğu göstermiştir (191). 679 sağlıklı genç gönüllüde yapılan bir çalışmada mizaç özellikleri ve kronotip ilişkisi araştırılmış ve akşamlılık tercihi olanlarda anlamlı olarak depresif, siklotimik, irritabl, ve anksiyöz özellikler daha fazla bulunurken, hipertimik mizaçlılarda sabahlılık tercihi daha fazla olduğu belirtilmiştir (192).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2015 Mayıs ve 2016 Mayıs tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine ayaktan başvuran DSM-4 TR kriterlerine göre Bipolar Bozukluk tanılı en az 8 haftadır remisyon döneminde olan 18-65 yaş aralığındaki 80 hasta alındı.

Öncelikle çalışmaya alınan tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Hastalara sosyodemografik özelliklerini, hastalıklarının seyrini, ek fiziksel hastalık olup olmadığını içeren, aynı zamanda sigara ve madde kullanımını sorgulayan *sosyodemografik form* dolduruldu. Toplam 19 sorudan oluşan *sabahlılık-akşamlılık anketi (MEQ-Morningness-eveningness questionnaire)*, toplam 24 sorudan oluşan ve uyku kalitesini değerlendiren *Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği*, hastaların remisyon döneminde olduğun belirlemek için *Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği* ve *Young mani derecelendirme ölçeği* uygulandı. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği skoru 7 puan ve altı, Young mani derecelendirme ölçeği skoru 5 puan ve altı olan hastalar remisyon döneminde olarak değerlendirildi. Sabahlık - akşamlık anketi puanı 59-86 arası olan hastalar “*sabahlık tipi*”, 42-58 puan arası olanlar “*ara tip*”, 16-41 puan arası ise “*akşamlık tip*” olarak sınıflandırıldı. Hastaların besin tüketim şekli önceki gün bir gün boyunca yedikleri tüm besinlerin çeşidi ve miktarı sorularak belirlendi. Sonrasında BEBİS (beslenme bilgi sistemi) programı ile gündelik hayattaki ölçüm şekillerine göre(bardak, dilim, kase vs.) günlük protein alım miktarları hesaplandı.

Sabahlılık- Akşamlılık Anketi (MEQ-Morningness-eveningness questionnaire): Toplam 19 sorudan oluşan öz bildirime dayalı anket formudur, Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (193).

Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği : Ölçeğin içerdiği toplam 24 sorunun 19 tanesi öz bildirim sorusudur ve 5 soru ise eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanmak üzere hazırlanmıştır. Sözü edilen son 5 soru yalnızca klinik bilgi için kullanılır ve puanlamaya katılmaz. Öz bildirim niteliğindeki sorulardan sonuncusu (19) bir oda arkadaşının bulunup bulunmadığı ile ilgilidir ve ölçek toplam ve bileşen puanların saptanmasında dikkate alınmaz. Ölçeğin puanlanan toplam 18 sorusu 7

bileşenden oluşur: öznel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (194)

Sosyodemografik Form: Çalışmaya katılanların sosyodemografik bilgilerini edinmeye ve hastaların hastalığının seyri hakkında bilgi edinmeye yönelik bilgi almak için SKIP-TURK yapılandırılmış izlem formundan yararlanarak bir görüşme formu düzenlendi.

Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği: 0-4 puan arasında puanlanan, 17 sorudan oluşan ve klinisyen tarafından doldurulan bir ölçektir. M. Hamilton ve B.W. Williams tarafından geliştirilmiştir. Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (195).

Young Mani Değerlendirme Ölçeği: Young R.C, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA tarafından 1978' de geliştirilmiştir. Toplam 11 maddeden oluşan klinisyen tarafından doldurulan bir ölçektir. Bunların yedisi beşli Likert tipinde, diğer dördü dokuzlu Likert tipindedir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (196).

Kan alma işlemi: Kan alınmadan önce, gönüllüler oturur pozisyonda bir süre dinlendirildi. Ayrıca sigara içiminin bazı test sonuçlarını etkilememesi için, kan alımından hemen önce sigara içilmesine izin verilmedi. Tüpler üzerine numune kodu yazıldı. Katılımcılardan kanlar sabah 8:00-9:00 saatleri arasında 12 saatlik açlığı takiben alındı. Turnike damar delinme bölgesinden 1-10 cm yukarıya uygulanıp, basınç, kanın periferik yumuşak dolumu için, diastolik kan basıncından aşağı seviyeye ayarlandı. Özellikle örnek miktarı yüksek olduğundan katılımcının strese girmemesi ve hemoliz oluşmaması için vakumlu tüplere örnekler alınırken adaptör kullanıldı. Örnekler Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bölümü'nde deneyimli hemşireler tarafından serum için BD marka jelli ve vakumlu 8.5 ml'lik üç biyokimya tüpüne 8 ml kadar kan alındı. Tüpler en az 5 kez aşağıyukarı çevrildi. Örneklerin hazırlanması safhasına geçildi. Vakum miktarınca kan dolu biyokimya tüpleri ışıktan korunarak odasında 20-30 dakika dinlendirilerek fibrin ağlarının oluşması sağlanıp, örnekler 10 dakika süreyle, +4°C'de 3500 rpm'de santrifüj edildi. Örnekler ağızları sıkı

bir şekilde kapatıldı. çalışma gününe kadar -80°C 'de saklandı. Çalışma günü derin dondurucuda ki örnekler aşamalı olarak çözülüp tam çözünme gerçekleşince çalışmaya alındı. Örneklerde serum vitamin B12, folik asit, 25 hidroksi d vitamini ve homosistein düzeyleri yarışmalı immunoassay yöntemini kullanarak Advia Centaur XP (Siemens) cihazında Siemens ticari kitleriyle direk kümülatif yöntemle ölçüldü. Homosisteinin $>15 \mu\text{mol/L}$ değeri yüksek olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme: Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. İki'den fazla grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testleri kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama ise Ki-kare testi ve Fisher's Exact test ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 80 tane (n:80) remisyonda Bipolar Bozukluk hastası alındı. Bunların %45' i (n: 36) kadın, %55' i (n: 44) erkekti. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 40,13 ($\pm 14,84$) 'dü, %33,8' inin (n: 27) çalıştığı veya öğrenci olduğu, %3,8'inin (n: 3) işsiz olduğu, %13,8' inin (n: 11) çalışmadığı, kalanın ise emekli ve ev hanımı olduğu görüldü. Hastaların %49' u (n: 49) evliydi. % 75 'i (n:60) kent içinde yaşamaktaydı. Hastaların %35' inin (n: 28) akrabalarında psikiyatrik hastalık vardı. Ailesinde psikiyatrik hastalık olanların %45,8' inde (n:11) bipolar bozukluk, %41,7'sinde (n: 10) majör depresif bozukluk, %12,5' inde (n:3) şizofreni vardı. Çalışmaya katılan hastaların ortalama 11,46 $\pm$ 18,14 paket/yıl sigara içtiği görüldü. Diğer sosyodemografik özellikler Tablo 1 ve 2'deki gibiydi.

Tablo 5.1. Sosyodemografik Değişkenler

		N	%
Cinsiyet	Kadın	36	45,0%
	Erkek	44	55,0%
Çalışabilirlik	Çalışıyor/Öğrenci	27	33,8%
	İşsiz	3	3,8%
	Çalışmıyor	11	13,8%
	Emekli	11	13,8%
Medeni durum	Ev kadını	28	35,0%
	Bekar	26	32,5%
	Evli	49	61,3%
	Dul	0	0,0%
	Boşanmış	5	6,3%
	Ayrı	0	0,0%
Sosyoekonomik Durum	Alt	20	25,0%
	Orta-alt	40	50,0%
	Orta-üst	20	25,0%
	Üst	0	0,0%
	Kentiçi	60	75,0%

	Varoş	0	0,0%
	Kasaba	8	10,0%
	Köy	12	15,0%
Birlikte Yaşadığı Kişi	Anne-Baba	29	36,7%
	Eş-Çocuk	50	63,3%
	Arkadaş	0	0,0%
	Yalnız	0	0,0%
Akrabalarda Psikiyatrik Hastalık	Var	28	35,0%
	Yok	52	65,0%
Akrabalarda Psikiyatrik Hastalık Var İse Hangisi	Bipolar Bozukluk	11	45,8%
	Majör Depresif Bozukluk	10	41,7%
	Distimi	0	0,0%
	Şizofreni	3	12,5%
	Panik bozukluk	0	0,0%
	Alkol Kötü Kullanımı	0	0,0%
	Madde Kötü Kullanımı	0	0,0%
	İntihar Girişimi	0	0,0%
	Tamamlanmış İntihar	0	0,0%
	OKB	0	0,0%
	Yeme Boz.	0	0,0%
	Sosyal Fobi	0	0,0%
	Diğer	0	0,0%

Tablo 5.2. Sosyodemografik Değişkenler-2

	Mean ± std	Median (min-max)
Yaşı	40,13±14,84	37,5(18-82)
Toplam öğrenim yılı	7,93±4,86	5(0-18)
Çocuk sayısı	1,98±2,16	1(0-9)
Kardeş sayısı	5,21±2,17	5(2-12)
Sigara (paket/yıl)	11,46±18,14	0(0-60)

Hastaların kan homosistein seviyelerine bakıldığında %8,8'inde (n: 11) yüksek bulundu. Bunların %72,7' si erkekti. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da sosyoekonomik durumu orta ve orta-alt olanlarda, kent içinde yaşayanlarda, akrabalarında psikiyatrik hastalık olmayanlarda homosistein kan seviyelerinin daha yüksek olmaya eğilimliydi. Homosistein kan seviyesi >15 µmol/L (yüksek) olanların yaş ortalaması 37,64± 24,2 , toplam öğrenim yılı ortalaması 9,81 yıl, yaşam boyu sigara içme miktarları ortalaması 9,54± 20,52 paket/yıl' dı. Homosistein kan seviyesi <15 µmol/L (düşük) olanların sigara içme miktarı ise 11,77± 17,88 paket/yıl' dı. Buna göre sigara içme ile homosistein seviyesi arasında ilişki bulunamadı (p değeri hesaplanamadı). Organik hastalığı ile homosistein arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmadı. Sosyodemografik özelliklere göre homosistein düzeyleri Tablo 3,4,5 ve 6' da özetlenmiştir.

Tablo 5.3. Sosyodemografik Değişkenlerin Homosistein Kan Seviyesi İle İlişkisi

		Homosistein(μmol/L)				p
		<15		>15		
		N	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	33	47,8%	3	27,3%	0,329
	Erkek	36	52,2%	8	72,7%	
Çalışabilirlik	Çalışıyor/Öğrenci	21	30,4%	6	54,5%	
	İşsiz	2	2,9%	1	9,1%	
	Çalışmıyor	9	13,0%	2	18,2%	
	Emekli	10	14,5%	1	9,1%	
	Ev kadını	27	39,1%	1	9,1%	
Medeni Durum	Bekar	20	29,0%	6	54,5%	
	Evli	45	65,2%	4	36,4%	
	Dul	0	0,0%	0	0,0%	
	Boşanmış	4	5,8%	1	9,1%	
	Ayrı Yaşıyor	0	0,0%	0	0,0%	
Sosyoekonomik Durum	Alt	18	26,1%	2	18,2%	
	Orta-alt	32	46,4%	8	72,7%	

	Orta-üst	19	27,5%	1	9,1%	
	Üst	0	0,0%	0	0,0%	
Yaşadığı Yer	Kent içi	52	75,4%	8	72,7%	
	Varoş	0	0,0%	0	0,0%	
	Kasaba	7	10,1%	1	9,1%	
	Köy	10	14,5%	2	18,2%	
Birlikte Yaşadığı Kişi	Anne-Baba	23	33,8%	6	54,5%	0,199
	Eş-Çocuk	45	66,2%	5	45,5%	
	Arkadaş	0	0,0%	0	0,0%	
	Yalnız	0	0,0%	0	0,0%	

Tablo 5.4. Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi

		Homosistein(μmol/L)				p
		<15		>15		
		N	%	N	%	
Akrabalarda	Var	26	37,7%	2	18,2%	0,312
Psikiyatrik Hastalık	Yok	43	62,3%	9	81,8%	
Akrabalarda	BAB	10	45,5%	1	50,0%	
Psikiyatrik Hastalık	Major Depresif Bozukluk	9	40,9%	1	50,0%	
Var İse Hangisi	Siklotimi	0	0,0%	0	0,0%	
	Distimi	0	0,0%	0	0,0%	
	Şizofreni	3	13,6%	0	0,0%	
	Panik Bozukluk	0	0,0%	0	0,0%	
	Alkol Kötü Kullanımı	0	0,0%	0	0,0%	
	Madde Kötü Kullanımı	0	0,0%	0	0,0%	
	İntihar Girişimi	0	0,0%	0	0,0%	
	Tamamlanmış İntihar	0	0,0%	0	0,0%	
	OKB	0	0,0%	0	0,0%	
	Yeme Bozukluğu	0	0,0%	0	0,0%	
	Sosyal Fobi	0	0,0%	0	0,0%	
	Diğer	0	0,0%	0	0,0%	

Tablo 5.5. Sosyodemografik Değişkenlerin Homosistein Kan Seviyesi İle İlişkisi-2

	Homosistein (μmol/L)				p
	<15		>15		
	Mean ± std	Median (min-max)	Mean ± std	Median (min-max)	
Yaşı	40,53± 14,41	38(18-82)	37,64± 17,87	26(20-70)	0,349
Toplam Öğrenim Yılı	7,64± 4,85	5(0-18)	9,81± 4,71	11(0-17)	0,12
Çocuk Sayısı	2,10± 2,2	2(0-9)	1,27± 1,85	0(0-5)	0,172
Kardeş Sayısı	5,23± 2,22	5(2-12)	5,09± 1,87	5(3-9)	0,955
Sigara (paket/yıl)	11,77± 17,88	0(0-60)	9,54± 20,52	0(0-60)	0,532

Tablo 5.6. Organik Hastalık, Menstrüel Siklus Ritmi İle Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi

		Homosistein(μmol/L)				p
		<15		>15		
		n	%	N	%	
Sikluslar (mens)	Düzenli	13	44,8%	2	66,7%	
	Düzensiz	4	13,8%	1	33,3%	
	Menapoz	12	41,4%	0	0,0%	
Siklusların Hastalık Dönemi ile İlişkisi	Var	2	7,1%	0	0,0%	
	Yok	9	32,1%	2	66,7%	
	Bilinmiyor	17	60,7%	1	33,3%	
Organik Hastalık	Var	9	13,0%	0	0,0%	0,347
	Yok	60	87,0%	11	100,0%	
Organik Hastalık Var ise Hangisi	HT	1	11,1%	0	0,0%	
	DM	1	11,1%	0	0,0%	
	Koroner Arter Hastalığı(KAH)	0	0,0%	0	0,0%	
	Kalp Yetmezliği	0	0,0%	0	0,0%	
	Hipotiroidi	3	33,3%	0	0,0%	
	Hipertiroidi	0	0,0%	0	0,0%	
	Hiperkolesterolemi	0	0,0%	0	0,0%	
	HT+hiperkolesterolemi	1	11,1%	0	0,0%	

KAH+hipotiroidi+epilepsi	1	11,1%	0	0,0%
Diğer	2	22,2%	0	0,0%

İlk atak özellikleri ve homosistein kan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (İlk atak, Ortaya çıkışta yaşam olayı için p değeri: 0,163, ilk atak postpartum ve katatonik özellik için p değeri:1, ilk atak psikotik özellik için p değeri:0,531 idi) . Buna rağmen baktığımızda ilk atağı manik atak olanların homosistein seviyeleri ilk atağı diğer atak türleri olanlara göre daha yüksek olmaya eğilimliydi. İlk atak şiddeti yüksek olanların homosistein kan seviyeleri, ilk atak şiddeti hafif olanlara göre daha yüksek olmaya eğilimliydi (Tablo 7). İlk atak klinik özellikleri ile homosistein kan seviyeleri arasındaki ilişki Tablo 8’ deki gibiydi.

Tablo 5.7. İlk Hasatalık Dönemi Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi

		Homosistein(μmol/L)				P
		<15		>15		
		N	%	N	%	
İlk Hastalık Dönemi	Manik atak	57	82,6%	8	72,7%	
	Karma atak	2	2,9%	1	9,1%	
	Hipomanik atak	0	0,0%	1	9,1%	
	Depresif atak	10	14,5%	1	9,1%	
	Ayırt edilemedi	0	0,0%	0	0,0%	
İlk atak, Ortaya çıkışta yaşam olayı	Var	22	31,9%	1	9,1%	0,163
	Yok	47	68,1%	10	90,9%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	
İlk atak şiddeti	Hafif	0	0,0%	0	0,0%	
	Orta	10	14,5%	2	18,2%	
	Şiddetli, psikotik özellik yok	26	37,7%	5	45,5%	
	Şiddetli, psikotik özellik var	33	47,8%	4	36,4%	

Tablo 5.8. İlk Hasatalık Dönemi Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi-2

		Homosistein(μmol/L)				P
		<15		>15		
		n	%	N	%	
İlk atak postpartum özellik	Var	3	4,5%	0	0,0%	1
	Yok	64	95,5%	11	100,0%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	
İlk atak katatonik özellik	Var	0	0,0%	0	0,0%	1
	Yok	65	94,2%	11	100,0%	
	Yetersiz bilgi	4	5,8%	0	0,0%	
İlk atak melankolik özellik	Var	2	2,9%	0	0,0%	
	Yok	57	82,6%	11	100,0%	
	Yetersiz bilgi	10	14,5%	0	0,0%	
İlk atak atipik depresyon belirtisi	Var	2	2,9%	0	0,0%	
	Yok	56	81,2%	11	100,0%	
	Yetersiz bilgi	11	15,9%	0	0,0%	
İlk atak psikotik özellik	Var	39	56,5%	5	45,5%	0,531
	Yok	30	43,5%	6	54,5%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	
İlk atakta hastaneye yatış	Var	38	55,1%	7	63,6%	
	Yok	31	44,9%	4	36,4%	

Bipolar bozukluk tanısı alana dek geçen süre (p: 0,495), bipolar bozukluk tanısı ile ilk tedavi alma yaşı (p: 0,341), ilk atak başlangıç yaşı (p:0,334) ve ilk atak süresi (p:0,125) ile kan homosistein seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo9). Homosistein kan seviyesi <15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların hastalık tanısı alana dek geçen sürelerinin ortalaması $84,12 \pm 203,64$ haftaydı, ilk atak başlangıç yaşının ortalaması $31,16 \pm 13,47$ olarak hesaplandı. İlk atak süresi homosistein kan seviyesi düşük olanlarda $4,44 \pm 1,77$ hafta iken, yüksek olanlarda $1,38 \pm 3,5$ haftaydı, buna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kan homosistein seviyesi >15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ilk atak süresinin <15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalara göre daha kısa olduğu görüldü (Tablo9).

Tablo 5.9. İlk Hasatalık Dönemi Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi-3

	Homosistein (μmol/L)				P
	<15		>15		
	Mean ± std	Median (min-max)	Mean ± std	Median (min-max)	
İki uçlu bozukluk tanısı alana dek geçen süre(hafta)	84,12± 203,64	8(1-1560)	83,82± ± 116,93	16(1-312)	0,495
İki uçlu bozukluk tanısı ile ilk tedavi alma yaşı	31,17± 13,49	28(15-76)	29,45± 16,54	21(16-65)	0,341
İlk atak başlangıç yaşı	31,16± 13,47	27	29,45± 16,54	21(16-65)	0,334
İlk atak süresi (hafta)	4,44± 1,77	4(2-12)	1,38± 3,5	2(2-6)	0,125

Koruyucu tedavi sonrası atak sayılarına baktığımızda hastaların daha çok manik atak geçirdiği, homosistein kan seviyesi yüksek olanlarda karma atakların daha fazla olduğu görüldü (p:0,007). Koruyucu tedavi sonrası manik atak sayısı (p:896), depresif atak sayısı (p: 0,574), toplam atak sayısı (p:0,654) , toplam hastaneye yatış sayısı (p: 0,760) , ortalama atak süresi (p: 0, 810) ile homosistein kan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 10). Koruyucu tedavi sonrası hastaların ortalama atak sayıları kan homosistein seviyesi <15 μmol/L olanlarda 3,65± 4 iken >15 μmol/L olanlarda 3,09± 2,02 idi.

Tablo 5.10. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi

	Homosistein (μmol/L)				p
	<15		>15		
	Mean ± std	Median (min-max)	Mean ± std	Median (min-max)	
Koruyucu tedavi sonrası manik atak sayısı	2,22± 3,91	1(0-25)	1,73± 2,53	1(0-9)	0,896
Koruyucu tedavi sonrası depresif atak sayısı	0,48± 1,01	0(0-4)	0,27± 0,65	0(0-2)	0,574
Koruyucu tedavi sonrası karma atak sayısı	0,02± 0,12	0(0-1)	0,18± 0,4	0(0-1)	0,007
Koruyucu tedavi sonrası toplam atak sayısı	3,65± 4	2(0-25)	3,09± 2,02	3(2-9)	0,654
Koruyucu tedavi sonrası toplam hastaneye yatış	2,72± 3,68	2(0-24)	2,09± 2,07	2(0-8)	0,76
Koruyucu tedavi ortalama atak süresi (hafta)	4,67± 1,82	4(2-12)	4,55± 1,37	4(2-6)	0,81

Koruyucu tedavi evresi, koruyucu tedavinin kesintiye uğrayıp uğramaması, tedaviye uyum (p: 0,726) , ilaç serum düzeylerinin yeterliliği (p:1) , koruyucu tedavi sonrası atak şiddeti (p:1) ile homosistein kan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo11). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da homosistein kan seviyesi düşük olanların tedaviye uyumunun daha iyi olduğu, homosistein seviyesi yüksek olanların ataklarının daha şiddetli olduğu görüldü.

