

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

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI
HASTALARDA ATAK VE REMİSYON
DÖNEMLERİNDE KOPEPTİN
SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE
UYKU-SİRKADİYEN RİTİM İLİŞKİSİ**

Dr. İrem İLTER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üye. Hacer Akgül CEYHUN

ERZURUM-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLOLAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Bipolar Bozukluk	5
2.1.1. Tanım.....	5
2.1.2. Tarihçe	5
2.1.3.1. Bipolar Bozukluk İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri.....	8
2.1.3.1.1. Mani Dönemi.....	8
2.1.3.1.2. Hipomani Dönemi	10
2.1.3.1.3. Major (Yeğin) Depresyon Dönemi.....	11
2.1.3.1.4. Bipolar (İki Uçlu) I Bozukluğu	12
2.1.3.1.5. Bipolar (İki Uçlu) II Bozukluğu	12
2.1.4. Bipolar Bozuklukta Epidemiyoloji.....	12
2.1.5. Bipolar Bozuklukta Ek Tanılar.....	13
2.1.6. Bipolar Bozuklukta Etiyoloji.....	14
2.1.6.1. Genetik.....	14
2.1.6.2. Nörobiyoloji ve Biyobelirteçler.....	14
2.1.6.3. Nörogörüntüleme.....	16
2.1.6.4. Çevresel Risk.....	17
2.2. Hipotalamopitüiteradrenal (HPA) Sistem	17
2.2.1. Kopeptin	19
2.3. Bipolar Bozuklukta Uyku ve Sirkadiyen Ritim	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR	30
4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri ve Karşılaştırılması.....	30

4.2. Grupların Kopeptin ve Kortizol Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	35
4.3. Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	37
4.4. Kopeptin Seviyelerinin Ölçek Puanları ile İlişkisi	39
4.5. Kopeptin Seviyelerinin Bipolar Klinik Özellikleri ile İlişkisi	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	60
EKLER.....	68
EK-1. ETİK KURUL ONAYI	68
EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	69
EK-3. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	74
EK-4. KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ	78
EK-5. YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	79
EK-6. HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ.....	82
EK-7. PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ).....	86
EK-8. EPWORTH UYKUSUZLUK ÖLÇEĞİ.....	87
EK-9. SABAHÇILIK-AKŞAMLILIK ÖLÇEĞİ	88
EK-10. BİPOLAR BOZUKLUK İŞLEVSELLİK ÖLÇEĞİ	91
EK-11. SOSYAL RİTİM METRİĞİ-II-17-MADDELİK SÜRÜMÜ (SRM-II-17)	95

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Akiskal ve Pinto'nun Bipolar Bozukluk Sınıflandırması.	7
Tablo 2. Mani dönemi tanı kriterleri	8
Tablo 3. Hipomani dönemi tanı kriterleri.....	10
Tablo 4. Majör (yeğin) depresyon dönemi tanı kriterleri.	11
Tablo 5. Bipolar (iki uçlu) bozukluk I tanı kriterleri.....	12
Tablo 6. Bipolar (iki uçlu) bozukluk II tanı kriterleri.	12
Tablo 7. Sosyodemografik özellikler	32
Tablo 8. Hastalıkla ilgili özellikler.....	34
Tablo 9. Grupların kortizol ve kopeptin değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 10. Cinsiyete göre kortizol ve kopeptin değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 11. Grupların ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 12. Kopeptin seviyeleri ve ölçek puanları ilişkisi	40
Tablo 13. Kopeptin seviyelerinin bipolar klinik özellikleri ile ilişkisi.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Beyin Bölgelerinde Yapısal ve İşlevsel Değişiklikler	16
Şekil 2. HPA Aksı, Stres ve Sirkadiyen Ritim Etkileşimi	18
Şekil 3. Hipotalamus-Kortizol Döngüsü.....	19
Şekil 4. Arginin vazopressin-preprovasopressinin 164-amino asit öncüsünün şeması. Sinyal dizisi (beyaz), AVP (lacivert), nörofizin II (gri), kopeptin (açık mavi), Sayılar, insan proteininin amino asitlerini gösterir.	20
Şekil 5. Kopeptinin Oluşumu.....	20
Şekil 6. Sirkadiyen Ritimin Şematik Gösterimi(83).	21
Şekil 7. Bipolar atak grubu ve sağlıklı kontrollerin kopeptin seviyeleri	36
Şekil 8. Kopeptin seviyelerine göre ROC eğrisi.....	37

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adreno-kortikotropik hormon
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
ARNTL1	: Aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokator benzeri protein 1
AVP	: Arginin vasopressin
BB	: Bipolar bozukluk
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
CCK-4	: Kolesistokinin tetrapeptid
CLOCK	: Clock sirkadiyen regülatör
CRH	: Kortikotropin salıverici hormon
CRP	: C-reaktif protein
DAOA	: D-amino asit oksidaz aktivatör
DISC1	: Disrupted in schizophrenia 1
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	: Elektro konvülsif tedavi
EUÖ	: Epworth uykululuk ölçeği
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GMV	: Gri madde hacmi
GSK3	: Glikojen sentaz kinaz 3
HDDÖ	: Hamiton depresyon derecelendirme ölçeği
HF	: Kalp yetmezliği
HPA	: Hipotalamopitüiteradrenal
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
KGİ	: Klinik global izlem
MACE	: Majör istenmeyen kardiyak olay
MDB	: Majör depresif bozukluk
NGF	: Nöroblast büyüme faktörü
NR1D	: Nükleer reseptör ailesi
NRG1	: Nörogulin 1
OFC	: Orbitofrontal korteks

PER3	: Periyod sirkadiyen regölatör 3
PFC	: Prefrontal korteks
PUKİ	: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi
ROC	: Alıcı işlem karakteristikleri
SCN	: Suprakiazmatik nükleus
TIMELESS	: Timeless sirkadiyen regölatör
TNF	: Tümör nekroz faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VLPFC	: Ventrolateral prefrontal korteks
YMDÖ	: Young mani derecelendirme ölçeği



TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen tüm hocalarıma; tez hocam Dr. Öğretim Üyesi Hacer Akgül CEYHUN'a, Doç.Dr. Halil ÖZCAN, Dr. Öğretim Üyesi Esat Fahri AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Serap SARI ve Dr. Öğretim Üyesi Fatma TUYGAR OKUTUCU hocamıza, biyokimya laboratuvarında yapılan tüm işlemlerde benden desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e, BAP projesi ile tezimi destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Ayrıca 4 yıl boyunca birlikte gülüp ağladığım, beni benden çok düşünen, her daim ailem gibi yanımda olan canım dostlarım Dr.Esra Merve ŞAHİN ve Dr.Tuğba KOCA LAÇIN'e, birlikte kısa bir süre geçirek de uzun zamandır tanışıyormuşuz gibi sevdiğim ve arkadaşlıkları ile yanımda olan değerli Dr.Oğuzhan ŞENEL, Dr.Ceren ÖZAĞAÇHANLI ve Dr.Gonca KOÇER'e, desteklerini esirgemeyen birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Psikiyatri Kliniği'nin tüm hemşire, personel ve sekreterlerine teşekkür ederim. Ve son olarak doğduğum günden beri her koşulda yanımda olan ve benden desteğini hiç ama hiç esirgemeyen sevgili annem Belgin İLTER ve babam Fahri İLTER'e, tez dönemindeki anksiyetemi yakından yaşamak zorunda kalan canım kardeşim Görkem İLTER'e, akademik tecrübeleri ve manevi desteği ile her zaman yanımda olan değerli dayım Doç. Dr.Bülent KOCA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İrem İLTER

Erzurum-2022

ÖZET

Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Atak ve Remisyon Dönemlerinde Kopeptin Seviyelerinin Karşılaştırılması ve Uyku-Sirkadiyen Ritim İlişkisi

Amaç: Bipolar bozukluk etiyolojisinde nörobiyolojik süreçlerin varlığı ve metabolik değişiklikler gösterilmiştir. Çalışmamızda Bipolar bozukluk tanılı hastalarda metabolik bir parametre olan kopeptinin seviyeleri ve uyku-sirkadiyen ritim ilişkisi incelenmiştir.

Yöntem: Çalışmamıza bipolar bozukluk manik atak döneminde 50 hasta, aynı hastalardan 41'inin remisyon dönemi ve 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm katılımcılar tarafından sosyodemografik veri formu doldurulmakla birlikte; bipolar tanılı hastalara atak ve remisyon döneminde klinisyen tarafından Young mani derecelendirme ölçeği, Klinik global izlem ölçeği, Hamilton depresyon ölçeği dolduruldu. Pittsburgh uyku kalitesi indeksi, Epworth uykululuk ölçeği, Sabahçılık-akşamcılık ölçeği ve Sosyal ritim ölçeği remisyon dönemindeki hastalar ve sağlıklı gönüllüler tarafından; bipolar işlevsellik ölçeği ise yalnızca remisyon dönemindeki hastalar tarafından dolduruldu. Tüm katılımcılardan eş zamanlı kopeptin, kortizol, hemogram, c-reaktif protein, sodyum, bun ve glukoz parametleri gönderilerek kayıt altına alındı.

Bulgular: Bipolar manik atak ve remisyon dönemlerinde kopeptin seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü. Manik atak ve sağlıklı kontrol ayrımında kopeptin cut-off değeri 4,01 ng/mL olarak bulundu. Bipolar işlevsellik ölçeği puanı arttıkça kopeptin seviyelerinin yükseldiği görüldü. PUKİ uyku ilacı kullanımı, EUÖ toplam puanı ve değişkenlik puanlarının bipolar remisyon döneminde sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu; uyku süresi, akşamcılık puanları ve sosyal ritim puanlarının ise düşük olduğu saptandı.

Sonuç: Bulgularımız kopeptin seviyelerinin bipolar bozukluk atak ve remisyon döneminde sağlıklı kontrollerden düşük olduğunu; işlevsellik arttıkça kopeptin seviyelerinin arttığını göstermiştir. Yapılacak yeni çalışmalarla bipolar bozukluk için öngörücü olabilecek kopeptin ve benzeri biyobelirteçler saptanarak, hastalığın getirdiği olumsuz etkilerin önlenilebileceği umut edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk, kopeptin, uyku kalitesi, sirkadiyen ritim

ABSTRACT

Comparison of Copeptin Levels and the Relationship between Sleep and Circadian Rhythm in Patients with Bipolar Disorder in Attack and Remission Periods

Objective: The presence of neurobiological processes and metabolic changes have been shown in the etiology of bipolar disorder. In our study, the levels of copeptin, which is a metabolic parameter, and the relationship between sleep and circadian rhythm in patients with bipolar disorder were investigated.

Method: Our study included 50 patients in the manic episode period of bipolar disorder, 41 of the same patients in the remission period, and 50 healthy volunteers. Although the sociodemographic data form was filled by all the participants; Young mania rating scale, Clinical global follow-up scale, and Hamilton depression scale were filled in by the clinician in patients with bipolar diagnosis during the attack and remission periods. The Pittsburgh sleep quality index, Epworth sleepiness scale, Morningness-eveningness scale, and Social rhythm scale were completed by patients in remission and healthy volunteers; the bipolar functionality scale was filled only by patients in remission. Simultaneous copeptin, cortisol, hemogram, c-reactive protein, sodium, bune and glucose parameters were checked and recorded from all participants.

Results: Copeptin levels were significantly lower than healthy controls during bipolar manic episode and remission periods. The cut-off value of copeptin was found to be 4.01 ng/mL in the distinction between manic episode and healthy control. Copeptin levels increased as the bipolar functionality scale score increased. PSQI sleeping drug use score, ESS total score, and distinctness scores were found to be higher in bipolar remission period than in healthy controls; sleep duration, eveningness scores and social rhythm scores were found to be low.

Conclusion: Our findings showed that copeptin levels were lower than healthy controls in bipolar disorder attack and remission periods. It also showed that copeptin levels increased as functionality increased. It is hoped that the negative effects of the disease can be prevented by detecting copeptin and similar biomarkers that may be predictive for bipolar disorder with new studies.

Keywords: bipolar disorder, copeptin, sleep quality, circadian rhythm

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB) yineleyici ve kronik doğada olan, duygudurumda dalgalanma, bilişsel bozukluklar, sirkadiyen ritimlerde düzensizlik ve tıbbi hastalık yüküyle seyreden bir hastalıktır. Tedaviye rağmen yineleyen hastalık dönemleri, psikolojik yıkım ve yüksek yeti yitimine neden olan bir hastalık olup Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 15-44 yaş arasında yeti yitimine neden olan altıncı hastalıktır(1). Bipolar bozukluk yaşam boyu görülebilen bir hastalıktır; beklenmedik hipomani/maniler depresyonla birlikte veya depresyon olmaksızın ortaya çıkar ve mortalite riski oldukça yüksektir(2).

En son yayınlanan sınıflandırma olan DSM-5'te 'bipolar ve ilişkili bozukluklar' şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar ile depresif bozukluklar arasında yer almıştır. Bu başlık altında bipolar I bozukluk, bipolar II bozukluk, siklotimik bozukluk, madde/ilaçla indüklenmiş bipolar ve ilişkili bozukluklar, diğer tıbbi durumlara bağlı bipolar ve ilişkili bozukluklar, diğer bipolar ve ilişkili bozukluklar ve tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluklar yer alır(3).

Bipolar I bozukluk en klasik form olup manik dönemlerle birlikte depresif dönemler görülmektedir. Bipolar II bozukluk tanısı koyabilmek için ise en az bir major depresif epizod ve hipomani dönemi olması ve manik atak olmaması gerekmektedir(3).

Amerikan Ulusal Komorbidite Araştırmasına göre Bipolar I ve II bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığı sırasıyla %1.0 ve %1.1'dir. Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluklar da eklendiğinde yaşam boyu görülme sıklığı %4.5'e kadar çıkmaktadır. Cinsiyete göre görülme sıklığı ise bipolar I bozukluk için erkeklerde %0.8 ve kadınlarda %1.1, bipolar II bozukluk için erkeklerde %0.9 ve kadınlarda %1.3, başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk için sırasıyla %2.6 ve %2.1'dir(4).

Bipolar bozukluk 17-21 yaş aralığında sıklıkla başlamakta, başlama yaşında cinsiyet ve bipolar tipleri açısından fark bulunmamaktadır. Başlangıç yaşı erken (19 yaş öncesi) ve geç (40 yaş sonrası) olmak üzere ikiye ayrılabilir(2).

Uyku problemleri, DSM - 5'e göre BB hastalarında depresif dönemler, manik dönemler ve hatta ötimik dönemler sırasında sıklıkla fark edilir(3). Manik ataklarda sıklıkla uyku ihtiyacının azaldığı gözlenirken, uykusuzluk ve aşırı uykululuk genellikle depresif dönemlerde görülür. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, ötimik dönemde uyku problemlerinin de sık olduğunu ve uyku problemlerinin BB'nin patofizyolojisi ile yakından ilişkili olduğunu öne sürmektedir (5).Sirkadiyen ritim, uyku-uyanıklık döngüsü, çekirdek vücut ısısı, dopamin ve serotonin de dahil olmak üzere hormonal salgılanmayı ve ruh hali gibi günlük fizyoloji ve davranış ritimlerini etkileyerek BB'de uyku problemlerine ve duygudurum düzensizliklerine neden olduğu bilinmektedir(6). Endojen sirkadiyen ritm sıcaklık, beslenme ve ışıktan etkilenir. Bipolar bozuklukta (BB) sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarından en yaygın bildirileni gecikmiş uyku fazı sendromudur(7). Bu birlikteliğin bağımsız bir süreç mi yoksa BB'nin bir sonucu mu olduğu açık değildir. Ayrıca, bu problemlerin karmaşık ve çift yönlü yollarla birbirlerini etkileyebileceği de düşünülmektedir. Patofizyolojik süreçleri aydınlatan biyobelirteçler, her iki durumun etiyolojisi ve prognozu hakkında fikir verebilir. Sirkadiyen biyobelirteçler ayrıca lityum tedavisine yanıtı tahmin etmek için potansiyel olarak kullanılabilir(8).

Nöroendokrin dizge duygudurum bozuklukları etyolojisinde üzerinde durulan bir alandır. En çok ilgilenilen bölüm organizmanın strese yanıtını düzenleyen hipotalamus-hipofiz-adrenal bez eksenidir. Stres durumunda hipotalamustan salınan kortikotropin salıverici hormon (CRH) hipofizden adreno-kortikotropik hormon (ACTH) salınımını, ACTH ise adrenal bezlerden kortizol salınımını artırır. Normalde kortizol salınımını belirgin bir diurnal ritim izlerken, bipolar bozuklukta CRH'ye ACTH ve kortizol yanıtlarında düzensizlik bildirilmiştir (9).

Kopeptin arginin vazopressin (AVP) ile ilişkili 39 aminoasitlik bir glikopeptit, pro-AVP'nin C-terminal parçasıdır. AVP, V1a, V1b ve V2 reseptörleri aracılığıyla etki eder. V1a reseptörleri üzerindeki etki arteriyel vazokonstriksiyonla, V2 üzerinde antidiüretik etkiyle ve V1b üzerinde ACTH, insülin, glukagon salgılanmasıyla bağlantılıdır. Kopeptin dolaşımında AVP ile eşmolar miktarlarda bulunur. Çok kararlı bir peptiddir ve tahmini kolaydır(10). Kopeptin, poliüri-polidipsi sendromu, nörolojik hastalıklar (iskemik inme, travmatik olmayan intraserebral kanama, anevrizmal

subaraknoid kanama ve nörodejeneratif hastalıklar (multipl skleroz)) gibi vazopressinerjik disfonksiyonun patogeneizde rol oynadığı birçok bozuklukta iyi bir tanısal belirteçtir(11). Kalp yetmezliği (HF) ve akut miyokard infarktüsü (AMI) gibi kardiyovasküler hastalıklarda tanısal ve prognostik bir belirteç olarak kullanılır(12). Kopeptin, özellikle AMI sonrası komplikasyonları olan hastalarda AMI'nin erken evresinde duyarlı bir tanısal belirteçtir. Kopeptin, hem akut hem de kronik koşullarda stres yanıtının hızlı ve sabit bir biyobelirteci gibi görünmektedir. Sepsis, şok, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, insülin direnci, iskemik inme ve intraserebral kanama gibi hastalık ve durumlarda copeptinin yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca bazı nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı metabolik hastalıklarda (diabetes mellitus, metabolik sendrom, insülin direnci) önemli bir tanısal ve prognostik belirteçtir(13). Kopeptin seviyelerinin stres ekseninin aktivasyon derecesi ile yakın ve tekrarlanabilir ilişkisinin, bir prognostik biyomarker olarak eşsiz kullanışlılığının temeli olduğu varsayılmıştır. Daha yüksek plazma kopeptin seviyesi, kritik hastalıkların kötü sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir(14).

AVP hormonu ile sirkadiyen ritim ilişkisine bakıldığında en yüksek seviyelerinin gece 24.00 ile 02.00 arasında ve en düşük seviyeleri öğleden sonra 16.00 ile 20.00 arasında olduğu gösterilmiştir(15). Kopeptin ve sirkadiyen ritim ilişkisiyle ilgili olarak günümüze dek yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, az sayıdaki verilere bakılarak kopeptinin anlamlı bir sirkadiyen ritim paternine ulaşamamıştır. Ancak bununla birlikte kopeptin ve sirkadiyen ritim ilişkisi ve kopeptin düzeylerinin fizyolojik dalgalanmaları ile ilgili olarak sınırlı sayıda veri bulunmakta ve daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır(16).

Bipolar bozuklukta kopeptin seviyesinin bakıldığı literatürde tek bir çalışma bulunmuştur. Bu çalışmada 55 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 21 sağlıklı kontrol kullanılarak bipolar bozukluk tanılı bireylerde kopeptin seviyesi ve metabolik ilişkiler incelenmiştir. İlgili çalışmaya bipolar bozukluk I ve II tanılı hastalar dahil edilmiş, akut ve stabil olmayan tıbbi durumlar hariç metabolik komorbiditeler dışlanmamıştır. Kopeptin seviyeleri bipolar bozukluk tanılı bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol alt grupları içinde kopeptin ve metabolik parametreler arasında farklı ilişkiler bulunması, anormal kopeptin ile

metabolik disfonksiyon arasında sadece bipolar popülasyonunda bir ilişki olduğunu düşündürmüştür(17). Bizim literatür taramamızda bipolar bozukluk I tanılı hastalarda manik atak ve remisyon dönemlerinde kopeptin seviyelerinin karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmamızda Bipolar Bozukluk tanılı hastalarda atak ve remisyon dönemleriyle sağlıklı kontroller arasındaki plazma kopeptin seviyelerini karşılaştırmayı ve ikinci olarak da kopeptin seviyeleri ile klinik şiddet, lityum tedavisine cevap, kötü uyku kalitesi ve gündüz uykululuğu arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır. Varsayımımıza göre: (i) plazma kopeptin seviyeleri sağlıklı kontrollere göre BB'li bireylerde hem atak hem de remisyon dönemlerinde farklılaşacaktır; (ii) kopeptin seviyelerindeki farklılık hasta grubunda; daha kötü klinik gidiş (daha fazla atak sayısı ve hastane yatışı), daha yüksek klinik şiddet, lityum tedavisine cevapsızlık, çoklu ilaç kullanımı, kötü uyku kalitesi, gündüz uykululuğu ve sirkadiyen ritim bozukluğu gibi parametrelerle ilişkili olacaktır; ve (iii) kopeptin seviyeleri, BB'li katılımcılar ile sağlıklı kontroller arasındaki uyku ve sirkadiyen ritim parametrelerindeki farklılığa aracılık edecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanım

Bipolar bozukluk, manik (bipolar mani), hipomanik ve depresif (bipolar depresyon) epizodların bir kombinasyonu ve genellikle majör duygudurum epizodları arasında ortaya çıkan önemli subsendromal semptomlarla karakterize kronik ve karmaşık bir duygudurum bozukluğudur. Dünya çapında engelliliğin en önemli nedenlerinden biridir. Bipolar 1 bozukluk sıklıkla ciddi tıbbi ve psikiyatrik komorbidite, erken ölüm, yüksek düzeyde fonksiyonel yetersizlik ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Bipolar 1 bozukluk depresif dönemler yaygın olmasına rağmen, yaşam boyu en az bir manik dönemin ortaya çıkması ile karakterizedir. Bipolar 2 bozuklukta ise, en az bir hipomanik epizod ve bir majör depresif dönemin ortaya çıkmaktadır(18).

