

Bipolar Bozuklukta Uyku

Sleep in Bipolar Disorder

Necla Keskin, Lut Tamam

Öz

Bipolar bozuklukta hastalığın kendisiyle, kullanılan ilaçlarla, ek tıbbi durumlarla ilişkili olarak ortaya çıkan ya da birincil olarak görülen uyku bozuklukları, yineleme ve depresmelere yol açmakta, artmış tedavi direnci ile ilişkilendirilmektedir. Bipolar bozuklukta uyku kalitesi ötimik dönemler de dahil hastalığın her döneminde etkilenmiştir. Bipolar bozuklukta yapılan uyku çalışmalarında, diğer ruhsal bozukluklarda olduğu gibi özgül bir bulgu saptanmamıştır. Bipolar hastalarda uyku bozuklukları kötü hastalık gidişi, azalmış işlevsellik ve yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir

Anahtar sözcükler: Bipolar bozukluk, uyku, işlevsellik.

Abstract

Sleep disorders can be seen in bipolar disorder primarily or due to bipolar disorder itself, medications used in treatment, comorbid medical illnesses. They cause relapses and recurrences and also are related with treatment resistance. Sleep quality is affected in bipolar disorder even in euthymic episodes. There are no specific findings in sleep studies in bipolar disorder as in other psychiatric disorders. Sleep disorders is associated with poor prognosis, decreased functionality and life quality in bipolar patients.

Key words: Bipolar disorder, sleep, functionality.

BİPOLAR BOZUKLUK (BPB) belli bir düzen olmaksızın yineleyen mani, depresyon ya da karma görünümlü ataklarla giden, bu ataklar arasında kişinin oldukça sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği, kronik seyirli ve ciddi sağaltım gerektiren bir hastalıktır (Işık ve Işık 2013). Geçmişte %1.2 olduğu düşünülen yaygınlık oranı yapılan yeni çalışmalarda daha yüksek saptanmıştır (Kaplan ve ark. 1994). Bipolar spektrum bozuklukları dahil edildiğinde yaygınlık oranı çalışmalara göre değişmekle birlikte %2.8-6.5 düzeyine ulaşmaktadır (Bauer ve Pfennig 2005). Günümüzde oldukça sık görüldüğü bilinen ve yaşamboyu süren bu bozukluğun, teorikte asemptomatik olarak kabul edilen ötimik dönemleri de dahil, işlevsellikte ciddi bozulmaya ve yaşam kalitesinde düşmeye, özkıyım riski nedeniyle de ölüme yol açtığı bilinmektedir (Işık ve Işık 2013).

BPB'nin hem manik hem depresif ataklarında uykunun nicelik ve niteliği ile ilgili değişiklikler sıklıkla görülür. DSM-5'te major depresyon atağı için "neredeyse her gün uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma", mani ya da hipomani ataklar için ise "uyku gereksiniminde azalma" temel ölçütlerindedir (APA 2013). Bipolar hastalarda, uyku örüntüsü sağlıklılardan farklı olmakla birlikte herhangi bir bozukluk için ayırt edici bir özellik gösterilememiştir. Gece sık uyanma, uyku kalitesinde düşme, toplam uyku süresinde azalma ya da artma, gündüz aşırı uykululuk ve kabus sıklıkla bildirilen yakınma-

lardandır (Giglio ve ark. 2009). Duygudurumun düzenlenmesinde temel öneme sahip olduğu bilinen uykunun bipolar ötimik hastalarda bile bozulmuş olduğu bilinmektedir (Ritter ve ark. 2015). BPP'de görülen uyku sorunları tanı ölçütlerinde de belirtildiği gibi hastalığın belirtisi, prodromal bulgusu, ek uyku bozukluklarının, tıbbi hastalıkların sonucu olarak görülebilir ya da kullanılan ilaçların etkisi ile ortaya çıkabilir (Saunders ve ark. 2013, Ritter ve ark. 2015). Nedeni her ne olursa olsun kötü uyku kalitesi, bipolar hastalarda kötü hastalık gidişi, azalmış işlevsellik ve yaşam kalitesi ile ilişkilidir.

Bu yazıda, BPP'de uyku yapısında meydana gelen değişimler, görülen uyku bozuklukları, sık kullanılan ilaçların uyku üzerine etkisi ve uyku kalitesindeki bozulmanın yol açtığı sonuçlar ayrı ayrı ele alınmıştır.

Bipolar Bozuklukta Uykunun Yapısı

Uyku ile ilgili yakınmaların bipolar ve unipolar depresyonda benzer olduğu bilinmektedir (Cuellar ve ark. 2005). Bipolar ve unipolar depresyonda uyku yapısında meydana gelen değişimler ise bazı çalışmalarda benzer, bazılarında ise farklı bulunmuştur.