Tablo 5.11. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi-2

		Homosistein(μmol/L)				p
		<15		>15		
		n	%	n	%	
Koruyucu tedavi evresi	Manik epizod	62	89,9%	10	90,9%	
	Depresif epizod	6	8,7%	0	0,0%	
	Karma epizod	0	0,0%	0	0,0%	
	Hipomanik epizod	1	1,4%	1	9,1%	
Koruyucu tedavi kesintiye uğramış mı	Evet	28	40,6%	6	54,5%	
	Hayır	40	58,0%	5	45,5%	
	Yetersiz bilgi	1	1,4%	0	0,0%	
Koruyucu tedaviye uyum	İyi	49	71,0%	7	63,6%	0,726
	Bozuk	20	29,0%	4	36,4%	
Koruyucu tedavi sonrası ilaç serum düzeyleri yeterli mi	Evet	49	71,0%	8	72,7%	1
	Hayır	20	29,0%	3	27,3%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	
	Bakılamayan ilaç	0	0,0%	0	0,0%	
Koruyucu tedavi sonrası atak şiddeti	Hafif	0	0,0%	0	0,0%	1
	Orta	14	20,3%	2	18,2%	
	Şiddetli	55	79,7%	9	81,8%	
	Belirlemedi	0	0,0%	0	0,0%	

Koruyucu tedavi sonrası atak özelliklerine baktığımızda; atak özellikleri ile homosistein kan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da homosistein kan seviyesi <15 μ mol/L olan hastaların koruyucu tedavi sonrası ataklarının daha çok psikotik özellik taşıdığı görüldü.

Tablo 5.12. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi-3

		Homosistein(μmol/L)				p
		<15		>15		
		n	%	n	%	
Koruyucu tedavi sonrası postpartum özellik	Var	2	2,9%	0	0,0%	
	Yok	66	95,7%	11	100,0%	
	Yetersiz bilgi	1	1,4%	0	0,0%	
Koruyucu tedavi sonrası mevsimsel özellik	Var	1	1,4%	0	0,0%	
	Yok	58	84,1%	10	90,9%	
	Yetersiz bilgi	10	14,5%	1	9,1%	
Koruyucu tedavi sonrası katatonik özellik	Var	1	1,4%	0	0,0%	
	Yok	54	78,3%	10	90,9%	
	Yetersiz bilgi	14	20,3%	1	9,1%	
Koruyucu tedavi sonrası melankolik özellik	Var	0	0,0%	0	0,0%	1
	Yok	56	81,2%	9	81,8%	
	Yetersiz bilgi	13	18,8%	2	18,2%	
Koruyucu tedavi sonrası atipik depresyon belirtisi	Var	1	1,4%	0	0,0%	
	Yok	53	76,8%	9	81,8%	
	Yetersiz bilgi	15	21,7%	2	18,2%	
Koruyucu tedavi sonrası psikotik özellik	Duygudurum ile uyumlu	35	50,7%	2	18,2%	
	Duygudurum ile uyumsuz	20	29,0%	4	36,4%	
	Duygudurum ile uyumlu ve uyumsuz	0	0,0%	0	0,0%	
	Yetersiz bilgi	1	1,4%	2	18,2%	
	Yok	13	18,8%	3	27,3%	

Koruyucu tedavi sonrası atak örüntüsü, ataklar arası tam düzelme, kronik gidiş, hızlı döngülülük, antidepresan ile manik kayma ile homosistein kan seviyelerine baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo13). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da homosistein seviyesi yüksek olan hastaların daha çok unipolar

mani tipinde olduğu (%45,5), koruyucu tedavi sonrası tam düzelmenin homosistein seviyesi düşük olanlarda daha yüksek olduğu görüldü (p:0,362).

Tablo 5.13. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Homosistein Kan Seviyesi İlişkisi-4

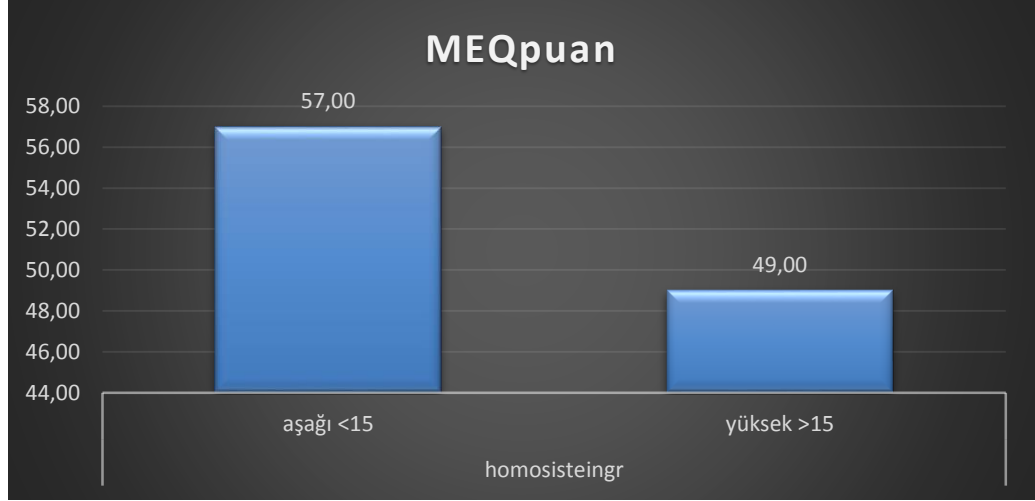
		Homosistein(μmol/L)				p
		<15		>15		
		n	%	N	%	
Koruyucu tedavi sonrası atak örüntüsü	DÖM	4	5,8%	1	9,1%	
	DMÖ	2	2,9%	0	0,0%	
	MÖD	3	4,3%	0	0,0%	
	MDÖ	2	2,9%	0	0,0%	
	MDMDMD	4	5,8%	0	0,0%	
	UP-M	39	56,5%	5	45,5%	
	UP-D	0	0,0%	0	0,0%	
	Tutarsız	15	21,7%	5	45,5%	
Koruyucu tedavi sonrası ataklar arası tam düzelme	Var	67	97,1%	10	90,9%	0,362
	Yok	2	2,9%	1	9,1%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	
Koruyucu tedavi sonrası kronik gidiş	Var	2	2,9%	0	0,0%	
	Yok	66	95,7%	11	100,0%	
	Yetersiz bilgi	1	1,4%	0	0,0%	
Koruyucu tedavi sonrası hızlı döngülülük	Var	0	0,0%	0	0,0%	
	Yok	69	100,0%	11	100,0%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	
Koruyucu tedavi sonrası AD ile manik kayma	Var	5	7,2%	1	9,1%	1
	Yok	64	92,8%	10	90,9%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	

Hamilton depresyon ölçeği skoru (p:0,1), young mani ölçeği skoru (p:0,829) ve homosistein kan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı . Kan homosistein seviyesi düşük ve yüksek olanlarda Hamilton depresyon ölçeği puan ortalaması sıra ile $0,87 \pm 1,8$ ve $2,09 \pm 2,77$ idi. Sabahlık akşamlık anketi (MEQ)

puanları ile homosistein kan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p:0,021$). MEQ puanı düşük (akşamlılık tipi) olanlarda homosistein kan seviyeleri anlamlı olarak yüksek, MEQ puanı yüksek (sabahlılık tipi) olanlarda homosistein kan seviyeleri anlamlı olarak düşük bulundu. Pittsburg uyku kalitesi indeksi parametreleri ile homosistein kan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 14).

Tablo 5.14. Ölçek Puanları İle Homosistein Kan Seviyesi Arasındaki İlişki

	Homosistein (μmol/L)				P
	<15		>15		
	Mean ± std	Median (min-max)	Mean ± std	Median (min-max)	
HDRS skoru	0,87± 1,8	0(0-8)	2,09± 2,77	0(0-8)	0,1
YMRS skoru	0,96± 1,47	0(0-6)	0,91± 1,58	0(0-4)	0,829
MEQ puanı	55,77± 12,37	57(23-77)	47,91± 9,03	49(38-66)	0,021
PittsburgC1	0,78± 0,76	1(0-3)	1± 0,63	1(0-2)	0,283
PittsburgC2	1,30± 0,96	1(0-3)	1,18± 1,08	1(0-3)	0,721
PittsburgC3	0,23± 0,55	0(0-3)	0,27± 0,65	0(0-2)	0,975
PittsburgC4	0,10± 0,43	0(0-3)	0,27± 0,90	0(0-3)	0,783
PittsburgC5	0,57± 0,53	1(0-2)	0,73± 0,65	1(0-2)	0,442
PittsburgC6	1,13± 1,34	1,34	1,21± 1,38	0,3(0-3)	0,723
PittsburgC7	0,6± 1	0(0-3)	0,64± 0,81	0(0-2)	0,572
PittsburgCT	4,71± 3,72	4(0-14)	5,27± 4,34	6(0-11)	0,694

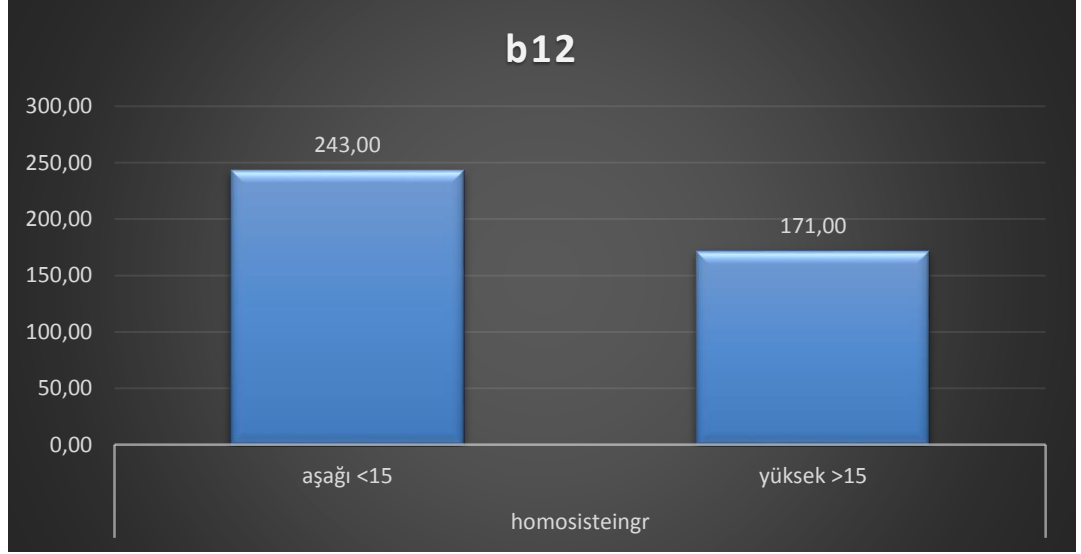


Şekil 5.1. Sabahlılık Akşamlılık Anketi Puanı İle Homosistein Kan Seviyesi Arasındaki İlişki

Kan B12 seviyesi ve homosistien seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p:0,003$). Homosistien kan seviyesi yüksek olanların kan B12 seviyeleri anlamlı olarak düşük bulundu. Kan LDL seviyesi ($p:0,393$), günlük protein alımı ($p:0,211$), folik asit kan seviyesi ($p:0,167$), kan HDL ($p:0,7$) ve trigliserit düzeyi ($p:0,829$), karaciğer enzim seviyeleri (ALT için p değeri: $0,124$, AST için p değeri: $0,122$), böbrek fonksiyon testleri (kreatin için p değeri: $0,156$ iken, üre için p değeri: $0,223$), tiroit fonksiyon testleri (TSH için p değeri: $0,489$, T4 için p değeri: $0,894$) ve D vitamini seviyesi ile ($p: 0,137$) homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo15). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da homosistein kan seviyeleri yüksek olanlarda kan LDL ve trigliserit düzeyleri homosistein kan seviyesi düşük olan hastalara göre daha yüksek olmaya eğilimliydi.

Tablo 5.15. Kan Testleri Sonuçları Ve Günlük Protein Alımı Miktarı İle Homosistein Kan Seviyesi Arasındaki İlişki

	Homosistein (μmol/L)				p
	<15		>15		
	Mean ± std	Median (min-max)	Mean ± std	Median (min-max)	
Günlük protein alımı (gr)	62,47± 31,49	58,23(13,88-186,04)	50,01± 22,08	45,67(20,14-80,93)	0,211
LDL (mg/dL)	120,85± 32,19	120(51-197)	129,73± 29,12	118(91-195)	0,393
B12 (pg/dL)	271,53± 109,38	243(41-613)	173,64± 68,81	171(72-320)	0,003
Folikasit (ng/dL)	8,06± 3,19	7(3,27-16,54)	6,37± 2,04	6,39(3,52-10,07)	0,167
ALT (U/L)	21,43± 11,7	19(6-65)	31,55± 28,71	23(15-116)	0,124
AST (U/L)	22,57± 7,68	21(10-52)	25,91± 8,57	25(16-49)	0,122
Kreatin (mg/dL)	0,75± 0,17	0,75(0,5-1,2)	0,84± 0,14	0,8(0,7-1,1)	0,156
Üre (mg/dL)	11,53± 4,55	10,68(0,59-25)	10,64± 1,53	10,28(8,41-12,98)	0,223
TSH (mIU/L)	3,59± 11,89	1,56(0,05-100)	3,01± 3,54	2(0,68-13,33)	0,489
t4 (μg/dL)	0,85± 0,23	0,86(0,08-1,37)	0,88± 0,18	0,85(0,67-1,24)	0,894
Trigliserit (mg/dL)	160,04± 88,32	136(2,04-403)	180,45± 134,19	140(87-466)	0,829
HDL (mg/dL)	43,28± 10,71	41(25-95)	40,82± 6,69	39(28-49)	0,7
25-OH-D3 (ng/dL)	12,5± 7,37	11,84(2,18-42,73)	13,32± 3,01	14,69(8,85-17,25)	0,137



Şekil 5.2. Kan B12 Seviyesi Ve Homositein Kan Seviyesi Arasındaki İlişki

Yaş, cinsiyet, medeni durum, toplam öğrenim yılı, yaşadığı yer gibi sosyodemografik değişkenler ile kronotip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 16 ve 17). Hastaların % 16,25' i (n: 13) akşamlılık tipinde, %41, 25'i (n:33) ara tip, kalanı ise sabahlılık tipinde(n:34) olduğu, akşamlılık tipindekilerin %84,6' sının erkek olduğu görüldü. Çocuk sayısının sabahlılık tipinde anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p:0,023), sabahlılık tipindekilerin %78,8 (n:26) oranla daha çok eş ve çocuk ile yaşadığı, akşamlılık tipindekilerin ise %69,2 oranla (n:9) daha çok anne ve baba ile yaşadığı görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,009).

Tablo 5.16. Sosyodemografik Değişkenler Ve Kronotip Arasındaki İlişki

	KRONOTİP						
	Akşamlılık Tipi		Ara Tip		Sabahlılık Tipi		p
	Mean±std	median(min-max)	Mean±std	median(min-max)	Mean±std	median(min-max)	
Yaşı	37±18,58	25(20-71)	37,69±12,91	36(22-73)	43,70±14,72	14,72	,119
Toplam öğrenim yılı	8,46±3,67	8(5-15)	8,69±4,95	8(0-18)	7±5,12	5(0-17)	,262
Çocuk sayısı	1,08±1,93	0(0-5)	1,60±1,94	1(0-9)	2,67±2,29	3(0-9)	,023
Sigara içme miktarı (paket/yıl)	12,76±19,17	4(0-60)	7,93±16,22	0(0-60)	14,38±19,43	0(0-60)	,096
İki uçlu bozukluk tanısı alana dek geçen süre(hafta)	21±42,94	6(1-156)	92,63±123,8	24(1-468)	99,88±268,63	8(1-1560)	,265
İki uçlu bozukluk tanısı ile ilk tedavi alma yaşı	30,07±16,97	22(17-65)	28,15±10,87	2(16-62)	33,97±14,90	30(15-76)	,218

Tablo 5.17. Sosyodemografik Değişkenler ve Kronotip Arasındaki İlişki-2

		Kronotip					
		Akşamlılık tipi		Ara tip		Sabahlılık tipi	
		N	%	N	%	N	%
Cinsiyet (p : 0,063)	kadın	2	15,4%	17	51,5%	17	50,0%
	erkek	11	84,6%	16	48,5%	17	50,0%
Çalışabilirlik	çalışıyor/öğrenci	4	30,8%	13	39,4%	10	29,4%
	işsiz	0	0,0%	2	6,1%	1	2,9%
	çalışmıyor	5	38,5%	1	3,0%	5	14,7%
	emekli	2	15,4%	4	12,1%	5	14,7%
	ev kadını	2	15,4%	13	39,4%	13	38,2%
Medeni durum	bekar	8	61,5%	11	33,3%	7	20,6%
	evli	4	30,8%	19	57,6%	26	76,5%
	dul	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	boşanmış	1	7,7%	3	9,1%	1	2,9%
	ayrı	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Sosyoekonomik durum (p:0,78)	alt	4	30,8%	6	18,2%	10	29,4%
	orta-alt	6	46,2%	17	51,5%	17	50,0%
	orta-üst	3	23,1%	10	30,3%	7	20,6%
	üst	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Yaşadığı yer	kent içi	9	69,2%	25	75,8%	26	76,5%
	varoş	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	kasaba	1	7,7%	3	9,1%	4	11,8%
	köy	3	23,1%	5	15,2%	4	11,8%
Birlikte yaşadığı kişi (p:0,009)	anne-baba	9	69,2%	13	39,4%	7	21,2%
	eş-çocuk	4	30,8%	20	60,6%	26	78,8%
	arkadaş	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	yanlız	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü ile kronotip arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo18). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da akrabalarında bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk olan hastaların daha çok ara tip ve sabahlılık tipinde olduğu görüldü. Menstrüel siklus ve kronotip arasında anlamlı ilişki

bulunamadı (Tablo19). Hipertansiyon, diyabet gibi organik hastalıklar ile kronotip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 20). Hastalarda eşlik eden en sık organik hastalık sırasıyla hipotirodi, diyabet ve hipertansiyonu.

Tablo 5.18. Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü Ve Kronotip Arasındaki İlişki

		Kronotip					
		Akşamlılık tipi		Ara tip		Sabahlılık tipi	
		N	%	N	%	N	%
Akrabalarda psikiyatrik hastalık (p:0,652)	Var	6	46,2%	11	33,3%	11	32,4%
	Yok	7	53,8%	22	66,7%	23	67,6%
Akrabalarda psikiyatrik hastalık var ise hangisi	BAB	1	25,0%	5	50,0%	5	50,0%
	Major depresf bozukluk	3	75,0%	3	30,0%	4	40,0%
	Siklotimi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Distimi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Şizofreni	0	0,0%	2	20,0%	1	10,0%
	Panik bozukluk	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Alkol kötü kullanımı	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Madde kötü kullanımı	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	İntihar girişimi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Tamamlan mışintihar	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	OKB	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Yeme bozukluğu	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Sosyal fobi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Diğer	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Tablo 5.19. Menstrüel Siklus Ritmi Ve Kronotip Arasındaki İlişki

		Kronotip					
		Akşamıllık tipi		Ara tip		Sabahlılık tipi	
		N	%	N	%	N	%
Sikluslar (mens)	Düzenli	0	0,0%	10	71,4%	5	31,3%
	Düzensiz	0	0,0%	1	7,1%	4	25,0%
	Menapoz	2	100,0%	3	21,4%	7	43,8%
Siklusların hastalık dönemi ile ilişkisi	Var	0	0,0%	2	14,3%	0	0,0%
	Yok	0	0,0%	6	42,9%	5	33,3%
	Bilinmiyor	2	100,0%	6	42,9%	10	66,7%

Tablo 5.20. Organik Hastalık Ve Kronotip Arasındaki İlişki

		Kronotip					
		Akşamıllık tipi		Ara tip		Sabahlılık tipi	
		N	%	N	%	N	%
Organik hastalık	Var	0	0,0%	5	15,2%	4	11,8%
	Yok	13	100,0%	28	84,8%	30	88,2%
Organik hastalık var ise hangisi	HT	0	0,0%	1	20,0%	0	0,0%
	DM	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%
	Koroner arter hastalığı(kah)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Kalp yetmezliği	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Hipotiroidi	0	0,0%	2	40,0%	1	25,0%
	Hipertiroidi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Hiperkolesterolemi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Hipertansiyon+hiperkolesterolemi	0	0,0%	1	20,0%	0	0,0%
	KAH+hipotiroidi+epilepsi	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%
	Diğer	0	0,0%	1	20,0%	1	25,0%

İlk atak türü, ilk atak ortaya çıkışta yaşam olayı ve ilk atak şiddeti ile kronotip arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 21). Hastaların % 81,25' inin ilk atağının manik atak olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasa da akşamlılık tipindeki hastaların ilk atağının manik olması %84,6 ile diğer iki tipe göre daha yüksekti . İlk atak klinik özellikleri ile kronotip arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 22). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da akşamlılık tipindeki hastalarda ilk atakta psikotik özellik daha fazlaydı. İlk atakta düzelme, düzelmenin hangi ilaç grubu ile olduğu ve ilk atakta hastaneye yatış olup olmadığı ile kronotip arasında ilişki bulunamadı (Tablo 23). Hastaların çoğunun ilk atakta duygudurum dengeleyici ve antipsikotik ilaç tedavisi kombinasyonu ile düzeldikleri görüldü. Bipolar bozukluk tanısı alana dek geçen süre, bu nedenle ilk tedavi alma yaşı, ilk atak başlangıç yaşı ve ilk atak süresi ile kronotip arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 24). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da akşamlılık tipindeki hastaların tanı alma süresinin diğer iki tipe göre daha kısa olduğu ve ilk atak sürelerinin yine diğer iki gruba göre daha kısa olduğu görüldü.