2.1.2. Tarihçe

Çok eski çağlardan beri mani ve çöökkünlük terimleri bilinmekle birlikte, eski dini kitaplarda özellikle Yunan ve Latin kökenli kaynaklarda ağır çöökkünlük ve mani dönemleri geçiren kişilerden bahsedilmektedir. Yunanca öfke ve gazap anlamlarını taşımakta olan mani sözcüğü Homeros tarafından M.Ö 7. yüzyılda İlyada eserinde kullanılmıştır(19). Günümüzde de kullanılan melankoli kelimesini ise ilk kez M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat kullanmıştır. Halihazırda ağır çöökkünlük olarak bildiğimiz bozukluğu melankoli olarak tanımlayan Hipokrat, bunu ‘kara safra’ ile ilişkilendirmiştir(20).

Hipokrat döneminden önce mani kelimesine mitolojik eserlerde rastlansa da, Hipokrat çağındaki haliyle anlamsal bir tutarlılık saptanmamıştır. Klinik seyri yönüyle Bipolar bozukluğu (BB) tanımlayan ilk kişi Kapadokyalı Areatus’tur. Areatus M.S 2. yüzyılda mani ve melankoli durumlarının aynı kişide farklı zamanlarda ortaya çıkabildiğini gözlemlemiştir(19).

1845 yılında Alman psikiyatrist Wilhelm Griesinger melankoli ve mani arasındaki geçişleri tanımlamış, hastalığın bu iki farklı dönem arasında dairesel biçimde döngüsel olarak tekrarladığına kanaat getirmiştir. Ayrıca Griesinger duygulanım bozukluklarının mevsimsel özellik gösterdiğine dikkat çekmiş, melankolinin kış ve sonbahar döneminde maninin ise ilkbaharda başladığını düşünmüştür. Hızlı döngülülük kavramını ilk tanımlayan da yine Griesingerdir(21).

Bipolar bozukluk kavramını 1851 yılında ayrı bir hastalık olarak ortaya koyan ilk kişi Fransız psikiyatrist Jean-Pierre Falret'tir. Falret bu hastalığı 'folie circulaire' şeklinde tanımlayarak manik, depresif ve süresi belli olmayan normal ara dönemlerle seyreden bir hastalık olduğunu dile getirmiştir(22). 1870lere gelindiğinde Kahlbaum mani ve depresyonun dönemsel değişiklikleriyle seyreden siklotimiği tanımlamış; siklotimi, hipertimi ve distimi arasındaki net ayrımı açıklamıştır(23).

Alman psikiyatrist Emil Kraepelin bipolar bozukluğun semptomlarını, klinik seyir ve sonlanımını tanımlamış; tüm bunları 'psikoz manyak depresif' başlığı altında toplamıştır. Özellikle manik depresif hastalıkta yinleme ve iyileşmelerle giden döngüsellik durumuna dikkat çekmiştir(15, 24). Eugene Bleuler ise 1930lu yıllarda hem depresif hem de manik semptomlar içeren sendromları 'Afektif Bozukluklar' başlığı altında toplamıştır(25).

Alman nöropsikiyatrist Karl Kleist unipolar ve bipolar kavramlarını tıbbi literatüre kazandırmıştır(26). Unipolar ve bipolar hastalığı klinik anlamda tanımlayarak yalnızca depresif dönemlerle seyreden tabloyu unipolar, hem depresif hem manik dönemlerle karakterize tabloyu bipolar hastalık olarak 1959 yılında tanımlayan kişi ise Karl Leonarddır. Mevcut tanımlama halen klinik olarak kullanılmaktadır(27).

Bipolar bozukluk denilince akla gelen öncül isimlerden biri de hiç şüphesiz Hagop S. Akiskal'dır. Mizaç özelliklerini duygudurum bozukluklarının temeli olarak düşünen Akiskal ve arkadaşları mizaç kavramını yeniden gözden geçirmiştir. Hipertimik, siklotimik, depresif, iritabl ve anksiyeteli mizaç türleri Akiskal tarafından

literatüre kazandırılmıştır(28). Akiskal ve Pinto tarafından 1999 yılında yayınlanan bir makalede BB için farklı bir sınıflandırma yöntemi kullanılmıştır(29).

Tablo 1. Akiskal ve Pinto'nun Bipolar Bozukluk Sınıflandırması(30).

TİP	AÇIKLAMA
BB ½	Şizobipolar
BB I	Mani
BB I ½	Uzamış hipomani
BB II	Spontan hipomani
BB II ½	Siklotimik depresyonlar
BB III	Antidepresanla indüklenen hipomani
BB III ½	Çoklu madde kötüye kullanımıyla birlikte olan duygudurum dalgalanmaları
BB IV	Hipertimik depresyonlar

2.1.3. Bipolar Bozuklukta Sınıflandırma ve Tanı Kriterleri

1952 yılında yayınlanan ve ruhsal hastalıkları sınıflandırmaya çalışan DSM-I'de manik depresyona, psikotik bozukluk başlığı içerisinde yer verilmiştir. Burada 'manik depresif reaksiyon' kavramı tanımlanmış olup; günümüzdeki klinik duruma uygun şekilde mani semptomları, çeşitli derecelerdeki duygudurum değişiklikleri ve yineleme potansiyelinden bahsedilmiştir(31).

1968 yılında DSM-II'nin yayınlanması sonrası manik depresyon 'Afektif Bozukluklar' başlığı altında yer almış, mevcut tablo ise 'manik depresif hastalık' olarak nitelendirilmiştir. İlgili tanımda bu bozukluğun hastanın zihinsel dünyasına hakim olan aşırı depresif ya da yükselmiş durum gibi tek bir duygudurumla karakterize olduğu ve bu dönemin başlamasında herhangi bir özel yaşam olayının tetikleyici olmadığı vurgulanmıştır(32).

Günümüzdeki modern haliyle Bipolar bozukluk tanısının şekillenmesi DSM-III'ün (1980) yayınlanması ile olmuştur. Hastalık belirli tanı kriterleri ile karakterize edilmeye başlanmıştır. Diğer versiyonlardan en büyük farkı DSM-III ile 'epizod' tanısı

koymak için gerekli olan semptom kriterlerinin net bir biçimde ortaya konulması ve epizod çeşitlerinin tanımlanması olmuştur. Diğer önemli bir farklılık ise unipolar ve bipolar depresyon tanımlarının birbirlerinden ayrılarak, iki farklı duygudurum bozukluğu şeklinde tanımlanmış olmasıdır(33).

DSM-IV (1994) kılavuzunda özellikle karma atak ve hipomani dönemleri için kendilerine özgü kriterler tanımlanarak dahil edilmiştir. Antidepresan tedavisi kullanımı sonrası ortaya çıkan manik ve hipomanik dönemler bipolar I bozukluk tanısından dışlanmıştır(34).

2013 yılında yayınlanan DSM- 5 ile günümüzdeki adıyla ‘Bipolar bozukluk ve ilişkili bozukluklar DSM-IV-TR’deki duygudurum bozuklukları başlığından ayrılmış ve kendi başına bir bölüm oluşturulmuştur. Bu bozukluklar depresif bozukluklar ve şizofreni spektrum bozuklukları arasında bir yerde tanımlanmıştır. Bu başlık adı altında bipolar I bozukluk, bipolar II bozukluk ve siklotimik bozukluk yer almaktadır(35).

2.1.3.1. Bipolar Bozukluk İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri

2.1.3.1.1. Mani Dönemi

Tablo 2. Mani dönemi tanı kriterleri(36).

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurum ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bölümünde bulunması.	
B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:	1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
	2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
	3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.

Tablo 2. (Devamı)

	4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
	5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirir ya da öyle olduğu gözlenir.
	6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) yada psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
	7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).
C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.	
D. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir sağaltım) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.	
Not: Antidepresan sağaltım (örn. ilaç sağaltımı, elektrokonvulsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu sağaltımın fizyolojiyle ilgili etkilerinin 8 ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla iki uçlu I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.	
Not: A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. İki uçlu I bozukluğu tanısı konulabilmesi için yaşam boyu en az bir kez mani dönemi geçirilmiş olması gerekir.	

2.1.3.1.2. Hipomani Dönemi

Tablo 3. Hipomani dönemi tanı kriterleri(36).

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurum ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bölümünde bulunması.	
B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:	1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
	2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
	3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
	4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
	5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirir ya da öyle olduğu gözlenir.
	6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
	7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).
C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.	
D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.	
E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem, tanım olarak, mani dönemidir.	
F. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir sağaltım) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz. Not: Antidepresan sağaltım (örn. ilaç sağaltımı, elektrokonvulsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu sağaltımın fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra ortaya çıkan çabuk kızmada artış, sinirlilik ya da kışkırtma belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı ne de iki uçlu bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.	

2.1.3.1.3. Major (Yeğın) Depresyon Dönemi

Tablo 4. Majör (yeğın) depresyon dönemi tanı kriterleri(36).

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğı) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değışiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır. Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağılı belirtileri kapsamayın.	1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. Ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.) 2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlle belirlenir). 3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değışiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklardan beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.) 4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma. 5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginglik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil). 6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü). 7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil). 8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir). 9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.
B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.	
C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz. Not: A-C tanı ölçütleri bir major depresyon dönemini oluşturur. İki uçlu I bozukluğunda major depresyon dönemleri sık görülür ancak iki uçlu I bozukluk tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.	

2.1.3.1.4. Bipolar (İki Uçlu) I Bozukluğu

Tablo 5. Bipolar (iki uçlu) bozukluk I tanı kriterleri(36).

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (yukarıda “Mani Dönemi” başlığının altında yer alan A-D tanı ölçütleri).
B. Mani ve major depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış diğer iki uçlu ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2.1.3.1.5. Bipolar (İki Uçlu) II Bozukluğu

Tablo 6. Bipolar (iki uçlu) bozukluk II tanı kriterleri(36).

A. En az bir hipomani dönemi için (yukarıda “Hipomani Dönemi” başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir major depresyon dönemi için (yukarıda “Major Depresyon Dönemi” başlığının altında yer alan A-C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.
B. Hiçbir zaman mani dönemi geçirilmemiştir.
C. Hipomani ve major depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış diğer iki uçlu ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.
D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

2.1.4. Bipolar Bozuklukta Epidemiyoloji

Bipolar bozukluk, dünya çapında tüm hastalıklar göz önüne alındığında, yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında on yedinci sırada yer almaktadır(37). Bipolar bozukluğun genel popülasyondaki yaygınlığını saptamak adına günümüze kadar pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda genel popülasyonda Bipolar bozukluk tip I için yaklaşık olarak %1 oranında yaşam boyu yaygınlıktan söz edilebilir(38). Geniş çaplı kesitsel bir çalışmada, spektrum boyutuyla ele alındığında Bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlık oranından %2,4 olarak bahsedilmiş; alt tipler ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise Bipolar bozukluk tip I için %0,6, tip II için ise

%0,4 oranında yaşam boyu yaygınlık bulunmuştur(39). Bu oranların gerçekte daha yüksek olduğu, ancak bipolar bozuklukta tanı koyma aşamasındaki çeşitli zorluklar nedeniyle oranların farklı yansıdığı düşünülmektedir(40).

Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında, epidemiyolojik çalışmalardaki tutarsızlık nedeniyle net bir dağılım söz konusu değildir. Çoğu büyük çalışmada bipolar bozukluk yaşam boyu yaygınlığı açısından kadın ve erkek cinsiyette belirgin bir farklılık saptanmamış olsa da; manik epizod dönemlerinin erkeklerde, hipomani ve bipolar II bozukluğun kadınlarda daha yaygın olduğu yönünde bulgular saptanmıştır(41).

2.1.5. Bipolar Bozuklukta Ek Tanılar

Yapılan bazı araştırmalarda BB tanıılı hastalarda bir ya da daha fazla ek psikiyatrik hastalık ortaya çıkma oranının %65 ila %95 olduğu belirtilmiştir(42). Bipolar bozuklukta ek psikiyatrik komorbiditeler ele alındığında ilk sırada alkol ve madde kullanım bozukluğu, ikinci sırada ise anksiyete bozukluğu bipolar bozukluk tanısına eşlik etmektedir(43). Alkol ve madde kullanım bozukluğunun BB tanıılı hastalarda eşlik etme oranı %20-70 dolaylarındadır(44). Anksiyete bozukluğu BB tanıılı hastaların hemen hemen üçte birinde görülebilen bir eş tanı olmakla birlikte hastalığın seyri ve tedavi yanıtını negatif yönde etkilemektedir(45). Diğer eşlik eden komorbid psikiyatrik bozukluklar arasında panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, sosyal fobi, yeme bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve kişilik bozuklukları yer almaktadır(46).

Bipolar bozukluk tanıılı bireylerde tıbbi komorbiditeler sıklıkla görülmekle birlikte artmış mortalite riskini içermektedir. Mevcut komorbiditelere bağlı olarak tahmini yaşam süresi kadınlarda ortalama dokuz, erkeklerde ise ortalama sekiz buçuk yıl azalmaktadır(47). Artan komorbid durumların hastalığın genetik kökeniyle ilişkisi üzerinde durulmuştur. Bipolar bozukluk ile Alzheimer hastalığı, diyabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı gibi hastalıklar arasında genetik yönden benzer riskler olduğu yönünde çalışmalar devam etmektedir(48).

2.1.6. Bipolar Bozuklukta Etiyoloji

2.1.6.1. Genetik

Genetik bileşenlerin bipolar bozukluk etiyolojisindeki önemi aşikardır. BB tanılı bireylerin ailelerinde sıklıkla duygudurum bozukluğu ve psikotik bozukluk tanısı almış bireyler normal topluma göre daha yüksek oranda bulunmaktadır(49).

BB tanılı bireylerin aileleri üzerinde yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, birinci derece yakınlarında duygudurum bozukluğu riskinin %10-15 arasında olduğu saptanmıştır, ikiz çalışmalarında ise bu oran %70-90'a kadar yükselmektedir(50). Evlat edinilen BB tanılı kişilerle ilgili yapılan bir çalışmada BB tanılı kişilerin biyolojik ebeveynlerinde artmış prevelans gösterilirken, evlat edinen ailelerde artmış risk saptanmamıştır. Bu durum BB'de genetik kümelenme ile ilgili olarak yol gösterici olabilir(51).

BB'li bireylerin birinci derece akrabalarında bipolar I bozukluk (%4-24), bipolar II bozukluk (%1-5) ve majör depresif bozukluk (%4-24) oranları yüksektir(52). Bipolar bozukluğu bulunan bireylerin birinci derece yakınları psikopatolojik olarak araştırıldığında en sık karşılaşılan klinik durumun unipolar depresyon olduğu görülmüştür(53).

Yapılan bazı çalışmalarda bireysel risk açısından BB ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BNDF) arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır. BDNF'nin 11.kromozom üzerinde eşleşmesi nedeniyle de sitogenetik veriler BB'de 11.kromozomu suçlamaktadır(54). Polimorfizm üzerine yapılan son çalışmalarda BB'de hızlı döngü ile NRG1, DISC1, disbindin ve DAOA ilişkisinin bulunduğu açığa çıkarılmıştır(52).

2.1.6.2. Nörobiyoloji ve Biyobelirteçler

Bipolar bozukluk üzerinde uzun yıllardır çeşitli çalışmalar yapılmakta olup, klinik bazı çalışmalar biyokimyasal ve nöroendokrin yöntemler kullanarak BB'nin

patofizyolojisinde rolü olan biyolojik süreçleri açıklamaya çalışmıştır. Beyin omurilik sıvısı incelemeleri, farmakolojik nöroendokrin incelemeler gibi pek çok inceleme sonucunda amin nörotransmitter sistemlerinde çeşitli anormalliklere rastlanmıştır(55).

Yıllar boyu yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, BB için spesifik bir nörogörüntüleme bulgusu ya da laboratuvar testi saptanamamıştır(56). BB’de hasta odaklı özellikli tedaviler geliştirilmesi ve mortalite/morbidite riskinin azaltılması açısından biyobelirteçler konusunda büyük beklentiler bulunmaktadır(57).

BDNF molekülü son dönemde yapılmış meta analiz çalışmalarının pek çoğunda BB tanılı hastalarda, sağlıklı kontrollere göre daha düşük seviyelerde saptanmıştır. Buna rağmen hastalık şiddeti ile serum BDNF seviyeleri arasında tutarlı bir ilişki görülememiştir(58).

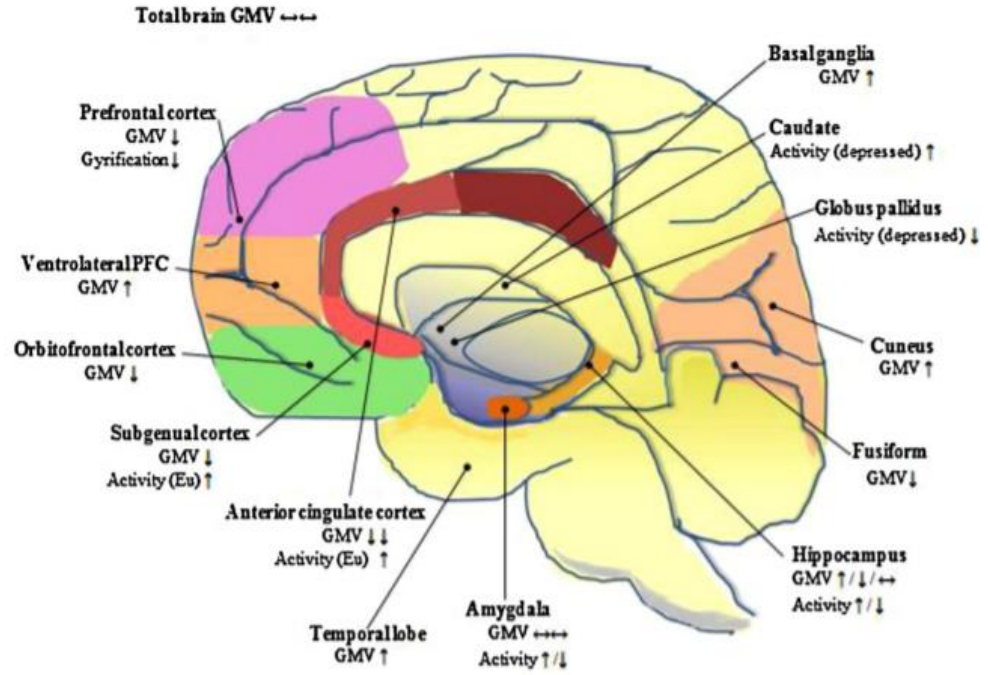
Hipoksi ve proinflamatuvar sitokinler ile indüklenen ve anjiojenik bir protein olan VEGF çeşitli çalışmalarda araştırılmış olup; şizofrenide VEGF sinyal iletiminde çeşitli bozukluklar tanımlansa da, BB’de az sayıda çalışma olması nedeniyle yeterli veri bulunmamaktadır(59). Yine yapılan farklı bir çalışmada sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, manik atak dönemindeki hastalarda serum FGF-2, NGF ve IGF-1 seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(60).

Halihazırda mevcut bazı veriler BB’de hücre içi kalsiyum değişiklerini doğrulamıştır. Veriler halen sınırlı olmakta ve patofizyolojisi net olmamakta olup, mitokondriyal DNA polimorfizmi ve mutasyonlarının BB etiyolojisinde yer alabileceği ortaya konulmuştur(61).

Yine son zamanlarda BB etiyolojisinde üzerinde durulan diğer faktörler inflamasyon, oksidatif stres, nörotrofik faktör gibi alanlardır. Özellikle prooksidatif c-reaktif protein, TNF-alfa reseptörleri ve bazı interlekinlerle (IL-1 beta, IL-2R, IL-6, IL-10 vb.) ilgili olarak, BB etiyolojisinde yer alabilecekleriyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır(62).

2.1.6.3. Nörogörüntüleme

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılan kesitsel nörogörüntüleme çalışmaları sonucu özellikle kortikal, subkortikal ve limbik beyin bölgelerinde hem yapısal hem de fonksiyonel anormallikler olduğu ortaya çıkarılmıştır(63). Bazı meta analizlerde gösterildiği üzere en tutarlı sonuçlardan bazıları ön insula, alt frontal korteks ve ön singulat korteksteki gri cevher volümünün azalmasıdır(64). Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler ışığında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, BB tanılı bireylerin prefrontal korteks, temporal korteks, bazal ganglionlar, talamus ve amigdala daha yüksek aktivasyona sahip olduğu gösterilmiştir(65, 66).



Şekil 1. Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Beyin Bölgelerinde Yapısal ve İşlevsel Değişiklikler(67).

Yapısal nörogörüntüleme çalışmalarında prefrontal (PFC), singulat, orbitofrontal (OFC) ve fusiform serebral kortekste nöroprogresif gri madde hacmi (GMV) kaybı; ventrolateral PFC (VLPFC), temporal lob, kuneus, medial oksipital lob ve serebellumda ise GMV artışı izlenmiştir. Amigdala hacmine artışa rastlanmamıştır(67).

Bipolar bozukluk ile ilişkili olarak özellikle derin beyaz cevher, subkortikal gri cevher, frontal ve pariyetal lobda hiperintens lezyonların yer aldığı gösterilmiştir. Gri cevher hacmi ve lityum kullanımı arasında bir ilişki bulunduğu bahsedilmiştir(68).

2.1.6.4. Çevresel Risk

Çevresel faktörlerin bipolar bozukluğun etiyolojisi ve klinik gidişini etkilediği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bahsi geçen faktörler doğum öncesi, erken yaşam olayları ve tüm yaşam süresince ortaya çıkan durumları içermektedir(69).

Fetal dönemdeki çevresel olumsuz değişiklikler nedeniyle ruhsal hastalıklarla ilişkisi bulunan bazı genlerin ekspresyonundaki epigenetik değişiklikler oluşabilmektedir. Bu durumun hem fetal büyüme hem de doğum sonrası zihinsel bazı bozukluklara yol açabileceği düşünülmektedir(70).