Ruhsal bozukluklarda uyku değişkenleri en çok depresif bozukluğu olan hastalarda araştırılmıştır. Depresif hastaların %80-85'i uykusuzluktan yakınmaktadır (Aydın 2007). Depresyonda, uyku latansı uzun, REM (Rapid eye movements, hızlı göz hareketleri) latansı kısa, ilk REM dönemi uzun ve yoğun, ilk NREM (non-rapid eye movements, NREM) dönemi ise kısadır ve yavaş dalga uykusu azalmıştır. Yani depresyonda normalde ilk saatlerde fazla olan NREM uykusu azalmış, REM uykusu ise artmıştır (Riemann ve ark. 1994). Uyku yapısındaki bu değişimler kendini, uykuya dalma güçlüğü, yüzeysel uyuma, gece sık ve uzun süreli, sabah ise dinlenmemiş uyanma ve gündüz uykululuk ile gösterir. Psikotik özellikli depresyonda, özkiym eğilimi olan ve yatan hastalarda uyku çalışmalarından elde edilen bulguların (REM latansında kısalma, REM yoğunluğunda artma gibi) daha belirgin olduğu bildiren çalışmalar olduğu gibi klinik şiddetin belirti ve bulguları etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Goetz ve ark. 1991, Hubain ve ark. 1996, Aydın ve Özgen 2001). Psikotik özellikli olan ve olmayan depresyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, uyanıklığın psikotik özellikler gösteren depresyonda klinik şiddete bağlı olarak artmış olduğu, ancak REM latansındaki kısalmanın klinik şiddetten etkilenmediği bildirilmiştir (Stefos ve ark. 1998). Depresyonda REM uykusunda meydana gelen değişimler, nörotransmitter anomalileri ve bozulan sirkadiyen ritmin uykunun iç ritmini bozmasıyla ilişkilendirilmiştir (Aydın ve Özgen 2001).

REM dönemlerinde bölünme gibi değişimlerin bipolar depresyonda unipolar depresyona göre daha belirgin olduğu, tam tersine unipolarlarda, bipolar depresiflere göre uykunun daha fazla bozulmuş olduğu ya da bipolar depresyon ile unipolar depresyon arasında uyku değişkenleri arasında fark olmadığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (Duncan ve ark. 1979, Feinberg ve ark. 1982, Lauer ve ark. 1992). Bipolar I, bipolar II ve unipolar bozukluk tanılı ve depresyon döneminde olan 14'er hastanın uyku elektroensefalografilerinin (EEG) karşılaştırıldığı bir çalışmada, uyku EEG'lerinin benzer olduğu, bipolar I bozukluğu olanlarda gece uyanma sayısının daha fazla ve REM latansı dağılımının farklı olduğu bulunmuştur (Fossion ve ark. 1998). Unipolar major depresyon tanılı 28 ergen hasta ile 35 sağlıklı kontrolün alındığı 7 yıllık bir izlem çalışmasında, izlem sonunda unipolar bozukluğu olanlarda, sonradan BPP tanısı alanlar ve sağlıklı kontrollere göre REM latansı kısa, REM yoğunluğu artmış, özellikle erken dönem

REM uykusu uzun saptanmıştır. BPB tanısı almış olanların ise evre 1 uykusunun daha uzun, evre 4 uykusunun ise kısalmış olduğu bildirilmiştir (Rao ve ark. 2002). Günümüzde bipolar depresyon ile unipolar depresyonda uyku özelliklerinin benzer olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır (Riemann ve ark. 2002).

Aile öyküsü bipolar bozukluk ya da major depresyon açısından pozitif olan sağlıklı kişilerin, aile öyküsü negatif olan sağlıklı bireyler ve major depresyon tanılı hastalarla kıyaslandığı bir çalışmada, bu kişilerin %18'inde depresyon benzeri uyku örüntüsü (azalmış yavaş dalga uykusu ve artmış REM yoğunluğu) saptanmıştır. Bu durum uyku örüntüsündeki değişmelerin, depresyon için biyolojik göstergelerden biri olarak kabul edilebileceğini düşündürmüştür (Lauer ve ark. 1995).

Mani ve hipomanide uykuyu başlatma güçlüğü ön plandadır ve toplam uyku süresindeki azalma belirgindir (Aydın 2007). Hudson ve arkadaşları (1988) manik atakta olan ve ilaç tedavisi almayan 9 hastada, sağlıklı kontrollere göre, uykuda geçirilen toplam sürenin belirgin olarak azaldığını, REM latansının kısa, REM aktivitesi ve REM yoğunluğunun artmış olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada tedavi almayan 6 erkek manik hastada, uyku etkinliğinin az, uyku latansının uzun ve toplam uyku süresinin kısa olduğu, delta uykusu, REM latansı ve REM yoğunluğunda normalden farklılık olmadığı bildirilmiştir (Linkowski ve ark. 1986). Polisomnografik inceleme yapılan 19 manik hastada ise, depresiflerde benzer şekilde, uyku sürekliliğinde bozulma, evre 1 uykusunda artma, REM latansında kısılma ve REM yoğunluğunda artma saptanmıştır (Hudson ve ark. 1992). Özetele manide uyku sürekliliği bozulmuş, derin uyku ve toplam uyku süresi azalmıştır. REM latansı ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Farklı çalışmalarda normalden farklı olmadığı da, depresyonda olduğu gibi kısaldığı da bildirilmiştir (Linkowski ve ark. 1986, Hudson ve ark. 1992). Sonuç olarak maninin uyku yapısı üzerinde belirgin bozukluklara neden olduğu ileri sürülmüş, manide görülen uyku sürekliliğindeki bozulma ve REM uykusu anomalilerinin depresyon ve psikotik depresyonda görülenle benzer bulunması, duygudurum bozukluklarının farklı türlerinin ve psikotik bozuklukların ortak bir patofizyolojik mekanizma temelinde geliştiğini düşündürmüştür (Hudson ve ark. 1988).