Tablo 5.21. İlk Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki

		Kronotip						p
		Akşamlılık tipi		Ara tip		Sabahlılık tipi		
N	%	n	%	N	%			
İlk atak	Manik epizod	11	84,6%	27	81,8%	27	79,4%	
	Karma epizod	1	7,7%	2	6,1%	0	0,0%	
	Hipomanik epizod	1	7,7%	0	0,0%	0	0,0%	
	Hepresif epizod	0	0,0%	4	12,1%	7	20,6%	
İlk atakta ortaya çıkışta yaşam olayı	Var	3	23,1%	10	30,3%	10	29,4%	0,882
	Yok	10	76,9%	23	69,7%	24	70,6%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
İlk atak şiddeti	Hafif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	

	Orta	3	23,1%	4	12,1%	5	14,7%	0,548
	Şiddetli, psikotik özellik yok	3	23,1%	12	36,4%	16	47,1%	
	Şiddetli, psikotik özellik var	7	53,8%	17	51,5%	13	38,2%	

Tablo 5.22. İlk Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki-2

		Kronotip						p
		Akşamlılık tipi		Ara tip		Sabahlılık tipi		
		n	%	N	%	n	%	
İlk atakta postpartum özellik	Var	0	0,0%	3	9,4%	0	0,0%	
	Yok	13	100,0%	29	90,6%	33	100,0%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
İlk atakta katatonik özellik	Var	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Yok	13	100,0%	30	90,9%	33	97,1%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	3	9,1%	1	2,9%	
İlk atakta melankolik özellik	Var	1	7,7%	1	3,0%	0	0,0%	
	Yok	12	92,3%	27	81,8%	29	85,3%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	5	15,2%	5	14,7%	
İlk atakta atipik depresyon belirtisi	Var	0	0,0%	1	3,0%	1	2,9%	
	Yok	12	92,3%	28	84,8%	27	79,4%	
	Yetersiz bilgi	1	7,7%	4	12,1%	6	17,6%	

İlk atakta psikotik özellik	Var	8	61,5%	18	54,5%	18	52,9%	0,867
	Yok	5	38,5%	15	45,5%	16	47,1%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	

Tablo 5.23. İlk Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki-3

		Kronotip						p
		Akşamlılık tipi		Ara tip		Sabahlılık tipi		
		n	%	n	%	n	%	
İlk atak düzelme	Var	13	100,0%	31	93,9%	32	94,1%	0,804
	Yok	0	0,0%	2	6,1%	2	5,9%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
İlk atakta düzelme var ise hangi ilaç grubu ile	Kendiliğinden	0	0,0%	1	3,0%	0	0,0%	
	DDD	1	7,7%	0	0,0%	3	9,1%	
	AP	2	15,4%	4	12,1%	4	12,1%	
	AD	0	0,0%	4	12,1%	2	6,1%	
	EKT	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Kombinasyon tedavisi	10	76,9%	24	72,7%	23	69,7%	
	Diğer	0	0,0%	0	0,0%	1	3,0%	
İlk atakta hastaneye yatış	Var	7	53,8%	20	60,6%	18	52,9%	
	Yok	6	46,2%	13	39,4%	16	47,1%	

Tablo 5.24. İlk Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki-4

	Kronotip						
	Akşamlılık Tipi		Ara Tip		Sabahlılık Tipi		
	Mean±std	median(min-max)	Mean±std	median(min-max)	Mean±std	median(min-max)	p
İki uçlu bozukluk tanısı alana dek geçen süre(hafta)	21±42,94	6(1-156)	92,63±123,8	24(1-468)	99,88±268,63	8(1-1560)	0,265

İki uçlu bozukluk tanısı ile ilk tedavi alma yaşı	30,07±16,97	22(17-65)	28,15±10,87	2(16-62)	33,97±14,90	30(15-76)	0,218
İlk atak başlangıç yaşı	30,07±16,97	22(17-65)	28,24±10,83	24(16-62)	33,85±14,94	29(15-76)	0,216
İlk atak süresi(hafta)	3,71±1,25	4(2-6)	4,26±2,15	4(2-12)	4,55±1,34	4(3-8)	0,298

Koruyucu tedavi sonrası atak sayısı ve türü, toplam hastaneye yatış, ortalama atak süresi ile kronotip arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 25). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da sabahlık tipindekilerin koruyucu tedavi sonrası daha çok manik atak geçirdiği, toplam atak sayısının sabahlık tipinde daha fazla olduğu görüldü. Koruyucu tedavi evresi, tedavinin kesintiye uğrayıp uğramadığı, tedaviye uyum, ilaç serum düzeyleri ve atak şiddeti ile kronotip arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 26). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da sabahlık tipindekilerin atak şiddetinin daha şiddetli olduğu, tedaviye uyumun ara tipte daha iyi olduğu görüldü. Koruyucu tedavi sonrası atakların klinik özellikleri ile kronotip arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo27). Koruyucu tedavi sonrası atak örüntüsü, ataklar arası tam düzelme, kronik gidiş, hızlı döngülülük ve antidepresan ile manik kayma ile kronotip arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 28). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da sabahlık tipindekilerin daha çok unipolar mani geçirdikleri görüldü.

Tablo 5.25. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki

	Kronotip						
	Akşamlılık Tipi		Ara Tip		Sabahlılık Tipi		
	Mean±std	median(min-max)	Mean±std	median(min-max)	Mean±std	median(min-max)	
Koruyucu tedavi sonrası manik atak sayısı	1,23±1,09	1(0-4)	1,57±2,11	1(0-9)	3,05±5,22	1(0-25)	0,552
Koruyucu tedavi sonrası depresif atak	0,30±0,63	0(0-2)	0,63±1,14	0(0-4)	0,32±0,88	0(0-4)	0,31

ayısı							
Koruyucu tedavi sonrası karma atak sayısı	0,07±0,28	0(0-1)	0,06±0,24	0(0-1)	0±0	0(0-0)	0,31
Koruyucu tedavi sonrası toplam atak sayısı	2,53±1,13	2(1-5)	3,15±2,58	2(0-10)	4,38±5,12	3(1-25)	0,626
Koruyucu tedavi sonrası toplam hastaneye yatış	1,61±1,33	1(0-5)	2,30±2,31	2(0-9)	3,35±4,73	2(0-24)	0,339
Koruyucu tedavi sonrası ortalama atak süresi (Hafta)	3,84±1,21	4(2-6)	4,90±2,04	5(2-12)	4,70±1,59	4(3-12)	0,159

Tablo 5.26. Koruyucu tedavi sonrası atak özellikleri ve kronotip arasındaki ilişki-2

		Kronotip						p
		Akşamlılık tipi		Ara tip		Sabahlılık tipi		
		n	%	N	%	N	%	
Koruyucu tedavi evresi	Manik epizod	11	84,6%	32	97,0%	29	85,3%	
	Depresif epizod	1	7,7%	1	3,0%	4	11,8%	
	Karma epizod	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Hipomanik epizod	1	7,7%	0	0,0%	1	2,9%	
Koruyucu tedavi kesintiye uğramış mı	Evet	4	30,8%	14	42,4%	16	47,1%	
	Hayır	9	69,2%	19	57,6%	17	50,0%	

	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	1	2,9%	
Koruyucu tedaviye uyum	İyi	8	61,5%	25	75,8%	23	67,6%	0,59
	Bozuk	5	38,5%	8	24,2%	11	32,4%	
Koruyucu tedavide ilaç serum düzeyleri yeterli mi	Evet	10	76,9%	24	72,7%	23	67,6%	0,797
	Hayır	3	23,1%	9	27,3%	11	32,4%	
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Bakılamayan ilaç	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Koruyucu tedavi sonrası atak şiddetleri	Hafif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,569
	Orta	4	30,8%	6	18,2%	6	17,6%	
	Şiddetli	9	69,2%	27	81,8%	28	82,4%	
	Belirlemedi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	

Tablo 5.27. Koruyucu tedavi sonrası atak özellikleri ve kronotip arasındaki ilişki-3

		Kronotip								p
		Akşamlılık tipi		Ara tip		Sabahlılık tipi				
		N	%	n	%	N	%			
Koruyucu tedavi sonrası postpartum özellik	Var	0	0,0%	2	6,1%	0	0,0%			
	Yok	13	100,0%	31	93,9%	33	97,1%			
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	1	2,9%			
Koruyucu tedavi sonrası mevsimsel özellik	Var	0	0,0%	0	0,0%	1	2,9%			
	Yok	9	69,2%	29	87,9%	30	88,2%			
	Yetersiz bilgi	4	30,8%	4	12,1%	3	8,8%			
Koruyucu tedavi sonrası katatonik özellik	Var	0	0,0%	0	0,0%	1	2,9%			
	Yok	10	76,9%	25	75,8%	29	85,3%			
	Yetersiz bilgi	3	23,1%	8	24,2%	4	11,8%			
Koruyucu tedavi sonrası melonkolik özellik	Var	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,13		
	Yok	9	69,2%	25	75,8%	31	91,2%			
	Yetersiz bilgi	4	30,8%	8	24,2%	3	8,8%			
Koruyucu tedavi sonrası atipik depresyon belirtisi	Var	0	0,0%	1	3,0%	0	0,0%			
	Yok	8	61,5%	25	75,8%	29	85,3%			
	Yetersiz bilgi	5	38,5%	7	21,2%	5	14,7%			

Koruyucu tedavi sonrası psikotik özellik	Duygudurum ile uyumlu	4	30,8%	18	54,5%	15	44,1%
	Duygudurum ile uyumsuz	5	38,5%	8	24,2%	11	32,4%
	İkisi birlikte	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	2	6,1%	1	2,9%
	Yok	4	30,8%	5	15,2%	7	20,6%

Tablo 5.28. Koruyucu Tedavi Sonrası Atak Özellikleri Ve Kronotip Arasındaki İlişki-4

		Kronotip					
		Akşamlılık tipi		Ara tip		Sabahlılık tipi	
		n	%	N	%	N	%
Koruyucu tedavi sonrası atak örüntüsü	DÖM	0	0,0%	2	6,1%	3	8,8%
	DMÖ	1	7,7%	1	3,0%	0	0,0%
	MÖD	0	0,0%	2	6,1%	1	2,9%
	MDÖ	0	0,0%	2	6,1%	0	0,0%
	MDMDMD	1	7,7%	2	6,1%	1	2,9%
	UP-M	8	61,5%	13	39,4%	23	67,6%
	UP-D	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Tutarsız	3	23,1%	11	33,3%	6	17,6%
Koruyucu tedavi sonrası ataklar arası tam düzelme	Var	12	92,3%	32	97,0%	33	97,1%
	Yok	1	7,7%	1	3,0%	1	2,9%
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Koruyucu tedavi sonrası kronik gidiş	Var	0	0,0%	1	3,0%	1	2,9%
	Yok	13	100,0%	32	97,0%	32	94,1%
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	1	2,9%
Koruyucu tedavi sonrası hızlı döngülülük	Var	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Yok	13	100,0%	33	100,0%	34	100,0%
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Koruyucu tedavi sonrası AD ile manik kayma	Var	1	7,7%	2	6,1%	3	8,8%
	Yok	12	92,3%	31	93,9%	31	91,2%
	Yetersiz bilgi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği skoru (p: 0,766) ve Young mani ölçeği skoru (p: 0,357) ile kronotip arasında anlamlı ilişki bulunamadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ölçek skorları akşamlılık tipinde daha yüksek olmaya eğilimliydi. Pittsburgh uyku kalitesi indeksi ile ölçülen parametreler ile kronotip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 29). Günlük protein tüketimi ile kronotip arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0,669) (Tablo 30). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da akşamlılık tipindeki hastaların daha fazla protein tükettikleri ve kan homosistein seviyelerinin diğer iki tipe göre daha yüksek olduğu görüldü (p: 0,669).

Tablo 5.29. Ölçek Skorları Ve Kronotip Arasındaki İlişki

	Kronotip						
	Akşamlılık Tipi		Ara Tip		Sabahlılık Tipi		
	Mean±std	median(min-max)	Mean±std	median(min-max)	Mean±std	median(min-max)	
HDRS skoru	1,61±2,57	0(0-6)	1,15±2,29	0(0-8)	0,70±1,29	0(0-4)	0,766
YMRS skoru	1,46±1,66	0(0-4)	0,91±1,42	0(0-4)	0,79±1,45	0(0-6)	0,357
PittsburgC1 puanı	1±0,71	1(0-2)	0,85±0,80	1(0-3)	0,71±0,72	1(0-2)	0,426
PittsburgC2 puanı	1,77±1,17	2(0-3)	1,24±0,94	1(0-3)	1,15±0,89	1(0-3)	0,161
PittsburgC3 puanı	0,31±0,63	0(0-2)	0,24±0,66	0(0-3)	0,21±0,41	0(0-1)	0,815
PittsburgC4 puanı	0,08±0,28	0(0-1)	0,15±0,57	0(0-3)	0,12±0,54	0(0-3)	0,89
PittsburgC5 puanı	0,54±0,52	1(0-1)	0,64±0,55	1(0-2)	0,56±0,56	1(0-2)	0,797
PittsburgC6 puanı	1,02±1,34	0(0-3)	1±1,32	0(0-3)	1,32±1,36	1(0-3)	0,572
PittsburgC7 puanı	0,85±1,06	0,10(0-3)	0,64±0,96	0(0-3)	0,47±0,96	0(0-3)	0,214
PittsburgCT puanı	6,15±3,95	7(0-12)	4,63±3,86	4(0-14)	4,41±3,65	4(0-12)	0,363

Tablo 5.30. Günlük Protein Alımı, Homosistein Ve Kronotip Arasındaki İlişki

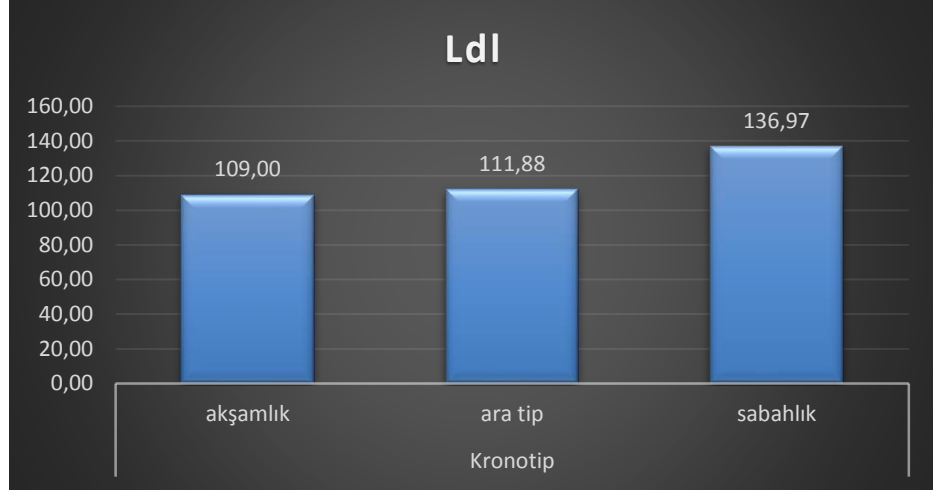
	Kronotip						
	Akşamlılık Tipi		Ara Tip		Sabahlılık Tipi		
	Mean±st d	median(min- max)	Mean±st d	median(min- max)	Mean±st d	median(min- max)	p
Günlük protein alımı(gr)	66,02±4 6,76	51,13(13,88- 186,04)	57,45±2 2,51	54,34(16,62- 106,67)	61,93±3 0,42	60,43(15,99- 132,59)	0,6 69
Homosistein(μ mol/L)	15,80±1 2,32	10,70(6,68- 46,3)	10,87±4, 11	10,7(3,87- 21,90)	10,37±4, 8	9,42(4,23- 27,90)	0,3 07

Serum LDL seviyesi ve kronotip arasında anlamlı ilişki vardı (p:0,001). Sabahlılık tipindeki hastalarda serum LDL düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Serum HDL (p:0,967) ve trigliserit (p: 0,983) düzeyleri arasında böyle bir ilişki görülmedi. Serum folik asit seviyeleri (p: 0,767), tiroit fonksiyon testleri (TSH için p değeri:0,874 , T4 için p değeri:0,138) , karaciğer enzim seviyeleri(ALT için p değeri:0,390 , AST için p değeri:0,339), böbrek fonksiyon testleri (kreatin için p değeri: 0,907, üre için p değeri: 0, 691) ve serum D vitamini değeri (p:0,237) ile kronotip arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 31). Serum B12 değerlerinin sabahlılık tipinde diğer iki tipe göre daha yüksek olduğu görüldü (p:0,0052).

Tablo 5.31. Kan Testi Sonuçları İle Kronotip Arasındaki İlişki

	Kronotip						
	Akşamlilik Tipi		Ara Tip		Sabahlılık Tipi		
	Mean±std	median(min-max)	Mean±std	median(min-max)	Mean±std	median(min-max)	
LDL (mg/dL)	109±28,27	111(51-164)	111,87±27,65	111(53-162)	136,97±31,36	140,5(84-197)	0,001
B12 (pg/dL)	215,53±119,47	183(72-46)	243,79±89,63	214(100-441)	288,19±118,36	283(41-613)	0,052
Folikasi t (ng/dL)	8,04±2,5	7,33(5,12-12,75)	7,75±3,12	6,98(3,27-15,9)	7,83±3,36	6,61(3,64-16,54)	0,767

ALT (U/L)	24,15±10,08	25(7-40)	23,93±19,90	19(6-116)	21,23±11,65	16(6-56)	0,39
AST (U/L)	25,61±9,58	26(14-41)	23,94±8,99	22(13-52)	21,15±5,32	21(10-32)	0,339
Kreatin (mg/dL)	0,75±0,16	0,7(0,5-1,1)	0,77±0,18	0,8(0,5-1,1)	0,77±0,17	0,8(0,5-1,2)	0,907
Üre (mg/dL)	11,50±2,72	11,21(5,2-15,89)	10,98±3,72	10,28(0,59-19,16)	11,78±5,22	10,44(5-25)	0,691
TSH (mIU/L)	2,05±1,5	1,57(0,8-5,18)	2,58±2,56	1,79(0,19-13,33)	4,96±16,86	1,72(0,005-100)	0,874
t4 (µg/dL)	0,98±0,23	1(0,68-1,37)	0,84±0,21	0,84(0,08-1,27)	0,81±0,21	0,84(0,12-1,2)	0,138
Trigliserit (mg/dL)	159,84±100,68	140(2,04-421)	158,15±84,9	129(40-403)	168,55±104,48	132,5(54-466)	0,983
HDL (mg/dL)	42,46±7,38	40(31-59)	42,30±8,51	41(28-80)	43,73±12,67	41(25-95)	0,967
25-OH-D3 (ng/dL)	13,46±3,63	14(4,85-18,71)	12,11±5,14	11,84(2,18-24,49)	12,78±9,16	9,97(2,18-42,73)	0,237



Şekil 5.3. Serum Ldl Seviyesi İle Kronotip Arasındaki İlişki

5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluk kronik, yetiyetimine yol açan önemli bir ruhsal rahatsızlıktır (197). Hastalarda son yıllarda biyolojik belirteçler önem kazanmaya başlamıştır. Fakat henüz hastalıkla ilgili herhangi bir biomarker bulunamamıştır (198). Homosistein ile ilgili kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklarda önemli çalışmalar yapılmıştır, bununla birlikte homosisteinin psikiyatrik hastalıklardaki rolü de son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Son kanıtlar bipolar bozukluğun sadece rekürren bir mental hastalık olmadığını aynı zamanda kişinin hayatını etkileyen rezidüel semptomlardan oluşan bir kronik hastalık olduğunu gösteriyor (199). Bir çok çalışma depresif semptomların (200), bilişsel bozuklukların (201, 202) ve uyku-sirkadiyen ritm bozukluklarının (203-205) persistan kaldığını savunmaktadır. Kronotip ise bireyin diurnal tercihini yansıtır, erken sirkadiyen faza sahip olanlar sabahlık tipi, geç sirkadiyen faza sahip olanlar ise akşamlik tipi olarak sınıflandırılmaktadır. Persistan belirtilere paralel olarak yapılan bazı çalışmalarda bipolar hastaların genelde akşamlik tipinde oldukları gösterilmekle birlikte klinik gidişat ile ilişkisi araştırılmamıştır. Biz çalışmamızda hem bipolar remisyon dönemindeki hastaların kronotip tercihlerini hem de bunun klinik gidişat ile ilişkisini inceledik.

Çalışmamıza katılan hastalar sosyodemografik açıdan incelendiğinde %45' i kadın, %55' i erkek olduğu görüldü. Epidemiyolojide bipolar bozukluk görülme oranında kadın erkek arasında anlamlı fark olmadığı bilinmektedir (206). Alınan örneklem grubunun azlığının bu sonuca yol açıyor gibi görünmektedir. Boşanmış ve ayrı yaşayan kişilerde hastalığın daha sık görüldüğü bildirilmektedir (207). Çalışmamıza katılan hastaların %61,3 'ünün evli, %32,5'inin bekar, %6,3'ünün boşanmış olduğu görüldü. TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre boşanma oranları batı illerinde ve nüfusun yoğun olduğu illerde daha fazla olduğu göz önüne alındığında (208), bizim çalışmamızda boşanan hasta sayısı az olması, bölgesel kültüre ve hastaneye başvurma imkanlarına bağlı olabileceği düşünüldü. Hastaların %50' sinin ekonomik düzeyinin orta- alt ,%25'inin orta-üst ve %25'inin alt ekonomik

seviyeden olduğu görüldü. Hastaların %75'inin kent içinde, %15'inin köyde, %10'unun kasabada yaşadığı görüldü. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da metropollerde ve büyük kentlerde yaşama oranı bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (209). Çalışmamıza katılan hastaların toplam öğrenim yılı ortalamasının $7,93 \pm 4,86$ yıl olduğu görüldü. Ülkemizde çoğunlukla büyük şehirlerde yapılmış olan çalışmalarda bipolar olguların eğitim yılı ortalaması görece yüksek olarak izlenirken (10 yılın üzeri), orta ölçekli şehirlerde yapılan çalışmalarda eğitim yılı ortalamasının düştüğü görülmüştür. Bu çalışmalarda olguların yarıya yakını beş yıl ve altı eğitim süresine sahiptir (210-212). Çalışmamızda hastaların eğitim süresi genel Türkiye ortalamasına az çok benzediği fakat literatürden daha düşük çıkmasının sebebinin eğitim olanaklarının ve eğitime bakış açısının ülkenin batısından farklı olması ve hastanemizin bu bölgeye hitap etmesi sebebiyle olabileceği düşünüldü.

BAB kalıtsal yatkınlık gösteren bir hastalıktır. Birinci derece akrabalarda bir duygudurum bozukluğu görülme sıklığı normal popülasyona göre 8-18 kat daha fazla olarak bildirilmektedir (209, 213). Literatürde birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk olma riski % 5-10 olarak bildirilmiştir (214). Çalışmamıza bakıldığında hastaların %35'inin birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalık olduğu, bunların sıklık sırasına göre %13,75' (n:11) inin ailesinde bipolar bozukluk, %12,5' (n:10) sinin ailesinde majör depresif bozukluk ve %3,75' (n:3) inin ailesinde ise şizofreni olduğu görüldü. Bu oranlar örneklem sayımız da düşünüldüğünde literatür ile uyumlu gibi görünmektedir.