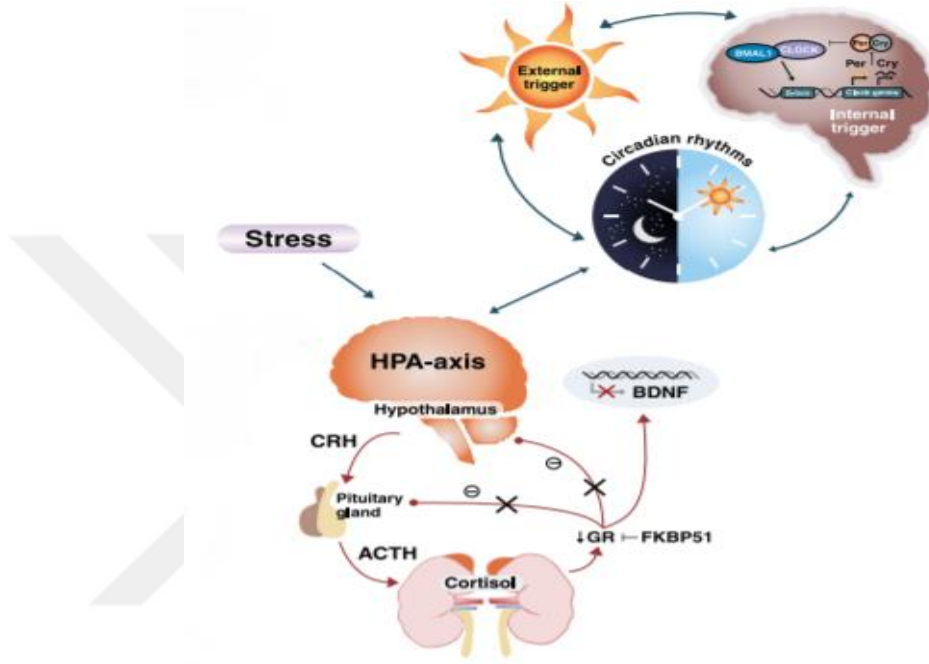
Çocukluk çağında meydana gelen stres olayları ve travmalar bipolar bozukluk gelişimi ve seyri açısından oldukça önemlidir. Çeşitli çalışmalar ile bu dönemde meydana gelen travmatik yaşam olayları ile erken hastalık başlangıç yaşı, atak sayısında artış, hızlı döngülülük, intihar girişimi meydana gelmesi ve sayısında artış ve hastaneye yatış ihtiyacı arasında önemli bir bağlantı olduğu saptanmıştır(71).

Bipolar bozuklukta etiyoloji ile ilgili ayrıntılı tartışmalar günümüzde yoğun biçimde devam etmektedir. Çevresel etmenler, genetik yapı, biyokimyasal süreçler ve nörogörüntüleme alanlarında çeşitli çalışmalar devam etmekte ve bipolar bozukluk etyogenezi hakkında bilgi yoğunluğu artmaktadır. Ancak bununla birlikte bulunduğumuz aşamada halihazırda fark yaratacak bir belirteç bulunamamıştır(72).

2.2. Hipotalamopitüiteradrenal (HPA) Sistem

Hipotalamopitüiter sistem olarak adlandırılan kompleks yapı, serebral korteksteki nörobiyolojik yapılar ile birlikte vücuttaki diğer tüm sistemleri ve özellikle metabolizmayı düzenleyen ve gelişimini sağlayan ana düzenleyici sistemlerden bir

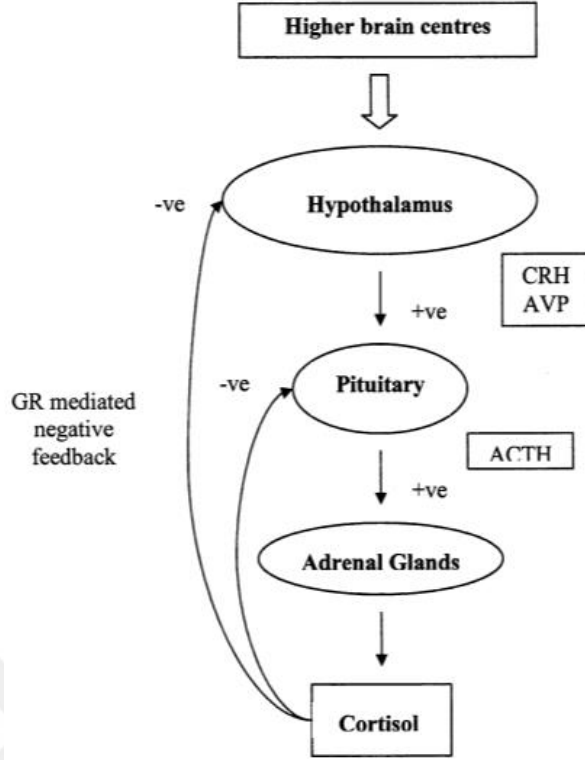
tanesisidir(73). Duygudurum bozukluklarının etyolojisine yönelik çalışmalarda endokrin sistem ve HPA aksı ilgi konusu olmuş; endokrin sistemdeki karmaşıklık ve sinir ağı ile olan ilişkisi nöropsikiyatri ile birleştirilmeye çalışılmıştır(74). Ancak mevcut sistemin karmaşıklığı nedeniyle araştırma yapılması güç bir alan olarak günümüzde de değerlendirilmektedir.



Şekil 2. HPA Aksı, Stres ve Sirkadiyen Ritim Etkileşimi(75).

HPA aksın fiziksel ve/veya psikolojik stres nedeniyle aktive olması durumunda, hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin vazopressin (AVP) adı verilen iki farklı hormon salgılanmaktadır. Hipofiz üzerinde yol alan CRH adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını artırarak ACTH'nın kan dolaşımına çıkmasını, ve böylelikle adrenal korteks üzerindeki etkisiyle kortizol üretimi ve sisteme verilmesini uyarmaktadır(9).

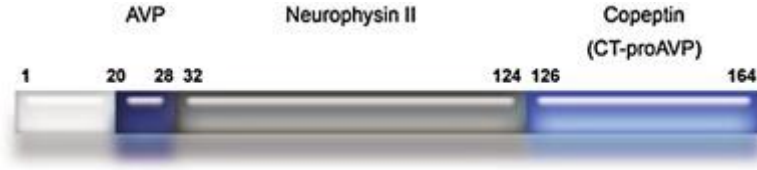
Bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu ve intihar davranışı olan hastalarda yapılan çalışmalarda HPA aksında disregülasyon olduğu gözlemlenmiştir(76). Normalde kortizol salınımını belirgin bir diurnal ritim izlerken, bipolar bozuklukta CRH'ye ACTH ve kortizol yanıtlarında düzensizlik bildirilmiştir(9).



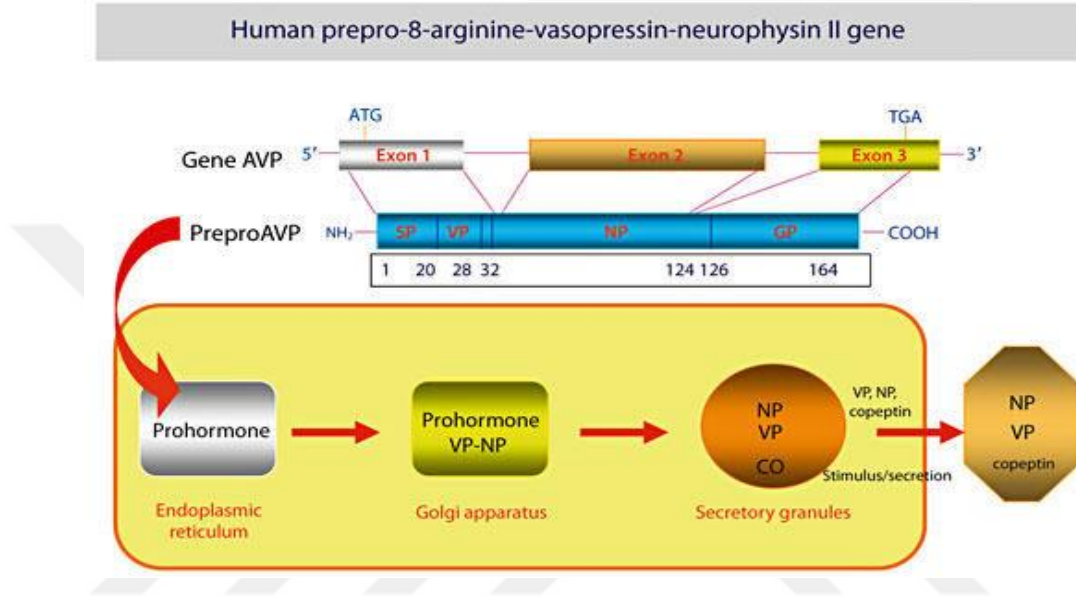
Şekil 3. Hipotalamus-Kortizol Döngüsü(9).

2.2.1. Kopeptin

Öncü peptid – 164-aminoasit pre-provasopresin (sinyal peptidi , nörofizin II ve kopeptin'den oluşur) hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler çekirdekte sentezlenir ve biyoaktif forma işlendikten sonra AVP, nörofizin II ve kopeptin ile birlikte arka hipofizde (nörohipofiz) veziküllerde depolanır. Kopeptin, AVP prohormonunun c-terminal segmenti olan, ölçümü basit, yüksek ex vivo stabilitede bir prekürsör moleküldür(77). İlk kez tanımlanması Holwerda DA tarafından 1972 yılında yapılan kopeptin; 39 aminoasitlik, 5 kilodalton ağırlığında bir polipeptiddir. 20. kromozom kısa kolundaki 13.lokusta kopeptin sekresyonunu düzenleyen gen bulunmaktadır(78).



Şekil 4. Arginin vazopressin-preprovasopressinin 164-amino asit öncüsünün şeması. Sinyal dizisi (beyaz), AVP (lacivert), nörofizin II (gri), kopeptin (açık mavi), Sayılar, insan proteininin amino asitlerini gösterir.



Şekil 5. Kopeptinin Oluşumu

AVP (diğer iki peptit ile birlikte) çoğunlukla kan basıncındaki düşüşe (örn. ortostatik hipotansiyon), plazma ozmotik basıncındaki değişime (hiperosmolarite) ve strese (örn. akut miyokard enfarktüsü, fiziksel aktivite, ağrı) yanıt olarak kan dolaşımına salınır. AVP (Vazopressin)'nin periferik etkisine üç farklı reseptör aracılık eder; V1a, V1b ve V2. V1a reseptörleri üzerindeki etki arteriyel vazokonstriksiyonla, V2 üzerinde antidiüretik etkiyle ve V1b üzerinde ACTH, insülin, glukagon salgılanmasıyla bağlantılıdır. Kopeptin dolaşımında AVP ile eşmolar miktarlarda bulunmaktadır. Poliüri-polidipsi sendromu, nörolojik hastalıklar (iskemik inme, travmatik olmayan intraserebral kanama, anevrizmal subaraknoid kanama ve nörodejeneratif hastalıklar (multipl skleroz)) gibi vazopressinerjik disfonksiyonun patogeneizde rol oynadığı birçok bozuklukta iyi bir tanısal belirteçtir. Kalp yetmezliği (HF) ve akut miyokard infarktüsü (AMI) gibi kardiyovasküler hastalıklarda tanısal ve prognostik bir belirteç olarak kullanılır. Kopeptin, özellikle AMI sonrası komplikasyonları olan hastalarda AMI'nin erken evresinde duyarlı bir tanısal

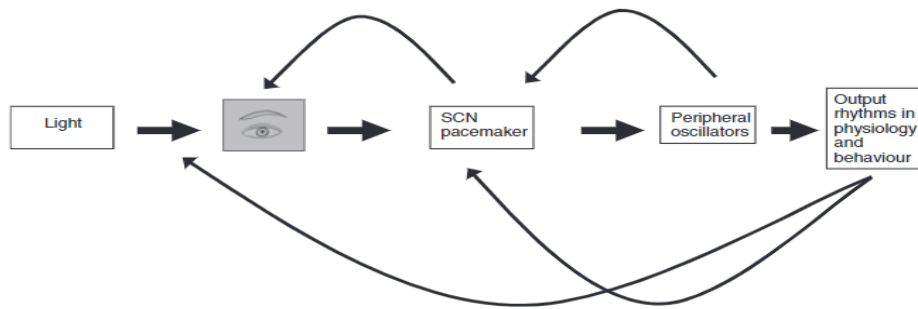
belirteçtir. Kopeptin, hem akut hem de kronik koşullarda stres yanıtının hızlı ve sabit bir biyobelirteci gibi görünmektedir. Sepsis, şok, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, insülin direnci, iskemik inme ve intraserebral kanama gibi hastalık ve durumlarda kopeptinin yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca bazı nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı metabolik hastalıklarda (diabetes mellitus, metabolik sendrom, insülin direnci) önemli bir tanısal ve prognostik belirteçtir(8).

Yapılan klinik araştırmalarda kopeptin seviyesinin erkeklerde kadınlara göre bir miktar yüksek olduğu ve özellikle egzersizden sonra arttığı saptanmıştır(79). Kopeptin seviyesinin sirkadyen ritim ile bağlantısının araştırıldığı bir çalışmada ise, kopeptin seviyelerinin sirkadyen ritimden bağımsız olduğu ve yaşa göre kopeptin seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir(16). Kopeptin biyobelirteciyle ilgili artan literature rağmen, kopeptin seviyelerindeki fizyolojik dalgalanma ile ilgili literatürde çok az veri bulunmaktadır(80).

2.3. Bipolar Bozuklukta Uyku ve Sirkadiyen Ritim

Sirkadiyen ritim değişimleri ve ilgili hipotezler uzun yıllardır BB etyolojisinde araştırma konusu olarak yer almaktadır(2). Gündelik ritimlerin düzenlenmesi ve stabilizasyonunun terapötik önemi, kılavuzlarda kabul edilmektedir(81).

Memeli türündeki sirkadiyen ritmin sağlanması için gerekli bölge beyinde hipotalamus bölgesinde bulunan suprakiasmatik çekirdektir(SCN). Bu bölge 24 saatlik endojen ritmin oluşturulmasında öncül bölgedir(82).



Şekil 6. Sirkadiyen Ritimin Şematik Gösterimi(83).

Duygudurum üzerine etkisi olduğu bilinen sirkadiyen sistem, özellikle olumlu duygulanımın modülasyonunda önem arz etmektedir. Bu nedenle vardiyalı çalışma, jet lag, düzensiz uyku saati ve süresi gibi zorlantılı durumlar duygulanım üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır(84). Sirkadyen ritimdeki bozulmalar sonucu duygudurum atakların sıklaştığı ve şiddetlendiği gösterilmiştir(85). Bununla birlikte sirkadyen ritim ve uykuyla ilgili bozukluklar, duygudurum ataklarının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedirler(86). Sirkadiyen genlerle ilgili küçük ölçekli bazı araştırmalar incelendiğinde CLOCK, ARNTL1, TIMELESS, PER3, NR1D1, ve GSK3 beta gibi bazı genler ile BB arasında ilişki ortaya konulmuştur(87).

Bipolar hastalarda uyku bozukluğu oldukça yaygın görülmekte; hastalık seyri, öznel yaşam kalitesi, semptom şiddeti, işlevsellik ve tedavi yanıtı üzerine olumsuz etki etmektedir(88). Uyku bozuklukları olası bir atak öncesi olabileceği gibi, çeşitli ataklarda (manik, depresif, karma) da izlenilebilir. Bununla birlikte uyku bozukluklarının yalnızca semptomatik bipolar hastalarda görülmediği, remisyon döneminde olan ötimik hastalarda da uyku sorunlarının bulunduğu gösterilmiştir; bu durum uyku bozukluklarının tedavisinin bipolar bozukluğun her aşamasında önemine dikkat çekmektedir(89). Yapılan bazı çalışmalarda, manik atak için en önemli prognostik faktörün uyku miktarındaki azalma olduğu gösterilmiştir(90).

Bipolar bozuklukta en sık görülen sirkadiyen uyku-uyanıklık bozukluğu türü gecikmiş uyku fazı sendromudur(91). Gecikmiş uyku fazı sendromu görülen bireylerdeki en önemli problem, 02.00-06.00 saatleri arasında uykuya dalamama ve buna bağlı olarak sabah kalkmada zorlanma, toplam tarafından kendisinden beklenen işlevselliği gerçekleştirememesi durumudur(92). Duygudurum bozukluklarında genel itibariyle insomnia sık görülmekte; kadınlarda erkeklere göre daha şiddetli seyretmekte ve muhtemelen eşlik eden tıbbi hastalıkların da etkisiyle yaşla beraber artmaktadır(93). Çift yönlü bir biçimde insomnia manik atakları tetikleyebilmekte, manik ataklar da uyku miktarını azaltarak atak şiddetini artırabilmektedir(94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Onayı

Araştırmamızın gerçekleştirilmesinde 1964 yılı Helsinki deklarasyonunda kabul edilen etik standartlar gereği bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.11.2020 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/ sayılı yazısı ile oy birliği ile karar verilmiştir. (EK-1)

Örneklem Seçimi

Araştırmamızın örneklemini Aralık 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi gören veya ayaktan polikliniğine başvuran, muayenelerinin ve DSM 5'e göre değerlendirilmelerinin sonucunda Bipolar Bozukluk I tanısı alan hastalardan 50 manik atak döneminde hasta ve aynı hastalardan 50 tanesinin remisyon dönemi ve 50 daha önce psikiyatrik bir tanı konulmamış, psikiyatrik tedavi almamış sağlıklı gönüllüden oluşması planlanmış, ancak mevcut covid-19 pandemisi ve farklı nedenlerle bazı hastaların remisyon döneminde tarafımıza başvurmaması nedeniyle yalnızca 41 tanesinin remisyon dönemi çalışmaya dahil edilebilmiştir. Araştırmayı gönüllü olarak kabul eden ve dahil etme-dışlama kriterlerini karşılayan tüm katılımcılardan, bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır. (EK-2)

Bipolar Bozukluk tanılı hastalar için araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmak
2. Okur-yazar olmak
3. Hastaların halihazırda DSM 5'e göre Bipolar Bozukluk I manik atak tanı kriterlerini karşılıyor olması
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmek
5. Remisyon dönemindeki hastalar için en az 8 haftadır remisyonunda olmak

Sağlıklı kontroller için araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmak
2. Okur-yazar olmak
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Bipolar Bozukluk tanılı hastalar için dışlama kriterleri:

- 1) Muayene sonucunda mental retardasyon tanısı almak
- 2) DSM-5'e göre Bipolar bozukluk karma atak ya da depresif atak kriterlerinin karşılanması
- 3) Ek psikiyatrik tanı varlığı
- 4) Osmolariteyi etkileyebilecek nörolojik ya da metabolik hastalık tanısı almış olmak (Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, polinöropati, enflamatuar romatolojik hastalık ve maligniteler gibi sistemik hastalıklar)
- 5) İletişimi engelleyecek işitme ve görme kusurunun olması
- 6) Stabil olmayan veya akut tıbbi durumların varlığı
- 7) Anti-enflamatuar ilaçların kullanımı
- 8) Gebelik veya emzirme
- 9) Hem bipolar bozukluk tanılı hastalar hem de sağlıklı gönüllerde kadın hastalar için menstrüasyon döneminde olmak
- 10) Sağlıklı gönüllüler için herhangi bir ruhsal bozukluk tanısı almış olmak, psikiyatrik tedavi görmüş olmak

Araştırmanın Deseni

Katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, eğitim düzeyi, aylık gelir, cinsiyet vb.) ve klinik özellikleri kendi hazırladığımız veri formuna göre kaydedilmiştir. Ardından klinisyenin uyguladığı; Klinik Global İzlenim (KGİ), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) uygulanmış; subjektif uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku

Kalitesi İndeksi (PUKİ), gündüz uykululuğunu değerlendirmek için Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), günlük tercihi değerlendirmek için Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği, Sosyal ritim metriği-II-17 maddelik versiyonu ve işlevselliğin değerlendirilmesi için Bipolar İşlevsellik Ölçeği remisyonundaki hastalar tarafından doldurulmuştur. Hasta ve sağlıklı gönüllüler yaklaşık üç gün önceden aşırı spor yapmamaları ve 2000 mL'den fazla su içmemeleri hakkında uyarılmıştır. Tüm katılımcılar en az 8 saat bir gece aç bırakılmış, stres durumlarında kopeptin değerleri artabileceğinden katılımcılar 15 dakika dinlendirildikten sonra eş zamanlı vital bulguları değerlendirilerek (kalp hızı, solunum hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve vücut ısı $^{\circ}\text{C}$) kan örnekleri alınmış; hemoglobin, glukoz, C-reaktif protein, sodyum, osmolalite ve kortizol, kopeptin birlikte ölçülmüştür. Santrifüjlemeden sonra, plazma örnekleri analize kadar -80°C 'de dondurulmuştur.