REM uykusu ile birlikte rüyaların duygudurum üzerinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Manide görülen rüyaların garip ve olası olmayan içerikte olduğu, manik kayma öncesi ölüm ve yaralanma ile ilgili rüyaların daha sık görüldüğü, depresyon öncesi ise bildirilen rüya sayısının azaldığı bildirilmiştir (Beauchemin ve Hays 1995).

Bipolar hastaların manik, hipomanik ve depresif dönemlerinde olduğu gibi ötimik dönemlerinde de, sağlıklı kontrollere göre uyku sorunlarının devam ettiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Salvatore ve ark. 2008, Brill ve ark. 2011). Bipolar ötimik hastaların, aktigrafik ölçümleri sağlıklı bireylerden farklı, gece uykuları ve uykuya dalma süreleri daha uzun, gün içindeki etkinlik düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Salvatore ve ark. 2008).

Uyku yapısında iyileşme dönemlerinde de devam eden değişimlerin tanıyı desteklemede ve objektif bir fenotip olarak genetik ve biyolojik çalışmalarda yarar sağlayacağı düşünülmektedir (Salvatore ve ark. 2008). 1986 yılında yapılan bir çalışmada, 10 bipolar hasta depresyon döneminin düzelmesi sonrası uyku değişkenleri açısından değerlendirilmiş, gece uyanma sayısı dışında bu hastaların uyku yapıları sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur. Buradan yola çıkan araştırmacılar, uyku değişkenlerinin, unipolar depres-

yondan farklı olarak bipolar depresyonda bir yatkınlık göstergesi olarak kullanımının yarar sağlamayacağı sonucuna ulaşmıştır (Knowles ve ark. 1986). Öte yandan major depresyon ya da BPB açısından ailesel yüklülüğü olup, sağlıklı olan bireylerde yapılan bir çalışmada EEG anomalileri saptanmış, bu bulguların hastalık göstergesi olarak yarar sağlayabileceği bildirilmiştir (Fulton ve ark. 2000). Yine son yıllarda yapılan bir çalışmada yüksek risk taşıyan sağlıklı bireyler, sağlıklı kontroller ve BPB tanılı hastalarla karşılaştırılmış, sağlıklı kontrollere göre diğer iki grubun, yineleyen insomnia ve hipersomnia dönemleri yaşadığı, sirkadiyen ritimdeki kaymalara duyarlılık gösterdiği, sabah uyanma güçlüğünden yakındığı ve uzamış uyku latansları olduğu gösterilmiştir (Ritter ve ark. 2012).

Uzamış gece uykusu, sabah uyanma güçlüğü ve gündüz aşırı uykululuk ile kendini gösteren hipersomnia psikiyatrik bozukluklardan en sık bipolar bozukluk ile birlikte görülmekte ve hastalığın iyileşme döneminde de sürmektedir. Hipesomnia depresyonun anergi, avolüsyon ve psikomotor retardasyon gibi belirtilerini maskeleyebilir (Giglio ve ark. 2009, Kaplan ve ark. 2015). Anergik bipolar depresyonu olan hipersomniak hastaların uyku EEG'sinde, evre 1 uykunun azaldığı, REM latansında kısalma, uyku sürekliliğinde bozulma ve evre 3-4 uykuda azalma olmadığı saptanmıştır (Thase ve ark. 1989). Hipersomniası olan bipolar depresif hastaların narkoleptiklerden farklı olarak gündüz REM uykusu almadıkları ve bu hastalardaki aşırı uykululuğun, uyku ya da REM uykusuna meyilli olmaktan ziyade ilgi kaybı, sosyal geri çekilme, azalmış enerji ve psikomotor retardasyon gibi depresif belirtilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Nofzinger ve ark. 1991).

Uyku çalışmalarıyla, depresyonda tedavi modelinin erken dönemde belirlenebileceği ileri sürülmüştür. REM latansı kısa olanlarda, farmakoterapi ve EKT'nin, orta olanlarda antidepresanların, normal olanlarda da psikoterapinin yararlı olacağı görüşü ağır basmaktadır. Tedavi sonrası REM latansında uzama tedaviye iyi yanıt alınacağına göstergesi olarak kabul edilmektedir ve uyku örüntüsü patolojileri fazla olan olguların tedavi yanıtının kötü olduğu saptanmıştır (Thase ve ark. 1997, Aydın ve Özgen 2001, Aydın 2007). Tedavi ile ortaya çıkan değişimler uygulanan tedavinin ve/veya depresyondaki düzelmenin sonucu olarak ortaya çıkıyor olabilir (Aydın ve Özgen 2001, Aydın 2007). Bu bilgiler ışığında, uyku çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile düzenlenen tedaviye alınacak yanıtın daha iyi olması ve hastalığa bağlı morbiditeyi azaltması beklenebilir.