Literatürde genel olarak psikiyatrik tedavi ortamlarında, bipolar bozukluk tanılı hastalarda alkol ve madde kullanım bozukluğu yaygınlığı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda %28-46 arasında değişen oranlar bildirilmektedir (215-218). Çalışmamızda ise hastaların sigara içme miktarları kan homosistein seviyesini etkilmesi sebebi ile değerlendirilirken alkol ve madde kullanımının literatürde homosistein kan seviyesini etkilediğine yönelik veri olmaması sebebi ile

değerlendirilmeyip, çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamıza katılan hastaların sigara içme miktarı ortalamaları ise 11,46 ($\pm 18,14$) paket/yıl olarak bulundu. Amerikada erişkin genel popülasyonda sigara içme oranı yaklaşık olarak %18 iken (219, 220); BAB hastalarında sigara içme oranı %44 ile %71 arasında değişmektedir (221-223). Bizim çalışmamızda ise hastaların %42,5 'inin (n: 34) hayatının bir döneminde ya da halihazırda sigara içtikleri tesbit edildi ve bunların %91'i erkekti. Bu sonuçlar görüldüğü gibi literatür ile uyumlu idi.

BAB'da medikal hastalık ek tanısı ile sık karşılaşılmaktadır. Tiroid hastalıkları, migren, obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar bipolar bozuklukta en sık görülen medikal hastalıklardır. Medikal hastalık ek tanısı olan bipolar bozukluğun daha kötü gidiş özellikleri gösterdiği bildirilmektedir (224). Çalışmamıza katılan hastalara bakıldığında %13'ünde aynı zamanda organik hastalık tanısı olduğu ve bunların daha çok HT (n:2), DM (n:1) ve hipotirodi (n:4) olduğu görüldü. Lityum tedavisinin subklinik ve klinik hipotiroidizme yol açabildiği bilinmektedir (225-229). Depresyon hastalarının sadece %2-5'inde hipotiroidizm görülürken, bu oran hızlı döngülü bipolar hastalarda %25 olarak bildirilmiştir (230). Çalışmamıza alınan hastalar homosistein kan seviyesini etkileyebileceği düşünülerek organik hastalık ek tanısı olmamasına dikkat edilerek alındı, ektanısı olanların ise organik hastalıkları kontrol altındaydı, genel tıbbi durumunu etkilemiyordu. Buna rağmen hipotiroidinin bipolar bozuklukta sık görülmesi ve bipolar bozukluk tedavisinde lityum tedavisinin günümüzde hala ilk seçenek tedavi olması göz önünde bulundurulursa, çalışmamızda da en yüksek oranda ek medikal hastalık olarak hipotiroidi saptanması tahmin edilebilir bir sonuç olmuştur.

Hindistanda yapılan yeni bir çalışmada bipolar hastaların LDL kan seviyeleri ortalaması 117 mg/dL olarak bulunurken (231), buna benzer şekilde bizim çalışmamızda hastaların ortalama LDL kan seviyeleri normal sınırlarda olup ortalama 120 mg/dL idi. Kan vitamin seviyelerine baktığımızda duygudurum bozuklukları, demans gibi bir çok psikiyatrik hastalıkta B vitamini türevlerinin tedavi güçlendirici

etkisi bilinmektedir (232-234). Buna göre deęerlendirdiđimizde çalıřmamızdaki hastaların ortalama kan B12, folikosit ve 25-OH-D3 vitamini seviyeleri normal sınırdan dūřuk olduđu ve homosistein yūksek olan hastalarda B12 seviyesinin dūřuk olduđu gōrūldū. Mevcut kan tablosunun hastaların dūzensiz beslenmesi ve ōzellikle 25-OH-D3 vitamin seviyesindeki dūřuklūđūn yařanan bōlgenin iklim řartları ile ilgili olabileceđi dūřūnūldū.

Yařam olayları ile ilgili yapılan çalışmalarda bipolar bozukluğun ilk ve tekrarlayan dōnemlerinin ōncesinde artan yaşam stresleri olduğu bildirilmiştir (235). Ayrıca, kontrol gruplarına gōre, bipolar hastaların ilk hastalık dōneminden ōnce daha çok olumsuz yaşam olayları yaşadıkları bildirilmiştir (236, 237). Yapılan bir çalışmada başlangıç ōncesi dōnemde mani dōnemleri için şiddetli olay varlığı %20, depresif dōnemler için %11 olarak tespit edilmiştir (238). Bizim çalışmamıza bakıldığında hastaların %28,75’inde ilk ataklarında bir yaşam olayı yaşantıladıkları gōrūldū.

Hastalık dōnem ōzelliklerine baktığımızda bipolar I bozukluğunun kadınlarda daha çok depresif dōnemle, erkeklerde daha çok manik dōnemle başladığına dair veriler mevcuttur (239). Depresif dōnemler kadınlarda, manik dōnemler erkeklerde daha sıktır (51). Kadın hastaların daha fazla karma dōnem ya da disforik mani deneyimlediklerine ilişkin bazı kanıtlar vardır (52). Çalışmamıza bakıldığında hastaların %81,25’inin (n:65) ilk atağının manik olduğu, %13,75’inin (n:11) ilk atağının depresif atak olduğu, %3,75’inin (n:3) ilk atağının karma atak olduğu ve %1,25’inin (n:1) ilk atağının hipomanik atak olduğu; kadınların % 83,3’ ūnūn ilk atağının manik %13,3 ‘ūnūn ilk atağının depresif iken, erkek hastaların %81,8’inin ilk atağının manik, %13,6’ sının ilk atağının depresif olduğu gōrūldū. Bu sonucun hasta yakınlarından ve hastadan bilgi alınırken manik dōnemlerin, atağın gūrūltūlū gidişatı ve hastanın çevresi tarafından fark edilme olasılığının fazlalığı nedeniyle daha fazla bildirmiş olması, depresif dōnemlerin gōzden kaçabilmesi, manik dōnemlerde depresif dōnemlere gōre daha fazla yatarak tedavi ihtiyaı duyulması

gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülebilir. Çalışmamıza katılan bipolar tanılı hastaları öykülerinde hızlı döngülülüğe rastlanmadı. Dunner ve Fieve'nin bir çalışması hızlı döngü prevelansını % 13 olarak bildirmektedir (240). Bu sonucun literatür ile çelişmesinin sebebi olarak verilerin hasta bilgisine dayalı form ile elde edilmesi, dolayısıyla özellikle depresif atak gibi bazı atakların hastalar tarafından gözden kaçırılması görüldü.

Yapılan bir çalışmada bipolar bozukluğu olan hastaların %69,6'sında psikotik semptom bulunduğ, %41,6'sında ise ciddi düzeyde psikotik semptom öyküsü bulunduğ bildirilmiştir (241). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların çalışmaya dahil edildikleri sıradaki ataklarında psikotik özellik varlığı %43,3 olarak bildirilmiştir (242). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamıza katılan hastalar incelendiğinde %46,25'inin ilk atağında psikotik özellik görüldü.

Bipolar bozukluk genellikle 20'li yaşlarda başlar (239). Bazı yazarlar hastalık eğer 18-22 yaş arasında başlamışsa bunu erken başlangıçlı bipolar bozukluk olarak sınıflandırmaktadır (243). Bipolar bozukluğu olan hastalarda hastalığın ilk belirtilerinin başladığı yaş A.B.D.'de duygudurum bozukluğu olan hastaların kurduğı bir derneğin yaptığı anket aracılığıyla soruşturulmuş, hastaların % 33 oranında belirtilerin 15 yaşından önce, % 27 oranında 15-19 yaş arasında, % 39 oranında 20 yaşından sonra başladığını belirttikleri bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise ilk atak başlangıç yaşı ortalaması 30,7 olduğı ve hastaların %36,25'inde hastalığın 22 yaşından önce başladığı görüldü. Kesin olmamakla birlikte erken başlangıç kötü prognoz, daha çok psikotik özellik, alkol ve madde kullanım bozukluğu riski, panik bozukluk ve OKB komorbiditesi, hızlı döngülülük, düşük lityum cevabı ve daha fazla intihar girişimi ile ilişkilendirilmiştir (244-247).

Bipolar bozuklukta yanlış tanı önemli bir sorundur. Amerika' da bir hasta derneğini yaptığı çalışmada bipolar hastaların ilk muayenelerinde yanlış tanı oranı %73 ve %69 olarak bulunmuştur (248, 249) . Yanlış tanıları arasında en sık konan tanı majör depresif bozukluktur. Bipolar hastalara hastalık tanısı ilk hastalık döneminden

ortalama 5-10 yıl sonra konabilmektedir (250). Bizim çalışmamıza bakıldığında hastaların tanı alana dek geçen süre ortalaması 1,6 yıl olarak bulundu. Literatüre göre çalışmamızda tanı konma süresinin daha kısa olması hastaların manik ataklarının hastalık başlangıcı olarak görülmesi ve bu nedenle çok geçmeden hastane başvurusu olması ile ilgili olabilir; nitekim çalışmamızdaki hastalık başlangıç yaşı ortalaması da literatüre göre yüksek olmasından ötürü depresif dönemlerin atlandığını ve geç tanı aldığını doğrulamaktadır. Tedavisiz mani dönemi yaklaşık iki-üç ay içinde yatıştır, depresyon ise daha fazla zaman alır (20, 251). Çalışmamızda hastaların ilk atak sürelerinin ortalama 3 hafta olduğu saptandı. Hastaların tedavi gördüğü düşünülürse bu sürenin kısa olması öngörülebilir bir sonuçtu. Ayrıca hastaların %56,25'inin ilk ataklarında yatarak tedavi aldıkları görüldü. Bipolar hastaların %15-20'sinde hiç depresyon dönemi olmayabilir, Yazıcı'ya göre unipolar mani bipolar maniyeye göre daha erken yaşta başlar, grandiyöz düşünceler, psikotik belirtiler ve hipertimik mizaç daha sık görülür, lityuma yanıt daha azdır (252, 253). Bizim çalışmamızda ise hastaların %55'inde atak örüntüsünün unipolar mani şeklinde olduğu görüldü. Bu sonuç depresif dönemlerin hasta/doktor/aile üyesi tarafından gözden kaçırılmış olabileceği ihtimalini aklımıza getirmektedir.

Amerikada yeni yapılan bir gözden geçirmede hastaların çoğunlukla (%91) kombinasyon tedavisi kullandıkları, uzun dönemde AP kullanımının %56, lityum kullanımının %62 ve lityum dahil tüm DDD ilaç kullanımının %87 olduğu belirtilmektedir. Ayrıca hastaların tedavi altında rekürrens oranları en fazla sırasıyla; lityum dışı tek DDD kullanımı, tek başına lityum kullanımı, tek başına AP kullanımı şeklindeyken rekürrens oranı en az olan tedavi ise AP ve DDD(lityum dahil) kombinasyon tedavisi olarak gösterilmiştir (254). Bizim çalışmamızda ise hastaların ilk ataklarında %71,25 oranında DDD ve AP kombinasyon tedavisi aldıkları, %12,5 oranında tek AP tedavisi, %7,5 oranında tek AD tedavisine % 5 oranında tek DDD ilaç tedavisi aldıkları görüldü. Bu oranlar literatür ile uyumlu idi. Uzun dönem ilaç tedavisi için bildirilen uyumsuzluk oranı bipolar bozuklukta %20 ile % 60 arasında değişmektedir Ortalama uyumsuzluk yaygınlığı %41' dir (237). Bizim çalışmamızda bu oran % 30 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç literatür ile benzeşmekte ise de

görece düşük olmasının sebebi olarak hastaların sosyal desteklerinin muhtemelen yurtdışından daha iyi olması, Türk toplumunda hekimin otoriter bir rolünün olabileceği ve tedavi uyumunun poliklinik kayıtlarından elde edilmesi düşünüldü. Literatürde bipolar depresyonda antidepresan kullanımına bağlı manik kayma riski konusunda bilgiler çelişkili olmakla birlikte yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında AD kullanımının hem bipolar hem unipolar depresyonda manik kayma riskini ikiye katladığını, beraberinde DDD ilaç kullanmanın bu riski azaltmadığını vurgulamıştır (255). Biz çalışmamızda AD ile manik kaymayı sorguladığımızda 6 hastada (%7,5) gördük.

Çalışmamızda koruyucu tedavi sonrası ortalama atak sayısının 3 olduğu, bu atakların çoğunlukla manik atak (ortalama $1,23 \pm 1,09$ adet manik atak) olduğu görüldü. Koruyucu tedaviye başlanmasının %90 oranla manik atakta, %7,5 oranla depresif atakta olduğu bulundu. Literatürde hastalığı tek mani dönemi ile geçirmenin az olduğu, hastaların çoğunun iyileşme döneminden bir süre sonra yeniden bir duygudurum dönemi geçirdiği, koruyucu tedavi alsalar bile %37' si bir, %60'ı iki yıl içinde bir duygudurum dönemi geçirdikleri bilinmektedir (54). Amerikan Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH)'nün yaptığı bir çalışmada 13 yıla yakın izlem süresinin %47,3'ünde duygudurum belirtileri olduğu ve depresyon belirtilerinin bu sürenin %67'sinde bulunduğu bildirilmiştir, ayrıca manik döneme göre depresif dönemin 3 katı daha fazla olduğu görülmüştür (71) . Bizim çalışmamızda kronik gidişe rastlanmamış olup buna göre hastaların hastalıkları konusunda yeterli bilgi düzeyine sahip olmamaları- psikoeğitim yetersizliği, genel bilgi seviyesinin düşüklüğü, kısıtlı hastane olanakları, depresif dönemde etrafa zarar verme riskinin manik döneme kıyasla daha düşük olması ve depresif dönemde hernekadar hastanın konforu bozulsa da hasta yakınlarının aynı ölçüde etkilenmemesi sebebi ile depresif dönemlerin atlanması bu sonuca yol açıyor olabilir.

Bipolar hastalarda intihar sonucu ölüm insidansı yüksektir (256, 257) ve özellikle de tedavisiz bipolar hastalarda (258) oran genel popülasyona göre 20 kata kadar çıkabilmektedir (259). Hastaların yaklaşık üçte biri hayatının bir döneminde

intihar girişiminde bulunmakta ve bunların %15-20' si ise sonuçlanmaktadır (260). Çalışmamıza katılan hastaların ise hiçbirinde intihar girişimine rastlanmadı. İslamda intiharın yasaklanması, kültürel olarak da yanlış karşılanması, hastaların aile ve akraba ilişkilerinin batı kültürlerine göre daha yakın olması, çalışmamıza katılan hastaların hepsinin halihazırda koruyucu tedavi kullanmaları ve poliklinik takiplerine devam etmeleri buna neden oluyor gibi görünmektedir.

Uyku bozuklukları ve bipolar hastalık ilişkisine baktığımızda; uyku bozukluklarına bipolar hastalarda sık rastlandığı (176) ve bunun hayat kalitesine etki ettiği, ayrıca klinik gidişatı ve hastalık prognozunu kötü yönde etkilediği (261, 262) bilinmektedir. Uykudaki bozulma bir duygudurum döneminin tam iyileşmediğinin göstergesidir (263) ve çoğunlukla anksiyete bozukluğu gibi komorbid bir durum ile birliktelik gösterir (176). Bipolar hastaların sirkadiyen ritm sistemindeki genetik anormallik sebebi ile bozulmuş uyku düzenine yatkınlıkları olabileceği söylenmektedir (176, 264-267). STEP-BD çalışmasında ötimik hastaların %15'inde en azından orta derecede uyku bozukluğu saptanmıştır (205). Bizim çalışmamızda uyku kalitesi ile kronotip ve homosistein kan seviyesi arasındaki ilişkiye bakıldı. Uyku kalitesi ile ne kronotip ne de homosistein kan seviyesi arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı. Fakat literatüre bakıldığında genel bilgi akşamlik tipinde uyku kalitesinin bozulduğu lehine olmakla birlikte (268, 269), Schneider akşamlik tipindekilerin uyku bozukluğuna, duygudurum bozukluklarına ve sigara bağımlılığına sabahlik tipindekilerden daha yatkın olduğunu ifade etmiştir (162). Buna benzer şekilde başka bir çalışma akşamlik tipindeki öğrencilerde düşük uyku kalitesi, artmış gündüz uyku hali bulmuş ve bu nedenle depresyon ve diğer yaygın mental hastalıkların insidansının arttığına vurgu yapmıştır (268). Bu alanda yapılan çalışmaların çoğunun sağlıklı popülasyonda ve adölesanlarda yapıldığı (270-272) görülmekle birlikte, bizim kendi literatür araştırmamıza göre henüz literatürde bipolar remisyon hastalarında kronotip ve uyku kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlanmamakla birlikte , bizim çalışmamızda tek bir çalışma ile benzer olarak bipolar remisyon hastalarında kronotip ve uyku kalitesi arasında ilişki saptanmadı (273). Bu yönden çalışmamız önem arz etmekteydi. Homosistein ve

uyku kalitesini inceleyen çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte bir çok çalışma “obstruktif sleep apne” olgularında homositein kan seviyesi ölçümü sonrasında CBAP (Continous Positive Airway Pressure- devamlı pozitif hava akımı) tedavisi sonrası değişiminin izlenmesi şeklindeydi ve sonuçlar homositein kan seviyesinin bu olgularda yüksek olduğu ve tedavi ile düzeylerinde düşüş olduğu yönündeydi (274-277). Bizim çalışmamızda bipolar remisyon dönemindeki olgularda homosistein kan seviyesi ile uyku kalitesi arasında ilişki bulunmadı. Literatürde bu yönde bilgi eksikliği olduğu düşünülmeyle birlikte bizim çalışmamız bu yöndeki ilgiyi artırmasını ve daha geniş örneklem grubu ile çalışılmasını ümit ettirmektedir.

Homosisteinin birçok nörolojik, kardiyovasküler hastalıkta rol aldığı bilinmektedir. Son yıllarda ise psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisinin de üzerinde durulmaktadır. Yüksek homosistein seviyeleri şizofreni hastalarında (278), özellikle genç ve erkek olan ötimik bipolar hastalarda (148) demans ya da affektif psikoz (psikotik depresyon) olan kadın hastalarda (279) gösterilmiştir. Bipolar hastalar arasında yüksek homosistein seviyeleri mesleki, sosyal, entelektüel ve /veya kişilerarası fonksiyonellik ile ilişkili bulunmuştur (148). Yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında hem bipolar manik dönemde hem de remisyon döneminde homositein seviyelerinin kontrollerden anlamlı olarak yüksek çıktığı gösterilmiştir (280). Bazı çalışmalarda depresyon döneminde de homosistein kan seviyesinin yüksek olduğu ve bunun bilişsel işlevlerde (işleyen bellek, sözel ve görsel hafıza, dikkat, yürütücü işlevler) bozulma ile ilişkisi olduğu vurgulanmıştır (141, 281, 282). Diğer bir çok çalışmada bipolar hastaların ötimik dönemlerinde dahi homosistein kan seviyelerinde yükseklik tespit edilmiştir (148, 202, 283) . Bir çalışmada 197 bipolar hasta ve bunların 278 birinci derece akrabalarında homosistein kan seviyesi bakılmış ve iki grubunda kontrol grubuna göre homosistein kan seviyesi yüksek bulunmuş (284). Bunlara zıt olarak bipolar hastalar ve kontrol grupları arasında homosistein kan seviyesi olarak fark bulamayan çalışmalar da mevcuttur (146, 285, 286). Bizim çalışmamıza kontrol grubu dahil edilmemekle birlikte, çalışmamıza katılan hastaların %13,75’inde homosistein kan seviyesinin 15 µmol/L’ den yüksek

olduğu görüldü. Literatür ile benzer şekilde (140, 148, 283) bunların çoğu erkekti (%72,7). Glutamaterjik nörotransmisyonadaki değişikliğin homosistein ve bipolar bozukluk gibi bazı psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkinin altında yatan major mekanizma olduğu söylenmektedir (133, 287). Homosistein ve onun ilişkili bileşikleri glutamat reseptör alttıpi olan NMDA üzerine parsiyel eksitatör agonist gibi davranmaktadır. Böylece NMDA' nın homosistein sayesinde uzun dönemli aktivasyonu kalsiyum iyon akımının artmasını, intraselüler ikinci mesajcı kalsiyum artışını, reaktif oksijen türlerinin birikimini ve sonuçta hücre hasarı, apoptotik ve nekrotik hücre ölümünü artırdığı söylenmektedir (133, 288, 289). Metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği ile indüklenen homosistein yüksekliği glutamaterjik ve GABAerjik seviyeleri değiştirir ve SSS'de nörotoksositeye katkıda bulunur (280). Ayrıca yüksek homosistein kan seviyelerinin SSS' de oksidatif stres ve proinflamatuar sitokinler gibi inflammatuar yolları aktive ettiği ve bu nedenle nörol toksisite ve mikrovasküler hasar yaptığı hipotezi ileri sürülmüştür (290-293). Dahası, beyin metil grupları elde etmek için 1-karbon metabolizmasına bağlıdır; homosistein, SSS'de ana metil donörü olan S-adenosilmetionin (SAM'lere) dönüşümü yoluyla bir metil verici olarak görev yapar (294, 295). Bundan dolayı bir karbon metabolizmasındaki disregülasyon bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıkların gelişmesindeki potansiyel mekanizma olarak önerilen anormal DNA metilasyonunu indükleyebilir (296-302). Son olarak tek karbon metabolizması monoamin regülasyonuna da katılır, dolayısıyla homosistein seviyesindeki değişimler yetersiz monoamin üretimi ve sonuç olarak da serotonin, norepinefrin ve dopamin disregülasyonuna sebep olabilir (291, 295). Hiperhomosisteinemi bazı nöral yollarda kolinasetiltransferaz aktivitesini azaltarak kolinerjik metabolizmayı bozabilir ve bu da bilişsel etkileri ile ilgili olabilir (303). Psikososyal işlevsellikte bilişsel bozulmada anahtar rol alır, bu nedenle Bipolar bozukluk ve homosistein ilişkisi, başka bir çevresel biyolojik belirteç olarak potansiyel kullanımının ötesine geçebilir, ayrıca nöroprogresyona ilişkin prognozun bir geçici belirteçi olarak da kullanılabilir (304). Bu hipotezlerin geçerliliği için ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar (305), nörolojik hastalıklar (295) ve özellikle Alzheimer demansı (306) için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Buna rağmen bizim çalışmamızda homosistein kan seviyesi $>15 \mu\text{mol/L}$ olan hastaların hiçbirinde komorbid organik hastalık mevcut değildi. Bu sonuç bize homosistein yüksekliğinin yaş, cinsiyet ve hastalığın kendisi ile daha çok ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Sigara içmenin plazma homosistein seviyesini artırdığı, B12 ve folat düzeylerini düşürdüğü bir çok çalışmada gösterilmiştir (307-310). Bizim çalışmamızda böyle bir ilişkiye rastlanmamakla birlikte tam tersine homosistein kan seviyesi yüksek olanların ortalama sigara içme miktarı 9,54 paket/yıl iken, düşük olanların ise 11,77 paket/yıl idi.