Değerlendirme Araçları

Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmamızda kullanılan sosyodemografik veri formu araştırmacılar tarafından hazırlanmış olup toplam 35 soru içermektedir. Mevcut form ile hastaların sosyodemografik verilerinin yanı sıra; hastalıklarının başlangıç yaşı, atak özellikleri ve sayısı, ailede psikiyatrik hastalık ve bipolarite öyküsü, alkol-madde ve sigara kullanımı, intihar girişimi öyküsü, kullanmakta oldukları ilaçlar gibi durumlar kayıt altına alınmıştır. (EK-3)

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)

Klinisyen tarafından uygulanan ve ruhsal bozukluğun şiddetini değerlendirmeye yarayan bir ölçek olup, Guy W.tarafından geliştirilmiştir(95). Ölçekteki şiddet değerleri 1 (normal, hasta değil) ile 7 (en ileri derecede hasta) arasındadır. Hastalık şiddeti ve düzelmeyi değerlendirmek açısından atak ve remisyon dönemlerinde ayrı ayrı doldurulmuştur. (EK-4)

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Klinisyen tarafından uygulanan ve mani döneminin çekirdek belirtilerini içermesiyle yaygın kullanılan bir ölçek olup toplamda 11 soruda beşli ya da dokuzlu Likert tipi değerlendirme sağlamaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(96). Hastalık şiddeti ve düzelmeyi değerlendirmek açısından atak ve remisyon dönemlerinde ayrı ayrı doldurulmuştur. Çalışmamızda 12 puan ve altındaki hastalar remisyonda kabul edilmiştir. (EK-5)

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

Klinisyen tarafından uygulanan depresyonun şiddetini değerlendiren bir ölçektir. Toplam 17 soru içerir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(97). Çalışmamızda 7 puan ve altındaki hastalar remisyonda kabul edilmiştir. (EK-6)

Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Öznel olarak doldurulan, subjektif uyku kalitesini ölçmeye yarayan bir ölçektir. PUKİ'ye göre (toplam puan 0 ile 21 arasındadır), bu anketle katılımcıların, öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz uyku işlev bozukluğu ayrı ayrı olarak değerlendirilip puanlanır. Toplam puanın 5 puan üzerinde olması “kötü uyku kalitesini” göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(98). Remisyon dönemindeki hastalar tarafından doldurulmuştur. (EK-7)

Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ)

Kişilerin gün içinde genel uykululuk halini ölçmek için kullanılan ölçek basit bir anket formunda olup, sekiz adet günlük aktivite esnasında uykuya yatkınlık sorgulanmaktadır (0 ile 24 arası puan aralığı), 10'un üzerindeki puanlar "gündüz aşırı uykululuk" göstergesidir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(99). Remisyon dönemindeki hastalar tarafından doldurulmuştur. (EK-8)

Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği

Öznel biçimde doldurulan; insanların yaşam biçimi, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performans zamanı bakımından ‘sabah tipi’ ve ‘akşam tipi’ şeklinde sınıflandırılmasını sağlayarak sirkadiyen ritmi değerlendiren ölçeğin 15 soruluk formu olup, remisyon dönemindeki hastalar tarafından doldurulmuştur. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(100). (EK-9)

Bipolar İşlevsellik Ölçeği

Bu ölçek duygusal işlevsellik, zihinsel işlevsellik, cinsel işlevsellik, damgalanma hissi, içe kapanıklılık, ev içi ilişkiler, arkadaşlarıyla ilişkiler, toplumsal etkinliklere katılım, günlük etkinlikler ve hobiler, inisiyatif alma ve potansiyelini kullanma ve iş alt gruplarını değerlendiren 11 alt ölçek ve 52 sorudan oluşmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(101). Remisyon dönemindeki hastalar tarafından doldurulmuştur. (EK-10)

Sosyal ritim metriği-II-17 maddelik versiyonu

Kişinin yataktan ilk kalkma vakti, etrafındaki kişilerle ilk kez iletişime geçme zamanı gibi sosyal yaşantılarını kayıt altına alarak değerlendirmeye yarayan 17 maddelik, tablo şeklinde bir değerlendirmedir. Üç gün boyunca doldurularak ortalaması alındıktan sonra değerlendirilmesi planlanmış; ancak hasta grup ve sağlıklı kontroller tarafından güçlüklerle doldurulması nedeniyle düzenli sosyal hayat, gündüz uykusu, düzenli fiziksel egzersiz, akşam atıştırma tüketme, hobi, düzenli uyku saati, televizyon programı takibi ve işe/okula/kursa gitme şeklinde kategorilere ayrılarak değerlendirilmiştir. Eylemin düzenli olup olmadığını belirtmek için haftada en az 3 gün, maksimum 30 dakika-1 saatlik sapmalarla yapılmış olması kriteri baz alınmıştır (EK-11).

Kan örneklerinin alınması

Atak dönemindeki hastalar, remisyon dönemindeki hastalar ve sağlıklı gönüllüler yaklaşık üç gün önceden aşırı spor yapmamaları ve 2000 mL'den fazla su içmemeleri hakkında uyarılmıştır. Tüm katılımcılar en az 8 saat bir gece aç bırakılmış, stres durumlarında kopeptin değerleri artabileceğinden katılımcılar 15 dakika dinlendirildikten sonra eş zamanlı vital bulguları değerlendirilerek (kalp hızı, solunum hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve vücut ısısı ° C) kan örnekleri alınmış; hemoglobin, glukoz, C-reaktif protein, sodyum, osmolalite ve kortizol, kopeptin ile birlikte ölçülmüştür. Santrifüjlemeden sonra, plazma örnekleri analize kadar -80 ° C'de dondurulmuştur. Plazma kopeptin, coeptin human elisa kiti kullanılarak kör örneklerde ölçülmüştür. ELİSA kiti ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Tüm numuneler çift çalışıldı ve ortalamaları alınarak istatistik analiz yapıldı. Kitin intra ve inter assay CV si <%10 idi.

Remisyon dönemindeki hastalarda kan alımı aynı şekilde gerçekleştirilmiş olup, en az 8 haftadır remisyonunda olan hastalardan kan alınarak ölçekler doldurulmuştur.

İstatistiksel Yöntem

İstatistik analizleri SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklemelerde t-testi (independent-testi, Student t testi) ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon, pearson ve spearman korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (mean $\pm$ SS) ve minumum-maksimum olarak verildi. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık için $p<0.05$ değeri kullanıldı. Bipolar manik atak ve sağlıklı kontrollerde kopeptin seviyelerinin

sensitivite ve spesifitesinin değeriendirilebilmesi ve cut-off değeri hesaplanabilmesi amacıyla ROC analizi yapılarak ROC eğrisi çizildi.



4. BULGULAR

Çalışmamız Aralık 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi gören veya ayaktan polikliniğine başvuran, muayenelerinin ve DSM 5'e göre değerlendirilmelerinin sonucunda Bipolar Bozukluk I tanısı alan hastalardan 50 manik atak döneminde hasta ve aynı hastalardan 41 tanesinin remisyon dönemi ve 50 daha önce psikiyatrik bir tanı konulmamış, psikiyatrik tedavi almamış sağlıklı gönüllüden oluşmak üzere toplam 100 farklı numuneden oluşmaktadır.

4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri ve Karşılaştırılması

Çalışmamızdaki bipolar bozukluk grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ($p=0,703$) ve cinsiyet ($p=1$) açısından fark bulunmadığı, yapılan istatistiksel analiz sonucunda gösterildi. Her iki grupta da katılımcıların 27'si kadın (%54), 23'ü erkekti (%46). Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda yaş ortalaması $35,8\pm11,3$ (18-62), sağlıklı kontrol grubunda ise $33,92\pm11,55$ (18-59) olarak hesaplandı.

Gruplar arasında medeni hal ($p=0,745$), evlilik sayısı ($p=0,82$) ve çocuk sayısı ($p=0,159$), aylık gelir ($p=0,378$), annenin hayatta olma durumu ($p=0,557$) ve babanın hayatta olma durumu ($p=0,303$) gibi durumlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar arasında yaşam biçimi karşılaştırıldığında bipolar bozukluk tanılı hastalardan 1'inin yalnız (%2), 49'unun ailesiyle (%98) yaşadığı; sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılardan ise 11'inin yalnız (%22), 30'unun ailesiyle (%60) ve 9'unun arkadaşlarıyla (%18) yaşadığı; gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p<0,001$).

Eğitim yılı açısından gruplar karşılaştırıldığında bipolar bozukluk tanılı hastaların 20'sinin 0-8 yıl (%40), 23'ünün 9-12 yıl (%46), 7'sinin 12 yıl ve üzerinde (%14) eğitim aldığı; sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılardan ise 10'unun 0-8 yıl

(%20), 27'sinin 9-12 yıl (%54), 13'ünün 12 yıl ve üzerinde (%26) eğitim aldığı; gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p=0,07$).

İş durumu açısından gruplar karşılaştırıldığında bipolar bozukluk tanılı hastaların 8'inin çalıştığı (%16), 35'inin işsiz olduğu (%70), 1'inin emekli olduğu (%2), 6'sının öğrenci olduğu (%12); sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılardan ise 28'inin çalıştığı (%56), 8'inin işsiz olduğu (%16), 2'sinin emekli olduğu (%4), 12'sinin öğrenci olduğu (%24); gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p=0,01$).

Ailede psikiyatrik öykü ve ailede bipolar bozukluk öyküsü açısından gruplar karşılaştırıldığında bipolar bozukluk tanılı hastaların 20'sinde (%40), sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların ise 8'inde (%16) ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunduğu; bipolar bozukluk tanılı hastalardan 15'inde (%30) ailede bipolar bozukluk öyküsü bulunduğu ancak sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılarda böyle bir öykü bulunmadığı görüldü; gruplar arasında her iki değişken açısından anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p<0,01$).

Bipolar bozukluk tanılı hastalardan 28'inin (%56), sağlıklı kontrol grubu katılımcılarından 24'ünün (%48) sigara kullandığı; bipolar bozukluk tanılı hastalardan 9'unun (%18), sağlıklı kontrol grubu katılımcılarından 7'sinin (%14) alkol kullandığı; sigara kullanımı ($p=0,478$) ve alkol kullanımı ($p=1$) açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü. Gruplar diğer madde kullanımı öyküsü yönünden değerlendirildiğinde bipolar bozukluk tanılı hastalardan 2'sinde madde kullanım öyküsünün olduğu, sağlıklı kontrol grubunda ise herhangi bir katılımcıda madde kullanım öyküsü olmadığı; gruplar arasında diğer madde kullanım öyküsü açısından anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p=0,04$).

Bipolar bozukluk tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin özeti Tablo 7'de gösterilmiştir:

Tablo 7. Sosyodemografik özellikler

Sosyodemografik Özellikler	Bipolar hasta grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p değeri
1.Yaş	18-62 (min-max)	18-59 (min-max)	0,703
a.Mean	35,84±11,37	33,92±11,55	
b.Median	36	31,5	
2.Cinsiyet			1
a.Kadın	27	27	
b.Erkek	23	23	
3.Medeni Hal			0,745
a.Bekar	22	25	
b.Evli	27	24	
c.Boşanmış	1	1	
4.Nasıl yaşıyor			<0,01
a.Yalnız	1	11	
b.Ailesiyle	49	30	
c.Arkadaşlarıyla	0	9	
5.Evlilik sayısı			0,82
a.0	22	25	
b.1	26	24	
c.2	2	1	
6.Çocuk sayısı			0,159
a.0	25	26	
b.1	5	4	
c.2	5	9	
d.3	8	8	
e.4	5	2	
f.6	2	1	
7.Eğitim yılı			0,07
a.0-8	20	10	
b.9-12	23	27	
c.>12	7	13	
8.İş durumu			0,01
a.Çalışıyor	8	28	
b.İşsiz	35	8	
c.Emekli	1	2	
d.Öğrenci	6	12	

Tablo 7. (Devamı)

9.Aylık gelir		0,378
a.<2500 TL	32	20
b.2500-5000 TL	14	21
c.>5000 TL	4	9
10.Anne hayatta		0,557
a.Evet	43	44
b.Hayır	7	6
11.Baba hayatta		0,303
a.Evet	40	42
b.Hayır	10	8
12.Ailede psikiyatrik öykü		<0,01
a.Var	20	8
b.Yok	30	42
13.Ailede BB tanısı		<0,01
a.Var	15	0
b.Yok	35	50
14.Sigara kullanımı		p=0,478
a.Var	28	24
b.Yok	22	26
15.Alkol kullanımı		p=1
a.Var	9	7
b.Yok	41	43
16.Diğer madde kullanımı		P=0,04
a.Var	2	0
b.Yok	48	50

p=anlamlılık düzeyi, n=sayı

Bipolar hasta grubunun hastalıkla ilgili verileri istatistiksel olarak incelendi. Hastalığın başlangıç yaşı $23,88 \pm 8,1$ (14-42), hastalık süresi $12,1 \pm 10,65$ (1-43), teşhis konulma yaşı $24,7 \pm 8,53$ (14-45), ilk hastaneye yatış yaşı $24,54 \pm 9,73$ (15-46), toplam yatış sayısı $4,6 \pm 4,91$ (1-25), hafta olarak şimdiki remisyon süresi $10,98 \pm 6,97$ (8-32), toplam manik atak sayısı $4,80 \pm 5,11$ (1-25), ilk manik atak yaşı $24,3 \pm 8,24$ (14-42), toplam atak sayısı $6,36 \pm 6,03$ (1-30), olarak değerlendirildi. Bipolar hasta grubundaki katılımcılardan 24'ünün (%48) intihar girişimi öyküsünün bulunduğu, katılımcılardan 32'sinde (%64) psikotik belirtiler bulunduğu görüldü. Bipolar hasta grubundaki katılımcılardan 24'ünün (%48) lityum, 16'sının (%32) valproik asit, 16'sının (%32)

depo antipsikotik, 45'inin (%90) diğ er antipsikotik kullanımı olduğu görüldü. Mevcut verilerin özeti Tablo 8'de gösterilmiştir:

Tablo 8. Hastalıkla ilgili özellikler

Hastalıkla İlgili Veriler	Bipolar Hasta Grubu (n=50)	Mean	Median	Min-Max
1.Başlangıç yaşı		23,88±8,1	20	14-42
2.Hastalık süresi		12,1±10,65	10,5	1-43
3.Teşhis konulma yaşı		24,7±8,53	21	14-45
4.İlk hastaneye yatış yaşı		24,54±9,73	20	15-46
5.Toplam yatış sayısı		4,6±4,91	3	1-25
6.Şimdiki remisyon süresi (hafta)		10,98±6,97	10	8-32
7.Toplam manik atak sayısı		4,80±5,11	3	1-25
8.İlk manik atak yaşı		24,3±8,24	20,5	14-42
9.Toplam atak sayısı		6,36±6,03	5	1-30
10.İntihar girişim				
a.Var	24			
b.Yok	26			
11.Psikotik belirti öyküsü				
a.Var	32			
b.Yok	18			
12.Lityum kullanımı				
a.Var	24			
b.Yok	26			
13.Valproik asit kullanımı				
a.Var	16			
b.Yok	34			
14.Diğ er antipsikotik kullanımı				
a.Var	45			
b.Yok	5			
15.Depo antipsikotik kullanımı				
a.Var	16			
b.Yok	34			
16.EKT öyküsü				
a.Var	8			
b.Yok	42			

p=anlamlılık düzeyi, n=sayı

4.2. Grupların Kopeptin ve Kortizol Seviyelerinin Karşılaştırılması

Bipolar atak, bipolar remisyon ve sağlıklı kontrol grubu kortizol seviyeleri ayrı ayrı istatistiksel olarak analiz edildi, ilgili gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (Tablo 9). (Bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu için $p=0,476$, bipolar hasta grubu ve remisyon grubu için $p=0,945$ olarak değerlendirildi.)

Bipolar atak grubu kopeptin seviyeleri ile remisyon grubu kopeptin seviyeleri ve sağlıklı kontrol grubu kopeptin seviyeleri ayrı ayrı istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçlar incelendiğinde bipolar hasta grubu kopeptin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu kopeptin seviyelerine göre anlamlı derecede düşük seyrettiği ($p<0,001$); remisyon grubu kopeptin seviyelerinin bipolar atak grubu kopeptin seviyelerine göre anlamlı derece yüksek ($p=0,005$), sağlıklı kontrol grubu kopeptin seviyelerine göre ise anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0,001$) istatistiksel analizler sonucunda elde edilen verilerdir (Tablo 9). Her üç grup karşılaştırmasındaki farklılığın Post hoc testlerde sağlıklı kontrollerin bipolar atak ve remisyon hastalarından yüksek olmasından kaynaklandığı anlaşıldı.

Tablo 9. Grupların kortizol ve kopeptin değerlerinin karşılaştırılması

	Atak (n=50)		Remisyon (n=41)		Kontrol (n=50)		p^o	p^i
	x	ss	x	ss	x	ss		
Kortizol	14,0054	4,83	13,72	4,24	11,7108	4,99	$p=0,476$	$p=0,945$
Kopeptin	3,0022	,91786	3,5376	,71043	9,66	5,88	$p<0,001$	$P=0,05$

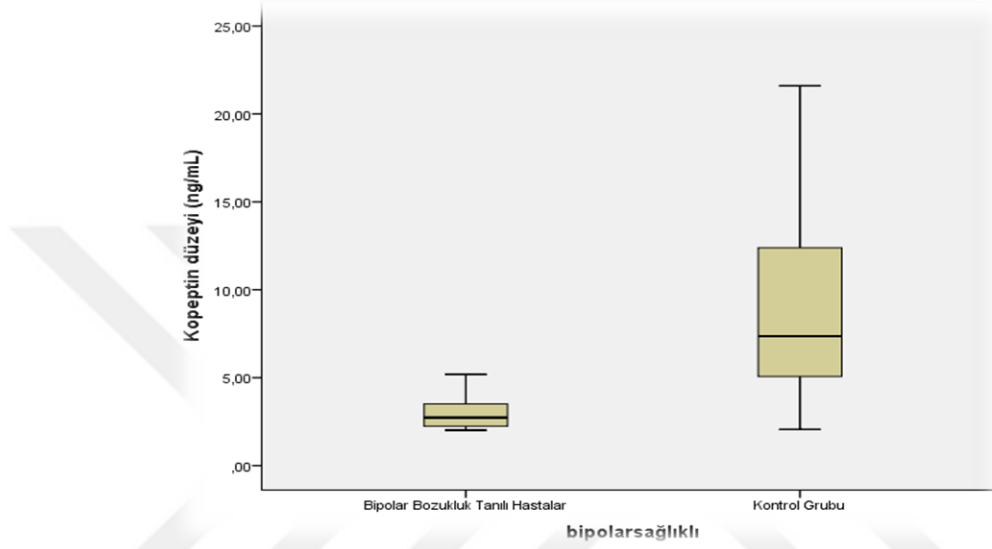
x: aritmetik ortalama, ss: standart sapma, güven aralığı %95, p^o : atak ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlamlılık, p^i : remisyon ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlamlılık, n=sayı

Cinsiyete göre kortizol ve kopeptin değerleri arasında istatistiksel analiz yapıldı, istatistiksel olarak her iki grup için de anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (kortizol ve kopeptin için sırasıyla p değerleri; $p=0,336$ ve $p=0,771$) (Tablo 10).

Tablo 10. Cinsiyete göre kortizol ve kopeptin değerlerinin karşılaştırılması

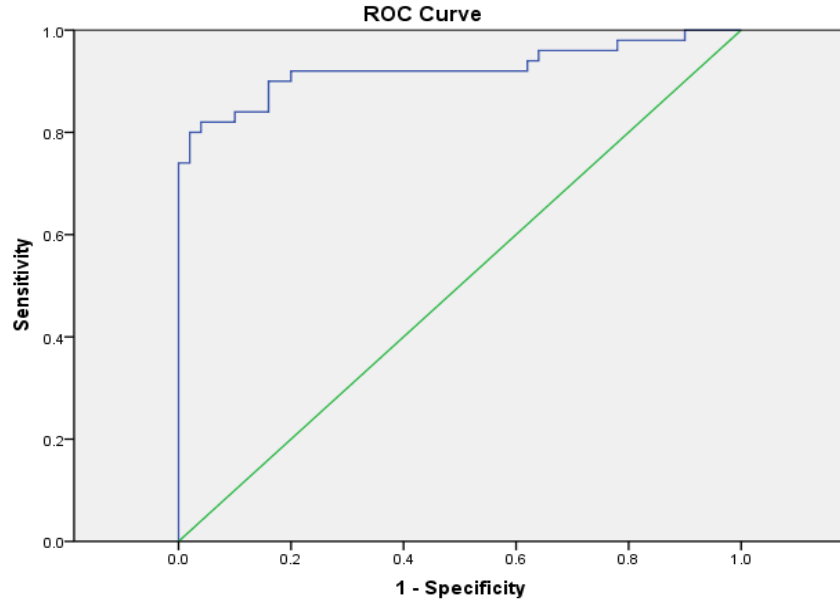
	Kadın (n=54)		Erkek (n=46)		p değeri
	x	ss	x	ss	
Kortizol	12,93	9,92	12,77	5,19	p=0,336
Kopeptin	3,09	0,913	2,89	0,911	p=0,771

x: aritmetik ortalama, ss: standart sapma, güven aralığı %95, p=anlamlılık düzeyi, n=sayı



Şekil 7. Bipolar atak grubu ve sağlıklı kontrollerin kopeptin seviyeleri

Bipolar manik atak ile sağlıklı kontrollerin kopeptin seviyelerinin sensitivite ve spesifitesinin değerlendirilebilmesi ve manik atak ile sağlıklı kontrollerin ayırımında cut-off değeri hesaplanabilmesi amacıyla ROC analizi yapılarak ROC eğrisi çizildi. Analiz sonucunda %90 sensitivite ve %84 spesifite ile kopeptin cut-off değeri 4,01 ng/mL olarak hesaplandı. Eğri altında kalan alan 0.924 olarak değerlendirildi.



Şekil 8. Kopeptin seviyelerine göre ROC eğrisi

4.3. Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Bipolar bozukluk remisyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu ölçek puanlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Yapılan analiz sonrası iki grup arasında PUKİ öznel uyku kalitesi, PUKİ uyku latansı, PUKİ alışılmış uyku etkinliği, PUKİ uyku bozukluğu, PUKİ gündüz işlev bozukluğu ve PUKİ toplam puanları açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,217$, $p=0,277$, $p=0,054$, $p=0,533$, $p=0,31$ ve $p=0,201$). Her iki grup arasında PUKİ uyku süresi ve PUKİ uyku ilacı kullanımı alt grupları karşılaştırıldığında; toplam uyku süresinin bipolar grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p<0,001$), uyku ilacı kullanımının ise atak grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p<0,01$) olduğu saptandı.

Bipolar bozukluk remisyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu Epworth uykululuk toplam puanlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Yapılan analiz sonrası bipolar bozukluk remisyon grubundaki hastaların Epworth uykululuk toplam puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,019$).

Bipolar bozukluk remisyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu sabahçılık puanlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Yapılan analiz sonrası iki grup arasında sabahçılık açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,080$).

Bipolar bozukluk remisyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu akşamcılık puanlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Yapılan analiz sonrası Bipolar bozukluk remisyon grubunun akşamcılık açısından sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük puan aldığı saptandı ($p=0,048$).

Bipolar bozukluk remisyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu değişkenlik puanlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Yapılan analiz sonrası Bipolar bozukluk remisyon grubunun distinctness puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Bipolar bozukluk remisyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu sosyal ritim puanlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Yapılan analiz sonrası Bipolar bozukluk remisyon grubunun sosyal ritim puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük puan aldığı saptandı ($p=0,033$).