Bipolar Bozuklukta Uyku Bozuklukları

BPB'de uyku bozuklukları sıklıkla görülür. Uyku bozukluklarından insomnia ile manik atakta, hipersomnia ile ise depresif atakta daha sık karşılaşılır. BPB, BPB'ye eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçların etkisi ikincil uyku bozukluklarına yol açarken, bipolar hastalarda uyku ile ilişkili solunum bozuklukları gibi bazı uyku bozuklukları birincil olarak da ortaya çıkabilir. İnsomnia, sıklıkla yeni manik atakların öncül belirtisi olarak ortaya çıkmaktadır. Manik hastaların %69-99'u azalmış uyku ihtiyacı ve uykuyu başlatma güçlüğünden yakınmaktadır (Harvey ve ark. 2009). Bipolar depresyonda insomnia'nın görülme sıklığı için değişken oranlar saptanmıştır. Uyku sorunu manide %77 görülme oranı ile en sık, depresyonda ise %24 ile altıncı sık prodromal belirti olarak bildirilmiştir (Jackson ve ark. 2003). Yapılan bir çalışmada ötimik bipolar hastalarda insomnia görülme sıklığı %70 saptanmış ve bu hastaların bipolar olmayan insomniaklara göre uyku etkinliği az, uyku ile ilişkili anksiyete düzeyleri fazla, gün içi etkinlik düzeyi düşük

olarak arttığı bulunmuştur. Bir çalışmada lityum tedavisinin uyku uyanıklık döngüsünde gecikmeye yol açtığı gösterilmiştir (Billiard 1987, Aşkan Parlakoğlu ve ark. 2013).

Duygudurum dengeleyici olarak kullanılan bir diğer ilaç grubu olan antiepileptikler bozulmuş olan nöronal uyarılmayı iyon kanalları, reseptörler ve hücre içi uyarım arayolları aracılığıyla düzenleyerek etki gösterirler. Antiepileptik ilaçlarda temel odak gabaerjik-glutamaterjik sistemdir ve bu ilaçlar uyku üzerindeki etkileri açısından kendi aralarında farklılıklar göstermektedir (Yüksel ve ark. 2010). En sık görülen yan etkilerinden biri sedasyon olan antiepileptik ilaçların uyku yapısı üzerinde nasıl ve ne etki gösterdikleri tam olarak bilinmemektedir. Tek antiepileptik ilaç alan epilepsi hastalarının kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, valproik asit kullanan olgularda, uykunun NREM evresinin uzadığı, karbamazepin ve lamotrijinin uyku yapısı üzerinde değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (Legros ve ark. 2003). Başka bir çalışmada karbamazepinin uyku sürekliliğini iyileştirdiği, yavaş dalga uykusunu uzattığı ve REM yoğunluğunu azalttığı saptanmıştır (Riemann ve ark. 1993). Karbamazepinin gün içi uyusukluğu arttırdığı bilinmektedir (Aşkan Parlakoğlu ve ark. 2013). Antiepileptik ilaçlar uykuya dalma süresini kısaltır ve toplam uyku süresini uzatırlar. (Aşkan Parlakoğlu ve ark. 2013).

BPB'de sık kullanılan ilaç gruplarından biri de antipsikotik ilaçlardır. H1 reseptörleri, alfa-adrenerjik reseptörler veya 5HT₂ reseptörleri üzerine olan antagonistik etkileri fazla olan antipsikotik ilaçlar daha fazla sedasyona yol açarlar (Aşkan Parlakoğlu ve ark. 2013). Sedasyon yapıcı etki tipik antipsikotik ilaçlarda daha sık gözlenmekle birlikte atipik antipsikotiklerin de çoğunun sedasyon yaptığı bilinmektedir. İnsomnia yaptığı bilinen antipsikotik ajanlar da mevcuttur (Miller 2004, Aşkan Parlakoğlu ve ark. 2013). Tipik antipsikotiklerden düşük potensli klorpromazin ve mezoridazinin sedasyon yapıcı etkileri, yüksek potensli haloperidol ve flufenazine göre belirgindir. Yüksek potensli bir atipik antipsikotik ilaç olan olanzapinin sedasyon yapıcı etkisi H1 reseptörlerine olan yüksek afinitesi ile ilişkilendirilmiştir. Ketiapinin H1 reseptörlerine afinitesi düşüktür ve antipsikotik etkinlik için yüksek dozlarda kullanılmalıdır. Ketiapinin sedasyon yapıcı etkisi doz ile doğru orantılı olarak artar (Miller 2004). Klozapin tüm antipsikotik ilaçlar arasında en fazla, aripiprazol ise en az sedasyon yapan ilaçtır (Miller 2004, Aşkan Parlakoğlu ve ark. 2013). Risperidon ve olanzapinin 5HT₂ reseptör antagonizması ile yavaş dalga uykusunu ve uyku kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (Miller 2004). Klozapin, olanzapin ve risperidonun toplam uyku süresi ile evre 2 uykusunu arttırdığı, tipik antipsikotiklerden haleperidol, tiyotiksen ve flupentiksolün evre 2 uyku latansını azalttığı ve uyku etkinliğini arttırdığı bilinmektedir (Monti ve Monti 2004). Bipolar depresyonu olan hastalarda ziprasidon kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ziprasidonun REM latansında, yavaş dalga uykusunda, evre 2 uyku süresinde, uyanma sayısında ve uyku etkinliğinde düzelleme sağladığı bildirilmiştir (Baskaran ve ark. 2013). Antipsikotik ilaçlar, etki düzenegisi tam bilinmemekle birlikte, insomniaya da yol açabilir. Olanzapin, risperidon, ketiapin ve klozapin gibi ilaçların 5-HT_{1A} reseptör antagonizması ve dopamin antagonizmasına ikincil huzursuz bacak sendromu belirtilerini ortaya çıkardığı ve bu yolla insomnia yapabileceği düşünülmektedir (Aşkan Parlakoğlu ve ark. 2013).