Homosisteinin metyonine metyonin sentaz ile remetilasyonunda metil donorü olarak metiltetrahidrofolat ve enzim kofaktörü olarak ise vitamin B12 gerekmektedir (311). Alternatif olarak homosistein vitamin B6 gerektiren reaksiyonlar ile sisteine transsülfüre olabilir. Bu vitaminlerdeki eksikliğin homosistein plazma seviyelerini artırdığı bilinmektedir (312). Bir çok çalışmada vitamin B6, B12 ve folikasitin diyetle eklenmesi ile homosistein kan seviyelerinde düşüş olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda yüksek doz folikasit replasmanı (genellikle 1mg/gün) homosistein kan seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (313). Ancak Vitamin B6 replasmanının , açlık seviyelerinde homosistein üzerinde çok az etkiye sahipken metiyonin yüklendikten sonra homosistein düzeyini düşürdüğü (314) , vitamin B12 replasmanının ise B12 eksikliği olanlarda homosistein kan seviyesini düşürürken normal kişilerde böyle bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (315, 316). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak homosistein yüksek olan grupta vitamin B12 seviyeleri normal aralıkta olmayıp aynı zamanda anlamlı olarak homosistein kan seviyesi düşük olan gruba göre daha düşüktü ($p: 0,003$). Çalışmamıza katılan hastaların folikasit kan seviyelerine baktığımızda homosistein kan seviyesi normal olan grupta $8,06 \pm 3,19 \text{ ng/DI}$ iken yüksek olan grupta $6,37 \pm 2,04 \text{ ng/DI}$ idi ($p: 0,167$). Görüldüğü gibi bu sonuca göre kan folikasit seviyesi ile

homosistein seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Çalışmamızda folikasit kan seviyesi normal aralığı 3-17 ng/Dl olarak değerlendirildi ve hastaların hepsinin kan düzeyleri normal aralıkta olmasının bu sonuca yol açtığı düşünüldü. Çalışmamızda serum D vitamini seviyesi ile homosistein kan seviyesi arasında ilişkiye rastlanmadı. D vitamininin insülin rezistansı, yağlanma ve metabolik sendromla (317, 318) ilişkili olmasından ötürü kardiyovaskler hastalıklarla da (319, 320) ilişkili olabileceği söylenmiştir. Homosisteinin bilinen bir kardiyovasküler risk belirtici olmasından ötürü serum vitamin D düzeyi ile homosistein ilişkisi incelenmiştir ve bu ikisi arasında ilişki bulan (321, 322) ve böyle bir ilişki olmadığını belirten (323) çalışmalar vardır. Bir çalışmada D vitamininin homosistein metabolizmasındaki enzimlerin gen metabolizmasını etkilediği için D vitamini seviyesinin homosistein üzerinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (321).

Homosistein metiyonin türevi ve dolayısıyla diyet kaynaklı bir aminoasittir. Bireyin diyet içeriği ile kan seviyeleri değişebilir. Amerikada yapılan bir çalışmada vejetaryan diyetin kan homosistein seviyesini düşürdüğü ve bu nedenle iskemik kalp hastalıkları ve inme riskini azalttığı belirtilmiştir (134). Literatürde diyetdeki protein (324) ve yağ (325, 326) ile homosistein kan seviyesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçlar çelişkili olmakla birlikte diyetdeki yağ ve proteinin kan homosistein seviyesini artırdığı söylenmektedir (327). Koroner anjiyografi olgularında yapılan bir çalışmada bitkisel protein ağırlıklı beslenenler ile hayvansal protein ağırlıklı beslenenler homosistein kan seviyeleri açısından kıyaslanış ve birinci grupta homosistein kan seviyeleri ikinci gruba ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu söylenmiş, B grubu vitaminlerin asıl kaynağının bitkisel gıdalar olmasının bu sonuca yol açabileceği vurgulanmıştır (135). Aynı çalışmada hayvansal gıdalarda da B12 bulunduğu fakat kırmızı etteki B12'nin pişirilme yöntemlerinden ötürü biyoyararlanımının düşük olduğu söylenmiştir (328). Biz çalışmamızda hastaların günlük protein tüketim miktarlarını hesapladık ve bunun homosistein kan seviyesi ile ilişkisini inceledik. Ancak literatürün aksine çalışmamızda günlük protein alımı miktarı ile homosistein kan seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Literatürde protein tüketim miktarları aylık olarak değerlendirildiği görülmekte ve biz

çalışmamızda hastaların tek günlük protein alımlarının değerlendirilmesini yaptığımız için bu sonuca yol açıyor olabilir.

Hiperhomosisteineminin koroner arter hastalıkları için risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir (329, 330). Çalışmalarda homosisteinin aterojenik özelliğinin LDL kolesterol oksidatif modifikasyonunu indüklemesi ve HDL kolesterol azalmasını içeren çeşitli mekanizmalarla olabileceği söylenmektedir (331). Ayrıca bazı çalışmalar in vitro ve hayvan modellerinde homosisteinin Apo-A1 ekspresyonunu inhibe ettiği ve HDL kolesterol seviyesini düşürdüğü belirtilmiştir (332, 333). Bizim çalışmamıza baktığımızda homosistein kan seviyeleri ve hastaların lipit profilleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da kan LDL (p:0,393) ve trigliserit (p:0,829) düzeyleri homosistien kan seviyesi yüksek olanlarda daha yüksek, HDL (p: 0,7) seviyeleri ise daha düşüktü. Örneklem sayısının azlığı bu ilişkiyi etkiliyor olabilir ve kontrol grubu ile kıyaslanması ilişkiyi anlamamızı sağlayabilir.

Çalışmamızın en önemli özelliklerinden biri bipolar remisyon hastalarında homosistein kan seviyesi ile hastalık klinik özellikleri ve gidişatı arasındaki ilişkinin incelenmesiydi, literatürde bu alanda çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamıza baktığımızda ilk hastalık dönemi, ilk atak ortaya çıkışında yaşam olayı varlığı, atak şiddeti, atak klinik özellikleri, ilk atakta tanı alana dek geçen süre, ilk atak tedavi alma yaşı, ilk atak başlangıç yaşı, ilk atak süresi ile homosistein kan seviyesi yüksek ve düşük olan grup arasında fark bulunmadı. Koruyucu tedavi sonrası karma atak sayısı homosistein kan seviyesi yüksek olan grupta anlamlı olarak fazlaydı (p: 0,007). Bir çalışmada daha çok depresif dönem geçiren karma dönemli hastalarda daha çok manik dönem geçiren karma dönemdeki hastalar göre atak dönemlerinde daha yüksek homosistein kan seviyesi bulunmuştur (334) . Homosistein ve karma epizod arasında biyolojik bir ilişki olabilir, şöyle ki homosistein eksitatör bir aminoasit ve glutamaterjik nörotransmisyonunun artmasına sebep oluyor ve bu da nörona kalsiyum girmesi ile nörotoksik etkisi olabilir, bu da affektif insitabiliteye sebep oluyor gibi görünmektedir (3, 132, 335-337). Ayrıca karma dönemlerin bipolar gidişatında kötü prognostik faktör olması gözönüne alındığında; bu grupta

homosistein kan seviyesinin yüksek çıkması diğer organik hastalıklarda homosisteinin prediktör kabul edilmesi (338-341) ile paralel olarak bipolarlarda bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bipolar depresyonda (130) , bipolar manide (284) ve ötimik dönemde (140) homosistein kan seviyeleri incelenmiş, çoğu araştırmada bilişsel bozulma ile ilişkisi gösterilmiştir. Fakat bipolar hastalık gidişatı, koruyucu tedavi sonrası izlemdeki özellikler ile homosistein kan seviyesi arasındaki ilişkinin incelenmesinde literatürde boşluk bulunmaktadır. Çalışmamızın bir diğer özelliği de koruyucu tedavi sonrası atak sayısı, atakların klinik özellikleri, hastaneye yatış sayısı, ortalama atak süresi, koruyucu tedavi evresi, tedaviye uyum, atakların şiddeti, atak örüntüsü, hızlı döngülülük, AD ile manik kayma, tedavi ile tam düzelme ile homosistein kan seviyesi arasındaki ilişkiyi incelemesidir. Çalışmamızda bu özelliklere bakıldığında homosistein kan seviyesi yüksek ve düşük olan grup arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmektedir. İleri araştırmalarda örneklem sayısının daha geniş tutulması ve bu belirtilen özellikler için daha çok kaynaktan veri toplanarak bu ilişkinin incelenmesi literatürde bu alandaki bilginin artmasını sağlayabilir.

Bir çok fizyolojik ve davranışsal fonksiyonlar biyolojik bir ritm izlemektedir. Homosisteinin de günlük bir ritmi olduğu sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada gösterilmiş ve sabah saatlerinde en düşük seviyesine gerilediği ifade edilmiştir (137). Diyabetik hastalarda ve ratlarda yapılan bunu izleyen diğer çalışmalarda homosisteinin 24 saatlik uyku-uyanıklık döngüsünden bağımsız olarak gece 22:00-24:00 arasında pik yaptığı gösterilmiştir (342, 343). Literatüre baktığımızda homosisteinin günlük ritminin olması dışında kronotip ile ilişkisinin incelenmediğini görmekteyiz. Bizim çalışmamızın en önemli özelliği sonucu bu ikisi arasındaki ilişkinin incelenmesi ve sonuç olarak MEQ puanları ile homosistein kan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmasıydı ($p:0,021$). MEQ puanı düşük (akşamlılık tipi) olanlarda homosistein kan seviyeleri anlamlı olarak yüksek, MEQ puanı yüksek (sabahlılık) olanlarda homosistein kan seviyeleri anlamlı olarak düşük bulundu. Yapılan çalışmalarda akşamlılık tercihindekilerin enfeksiyonlara, uyku

kalitesinin düşüklüğüne, tütün tüketimine, depresyona ve diğeri psikiyatrik hastalıklara daha yatkın olduğu (162-164), sabahlılık tipinin akşamlılık tipine göre daha sağlıklı bir yaşam tarzı olduğu , akşamlılık tipinde BMI (vücut kitle indeksi)'nın sabahlılık tipine göre daha yüksek olduğunun (153) belirtilmesi göz önüne alındığında daha önce belirtien bir çok organik ve ruhsal hastalık ile ilişkisi olduğu bilinen homosisteinin akşamlılık tipinde yüksek çıkmasının beklenen bir sonuç olduğu düşünülebilir.

Çalışmamıza katılan hastaların %16,25'i akşamlılık tipinde, %41,25'i ara tipte, %42,5'inin ise sabahlılık tipinde olduğu görüldü. Bir çalışma ile benzer olarak (344) akşamlılık tipinde olanların ise %84,6'sı erkekti (p:0,063). Literatüre baktığımızda ötimik bipolar hastalarda yapılan çalışmalarda akşamlılık tipi ile hastalık arasında ilişki bulunduğu görülmektedir (345, 346). Bunun dışında bipolar hastalarda yapılan bir çalışmada bipolar hastaların sabahlılık ya da akşamlılık tipinde olduğu ve daha az ara tipte olduğu söylenmiştir (171). Buna ek olarak bipolar hastaların kontrol grubuna göre daha çok akşamlılık tipinde olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (345, 347). Bir çalışmada hızlı döngüülüğün akşamlılık tipi ile ilişkili olduğu söylenmiştir (159). Bizim çalışmamızda böyle bir ilişkiye rastlanmadı. Görüldüğü gibi çalışmamızda hastaların çoğu sağlıklı popölasyona benzer şekilde (193) sabahlılık tip tercihindeydi. Bu sonucun literatürdeki ilişki bulan çalışmalar ile zıt düşmesi, hastaların sosyal desteğinin doğu toplumlarında daha fazla olması ve kollektif yaşam biçiminin benimsenmiş olması, sabah ibadetine sıkı bağıllık gibi faktörler olarak görüldü.

Çalışmamıza baktığımızda ilk hastalık dönemi, ilk atak ortaya çıkışında yaşam olayı varlığı, atak şiddeti, atak klinik özellikleri, ilk atakta tanı alana dek geçen süre, ilk atak tedavi alma yaşı, ilk atak başlangıç yaşı, ilk atak süresi ile kronotip arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi. Çalışmamız bu yönden önem arz etmekteydi. Çünkü literatürde affektif mizaç özellikleri (192), depresif semptomatoloji (164, 348), duygudurum dalgalanmaları (349), depresyonda tedavi direnci (183), emosyonel yeme davranışı (350), diyet davranışları ve metabolik sendrom (165) ile kronotip

arasındaki ilişki incelenmiş olup, bipolar hastalık seyri ile kronotip arasındaki ilişkinin henüz incelenmediği görülmektedir. Buna benzer şekilde çalışmamızın bir diğer kısmı olan tedavi sonrası atak sayısı, atakların klinik özellikleri, hastaneye yatış sayısı, ortalama atak süresi, koruyucu tedavi evresi, tedaviye uyum, atakların şiddeti, atak örüntüsü, hızlı döngülülük, AD ile manik kayma, tedavi ile tam düzelme ile kronotip arasında ilişkiye rastlanmadı. Bir çalışmada hızlı döngülü olan hastaların daha çok akşamlılık tipinde olduğu belirtilmiştir (171) İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da akşamlılık tipindeki hastaların ilk atağının manik olması %84,6 ile diğer iki tipe göre yüksek olduğu , akşamlılık tipindeki hastalarda psikotik özelliğin daha fazla olduğu , sabahlılık tipindeki hastaların koruyucu tedavi sonrası daha çok manik atak geçirdikleri ve toplam atak sayısı ortalamasının sabahlılık tipinde daha fazla olduğu görülmekle birlikte ($4,38 \pm 5,12$ atak), sabahlılık tipindeki hastaların daha çok unipolar mani yaşadıkları görüldü. Bu verilerin istatistiksel dayanağı olmamakla birlikte örneklem sayısı daha fazla tutularak klinik anlamlılık elde edilebileceği düşünüldü.

Çocuk sayısının sabahlılık tipinde anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p:0,023$). Sabahlılık tipindekilerin %78,8'inin eş ve çocuk ile, akşamlılık tipindeki hastaların %69,2'sinin anne ve baba ile yaşadıkları görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,009$). Yine bu bize aile yapısının bireyin sirkadiyen tercihinde zorunlu bir faktör olduğunu göstermekte. Kronotip ölçeğindeki itemlerden çoğu bireyin uyku saatlerini içermekte, bu sonuçtan şunu anlayabiliriz ki hem mizahi hem gerçek bir sonuç olabilse de; eşler bireyin sirkadiyen tercihini anne-babadan daha çok etkiliyor gibi görünmektedir. Farklı bir bakış açısı ile bakarsak da anne-babası ile yaşayan hastaların eşlerinden ayrıldıkları ya da hiç/henüz evlenmedikleri düşünülürse, bu sosyal işlevselliğin düşüklüğünü gösterir, sosyal işlevselliğin de sabahlılık tipinde daha iyi olduğuna yukarıda değinilmiş olup belirtilen sonucun beklenen ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Uyku bireyin günlük ritminin bir parçasıdır. Kronotip ile uyku parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çok çalışma mevcuttur. Amerikada yapılan bir çalışmada kornotip ile uyku kalitesi arasındaki ilişki incelenmiştir ve akşamlılık tipindekilerin uyku kalitesinin diğer iki tipe göre daha kötü olduğu, akşamlılık tipindekilerin yatağa sabahlık tipindekilerden 2 sa geç gittikleri ileri sürülmüştür (158). Bu konudaki diğer çalışmalarda akşamlılık tipindekilerin uyku süresinin diğer iki tipe göre daha kısa olduğu söylenmiştir (351-353). Duygudurum bozukluklarında uyku bozukluğu sıktır ve en çok görülen gün içinde uykululuk halidir (354). Akşamlılık tipindeki sağlıklı kişilerde gündüz uykululuk hali daha sık bulunmuştur (163). Bipolar bozuklukta da ötimik dönemlerde dahi uyku bozukluklarına kotrollerden daha sık rastlanmaktadır (355). Retrospektif bir çalışmada bipolar hastalar ötimik dönemde kronotip açısından karşılaştırılmış ve sabahlılık-akşamlılık tercihi ile hastalık arasında ilişki bulunmazken hastaların kontrollere göre daha çok uyudukları gösterilmiş (356). Başka bir kesitsel çalışmada remisyonadaki majör depresyon hastaları ile ötimik dönemdeki bipolar hastalar uyku kalitesi ve kronotip açısından kıyaslanmış ve depresyon hastalarının bipolar hastalara göre daha çok uyku bozukluğu deneyimledikleri ve sabahlılık tipindekilerde ise uyku bozulmalarının daha az olduğu ifade edilmiştir (357). Başka bir retrospektif kohort çalışmasında bipolar ötimik dönemdeki hastalar ile sağlıklı kontrollerde uyku kalitesi ve kronotip ilişkisi incelenmiş. Sonuç olarak iki grup arasında kronotip olarak fark olmadığı ve pittsburg uyku kalitesi ölçeğindeki tüm alt gruplar açısından bipolar hastaların daha kötü uyku kalitesi olduğu bulunmuştur (358). Bizim çalışmamızda hastaların uyku kalitesi ile kronotip arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi. Literatür gözden geçirildiğinde görüldüğü gibi bulgular çelişkili olmakla birlikte böyle bir ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar kadar olmadığını vurgulayan çalışmalar da vardır. Daha fazla hasta ile daha çok merkezli yapılan çalışmalara ve bu yönde meta-analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kan LDL seviyesi ve kronotip arasında anlamlı ilişki saptandı ($p:0,001$). Sabahlılık tipinde serum LDL seviyeleri daha yüksekti. Literatürde bu yönde bilgi

olmamakla birlikte sabahlılık tipindeki hastaların daha çok öğün yemek yemesi, çalışmamızda hastaların çoğunluğunun sabahlılık tipinde olması ve sabahlılık tipindeki hastaların yaş ortalamasının diğer tiplere göre yüksek olması bu sonuca (sabahlık tipi yaş ort: $43,70 \pm 14,72$, akşamlık tipi yaş ort: $37 \pm 18,58$, ara tip yaş ort: $37,69 \pm 12,91$) yol açıyor gibi görünmektedir. Çalışmamızda hastaların günlük protein alımları ile kronotip arasında ilişki saptanmamıştır. Adölesanlarda yapılan bir çalışmada akşamlılık tipindekilerin vücut kitle indeksleri diğer iki tipe göre daha yüksek çıkmıştır ve akşamlık tipindekilerin diyet paternlerinin daha kötü olduğu vurgulanmıştır (165). Sirkadiyen bozulmaların leptin düzeyini düşürdüğü ve insülin düzeyini artırdığı (359), akşamlılık tipindekilerin akşam porsiyonlarının daha büyük olduğu ve bunun da glisemik indeksi etkilediği söylenmektedir (360). Bu çalışmaların çoğunun sağlıklı genç yetişkinlerde yapıldığı görülmektedir. Bipolar hastalarda kan lipid profili, günlük tüketilen protein miktarı ve glisemik indeks ile kronotip arasındaki ilişkinin anlaşılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda bipolar remisyon dönemindeki 80 hastanın kan homosistein düzeylerini ve kronotiplerini belirlemek ve bunun hastalık seyri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Çalışmamıza baktığımızda hastaların %13,75'inde homosistein kan seviyesinin 15 $\mu\text{mol/L}$ ' den yüksek olduğunu görmekteyiz. Önceki çalışmalarda homosisteinin bilişsel işlevlere etkisi üzerinde durulurken biz çalışmamızda klinik gidişat ile homosistein kan seviyesi arasında ilişkiyi inceledik. Sonuç olarak ilk atak klinik özellikleri ile homosistein kan seviyesi arasında ilişki tesbit edemedik. Koruyucu tedavi sonrası atak özelliklerine baktığımızda sadece karma atak ile homosistein kan seviyesi arasında ilişki saptadık. Şöyle ki homosistein kan seviyesi yüksek olan hastaların daha çok karma dönem yaşantıladıklarını gördük. Hastaların protein tüketimleri ile homosistein seviyeleri arasında ilişki görülmedi.

Çalışmamızda bir diğer hedefimiz homosistein ile hastaların kronotipleri arasında ilişki olup olmadığını incelemektir. Sonuçlara baktığımızda akşamlılık tipindeki hastaların homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğunu gördük. Ayrıca beklenen bir sonuç olarak B12 vitamin seviyesinin düşük olması ile homosistein yüksekliği arasında ilişki olduğunu görmekteyiz.

Çalışmamızın bir diğer sonucu hastaların büyük kısmının sabahlılık tipinde olmasıydı. Kronotip ile uyku kalitesi arasında ilişki saptanmadı. Kronotip ile hastaların klinik seyri arasındaki ilişkiye baktığımızda gerek ilk atak, gerekse koruma tedavisi sonrası atak özellikleri ve miktarı ile arasında ilişki olmadığını tesbit ettik. Sosyodemografik özelliklerden çocuk sayısı ile kronotip arasında ilişki olduğu; sabahlılık tipindeki hastaların daha fazla çocuğu olduğunu bulduk. Hastaların rutin kan değerlerinden LDL kolesterol seviyesi ile kronotip arasındaki ilişkiye rastladık. Sabahlılık tipindeki hastaların kan LDL kolesterol seviyeleri daha yüksekti.

Tüm sonuçlara birlikte baktığımızda bipolar remisyon hastalarında homosistein yüksekliği tesbit edildiğini ve homosisteinin aksamlilik tipinde yüksek çıktığını, ayrıca homosistein kan seviyesi yüksek olan hastaların daha çok karma dönem yaşıtladıklarını görmekteyiz. Çalışmamız hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılması ve tedavi belirteçleri konusunda literatüre katkı sağlayabilir. Bu sonucun kanıtlanması için daha çok hasta içeren popölasyonlarda bu yönde çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.



7.EKLER

EK-1. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

Ek-2. Sabahlılık Akşamlılık Anketi

1

SABAHLILIK AKŞAMLILIK ANKETİ

Ad ve soyadınızın baş harfleri:

Yaşınız:

Cinsiyetiniz: E() K()

Tarih:

AÇIKLAMALAR

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 yapabilmis olsaydınız saat kaç civarında yataktan kalkmak sizin için en uygunu olurdu?