Ölçek puanlarına ilişkin veriler Tablo 11’de gösterilmiştir:

Tablo 11. Grupların ölçek puanlarının karşılaştırılması

Ölçekler	BB remisyon (n=41)		Sağlıklı kontrol(n=50)		p değeri
	x	ss	x	ss	
PUKİ öznel uyku kalitesi	0,878	0,599	0,90	0,505	0,217
PUKİ uyku latansı	0,829	0,833	1,06	0,739	0,277
PUKİ uyku süresi	0,0732	0,2636	0,3000	0,5051	<0,001
PUKİ alışılmış uyku etkinliği	0,6829	0,68699	0,3400	0,55733	0,054
PUKİ uyku bozukluğu	2,0244	0,85111	0,8200	0,69076	0,533
PUKİ uyku ilacı kullanımı	1,5366	1,41594	0	0	<0,01
PUKİ gündüz işlev bozukluğu	0,878	0,9538	0,48	0,6465	0,31
PUKİ toplam puanı	6,8537	2,93735	3,8400	2,3592	0,201
Epworth toplam puanı	7,41	5,21	5,84	4,41	0,019
Sabahçılık puanı	17,24	3,8	16,18	2,77	0,080
Akşamcılık puanı	15,07	3,39	15,7	2,24	0,048
Değişkenlik puanı	16,8	4	14,2	1,98	<0,01
Sosyal ritim puanı	3,82	1,88	5,04	1,354	0,033

x: aritmetik ortalama, ss: standart sapma, güven aralığı %95, p=anlamlılık düzeyi, n=sayı

4.4. Kopeptin Seviyelerinin Ölçek Puanları ile İlişkisi

Young mani skoru ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre young mani skoru ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,496$).

Klinik global izlem skoru ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre klinik global izlem skoru ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,401$).

Bipolar işlevsellik skoru ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre bipolar işlevsellik skoru ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,041$).

Pittsburgh uyku indeksi skoru ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre Pittsburgh uyku indeksi skoru ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,939$).

Epworth uykululuk ölçeği skoru ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre Epworth uykululuk ölçeği skoru ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,897$).

Sabahçılık skoru ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre sabahçılık skoru ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,389$).

Akşamcılık skoru ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre akşamcılık skoru ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,245$).

Değişkenlik skoru ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre karma özellik skoru ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,013$).

Sosyal ritim skoru ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre sosyal ritim skoru ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,929$).

Kopeptin seviyeleri ve ölçek puanları ilişkisine yönelik veriler Tablo 12’de gösterilmiştir:

Tablo 12. Kopeptin seviyeleri ve ölçek puanları ilişkisi

Ölçekler	Kopeptin düzeyi (ng/mL)		
	R	p	n
Young mani skoru	-.098	0,496	50
Klinik global izlem skoru	-.122	0,401	50
Bipolar işlevsellik skoru	.320*	0,041	41
Pittsburgh uyku indeksi skoru	-.012	0,939	41
Epworth uykululuk ölçeği skoru	0,021	0,897	41
Sabahçılık skoru	0,138	0,389	41
Akşamcılık skoru	-0,186	0,245	41
Değişkenlik skoru	0,383*	0,013	41
Sosyal ritim skoru	0,014	0,929	41

r=Pearson korelasyon katsayısı, p=anlamlılık düzeyi, n=sayı

*korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı, **korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı

4.5. Kopeptin Seviyelerinin Bipolar Klinik Özellikleri ile İlişkisi

Hastalık süresi ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre hastalık süresi ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,278$).

Manik atak sayısı ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre manik atak sayısı ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,780$).

Toplam atak sayısı ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre toplam atak sayısı ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,312$).

Hastaneye yatış sayısı ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre hastaneye yatış sayısı ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,943$).

Psikotik belirti varlığı ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre psikotik belirti varlığı ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,757$).

Lityum kullanımı ve kopeptin düzeyi ilişkisini göstermek amacıyla pearson korelasyon analizi uygulandı. Analiz sonucuna göre lityum kullanımı ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,840$).

Kopeptin seviyelerinin bipolar klinik özellikleri ile ilişkisi Tablo 13'te gösterilmiştir:

Tablo 13. Kopeptin seviyelerinin bipolar klinik özellikleri ile ilişkisi

Klinik özellikler	Kopeptin düzeyi (ng/mL)		
	R	p	n
Hastalık süresi	<u>0,156</u>	<u>0,278</u>	<u>50</u>
Manik atak sayısı	<u>0,041</u>	<u>0,780</u>	<u>50</u>
Toplam atak sayısı	<u>0,146</u>	<u>0,312</u>	<u>50</u>
Hastaneye yatış sayısı	<u>0,010</u>	<u>0,943</u>	<u>50</u>
Psikotik belirti varlığı	<u>-0,045</u>	<u>0,757</u>	<u>50</u>
Lityum kullanımı	<u>0,029</u>	<u>0,840</u>	<u>50</u>

r=Pearson korelasyon katsayısı, p=anlamlılık düzeyi, n=sayı

*korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı, **korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı

5. TARTIŞMA

Psikiyatrik hastalıklarda kopeptin seviyelerinin incelendiği çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte, literatürde bipolar bozukluk ve kopeptin seviyelerinin doğrudan karşılaştırdığı tek bir çalışma bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız Bipolar bozukluk manik atak dönemi, remisyon dönemi ve sağlıklı kontrollerin kopeptin seviyelerinin karşılaştırıldığı ilk ulusal temsili çalışmadır.

Çalışmamıza bipolar bozukluk manik atak dönemindeki 50 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak benzer özelliklerdeki 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bipolar hasta grubu 27 kadın (%54) ve 23 erkek (%46) katılımcıdan oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda BB tanılı hastalarda kadın/erkek oranı 1,2:1 olarak saptanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte, yaşam boyu manik atak sıklığının erkeklerde daha yüksek olduğu; ancak genel itibarıyla bipolar bozukluk tip I ele alındığında yaşam boyu yaygınlığın cinsiyetler arasında farklılık göstermediği ortaya konulmuştur(41).

Grupların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde, bipolar bozukluk tanılı gruptaki 20 katılımcının (%40) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu ve bunlardan 15'inin (%30) bipolar bozukluk tanısının bulunduğu; sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılardan ise 8 tanesinin (%16) ailesinde psikiyatrik bozukluk öyküsü olduğu ancak bunlardan hiçbirinin bipolar bozukluk tanısı olmadığı gözlemlenmiştir. Bipolar bozukluk tanılı bireylerde genetik geçiş ve aile öyküsü çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller ailede psikiyatrik hastalık durumuna göre karşılaştırılmış; bipolar bozukluk tanılı katılımcılarda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü oranı %15,4 iken sağlıklı kontrol grubunda %1,3; BB tanılı katılımcıların anne-babalarında BB görülme sıklığı %6, sağlıklı kontrol grubu katılımcılarında ise aynı oran %0,6 olarak belirlenmiştir(102). Literatürdeki çalışmalarda da görüldüğü üzere; BB tanılı bireylerin ailelerinde psikiyatrik hastalık oranı normal topluma göre belirgin düzeyde artmakta, çalışmamızın verileri de bu yönüyle literatürle uyum göstermektedir.

Gruplar arasında yaşam biçimi karşılaştırıldığında bipolar bozukluk tanılı hastalardan 1'inin yalnız (%2), 49'unun ailesiyle (%98) yaşadığı; sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılardan ise 11'inin yalnız (%22), 30'unun ailesiyle (%60) ve 9'unun arkadaşlarıyla (%18) yaşadığı; gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Eğitim yılı açısından gruplar karşılaştırıldığında bipolar bozukluk tanılı hastaların 20'sinin 0-8 yıl (%40), 23'ünün 9-12 yıl (%46), 7'sinin 12 yıl ve üzerinde (%14) eğitim aldığı; sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılardan ise 10'unun 0-8 yıl (%20), 27'sinin 9-12 yıl (%54), 13'ünün 12 yıl ve üzerinde (%26) eğitim aldığı; gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p=0,07$). İş durumu açısından gruplar karşılaştırıldığında bipolar bozukluk tanılı hastaların 8'inin çalıştığı (%16), 35'inin işsiz olduğu (%70), 1'inin emekli olduğu (%2), 6'sının öğrenci olduğu (%12); sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılardan ise 28'inin çalıştığı (%56), 8'inin işsiz olduğu (%16), 2'sinin emekli olduğu (%4), 12'sinin öğrenci olduğu (%24); gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p=0,01$). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda hastalık nedeni işlevsellik kaybı ve farmakoterapi yan etkileri gibi nedenlerle, daha düşük istihdam ve çalışma hayatının sekteye uğraması gibi durumların sık olduğu bilinmektedir(103). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde çalışma durumu BB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Katılımcılar sigara, alkol ve diğer madde kullanımları yönünden karşılaştırılmıştır. Bipolar bozukluk tanılı grupta sigara kullanımı bulunan 28 katılımcı (%56), alkol kullanımı bulunan 9 katılımcı (%18) ve diğer madde kullanımı bulunan 2 katılımcı (%4) olduğu; sağlıklı kontrol grubunda ise sigara kullanımı bulunan 24 katılımcı (%48), alkol kullanımı bulunan 7 katılımcı (%14) olduğu ve diğer madde kullanımı bulunan herhangi bir katılımcının bulunmadığı görülmüştür. Literatür incelendiğinde normal popülasyona göre, bipolar bozukluk tanılı bireylerde tütün, alkol ve madde kullanımının anlamlı düzeyde arttığı; tütün kullanımında normal popülasyona göre yaklaşık 2 ila 3 kat artış bulunduğu(104), alkol kullanımının normal popülasyona göre %14, madde kullanımının ise %6 oranında artış gösterdiği saptanmıştır(105). Çalışmamızda gruplar arası sigara kullanımı ($p=0,478$) ve alkol kullanımı ($p=1$) açısından anlamlı bir fark saptanmamış, diğer madde kullanımı ise

bipolar bozukluk tanılı grupta anlamlı olarak yüksek ($p=0,04$) bulunmuştur. BB tanılı bireylerde sigara, alkol ve diğer maddelerin kullanım nedenleri; dürtüsel duruma bağlı olarak bu tür maddelerin denenmesi ya da duygudurum semptomlarını kendi kendine tedavi etmeye çalışma durumu olabilmektedir(106). Alkol ve madde kullanım bozukluklarının oranı kültüre ve coğrafyaya göre de farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin Amerika’da BB tanılı bireylerde alkol-madde kullanım oranı %30-50 iken, ülkemizde BB tanılı bireylerde bu oran %3,2 olarak saptanmıştır(107). Sosyokültürel yapı, eğitim, coğrafi koşullar, dini inanç gibi faktörler sigara, alkol ve madde kullanımını etkileyebileceğinden; BB ve diğer psikiyatrik durumlarda eşlik eden oranları daha net ortaya koyabilmek için, daha geniş örneklemli çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bipolar bozukluk tanılı grupta hastalıkla ilgili özellikler istatistiksel olarak incelenmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı $23,8\pm 8,1$, hastalık süresi $12,1\pm 10,6$, teşhis konulma yaşı $24,7\pm 8,53$, ilk kez hastaneye yatış yaşı $24,54\pm 9,73$, toplam yatış sayısı $4,6\pm 4,91$, şimdiki remisyon süresi (hafta) $10,98\pm 6,97$, toplam manik atak sayısı $4,80\pm 5,11$, ilk manik atak yaşı $24,3\pm 8,24$, toplam atak sayısı $6,36\pm 6,03$ olarak değerlendirilmiştir. Bipolar bozukluk sıklıkla 17 ila 21 yaşları arasında başlangıç göstermekte; 19 yaştan önce başladığı durumlarda erken başlangıçlı, 40 yaştan sonra başladığı durumlarda ise geç başlangıçlı bipolar bozukluk şeklinde nitelendirilmektedir(2). Çalışmamızda 21 hasta (%42) erken başlangıçlı, 4 hasta (%8) ise geç başlangıçlı bipolar bozukluk grubuna aittir. Bipolar bozukluk tip 1 için ilk manik atak yaşının insidansının incelendiği 35 yıllık bir çalışmada; ilk atak mani insidansının sırasıyla 21-25 yaş, 16-20 yaş aralığında pik yaptığı gösterilmiştir(108). Geç başlangıçlı BB tanısı, erken başlangıçlı tabloya nazaran daha nadir görülmekte ve çoğunlukla veriler geriye dönük tarama çalışmalarından elde edilmektedir(109). Geriatrik hasta grubunda genel olarak duygudurum bozukluğu yaygınlığı %10-25 oranında, geç başlangıçlı BB tanısı yaygınlığı ise %0,1-0,4 oranında görülmektedir(103). Çalışmamızda ilk manik atak yaş ortalaması 20,5 (14-42) olarak gösterilmiştir.

Bipolar atak, bipolar remisyon ve sağlıklı kontrol grubu kortizol seviyeleri ayrı ayrı istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Hem bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol

grubu ($p=0,476$), hem de bipolar hasta grubu ve remisyon grubu ($p=0,945$) arasında kortizol seviyeleri açısından anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda cinsiyete göre kortizol düzeyleri istatistiksel olarak analiz edilmiş, kadın ve erkek cinsiyet arasında kortizol seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,336$). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde bipolar bozuklukta mani dışı ataklarda sabah kortizol düzeyinde artış bulunduğu dair veriler olmakla birlikte, çalışma sayısı az ve veriler oldukça tutarsızdır(110). 45 manik ve ötimik dönemdeki BB tanılı hasta ve 17 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, gruplar arasında saç kortizol konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Çalışmada manik ataktan hemen önce saç kortizol konsantrasyonunun yükseldiği, aynı zamanda saç kortizol konsantrasyonu ile duygudurum atağı arasında pozitif bir korelasyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır(111). Başka bir çalışmada tedavi almayan ilk atak manik atak tanılı 26 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerde serum kortizol seviyeleri değerlendirilmiş; eleve manik hastalarda kortizol seviyesinin kontrol grubuna göre düşük olduğu, irritabilitesi olan hastalarda ise kortizol seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir(112). Bipolar hastalardaki kortizol seviyesinin artışında, hastalığın kronik etkilerine bağlı olarak gelişen nöroinflamasyon süreci, HPA aksındaki disregülasyon ve tedavi için verilen farmakolojik ajanların da etkili olabileceği düşünülmektedir(113). Daha büyük örneklemli farklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kopeptinin kortizole kıyasla bireysel stres seviyesini daha ustaca yansıttığı bilinmektedir(114). Kopeptin seviyeleri ilgili gruplar arasında istatistiksel olarak incelenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde bipolar hasta grubu kopeptin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu kopeptin seviyelerine göre anlamlı derecede düşük seyrettiği ($p<0,001$); remisyon grubu kopeptin seviyelerinin bipolar atak grubu kopeptin seviyelerine göre anlamlı derece yüksek ($p=0,005$), sağlıklı kontrol grubu kopeptin seviyelerine göre ise anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0,001$) saptanmıştır. Böylece çalışmamızda atak döneminde azalmış olan kopeptin seviyelerinin, hastaların remisyona girmesiyle birlikte anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Literatürde bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol grubunun kopeptin seviyelerinin karşılaştırıldığı tek bir çalışma bulunmaktadır. İlgili çalışmada 55 bipolar bozukluk I ve II tanılı hasta ve 21

sağlıklı kontrol kopeptin seviyesi ve metabolik ilişkiler yönünden karşılaştırılmış; çalışmada akut ve stabil olmayan tıbbi durumlar hariç komorbiditeler dışlanmamıştır(17). Çalışmamızda tüm psikiyatrik ve tıbbi komorbiditelerin ekarte edilmesine ve yalnızca bipolar manik atak dönemindeki hastaların dahil edilmesine rağmen, mevcut literatür çalışmasıyla benzer şekilde manik atak döneminde kopeptin seviyelerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız bu yönüyle ve remisyon döneminde kopeptin seviyelerinin arttığına gösterilmesi ile bir ilk olmaktadır. Bizim çalışmamızda remisyon döneminde atak dönemine göre yükselen kopeptin değerlerinin halen sağlıklı kontrollerin seviyesine yaklaşmaması devam eden kronik bozukluğun göstergesidir. Yapılan bir çalışmada manik, depresif ve remisyon dönemindeki BB tanılı hastalarda AVP seviyesinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük seyrettiği; tedavi sonrası AVP seviyelerindeki en fazla yükselmenin depresif grupta olduğu ve remisyon grubunun AVP seviyelerini geçtiği saptanmıştır. Sonuçların serum AVP seviyelerindeki global azalmanın, BB'de görülen bozulmuş nöronal fonksiyonun ve nöroprogresif kötüleşmenin bir göstergesi olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür(115). Watson ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışma, BB tanılı hastalarda HPA eksen fonksiyonunun anormal olduğunu, remisyona giren ve girmeyen hastalarda anormallik derecesinin eşit olduğunu ileri sürerek hastalığın kronik etkilerini göz önüne sermiştir(116). Yine yapılan farklı bir çalışmada; BB tanılı hastaların etkilenmemiş birinci derece akrabalarında da HPA aksında disfonksiyon saptandığı bildirilmiştir(117).

Yaptığımız diğer bir istatistiksel analiz olan ROC analizi sonrası %90 sensitivite ve %84 spesifite ile kopeptin cut-off değeri 4,01 ng/mL olarak hesaplanmış, eğri altında kalan alan 0.924 olarak değerlendirilmiştir. ROC analizi klinik çalışmalarda kullanılan değişkenlerin eşik değerlerini belirlemeye yarayan, sensitivite ve spesifiteyi belirlemeye çalışan bir analiz olarak kullanılmaktadır(118). Kullanılmakta olan tanısal amaçlı değişken ne kadar iyi ise eğri o kadar yukarıya kaymaktadır. Eğri altında kalan alan ise istatistiksel olarak kullanılmakta olan tanısal belirtecin hasta ve sağlıklı örneklemini ayırma yeteneği hakkında bilgi vermektedir. Mükemmel test olarak tanımlanan bir testte eğri altında kalan alan 0.9-1.0 aralığında

olmalıdır(119). Bizim çalışmamızda eğri altında kalan alan 0.924 olarak hesaplanmıştır. Bu veri bizlere kopeptinin tahmin edici bir değer olarak bipolar bozukluk tanılı ve sağlıklı bireyleri ayırmada mükemmel bir gösterge olduğunu; 4,01 ng/mL değerinin altındaki değerlerin manik atağın, üstündeki değerlerin ise sağlıklı olmanın bir göstergesi olarak ele alınabileceğini anlatmaktadır. Yaptığımız literatür taramasında bipolar bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılarak kopeptin için cut-off değerinin hesaplandığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda kopeptin cut-off değeri 4,01 bulunmuştur. Çalışmamız bu yönüyle bir ilk olmaktadır. Mevcut verileri desteklemek ve daha ileriye götürmek amacıyla daha büyük örneklemli yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer psikiyatrik bozukluklarda kopeptin seviyelerinin incelendiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Majör depresif bozuklukta kopeptin seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek seyrettiğine dair çalışmalar olmakla birlikte; MDB tanılı bireyler ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(120). Patofizyolojik olarak MDB, özellikle hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) nöroendokrin ekseninin fizyolojik işlevinde değişiklikler gösteren farklı nöroendokrin profili(14) olan stresle ilişkili bir bozukluk olarak kabul edilir(2, 15). Böylece, daha yüksek kortizol seviyeleri HPA eksenini hiperaktivitesi, azaltılmış kortizol uyanma tepkisi ve azaltılmış glukokortikoid reseptör duyarlılığı ile değiştirilmiş geri besleme devreleri en tutarlı ve sağlam olanlar arasındadır. Kopeptin seviyelerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi değerlendirildiğinde; daha yüksek bazal plazma kopeptin seviyeleri ve metiraponla stimülasyon sonrası kopeptin seviyeleri antidepresan tedavi yanıtı olasılığının azalmasıyla önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. MDB hastalarında antidepresan tedavi yanıtının potansiyel bir hipotalamik biyobelirteç olarak kopeptinin değerlendirildiği çalışmada vakaların %78,6'sı için, plazma kopeptin düzeyi 2,9 pmol/L'nin üzerinde olan depresif hastaların yanıtsızlık olasılığının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (121).

30 sağlıklı erkek katılımcının bulunduğu bir çalışmada, anksiyete semptomları ile kopeptin seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir(122). Öte yandan sağlıklı insanda CCK-4 kaynaklı panikte bazal kopeptin kadınlarda erkeklere göre önemli ölçüde daha düşük bulunurken kopeptin ile panik semptomları arasında

anlamli bir iliski bulunamamıştır(123). Başka bir çalışmada kumar oynama bozukluğu bulunan 13 katılımcı ve internet bağımlılığı bulunan 11 katılımcı sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış, kopeptin seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır(124). Bugüne kadar, kopeptin ve ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkiye odaklanan mevcut çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir. Literatürdeki verilere bakıldığında bazı araştırmalarda kopeptin seviyelerinin erkeklerde kadınlara göre yüksek olduğu gösterilmiş; az sayıda çalışmada kadınlarda menstürel siklus döneminde kopeptin seviyelerinin değişebildiği gösterilmişse de çoğu çalışmada anlamlı bir değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur(125, 126). Çalışmamızda kadın ve erkek cinsiyet arasında kopeptin seviyesi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır($p=0,771$).