BPB'de kullanılan başka bir ilaç grubu olan benzodiazepinlerin uyku ve uyanıklık üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Benzodiazepinler, GABA üzerinden etki gösterir ve sedasyona yol açarlar. Benzodiazepinler REM uykusu ve uykunun 3 ve 4. evrelerinin süresini kısaltır ve uyanma eşliğini yükseltirler (Aşkan Parlakoğlu ve ark. 2013).

Bipolar depresyonda tartışmalı olsa da kullanılan antidepresanlar, uyku üzerine etkileri iyi bilinen ilaçlardır. Antidepresanların uyku üzerine etkisi kullanılan ilaç sınıfına ve doza göre değişmektedir. Monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI), amitriptilin dışındaki tüm trisiklik antidepresanlar (TSA), serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve venlafaksin insomniaya, desipramin dışındaki tüm TSA'lar, mirtazapin, nefazodon, maprotilin, mianserin, trazodon ve MAOI'ler sedasyona yol açabilirler. SSRI'lar farklı reseptörler üzerinden etki ederek hem uykusuzluğa hem de gün içinde uyuşukluğa neden olabilir. Tüm MAOI, SSRI'lar, trimipramin dışındaki TSA'lar, venlafaksin, trazodon ve bupropion REM uykusunu baskırlar (Mayers ve Baldwin 2005). Bipolar depresyonda en sık kullanılan ilaç grubu olan SSRI'lar, uyku sürekliliğinde bozulmaya, uykuda periyodik ekstremitte hareketlerinin sıklığında artışa, huzursuz bacak sendromu ve atonizis REM uykusuna yol açar (Aşkan Parlakoğlu ve ark. 2013). BPB'ta, uyku üzerine etkileri SSRI'lar ile benzer olan serotonin noradrenalin geri alım inhibitörlerinden (SNRI) özellikle venlafaksin ve TSA'ların manik kaymaya yol açma riskleri nedeniyle kaçınılması önerilmektedir.

BPB'un gerek depresyon gerekse de mani döneminde uygulanabilen elektrokonvulziz terapinin (EKT) de uykuyu etkilediği bilinmektedir. Majör depresyon tanılı 11 erkek hastada EKT sonrası toplam uyku süresi ve uyku etkinliğinde artma, uyanma sayısında azalma, evre 2 uyku ve REM uykusunda artma, REM latansı ve yoğunluğunda normale dönme olduğu bildirilmiştir (Hoffmann ve ark. 1985). Sonuç olarak bipolar hastalarda uyku sorunları değerlendirilirken kullanılan ilaçların etkisi göz önünde bulundurulmalı, uygulanacak tedavi de buna göre şekillendirilmelidir.

Bipolar Bozuklukta Uyku Kalitesi

BPB'nin her evresinde, hastalığın sebebi ya da sonucu olarak uyku kalitesinde bozulma görülebilmektedir. Kötü uyku kalitesi, sağlıklı kişilerde bilişsel bozulma, kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskinde artış ile ilişkili bulunmuşken, BPB'de azalmış tedavi yanıtı, kötü hastalık gidişi, artmış morbiditeye yol açmakta, işlevsellik ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Saunders ve ark. 2013).

Sağlıklı bireylerde uyku kalitesi, ileri yaş, menopozda olma, yüksek vücut kitle indeksi, tıbbi ektanilar, anksiyete bozuklukları, stres, nikotin ve madde kullanımı ile ilişkili bulunmuş, kişilik özelliklerinin uyku kalitesini etkileyebileceği bildirilmiştir (Saunders ve ark. 2013). Kronik uyku sorunu olan bireylerde psikolojik streslerin daha sık görüldüğü, gün içi etkinlik düzeylerinin düştüğü, daha sık hasta oldukları için sağlık bakımı arayışlarının daha fazla olduğu ve sağlık hizmetlerini daha fazla kullandıkları tespit edilmiştir (Harvey ve ark. 2009). BPB'de uyku kalitesini etkileyen sosyodemografik ve klinik özellikler araştırılmış, çalışmalar arasında farklılıklar olmakla birlikte ötimik bipolar hastalarda uyku kalitesi, kalıntı depresif belirtiler, anksiyete belirtileri, psikotik özellikler, yüksek nörotiklik düzeyi, dürtüsellik, özkıym girişimi öyküsü, hızlı döngülülük, karma özellikli dönemler, son 6 ay içinde yaşanan stresler, çocukluk çağı travma maruziyeti ve antikonvülzan ilaç kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (Sylvia ve ark. 2012, Saunders ve ark. 2013).