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

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

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

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

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

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

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

Ek-3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

1

PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

İsim:

Yaş:

Tarih:

Açıklamalar

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

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

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

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

Ek-4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirilmeye alınmaktadır. Hastanın öylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2'ni, 3'ünü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise heradaki değeri alması (yani 2'ni, 4'ünü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, çünkü manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15-30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duyudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; ayımsızlık, kendine güven, meşellilik hali
3. Yükselmiş, yersiz şakacılık
4. Döforik, 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. Ekstasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) İnsel İlgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. İnsel içerikli konuşma, insel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış inselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik leni insel eylem

4) Uyku

0. Uykuda kalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 7 saatte daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 7 saatte daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. İşbirliğine 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

Ek-5. Sosyodemograf Veri Formu

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU

1. Adı-soyadı:

Adres: ADÜ Prot.No /

Telefon: DDB Prot.No /

2. Cinsiyet: 1.Kadın 2.Erkek

3. Doğum tarihi (GG/AA/YY): Memleket:

4. Öğrenim düzeyi: 1.Yok 2.Okur-yazar 3.İlköğretim 4.Lise 5.Yüksek

6.Master/Doktora

5. Toplam öğrenim yılı:

6. Meslek:

7. Çalışabilirlik: 1.Çalışıyor/Öğrenci 2.İşsiz 3.Çalışmıyor 4. Emekli 5.Ev Kadını

8. Medeni durum: 1.Bekar 2.Evli 3.Dul 4.Boşanmış5.Ayrı

9. Çocuk sayısı: K__ E__

10. Sosyo-ekonomik durum (hasta ve klinisyene göre)

1.Alt 2.Orta-alt 3.Orta-üst 4.Üst

11. Yaşadığıyer: 1.Kent içi 2.Varoş3.kasaba 4.Köy

12. Sosyal güvence: 1.Var (türü) 2.Yok

13. Birlikte yaşadığıkişi(ler): 1.Anne-baba 2.Eş-çocuk 3.1+2-4 4.Kardeş

5.Akraba 6.Arkadaş7.Partner 8.Genişaiile 9.Yalnız başına

14. Sosyal destekler: 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz

15. Kardeş sayısı: (yoksa 0 yazılmalı)

Yaşayanlar Öz K__ E__Toplam__ Üvey K__ E__Toplam__

Ölmüşolanlar Öz K__ E__Toplam__ Üvey K__ E__Toplam__

16. Akrabalarda psikiyatrik hastalık: 1.Var__ 2.Yok__

16.Soru "1.Var" olarak kodlandığında 17. soru yanıtlanmalıdır.

17.Aşağıda kodlanmış(kesinleşmişolan) hastalıklarıakrabalardaki varlık durumlarına göre işaretleyiniz.

1.BPBoz 2.UPBoz 3.Siklotimi 4.Distimi 5.Şizofreni 6.Panik boz 7.Alkol kötüye

kullanımı8.Alkol bağımlılığı9.Madde kötüye kullanımı10.Madde bağımlılığı
11.İntihar(girişimi) 12.İntihar(tamamlanmış) 13.OKB 14.Yeme boz. 15.Sosyal fobi
16.Özgül fobi 17.Diğer(.....)

1.derece akrabalar: Anne,Baba.....,Erkek
kardeş.....,Kız kardeş.....Oğlu.....Kızı.....,

2.derece akrabalar:

(.....:.....,.....)(.....:.....,.....)(.....:.....,.....)(.....:.....,.....,.....)

18. Ailede tıbbi hastalık (1 ise açıklayınız):__ 1.Var(.....) 2.Yok

19.GeçmişDiğer Psikiyatrik Öykü(SCID): 1. Yetersiz bilgi 2.Yok 3.Eşikaltı4.Var

Panik Boz__ Sosyal Fobi__Özgül Fobi__OKB__Yeme Boz.__Psikoz(duygudurum
episod

dışında görülen)__Hipokondriasis__Kişilik boz__PTSD__Alkol kötüye
kullanımı__Alkol

bağımlılığı__Madde kötüye kullanımı__ Madde bağımlılığı__ Diğer
(.....)

20. Bunların herhangi biri nedeniyle ilk tedavi yaşı:

21. Duygudurum bozukluğu başlangıç yaşı:_____

22. İki uçlu bozukluk tanısıalana dek geçen süre:___gün/hafta/ay/yıl (kullandığınız
birimi
seçiniz)

23. İki uçlu bozukluk tanısıyla ilk tedavi alma yaşı:_____

24. Kötüye kullanım/Travma: 1.Var 2.Yok 3. Bilinmiyor (Var ise şiddet/tarih ve biçim
belirtin)

a.Cinsel b.Fiziksel c.Duygusal d.İntihar e.Yasal f.Diğer

Türü.....

Şiddet.....

Tarih.....

25. Çocukluk Öyküsü (DSM ölçütlerini kullanınız ve kodlayınız)

1.Yetersiz bilgi 2.Yok 3.Eşikaltı4.Var

a.Hastalık __ADHD __Öğreme güçlüğü __Enüresis __Ayrılık Anksiyetesi

__Dürtü denetim boz __Diğer

b.İşlevsellik(1.Zayıf 2.Orta 3.İyi 4.Çok iyi): __Akademik(İlköğretim) __Sosyal

26.Doğum 1.Normal 2.Müdahaleli 3.Sezaryen 4.Bilinmiyor

27.Doğumda 1.Normal 2.Morarma 3.Sarılık 4.Bilinmiyor

28.Febril konvülsiyon 1.Var 2.Yok 3.Bilinmiyor

29.Büyük hastalık, ameliyat: 1.Var 2.Yok 3.Bilinmiyor

Varsa: Açıklama Tarih

Açıklama Tarih

Açıklama Tarih

Açıklama Tarih

Açıklama Tarih

30.Sikluslar gün..... 1.Düzenli 2.Düzensiz 3.Menapozda (yaşı:___)

Menarşyaşı___

Hastalık dönemleriyle ilişkisi 1.Var 2.Yok 3.Bilinmiyor

Premenstrüel Sendrom 1.Var 2.Yok 3.Bilinmiyor

Şu anki doğum kontrol yöntemi 1.OK 2.Mekanik 3.Takvim 4.Yok

Gebelik sayısı: Düşük: Kürtaj:

31-38 arasındaki hastalıkları1.Var 2.Yok olarak işaretleyiniz

31.MSS: Kafa travması__

Bilinç yitimi __ Varsa yaşı__Süresi__Sn __Dk __Saat __Gün

Epilepsi__ (Varsa nöbet türü:)

Tedavi:

SVO__ Migren__ MS__ Diğer __ Tedavi:

32.Endokrin: DM__ Hipotiroidi__ Hipertiroidi__ Diğer__ Tedavi:

33.Kardiyovasküler/solunum sistemi:Hipertansiyon__Kardiyak__Astım__Diğer__

Tedavi:

34.Gastrointestinal: Hepatit__ P.ulcus__ Diğer Tedavi:

35.Ürogenital__(varsa açıklayınız.....) Tedavi:

36. Cilt: Psöriasis__ Alerji__(Türü:.....) Diğer__ Tedavi__

37. Eklemler: RA__ Osteoartroz__Diğer__ Tedavi:

38. Diğer: ____ (Varsa türü.....) Tedavi:

DUYGUDURUM BOZUKLUĞU KLİNİK GİDİŞÖZELLİKLERİ İLK EPİZOD

39. Başlangıç yılı:

40. Başlangıç yaşı:

41. İlk hastalık dönemi (epizod): 1. Mani 2. Karma epizod 3.Hipomani 4.Depresyon

5.Distimi ile başlamış6.Siklotimi 7.Ayırt edilemedi

(açıklayın.....)

42.Ortaya çıkışta yaşam olayı: (Bkz ek1):1.Var(.....) 2.Yok 3.Yetersiz

bilgi

43.Şiddeti (Bkz ek2): 1.Hafif 2.Orta 3.Şiddetli psikotik özellik yok 4.Şiddetli psikotik

özellik var

44.Postpartum özellik (Bkz ek3): 1.Var 2. Yok 3.Yetersiz Bilgi

45-47.Sorular epizodun depresyon olmamasıdurumunda “2 YOK” olarak kodlanmalıdır.

45.Katatonik özellik (Bkz.ek3): 1.Var2.Yok 3.Yetersiz bilgi

46.Melankolik özellik (Bkz.ek3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz bilgi

47.Atipik Dep belirtisi (Bkz.ek3) 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz bilgi

48.Psikotik özellik 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz bilgi

49.Düzelme: 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz bilgi/belirlenemedi

50.Düzelme varsa neyle? (49.soru1.Var olarak kodlandığında bu soru yanıtlanmalıdır.)

1.Kendiliğinden

2.DDD ile (.....)

3.AP’le (.....)

4.AD’la (.....)

5.EKT

6.Kombinasyon (.....+.....+.....)

7.Diğer (.....)

8.İyileşme yok

51. İntihar girişimi: 1.Var 2.Yok

52.Varıa bıçıımı: 1.İlaç 2.Ası3.Atlama 4.Ateşli silah 5.Diğer

53.Hastaneye yatış: 1.Var (Süresi.....gün) 2.Yok

KORUYUCU SAĞALTIM BAşLAMADAN ÖNCEİDÖNEM

(*Oran: %_ görülen yere belirtilen özelliği taşıyan epizod sayısının toplam epizod sayısına

oranıyüzde olarak yazılmalı)

54.Bilgi: 1.Var 2.Yok (2 ise bundan sonraki sorularıboşbırakınız)

55.Epizod sayısı: Mani.....Karma....Hipomani.....Depresyon.....

56.Toplam epizod sayısı.....

57.Toplam hastaneye yatış:(yoksa 0 yazılmalıdır)

58.Epizod şiddei ort. 1.Hafif 2.Orta 3.şiddetli 4.Belirlenemedi

59.Hastalık başlangıç yaşı__

60.İlk tedavi yaşı:.....Tedavi:

61-74 arasısorularıkoruyucu sağaltımdan önce en az 2 epizod varsa doldurunuz

61.Alışılagementişbaşlanıç: 1.Hızı2.Yavaş

62.Alışılagementişbitiş: 1.Hızlı2.Yavaş

63.Ortalama epizod süresi gün (Tek epizod varsa onun süresi buraya yazılmalıdır)

64.Postpartum özellik (Bkz.ek3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

Oran %__

65.Mevsimsel özellik (Bkz.ek3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

Oran %__

66-68 arasısorular depresif epizod olmamasıdurumunda “2 YOK” olarak kodlanmalıdır.

66.Katatonik özellik (Bkz.ek3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersi Bilgi

Oran %__

67.Melankolik özellik(Bkz.ek3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

Oran %__

68.Atipik Depresyon belirtisi(Bkz.ek3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

Oran %__

69.Psikotik özellik 1.DDla uyumlu 2.DDla uyumsuz 3.1+1 4.Yetersiz Bilgi

5.Yok Oran %__

70.Epizodta yaşam olayı: 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

Oran %__

71. Epizod örüntüsü: 1.DÖM 2.DMÖ 3.MÖD 4.MDÖ

5.MDMDMD 6.UP-M 7.UP-D 8.Tutarsız 9.Belirlenemedi

72.Epizodlar arasıtam düzelme: 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

73.Kronik gidiş(epizod>2 yıl): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

74.Sıklık(yılda).....epizod (ardışık epizodlar zıt kutuptan olmalıya da 8 haftalık ötimi ile

birbirinden ayrılmalı)

75.Hızlıdöngülülük: 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

76.AD ile M/m kayma 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

77. Varsa AD...../...../.....

78.İntihar girişimi: 1.Var (sayısı...); 2.Yok

79.İntihar varsa biçimi: __1.İlaç 2.Ası3.Atlama 4.Ateşli silah 5.Diğer

80. Ortalama İGD (Bkz.ek4) puanı.....(saptanamazsa 101 olarak kodlayınız)

KORUYUCU SAĞALTIM SONRASI

(“Koruyucu sağaltım” tanımiçin kılavuzun ilgili başlığına bakınız)

(*Oran: %_ görülen yere belirtilen özelliğı taşıyan epizod sayısının toplam epizod sayısına

oranıüzde olarak yazılmalı)

81.Bilgi: 1.Var 2.Yok (2 ise devam etmeyiniz)

82.Koruyucu sağaltım evresi: __ Başlanma Tarihi:

83.Aldığısağaltım:

(İlaç adlarıjenerik olarak yazılmalı; psikoterapi ve EKT de burada belirtilmelidir.)

84.Koruyucu sağaltım kesintiye uğramışımı? 1.Evet 2.Hayır 3.Yetersiz ilgi

Evet ise süresi:.....gün Sonuç:.....

85.Sağaltıma uyum: 1.İyi 2.Bozuk

86.İlaç dozu yeterli mi? 1.Evet 2.Hayır 3. Yetersiz Bilgi

87.İlaç serum düzeyleri yeterli mi? 1.Evet 2.Hayır 3.Yetersiz Bilgi 4.Bakılamayan ilaç

88.Koruma altında epizod sayısı: Mani..... Karma..... Hipomani..... Depresyon.....

89.Toplam epizod sayısı:__(yoksa 0 giriniz)

90.Toplam hastaneye yatış sayısı:(yoksa 9 giriniz)

91.Epizod şiddeti ortalama (DSM-IV) 1.Hafif 2.Orta 3. Şiddetli 4.Belirlenemedi

92-103 arası sorular koruyucu sağaltım evresinde 2 ve üzerinde epizod varsa doldurunuz.

92.Alişil gelmiş başlangıç: 1.Hızlı 2.Yavaş

93.Alişil gelmiş bitiş: 1.Hızlı 2.Yavaş

94.Ortalama epizod süresi.....gün

95.Postpartum özellik (Bkz.ek3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

Oran %

96.Mevsimsel özellik (Bkz.ek3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

Oran %

97-99. arası sorular depresif epizod olmaması durumunda “2 YOK” olarak kodlanmalıdır.

97.Katatonik özellik (Bkz.ek3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

Oran %

98.Melankolik özellik (Bkz.ek3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

Oran %

99.Atipik Depresyon belirtisi (Bkz.ek3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

Oran %

100.Psikoz 1.DDla uyumlu 2.DDla uyumsuz 3.1+2 4.Belirlenemedi 5.Yok

Oran %

101.Epizodla çıkan yaşam olayı: 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

Oran %

102.Epizod örüntüsü: 1.DÖM 2.DMÖ 3.MÖD 4.MDÖ 5.MDMDMD 6.UP-M

7.UP-D 8.Tutarsız 9.?

103.Epizodlar arası tam düzleşme: 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

104.Kronik gidiş (epizod > 2 yıl): 1.Var 2.Yok 3. Yetersiz Bilgi

105.Sıklık (yılda).....epizod (ardışık epizodlar zıt kutuplar ya da 8 haftalık ötimi ile

birbirinden ayrılmalı)

106.Hızlıdöngülülük: 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

107.AD ile M/m kayma: 1.Var 2.Yok 3. Yetersiz Bilgi

108. Varsa AD / /.....

109.İntihar girişimi: 1.Var (sayısı:.....) 2. Yok

Oranı%

110. İntihar varsa biçimi: 1.İlaç 2.Ası3.Atlama 4.Ateşli silah 5.Diğer

111.Ort. İGD (Bkz.ek4)skoru:(saptanamazsa 101 olarak kodlayınız)



8.KAYNAKÇA

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression: Oxford University Press; 2007.
2. Georgotas A. Concepts of Depression and Mania in Depression and Mania, Georgotas A. Cancro R, eds New York: Elsevier Publishing. 1986:3-19.
3. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. Trends in neurosciences. 2003;26(3):137-46.
4. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. Journal of affective disorders. 2003;73(1):123-31.
5. BAKANLIĞI S, OSMAN BPDM, HASTALIKLARI RSVS, HASTANESİ EVA. İKİ UÇLU BOZUKLUKTA LİPİD DÖNGÜSELLİĞİ.
6. MO Ö. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 10. Basım Ankara, Nobel Yayınevi. 2004.
7. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
8. Rihmer Z, Angst J. Mood Disorders: epidemiology: In Aydın H, Bozkurt A (Translation editors). Kaplan & Sadocks Comprehensive Textbook of Psychiatry Eighth Ed Ankara: Gunes Kitabevi. 2007:1575-82.
9. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, Fearon P, Jones PB, van Os J, 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):257-62.
10. Benjamin J, Virginia A. Kaplan & Sadock's Synopsis of psychiatry. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, ISBN; 2007.
11. Hirschfeld RM, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. The Journal of clinical psychiatry. 1999;64(2):161-74.

12. Smoller JW, Finn CT, editors. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics; 2003: Wiley Online Library.
13. CRADDOCK N, JONES I. Molecular genetics of bipolar disorder. The British Journal of Psychiatry. 2001;178(41):s128-s33.
14. Thomson P, Wray N, Millar J, Evans K, Le Hellard S, Condie A, et al. Association between the TRAX/DISC locus and both bipolar disorder and schizophrenia in the Scottish population. Molecular psychiatry. 2005;10(7):657-68.
15. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté A, Weizman A, Reznik I, et al. COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2004;128(1):61-4.
16. Işık E, Işık U, Işık Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Ankara, Sigma. 2013.
17. Yatham LN, Maj M. Bipolar disorder: clinical and neurobiological foundations: John Wiley & Sons; 2011.
18. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. Psychiatric Clinics of North America. 2005;28(2):443-67.
19. Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2013;37(3):418-35.
20. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitapları; 2011.
21. Murri MB, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2016;63:327-42.
22. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. Psychiatric Clinics of North America. 2005;28(2):469-80.
23. SARGIN D. Kök Hücre Plastisitesi.

24. Zarate CA, Singh J, Manji HK. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2006;59(11):1006-20.
25. Hitri A, Hurd YL, Wyatt RJ, Deutsch SI. Molecular, functional and biochemical characteristics of the dopamine transporter: regional differences and clinical relevance. *Clinical neuropharmacology*. 1994;17(1):1-22.
26. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The biochemical basis of neuropharmacology: Oxford University Press, USA; 2003.
27. Hoehn-Saric R. Neurotransmitters in anxiety. *Archives of General Psychiatry*. 1982;39(6):735-42.
28. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*. 2004;47:24-32.
29. Çevirenler HJ, Atasoy Z, Atasoy P. -Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health. 1995;2(3):175-8.
30. Coccaro E, Siever L. Neurobiology. Textbook of personality disorders. 2005:155-69.
31. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *Journal of affective disorders*. 2005;85(1):3-16.
32. Savitz JB, Ramesar RS. Personality: is it a viable endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder? *Bipolar disorders*. 2006;8(4):322-37.
33. Henry C, Lacoste J, Bellivier F, Verdoux H, Bourgeois ML, Leboyer M. Temperament in bipolar illness: impact on prognosis. *Journal of affective disorders*. 1999;56(2):103-8.
34. O'Connell RA, Mayo JA, Sciutto MS. PDQ-R personality disorders in bipolar patients. *Journal of affective disorders*. 1991;23(4):217-21.

35. Brieger P, Roettig S, Ehrt U, Wenzel A, Blöink R, Marneros A. TEMPS-a scale in 'mixed' and 'pure' manic episodes: new data and methodological considerations on the relevance of joint anxious-depressive temperament traits. *Journal of affective disorders*. 2003;73(1):99-104.
36. George EL, Miklowitz DJ, Richards JA, Simoneau TL, Taylor DO. The comorbidity of bipolar disorder and axis II personality disorders: prevalence and clinical correlates. *Bipolar disorders*. 2003;5(2):115-22.
37. Dunayevich E, Sax KW, Keck PE, McElroy SL, Sorter MT, Strakowski SM. Twelve-month outcome in bipolar patients with and without personality disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000;61(2):134-9.
38. Dunayevich E, Strakowski SM, Sax KW, Sorter MT, Keck PE, McElroy SL, et al. Personality disorders in first- and multiple-episode mania. *Psychiatry research*. 1996;64(1):69-75.
39. HARİRİ AG, ÖZER GU. Bipolar Duygulanım Bozukluklarında Hızlı Döngülü Kavramı.
40. Bloom FE, David J, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress* 1995: American College of Neuropsychopharmacology.
41. Post R, Weiss S. Sensitization, kindling, and anticonvulsants in mania. *The Journal of clinical psychiatry*. 1989;50:23-30; discussion 45-7.
42. Post RM, Weiss SR, Leverich GS, Smith M, Zhang L-X. Sensitization and kindling-like phenomena in bipolar disorder: implications for psychopharmacology. *Clinical Neuroscience Research*. 2001;1(1):69-81.
43. DURLU K, CİMİLLİ C. Erken Yaşam Stresörlerinin Nörobiyolojik Sonuçları. 2003.
44. Birliği AP. Mental bozuklukların tanılma ve sayımsal el kitabı. Dördüncü Baskı (DSM-IV)(Çev ed: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 1995.
45. Reiser R, Thompson L. *Bipolar disorder: Advances in psychotherapy—evidence-based practice*. Hogrefe, Washington. 2005.
46. Jairam R, Srinath S, Girimaji SC, Seshadri SP. A prospective 4–5 year follow-up of juvenile onset bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2004;6(5):386-94.

47. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological psychiatry*. 2004;55(9):875-81.
48. Ernst CL, Goldberg JF. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2004;82(1):21-7.
49. Health NCCfM, editor *Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care* 2006: British Psychological Society.
50. Sadock B, Sadock V. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 8. baskı. Türkçe çeviri, Ankara, Öncü Basımevi. 2007.
51. Sadock B. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Kitapevi. 2005:174-210.
52. Arnold LM, McElroy SL, Keck PE. The role of gender in mixed mania. *Comprehensive psychiatry*. 2000;41(2):83-7.
53. Azorin JM, Akiskal H, Hantouche E. The mood-instability hypothesis in the origin of mood-congruent versus mood-incongruent psychotic distinction in mania: validation in a French National Study of 1090 patients. *Journal of affective disorders*. 2006;96(3):215-23.
54. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
55. Katz MM, Robins E, Croughan J, Secunda S, Swann A. Behavioural measurement and drug response characteristics of unipolar and bipolar depression. *Psychological Medicine*. 1982;12(01):25-36.
56. Thase ME, Frank E, Mallinger AG, Hamer T, Kupfer D. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: III. Efficacy of monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992.