HPA eksenini işleyişinin hipotalamik seviyesinin geçerli bir değerlendirmesi kopeptin ölçümleri ile basitçe sağlanabilmektedir. İlk değerlendirmede bipolar bozukluk atak döneminde HPA eksenini (re)aktivitesi üzerine önceki çalışmalara dayanarak, ekseninin hiperaktivitesinin daha yüksek bazal kortizol ve kopeptin plazma seviyeleri olacağı varsayımı; çalışmamızda stres yanıt sistemlerindeki bozulma sonucunda, kortizol düzensizliği ve kopeptin seviyelerinin sağlıklı kontrollerden düşük bulunması potansiyel olarak değişmiş reaktivitenin ötesinde genel HPA eksenini işlev bozukluğunu göstermektedir. BB hastalarda remisyon döneminde artışının gösterilmesi akut psikolojik ve nörobiyolojik stres reaktivitesindeki farklılıkları göstermektedir. Stres yanıt sistemindeki değişiklikler, BB'un gelişmesinde ve sürdürülmesinde rol oynayabilir. İlerleyen dönemde daha ayrıntılı çalışmalar yapılarak serum kopeptin seviyesinin bipolar bozuklukta prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği yönünde bizlere umut vermektedir. Günlük klinik uygulamada doğruluklarını belirlemek için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha yüksek kopeptin plazma seviyeleri ile tedaviye daha zayıf yanıt ve daha kötü klinik seyir ile ilişkili olacağını varsayımımız; altta yatan nöroinflamasyon ve vaskülarizasyon süreçleri düşünülerek değerlendirildi. Yakın tarihte akut koroner sendromların erken tanı ve prognozu için yüksek kopeptin değerleri, bir yıllık takip sırasında en yüksek MACE ve koroner revaskülarizasyon oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Metabolik riskler ile ilişkili olarak belirlenmiş risk faktörlerine kopeptin eklenmesinin Çeyrek 1 (<3.5) altındaki kopeptin düzeylerini referans alarak bu

düzeyden farklılaşan değerler için Çeyrek 2 (3,5-4,9), Çeyrek 3 (5.0–7.2), Çeyrek 4 (> 7.2) daha yüksek kopeptin konsantrasyonlarının bozulmuş idrar konsantrasyon kapasitesi ile ilişkili olduğu ve gestasyonel diyabetes mellitus gibi metabolik risklerin belirgin atışı gösterilmiştir. Bizim popülasyonumuzun kronik hastalıkları ve metabolik komorbiditesi olmayan hastalardan oluşması düşük kopeptin seviyelerinin açıklayıcı görünmektedir(127). BB sonuçlarını olumsuz etkilediği gösterilen obezite, insülin direnci ve Tip 2 diabet gibi metabolik komorbiditelerin tedavi direnci ve fonksiyonel bozukluk ile karakterize edilmiştir.

Kopeptin AVP ile ilişkili çeşitli endokrin, kardiyovasküler, pulmoner ve renal bozuklukların yanı sıra diğer akut tıbbi stres durumlarında (örn. sepsis) umut verici bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, polinöropati, enflamatuar romatolojik hastalık ve maligniteler gibi sistemik hastalıklarda kopeptin seviyelerinin arttığına dair geniş bir literatür bulunmaktadır(128-130). Eldeki verilere bakılarak kopeptin molekülünün bu hastalıklarda prognostik olarak ele alınabileceği ve hastalık şiddetiyle ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir(129). Literatürde kopeptinin spesifik olmayan bir belirteç olarak pozitif prediktif değeri; miyokard enfarktüsü gibi akut durumlarda nekrozun eşlik ettiği iskemiyin erken dönemde artan kopeptin salınımının gösterilmiş olması ile ilgili idi(131). Son yıllarda kopeptin, sepsis, toplum kökenli pnömoni, kronik obstrüktif akciğer yetmezliği, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi çeşitli hastalıklarda yeni bir prognostik belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda akut iskemik inme hastalarında kopeptin seviyeleri kötü sonuçları olan hastalarda ve hayatta kalmayanlarda önemli ölçüde yükselmiştir. Hem inme hem de geçici iskemik atak gibi tekrarlayan serebrovasküler olaylarla yalnızca daha yüksek kopeptin düzeylerinin (kortizol değil) ilişkili olduğunun bildirilmiş olması gelecekteki iskemik olayların riskinin sınıflandırılmasında kopeptinin öngörücü değerini akla getirmiştir(132).

Young mani derecelendirme ölçeği, bipolar bozukluk tanılı hastalarda mani şiddetini değerlendiren ve hastalık şiddeti arttıkça daha yüksek puanlar alınan bir değerlendirme ölçeğidir. Young mani skoru ve kopeptin seviyelerinin istatistiksel olarak incelenmesi sonucu, ölçek skoru ve kopeptin seviyeleri arasında anlamlı

korelasyon saptanmamıştır($p=0,496$). Benzer şekilde klinik global izlem skoru da hastalık şiddeti ile puanlaması artan bir ölçek olup, kopeptinle ilişkisine bakılmış; ölçek puanı ile kopeptin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır($p=0,401$).

Bipolar işlevsellik ölçeği; duygusal işlevsellik, zihinsel işlevsellik, cinsel işlevsellik, damgalanma hissi, içe kapanıklılık, ev içi ilişkiler, arkadaşlarıyla ilişkiler, toplumsal etkinliklere katılım, günlük etkinlikler ve hobiler, inisiyatif alma ve potansiyelini kullanma ve iş alt gruplarını değerlendiren bir ölçek olup, işlevsellik düzeyi arttıkça puanları artan bir ölçektir. Remisyonadaki hastaların bipolar işlevsellik skoru ve kopeptin düzeyi ilişkisi incelenmiş, bipolar işlevsellik skoru ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,041$). Bu sonuçlara göre bipolar bozukluk tanılı bireylerde işlevsellik düzeyleri arttıkça kopeptin seviyeleri de artmaktadır. Literatürde yalnızca 2017 yılının küresel verileri incelendiğinde, yaklaşık 4,5 milyonu yeni tanı olmak üzere toplamda 45 milyon bireyin bipolar bozukluk tanısının bulunduğu; bu durumun tüm dünyada teşhis ve tedavi yönünden ciddi bir ekonomik yüke neden olduğu ortaya koyulmuştur. Her geçen gün eklenen yeni tanılar, tedavi eksiklikleri, tekrarlayan ataklar ve işlevsellik kayıpları nedeniyle ekonomik ve psikolojik yük günden güne artmaktadır(133). Bu nedenle erken teşhis ve etkili tedavilerin sağlanması kavramları günümüzde ciddi şekilde önem kazanmakta, tanı koyma ve tedavi yanıtını için klinik biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastalık süresi, manik atak sayısı, toplam atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı ile kopeptin seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde, tüm bu değişkenler ile kopeptin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (değişkenler için sırasıyla p değerleri; $p=0,278$, $p=0,780$, $p=0,312$, $p=0,943$ 'tür.). Mevcut değişkenler hastalık şiddetini göstermekle birlikte, hastalık şiddeti ve kopeptin arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İlerleyen dönemde bu alanda daha büyük örneklem grubuna sahip farklı çalışmalarla farklı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Psikotik belirti varlığı ve kopeptin ilişkisi incelendiğinde, psikotik belirti varlığı ve kopeptin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0,757$). Psikotik belirtilerin daha erken hastalık başlangıcı, daha sık atak ve daha fazla hastane

yatışıyla ilişkili bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(134). Çalışmamızda anlamlı bir fark bulunamamış olup, daha büyük örneklemli farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lityum kullanımı ve kopeptin seviyesi ilişkisini göstermek amacıyla yapılan istatistiksel analize göre, lityum kullanımı ve kopeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0,840$). Bipolar bozukluk tedavisinde en çok kullanılan farmakolojik ajan olan lityumun AVP hormonunun salınımını etkilediği bilinmektedir. Bu durumla ilgili en iyi bilinen klinik tablo, lityum tedavisi sonrası gelişen diabetes insipidusdur(135). Literatürde 3.53 pmol/l'den düşük kopeptin seviyeleri, %100 duyarlılık ve %87.4 özgüllükle ($p < 0.001$) santral diabetes insipidus için tanısal kabul edildiği bildirilmiştir(136). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında; lityumun AVP hormonunu inhibe ettiğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, yine lityumun AVP hormon salınımını artırdığına dair veriler de bulunmaktadır(137). Hem mani hem de depresyon dönemleri sırasında, hastaların uyku döngülerinde ve hormon salgılama ritimlerinde bozulmuş sirkadiyen ritimler gösterirler. Lityum, organizmada davranışsal ritimlerin sirkadiyen periyodunu ve ayrıca nöronlardaki sirkadiyen ateşleme hızı ritimlerini hafifçe fakat tutarlı bir şekilde uzatır. Lityuma verilen yanıtlarda bireyler arası büyük değişkenlik göstermesi ve ciddi yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle farmakolojik etkileri ve moleküler hedefleri anlamak önemlidir. Çalışmamızda lityum kullanımı ile kopeptin düzeyleri ilişkili değildi. Lityum yanıtlılığı ve olası yan etki ve toksisite riski boyutları ile değerlendirildiğinde; daha geniş örneklemli prospektif çalışmalarla değerlendirmeler önerilebilir.

Bipolar bozukluk remisyondaki hastaların ve sağlıklı kontrollerin Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği skorları açısından istatistiksel olarak incelendiğinde, anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,202$). PUKİ ölçeğinde 5 puan üzeri kötü uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılmıştır; bipolar bozukluk hasta grubunda kötü uyku kalitesi oranı, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,038$). Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda ortalama PUKİ puanı $6,85 \pm 2,93$ (0-14), kötü uyku kalitesi saptanan katılımcı sayısı 32 (%78); sağlıklı kontrol grubunda ortalama PUKİ puanı $3,92 \pm 2,38$ (0-11), kötü uyku kalitesi saptanan katılımcı sayısı ise 11 (%22) olarak hesaplanmıştır. Böylece çalışmamızda PUKİ genel

skorları arasında anlamlı fark görülmesi de bipolar bozukluk tanılı katılımcılarda sağlıklı kontrollere göre öznel uyku kalitesinin daha kötü olduğu sonucuna ulaşılabilmektedir. 105 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 104 sağlıklı kontrolle gerçekleştirilen bir çalışmada, katılımcıların uyku kalitesi PUKİ indeks ile değerlendirilmiş; ötimik dönemdeki hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha kötü uyku kalitesi olduğu gösterilmiştir(138). Literatürde çok sayıda benzer çalışma bulunmakla birlikte, çalışmamız bipolar bozukluk tanılı hastalarda kötü uyku kalitesini göstermesi yönüyle literatürle uyumludur.

Ötimik dönemdeki bipolar bozukluk tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu Epworth uykululuk ölçeği skorları açısından istatistiksel olarak incelendiğinde, toplam ölçek puanlarının bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı katılımcılara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,019$). Epworth uykululuk ölçeğinde 10 puan üzeri gündüz uykululuğunu göstermektedir; bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda gündüz uykululuğu oranı, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,01$). Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda ortalama Epworth puanı $7,41\pm5,21$ (0-17), gündüz uykululuğu bulunan katılımcı sayısı 19 (%46); sağlıklı kontrol grubunda ortalama Epworth puanı $5,84\pm4,41$ (0-16), gündüz uykululuğu bulunan katılımcı sayısı ise 12 (%24) olarak hesaplanmıştır. Böylece çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı katılımcıların sağlıklı kontrollere göre daha fazla gündüz uykululuğunun bulunduğu sonucu çıkarılabilmektedir. 81 bipolar bozukluk tanılı ötimik hasta ve eşit sayıda sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada uykuluğun değerlendirilmesi için Epworth uykululuk ölçeği kullanılmış, bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda gündüz uykululuğunun %40, sağlıklı kontrol gurunda ise %18 olduğu gösterilmiş; bipolar bozukluk tanılı katılımcılarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gündüz uykululuğunun olduğu saptanmıştır(139). Çalışmamızdaki bulgularımız bu yönüyle literatürle uyumlu olmaktadır.

Pittsburgh uyku kalitesi indeksi ve Epworth uykululuk ölçeği skorları ile kopeptin seviyeleri ilişkisi incelendiğinde hem PUKİ skoru ile hem de Epworth uykululuk ölçeği skorları ile kopeptin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla; $p=0,939$, $p=0,897$ 'dir.). Mevcut sonuçlara göre PUKİ ölçeğinin artışı yani uyku kalitesinin kötüleşmesi ve gündüz uykululuğunun

kopeptin seviyeleri üzerine etkisi gösterilememiştir. PUKİ puanlarının bipolar bozukluk tanılı hastalarda daha düşük uyku süresi ve daha fazla uyku ilacı kullanımı lehine değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır(140). Biyolojik metabolik parametler ile PUKİ puanının ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, PUKİ toplam puanlarının metabolik sendrom parametreleriyle pozitif korelasyon gösterdiği; aynı zamanda uyku kalitesi ile glukoz, açlık insülin seviyeleri ve insülin direnci arasında önemli ilişkiler saptandığı gösterilmiştir(141).

Gruplar arasında sabahçılık, akşamcılık ve değişkenlik puanları istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Bipolar bozukluk tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında sabahçılık puanları açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamış ($p=0,08$); akşamcılık puanları bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p=0,048$), değişkenlik puanları ise anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). Sabahçı kronotipin fizyolojik biyolojik ritime daha yakın olduğu, akşamcı kronotipin ise aksine bozulmuş bir sirkadiyen ritim ve düzensiz homeostaz göstergesi olduğu düşünülmektedir(142). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında kronotipin mani ve depresyon üzerindeki etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Yalnızca bir çalışmada kronotipin mani üzerinde etkileri olduğu gösterilmiş, ancak anlamlı sonuç ortaya çıkmamıştır; bipolar bozukluk tanılı yetişkinlerde genel olarak akşamcı tipin baskın olduğu ortaya konulmuştur(143). Çalışmamızda literatürün aksine bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre akşamcılık puanlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Daha büyük örneklem sayılı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir. Değişkenlik kavramı ise, kişinin duygudurumu ve ihtiyacına göre ritmini değiştirebilme kabiliyeti olarak tanımlanmaktadır(144). Yapılan bir çalışmada değişkenlik puanları arttıkça anksiyete, depresyon, nevrotisizm ve stres düzeylerinin arttığı, sorumluluk duygusunun ise azaldığı gösterilmiştir(145). Değerlendirmede kullandığımız sabahçılık-akşamcılık ölçeğine göre; sabahçılık puanları olumlu duygulanımla pozitif, akşamcılık puanları sorumluluk duygusu ile negatif, değişkenlik puanları ise dışa dönüklük ile negatif korelasyon göstermektedir(100). Çalışmamızda değişkenlik puanlarının bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek

bulunmasının hastalığa bağlı artan kronik stres durumunun bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.

Sabahçılık, akşamcılık ve değişkenlik skorları ile kopeptin seviyesi ilişkisi incelendiğinde, sabahçılık ve akşamcılık skorları ile kopeptin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla: $p=0,389$, $p=0,245$ 'tir.); değişkenlik skoru ve kopeptin seviyeleri arasında ise anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,013$). İnsan vücudunda enerji metabolizması ve leptin, grelin, glukoz, insülin, glukokortikoidler, katekolaminler, yağ asitleri, trigliseritler gibi çeşitli hormon ve lipitler uyku ve sirkadiyen ritim aracılığıyla düzenlenmektedir. Uyku ve sirkadiyen ritimdeki bozulma ve metabolik düzensizliğin sonucu olarak, insan vücudunun fizyolojik işlevi bozulmakta, bu durum hastalık süreçlerine zemin hazırlamaktadır(146). Yapılan bir çalışmada tip 2 diabetes hastaları metabolik olarak incelenmiş; yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş olmalarına rağmen akşamcı tip olanlarda anlamlı derecede yüksek HbA1c, trigliserit, açlık kan şekeri ve ALT seviyeleri ve anlamlı derecede düşük HDL seviyeleri saptanmıştır(147). Bizim literatür taramamızda değişkenlik puanları ile kopeptinin ya da herhangi bir biyolojik parametre ilişkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Gelecekte bu alanda yapılacak yeni çalışmalarla birlikte daha ayrıntılı bilgilere ulaşılabileceği umulmaktadır.

Gruplar 8 alt başlıkta, düzenli eylem şekline göre değerlendirilerek sosyal ritim puanları oluşturulmuş ve istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunun sosyal ritim puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,033$). Uyku, duygudurum ve sirkadyen ritimin birbiri üzerine olan etkileri bilinse de bipolar bozukluk üzerindeki etkiler halen net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda genel kanı bipolar bozuklukta sirkadyen ritimde bozukluklar olduğu, daha önce hiç ilaç kullanmamış hastalarda dahi ritimde bozulmalar meydana geldiği yönündedir(148). Çalışmamızda gösterilen bipolar bozukluk tanılı hastalardaki sosyal ritim puanları düşüklükleri bu yönüyle literatürle uyumludur. Sosyal ritim skoru ve kopeptin seviyeleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0,929$). Bipolar bozukluk tanılı bireylerde sosyal ritim düzensizliklerinin fazla olduğu bilinmekte ve sosyal ritmin

düzenlenmesine yönelik stratejilerin terapotik sonuçlarına ulaşılmaktadır. Randomize bir çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalara farmakoterapiye ek olarak kişiler arası ilişkiler psikoterapisi ve sosyal ritim terapisi yapılmış; 2 yıllık izlem sonucunda özellikle kadın cinsiyette daha fazla olmak üzere, mesleki ve sosyal kazanımların arttığı gözlemlenmiştir(149). Çalışmamızın remisyon dönemi skorlarına odaklanması sonuçların klinik şiddeti yansıtamaması ile ilişkili olabilir.

Bipolar bozukluk tekrarlayan şiddetli ataklarla seyreden, işlevsellikte bozulmalara neden olan ve toplumda her 25 kişiden 1'ini etkileyen ciddi, kronik bir sağlık sorunudur(150). 3 kıtadan 11 ülkedeki çeşitli merkezlerin dahil edildiği bir çalışmaya göre BB tip 1 ve tip 2 için yaşam boyu yaygınlığın sırasıyla %0,6 ve %0,4 olduğu hesaplanmıştır(151). BB tanısı koyulan hastalarda psikiyatrik ve diğer tıbbi komorbiditeler sıklıkla eşlik etmekte, bu bireylerin ortalama yaşam süresi genel popülasyona göre ortalama 8 ila 16 yıl arasında kısalmaktadır(152). Bu hastalarda görülen artmış tıbbi hastalıklara neden olarak kötü beslenme, yoğun sigara tüketimi, yeterli fiziksel aktivite sağlanamaması, yeti yitimi nedeniyle sosyoekonomik getirinin kaybı, kullanılan tedavilere bağlı görülen yan etkiler ve mevcut hastalığın doğrudan ya da dolaylı olarak neden olduğu, henüz mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşturulamayan biyolojik süreçler yer almaktadır(153).

Bipolar bozukluk ve diğer psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkışı, seyri ve tedaviye yanıtızlığında; oksidatif, mitokondriyal ve inflamatuvar süreçler, nörojenez ve apoptoz mekanizmalarının etkili olduğu yönünde bilimsel kanıtlar bulunmaktadır(154). Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, günümüzde BB tanısı koymada kullanılabilecek klinik bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Bu nedenle halen tanıda anahtar rol üstlenen inceleme klinik değerlendirmedir(155).

Çalışmamız bipolar bozukluk I tanılı hastalarda mani ve remisyon dönemleri ile sağlıklı kontrollerin kopeptin seviyeleri açısından karşılaştırıldığı ilk ulusal temsili çalışma olması yönüyle önemli bir çalışmadır. Bu çalışmayı gerçekleştirme motivasyonumuz, bipolar bozukluk tanısı, klinik şiddeti ve tedavi yanıtı açısından olası bir prognostik biyobelirtecin hastalığın neden olduğu ailesel, psikososyal, ekonomik ve farmakolojik yüklerin azaltılmasına sağlayabileceği katkıdır.

Çalışmamız bipolar bozukluk tanılı hastalarda kopeptin seviyelerinin değerlendirilerek geleceğe yönelik prognostik bir faktör, hastalık şiddetini gösterebilecek klinik bir biyobelirteç saptanması adına önemli bir ilk adımdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri; öncelikle yapılandırılmış bir görüşme ile klinik tanının konulmuş olması ve uygulanan klinik ölçeklerin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılmış olmasıdır. Çalışmaya eşit miktarda sağlıklı kontrol grubunun dahil edilmesi, katılımcı hasta ve kontrol grupları oluşturulurken yaş ve cinsiyet açısından benzerlik sağlanması, eşlik edebilecek herhangi bir fiziksel ve psikiyatrik hastalığın dışlanmış olması, egzersiz ve sıvı alım kontrolünün sağlanması, kadınlarda menstrüel dönemlerin dışlanmasıdır. Tüm klinik değerlendirme ve kan örneklerinin alınımının tecrübeli tek bir kişinin kontrolünde sağlanmıştır. Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek normal osmolarite sınırlarının hemogram, c-reaktif protein, sodyum, bun, glukoz gibi alınan ek tetkiklerle kontrol edilmiş olması, kopeptin ile birlikte eş zamanlı kortizol alınmış olması, çalışmamızın güçlü yönlerindendir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından en önemlisi örneklem büyüklüğüdür. Mevcut Covid-19 pandemisi, hastaların iyilik halindeyken hastaneye gelmek istememeleri, sosyoekonomik faktörler, şehir dışından gelen hastaların kontrole gelmelerindeki güçlük ve diğer nedenlerle 50 adet alınması planlanan remisyon hastası 41 olarak alınmıştır. Hasta gruplarının manik, depresif ve remisyon dönemi olarak üç grup halinde değerlendirilip karşılaştırılmamış olması; bu nedenle farklı ataklar arasında kıyaslama yapılamamış olması kısıtlılıklardan bir tanesidir. Her ne kadar kopeptin seviyelerini etkileyebilecek egzersiz, sıvı miktarı düzeyi, akut stres durumlarının dışlanması gibi faktörler denetlenmeye çalışılsa da HPA aksı ve endokrin sistem pek çok dış uyarandan etkilenebilmektedir. Yeme tutumları, kullanılan psikofarmakolojik ajanlar vb.'nin kan parametrelerini hangi düzeyde etkileyebileceği bilinmemektedir. Bir diğer durum uyku ve sirkadyen ritimin değerlendirildiği ölçeklerin bireyler tarafından öznel olarak doldurulmuş olmasıdır. Katılımcıların sosyokültürel ve eğitim seviyesi açısından farklı özelliklerde olması, ölçek verilerini etkileyebilmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi gören veya ayaktan polikliniğine başvuran, muayenelerinin ve DSM 5'e göre değerlendirilmelerinin sonucunda Bipolar Bozukluk I tanısı alan hastalardan 50 manik atak döneminde hasta ve aynı hastalardan 41 tanesinin remisyon dönemi ile yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikteki 50 daha önce psikiyatrik bir tanı konulmamış, psikiyatrik tedavi almamış sağlıklı gönüllüyü kopeptin seviyeleri ve uyku-sirkadiyen ritim özellikleri açısından karşılaştırarak incelemeyi amaçladık.