BPB'de uyku sorunları yeni hastalık döneminin bir belirtisi olabilir. Azalmış uyku ihtiyacı mani döneminin, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma depresyon döneminin tipik belirtisidir (APA 2013). Ötimik dönemde en sık bildirilen prodromal uyku bozukluklarıdır, toplam uyku süresi gelecek hastalık dönemleri açısından öngördürücü-

dür ve manik dönemde toplam uyku süresi arttıkça tedavi yanıtının arttığı bildirilmiştir (Plante ve ark. 2008).

BPB'de uyku yoksunluğunun manik ya da hipomanik kaymaya yol açtığı bilinmektedir. Ötimik bipolar hastalarda uyku yoksunluğunun manik kaymaya yol açma riski ile ilgili çalışma yapılmamıştır ancak depresif hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda manik/hipomanik kayma riskinin sırasıyla %7 ve %12 olduğu tahmin edilmektedir (Plante ve ark. 2008). Hızlı döngülü bipolar bozukluğu olan bir hastanın karanlıkta yatakta kalma süresi uzatılarak duygudurum belirtilerinde ve uyku düzeninde düzelme sağlandığı, karanlık terapisi uygulanan 16 manik hastanın da manik belirtilerinde daha hızlı düzelme olduğu bildirilmiştir. Uyku sorunlarının depresif ya da manik ataklarınb hangisi ile daha yakından ilişkili olduğu çalışmalar arasında farklılık gösterse de uyku sorunları ve duygudurum değişimleri arasındaki ilişki oldukça açıktır. Sağlıklı kişilerde uyku yoksunluğunun yol açtığı duygudurum değişimleri, bipolar ya da bipolar olmayan kişilerde uykunun düzenlenmesinin, duygudurumda iyileşme sağlayacağını diğer göstergelerindedir (Harvey ve ark. 2009).

Uykunun duygudurum düzenlenmesinin yanısıra öğrenme ve bellek ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Aydın 2007). Uyku yoksunluğunun işlemsel bellek, psikomotor vjilans gibi bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir (Harvey ve ark. 2009). Bipolar hastalarda uyku sorunları ile arttığı gösterilmiş olan bilişsel performans düşüklüğü daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (Brissos ve ark. 2008).

BPB ile birlikte görülen tıbbi hastalıklar ve diğer ruhsal bozukluklar uyku kalitesini bozmakta, kötü uyku kalitesi de ek hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmakta ya da ektanı durumunda mevcut hastalıkların gidişini olumsuz etkilemektedir. BPB kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve tiroid hastalıkları başta olmak üzere pek çok fiziksel hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Obezite bipolar hastalarda kullanılan ilaçlar, fiziksel aktivite azlığı gibi nedenlerle sıklıkla görülür ve diyabet, hipertansiyon ve artrit gibi hastalıkların görülme sıklığını artırır. Uyku yoksunluğunun da hormonal değişiklikler üzerinden iştah, kilo ve insülin direncinde artışa yol açtığı, yeme alışkanlıklarını değiştirdiği, motivasyonu düşürerek günlük etkinlikleri ve egzersiz toleransını azalttığı bildirilmiştir (Harvey ve ark. 2015). Bipolar hastalarda alkol-madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve OUAS gibi birincil uyku bozuklukları gibi uyku kalitesini etkileyen ruhsal bozukluklar da sıklıkla görülmektedir. Uyku sorunlarının dürtüsel ve riskli davranışlar ile özkiym eğilimini arttırdığı gösterilmiştir.

Sonuç

Bipolar hastalarda uyku sorunları, yeni bir duygudurum döneminin tetikleyicisi, erken belirtisi ya da prodromal bulgusu olabileceği gibi, iyileşmekte olan bir dönemin kalıntı belirtisi, hastalığın karakteristik bir bulgusu ya da uyku bozukluğu ektanısının göstergesi olabilir. Yineleme ve depreşmelerde biyolojik bir belirteç olabileceği düşünülen uyku değişikliklerinin ve uyku kalitesini etkileyen faktörlerin bilinmesi ve psikososyal müdahaleler ya da ilaçlarla tedavi edilmesi bipolar hastalarda klinik gidişte iyileşme sağlayarak morbidite ve mortaliteyi azaltacak, işlevselliği dolayısı ile yaşam kalitesini arttıracaktır.

Kaynaklar

Aggarwal R, Baweja R, Saunders EF, Singareddy R (2013) CPAP-induced mania in bipolar disorder: a case report. *Bipolar Disord*, 15:803-807.

- APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM 5). Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Aşkan Parlakoğlu B, Bilici M, Yenel Özbay S (2013) Psikotrop ilaçların uykuyu üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 6:46-52.
- Aydın H (2007) Uykü ve Bozuklukları. Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
- Aydın H, Özgen F (2001) Uykü, yapısı ve işlevi. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry*, 2:79-85.
- Baskaran A, Summers D, Willing SL, Jokic R, Milev R (2013) Sleep architecture in ziprasidone-treated bipolar depression: a pilot study. *Ther Adv Psychopharmacol*, 3:139-149.
- Bastampillai T, Khor LJ, Dhillon R (2011) Complicated management of mania in the setting of undiagnosed obstructive sleep apnea. *J ECT*, 27:15-16.
- Bauer M, Pfennig A (2005) Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*, 46:8-13.
- Beauchemin KM, Hays P (1995) Prevailing mood, mood changes and dreams in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 35:41-49.
- Bellivier F, Geoffroy PA, Etain B, Scott J (2015) Sleep- and circadian rhythm-associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorder. *Expert Opin Ther Targets*, 19:747-763.
- Billiard M (1987) Lithium carbonate: effects on sleep patterns of normal and depressed subjects and its use in sleep-wake pathology. *Pharmacopsychiatry*, 20:195-196.
- Brill S, Penagaluri P, Roberts RJ, Gao Y, El-Mallakh RS (2011) Sleep disturbances in euthymic bipolar patients. *Ann Clin Psychiatry*, 23:113-116.
- Brissos S, Dias VV, Kapczinski F (2008) Cognitive performance and quality of life in bipolar disorder. *Can J Psychiatry*, 53:517-524.
- Cuellar AK, Johnson SL, Winters R (2005) Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clin Psychol Rev*, 25:307-339.
- Duncan WC, Pettigrew KD, Gillin JC (1979) REM architecture changes in bipolar and unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 136:1424-1427.
- Feinberg M, Gillin JC, Carroll BJ, Greden JF, Zis AP (1982) EEG studies of sleep in the diagnosis of depression. *Biol Psychiatry*, 17:305-316.
- Fleming JA, Fleetham JA, Taylor DR, Remick RA (1985) A case report of obstructive sleep apnea in a patient with bipolar affective disorder. *Can J Psychiatry*, 30:437-439.
- Fossion P, Staner L, Dramaix M, Kempnaers C, Kerkhofs M, Hubain P et al (1998) Does sleep EEG data distinguish between UP, BPI or BP/II major depressions? an age and gender controlled study. *J Affect Disord*, 49:181-187.
- Fulton MK, Armitage R, Rush AJ (2000) Sleep electroencephalographic coherence abnormalities in individuals at high risk for depression: a pilot study. *Biol Psychiatry*, 47:618-625.
- Giglio LM, Andrezza AC, Andersen M, Cereser KM, Walz JC, Sterz L et al (2009) Sleep in bipolar patients. *Sleep Breath*, 13:169-173.
- Goetz RR, Puig-Antich J, Dahl RE, Ryan ND, Asnis GM, Rabinovich H et al (1991) EEG sleep of young adults with major depression: a controlled study. *J Affect Disord*, 22:91-100.
- Harvey AG, Talbot LS, Gershon A (2009) Sleep disturbance in bipolar disorder across the lifespan. *Clin Psychol*, 16:256-277.
- Harvey AG, Soehner AM, Kaplan KA, Hein K, Lee J, Kanady J et al (2015) Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*, 83:564-577.
- Hoffmann G, Linkowski P, Kerkhofs M, Desmedt D, Mendlewicz J (1985) Effects of ECT on sleep and CSF biogenic amines in affective illness. *Psychiatry Res*, 16:199-206.
- Hubain P, Van Veenen C, Staner L, Mendlewicz J, Linkowski P (1996) Neuroendocrine and sleep variables in major depressed inpatients: role of severity. *Psychiatry Res*, 63:83-92.
- Hudson JL, Lipinski JF, Frankenburg FR, Grochocinski VJ, Kupfer DJ (1988) Electroencephalographic sleep in mania. *Arch Gen Psychiatry*, 45:267-273.
- Hudson JL, Lipinski JF, Keck PE, Aizley HG, Lukas SE, Rothschild AJ et al (1992) Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 49:378-383.
- İşık E, İşık U (2013). Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Ankara, Rotatıp Kitapevi.
- Jackson A, Cavanagh J, Scott J (2003) A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord*, 74:209-217.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA (1994) Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry Seventh Edition. Baltimore, Lippincott Williams Wilkins.
- Kaplan KA, McGlinchey EL, Soehner A, Gershon A, Talbot LS, Eidelman P et al (2015) Hypersomnia subtypes, sleep and relapse in bipolar disorder. *Psychol Med*, 45:1751-1763.
- Knowles JB, Cairns J, MacLean AW, Delva N, Prowse A, Waldron J et al (1986) The sleep of remitted bipolar depressives: comparison with sex and age-matched controls. *Can J Psychiatry*, 31:295-298.