57. Brockington IF, Altman E, Hillier V, Meltzer H, Nand S. The clinical picture of bipolar affective disorder in its depressed phase: A report from London and Chicago. *The British Journal of Psychiatry*. 1982.
58. Kupfer DJ, Himmelhoch J, Swartzburg M, Anderson C, Byck R, Detre T. Hypersomnia in manic-depressive disease: A preliminary report. *Diseases of the Nervous System*. 1972.
59. Manning JS, Ahmed S, McGuire HC, Hay DP. Mood disorders in family practice: beyond unipolarity to bipolarity. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*. 2002;4(4):142.
60. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2005;84(2):117-25.
61. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):225-31.
62. FREEMAN MP, KECK JR PE, McELROY SL. Postpartum depression with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(4):652-.
63. Kaplan HI, Sadock B. Klinik psikiyatri. Abay E, çeviren I Baskı stanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2004:555-63.
64. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2000;48(6):445-57.
65. McElroy SL, Freeman MP, Akiskal HS. The mixed bipolar disorders. *Bipolar disorders: Springer*; 2000. p. 63-87.
66. Mitchell PB. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62(3):212-6.
67. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar disorders*. 2004;6(6):530-9.
68. Mackin P, Young A. Bipolar disorders. *Core Psychiatry*. Edinburgh. Elsevier Saunders; 2005.

69. Chun BJ, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar disorders*. 2004;6(1):32-42.
70. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):217-24.
71. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2003;6(2):127-37.
72. Işık E. İki uçlu bozuklukta psikofarmakolojik tedavinin gerekçeleri, genel tedavi ilkeleri ve uygulama biçimleri. *Journal of Mood Disorders*. 2013;3(1):S23-S5.
73. First MB. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM IV-4th edition* APA. 1994:1994.
74. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *American Journal of Psychiatry*. 1996;153(2):163-73.
75. Karamustafalıoğlu N, Tomruk NB, Alpay N. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2004;5(1):28-36.
76. Akiskal HS. Mood disorders: clinical features. Sadock BJ, Sadock VA (ed). 2005:702-9.
77. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *Journal of affective disorders*. 2001;67(1):241-55.
78. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2013;15(2):115-37.
79. Özer S, Uluşahin A, Batur S, Kabakçı E, Saka MC. Outcome measures of interepisode bipolar patients in a Turkish sample. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2002;37(1):31-7.

80. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, . A RM, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers. *American journal of psychiatry*. 2006;163(9):1561-8.
81. Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. CO-OCCURRENCE OF ANXIETY AND BIPOLAR DISORDERS: CLINICAL AND THERAPEUTIC OVERVIEW. *Depression and anxiety*. 2014;31(3):196-206.
82. Amerio A, Odone A, Liapis C, Ghaemi SN. Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive–compulsive disorder: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014;129(5):343-58.
83. Di Florio A, Craddock N, Van den Bree M. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. *European Psychiatry*. 2014;29(3):117-24.
84. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA psychiatry*. 2013;70(9):931-9.
85. Valtonen HM, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Isometsä E. Suicidal behaviour during different phases of bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2007;97(1):101-7.
86. Holma KM, Haukka J, Suominen K, Valtonen HM, Mantere O, Melartin TK, et al. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar disorders*. 2014;16(6):652-61.
87. Cusin C, Serretti A, Lattuada E, Mandelli L, Smeraldi E. Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. *Psychiatry research*. 2000;97(2):217-27.
88. Kim EY, Miklowitz DJ. Expressed emotion as a predictor of outcome among bipolar patients undergoing family therapy. *Journal of Affective Disorders*. 2004;82(3):343-52.
89. Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, Suppes T, McElroy SL, Frye MA, et al. Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the

Stanley Foundation Bipolar Network. American Journal of Psychiatry. 2004;161(8):1447-54.

90. Yayıncılık Ç, Makaleler Y, Boyu İÜDBY, Çizelgesi İ. Dr. Ayşegül ÖZERDEM, Dr. Sefa ÖZKIZILTAN, Dr. Köksal ALPTEKİN, Dr. Tunç ALKIN, Dr. Zeliha TUNCA.

91. Kasper S. Issues in the treatment of bipolar disorder. European neuropsychopharmacology. 2003;13:37-42.

92. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. The British Journal of Psychiatry. 2009;194(1):4-9.

93. Young A, Carlsson A, Olausson B, Paulsson B, Brecher M. A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine and lithium in adults with bipolar depression (EmboldenI). Bipolar Disord. 2008;10(Suppl 1):451.

94. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. Archives of General Psychiatry. 2000;57(9):841-9.

95. Bech P. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2001;4(4):337-45.

96. Lecrubier Y, Bech P. The Ham D 6 is more homogenous and as sensitive as the Ham D 17. European psychiatry. 2007;22(4):252-5.

97. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Archives of general psychiatry. 2003;60(11):1079-88.

98. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. American Journal of Psychiatry. 2006;163(2):247-56.

99. Suppes T, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Lazarus A. Maintenance Treatment In Bipolar I Disorder With Quetiapine Concomitant With Lithium Or Divalproex. *Bipolar Disorders*. 2008;10:40.
100. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M, et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *Journal of affective disorders*. 2008;109(3):251-63.
101. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *Journal of affective disorders*. 2008;107(1):145-54.
102. Keck Jr PE, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(10):1480-91.
103. Keck Jr PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(4):626-37.
104. Nguyen LN, Guthrie SK. Risperidone treatment of bipolar mania. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(4):674-82.
105. Vieta E, Gasto C, Colom F, Reinares M, Martínez-Arán A, Benabarre A, et al. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *Journal of affective disorders*. 2001;67(1):213-9.
106. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar disorders*. 2013;15(1):1-44.
107. Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H, Vieta E, Young A, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines

for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2016:pyw100.

108. ÇAKIR S, ÖZERDEM A. İki Uçlu Bozuklukta Psikoterapök ve Psikososyal Sağalmlar: Sistemak Bir Gözden Geçirme.

109. BOZKURT A, KARLIDERE T. TREATMENT PRINCIPLES OF BIPOLAR DISORDER. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Psychiatry. 2006;2(29):30.

110. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of Psychiatry. 2004;161(2):217-22.

111. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. Bmj. 2013;346:f3646.

112. Rozen R, editor Methylenetetrahydrofolate reductase in vascular disease, neural tube defects and colon cancer. Proceedings of the 4th Workshop on Methionine Metabolism Madrid, Spain: Consejo Superior de Investigaciones Cientificas Publishers; 1998.

113. Nekrassova O, Lawrence NS, Compton RG. Analytical determination of homocysteine: a review. Talanta. 2003;60(6):1085-95.

114. Dalal S, Parkin SM, Homer-Vanniasinkam S, Nicolaou A. Effect of homocysteine on cytokine production by human endothelial cells and monocytes. Annals of clinical biochemistry. 2003;40(5):534-41.

115. Shi Q, Savage JE, Hufeisen SJ, Rauser L, Grajkowska E, Ernsberger P, et al. L-homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2003;305(1):131-42.

116. Stipanuk MH. Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. Annu Rev Nutr. 2004;24:539-77.

117. Temel İ, Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 2002;9(2).

118. Retsum H, Ueland P, Nygard O, Vollset S. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med.* 1998;49:31-62.
119. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clinical chemistry.* 1998;44(8):1833-43.
120. Djuric D, Jakovljevic V, Rasic-Markovic A, Djuric A, Stanojlovic O. Homocysteine, folic acid and coronary artery disease: possible impact on prognosis and therapy. *INDIAN JOURNAL OF CHEST DISEASES AND ALLIED SCIENCES.* 2008;50(1):39.
121. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *The Lancet.* 1999;354(9176):407-13.
122. Apeland T, Mansoor M, Strandjord R, Kristensen O. Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs. *Acta neurologica scandinavica.* 2000;101(4):217-23.
123. Andersson A, Hultberg B, Lindgren A. Redox status of plasma homocysteine and other plasma thiols in stroke patients. *Atherosclerosis.* 2000;151(2):535-9.
124. Bhandari U, Ansari MN, Islam F, Tripathi C. The effect of aqueous extract of *Embelia ribes* Burm on serum homocysteine, lipids and oxidative enzymes in methionine induced hyperhomocysteinemia. *Indian journal of pharmacology.* 2008;40(4):152.
125. Sachdev PS. Homocysteine and brain atrophy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2005;29(7):1152-61.
126. Troen AM. The central nervous system in animal models of hyperhomocysteinemia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2005;29(7):1140-51.
127. Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *Journal of the neurological sciences.* 2004;226(1):25-9.
128. Bisschops RH, van der Graaf Y, Willem PTM, van der Grond J, Group SS. Elevated levels of plasma homocysteine are associated with neurotoxicity. *Atherosclerosis.* 2004;174(1):87-92.

129. Rosenquist T, Schneider A, Monaghan D. N-methyl-D-aspartate receptor agonists modulate homocysteine-induced developmental abnormalities. *The FASEB journal*. 1999;13(12):1523-31.
130. Medina MÁ, Urdiales JL, Amores-Sánchez MI. Roles of homocysteine in cell metabolism. *European Journal of Biochemistry*. 2001;268(14):3871-82.
131. Zieminska E, Matyja E, Kozłowska H, Stafiej A, Lazarewicz JW. Excitotoxic neuronal injury in acute homocysteine neurotoxicity: role of calcium and mitochondrial alterations. *Neurochemistry international*. 2006;48(6):491-7.
132. Lipton SA, Kim W-K, Choi Y-B, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(11):5923-8.
133. Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, Frydecka D, Misiak B. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders—focus on cognition. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2014;8:343.
134. Appel LJ, Miller ER, Jee SH, Stolzenberg-Solomon R, Lin P-H, Erlinger T, et al. Effect of dietary patterns on serum homocysteine. *Circulation*. 2000;102(8):852-7.
135. Xiao Y, Zhang Y, Wang M, Li X, Xia M, Ling W. Dietary protein and plasma total homocysteine, cysteine concentrations in coronary angiographic subjects. *Nutrition journal*. 2013;12(1):144.
136. Konstantinova SV, Vollset SE, Berstad P, Ueland PM, Drevon CA, Refsum H, et al. Dietary predictors of plasma total homocysteine in the Hordaland Homocysteine Study. *British journal of nutrition*. 2007;98(01):201-10.
137. Bönsch D, Hothorn T, Krieglstein C, Koch M, Nehmer C, Lenz B, et al. Daily variations of homocysteine concentration may influence methylation of DNA in normal healthy individuals. *Chronobiology international*. 2007;24(2):315-26.
138. Lavie L, Lavie P. Daily rhythms in plasma levels of homocysteine. *Journal of circadian rhythms*. 2004;2(1):5.
139. Schalinske KL, Smazal AL. Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2012;3(6):755-62.

140. Osher Y, Bersudsky Y, Silver H, Sela B-A, Belmaker R. Neuropsychological correlates of homocysteine levels in euthymic bipolar patients. *Journal of affective disorders*. 2008;105(1):229-33.
141. Permoda-Osip A, Kisielewski J, Dorszewska J, Rybakowski J. Homocysteine and cognitive functions in bipolar depression. *Psychiatr Pol*. 2014;48(6):1117-26.
142. Christina B, Teodoro B. Homocysteine, Related Vitamins and Neuropsychiatric Disorders. Springer Verlag; 2003.
143. Opolska A, Karakuła H, Kowal A, Szymona K, Polz-Dacewicz M. Comparison of serum homocysteine levels between patients with depression and control group members-preliminary report. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2006;1(15):523-7.
144. Ezzaher A, Mouhamed DH, Mechri A, Omezzine A, Neffati F, Douki W, et al. Hyperhomocysteinemia in Tunisian bipolar I patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2011;65(7):664-71.
145. Hasanah C, Khan U, Musalmah M, Razali S. Reduced red-cell folate in mania. *Journal of affective disorders*. 1997;46(2):95-9.
146. BAYSAL GÖD, GÖKMEN Z, AKBAS H, CINEMRE B, METIN Ö, KARAMAN T. Association of serum homocysteine and methionine levels with cognition and functioning in bipolar disorder. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2013;24(1):7.
147. Davis J, Maes M, Andreazza A, McGrath J, Tye SJ, Berk M. Towards a classification of biomarkers of neuropsychiatric disease: from encompass to compass. *Molecular psychiatry*. 2015;20(2):152-3.
148. Osher Y, Sela BA, Levine J, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in euthymic bipolar disorder patients showing functional deterioration. *Bipolar disorders*. 2004;6(1):82-6.
149. Ghanizadeh A, Berk M. Molecular hydrogen: an overview of its neurobiological effects and therapeutic potential for bipolar disorder and schizophrenia. *Medical gas research*. 2013;3(1):11.

150. de Sousa RT, Zarate CA, Zanetti MV, Costa AC, Talib LL, Gattaz WF, et al. Oxidative stress in early stage bipolar disorder and the association with response to lithium. *Journal of psychiatric research*. 2014;50:36-41.
151. Kruman I, Culmsee C, Chan S, Mattson M. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons: Mechanism of increased risk for Alzheimer's disease? *Neurobiology of Aging*. 2000;21:42.
152. de Sousa RT, Machado-Vieira R, Zarate Jr CA, Manji HK. Targeting mitochondrially mediated plasticity to develop improved therapeutics for bipolar disorder. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2014;18(10):1131-47.
153. Lee E-SY, Chen H, Soliman KF, Charlton CG. Effects of homocysteine on the dopaminergic system and behavior in rodents. *Neurotoxicology*. 2005;26(3):361-71.
154. Greene JG. Gene expression profiles of brain dopamine neurons and relevance to neuropsychiatric disease. *The Journal of physiology*. 2006;575(2):411-6.
155. Mill J, Tang T, Kaminsky Z, Khare T, Yazdanpanah S, Bouchard L, et al. Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;82(3):696-711.
156. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. 1999;284(5423):2177-81.
157. Selvi Y, Beşiroğlu L, Aydın A. Psikiyatride Guncel Yaklasimler-Current Approaches in Psychiatry. 2011; 3 (3): 368-386.
158. Vitale JA, Roveda E, Montaruli A, Galasso L, Weydahl A, Caumo A, et al. Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: Differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiology international*. 2015;32(3):405-15.
159. Díaz-Morales JF, Escribano C, Jankowski KS. Chronotype and time-of-day effects on mood during school day. *Chronobiology international*. 2015;32(1):37-42.
160. Giannotti F, Cortesi F, Sebastiani T, Ottaviano S. Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence. *Journal of sleep research*. 2002;11(3):191-9.

161. Gau SS-F, Shang C-Y, Merikangas KR, Chiu Y-N, Soong W-T, Cheng AT-A. Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. *Journal of biological rhythms*. 2007;22(3):268-74.
162. Schneider MLDM, Vasconcellos DC, Dantas G, Levandovski R, Caumo W, Allebrandt KV, et al. Morningness–eveningness, use of stimulants, and minor psychiatric disorders among undergraduate students. *International Journal of Psychology*. 2011;46(1):18-23.
163. Concepcion T, Barbosa C, Vélez JC, Pepper M, Andrade A, Gelaye B, et al. Daytime sleepiness, poor sleep quality, eveningness chronotype, and common mental disorders among Chilean college students. *Journal of American College Health*. 2014;62(7):441-8.
164. Chelminski I, Ferraro FR, Petros TV, Plaud JJ. An analysis of the “eveningness–morningness” dimension in “depressive” college students. *Journal of affective disorders*. 1999;52(1):19-29.
165. Arora T, Taheri S. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *International Journal of Obesity*. 2015;39(1):39-44.
166. Caci H, Bouchez J, Baylé FJ. Inattentive symptoms of ADHD are related to evening orientation. *Journal of Attention Disorders*. 2009;13(1):36-41.
167. Adan A. Chronotype and personality factors in the daily consumption of alcohol and psychostimulants. *Addiction*. 1994;89(4):455-62.
168. Kasof J. Eveningness and bulimic behavior. *Personality and Individual Differences*. 2001;31(3):361-9.
169. Richardson GS. The human circadian system in normal and disordered sleep. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004;66:3-9; quiz 42-3.
170. Drennan MD, Klauber MR, Kripke DF, Goyette LM. The effects of depression and age on the Horne-Ostberg morningness-eveningness score. *Journal of affective disorders*. 1991;23(2):93-8.

171. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, Dayal M, Thase ME, Kupfer DJ, et al. Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiology international*. 2005;22(3):571-84.
172. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(19):7414-9.
173. 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. *Chronobiology international*. 2010;27(9-10):1813-28.
174. Hofstetter JR, Mayeda AR, Happel CG, Lysaker PH. Sleep and daily activity preferences in schizophrenia: associations with neurocognition and symptoms. *The Journal of nervous and mental disease*. 2003;191(6):408-10.
175. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiology international*. 2012;29(9):1153-75.
176. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *American journal of psychiatry*. 2008;165(7):820-9.
177. Sitaram N, Nurnberger Jr JI, Gershon ES, Gillin JC. Cholinergic regulation of mood and REM sleep: Potential model and marker of vulnerability to affective disorder. *The American journal of psychiatry*. 1982.
178. Melo MC, Abreu RL, Neto VBL, de Bruin PF, de Bruin VM. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2016.
179. Bechtel W. Circadian rhythms and mood disorders: are the phenomena and mechanisms causally related? *Frontiers in psychiatry*. 2015;6.
180. Malhi G, Kuiper S. Chronobiology of mood disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013;128(s444):2-15.

181. Müller MJ, Kundermann B, Cabanel N. Eveningness and poor sleep quality independently contribute to self-reported depression severity in psychiatric inpatients with affective disorder. *Nordic journal of psychiatry*. 2016;70(5):329-34.
182. Bahk Y-C, Han E, Lee S-H. Biological rhythm differences and suicidal ideation in patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2014;168:294-7.
183. Chan J, Lam SP, Li SX, Yu M, Chan NY, Zhang J, et al. Eveningness and insomnia: independent risk factors of nonremission in major depressive disorder. *Sleep*. 2014;37(5):911-7.
184. Corruble E, Frank E, Gressier F, Courtet P, Bayle F, Llorca P-M, et al. Morningness–eveningness and treatment response in major depressive disorder. *Chronobiology international*. 2014;31(2):283-9.
185. Ashman SB, Monk TH, Kupfer DJ, Clark CH, Myers FS, Frank E, et al. Relationship between social rhythms and mood in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 1999;86(1):1-8.
186. Pinho M, Sehmbi M, Cudney L, Kauer-Sant'anna M, Magalhães P, Reinares M, et al. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015.
187. Krane-Gartiser K, Henriksen TEG, Morken G, Vaaler A, Fasmer OB. Actigraphic assessment of motor activity in acutely admitted inpatients with bipolar disorder. *PLoS One*. 2014;9(2):e89574.
188. Rosa AR, Comes M, Torrent C, Solè B, Reinares M, Pachiarotti I, et al. Biological rhythm disturbance in remitted bipolar patients. *International journal of bipolar disorders*. 2013;1(1):6.
189. Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC, Lorenzi C, Serretti A, Barbini B, et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144(5):631-5.

190. Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiology international*. 2016;33(4):351-73.
191. Ottoni GL, Antonioli E, Lara DR. Circadian preference is associated with emotional and affective temperaments. *Chronobiology international*. 2012;29(6):786-93.
192. Park CI, An SK, Kim HW, Koh MJ, Namkoong K, Kang JI, et al. Relationships between chronotypes and affective temperaments in healthy young adults. *Journal of affective disorders*. 2015;175:256-9.
193. Punduk Z, Gur H, Ercan I. A reliability study of the Turkish version of the morningness-eveningness questionnaire. *Turkish journal of psychiatry*. 2005;16(1):1-6.
194. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Turk Psikiyatri Derg*. 1996;7(2):107-15.
195. Akdemir A, Türkçapar M, Örsel S, Demirel N, Dag I, Özbay M. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry*. 2001;42(2):161-5.
196. Karadağ F, Oral T, Yalcin FA, Erten E. Reliability and validity of turkish translation of Young Mania Rating Scale. *Turk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*. 2002;13(2):107-14.
197. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Molecular psychiatry*. 2011;16(12):1234-46.
198. Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophrenia Bulletin*. 2007;33(4):886-92.
199. Soreca I, Frank E, Kupfer DJ. The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis? *Depression and anxiety*. 2009;26(1):73-82.

200. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(4):386-94.
201. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar disorders*. 2011;13(4):334-42.
202. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh J, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013;128(3):149-62.
203. Geoffroy P, Micoulaud FJ, Lopez R, Poirot I, Brion A, Royant-Parola S, et al. How to characterize and treat sleep complaints in bipolar disorders? *L'Encephale*. 2016.
204. Mondin TC, de Azevedo Cardoso T, de Mattos Souza LD, Jansen K, da Silva Magalhães PV, Kapczinski F, et al. Mood disorders and biological rhythms in young adults: A large population-based study. *Journal of Psychiatric Research*. 2017;84:98-104.
205. Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher MJ, Cowperthwait CM, Hay AC, Sachs GS, et al. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *Journal of Psychopharmacology*. 2012;26(8):1108-12.
206. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *Journal of affective disorders*. 2011;133(3):443-9.
207. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık. 2003:5-11.
208. Öztürk M, Çetin BI. DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE YOKSULLUK VE KADINLAR. *Journal of Yasar University*. 2009;4(16).
209. ÜSTÜNDAĞ MF, Kesebir S. İki uçlu bozuklukta içselleştirilmiş damgalanma: Klinik özellikler, yaşam kalitesi ve tedaviye uyum ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2013;24(4).

210. Kılıç F, Kuloğlu MM, Gürok MG, Mermi O, Atmaca M. Obsesif kompulsif bozukluğun eşlik ettiği ve etmediği iki uçlu bozukluk hastalarında mizaç ve dürtüsellik. *Journal of Mood Disorders*. 2014;4(3):103-9.
211. Yildirim AS, Celik M, Kabakci E, Ulusahin A. Psychopathology and personality patterns in the first-degree relatives of bipolar patients. *TURK PSIKIYATRI DERGISI*. 2005;16(4):229.
212. Altindag A, Yanik M, Nebioglu M. The comorbidity of anxiety disorders in bipolar I patients: prevalence and clinical correlates. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*. 2006;43(1):10.
213. Sournay D, Mussat I, Mendlewicz J. Genetics of BPD. *J Affect Disord*. 2000;18:278-86.
214. Craddock N, O'donovan M, Owen M. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *Journal of medical genetics*. 2005;42(3):193-204.
215. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2001;3(4):181-8.
216. Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, West SA. The effects of antecedent substance abuse on the development of first-episode psychotic mania. *Journal of psychiatric research*. 1996;30(1):59-68.
217. Merikangas K, Angst J, Eaton W, Canino G. Comorbidity and boundaries of affective disorders with anxiety disorders and substance misuse: results of an international task force. *The British Journal of Psychiatry*. 1996.
218. Lagerberg TV, Andreassen OA, Ringen PA, Berg AO, Larsson S, Agartz I, et al. Excessive substance use in bipolar disorder is associated with impaired functioning rather than clinical characteristics, a descriptive study. *BMC psychiatry*. 2010;10(1):9.
219. Agaku IT, King BA, Dube SR, Control CfD, Prevention. Current cigarette smoking among adults—United States, 2005–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(2):29-34.