Araştırma verilerimize baktığımızda atak ve remisyon dönemlerinde kopeptin seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu tespit ettik. Yaptığımız analizlerde kopeptin seviyesinin tanısal test olarak mükemmel özellikte test kategorisinde olduğunu ve bipolar bozukluk ile sağlıklı kontrolleri kıyaslamada cut-off değerinin 4,01 ng/mL olduğunu bulduk. Bipolar işlevsellik ölçeği puanı arttıkça kopeptin seviyelerinin arttığını saptadık. Uyku sürelerinin, akşamcılık ve sosyal ritim puanlarının sağlıklı kontrollerde bipolar bozukluk grubundan daha yüksek olduğunu; PUKİ uyku ilacı puanlarının, kalitesiz uykuyu gösteren 5 puan üzerindeki PUKİ puanı sayısının, EUÖ toplam puanlarının, gündüz uykululuk göstergesi olan 10 puan üzeri EUÖ puanı sayısının ve değişkenlik puanlarının bipolar bozukluk grubunda daha yüksek olduğunu saptadık.

Tüm bu veriler göz önüne alındığında; 4,01 ng/mL'nin altındaki değerlerin manik atağı öngörme açısından değerli bir biyobelirteç olabileceğini varsayabiliriz. Duygusal işlevsellik, zihinsel işlevsellik, cinsel işlevsellik, damgalanma hissi, içe kapanıklılık, ev içi ilişkiler, arkadaşlarıyla ilişkiler, toplumsal etkinliklere katılım, günlük etkinlikler ve hobiler, inisiyatif alma ve potansiyelini kullanma ve iş alt gruplarını içeren geniş kapsamlı bir değerlendirme ölçeği olan Bipolar işlevsellik ölçeği puanları ile kopeptin seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon, kopeptin molekülünün işlevsellik düzeyinin biyolojik bir göstergesi olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Kronik bir hastalık olan bipolar bozuklukta işlevsellik kavramı oldukça öneme sahip olmakta; farklı alanlardaki işlevselliğin sağlanması ile bu hasta

grubundaki bireyler topluma kazandırılarak, ekonomik ve psikososyal yönden kendi özerkliklerini sağlayabilmektedirler. İlerleyen süreçlerde, kopeptin molekülünün seviyelerine müdahalede bulunularak belki de işlevselliğin artırılması durumunun söz konusu olabileceği düşünülmektedir. Yine benzer şekilde BB grubunda daha kötü uyku kalitesi, daha fazla gündüz uykululuğu, daha yüksek değişkenlik puanı, daha az uyku süresi ve daha düzensiz sosyal yaşam özelliklerinin bulunduğu yorumu yapılabilmektedir. Psikofarmakolojik müdahaleler ve terapiler dışında, sosyal yaşam müdahaleleri ve sosyal ritmin düzenlenmesi ile uyku bozuklukları ve uyku kalitesinin düzenlenebileceği; bu sayede hastalığın klinik şiddetinin ve atak sayılarının azaltılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız bu yönüyle bipolar bozuklukta prognostik bir faktör ve hastalık şiddetini gösterebilecek bir klinik biyobelirteç olması açısından kopeptin molekülünü inceleyerek literatüre katkı sağlamakta, ancak daha büyük örneklemelerle yapılacak geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir. Gelecekte bu alanda yapılacak yeni çalışmalarla belki de kopeptin ve benzeri biyobelirteçler; hastalık öncülü, klinik şiddet ve tedaviye yanıt gibi parametleri göstermesi için kullanılarak bipolar bozukluk kaynaklı işlevsellik kaybı, ekonomik yük ve tanı-tedavi gecikmesi gibi olumsuz durumlar çözümlenebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Temel KK. Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2018.
 2. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression: Oxford University Press; 2007.
 3. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association Press; 2013.
 4. 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.
 5. 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.
 6. Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: a review of the literature. Psychiatry and clinical neurosciences. 2018;72(9):673-82.
 7. Keskin N, Tamam L. Bipolar ötimik hastalarda uykunun genel özellikleri ve uyku bozuklukları. Cukurova Medical Journal. 2018;43(2):387-97.
 8. Li J, Lu W-Q, Beesley S, Loudon AS, Meng Q-J. Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. PloS one. 2012;7(3):e33292.
 9. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. Psychiatric Clinics. 2005;28(2):469-80.
 10. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. Trends in endocrinology & metabolism. 2008;19(2):43-9.
 11. Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. Swiss medical weekly. 2010;140(3738).
 12. Dobša L, Cullen Edozien K. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. Biochemia medica. 2013;23(2):172-90.
 13. Baranowska B, Kochanowski J. Copeptin—a new diagnostic and prognostic biomarker in neurological and cardiovascular diseases. Neuroendocrinology Letters. 2019;40(4).
 14. Latronico N, Castioni CA. Copeptin in critical illness. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2014;52(10):1391-3.
 15. Forsling ML, Montgomery H, Halpin D, Windle R, Treacher D. Daily patterns of secretion of neurohypophysial hormones in man: effect of age. Experimental physiology. 1998;83(3):409-18.
 16. Darzy KH, Dixit KC, Shalet SM, Morgenthaler NG, Brabant G. Circadian secretion pattern of copeptin, the C-terminal vasopressin precursor fragment. Clinical chemistry. 2010;56(7):1190-1.
 17. Mansur RB, Rizzo LB, Santos CM, Asevedo E, Cunha GR, Noto MN, et al. Plasma copeptin and metabolic dysfunction in individuals with bipolar disorder. Psychiatry and clinical neurosciences. 2017;71(9):624-36.
 18. Jain A, Mitra P. Bipolar Affective Disorder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
19. Yeloğlu ÇH, Hocaoglu Ç. ÖNEMLİ BİR RUH SAĞLIĞI SORUNU: BİPOLAR BOZUKLUK. Mustafa Kemal Üniv Tıp Dergisi. 2017;8:41-54.
 20. Öztürk MO, Uluşahin NA. ankara: Nobel Tıp Yayınevi; 2016.

21. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):3-19.
22. YAZICI O, ORAL T. Psikoz Manik-Depresiften İki Uçlu Bozukluğa: Tanım ve Yaklaşımda Neler Değişti? İlk Söz.
23. Brieger P, Marneros A. Dysthymia and cyclothymia: historical origins and contemporary development. *Journal of Affective Disorders.* 1997;45(3):117-26.
24. TÜRKÇAPAR MH. Melankolili Depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2004;7(Supp: 1):20-31.
25. Menuck M. What did Eugen Bleuler really say? *The Canadian Journal of Psychiatry.* 1979;24(2):161-6.
26. Neumärker K-J, Bartsch AJ. Karl Kleist (1879–1960)—a pioneer of neuropsychiatry. *History of Psychiatry.* 2003;14(4):411-58.
27. Perris C. The importance of Karl Leonhard’s classification of endogenous psychoses. *Psychopathology.* 1990;23(4-6):282-90.
28. Almış BH, Işık E. İki uçlu mizaç bozukluğu: Mizaç sözcüğünü yersiz mi kullandık? *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2020;21(4):447-8.
29. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinics of North America.* 1999;22(3):517-34.
30. Ozdemir O. Dimensional Approach in Psychiatry/Psikiyatride Boyutsal Yaklaşım. *Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar/Current Approaches to Psychiatry.* 2012;4:315+.
31. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 1st edition. Washington, DC, USA: American Psychiatric Association; 1952.
32. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2nd edition. Washington, DC, USA: American Psychiatric Association; 1968.
33. Ghaemi SN. Bipolar spectrum: a review of the concept and a vision for the future. *Psychiatry investigation.* 2013;10(3):218.
34. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-iv*, 4th edition. Washington, DC, USA: American Psychiatric Association; 1994.
35. Severus E, Bauer M. Diagnosing bipolar disorders in DSM-5. *SpringerOpen*; 2013.
36. Köroğlu E. *DSM-5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı.* Ankara 2013.
37. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(1):58-66.
38. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology.* 2018;8(9):251-69.
39. Teh WL, Abidin E, Vaingankar J, Shafie S, Chua BY, Sambasivam R, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorders in Singapore: Results from the 2016 Singapore Mental Health Study (SMHS 2016). *Journal of Affective Disorders.* 2020;274:339-46.
40. Kessler RC, Karam EG, Lee S, Bunting B, Nierenberg AA. Bipolar spectrum disorder. 2018.
41. Diflorio A, Jones I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International review of psychiatry.* 2010;22(5):437-52.
42. Gold AK, Otto MW, Deckersbach T, Sylvia LG, Nierenberg AA, Kinrys G. Substance use comorbidity in bipolar disorder: A qualitative review of treatment strategies and outcomes. *The American journal on addictions.* 2018;27(3):188-201.
43. Yapici Eser H, Kacar AS, Kilciksiz CM, Yalçınay-Inan M, Ongur D. Prevalence and associated features of anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study. *Frontiers in psychiatry.* 2018;9:229.
44. Van Zaane J, Van Den Brink W, Draisma S, Smit J, Nolen W. The effect of moderate and excessive alcohol use on the course and outcome of patients with bipolar disorders: a prospective cohort study. *The Journal of clinical psychiatry.* 2010;71(7):0-.

45. Spoorthy MS, Chakrabarti S, Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research. *World journal of psychiatry*. 2019;9(1):7.
46. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine*. 2005;67(1):1-8.
47. Sinha A, Shariq A, Said K, Sharma A, Newport DJ, Salloum IM. Medical comorbidities in bipolar disorder. *Current psychiatry reports*. 2018;20(5):1-20.
48. Patel RS, Virani S, Saeed H, Nimmagadda S, Talukdar J, Youssef NA. Gender differences and comorbidities in US adults with bipolar disorder. *Brain sciences*. 2018;8(9):168.
49. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*. 2013;381(9878):1654-62.
50. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*. 2020;25(3):544-59.
51. Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2003;53(11):970-7.
52. Ivleva EI, Morris DW, Moates AF, Suppes T, Thaker GK, Tamminga CA. Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia—bipolar disorder boundary. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010;34(6):897-921.
53. 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.
54. Sklar P, Gabriel S, McInnis M, Bennett P, Lim Y, Tsan G, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Molecular psychiatry*. 2002;7(6):579-93.
55. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2003;2(3):136.
56. Sagar R, Pattanayak RD. Potential biomarkers for bipolar disorder: Where do we stand? *The Indian journal of medical research*. 2017;145(1):7.
57. Alda M, Manchia M. Personalized management of bipolar disorder. *Neuroscience letters*. 2018;669:3-9.
58. Munkholm K, Vinberg M, Kessing L. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*. 2016;21(2):216-28.
59. Scola G, Andreazza AC. The role of neurotrophins in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015;56:122-8.
60. Liu X, Zhang T, He S, Hong B, Chen Z, Peng D, et al. Elevated serum levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in patients with manic episode of bipolar disorder. *Psychiatry research*. 2014;218(1-2):54-60.
61. Kato T. Role of mitochondrial DNA in calcium signaling abnormality in bipolar disorder. *Cell calcium*. 2008;44(1):92-102.
62. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2011;261(2):139-43.
63. Langan C, McDonald C. Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Molecular psychiatry*. 2009;14(9):833-46.
64. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2010;67(11):1097-105.
65. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills N, DelBello MP. A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(9):1734-40.

66. Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous Prefrontal-Subcortical Activation in Familial Pediatric Bipolar Disorder: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(8):781-92.
67. 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.
68. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar disorders*. 2009;11(8):807-14.
69. Aldinger F, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2017.
70. Hussain N. Epigenetic influences that modulate infant growth, development, and disease. *Antioxidants & redox signaling*. 2012;17(2):224-36.
71. Janiri D, Sani G, Danese E, Simonetti A, Ambrosi E, Angeletti G, et al. Childhood traumatic experiences of patients with bipolar disorder type I and type II. *Journal of affective disorders*. 2015;175:92-7.
72. Karamustafaloğlu KO. Temel ve Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018. p. 293-300.
73. Berstein L, Tsyrlina E. The Hypothalamo-Hypophyseal System: Age and Major Noncommunicable Diseases (malignant neoplasms of hormonedependent tissues, cardiovascular, and type 2 diabetes mellitus). *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2021;51(2):270-8.
74. Michael RP, Gibbons JL. Interrelationships between the endocrine system and neuropsychiatry. *International review of neurobiology*. 1963;5:243-302.
75. Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR, et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020;42:536-51.
76. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4(1):1-16.
77. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(5):428-39.
78. Yilman M, Erenler A, Baydin A. Copeptin: a diagnostic factor for critical patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(16):3030-6.
79. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical chemistry*. 2006;52(1):112-9.
80. Siegenthaler J, Walti C, Urwyler SA, Schuetz P, Christ-Crain M. Copeptin concentrations during psychological stress: the PsyCo study. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(6):737-42.
81. Goodwin G, Haddad P, Ferrier I, Aronson J, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2016;30(6):495-553.
82. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418(6901):935-41.
83. Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2010;12(5):459-72.
84. Meyrer R, Demling J, Kornhuber J, Nowak M. Effects of night shifts in bipolar disorders and extreme morningness. *Bipolar Disorders*. 2009;11(8):897-9.

85. Hirata FC, Lima MCO, de Bruin VMS, Nóbrega PR, Wenceslau GP, de Bruin PFC. Depression in medical school: the influence of morningness-eveningness. *Chronobiology international*. 2007;24(5):939-46.
86. Kanady JC, Soehner AM, Harvey AG. A retrospective examination of sleep disturbance across the course of bipolar disorder. *Journal of sleep disorders & therapy*. 2015;4(2).
87. Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Frontiers in psychiatry*. 2014;5:98.
88. Harvey AG, Soehner AM, Kaplan KA, Hein K, Lee J, Kanady J, et al. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2015;83(3):564.
89. Steinan M, Scott J, Lagerberg T, Melle I, Andreassen O, Vaaler A, et al. Sleep problems in bipolar disorders: more than just insomnia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016;133(5):368-77.
90. 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.
91. Keskin N, Tamam L. Bipolar bozuklukta uyku. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2016;8(3):255-65.
92. Akıncı E, Orhan F. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2016;8(2):178-89.
93. Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Lichstein KL, Morin CM. Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep*. 2006;29(9):1155-73.
94. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *The American journal of psychiatry*. 1987.
95. Guy W. Clinical global impression. *Assessment manual for Psychopharmacology*. 1976:217-22.
96. Karadağ F, Oral T, Yalcin FA, Erten E. Reliability and validity of Turkish translation of young mania rating scale. *Türk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*. 2002;13(2):107-14.
97. Akdemir A, Türkçapar M, Örsel S, Demirergi 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.
98. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Türk Psikiyatri Derg*. 1996;7(2):107-15.
99. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep and Breathing*. 2008;12(2):161-8.
100. Demirhan E, Önder İ, Horzum MB, Masal E, Beşoluk Ş. Adaptation of the morningness-eveningness stability scale improved (MESSi) into Turkish. *Chronobiology international*. 2019;36(3):427-38.
101. Aydemir Ö, Eren İ, Savaş H, Kalkan Oğuzhanoglu N, Koçal N, Devrimci Özgüven H, et al. Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeğinin Geliştirilmesi, Güvenilirlik ve Geçerliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2007;18(4).
102. Baek JH, Park DY, Choi J, Kim JS, Choi JS, Ha K, et al. Differences between bipolar I and bipolar II disorders in clinical features, comorbidity, and family history. *Journal of affective disorders*. 2011;131(1-3):59-67.
103. Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Current medical research and opinion*. 2004;20(2):139-54.
104. Thomson D, Berk M, Dodd S, Rapado-Castro M, Quirk SE, Ellegaard PK, et al. Tobacco use in bipolar disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2015;13(1):1.

105. Levin FR, Hennessy G. Bipolar disorder and substance abuse. *Biological psychiatry*. 2004;56(10):738-48.
106. Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DM, Moeller FG. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2003;73(1-2):105-11.
107. YANIK M. İki uçlu bozukluklu hastalarda alkol ve madde ekhastalığı biyolojik mi, kültürel mi? *Journal of Mood Disorders*. 2013;3(5).
108. Kennedy N, Everitt B, Boydell J, Van Os J, Jones P, Murray R. Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from a 35-year study. *Psychological Medicine*. 2005;35(6):855-63.
109. Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2006;4(4):347-64.
110. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;49:187-206.
111. van den Berg MT, Wester VL, Vreeker A, Koenders MA, Boks MP, van Rossum EF, et al. Higher cortisol levels may precede a manic episode and are related to disease severity in patients with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;119:104658.
112. Valiengo LL, Soeiro-de-Souza MG, Marques AH, Moreno DH, Jurueña MF, Andreazza AC, et al. Plasma cortisol in first episode drug-naïve mania: Differential levels in euphoric versus irritable mood. *Journal of affective disorders*. 2012;138(1-2):149-52.
113. Souza-Talarico J, Chaves E, Nitri R, Caramelli P. Chronic stress is associated with high cortisol levels and emotional coping mechanisms in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2009;28(5):450-5.
114. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuroendocrinology Letters*. 2008;29(3):341-6.
115. Asdemir A, Turan T, Uysal C, Kilic E. A potential biomarker for bipolar I disorder: serum arginine vasopressin levels. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2017;18(3).
116. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2004;184(6):496-502.
117. Ellenbogen MA, Hodgins S, Walker C-D, Couture S, Adam S. Daytime cortisol and stress reactivity in the offspring of parents with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(10):1164-80.
118. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(9):1315-6.
119. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*. 2007;115(5):654-7.
120. Kaczmarczyk M, Spitzer C, Wingenfeld K, Wiedemann K, Kuehl LK, Schultebrasucks K, et al. No association between major depression with and without childhood adversity and the stress hormone copeptin. *European Journal of Psychotraumatology*. 2020;11(1):1837511.
121. Agorastos A, Sommer A, Heinig A, Wiedemann K, Demiralay C. Vasopressin surrogate marker copeptin as a potential novel endocrine biomarker for antidepressant treatment response in major depression: a pilot study. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11:453.
122. Demiralay C, Agorastos A, Yassouridis A, Jahn H, Wiedemann K, Kellner M. Copeptin—A potential endocrine surrogate marker of CCK-4-induced panic symptoms? *Psychoneuroendocrinology*. 2017;76:14-8.

123. Kellner M, Zwanzger P, Rupprecht R, Eser D, Yassouridis A, Wiedemann K. Copeptin in CCK-4-induced panic in healthy man: Sexual dimorphisms in secretion pattern and panic response, but no correlation of copeptin with panic symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;110:104433.
124. Geisel O, Panneck P, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity in patients with pathological gambling and internet use disorder. *Psychiatry research*. 2015;226(1):97-102.
125. Abbasi A, Corpeleijn E, Meijer E, Postmus D, Gansevoort RT, Gans RO, et al. Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia*. 2012;55(7):1963-70.
126. Blum C, Mirza U, Christ-Crain M, Mueller B, Puder J, editors. Copeptin is not associated with menstrual cycle hormones. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology; 2012: BioScientifica.
127. Ma H-h, Yang S-y, Wang P, Zhang J-F. Evaluation of the value of plasma concentration of copeptin in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus. *Acta diabetologica*. 2017;54(12):1123-9.
128. Zhong Y, Wang R, Yan L, Lin M, Liu X, You T. Copeptin in heart failure: Review and meta-analysis. *Clinica chimica acta*. 2017;475:36-43.
129. Christ-Crain M. Vasopressin and Copeptin in health and disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2019;20(3):283-94.
130. Choi K-S, Cho Y, Jang B-H, Kim W, Ahn C, Lim TH, et al. Prognostic role of copeptin after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The American journal of emergency medicine*. 2017;35(10):1444-50.
131. Ahmed TA, Johny JS, Abdel-Malek MY, Fouad DA. The additive value of copeptin for early diagnosis and prognosis of acute coronary syndromes. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;50:413-21.
132. Yu W-H, Wang W-H, Dong X-Q, Du Q, Yang D-B, Shen Y-F, et al. Prognostic significance of plasma copeptin detection compared with multiple biomarkers in intracerebral hemorrhage. *Clinica Chimica Acta*. 2014;433:174-8.
133. He H, Hu C, Ren Z, Bai L, Gao F, Lyu J. Trends in the incidence and DALYs of bipolar disorder at global, regional, and national levels: Results from the global burden of Disease Study 2017. *Journal of psychiatric research*. 2020;125:96-105.
134. Van Bergen AH, Verkooijen S, Vreeker A, Abramovic L, Hillegers MH, Spijker AT, et al. The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychological medicine*. 2019;49(12):2036-48.
135. Baylis P, Heath D. Water disturbances in patients treated with oral lithium carbonate. *Annals of Internal Medicine*. 1978;88(5):607-9.
136. Bonnet L, Marquant E, Fromonot J, Hamouda I, Berbis J, Godefroy A, et al. Copeptin assays in children for the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome and reference levels in hospitalized children. *Clinical endocrinology*. 2022;96(1):47-53.
137. SUGAWARA M, HASHIMOTO K, HATTORI T, TAKAO T, SUEMARU S, OTA Z. Effects of lithium on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Endocrinologia japonica*. 1988;35(5):655-63.
138. Rocha PMB, Neves FS, Corrêa H. Significant sleep disturbances in euthymic bipolar patients. *Comprehensive psychiatry*. 2013;54(7):1003-8.
139. Walz JC, Magalhães PV, Reckziegel R, Costanzi M, Giglio L, Kapczinski F. Daytime sleepiness, sleep disturbance and functioning impairment in bipolar disorder. *Acta neuropsychiatrica*. 2013;25(2):101-4.