- Latalova K, Prasko J, Kamaradova D, Grambal A, Havlikova P, Jelenova D et al (2013) Bipolar disorder and sleep problems. *Act Nerv Super Rediviva*, 55:173–183.
- Lauer CJ, Wiegand M, Krieg JC (1992) All-night electroencephalographic sleep and cranial computed tomography in depression. a study of unipolar and bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242:59-68.
- Lauer CJ, Schreiber W, Holsboer F, Krieg JC (1995) In quest of identifying vulnerability markers for psychiatric disorders by all-night polysomnography. *Arch Gen Psychiatry*, 52:145-153.
- Legros B, Bazil CW (2003) Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med*, 4:51-55.
- Linkowski P, Kerkhofs M, Rielaert C, Mendlewicz J (1986) Sleep during mania in manic-depressive males. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 235:339-341.
- Mayers AG, Baldwin DS (2005) Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol*, 20:533-559.
- Miller DD (2004) Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 6:3–7.
- Monti JM, Monti D (2004) Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med Rev*, 8:133-148.
- Nofzinger EA, Thase ME, Reynolds CF 3rd, Himmelhoch JM, Mallinger A, Houck P et al (1991) Hypersomnia in bipolar depression: a comparison with narcolepsy using the multiple sleep latency test. *Am J Psychiatry*, 148:1177-1181.
- Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG (1999) Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *J Clin Psychiatry*, 60:268-276.
- Ohayon MM, Zulley J, Guilleminault C, Smirne S (1999) Prevalence and pathologic associations of sleep paralysis in the general population. *Neurology*, 52:1194-1200.
- Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S (2000) The place of confusional arousals in sleep and mental disorders: findings in a general population sample of 13,057 subjects. *J Nerv Ment Dis*, 188:340-348.
- Plante DT, Winkelman JW (2008) Sleep disturbance in bipolar disorder: therapeutic implications. *Am J Psychiatry*, 165:830-843.
- Rao U, Dahl RE, Ryan ND, Birmaher B, Williamson DE, Rao R, Kaufman J (2002) Heterogeneity in EEG sleep findings in adolescent depression: unipolar versus bipolar clinical course. *J Affect Disord*, 70:273-280.
- Riemann D, Voderholzer U, Berger M (2002) Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression. *Neuropsychobiology*, 45:7-12.
- Riemann D, Schnitzler M, Hohagen F, Berger M (1994) Depression and sleep--the status of current research. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 62:458-478.
- Riemann D, Gann H, Hohagen F, Bahro M, Müller WE, Berger M (1993) The effect of carbamazepine on endocrine and sleep EEG variables in a patient with 48-hour rapid cycling, and healthy controls. *Neuropsychobiology*, 27:163-170.
- Ritter PS, Marx C, Lewtschenko N, Pfeiffer S, Leopold K, Bauer M et al (2012) The characteristics of sleep in patients with manifest bipolar disorder, subjects at high risk of developing the disease and healthy controls. *J Neural Transm*, 119:1173-1184.
- Ritter PS, Höfler M, Wittchen HU, Lieb R, Bauer M, Pfennig A et al (2015) Disturbed sleep as risk factor for the subsequent onset of bipolar disorder--Data from a 10-year prospective-longitudinal study among adolescents and young adults. *J Psychiatr Res*, 68:76-82.
- Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Ip TK, Hermens DF, Scott EM et al (2013) Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *J Affect Disord*, 145:260-263.
- Rosa AR, Comes M, Torrent C, Solè B, Reinares M, Pachiarotti I et al (2013) Biological rhythm disturbance in remitted bipolar patients. *Int J Bipolar Disord*, 13:1-6.
- Salvatore P, Ghidini S, Zita G, De Panfilis C, Lambertino S, Maggini C et al (2008) Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord*, 10:256-265.
- Saunders EF, Novick DM, Fernandez-Mendoza J, Kamali M, Ryan KA, Langenecker SA et al (2013) Sleep quality during euthymia in bipolar disorder: the role of clinical features, personality traits, and stressful life events. *Int J Bipolar Disord*, 13;1:16.
- Stefos G, Staner L, Kerkhofs M, Hubain P, Mendlewicz J, Linkowski P (1998) Shortened REM latency as a psychobiological marker for psychotic depression? An age-, gender-, and polarity-controlled study. *Biol Psychiatry*, 44:1314-1320.
- Thase ME, Himmelhoch JM, Mallinger AG, Jarrett DB, Kupfer DJ (1989) Sleep EEG and DST findings in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 146:329-333.
- Thase ME, Buysse DJ, Frank E, Cherry CR, Cornes CL, Mallinger AG et al (1997) Which depressed patients will respond to interpersonal psychotherapy? The role of abnormal EEG sleep profiles. *Am J Psychiatry*, 154:502-509.
- Yazla E, Bilici M (2013) Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda psikiyatrik bulgular, Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry, 6:19-24.
- Yüksel N (2010). *Temel Psikofarmakoloji*. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği.

Necla Keskin, Çukurova Üniversitesi, Adana; **Lut Tamam**, Çukurova Üniversitesi, Adana.

Yazışma Adresi/Correspondence: Necla Keskin, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Adana, Türkiye. E-mail: neclakeskin@yahoo.com.tr

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

Çevrimiçi adresi / Available online: www.cappsy.org/archives/vol8/no3/

Geliş tarihi/Submission date: 11 Şubat/February 11, 2016 - **Kabul Tarihi/Accepted** 28 Şubat/February 28, 2016