220. Lê Cook B, Wayne GF, Kafali EN, Liu Z, Shu C, Flores M. Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *Jama*. 2014;311(2):172-82.
221. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Schroeder J, et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999–2011. *Psychiatric Services*. 2013;64(1):44-50.
222. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA psychiatry*. 2014;71(3):248-54.
223. Kreinin A, Novitski D, Rabinowitz D, Weizman A, Grinshpoon A. Association between tobacco smoking and bipolar affective disorder: clinical, epidemiological, cross-sectional, retrospective study in outpatients. *Comprehensive psychiatry*. 2012;53(3):269-74.
224. Thompson WK, Kupfer DJ, Fagiolini A, Scott JA, Frank E. Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(5):783-8.
225. Lee S, Chow CC, Wing YK, Shek CC. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *Journal of affective disorders*. 1992;26(3):173-8.
226. Deodhar S, Singh B, Pathak C, Sharan P, Kulhara P. Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients. *Biological trace element research*. 1999;67(2):151-63.
227. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1999;24(3):227.
228. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D, et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(12):1909-14.

229. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *The British Journal of Psychiatry*. 1999;175(4):336-9.
230. Bschor T. Lithium in the treatment of major depressive disorder. *Drugs*. 2014;74(8):855-62.
231. Kumar A, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G, Raguram R, Grover S, Aswath M. Prevalence of metabolic syndrome and its clinical correlates among patients with bipolar disorder. *Asian Journal of Psychiatry*. 2017;26:109-14.
232. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005;29(7):1103-12.
233. Abou-Saleh MT, Coppen A. Folic acid and the treatment of depression. *Journal of psychosomatic research*. 2006;61(3):285-7.
234. İlhan MN, Maral I, Kitapçı M, Aslan S, Çakır N, Bumin MA. Yaşlılarda depresif belirtiler ve bilişsel bozukluğu etkileyebilecek etkenler. *Klinik Psikiyatri*. 2006;9:177-84.
235. Kim EY, Miklowitz DJ, Biuckians A, Mullen K. Life stress and the course of early-onset bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2007;99(1):37-44.
236. Bebbington P, Wilkins S, Jones P, Foerster A, Murray R, Toone B, et al. Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *The British Journal of Psychiatry*. 1993;162(1):72-9.
237. Joffe RT, MacDonald C, Kutcher SP. Life events and mania: A case-controlled study. *Psychiatry Research*. 1989;30(2):213-6.
238. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson B, Sherrill JT, Siegel L, Patterson D, et al. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. *Archives of general psychiatry*. 1998;55(8):702-7.
239. Sadock B, Sadock V. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 8. baskı. Aydın H, Bozkurt A (çev ed) *Erken Başlangıçlı İki Uçlu (Bipolar) Bozukluk*. 2007:3274-9.
240. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Archives of General Psychiatry*. 1974;30(2):229-33.

241. Corvin A, O'mahony E, O'regan M, Comerford C, O'connell R, Craddock N, et al. Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179(1):35-8.
242. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yaşan A, Tomruk N, et al. Türkiye'de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2012;22(1):31-42.
243. Grigoriu-Serbanescu M, Martinez M, NoËthen MM, Grinberg M, Sima D, Propping P, et al. Different familial transmission patterns in bipolar I disorder with onset before and after age 25. *American journal of medical genetics*. 2001;105(8):765-73.
244. Carter TDC, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*. 2003;37(4):297-303.
245. Geoffroy PA, Etain B, Scott J, Henry C, Jamain S, Leboyer M, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: importance of the time of onset. *Journal of Physiology-Paris*. 2013;107(4):278-85.
246. Grigoriu-Serbanescu M, Diaconu CC, Herms S, Bleotu C, Vollmer J, Mühleisen TW, et al. Investigation of the tryptophan hydroxylase 2 gene in bipolar I disorder in the Romanian population. *Psychiatric genetics*. 2008;18(5):240-7.
247. Javaid N, Kennedy JL, De Luca V. Ethnicity and age at onset in bipolar spectrum disorders. *CNS spectrums*. 2011;16(06):127-34.
248. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *Journal of affective disorders*. 1994;31(4):281-94.
249. Lewis L. A consumer perspective concerning the diagnosis and treatment of bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2000;48(6):442-4.
250. Baethge C, Baldessarini R, Bratti I, Tondo L. Effect of treatment-latency on outcome in bipolar disorder. *Can J Psychiatry*. 2003;48:449-57.

251. Ketter TA. Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):e14.
252. Yazici O, Kora K, Üçok A, Saylan M, Özdemir Ö, Kiziltan E, et al. Unipolar mania: a distinct disorder? *Journal of affective disorders*. 2002;71(1):97-103.
253. Yazıcı O. Unipolar mania: a distinct entity? *Journal of affective disorders*. 2014;152:52-6.
254. Vázquez GH, Holtzman JN, Lolich M, Ketter TA, Baldessarini RJ. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(10):1501-12.
255. Tondo L, Vázquez G, Baldessarini R. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010;121(6):404-14.
256. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Monteboni F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *Journal of affective disorders*. 2012;143(1):16-26.
257. Tondo L, Isacsson G, Baldessarini RJ. Suicidal behaviour in bipolar disorder. *CNS drugs*. 2003;17(7):491-511.
258. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*. 2009;66(12):1354-60.
259. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar disorders*. 2013;15(5):457-90.
260. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2015;17(1):1-16.
261. Giglio LM, Andreazza AC, Andersen M, Ceresér KM, Walz JC, Sterz L, et al. Sleep in bipolar patients. *Sleep and Breathing*. 2009;13(2):169.

262. Gruber J, Harvey AG, Wang PW, Brooks JO, Thase ME, Sachs GS, et al. Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Journal of affective disorders*. 2009;114(1):41-9.
263. Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(1):50-7.
264. Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms: a unified approach to understanding the etiology of depression. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(10):948-52.
265. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clinical psychology review*. 2006;26(6):679-94.
266. Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2010;12(5):459-72.
267. Wehr TA. Sleep-loss as a possible mediator of diverse causes of mania. *The British Journal of Psychiatry*. 1991;159(4):576-8.
268. Rose D, Gelaye B, Sanchez S, Castañeda B, Sanchez E, Yanez ND, et al. Morningness/eveningness chronotype, poor sleep quality, and daytime sleepiness in relation to common mental disorders among Peruvian college students. *Psychology, health & medicine*. 2015;20(3):345-52.
269. Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Vartiainen E, Partonen T. Circadian preference links to depression in general adult population. *Journal of affective disorders*. 2015;188:143-8.
270. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Hublin C, Pukkala E, Mucci LA, et al. Sleep disruption, chronotype, shift work, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes & Control*. 2016;27(11):1361-70.

271. Tutek J, Emert SE, Dautovich ND, Lichstein KL. Association between chronotype and nonrestorative sleep in a college population. *Chronobiology International*. 2016;33(9):1293-304.
272. Vitale JA, Bonato M, Galasso L, La Torre A, Merati G, Montaruli A, et al. Sleep quality and high intensity interval training at two different times of day: A crossover study on the influence of the chronotype in male collegiate soccer players. *Chronobiology international*. 2017;34(2):260-8.
273. Dmitrzak-Węglarz M, Pawlak J, Wiłkość M, Miechowicz I, Maciukiewicz M, Ciarkowska W, et al. Chronotype and sleep quality as a subphenotype in association studies of clock genes in mood disorders. *Acta Neurobiol Exp*. 2016;76:32-42.
274. Li J, Wang L, Jiang M, Mao Y, Pan X. Relationship between serum homocysteine level and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014;94(32):2510-3.
275. ÇALIŞ İ. Association of obstructive sleep apnea with homocystein, nitric oxide and total antioxidant capacity levels in patients with or without coronary artery disease. *Tuberk Toraks*. 2014;62(3):207-14.
276. Niu X, Chen X, Xiao Y, Dong J, Zhang R, Lu M, et al. The differences in homocysteine level between obstructive sleep apnea patients and controls: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(4):e95794.
277. Thakre TP, Mamtani M, Ujaoney S, Kulkarni H. Association of plasma homocysteine with self-reported sleep apnea is confounded by age: results from the national health and nutrition examination survey 2005-2006. *Sleep disorders*. 2011;2012.
278. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Gavendo S, Ruderman V, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(10):1790-2.
279. Reif A, Pfuhmann B, Lesch K-P. Homocysteinemia as well as methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are associated with affective psychoses. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005;29(7):1162-8.

280. Salagre E, Vizuete AF, Leite M, Brownstein D, McGuinness A, Jacka F, et al. Homocysteine as a peripheral biomarker in bipolar disorder: A meta-analysis. *European Psychiatry*. 2017.
281. Ford AH, Flicker L, Singh U, Hirani V, Almeida OP. Homocysteine, depression and cognitive function in older adults. *Journal of affective disorders*. 2013;151(2):646-51.
282. Permoda-Osip A, Dorszewska J, Bartkowska-Sniatkowska A, Chlopocka-Wozniak M, Rybakowski J. Vitamin B12 level may be related to the efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46(06):227-8.
283. Levine J, Sela B-A, Osher Y, Belmaker R. High homocysteine serum levels in young male schizophrenia and bipolar patients and in an animal model. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005;29(7):1181-91.
284. Ozbek Z, Kucukali CI, Ozkok E, Orhan N, Aydin M, Kilic G, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with bipolar disorder and relatives. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008;32(5):1331-7.
285. Dias VV, Brissos S, Cardoso C, Andreazza AC, Kapczinski F. Serum homocysteine levels and cognitive functioning in euthymic bipolar patients. *Journal of affective disorders*. 2009;113(3):285-90.
286. Chiarani F, Tramontina JF, Ceresér KM, Kunz M, Paim L, Vargas CR, et al. Homocysteine and other markers of cardiovascular risk during a manic episode in patients with bipolar disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35(2):157-60.
287. Puig-Alcaraz C, Fuentes-Albero M, Calderón J, Garrote D, Cauli O. Increased homocysteine levels correlate with the communication deficit in children with autism spectrum disorder. *Psychiatry research*. 2015;229(3):1031-7.
288. Boldyrev A, Bryushkova E, Mashkina A, Vladychenskaya E. Why is homocysteine toxic for the nervous and immune systems? *Current aging science*. 2013;6(1):29-36.
289. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition journal*. 2015;14(1):6.

290. Baek JH, Bernstein EE, Nierenberg AA. One-carbon metabolism and bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2013;47(11):1013-8.
291. Ghanizadeh A. Increased glutamate and homocysteine and decreased glutamine levels in autism: a review and strategies for future studies of amino acids in autism. *Disease markers*. 2013;35(5):281-6.
292. Yang Z, Wang L, Zhang W, Wang X, Zhou S. Plasma homocysteine involved in methylation and expression of thrombomodulin in cerebral infarction. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016;473(4):1218-22.
293. Fernandes B, Dash S, Jacka F, Dodd S, Carvalho A, Köhler C, et al. Leptin in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry*. 2016;35:1-7.
294. Assies J, Mocking RJ, Lok A, Ruhé HG, Pouwer F, Schene AH. Effects of oxidative stress on fatty acid-and one-carbon-metabolism in psychiatric and cardiovascular disease comorbidity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(3):163-80.
295. Pana A. Homocysteine and Neuropsychiatric Disease. *Psychiatric Annals*. 2015;45(9):463-8.
296. Bromberg A, Bersudsky Y, Levine J, Agam G. Global leukocyte DNA methylation is not altered in euthymic bipolar patients. *Journal of affective disorders*. 2009;118(1):234-9.
297. Ludwig B, Dwivedi Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. *Molecular psychiatry*. 2016.
298. Mitchell ES, Conus N, Kaput J. B vitamin polymorphisms and behavior: Evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;47:307-20.
299. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Bots ML, Kok FJ, Verhoef P. Folate and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T mutation correlate with cognitive performance. *Neurobiology of aging*. 2006;27(2):334-43.

300. Schiepers OJ, van Boxtel MP, de Groot RH, Jolles J, Bekers O, Kok FJ, et al. Genetic variation in folate metabolism is not associated with cognitive functioning or mood in healthy adults. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(7):1682-8.
301. Yeh T-K, Hu C-Y, Yeh T-C, Lin P-J, Wu C-H, Lee P-L, et al. Association of polymorphisms in BDNF, MTHFR, and genes involved in the dopaminergic pathway with memory in a healthy Chinese population. *Brain and cognition*. 2012;80(2):282-9.
302. Eszlári N, Kovacs D, Petschner P, Pap D, Gonda X, Elliott R, et al. Distinct effects of folate pathway genes MTHFR and MTHFD1L on ruminative response style: a potential risk mechanism for depression. *Translational psychiatry*. 2016;6(3):e745.
303. Pirchl M, Ullrich C, Humpel C. Differential effects of short-and long-term hyperhomocysteinaemia on cholinergic neurons, spatial memory and microbleedings in vivo in rats. *European Journal of Neuroscience*. 2010;32(9):1516-27.
304. Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(2):151-7.
305. Peng H-y, Man C-f, Xu J, Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2015;16(1):78-86.
306. Nazef K, Khelil M, Chelouti H, Kacimi G, Bendini M, Tazir M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for Alzheimer's disease in an Algerian population. *Archives of medical research*. 2014;45(3):247-50.
307. Mouhamed DH, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Najjar MF. Effect of cigarette smoking on plasma homocysteine concentrations. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2011;49(3):479-83.
308. Liu C-S, Chiang T-H, Kuo C-L, Ou C-C, Lii C-K, Sun-Hsun I, et al. Contribution of plasma folic acid and homocysteine levels to the mean carotid intima media thickness in smokers. *Nutrition research*. 2005;25(9):835-45.

309. Van den Bergmortel F, Smilde T, Wollersheim H, Van Langen H, de Boo T, Thien T. Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis*. 2000;150(2):397-401.
310. Pagán K, Hou J, Goldenberg RL, Cliver SP, Tamura T. Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine and B vitamins in mid-pregnancy. *Clinica Chimica Acta*. 2001;306(1):103-9.
311. Mason JB, Miller JW. The Effects of Vitamins B12, B6, and Folate on Blood Homocysteine Levels. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1992;669(1):197-203.
312. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *Jama*. 1993;270(22):2693-8.
313. Clark R, Frost C, Leroy V, Collins R. Homocysteine Lowering Trialist's Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J*. 1998;316:894-8.
314. Franken D, Boers G, Blom H, Trijbels J. Effect of various regimens of vitamin B6 and folic acid on mild hyperhomocysteinaemia in vascular patients. *Journal of inherited metabolic disease*. 1994;17(1):159-62.
315. Brattström L, Israelsson B, Jeppsson J-O, Hultberg B. Folic acid—an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1988;48(3):215-21.
316. Sumner AE, Chin MM, Abrahm JL, Berry GT, Gracely EJ, Allen RH, et al. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B12 deficiency after gastric surgery. *Annals of internal medicine*. 1996;124(5):469-76.
317. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes care*. 2005;28(5):1228-30.
318. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and β -cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(6):1379-81.

319. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *The American journal of cardiology*. 2010;106(7):963-8.
320. Beveridge L, Witham M. Vitamin D and the cardiovascular system. *Osteoporosis international*. 2013;24(8):2167-80.
321. Amer M, Qayyum R. The relationship between 25-hydroxyvitamin D and homocysteine in asymptomatic adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(2):633-8.
322. Mao X, Xing X, Xu R, Gong Q, He Y, Li S, et al. Folic acid and vitamins D and B12 correlate with homocysteine in Chinese patients with type-2 diabetes mellitus, hypertension, or cardiovascular disease. *Medicine*. 2016;95(6).
323. García-Bailo B, Da Costa LA, Arora P, Karmali M, El-Sohehy A, Badawi A. Peer Reviewed: Plasma Vitamin D and Biomarkers of Cardiometabolic Disease Risk in Adult Canadians, 2007–2009. *Preventing chronic disease*. 2013;10.
324. Nygård O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;67(2):263-70.
325. Berstad P, Konstantinova SV, Refsum H, Nurk E, Vollset SE, Tell GS, et al. Dietary fat and plasma total homocysteine concentrations in 2 adult age groups: the Hordaland Homocysteine Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(6):1598-605.
326. Olszewski AJ, McCully KS. Fish oil decreases serum homocysteine in hyperlipemic men. *Coronary artery disease*. 1993;4(1):53-60.
327. Mennen LI, de Courcy GP, Guillard J-C, Ducros V, Bertrais S, Nicolas J-P, et al. Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(6):1279-89.
328. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, Berstad P, Drevon CA, Ueland PM, et al. Dietary sources of vitamin B-12 and their association with plasma vitamin B-12

concentrations in the general population: the Hordaland Homocysteine Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(4):1078-87.

329. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(17):1149-55.

330. Ni M, Zhang XH, Jiang SL, Zhang Y. Homocystinemia as an independent risk factor in the Chinese population at a high risk of coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2007;100(3):455-8.

331. Austin R, Lentz S, Werstuck G. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death & Differentiation*. 2004;11:S56-S64.

332. Huang XF, Shelness GS. Identification of cysteine pairs within the amino-terminal 5% of apolipoprotein B essential for hepatic lipoprotein assembly and secretion. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(50):31872-6.

333. Smith CV, Jones DP, Guenther TM, Lash LH, Lauterburg BH. Compartmentation of glutathione: implications for the study of toxicity and disease. *Toxicology and applied pharmacology*. 1996;140(1):1-12.

334. Oliva F, Coppola M, Mondola R, Ascheri D, Cuniberti F, Nibbio G, et al. Blood homocysteine concentration and mood disorders with mixed features among patients with alcohol use disorder. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):181.

335. Ho PI, Ortiz D, Rogers E, Shea TB. Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage. *Journal of neuroscience research*. 2002;70(5):694-702.

336. Pullan L, Olney J, Price M, Compton R, Hood W, Michel J, et al. Excitatory amino acid receptor potency and subclass specificity of sulfur-containing amino acids. *Journal of neurochemistry*. 1987;49(4):1301-7.

337. Sawada S, Yamamoto C. Gamma-D-glutamylglycine and cis-2, 3-piperidine dicarboxylate as antagonists of excitatory amino acids in the hippocampus. *Experimental brain research*. 1984;55(2):351-8.

338. Cieslarova Z, Lopes FS, do Lago CL, França MC, Simionato AVC. Capillary electrophoresis tandem mass spectrometry determination of glutamic acid and homocysteine's metabolites: Potential biomarkers of amyotrophic lateral sclerosis. *Talanta*. 2017;170:63-8.
339. Li Y, Cao L-L, Liu L, Qi Q-D. Serum levels of homocysteine at admission are associated with post-stroke depression in acute ischemic stroke. *Neurological Sciences*. 2017:1-7.
340. Kim J-M, Park K-Y, Shin D-W, Park M-S, Kwon O-S. Relation of serum homocysteine levels to cerebral artery calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016;254:200-4.
341. Sahu A, Gupta T, Kavishwar A, Singh R. Cardiovascular Diseases Risk Prediction by Homocysteine in Comparison to other Markers: A Study from Madhya Pradesh. *Journal of The Association of Physicians of India*. 2015;63:37.
342. Bremner WF, Holmes EW, Kanabrocki EL, Hermida RC, Ayala D, Garbincius J, et al. Circadian rhythm of serum total homocysteine in men. *The American journal of cardiology*. 2000;86(10):1153-6.
343. Baydas G, Gursu MF, Cikim G, Canpolat S, Yasar A, Canatan H, et al. Effects of pinealectomy on the levels and the circadian rhythm of plasma homocysteine in rats. *Journal of pineal research*. 2002;33(3):151-5.
344. Adan A, Natale V. Gender differences in morningness–eveningness preference. *Chronobiology international*. 2002;19(4):709-20.
345. Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar disorders*. 2008;10(2):271-5.
346. Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, et al. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry research*. 2009;166(2):201-9.
347. Giglio LMF, Magalhães PV, Andersen ML, Walz JC, Jakobson L, Kapczinski F. Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep and Breathing*. 2010;14(2):153-5.

348. Hidalgo MP, Caumo W, Posser M, Coccaro SB, Camozzato AL, Chaves MLF. Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subjects. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2009;63(3):283-90.
349. Jeong HJ, Moon E, Park JM, Lee BD, Lee YM, Choi Y, et al. The relationship between chronotype and mood fluctuation in the general population. *Psychiatry research*. 2015;229(3):867-71.
350. Konttinen H, Kronholm E, Partonen T, Kanerva N, Männistö S, Haukka A. Morningness–eveningness, depressive symptoms, and emotional eating: A population-based study. *Chronobiology international*. 2014;31(4):554-63.
351. Beşoluk Ş, Önder İ, Deveci İ. Morningness-eveningness preferences and academic achievement of university students. *Chronobiology international*. 2011;28(2):118-25.
352. Park YM, Seo YJ, Matsumoto K, Shinkoda H, Park KP. Sleep in relation to age, sex, and chronotype in Japanese workers. *Perceptual and motor skills*. 1998;87(1):199-215.
353. Robilliard DL, Archer SN, Arendt J, Lockley SW, Hack LM, English J, et al. The 3111 Clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects. *Journal of sleep research*. 2002;11(4):305-12.
354. Millman RP. Excessive sleepiness in adolescents and young adults: causes, consequences, and treatment strategies. *Pediatrics*. 2005;115(6):1774-86.
355. Ng TH, Chung K-F, Ho FY-Y, Yeung W-F, Yung K-P, Lam T-H. Sleep–wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2015;20:46-58.
356. Hakkarainen R, Johansson C, Kieseppä T, Partonen T, Koskenvuo M, Kaprio J, et al. Seasonal changes, sleep length and circadian preference among twins with bipolar disorder. *BMC psychiatry*. 2003;3(1):6.
357. Brambilla C, Gavinelli C, Delmonte D, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C, et al. Seasonality and sleep: a clinical study on euthymic mood disorder patients. *Depression research and treatment*. 2011;2012.

358. Saunders EF, Novick DM, Fernandez-Mendoza J, Kamali M, Ryan KA, Langenecker SA, et al. Sleep quality during euthymia in bipolar disorder: the role of clinical features, personality traits, and stressful life events. *International journal of bipolar disorders*. 2013;1(1):16.
359. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(11):4453-8.
360. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL, et al. Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2013;36(9):2523-9.