140. Keskin N, Tamam L, Ozpoyraz N. Assessment of sleep quality in bipolar euthymic patients. *Comprehensive psychiatry*. 2018;80:116-25.
141. Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ, Manuck SB. Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. *Sleep*. 2007;30(2):219-23.
142. Selvi Y, Besiroglu L, Aydin A. Chronobiology and Mood Disorders/Kronobiyoloji ve Duygudurum Bozukluklari. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar/Current Approaches to Psychiatry*. 2011;3(3):368-87.
143. 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*. 2017;34:46-58.
144. Ogińska H. Can you feel the rhythm? A short questionnaire to describe two dimensions of chronotype. *Personality and Individual Differences*. 2011;50(7):1039-43.
145. Carciofo R. Morning affect, eveningness, and amplitude distinctness: associations with negative emotionality, including the mediating roles of sleep quality, personality, and metacognitive beliefs. *Chronobiology International*. 2020;37(11):1565-79.
146. Depner CM, Stothard ER, Wright KP. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Current diabetes reports*. 2014;14(7):1-9.
147. Osonoi Y, Mita T, Osonoi T, Saito M, Tamasawa A, Nakayama S, et al. Morningness–eveningness questionnaire score and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chronobiology international*. 2014;31(9):1017-23.
148. McCarthy MJ, Wei H, Nievergelt CM, Stautland A, Maihofer AX, Welsh DK, et al. Chronotype and cellular circadian rhythms predict the clinical response to lithium maintenance treatment in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(3):620-8.
149. Frank E, Soreca I, Swartz HA, Fagiolini AM, Mallinger AG, Thase ME, et al. The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(12):1559-65.
150. Miklowitz DJ, Johnson SL. *Bipolar disorder*: John Wiley & Sons Inc; 2008.
151. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
152. Kessing LV, Vradi E, McIntyre RS, Andersen PK. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2015;180:142-7.
153. Staudt Hansen P, Frahm Laursen M, Grøntved S, Puggard Vogt Straszek S, Licht RW, Nielsen RE. Increasing mortality gap for patients diagnosed with bipolar disorder—A nationwide study with 20 years of follow-up. *Bipolar disorders*. 2019;21(3):270-5.
154. Berk M, Berk L, Dodd S, Cotton S, Macneil C, Daglas R, et al. Stage managing bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2014;16(5):471-7.
155. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. 2016;387(10027):1561-72.

EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Dr. Öğr. Üyesi Hacer AKGÜL CEYHUN
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Atak ve Remisyon Dönemlerinde Kopeptin Seviyelerinin Karşılaştırılması ve Uyku-Sirkadiyen Ritim İlişkisi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 09 Karar No: 52	Tarih: 05.11.2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN

Araştırma Projesinin Adı: Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Atak ve Remisyon Dönemlerinde Kopeptin Seviyelerinin Karşılaştırılması ve Uyku-Sirkadiyen Ritim İlişkisi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Öğr.Üyesi Hacer Akgül Ceyhun

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş.Gör.Dr. İrem İLTER

Destekleyici (varsa):

“BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA ATAK VE REMİSYON DÖNEMLERİNDE KOPEPTİN SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE UYKU-SİRKADİYEN RİTİM İLİŞKİSİ” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Bipolar Bozukluk hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Dr. Öğr.Üyesi Hacer Akgül Ceyhun sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmada Bipolar Bozuklukta atak ve remisyon dönemlerinde kopeptin ve uyku-sirkadiyen ritim ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Örneklem büyüklüğü; 50 atak hastası, 50 remisyon hastası ve 50 sağlıklı kişiden oluşmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde

çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Araştırmamızın örnekleminin Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı psikiyatri polikliniğine başvuran ve psikiyatri kliniğinde yatmakta olan, muayenelerinin ve DSM 5'e göre değerlendirilmelerinin sonucunda Bipolar Bozukluk tanısı alan ve akut veya kronik tıbbi, inflamatuvar hastalığı olmayan hastalar ve daha önce psikiyatrik bir tanı konulmamış, psikiyatrik tedavi almamış akut veya kronik tıbbi, inflamatuvar hastalığı olmayan ve ek ilaç kullanımı bulunmayan sağlıklı gönüllülerden araştırmayı gönüllü olarak kabul eden, bilgilendirilmiş yazılı onam alınan, dışlama ve dahil etme kriterlerini karşılayanlardan oluşturulması; örneklem büyüklüğünün ise 50 atak hastası, 50 remisyon hastası ve 50 sağlıklı kişiden oluşturulması planlandı.

Katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, eğitim düzeyi, aylık gelir, cinsiyet vb.) ve klinik özellikleri kendi hazırladığımız veri formuna göre kayıt edilecektir. Ardından klinisyenin uygulayacağı; Klinik Global İzlenim-Şiddet (CGI-S), Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği uygulanacak, subjektif uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI), gündüz uykululuğunu değerlendirmek için Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS), günlük tercihi değerlendirmek için Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği, Sosyal ritim metriği-II-17 maddelik versiyonu(SMR-II-17) ve işlevselliğin değerlendirilmesi için Bipolar İşlevsellik Ölçeği dolduracaklardır. Kan örnekleri alınmadan önce sağlıklı kontroller ve Bipolar Bozukluk tanılı hastalardan, üç gün önce aşırı spor yapmamaları ve 2000 mL'den fazla su içmemeleri ve içme miktarları hakkında günlük tutmaları istenecektir. Oturur pozisyonda 15 dakika dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak 8 saat açlıktan sonra sabah saat 08:00 ile 09:00 arasında alınacaktır. Eş zamanlı vital bulguları değerlendirilerek (kalp hızı, solunum hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve vücut ısısı ° C) kan örnekleri alınacak, hemoglobin, Glukoz, C- reaktif protein, Sodyum ve osmolalite, Kortizol, Kopeptin ile birlikte ölçülecektir. Santrifüjlemeden sonra,

plazma örnekleri analize kadar -80 ° C'de dondurulacaktır. Plazma kopeptin, kopeptin enzim immünoassay kiti (Phoenix Pharmaceuticals) kullanılarak kör örneklerde ölçülecektir. Çalışmaya alınan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastaların tedavilerinde, çalışma için herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmanın herhangi bir riski bulunmamaktadır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Bipolar bozukluk daha yakından incelenerek, ilişkili olduğu faktörler daha net ortaya koyularak bu hastalara daha çok yardımcı olunması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: İrem İLTER

GÖREVİ: Arş.Gör.Dr.

TELEFON:

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Öğr.Üyesi Hacer Akgül Ceyhun tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş.Gör.Dr. İrem İLTER’i numaralı telefon ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği’nden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

EK-3. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1) Ad Soyad:

2) Yaş:

Tarih:

Dosya No:

3) Cinsiyet:

Telefon:

1: Erkek

2: Kadın

4) Medeni Durum:

5)

Çocuk:

1: Bekar

1: Var

Sayısı:

2: Evli/Beraber yaşıyor

2: Yok

3: Diğer (Boşanmış, Dul, Ayrı Yaşıyor) (ne kadar süredir?)

6) Kiminle yaşıyor?

1: Yalnız

2: Ailesiyle

3: Arkadaşlarıyla

7) Nasıl bir ailede büyüdü?

1: Çekirdek aile

2: Geniş Aile

3: Diğer(.....)

8) Yaşadığı Yer:

1: Köy

2: Kasaba

3: İlçe

4: İl merkezi

9) Toplam Öğrenim Süresi(yıl olarak):

10) Öğrenim Durumu:

- 1: İlkokul mezunu
- 2: İlköğretim Mezunu (8-12 yıl arası öğrenim)
- 3: Lise Mezunu (12-16 yıl arası öğrenim)
- 4: Yükseköğrenim Mezunu(12-16 yıl arası öğrenim)
- 5: Yüksek Lisans ve Üzeri Öğrenim(16 yıldan fazla süreli öğrenim)

11) Çalışma Durumu:

- 1: Düzenli gelir getiren bir işte çalışıyor (tam zamanı çalışma)
- 2: Düzensiz gelir getiren bir işte çalışıyor(yarı zamanlı çalışma, çiftçi, mevsimlik işçi)
- 3: Ev hanımı
- 4: Öğrenci
- 5: Emekli
- 6: Çalışmıyor/İşsiz/Malulen emekli

12) Sosyoekonomik Düzey:

- 1: Düşük düzey gelir (<2500 TL/ay net gelir)
- 2: Orta düzey gelir(2500-5000 TL/ay net gelir)
- 3: Yüksek düzey gelir(>5000 TL/ay net gelir)

13) Annesi hayatta mı?

- 1: Evet
- 2: Hayır (hayatta değilse kaç yaşındayken ölmüş?(.....))

14) Babası hayatta mı?

- 1: Evet
- 2: Hayır (hayatta değilse kaç yaşındayken ölmüş?.....)

15) İntihar girişimi var mı?

1: Yok

2: Var (intihar girişimi sayısı:.....)

16) EKT tedavisi görmüş mü?

1: Hayır **2:** Evet (.....kez,.....seans)

17) Ailesinde psikiyatrik hastalık tanısı bulunan kimse var mı?

1: Yok **2:** panik bozukluğu **3:** yaygın anksiyete bozukluğu **4:** obsesif kompulsif bozukluk **5:** dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu **6:** somatizasyon bozukluğu **7:** madde ile ilgili bozukluklar ve bağımlılık bozuklukları(.....) **8:** majör depresif bozukluk **9:** şizofreni **10:** şizoaffektif bozukluk **11:** başka:

18) Kendisinde sürekli ilaç kullanımını gerektiren kronik bir hastalığı var mı?

Kronik hastalığı varsa nedir?

1: yok **2:** Hipertansiyon **3:** Diabetes mellitus **4:** Koroner kalp hastalığı **5:** Kronik böbrek yetmezliği **6:** Kronik karaciğer hastalığı **7:** Hipertirodi **8:** Hipotirodi **9:** Başka:

19) Ek ilaç kullanımı var mı?

1: Yok

2: Var(.....)

20) Sigara kullanımı var mı?

1: Yok

2: Var:..... (paket/gün)

21) Alkol kullanımı var mı?

1: Yok

2: Var:..... (standart içki/gün)

22) Madde kullanımı var mı?

1: Yok

2: Var:..... (türünü belirtiniz)

23) Hastalığın ilk başlangıç yaşı:

24) Teşhis konulma yaşı:

25) İlk hastaneye yatış yaşı:

26) Hastalığın süresi(ay üzerinden):

27) Hastaneye yatış sayısı:

28) Şu anki remisyon süresi kaç hafta:

29) Toplam depresif epizod sayısı:

30) Toplam manik epizod sayısı:

31) Toplam epizod sayısı:

32) Hastanın ilk atağı nedir?

1: depresyon

2: manik

3: karma

4: hipomani

33) Herhangi bir duygudurum atağında psikotik belirtisi olmuş mu?

1: Hayır

2: Evet

34) Herhangi bir duygudurum atağında karma özellik olmuş mu?

1: Hayır

2: Evet

35) Halen kullandığı ilaçlar ve dozları?

EK-4. KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ

HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

DÜZELME

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

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

YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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

EK-5. YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

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

2) Hareket ve enerji artışı

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

3) Cinsel ilgi

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

4) Uyku

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

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları

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

8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

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

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

8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış

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

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

4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar

4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri

8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

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

EK-6. HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

- 0- Yok
- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psşik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Ilımlı
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

- 0- Yok
- 1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2- Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

- 0- Yok
- 1- Kuruntulu.
- 2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.



EK-7. PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

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

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

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

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐	☐	☐	☐
b	Gece yansı veya sabah erkenden uyandınız	☐	☐	☐	☐
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐	☐	☐	☐
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐
h	Ağrı duydunuz	☐	☐	☐	☐
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐
- Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

☐	Çok iyi	☐	Oldukça iyi	☐	Oldukça kötü	☐	Çok kötü
--------------------------	---------	--------------------------	-------------	--------------------------	--------------	--------------------------	----------
- Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

☐	Hiç	☐	Haftada 1'den az	☐	Haftada 1 - 2 kez	☐	Haftada 3'ten çok
--------------------------	-----	--------------------------	------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-------------------
- Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐	Hiç	☐	Haftada 1'den az	☐	Haftada 1 - 2 kez	☐	Haftada 3'ten çok
--------------------------	-----	--------------------------	------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-------------------
- Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

☐	Hiç problem oluşturmadı	☐	Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐	Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	☐	Çok büyük bir problem oluşturdu
- Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

☐	Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	☐	Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐	Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	☐	Partner aynı yatakta
- Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐

EK-8. EPWORTH UYKUSUZLUK ÖLÇEĞİ

Epworth Uykululuk Ölçeği

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

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

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

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

EK-9. SABAHÇILIK-AKŞAMLILIK ÖLÇEĞİ

X1. Normal koşullar altında sabahları uyanmak sizin için ne kadar kolaydır?

[1] Kesinlikle kolay değildir

[2] Pek kolay değildir

[3] Ne kolay ne de zordur

[4] Kolaydır

[5] Son derece kolaydır

X2. Sabah uyandığınızda ilk yarım saat içinde kendinizi ne kadar uyanık hissedersiniz?

[1] Hiç uyanık hissetmem

[2] Çok az uyanık hissedirim

[3] Orta düzeyde uyanık hissedirim

[4] Uyanık hissedirim

[5] Çok uyanık hissedirim

*X3. Gece uykusunun ardından sabah kalktığınızda algılama hızınızın normal hale gelmesi ne kadar zaman alır?

[1] 0–10 dakika arası

[2] 11–20 dakika arası

[3] 21–40 dakika arası

[4] 41–60 dakika arası

[5] 60 dakikadan fazla

X4. Sabahları enerji seviyeniz genellikle nasıldır?

- [1] Çok düşük
- [2] Düşük
- [3] Orta
- [4] Yüksek
- [5] Çok yüksek

X5. Akşamları enerji seviyeniz genellikle nasıldır?

- [1] Çok düşük
- [2] Düşük
- [3] Orta
- [4] Yüksek
- [5] Çok yüksek

*X6. Uyandıktan sonra uzun bir süre kendimi uykulu hissedirim.

- [1] Hiç uygun değil
- [2] Az uygun
- [3] Orta düzeyde uygun
- [4] Oldukça uygun
- [5] Tamamen uygun

X7. Eğer kendi kendime herhangi bir şey çalışacak olursam, bunu daha çok akşamları yapmayı tercih ederim.

- [1] Hiç uygun değil
- [2] Az uygun
- [3] Orta düzeyde uygun
- [4] Oldukça uygun
- [5] Tamamen uygun

X8. Duygu ve zihin durumum (modum) gün boyunca aynı kalır.

- [1] Hiç uygun değil
- [2] Az uygun
- [3] Orta düzeyde uygun
- [4] Oldukça uygun
- [5] Tamamen uygun

X9. Gün içinde herhangi bir anda bir şey üzerinde zihinsel olarak yoğunlaşabilirim (odaklanabilirim).

- [1] Hiç uygun değil
- [2] Az uygun
- [3] Orta düzeyde uygun
- [4] Oldukça uygun
- [5] Tamamen uygun

X10. Günün her anında bir şeyler yapmak için istekliliğim aynıdır.

- [1] Hiç uygun değil
- [2] Az uygun
- [3] Orta düzeyde uygun
- [4] Oldukça uygun
- [5] Tamamen uygun

*X11. Gün içerisinde hiçbir şey yapamayacağımı hissettiğim anlar olur.

- [1] Hiç uygun değil
- [2] Az uygun
- [3] Orta düzeyde uygun
- [4] Oldukça uygun
- [5] Tamamen uygun

*X12. Gün içerisinde bazı anlarda zihinsel faaliyet yürütmek (düşünmek) benim için daha zordur.

- [1] Hiç uygun değil
- [2] Az uygun
- [3] Orta düzeyde uygun
- [4] Oldukça uygun
- [5] Tamamen uygun

X13. Sabah saatleri ile kıyaslandığında akşam saatlerinde daha aktif bir kişiyim.

- [1] Hiç uygun değil
- [2] Az uygun
- [3] Orta düzeyde uygun
- [4] Oldukça uygun
- [5] Tamamen uygun

X14. En iyi akşamları düşünebildiğimi hissedirim.

- [1] Hiç uygun değil
- [2] Az uygun
- [3] Orta düzeyde uygun
- [4] Oldukça uygun
- [5] Tamamen uygun

X15. Ruh halim genellikle akşamları mükemmel olur.

- [1] Hiç uygun değil
- [2] Az uygun
- [3] Orta düzeyde uygun
- [4] Oldukça uygun
- [5] Tamamen uygun

* işaretli olan maddeler ters hesaplanır.

EK-10. BİPOLAR BOZUKLUK İŞLEVSELLİK ÖLÇEĞİ

DUYGUSAL İŞLEVSELLİK

		Evet	Kısmen	Hayır
1	Çevrenizde gelişen olaylara yönelik uygun duygusal tepkiler gösterebiliyor musunuz? (ağlanacak şeylere ağlıyor, gülüneceklerle gülebiliyor musunuz?)			
2	Çevrenizdekiler duygularınızın küntleştğini söylüyorlar mı?			
3	Arkadaş ortamında duygusal katılımınız size göre yeterli düzeyde oluyor mu?			

ZİHNİSEL İŞLEVSELLİK

		Evet	Kısmen	Hayır
4	Kitap yada gazete okurken, anlamakta güçlük çekiyor musunuz?			
5	Alışverişte basit hesapları zihninizden yapabiliyor musunuz?			
6	Sizden istenenleri kafanızda toparlayıp yerine getirmekte güçlük çekiyor musunuz?			
7	Sohbet ortamında, çevrenizde konuşulanlara yeterince kendinizi verebiliyor musunuz?			

CİNSEL İŞLEVSELLİK

		Evet	Kısmen	Hayır
8	Cinselliğe eskisi kadar ilgi duyuyor musunuz?			
9	Cinsel ilişkinin başlangıcında nefsinizin uyanmasında eskiye göre güçlük çekiyor musunuz?			
10	Cinsel ilişki sırasında eskisi kadar zevk alıyor musunuz?			
11	Cinsel ilişkinin sonunda eskisi kadar tatmin oluyor musunuz?			

DAMGALANMA HİSSİ

		Evet	Kısmen	Hayır
12	Hastalığınız nedeniyle kendinizi yetersiz ya da eksik gibi hissediyor musunuz?			
13	Çevrenizdeki diğer kişiler, sizin hastalığınızı biliyor olsalar, bu durum nedeniyle sizi aşağılar ya da eksikmiş gibi görürler mi?			
14	Başkaları hastalığınızı bilseler, bu durum evlenme konusunda sizin daha fazla zorluk yaşamamanıza neden olabilir mi?			
15	Başkalarının hastalığınızı bilmeleri sizin bir işe alınmanızı daha fazla zorlaştırır mı?			

İÇE KAPANIKLIK

		Çok az	Orta	Yeterince fazla
16	Günlük faaliyetlerinizi ne ölçüde başkalarıyla geçiriyorsunuz?			
17	Topluluk içinde ne kadar sohbete katılıyorsunuz?			
18	Misafir geldiğinde, onların yanında ne kadar bulunuyorsunuz?			

EV İÇİ İLİŞKİLER

		Çok az	Orta	Yeterince fazla
19	Aile üyelerinin yanında ne kadar zaman geçiriyorsunuz?			
20	Ev içi sohbete ne ölçüde katılıyorsunuz?			
21	Ev içi işlere ne kadar yardım ediyorsunuz?			
22	Evde günlük ihtiyaçlara ne kadar katkıda bulunuyorsunuz?			
23	Evde ne kadar kendinizle ilgili konuşuyor, duygularınızı ifade ediyorsunuz?			
24	Evdeki genel sorunlarla ne ölçüde ilgileniyorsunuz?			

ARKADAŞLARIYLA İLİŞKİLER

		Çok az	Orta	Yeterince fazla
25	Arkadaşlarınızla ne kadar zaman geçiriyorsunuz?			
26	Arkadaşlarınızla ne derecede iyi geçiniyorsunuz?			
27	Arkadaşlarınızın sorunlarıyla ne kadar ilgileniyorsunuz?			
28	Arkadaşlarınızla birlikte olmaktan ne derecede memnun oluyorsunuz?			
29	Akrabalarınızla ne derecede ilişkilerinizi sürdürüyorsunuz?			

TOPLUMSAL ETKİNLİKLERE KATILIM

		Nadiren	Bazen	Sıklıkla
30	Arkadaşlarla gezmeye gider misiniz?			
31	Arkadaşlarla parka gider misiniz?			
32	Arkadaşlarla kahveye gider misiniz?			
33	Arkadaşlarla maç seyretmeye gider misiniz?			
34	Arkadaşlarla kafeye/pastaneye gider misiniz?			
35	Arkadaşlarla sinemaya/tiyatroya gider misiniz?			
36	Arkadaşlarınız ne sıklıkta size ziyarete gelir?			
37	Ne sıklıkta dernek/kulüp faaliyetlerine katılırsınız?			

GÜNLÜK ETKİNLİKLER ve HOBİLER

	Aşağıdaki etkinliklere ne ölçüde katılıyorsunuz?	Nadiren	Bazen	Sıklıkla
38	Alışverişe çıkma			
39	Evin faturalarını yatırma			
40	Müzik aleti çalma			
41	Çiçek yada bitki yetiştirme			
42	El işleriyle uğraşma			
43	Spor yapma			
44	Tamir işleriyle uğraşma			
45	Benzer etkinlikler için kurslara katılma (resim, boyama, daktilo vb)			

İNİSİYATİF ALMA ve POTANSİYELİNİ KULLANABİLME

	Aşağıdaki etkinlikleri ne ölçüde yerine getiriyorsunuz?	Nadiren	Bazen	Sıklıkla
46	Kendisi için alışverişe çıkma			
47	İşsizse, iş başvurusunda bulunma			
48	Banka işlerini görme			

İŞ

		Evet	Kısmen	Hayır
49	Çalıştığınız işte emeğinizin karşılığını alıyor musunuz?			
50	Çalıştığınız işte sorumluluk alabiliyor musunuz?			
51	Çalıştığınız işte aktif/üretken görevde misiniz?			
52	Sık sık iş değiştirmek ve iş aramak durumunda kalıyor musunuz? (6 aydan kısa süreli iş deneyimleri)			

Not: Eğer işsizse, son çalıştığı dönem için sorgulayın.

EK-11. SOSYAL RİTİM METRİĞİ-II-17-MADDE LİK SÜRÜMÜ (SRM-II-17)**Ad-Soyad:****Tarih:**

			KİŞİ 0=Tek başına 1=Başkaları varken 2=Başkaları aktif olarak katılır iken 3=Başkaları aşırı şekilde tetikleyici iken		
			HAFTANIN GÜNLERİ		
FAALİYET	ZAMAN	Sabah veya Akşam	1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN
Yataktan kalkma	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
Başkasıyla ilk iletişim (yüz yüze ya da telefonla)	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
Sabah içeceği içme	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				

Kahvaltı yapma	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
Dışarıya ilk çıkış	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
İşe, okula, ev işine vb. başlama	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
Öğle yemeği yeme	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
Öğle uykusu uyuma	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
Akşam yemeği yeme	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				

Fiziksel egzersiz	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
Akşam atıştırmalığı	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
Akşam TV haberlerini izleme	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
Başka TV programı izleme	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
FAALİYET A	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
FAALİYET B	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				

Eve dönüş	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				
Yatağa yatış	Erken Kesin erken				
Yapmadıysa işaretleyiniz	Geç Kesin geç				